

บทที่ 2

วิธีการทดลอง

2.1 การศึกษาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอล

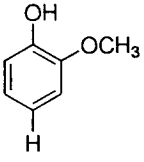
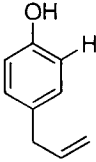
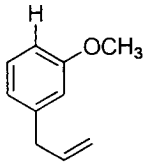
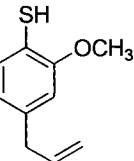
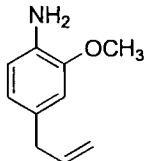
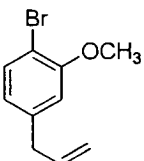
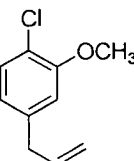
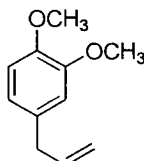
2.1.1 อุปกรณ์และสารเคมี

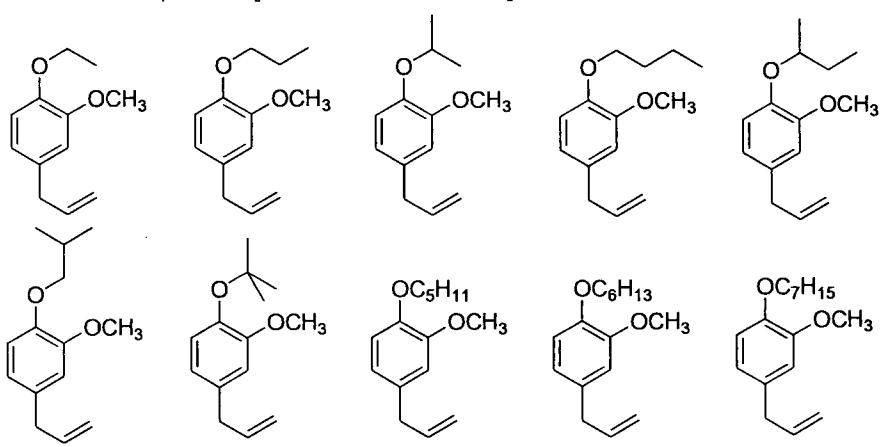
รีเอเจนต์ที่ใช้ซื้อจากบริษัท Fluka AG, MERCK, Aldrich Company Ltd. หรือ Acros Chemical และนำมาใช้โดยไม่ผ่านการทำให้บริสุทธิ์ โดยทำการชั่งด้วยเครื่องชั่งทศนิยม 3 ตำแหน่ง Sartorius ตัวทำละลายชนิด commercial grade ที่ใช้ในการทำโครมาโตกราฟี ได้แก่ เอทิลอะซีเตต เฮกเซน ไดคลอโรมีเทน และเมทานอล จากบริษัท เวชกิจ เคมีภัณฑ์ จำกัด บริษัท ทีทีเค ซายเอนซ์ จำกัด และบริษัท อีดีลมาร์ จำกัดนำมาใช้โดยผ่านการกลั่น ตัวทำละลายชนิด AR grade ที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาจากบริษัท เจที เบเกอร์ จำกัด บริษัท เอซีเอส ซีนอน จำกัด บริษัท เมอร์ค ประเทศไทย จำกัด ได้แก่ เอทิลอะซีเตต เฮกเซน ไดคลอโรมีเทน ไดเอทิลอีเทอร์ เอทานอล เมทานอล นำมาใช้โดยไม่ผ่านการทำให้บริสุทธิ์ สำหรับตัวทำละลายเตตระไฮโดรฟูแรน ทำให้ปราศจากน้ำโดยการกลั่นกับโลหะโซเดียม และเบนซีน และระเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยตัวทำละลายความดันต่ำ Büchi Rotavapor R-124 และ water aspirator model B-490 หรือ diaphragm pump ตั้งปฏิกิริยาด้วยเครื่องกวนสารละลาย/เครื่องให้ความร้อนของ Heidolph และติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินแลย์โครมาโตกราฟี โดยใช้แผ่น Thin Layer Chromatography (TLC) ยี่ห้อ Merck ขนาด 1x5 cm สารที่สังเคราะห์ได้นำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี ด้วยซิลิกาเจล ขนาด 70-230 mesh และขนาด 230-400 mesh (flash column) และพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วย ^1H NMR โดยใช้เครื่อง Varian Mercury-400 plus หรือ Bruker Avance 400 NMR spectrometers โดยกระทำที่ 400 MHz

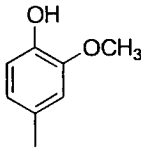
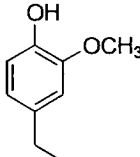
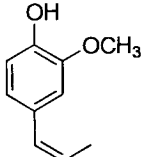
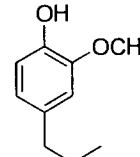
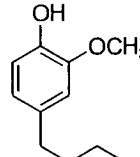
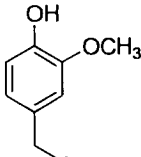
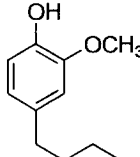
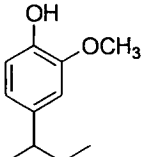
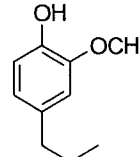
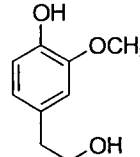
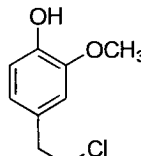
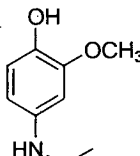
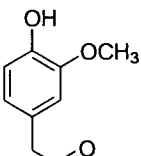
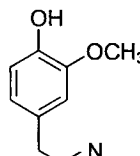
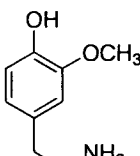
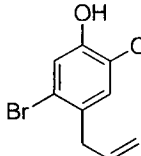
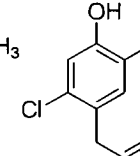
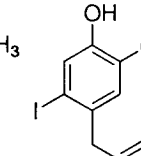
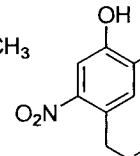
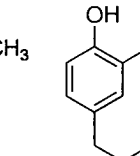
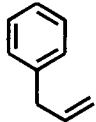
2.1.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอล

ในงานวิจัยนี้ได้ออกแบบและดัดแปลงโครงสร้างอนุพันธ์ของยูจีนอล เพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและฤทธิ์ทางชีวภาพโดยเฉพาะฤทธิ์การเป็นยาสลบในสัตว์น้ำ โดยในขั้นต้นมีรายละเอียดแผนการออกแบบการสังเคราะห์ แสดงดังตาราง 2.1 โดยงานในส่วนนี้ดำเนินการโดย ดร. จตุรงค์ สุภาพพร้อม และ ดร. อัญชลี สิริกุลขจร ณ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนครสวรรค์ อย่างไรก็ตาม ในงานวิจัยนี้ไม่ได้ทำการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ตามที่ได้เสนอไว้ทั้งหมด เนื่องจากมีการปรับลดจำนวนชนิดสารเป้าหมายลง ซึ่งเป็นการพิจารณาร่วมกันระหว่างผู้วิจัย และผู้ทรงคุณวุฒิของสกว. และได้รับความเห็นชอบแล้ว ซึ่งจะได้กล่าวรายละเอียดในบทที่ 3 เรื่องผลการทดลองและวิเคราะห์ผลการทดลอง

ตาราง 2.1 แนวทางการออกแบบอนุพันธ์ของยูจีนอลที่วางแผนจะสังเคราะห์ในงานวิจัยนี้

ลำดับ	แนวทางการออกแบบ
1	การแทนที่หมู่แทนที่ต่างๆ ในยูจีนอลด้วยไฮโดรเจน วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาถึงความสำคัญของหมู่แทนที่ต่างๆ ที่อาจจะเป็น active site ต่อฤทธิ์การเป็นยาสลบในสัตว์น้ำเบื้องต้น ดังแสดงโครงสร้าง การสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอลนี้เริ่มจากสารตั้งต้นประเภทฟีนอลหรือไพโรแคทีคอล ด้วยการแทนที่หมู่แทนที่ต่างๆ ด้วยไฮโดรเจน ผลการทดสอบนี้ จะนำไปใช้ประกอบการพิจารณาการออกแบบโครงสร้างในการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ตัวอื่นๆ ต่อไป 
2	การสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอล โดยแทนที่หมู่ไฮดรอกซีด้วยหมู่อะมิโน หรือซัลไฟด์ วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาผลของหมู่แทนที่ที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจน (H-bond donor) ได้ เช่นเดียวกับหมู่ไฮดรอกซี เช่น หมู่อะมิโน (เริ่มจากอะนิลีน) หมู่ไทออล (เริ่มจากไทโอฟีนอล) เป็นต้น โดยยังคงหมู่แอลลิลและเมทอกซีภายในโมเลกุลไว้ ดังแสดงโครงสร้าง การสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอลนี้ใช้สารตั้งต้นชนิดอื่นๆ เริ่มจากอะนิลีน หรือเริ่มจากไทโอฟีนอล 
3	การสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอล โดยแทนที่หมู่ไฮดรอกซีด้วยหมู่เมทอกซี คลอโรหรือโบรม วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาผลของหมู่แทนที่ที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจน (H-bond acceptor) ได้ เช่นเดียวกับหมู่ไฮดรอกซี เช่น หมู่เมทอกซี (เริ่มจากไพโรแคทีคอล) หมู่คลอโร โบรม (เริ่มจากแฮโลเบนซีน) เป็นต้น โดยยังคงหมู่แอลลิลและเมทอกซีภายในโมเลกุลไว้ ดังแสดงโครงสร้าง การสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอลนี้ใช้สารตั้งต้นชนิดอื่นๆ เริ่มจากไพโรแคทีคอล หรือเริ่มจากแฮโลเบนซีน 

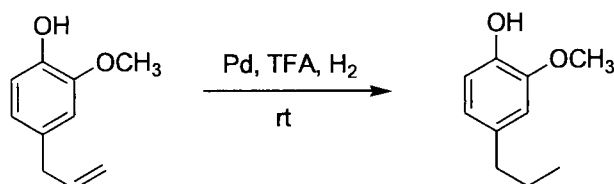
ลำดับ	แนวทางการออกแบบ
4	การสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอล โดยแทนที่หมู่ไฮดรอกซีด้วยหมู่แอลคอกซี วัตถุประสงค์ : เป็นการเปลี่ยนไฮโดรเจนของหมู่ไฮดรอกซีให้เป็นหมู่ไฮโดรคาร์บอนที่มีขนาดยาวขึ้นเพื่อเพิ่มความเป็นไฮโดรโฟบิกในโมเลกุล เช่น หมู่เมทิล เอทิล โพรพิล บิวทิล จนถึงเฮปทิล เพื่อศึกษาว่าหมู่แทนที่แบบไฮโดรโฟบิกจะมีผลต่อฤทธิ์การสลายอย่างไร ดังแสดงโครงสร้าง การสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอลนี้เริ่มจากสารตั้งต้นยูจีนอล 
5	การสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอล โดยแทนที่หมู่เมทอกซีด้วยหมู่ต่างๆ วัตถุประสงค์ : เป็นการแทนที่หมู่เมทอกซีด้วยหมู่ที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนได้ เช่น หมู่อะมิโน และ/หรือสายโซ่คาร์บอนที่มีขนาดยาวขึ้น เช่น หมู่เอทิล เพื่อศึกษาว่าหมู่แทนที่แบบให้พันธะไฮโดรเจนหรือไฮโดรโฟบิกจะมีผลต่อฤทธิ์การสลายอย่างไร ดังแสดงโครงสร้าง การสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอลนี้ใช้สารตั้งต้นชนิดอื่นๆ เริ่มจากอนุพันธ์ของฟีนอล หรือแอลลิลฟีนอล 
6	การสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอล โดยแทนที่หมู่แอลลิล วัตถุประสงค์ : เป็นการแทนที่หมู่แอลลิลให้เป็นหมู่ไฮโดรโฟบิกชนิดอื่นๆ เช่น หมู่เมทิล เอทิล โพรพิล ไอโซโพรพิล บิวทิล เซค-บิวทิล เทอร์เชียรีบิวทิล เป็นต้น รวมทั้งหมู่ที่มีโครงสร้างและความยาวพันธะคล้ายกับหมู่แอลลิล เช่น methylene carbonyl, methylene imine เพื่อศึกษาว่าหมู่แทนที่แบบใดจะมีผลต่อฤทธิ์การสลายอย่างไรดังแสดงโครงสร้าง การสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอลนี้ใช้สารตั้งต้นชนิดอื่นๆ เริ่มจากอนุพันธ์ของฟีนอล ไพโรแคทีคอล หรือยูจีนอล

ลำดับ	แนวทางการออกแบบ
6	              
7	การสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอล โดยการนำยูจีนอลมาทำปฏิกิริยาต่างๆ วัตถุประสงค์ : เป็นการให้ยูจีนอลเป็นสารตั้งต้น แล้วนำมาทำปฏิกิริยาขั้นตอนเดียว เช่น แอลคิเลชัน แอลคิลเลชัน หรือออกซิเดชัน เป็นต้น เพื่อให้ได้อนุพันธ์ของยูจีนอลแบบต่างๆ ดังแสดงโครงสร้าง     
8	การสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอล โดยการปรับปรุงโครงสร้างหลายตำแหน่งพร้อมกัน วัตถุประสงค์ : เป็นการออกแบบการปรับโครงสร้างหลายตำแหน่ง เช่น บริเวณที่เป็นหมู่ไฮดรอกซี หรือบริเวณที่เป็นหมู่แอลคิล ซึ่งการออกแบบในหัวข้อนี้ จะขึ้นอยู่กับข้อมูลผลการทดลองฤทธิ์ในการสลับปลาของอนุพันธ์ทั้งหมด 
	รวมสารที่คาดว่าจะเตรียมได้ทั้งหมดประมาณ 44 ชนิด

สำหรับขั้นตอนการสังเคราะห์นั้นจะไม่มีลำดับที่แน่นอน ขึ้นอยู่กับความยากง่ายของโครงสร้างโมเลกุล โดยการสังเคราะห์จะอ้างอิงจากเอกสารอ้างอิงต่างๆ โดยการสังเคราะห์เพื่อให้ได้มาซึ่งสารผลิตภัณฑ์นั้น จะสังเคราะห์ในระดับ gram-scale อย่างน้อยประมาณ 2-4 กรัม เพื่อนำไปใช้ในการเตรียมสูตรละลายให้มีความเข้มข้นอยู่ที่ 40000 ppm ตามที่ฝ่ายทดสอบฤทธิ์ในสัตว์น้ำต้องการ โดยมีรายละเอียดการสังเคราะห์ที่ได้ดำเนินการ ดังนี้

การสังเคราะห์ 2-methoxy-4-propylphenol (PMP) โดยใช้ปฏิกิริยา hydrogenation

Product Code: P4



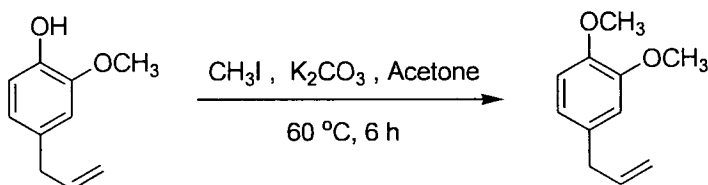
ที่มา ; Judy L. Bolton, Ellen Comeau and Vesna Vukomanovic, The influence of 4-alkyl substituents on the formation and reactivity of 2-methoxy-quinone methides: evidence that extended π -conjugation dramatically stabilizes the quinone methide formed from eugenol, *Chemico-Biological Interactions*, 1995, 95, 279-290.

ชั่ง Eugenol 3.28 g (20 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 50 mL ละลายด้วย ethanol 30 mL จากนั้นเติม Palladium on activated carbon 0.23 g (10 mmol) และค่อยๆ หยด Trifluoroacetic acid 0.3 mL เป็นเวลา 5 นาที นำไปคนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็กที่อุณหภูมิห้อง ภายใต้บรรยากาศ H_2 เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นติดตามผลของปฏิกิริยาด้วย TLC โดยใช้ ethyl acetate และ hexane ในอัตราส่วน 1 ต่อ 3 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่าเกิดสารผลิตภัณฑ์ใหม่ขึ้น หลังจากนั้นนำมารองผ่าน celite และล้างด้วยน้ำกลั่น จากนั้นนำสารละลายที่ได้มาสกัดด้วย ethyl acetate 20 mL จำนวน 3 ครั้ง เก็บชั้น ethyl acetate นำมาทำเจนน้าด้วย sodium sulfate anhydrous นำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยตัวทำละลายแบบลดความดัน แล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟีโดยใช้ ethyl acetate และ hexane ในอัตราส่วน 1 ต่อ 3 เป็นเฟสเคลื่อนที่ เก็บสารละลายที่ R_f เท่ากับ 0.71 นำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลาย และทำให้แห้งด้วยเครื่องปั๊มสุญญากาศ ผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็น 2-methoxy-4-propylphenol (PMP) มีลักษณะเป็นของเหลวหนืด สีเหลืองเข้ม น้ำหนัก 2.72 g (82.1% yield)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 0.95 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.63 (sextet, $J=7.4$ Hz, 2H, CH_2), 2.54 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2 benzyl), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 6.70 (d, $J=4.0$ Hz, 2H, Ar-H), 6.87 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Ar-H)

การสังเคราะห์ 4-allyl-1,2-dimethoxybenzene (methyleugenol) ด้วยปฏิกิริยา methylation

Product Code: P5

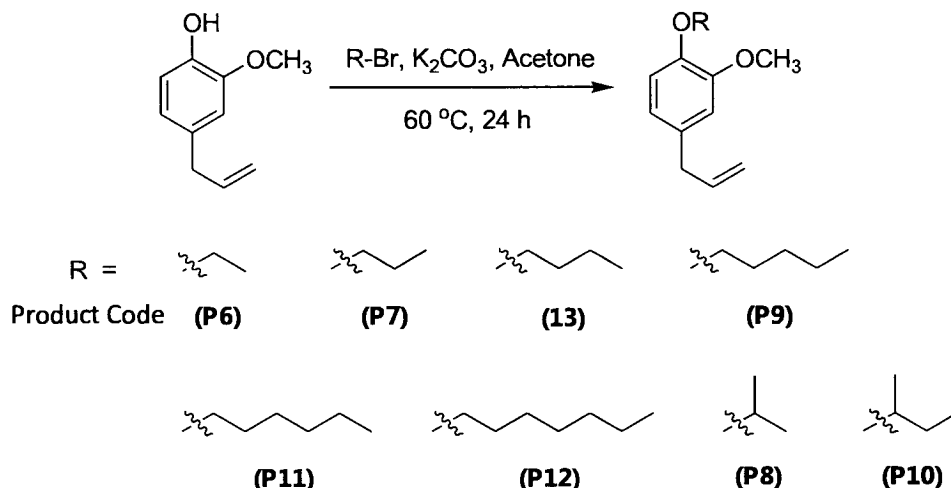


ที่มา ; Vyas, G. N.; Shah, N. M. *Org. Synth.*, Collect. Vol. IV 1963, 836.

ชั่ง K_2CO_3 4.14 g (30 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 50 mL ละลายด้วย acetone 50 mL หลังจากนั้นเติม eugenol 3.28 g (20 mmol) และ methyl iodide 7.09 g (50 mmol) นำไปคนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็กที่อุณหภูมิ 60 °C เป็นเวลา 6 ชั่วโมง จากนั้นติดตามผลของปฏิกิริยาด้วย TLC โดยใช้ ethyl acetate และ hexane ในอัตราส่วน 1 ต่อ 6 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่าเกิดสารผลิตภัณฑ์ใหม่ขึ้น หลังจากนั้นเติมน้ำกลั่น 20 mL แล้วสกัดสารละลายที่ได้ด้วย ethyl acetate 20 mL จำนวน 3 ครั้ง เก็บชั้นตัวทำละลายอินทรีย์นำมาทำให้น้ำด้วย sodium sulfate anhydrous นำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยตัวทำละลายแบบลดความดัน แล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟีโดยใช้ ethyl acetate และ hexane ในอัตราส่วน 1 ต่อ 6 เป็นเฟสเคลื่อนที่ เก็บสารละลายที่ R_f เท่ากับ 0.57 นำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลาย และทำให้แห้งด้วยเครื่องปั๊มสุญญากาศ ผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็น 4-allyl-1,2-dimethoxybenzene มีลักษณะเป็นของเหลวหนืด สีเหลืองเข้ม น้ำหนัก 3.19 g (89.7% yield)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):) δ_H 3.33 (d, $J=6.6$ Hz, 2H, CH_2 methylene), 3.85 (s, 3H, OCH_3 methyl), 3.86 (s, 3H, OCH_3 methyl), 5.07 (m, 1H, *cis*-CH terminal alkene), 5.12 (q, $J=3.5, 1.6$ Hz, 1H, *trans*-CH terminal alkene), 5.96 (m, 1H, CH alkenyl), 6.70 (d, $J=4.0$ Hz, 2H, Ar-H), 6.90 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Ar-H)

การสังเคราะห์ eugenol derivatives ด้วยปฏิกิริยา O-alkylation ตามแนวทางการสังเคราะห์ข้อที่ 4



ที่มา; 1. Xiuli Bu, Huanwang Jing, Li Wang, Tao Chang, Lili Jin and Yongmin Liang, Organic base catalyzed O-alkylation of phenols under solvent-free condition, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2006**, 259, 121-124.

2. C F. H. Allen and J. W. Gates, *Organic Synthesis*, Coll. Vol. 3, 418 **1955**: Vol. 25, p. 49.

การสังเคราะห์ 4-allyl-1-ethoxy-2-methoxybenzene (ethyleugenol)

Product Code: P6

ซึ่ง K_2CO_3 4.14 g (30 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 50 mL ละลายด้วย acetone 50 mL หลังจากนั้นเติม eugenol 3.28 g (20 mmol) และ ethyl bromide 7.09 g (50 mmol) นำไปคนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็กที่อุณหภูมิ $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นติดตามผลของปฏิกิริยาด้วย TLC โดยใช้ ethyl acetate และ hexane ในอัตราส่วน 1 ต่อ 8 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่าเกิดสารผลิตภัณฑ์ใหม่ขึ้น หลังจากนั้นเติมน้ำกลั่น 20 mL แล้วสกัดสารละลายที่ได้ด้วย ethyl acetate 20 mL จำนวน 3 ครั้ง เก็บชั้น ethyl acetate นำมากำจัดน้ำด้วย sodium sulfate anhydrous นำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยตัวทำละลายแบบลดความดัน แล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟีโดยใช้ ethyl acetate และ hexane ในอัตราส่วน 1 ต่อ 8 เป็นเฟสเคลื่อนที่ เก็บสารละลายที่ R_f เท่ากับ 0.69 นำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลาย และทำให้แห้งด้วยเครื่องปั๊มสุญญากาศ ผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็นอนุพันธ์ของยูจีนอล มีลักษณะเป็นของเหลวหนืด สีเหลืองเข้ม น้ำหนัก 4.20 g (54.7% yield)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1.44 (t, $J=6.8$ Hz, 3H, CH_3 ethyl), 3.33 (d, $J=6.6$ Hz, 2H, CH_2 methylene), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.06 (q, $J=14.1, 7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 5.07 (m, 1H, *cis*-CH terminal alkene), 5.12 (q, $J=3.5, 1.6$ Hz, 1H, *trans*-CH terminal alkene), 5.97 (m, 1H, CH alkenyl), 6.70 (d, $J=4$ Hz, 2H, Ar-H), 6.90 (d, $J=4$ Hz, 1H, Ar-H)

การสังเคราะห์ 4-allyl-2-methoxy-1-propoxybenzene (propyleugenol)

Product Code: P7

วิธีการสังเคราะห์ทำในลักษณะเดียวกันกับสารผลิตภัณฑ์ P6

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1.03 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH_3 propyl), 1.85 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.33 (d, $J=6.6$ Hz, 2H, CH_2 methylene), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (t, $J=6.8$ Hz, 2H, OCH_2), 5.07 (m, 1H, *cis*-CH terminal alkene), 5.12 (q, $J=3.5, 1.6$ Hz, 1H, *trans*-CH terminal alkene), 5.95 (m, 1H, CH alkenyl), 6.80 (d, $J=4.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.21 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Ar-H), $R_f = 0.68$

การสังเคราะห์ 4-allyl-1-butoxy-2-methoxybenzene (butyleugenol)

Product Code: P13

วิธีการสังเคราะห์ทำในลักษณะเดียวกันกับสารผลิตภัณฑ์ P6

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 0.97 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, CH_3 butyl), 1.48 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.81 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 3.34 (d, $J=6.5$ Hz, 2H, CH_2 methylene), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (t, $J=6.8$ Hz, 2H, OCH_2), 5.07 (m, 1H, *cis*-CH terminal alkene), 5.12 (q, $J=3.5, 1.6$ Hz, 1H, *trans*-CH terminal alkene), 5.94 (m, 1H, CH alkenyl), 6.71 (d, $J=4.0$ Hz, 2H, Ar-H), 6.83 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Ar-H), $R_f = 0.90$

การสังเคราะห์ 4-allyl-2-methoxy-1-pentoxybenzene (pentyleugenol)

Product Code: P9

วิธีการสังเคราะห์ทำในลักษณะเดียวกันกับสารผลิตภัณฑ์ P6

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 0.93 (t, $J=6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.38 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.43 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 1.82 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.33 (d, $J=6.6$ Hz, 2H, CH_2 methylene), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (t, $J=6.8$ Hz, 2H, OCH_2), 5.05 (m, 1H, *cis*-CH terminal alkene), 5.12 (q, $J=3.5, 1.6$ Hz, 1H, *trans*-CH terminal alkene), 5.96 (m, 1H, CH alkenyl), 6.70 (d, $J=4.0$ Hz, 2H, Ar-H), 6.82 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Ar-H), $R_f = 0.70$

การสังเคราะห์ 4-allyl-1-hexyloxy-2-methoxybenzene (hexyleugenol)

Product Code: P11

วิธีการสังเคราะห์ทำในลักษณะเดียวกันกับสารผลิตภัณฑ์ P6

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 0.89 (t, $J=6.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.32 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.44 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 1.61 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.81 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.32 (d, $J=6.6$ Hz, 2H, CH_2 methylene), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (t, $J=6.9$ Hz, 2H, OCH_2), 5.05 (m, 1H, *cis*-CH terminal alkene), 5.12

(q, $J=3.5, 1.6$ Hz, 1H, *trans*-CH terminal alkene), 5.96 (m, 1H, CH alkenyl), 6.70 (d, $J=4.0$ Hz, 2H, Ar-H), 6.82 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Ar-H), $R_f = 0.70$

การสังเคราะห์ 4-allyl-1-heptyloxy-2-methoxybenzene (heptyleugenol)

Product Code: P12

วิธีการสังเคราะห์ทำในลักษณะเดียวกันกับสารผลิตภัณฑ์ P6

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 0.88 (t, $J=6.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.33 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.34 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 1.46 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.81 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.83 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.33 (d, $J=6.6$ Hz, 2H, CH_2 methylene), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (t, $J=6.9$ Hz, 2H, OCH_2), 5.05 (m, 1H, *cis*-CH terminal alkene), 5.12 (q, $J=3.5, 1.6$ Hz, 1H, *trans*-CH terminal alkene), 5.95 (m, 1H, CH alkenyl), 6.70 (d, $J=4.0$ Hz, 2H, Ar-H), 6.82 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Ar-H), $R_f = 0.90$

การสังเคราะห์ 4-allyl-1-isopropoxy-2-methoxybenzene (isopropyleugenol)

Product Code: P8

วิธีการสังเคราะห์ทำในลักษณะเดียวกันกับสารผลิตภัณฑ์ P6

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1.35 (d, $J=6.0$ Hz, 3H, CH_3 isopropyl), 1.36 (d, $J=6.0$ Hz, 3H, CH_3 isopropyl), 3.33 (d, $J=6.6$ Hz, 2H, CH_2 methylene), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 4.47 (m, 1H, OCH alkyne), 5.07 (m, 1H, *cis*-CH terminal alkene), 5.11 (q, $J=3.5, 1.6$ Hz, 1H, *trans*-CH terminal alkene), 5.96 (m, 1H, CH alkenyl), 6.71 (d, $J=4.0$ Hz, 2H, Ar-H), 6.83 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Ar-H), $R_f = 0.71$

การสังเคราะห์ 4-allyl-1-isobutoxy-2-methoxybenzene (sec-butyleugenol)

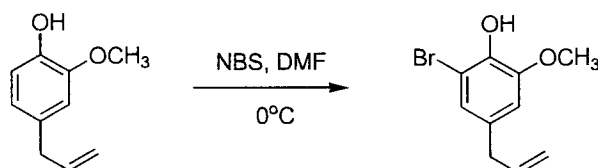
Product Code: P10

วิธีการสังเคราะห์ทำในลักษณะเดียวกันกับสารผลิตภัณฑ์ P6

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 0.99 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH_3 isobutyl), 1.30 (t, $J=6.1$ Hz, 3H, CH_3 sec-butyl), 1.62 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.33 (d, $J=6.6$ Hz, 2H, CH_2 methylene), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 4.23 (m, 1H, OCH alkyne), 5.06 (m, 1H, *cis*-CH terminal alkene), 5.11 (q, $J=3.5, 1.6$ Hz, 1H, *trans*-CH terminal alkene), 5.98 (m, 1H, CH alkenyl), 6.71 (d, $J=4.0$ Hz, 2H, Ar-H), 6.83 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, Ar-H), $R_f = 0.69$

การสังเคราะห์ 4-allyl-2-bromo-6-methoxyphenol

Product Code: P24



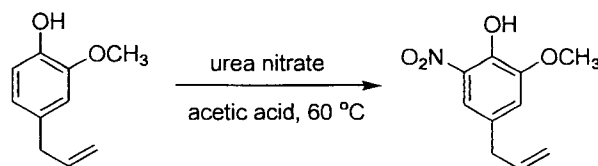
ที่มา; Bovonsombat, P.; Ali, R.; Khan, C.; Leykajarakul, J.; Pla-on, K.; Aphimanchindakul, S.; Pungcharoenpong, N.; Timsuea, N.; Arunrat, A.; Punpongjareorn, N. Facile *p*-toluenesulfonic acid-promoted *para*-selective monobromination and chlorination of phenol and analogues. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 6928-6935.

ละลายยูจีนอล 0.77 mL (5.00 mmol) ใน DMF 5 mL คนบนอ่างน้ำแข็งด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็ก และละลาย *N*-Bromosuccinimide (NBS) 1.0675 g (5.99 mmol) ใน DMF 10 mL จากนั้นค่อยๆ เติมสารละลายที่ได้ลงในสารละลายยูจีนอลที่อุณหภูมิ 0°C ทำการคนสารละลายเป็นเวลา 1 ชั่วโมง จากนั้นเติมน้ำกลั่น 10 mL และสกัดด้วย dichloromethane (CH_2Cl_2) (20 mLx3) และระเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยตัวทำละลายภายใต้สภาวะสุญญากาศ นำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟีแบบคอลัมน์โดยใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างเอทิลอะซิเตตและเฮกเซน (EtOAc : Hexane) ในอัตราส่วน 1 ต่อ 6 จะได้สารผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะเป็นของเหลวใสสีเหลืองอ่อน (47.7 % yield)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 3.26 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 5.05 (m, 2H, CH_2 terminal), 5.89 (m, 1H, CH), 6.61 (d, $J=1.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.90 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Ar-H)

การสังเคราะห์ 4-allyl-2-nitro-6-methoxyphenol

Product Code: P25



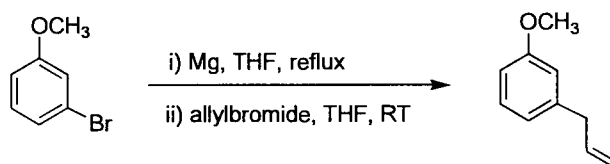
ที่มา; 1) Sudarma, I. M., Ulfa, M. and Sarkono, Chemical transformation of eugenol isolated from clove oil to 4-allyl-2-methoxy-6-sulfonicphenol and 4-allyl-2-methoxy-6-aminophenol, *Indo. J. Chem.*, **2009**, 9(2), 267-270. 2) Nitin, S.N.; Mayur, J.B.; Sachin, R.J.; Bhalchandra, M.B. Ultrasound promoted regioselective nitration of phenols using dilute nitric acid in the presence of phase transfer catalyst. *Ultrasonics Sonochemistry*, **2007**, 14, 41-45.

ซังยูเรียไนเตรต (Urea nitrate) 0.20 g (1.63 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 250 mL ละลายด้วยกรดอะซิติก 50 mL คนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็กที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 30 นาที และเติมยูจีนอลลงไป 0.10 mL (0.65 mmol) คนและให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 60°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง หลังจากนั้นเทสารผสมลงในน้ำเย็น นำมาปรับ pH ด้วย NaHCO_3 ให้ได้ pH ประมาณ 7-8 และสกัดด้วย CH_2Cl_2 (20 mLx3) นำไประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยตัวทำละลายภายใต้สภาวะสุญญากาศ แล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟีแบบคอลัมน์ ใช้ระบบตัวทำละลายเป็นสารผสมระหว่างเอทิลอะซิเตตและเฮกเซน (EtOAc : Hexane) ในอัตราส่วน 1 ต่อ 6 เป็นเฟสเคลื่อนที่ จะได้สารผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะเป็นของเหลวใสสีเหลืองอ่อน (47.9 % yield)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 3.36 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, CH_2), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 5.13 (m, 2H, CH_2 terminal), 5.90 (m, 1H, CH), 6.95 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.751 (s, 1H, Ar-H)

การสังเคราะห์ 3-allylanisole

Product Code: P26



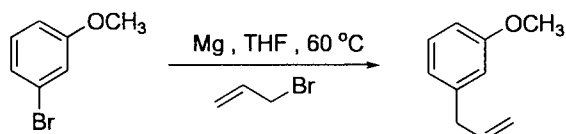
ที่มา; Cheng, X.; Prehm, M.; Kumar, D.M.; Kain, J.; Baumeister, U.; Diele, S.; Leine, D.; Blume, A.; Tschierske, C. Calamitic Bolaamphiphiles with (Semi) Perfluorinated Lateral Chains: Polyphilic Block Molecules with New Liquid Crystalline Phase Structures. *Journal of American Chemical Society*. 2003, 125, 10977-10996.

ซังแมกนีเซียม (Mg) 0.43g (18 mmol) ลงไปในขวดก้นกลมขนาด 50 mL ละลายด้วย tetrahydrofuran (THF) anhydrous 10 mL และหยด 3-bromoanisole 2.80 g (15 mmol) นำไปคนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็กที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 15 นาที หลังจากนั้นเติมเกล็ดไฮโดรเจน และให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 60°C ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนเป็นเวลา 5 ชั่วโมง หลังจากนั้นลดอุณหภูมิลงมาที่อุณหภูมิห้องแล้วค่อยๆ หยด allyl bromide 2.17 mL (18 mmol) นำสารผสมไปคนต่อภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนเป็นเวลา 6 ชั่วโมง หลังจากนั้นติดตามผลของปฏิกิริยาด้วย TLC โดยเอทิลอะซิเตตและเฮกเซนในอัตราส่วน 1 ต่อ 8 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่าเกิดสารผลิตภัณฑ์ขึ้น จากนั้นนำสารละลายที่ได้มาสกัดด้วยเอทิลอะซิเตต (20 mLx3) เก็บชั้นเอทิลอะซิเตตนำมากำจัดน้ำด้วย Sodium sulfate anhydrous นำสารละลายที่ได้ ไประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยตัวทำละลายแบบลดความดัน แล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography โดยใช้ตัวทำละลาย hexane 100% เป็นเฟสเคลื่อนที่ จะได้สารผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะเป็นของเหลวใส (64.1 % yield)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 3.40 (d, $J=6.7$ Hz, H, CH_2), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 5.10 (m, 1H, *cis*-CH terminal alkene), 5.11 (q, $J=2.8, 1.7$ Hz, 1H, *trans*-CH terminal alkene), 5.61 (m, 1H, CH alkenyl), 6.78 (d, $J=5.4$ Hz, 2H, Ar-H), 6.82 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.24 (t, $J=8.5, 16.4$ Hz, 1H, Ar-H)

การสังเคราะห์ 3-allylanisole

Product Code: P27

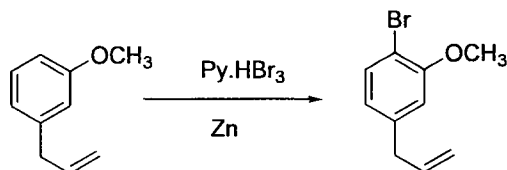


ซึ่ง Mg 0.44 กรัม (15 mmol) และ I_2 ใส่ในขวดกันกลม ใส่อากาศออกด้วยเครื่องดูดอากาศและทำให้อิ่มตัวด้วยบรรยากาศไนโตรเจน เติมน้ำ dry tetrahydrofuran (THF) 10 mL และ 3-bromoanisole 1.98 mL (12 mmol) นำไปคนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็กที่อุณหภูมิ 60°C เป็นเวลา 3 ชั่วโมง จากนั้นเติมน้ำ Allyl Bromide 1.56 mL (18 mmol) คนสารต่อเป็นเวลา 24 ชั่วโมง ติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC หลังจากสารตั้งต้นหมดแล้ว สกัดด้วยเอทิลอะซีเตต (20 mL $\times$ 3) นำชิ้นตัวทำละลายอินทรีย์มาระเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยตัวทำละลายภายใต้สภาวะสุญญากาศแล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์โดยวิธีโครมาโตกราฟีแบบคอลัมน์ โดยใช้ระบบตัวทำละลายเป็น Hexane จะได้ผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะเป็นสารละลายใสไม่มีสี (1.22 g, 54.9% yield)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ_{H} 3.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2 benzylic), 3.84 (s, 3H, OCH_3 methyl), 5.16 (m, 1H, *cis*-CH terminal alkene), 5.20 (dd, $J=3.5, 1.6$ Hz, 1H, *trans*-CH terminal alkene), 6.04 (m, 1H, CH alkenyl), 6.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH aromatic), 7.14 (s, 1H, ArH), 7.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, ArH), 7.32 (d, $J = 8.78$ Hz, 1H, ArH)

การสังเคราะห์ 4-allyl-1-bromo-2-methoxybenzene

Product Code: P28



ที่มา ; Farouk S.E., Steve F.C., Rebecca L.B., Antimicrobial neolignans of sassafras randaiense roots. *Journal of natural products*, 1983, 46, 493-498.

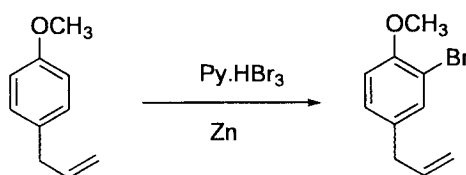
การเตรียม Pyridinium hydrobromide perbromide (PHP) เริ่มจากผสม pyridine (0.05 mol), hydrobromic acid (0.05 mol) และ bromine (0.1 mol) ในขวดก้นกลมและคนในอ่างน้ำแข็ง จากนั้นนำไปกรองและทำให้แห้งภายใต้สุญญากาศจะได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีแดงนำไปใช้ในปฏิกิริยา

ซึ่ง PHP ($\text{Py} \cdot \text{HBr}_3$) ที่เตรียมขึ้นเอง 0.77 กรัม (3 mmol) ใส่ในขวดก้นกลม ละลาย 3-allylanisole 0.3 g (2 mmol) ด้วย CH_3COOH 6 mL ทำการผสมแล้วคนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็กที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 4 ชั่วโมง และทำการเติมกรดอะซิติก 1 mL คนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็กที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง หลังจากนั้นทำการเติม toluene 20 mL และปรับ pH ด้วย NaHCO_3 ให้ได้ pH ~ 7-8 จากนั้นทำการสกัดด้วยน้ำ (25 mLx3) นำชั้นตัวทำละลายอินทรีย์ มาระเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยตัวทำละลายภายใต้สุญญากาศจะได้น้ำมันสีเหลือง จากนั้นนำน้ำมันสีเหลืองมาละลายด้วย diethyl ether 6 mL และกรดอะซิติก 2 mL และเติม zinc dust 0.13 g รีฟลักซ์ที่อุณหภูมิ 60 °C เป็นเวลา 4 ชั่วโมง และนำออกมาทำการคนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 18 ชั่วโมง หลังจากนั้นทำการปรับ pH ด้วย NaHCO_3 ให้ได้ pH ~ 7-8 และทำการสกัดด้วย ethyl acetate (20 mLx3) นำชั้นตัวทำละลายอินทรีย์มาระเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยตัวทำละลายภายใต้สุญญากาศจะได้เป็นของเหลวใส แล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์โดยวิธี โครมาโตกราฟีแบบคอลัมน์ โดยใช้ระบบตัวทำละลายเป็น Hexane เป็นเฟสเคลื่อนที่ จะได้ผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะเป็นของเหลวใสไม่มีสี (0.078 g, 17% yield)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 3.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, *cis*-CH), 3.48 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, *trans*-CH), 3.77 (s, 3H, OCH_3 methyl), 5.07 (m, 1H, *cis*-CH terminal alkene), 5.11 (m, 1H, *trans*-CH terminal alkene), 5.95 (m, 1H, CH alkenyl), 6.64 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, ArH), 6.79 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, ArH), 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, ArH)

การสังเคราะห์ 4-allyl-2-bromo-1-methoxybenzene

Product Code: P29



ที่มา; Chaing-Ming, C.; Yeuk-Chuen, L., A concise synthesis of honokiol, *Tetrahedron Letters*, 2009, 50, 10, 1151-1152.

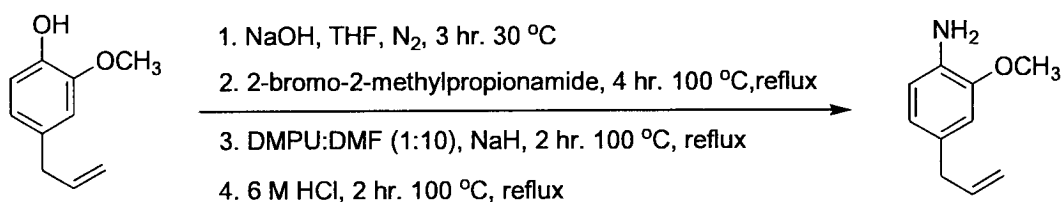
ซึ่ง Pyridinium hydrobromide perbromide ($\text{Py} \cdot \text{HBr}_3$) 1.923 g (5 mmol) ใส่ในขวดก้นกลม จากนั้นทำการละลายสารตั้งต้น (4-Allylanisole) 0.78 mL ในกรดอะซิติก 15 mL แล้วค่อยๆ เติลงในขวดก้นกลมที่เตรียมไว้ข้างต้น แล้วคนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็กที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 4 ชั่วโมง จากนั้นทำการเติมกรดอะซิติก 5 mL

ทำการคนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็กที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมงจะได้เป็นสารละลายสีแดงอมส้ม จากนั้นทำการเติม toluene 15 mL แล้วปรับ pH ด้วย NaHCO_3 ให้ได้ pH ~ 7-8 แล้วสกัดด้วยน้ำ (25 mLx3) เก็บชั้นสารอินทรีย์ ระเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยตัวทำละลายภายใต้สภาวะสุญญากาศ แล้วจึงทำการ debromination โดยซิงค์ Zn 1.028 g ละลายใน diethyl ether 10 mL คนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็กที่อุณหภูมิ 60 °C เป็นเวลา 4 ชั่วโมง จากนั้นนำมาตั้งที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 18 ชั่วโมง หลังจากนั้นทำการปรับ pH ด้วย NaHCO_3 ให้ได้ pH ~ 7-8 และทำการสกัดด้วย ethyl acetate (20 mLx3) นำชั้นตัวทำละลายอินทรีย์มาระเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยตัวทำละลายภายใต้สภาวะสุญญากาศจะได้เป็นของเหลวใส แล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์โดยวิธีโครมาโตกราฟีแบบคอลัมน์ โดยใช้ระบบตัวทำละลายเป็น Hexane เป็นเฟสเคลื่อนที่ จะได้ผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะเป็นของเหลวใส (0.069 g, 6.9% yield)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ_{H} 3.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2 benzylic), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 5.07 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, *trans*-CH terminal alkene), 5.08 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, *cis*-CH terminal alkene), 5.89 (m, 1H, CH alkene), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, ArH), 7.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, ArH)

การสังเคราะห์ 4-allyl-2-methoxyaniline

Product Code: P30



ที่มา ; Carlo, B.; Maria, F.; Rosanna, S.; Piero, S., Smiles rearrangement for the synthesis of 5-amino-substituted[1]benzothieno[2,3-b]pyridine, *Tetrahedron*, 2003, 59, 7515-7520.

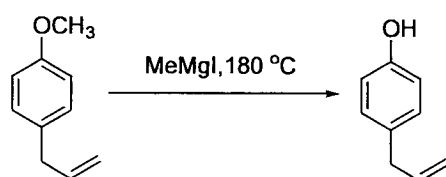
ซิงค์ไฮดรอกไซด์ (NaOH) 0.30 กรัม (7.4 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 250 mL ละลายด้วยเตตระไฮโดรฟูแรน (THF) 15 mL จากนั้นเติมยูจีนอล (eugenol) 3.8 mL (6 mmol) และคนด้วยเครื่องคนสารแบบแม่เหล็กเป็นเวลา 3 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง เติม 2-bromo-2-methylpropionamide 1.23 กรัม (7.4 mmol) แล้วรีฟลักซ์ (reflux) ที่อุณหภูมิ 100 °C เป็นเวลา 4 ชั่วโมง หลังจากนั้นปล่อยสารให้เย็นที่อุณหภูมิห้องแล้วเติม DMPU:DMF (*N,N*-dimethylpropyleneurea : *N,N*-dimethylformamide) ในอัตราส่วน 1:10 และเติมโซเดียมไฮไดรด์ (NaH) 0.27 กรัม (12.36 mmol) และรีฟลักซ์ต่อที่อุณหภูมิ 100 °C เป็นเวลา 2 ชั่วโมง ทำให้อุณหภูมิเย็นต่ำอุณหภูมิห้องแล้วเติม 6M HCl 50 mL แล้วรีฟลักซ์ต่อที่ 100 °C เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นทิ้งให้อุณหภูมิเย็นแล้วปรับให้เป็นกลางด้วยโซเดียมไฮดรอกไซด์ ติดตามผลโดยเช็ค TLC พบว่าเกิดสารผลิตภัณฑ์ขึ้นและเช็คหมู่เอมีนด้วย TLC โดยใช้ไนน์ไฮดริน (Ninhydrin) พบว่าเกิดสีม่วงเกิดขึ้น จากนั้นเติมน้ำกลั่นลงไป 20 mL และสกัดด้วยเอทิลอะซิเตต

(ethyl acetate) 20 mL เป็นจำนวนสามครั้ง เก็บชั้นเอทิลอะซีเตตล้างด้วยน้ำกลั่น 20 mL จำนวนสามครั้ง และสกัดด้วยเอทิลอะซีเตตอีกสองครั้ง เก็บชั้นเอทิลอะซีเตต แล้วนำมาทำเจนน้าด้วยโซเดียมซัลเฟตแอนไฮดรัส (Na_2SO_4) นำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยตัวทำละลายแบบลดความดัน แล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีโครมาโตกราฟีแบบคอลัมน์ โดยใช้ตัวทำละลายระหว่างเอทิลอะซีเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 3 เป็นเฟสเคลื่อนที่ เก็บสารละลายที่ R_f เท่ากับ 0.14 นำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลาย และทำให้แห้งด้วยเครื่องปั๊มสุญญากาศ ผลิตรวมที่ได้เป็น 4-allyl-2-methoxyaniline มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองขุ่น น้ำหนัก 0.46 g (45.3 % yield)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ_{H} 3.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, *cis*-terminal alkene), 3.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, *trans*-terminal alkene), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 5.06 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_2 benzylic), 5.08 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_2 benzylic), 5.94 (m, 1H, CH -alkenyl), 6.32 (s, 1H, NH_2), 6.65 (d, $J = 8$ Hz, 1H, ArH), 6.71 (br, 1H, ArH), 6.89 (d, $J = 8$ Hz, 1H, ArH), 7.445 (br, 1H, NH_2)

การสังเคราะห์ 4-allylphenol

Product Code: P32



ที่มา ; Jae-Hwan, K.; Young, A.C.; Jae-Yong, J.; Seung-Yong, S.; Heesoon, L.; Jin T.H.; Sang-Bae H.; Kiho, L.; Young-Shin, K.; Jae-Kyung, J., Expedient synthesis of 4-O-methylhonokiol via Suzuki-Miyaura cross-coupling. *Tetrahedron*, 2011, 67, 48, 9401-9404.

ปิเปต 4-allylanisole 2.3 mL (15 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 50 mL ละลายด้วยไดเมทิลฟอร์มาไมด์ (DMF) 10 mL และเติม methyl magnesium iodide 8 mL (40 mmol) คนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็กที่อุณหภูมิ 180 °C เป็นเวลา 3 ชั่วโมงหลังจากนั้นทำการปรับ pH ด้วย NaHCO_3 ให้ได้ pH ~ 7-8 และสกัดด้วยเอทิลอะซีเตต (20 mL x 3) และนำชั้นน้ำมาปรับ pH ด้วย 0.5 M HCl ให้ได้ 2-3 และสกัดด้วย EtOAc (20 mL x 3) เก็บชั้นตัวทำละลายอินทรีย์นำไประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยตัวทำละลายภายใต้สุญญากาศ แล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคโครมาโตกราฟีแบบคอลัมน์ ใช้ระบบตัวทำละลายเป็นสารผสมระหว่างเอทิลอะซีเตตและเฮกเซน (EtOAc : Hexane) ในอัตราส่วน 1 ต่อ 5 เป็นเฟสเคลื่อนที่ จะได้สารผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะเป็นของเหลวสีเหลือง (60% yield) ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ_{H} 3.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2 benzylic), 4.88 (s, 1H, OH), 5.04 (m, 1H, *cis*-CH terminal alkene), 5.12 (q, $J = 3.5, 1.6$ Hz, 1H, *trans*-CH terminal alkene), 5.99 (m, 1H, CH alkenyl), 6.80 (d, $J = 4$ Hz, 2H, ArH), 7.07 (d, $J = 4$ Hz, 2H, ArH)

2.2 การตั้งตำรับอิมัลชันอนุพันธ์ของยูจินอล

การตั้งตำรับอิมัลชันอนุพันธ์ของยูจินอลเพื่อศึกษาหาสัดส่วนและชนิดของคู่ของสารก่ออิมัลชันที่เหมาะสมสำหรับการเตรียมตำรับยูจินอลอิมัลชันที่มีความคงตัวดี โดยงานในส่วนนี้ดำเนินการโดย รศ.ดร. ศักดิ์ชัย วิทยาอารีย์กุล ณ ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชกรรม มหาวิทยาลัยนเรศวร

วิธีการทดลอง

1. การศึกษาอิทธิพลของค่า Hydrophilic-Lipophilic-Balance (HLB) ต่อความคงตัวของยูจินอลอิมัลชัน

อิมัลชันที่เตรียมประกอบด้วยยูจินอลและสารก่ออิมัลชันความเข้มข้นร้อยละ 4 และ 5 โดยน้ำหนัก ตามลำดับ เติมน้ำกลั่นจนครบ 100 กรัม แล้วเปลี่ยนค่า HLB เป็น 5, 8, 10 และ 12 ซึ่งในการทดลองนี้เป็นการเตรียมอิมัลชันปริมาณ 50 กรัมต่อตำรับ จำนวน 3 หลอดต่อตำรับ โดยมีขั้นตอนการเตรียมตำรับดังนี้

- 1.1 คำนวณอัตราส่วนของ Tween 80 และ Span 80 เพื่อให้ได้ค่า HLB: 5, 8, 10 และ 12 ตามลำดับ โดยคำนวณให้ได้ปริมาณสารก่ออิมัลชันความเข้มข้นรวมเท่ากับร้อยละ 5 โดยน้ำหนัก
- 1.2 จากอัตราส่วนที่ได้คำนวณน้ำหนักของ Tween 80 และ Span 80 ให้ได้น้ำหนักรวม 2.5 กรัม สำหรับการเตรียมอิมัลชันปริมาณ 50 กรัม
- 1.3 นำส่วนของวัตถุน้ำมันได้แก่ Span 80 และยูจินอลที่บรรจุอยู่ในปิ๊กเกอร์นำไปอุ่นใน water bath ให้ได้อุณหภูมิ 72 องศาเซลเซียส (oil phase)
- 1.4 นำส่วนของวัตถุน้ำ ได้แก่ Tween 80 และน้ำที่บรรจุอยู่ในปิ๊กเกอร์ นำไปอุ่นใน water bath ให้ได้อุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส (aqueous phase)
- 1.5 ค่อยๆ เทวัตถุน้ำให้เป็นสายลงในวัตถุน้ำมันช้าๆ พร้อมทั้งคนอย่างสม่ำเสมอจนเย็น จากนั้นนำไปปั่นด้วยเครื่อง Homogenizer ความเร็วรอบ 8500 รอบต่อนาที (rpm/min) เป็นเวลา 5 นาที
- 1.6 แบ่งอิมัลชันเป็น 2 ส่วน ส่วนแรกประเมินผลหลังจากตั้งทิ้งไว้ 30 นาที อีกส่วนหนึ่งตั้งทิ้งไว้ 1 สัปดาห์แล้วประเมินผล จากนั้นตั้งทิ้งไว้ 1 สัปดาห์แล้วประเมินผล

2. การศึกษาอิทธิพลของความเข้มข้นของสารก่ออิมัลชันต่อความคงตัวของยูจินอลอิมัลชัน

อิมัลชันที่เตรียมประกอบด้วยยูจินอลความเข้มข้นร้อยละ 4 โดยน้ำหนัก กำหนดค่า HLB เป็น 10 แล้วเปลี่ยนความเข้มข้นของสารก่ออิมัลชันเป็นร้อยละ 1, 3, 5, 10 และ 15 โดยน้ำหนัก ตามลำดับ เติมน้ำกลั่นจนครบ 100 กรัม ซึ่งในการทดลองนี้เป็นการเตรียมอิมัลชันปริมาณ 50 กรัมต่อตำรับ จำนวน 3 หลอดต่อตำรับ โดยมีขั้นตอนการเตรียมตำรับดังนี้

- 2.1 คำนวณหาอัตราส่วนของ Tween 80 และ Span 80 ให้ได้ค่า HLB = 10 จากสัดส่วนที่ได้นำมาใช้ในการคำนวณหาน้ำหนักรวมของ Tween 80 และ Span 80 โดยกำหนดให้ความเข้มข้นของสารทำอิมัลชันเป็นร้อยละ 1, 3, 5, 10 และ 15 ตามลำดับ

2.2 เตรียมอิมัลชันในปริมาณ 50 กรัม เช่นเดียวกับข้อ 1.3-1.5

2.3 ประเมินผลเช่นเดียวกับข้อ 1.6 และบันทึกผล

3. การศึกษาอิทธิพลของสูตรก่ออิมัลชันชนิดต่างๆ ต่อความคงตัวของยูจีนอลอิมัลชัน

อิมัลชันที่เตรียมประกอบด้วยยูจีนอลความเข้มข้นร้อยละ 4 โดยน้ำหนัก กำหนดค่า HLB เป็น 10 แล้วเปลี่ยนความเข้มข้นของสารก่ออิมัลชันเป็นร้อยละ 1, 3, 5, 10 และ 15 โดยน้ำหนัก ตามลำดับ เติมน้ำกลั่นจนครบ 100 กรัม ซึ่งในการทดลองนี้เป็นการเตรียมอิมัลชันปริมาณ 50 กรัมต่อตัวรับ จำนวน 3 หลอดต่อตัวรับ โดยมีขั้นตอนการเตรียมตัวรับดังนี้

3.1 จากสูตรทำอิมัลชันชนิดต่างๆ คำนวณหาสัดส่วนของ Tween และ Span ที่ให้ได้ค่า HLB = 10 แล้วคำนวณหาปริมาณของ Tween และ Span ที่ใช้เพื่อให้ได้น้ำหนักสารทำอิมัลชันรวม 2.5 กรัม

3.2 เตรียมอิมัลชันในปริมาณ 50 กรัม เช่นเดียวกับข้อ 1.3-1.5

3.3 ประเมินผลเช่นเดียวกับข้อ 1.6 และบันทึกผล

4. เกณฑ์การประเมินผลความคงตัวของยูจีนอลอิมัลชัน

4.1 Creaming

เป็นวิธีการศึกษาความคงตัวของอิมัลชันโดยหาปริมาณการรวมตัวกันของอนุภาคของวัตถุภาคภายในของอิมัลชันแล้วลอยตัวแยกออกเป็นชั้นคล้ายครีมอยู่บนผิวของอิมัลชัน โดยสามารถคำนวณได้จากสูตร

$$\% \text{ Creaming} = \frac{\text{ความสูงของวัตถุภาคภายในที่แยกออกมา} \times 100}{\text{ความสูงของอิมัลชันทั้งหมด}}$$

อิมัลชันที่มีความคงตัวดีจะมีชั้นครีมที่หนา คำนวณได้ % Creaming ที่สูง เนื่องจากวัตถุภาคนอกและภายในไม่ได้แยกตัวออกจากกัน

4.2 Cracking

เป็นวิธีการศึกษาความคงตัวของอิมัลชันโดยหาปริมาณการรวมตัวกันของอนุภาคของวัตถุภาคภายในของอิมัลชันโดยที่อนุภาคเล็กๆ รวมตัวกันเกิดเป็นชั้นของวัตถุภาคภายในลอยตัวอยู่บนผิวของอิมัลชันเป็นชั้นของน้ำมันอยู่บนผิวของอิมัลชัน อิมัลชันที่มีความคงตัวดีจะมีการแยกตัวของชั้นน้ำมันออกจากเนื้ออิมัลชันน้อย เนื่องจากวัตถุภาคนอกและภายในไม่ได้แยกตัวออกจากกัน

4.3 Apparent Viscosity

การประเมินความหนืดของอิมัลชันแบบง่าย สามารถทำได้โดยการบรรจุอิมัลชันที่ต้องการประเมินลงในหลอดทดลองขนาดเล็กสูง 10 เซนติเมตร แล้วค่อยๆ เอียงหลอดทดลองทีละน้อยจนผิวส่วนบนของอิมัลชันเริ่มไหลจนไหลไปได้ 3 เซนติเมตร จับเวลาตั้งแต่เริ่มไหลจนกระทั่งไหลไปได้ 3 เซนติเมตร

อิมัลชันที่มีความหนืดสูงจะใช้เวลาในการไหลนานกว่าอิมัลชันที่มีความหนืดต่ำ การประเมินความหนืดอาจสามารถบอกได้ถึง การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นภายในอิมัลชัน เช่น เมื่ออุณหภูมิเกิดการแยกตัวเป็นชั้นของน้ำมัน ความหนืดที่ประเมินได้จะมีค่าลดลง

4.4 Physical Appearance

ประเมินลักษณะต่างๆ ที่สังเกตได้ด้วยตาเปล่า เช่น สีของอิมัลชัน อิมัลชันที่มีอนุภาคของวัตถุภายในเล็ก จะได้ลักษณะของอิมัลชันที่มีสีขาวนวล คล้ายน้ำมัน

หมายเหตุ:

วิธีการคำนวณปริมาณสารก่ออิมัลชันแต่ละชนิด ใช้หลักการคำนวณโดยนำค่า HLB ของสารก่ออิมัลชันแต่ละชนิดมาคำนวณ จากนั้นหาปริมาณสารก่ออิมัลชันแต่ละชนิดโดยใช้วิธี allegation ซึ่งมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

ตัวอย่างการคำนวณด้วยวิธี Allegation

Required HLB เท่ากับ 5, ปริมาณของสารก่ออิมัลชันรวมเท่ากับ 2.5 กรัม

HLB	สัดส่วน	ปริมาณสารที่ใช้
Tween 80 15	$ 4.3-5 =0.7$	$(0.7*2.5)/10.7 = 0.1636$
Span 80 4.3	$ 15-5 =10$	$(10*2.5)/10.7 = 2.3365$
	รวม 10.7	2.5

ดังนั้น เพื่อให้ได้ HLB ของตำรับเท่ากับ 5 ปริมาณของ Tween 80 และ Span 80 จะเท่ากับ 0.1636 และ 2.3365 กรัมตามลำดับ โดยผลรวมของสารก่ออิมัลชันจะเท่ากับ 2.5 กรัม

2.3 การทดสอบฤทธิ์การสลบในสัตว์น้ำ

การทดสอบฤทธิ์ในสัตว์น้ำเป็นงานทางด้านวชิรศาสตร์ เพื่อศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพของสารที่สังเคราะห์ขึ้น โดยเน้นเฉพาะฤทธิ์การเป็นยาสลบในสัตว์น้ำประเภทปลา ปู และกุ้งเป็นหลัก โดยงานในส่วนนี้ดำเนินการโดย ผศ.ดร. บุญรัตน์ ประทุมชาติ และดร. ถนอมศักดิ์ บุญภักดี ณ ภาควิชาวชิรศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา โดยทำการทดลองภายในโรงเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำ ภาควิชาวชิรศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา จังหวัดชลบุรี

สัตว์ทดลอง

ทั้งหมดเป็นสัตว์เศรษฐกิจ ต้องการการการสลบเพื่อการขนส่ง และมีผลกระทบทางธุรกิจของประเทศไทยสูง แบ่งเป็น 3 กลุ่มดังนี้

กลุ่มที่ 1 ครัสเตเชียน (Crustacean)

กุ้งขาว (*Litopenaeus vannamei*) ทดสอบในกุ้งขาววัยอ่อน (post larva 20) และกุ้งขาววัยรุ่นคละเพต กุ้งขาววัยอ่อน ความยาวลำตัว 1.06 ± 0.32 เซนติเมตร และกุ้งขาววัยรุ่นคละเพตความยาวลำตัว 11.13 ± 0.56 เซนติเมตร น้ำหนัก 10.64 ± 0.68 กรัม

ปูม้า (*Portunus pelagicus*) คละเพตระยะคราบแข็ง (Intermolt stage) น้ำหนักประมาณ 100 กรัม

กลุ่มที่ 2 กลุ่มปลาที่มีเกล็ด

ปลากะพงขาว (*Lates calcarifer*) วัยอ่อนอายุ 1 เดือน 20 วัน ความยาวลำตัว 2.23 ± 0.07 เซนติเมตร และปลากะพงขาววัยรุ่น (ขนาดตลาด) น้ำหนัก 324.3 ± 5.5 กรัม

กลุ่มที่ 3 ปลาไม่มีเกล็ด

ปลาอุกบักอูย (male *Clarias gariepinus* x female *Clarias macrocephalus*) ปลาอุกวัยอ่อนอายุ 1 เดือน 15 วัน ความยาวลำตัว 2.25 ± 0.04 เซนติเมตร น้ำหนัก 4.20 ± 0.15 กรัม และปลาอุกวัยรุ่น 17.5 ± 0.8 เซนติเมตร น้ำหนักลำตัว 80.5 ± 3.5 กรัม

สัตว์ทดลองทั้งหมดจะพักไว้ในโรงเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำ ภาควิชาวชิรศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา มีแสงปิดบ่อเพื่อลดแสงประมาณ 60% ให้ออกซิเจนที่ 6.5 ppm ความเค็มน้ำ 30 ppt (กรณีน้ทะเล) อุณหภูมิ น้ำ 27-29 °C pH 7.8-8.5 และงดให้อาหาร 24 ชั่วโมงก่อนการทดลอง โดยน้ำทะเลที่ใช้ได้มาจากแหล่งตำบลแสมสาร จังหวัดชลบุรี

ขั้นตอนการทดสอบการออกฤทธิ์การสลบเบื้องต้นของสารอนุพันธ์

1. เตรียมภาชนะขนาด 3.5 L ใส่ น้ำทะเลหรือน้ำจืด ปริมาณ 1 L โดยควบคุมให้ออกซิเจนที่ 4.6 ppm อุณหภูมิ น้ำประมาณ 27-28 °C ความเค็มของน้ำ 29.6 ppm (กรณีน้ทะเล) pH ~ 7-8 โดยเตรียมไว้ 2 ชุด คือ ชุดการทดลอง (มีสารอนุพันธ์) และชุดสำหรับพื้นสลบ (ไม่มีสารอนุพันธ์)

2. นำสารอนุพันธ์ของยูจีนอลทั้งสิ้น 26 ชนิด คือ (P1-P14, P20-P32) ดังแสดงในตาราง 3.14 (หน้า 92) ใส่ลงในภาชนะแต่ละใบ โดยเตรียมที่ระดับความเข้มข้น 2 ความเข้มข้น ได้แก่ 25 และ 50 ppm และมีชุดควบคุมคือ P14 (control หรือ placebo) (ทำ 3 ซ้ำต่อ 1 การทดลอง) โดยอนุพันธ์ทั้ง 26 ชนิด เตรียมโดยใช้ตำรับการเตรียมที่ใช้ Tween80/Span80 เป็นสารก่ออิมัลชัน ดังแสดงรายละเอียดในหน้า 33
3. นำสัตว์ทดลองใส่ลงในภาชนะในข้อ 2 จำนวน 10 ตัว/ภาชนะ (กรณีกุ้งวัยอ่อน ปลาดุกวัยอ่อน และปลากะพงวัยอ่อน) และ 3 ตัว/ภาชนะ (กรณีกุ้งวัยรุ่น ปลาดุกลูกผสม ปลากะพงวัยรุ่น และปูม้าวัยรุ่น)
4. ทำการทดสอบระยะเวลาที่สลบ โดยบันทึกระยะเวลาที่ทำให้สัตว์ทดลองสลบในระดับที่ 2 100% โดยยึดถือหลักเกณฑ์ดังตาราง 3.19 (หน้า 103) ระยะเวลาที่ฟื้นภายหลังการสลบ และอัตราการรอดตาย
5. ทำการฟื้นสลบทันที โดยการย้ายสัตว์ทดลองลงในภาชนะที่เตรียมไว้สำหรับฟื้นสลบ และตรวจสอบจำนวนสัตว์ทดลองที่ฟื้นทุกๆ 1 นาที จนสัตว์ทดลองทั้งหมดที่รอดชีวิตฟื้น 100%
6. บันทึกระยะเวลาที่สัตว์ทดลองฟื้น จำนวนสัตว์ทดลองที่ฟื้นปกติและผิดปกติจากลักษณะภายนอก (พิจารณาจากการทรงตัว การว่ายน้ำ สีลำตัว กล้ามเนื้อ การเกร็งของกล้ามเนื้อ และการตอบสนองต่อสิ่งเร้า)
7. นำผลการทดลองที่ได้ไปพลอตกราฟระยะเวลาในการสลบ กราฟระยะเวลาในการฟื้นสลบ และอัตราการรอดตาย และคำนวณค่าทางสถิติด้วย one way ANOVA และ Duncan's new multiple range test ต่อไป

เอกสารอ้างอิงบทที่ 2

- [1] Judy L. Bolton; Ellen Comeau; Vesna Vukomanonic, The influence of 4-alkyl substituents on the formation and reactivity of 2-methoxy-quinone methides: evidence that extended π -conjugation dramatically stabilizes the quinone methide formed from eugenol, *Chemico-Biological Interactions*, **1995**, 95, 279-290.
- [2] Vyas, G. N.; Shah, N. M. Synthesis of Quinacetophenone Monomethylether, *Org. Synth.*, Collect. Vol. IV, **1963**, 836.
- [3] Xiuli Bu, Huanwang Jing, Li Wang, Tao Chang, Lili Jin, Yongmin Liang, Organic base catalyzed O-alkylation of phenols under solvent-free condition, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2006**, 259, 121-124.
- [4] C F. H. Allen; J. W. Gates, *Organic Synthesis*, Coll. Vol. 3, **1955**, 418, 25, 49.
- [5] Bovonsombat, P.; Ali, R.; Khan, C.; Leykajakul, J.; Pla-on, K.; Aphimanchindakul, S.; Pungcharoenpong, N.; Timsuea, N.; Arunrat, A.; Punpongjareorn, N. Facile *p*-toluenesulfonic acid-promoted *para*-selective monobromination and chlorination of phenol and analogues. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 6928-6935.
- [6] Sudarma, I. M.; Ulfa, M; Sarkono, Chemical transformation of eugenol isolated from clove oil to 4-allyl-2-methoxy-6-sulfonicphenol and 4-allyl-2-methoxy-6-aminophenol, *Indo. J. Chem.*, **2009**, 9(2), 267-270.
- [7] Nitin, S.N.; Mayur, J.B.; Sachin, R.J.; Bhalchandra, M.B. Ultrasound promoted regioselective nitration of phenols using dilute nitric acid in the presence of phase transfer catalyst. *Ultrasonics Sonochemistry*, **2007**, 14, 41-45.
- [8] Cheng, X.; Prehm, M.; Kumar, D.M.; Kain, J.; Baumeister, U.; Diele, S.; Leine, D.; Blume, A.; Tschierske, C. Calamitic Bolaamphiphiles with (Semi) Perfluorinated Lateral Chains: Polyphilic Block Molecules with New Liquid Crystalline Phase Structures. *Journal of American Chemical Society*. **2003**, 125, 10977-10996.
- [9] Farouk S.E., Steve F.C., Rebecca L.B., Antimicrobial neolignans of sassafras randaiense roots. *Journal of Natural Products*, **1983**, 46, 493-498.
- [10] Chaing-Ming, C.; Yeuk-Chuen, L., A concise synthesis of honokiol, *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 10, 1151-1152.
- [11] Carlo, B.; Maria, F.; Rosanna, S.; Piero, S., Smiles rearrangement for the synthesis of 5-amino-substituted[1]benzothieno[2,3-b]pyridine, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 7515-7520.

- [12] Jae-Hwan, K.; Young, A.C.; Jae-Yong, J.; Seung-Yong, S.; Heesoon, L.; Jin T.H.; Sang-Bae H.; Kiho, L.; Young-Shin, K.; Jae-Kyung, J., Expedient synthesis of 4-O-methylhonokiol *via* Suzuki-Miyaura cross-coupling. *Tetrahedron*, 2011, 67, 48, 9401-9404.