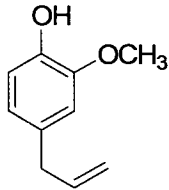
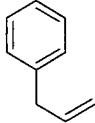
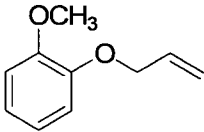
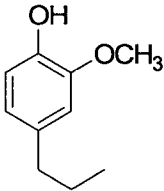
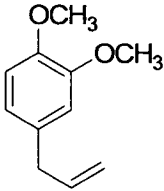
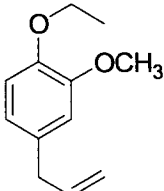
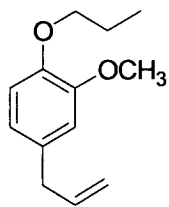
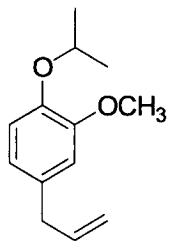
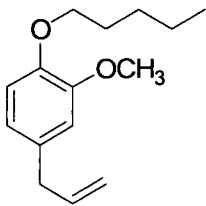
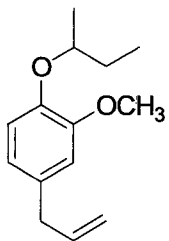
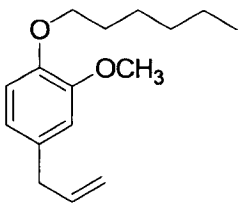
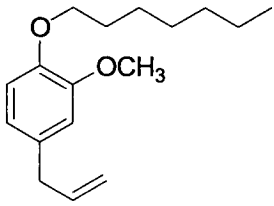
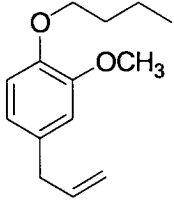
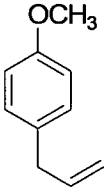
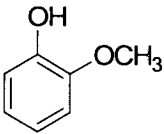
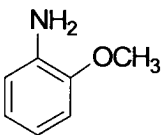
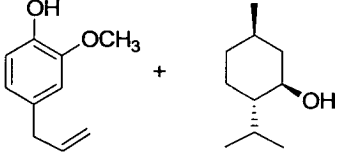
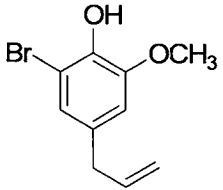


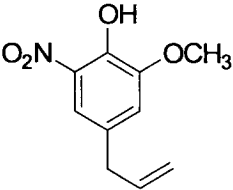
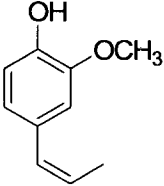
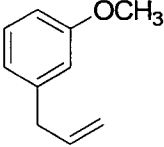
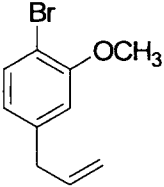
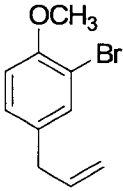
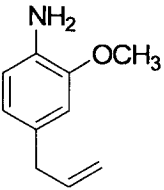
ภาคผนวก

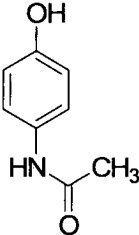
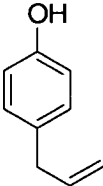
ตาราง รหัส โครงสร้าง ชื่อและเลขหน้าของสารอนุพันธ์ที่สามารถเตรียมได้จากงานวิจัยครั้งนี้

รหัส	อนุพันธ์	ชื่อ	หน้า	หมายเหตุ
P1		Eugenol	-	เป็นสารที่มีจำหน่าย
P2		Allylbenzene	-	เป็นสารที่มีจำหน่าย
P3		O-Allylguaiacol	-	เป็นสารที่มีจำหน่าย
P4		2-Methoxy-4-propylphenol (PMP)	114	
P5		Methyleugenol	114	
P6		Ethyleugenol	115	

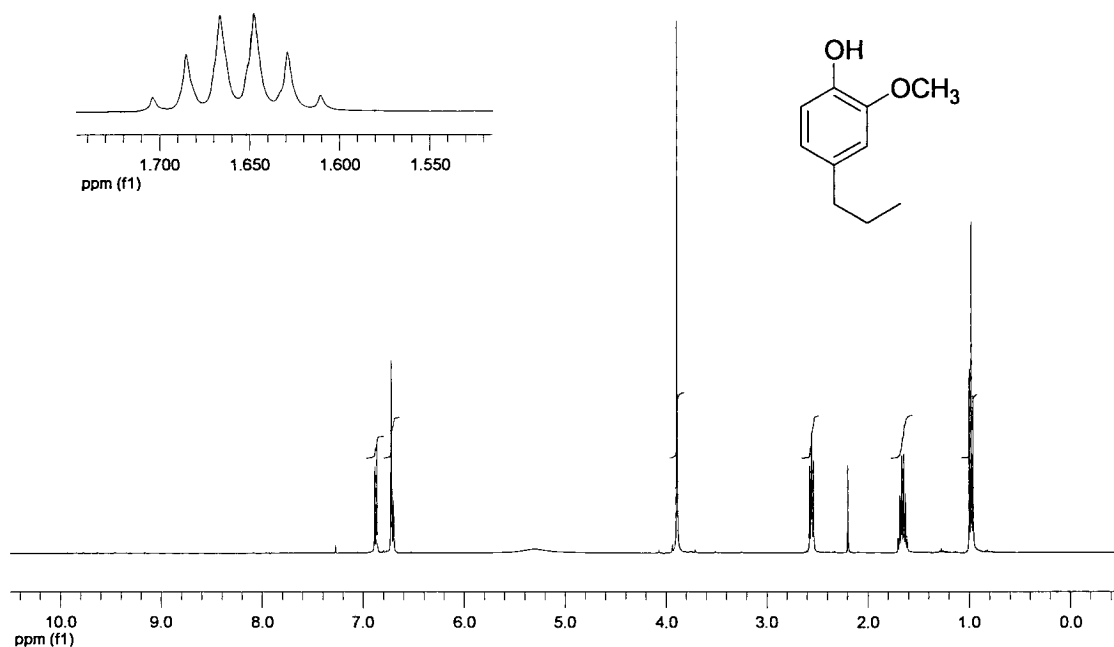
รหัส	อนุพันธ์	ชื่อ	หน้า	หมายเหตุ
P7		Propyleugenol	115	
P8		Iso-propyleugenol	116	
P9		Pentyleugenol	116	
P10		Sec-butyleugenol	117	สารใหม่
P11		Hexyleugenol	117	
P12		Heptyleugenol	118	

รหัส	อนุพันธ์	ชื่อ	หน้า	หมายเหตุ
P13		Butyleugenol	118	
P14	-	-	-	Placebo Solution
P20		4-Allylanisole	-	เป็นสารที่มี จำหน่าย
P21		Guaiacol	-	เป็นสารที่มี จำหน่าย
P22		O-Anisidine	-	เป็นสารที่มี จำหน่าย
P23*		Eugenol+Menthol	-	เป็นสารที่มี จำหน่าย
P24		O-Bromoeugenol	119	

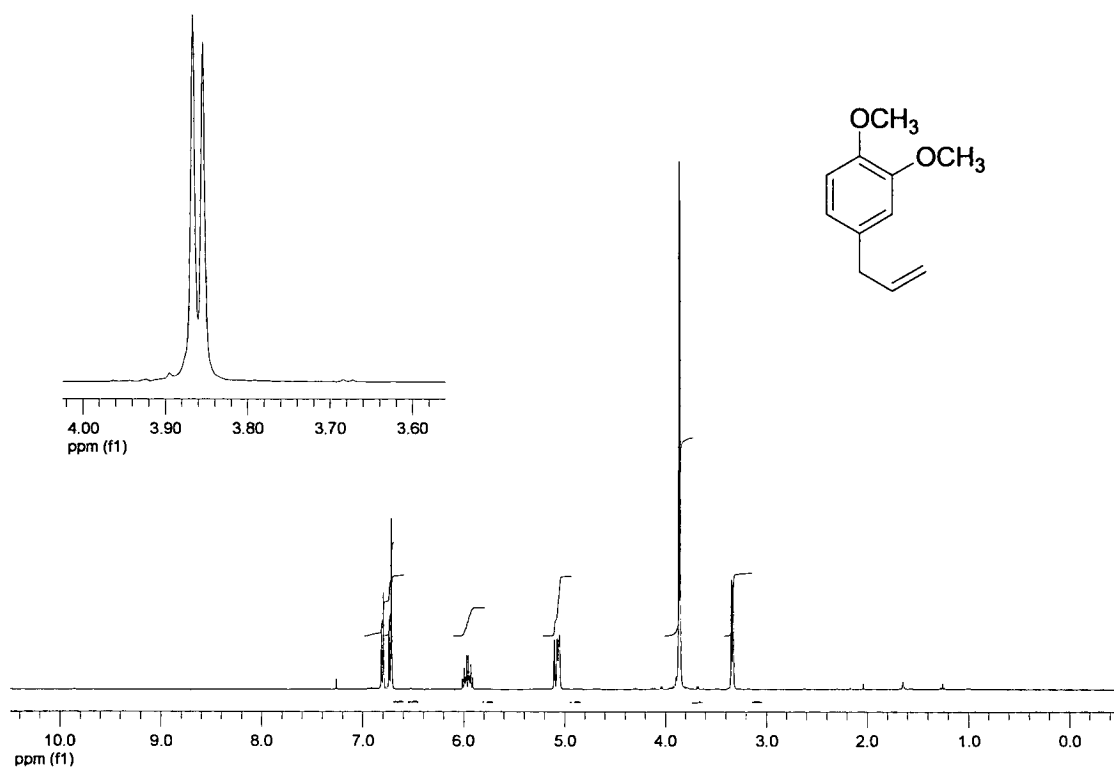
รหัส	อนุพันธ์	ชื่อ	หน้า	หมายเหตุ
P25		O-Nitro Eugenol	119	
P26		Isoeugenol	-	เป็นสารที่มี จำหน่าย
P27		3-Allylanisole	120	
P28		4-Allyl-1-bromo-2-methoxybenzene	120	
P29		4-Allyl-2-bromo-1-methoxybenzene	121	
P30		4-Allyl-2-methoxybenzenamine	121	สารใหม่

รหัส	อนุพันธ์	ชื่อ	หน้า	หมายเหตุ
P31		4-Hydroxyacetanilide		เป็นสารที่มี จำหน่าย (paracetamol)
P32		4-Hydroxyphenol	122	
รวมสารอนุพันธ์ทั้งหมด 26 ชนิด				

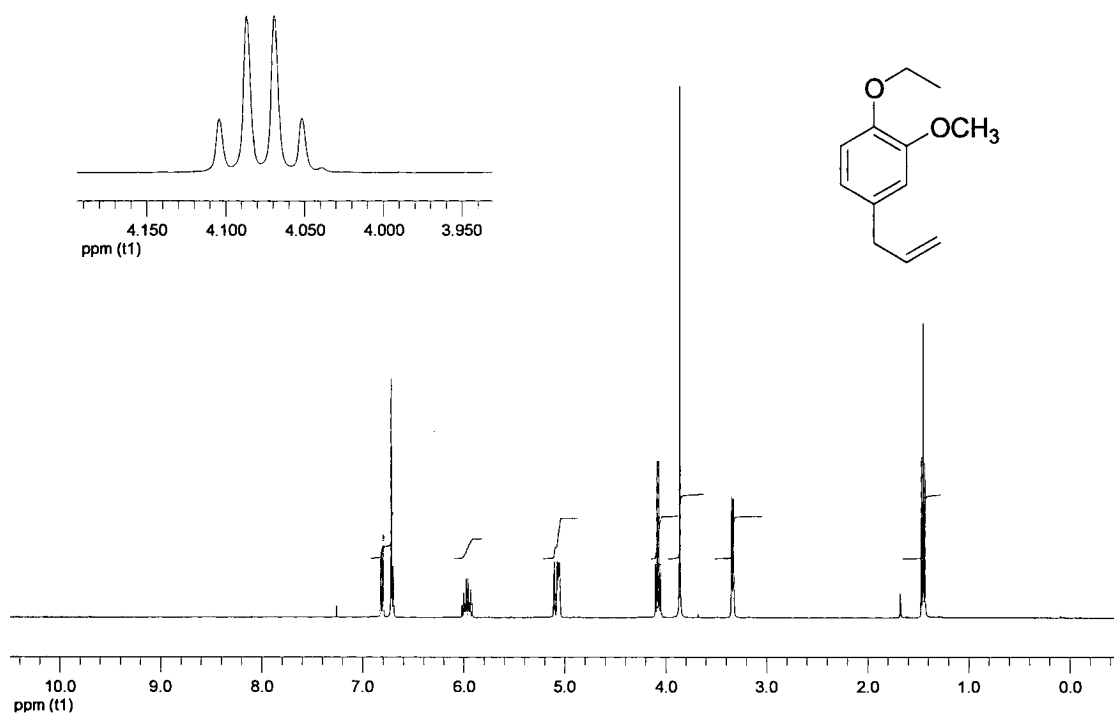
● ^1H NMR Spectrum เฉพาะสารที่สังเคราะห์ขึ้นในงานวิจัยนี้



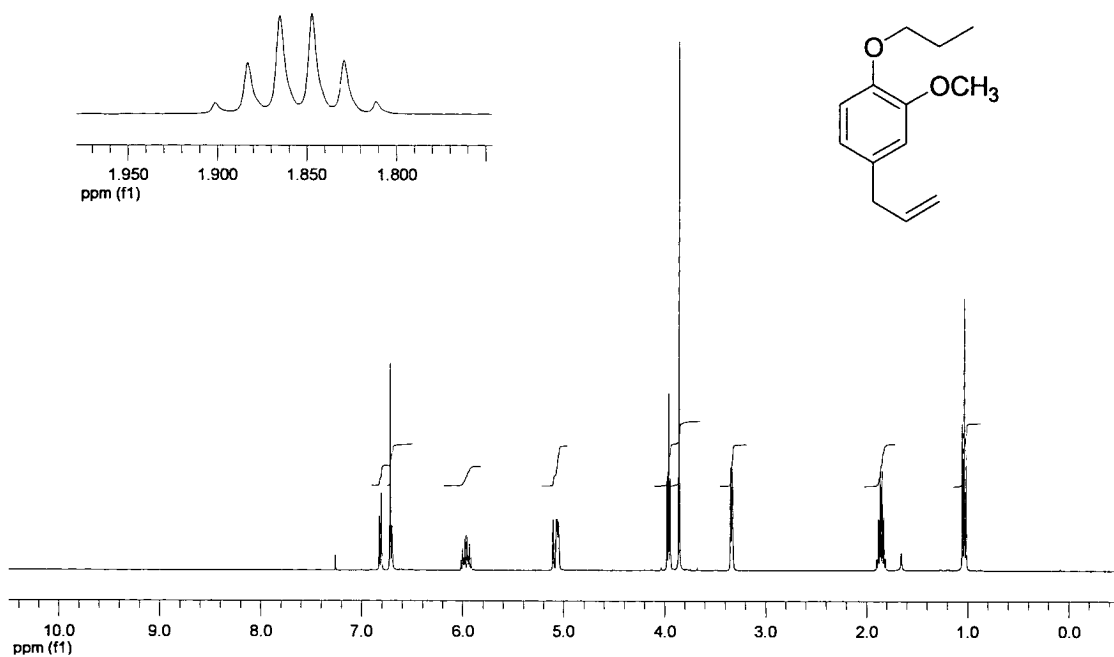
ภาพ A1 ^1H NMR ของสารอนุพันธ์ P4 [2-methoxy-4-propylphenol (PMP)]



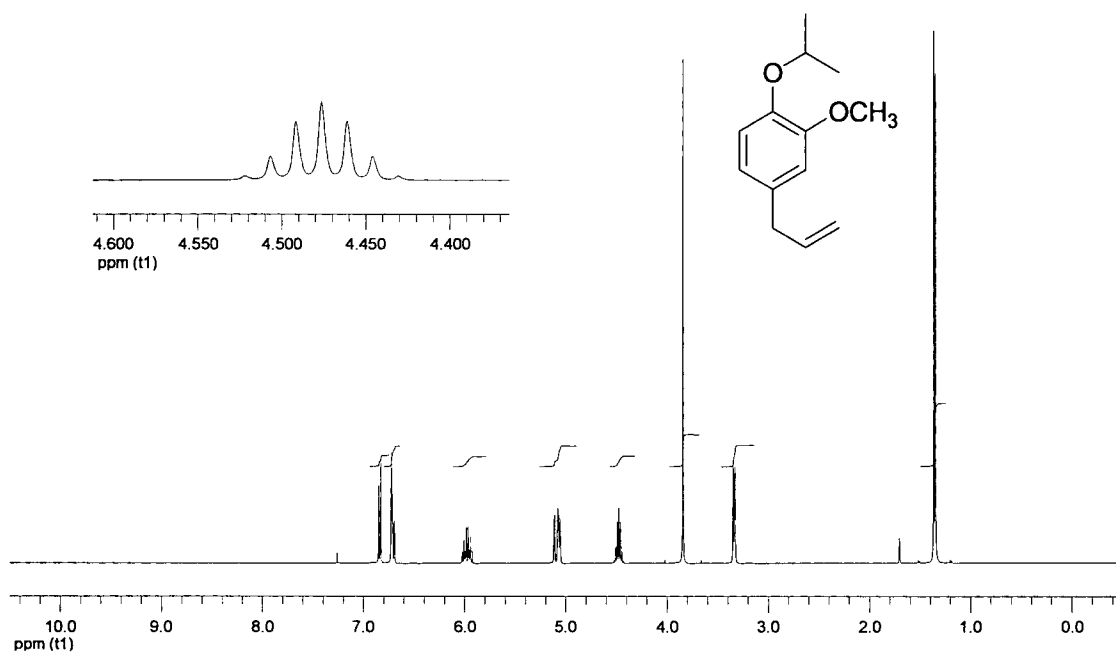
ภาพ A2 ^1H NMR ของสารอนุพันธ์ P5 (methyleugenol)



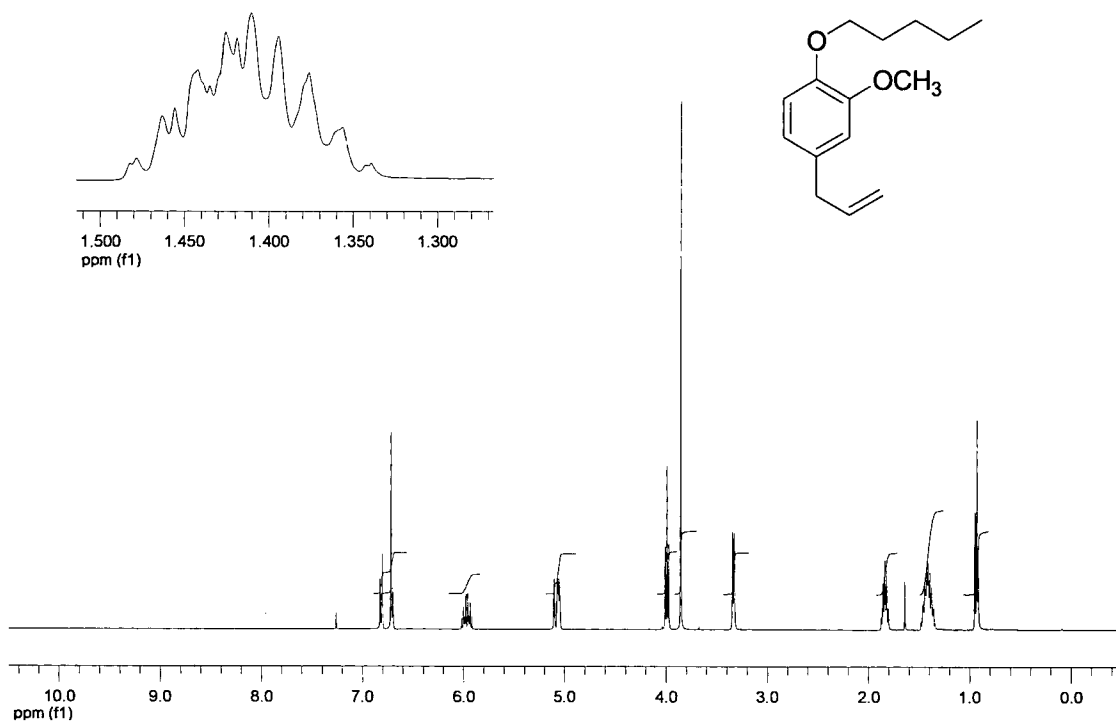
ภาพ A3 ^1H NMR ของสารอนุพันธ์ P6 (ethyleugenol)



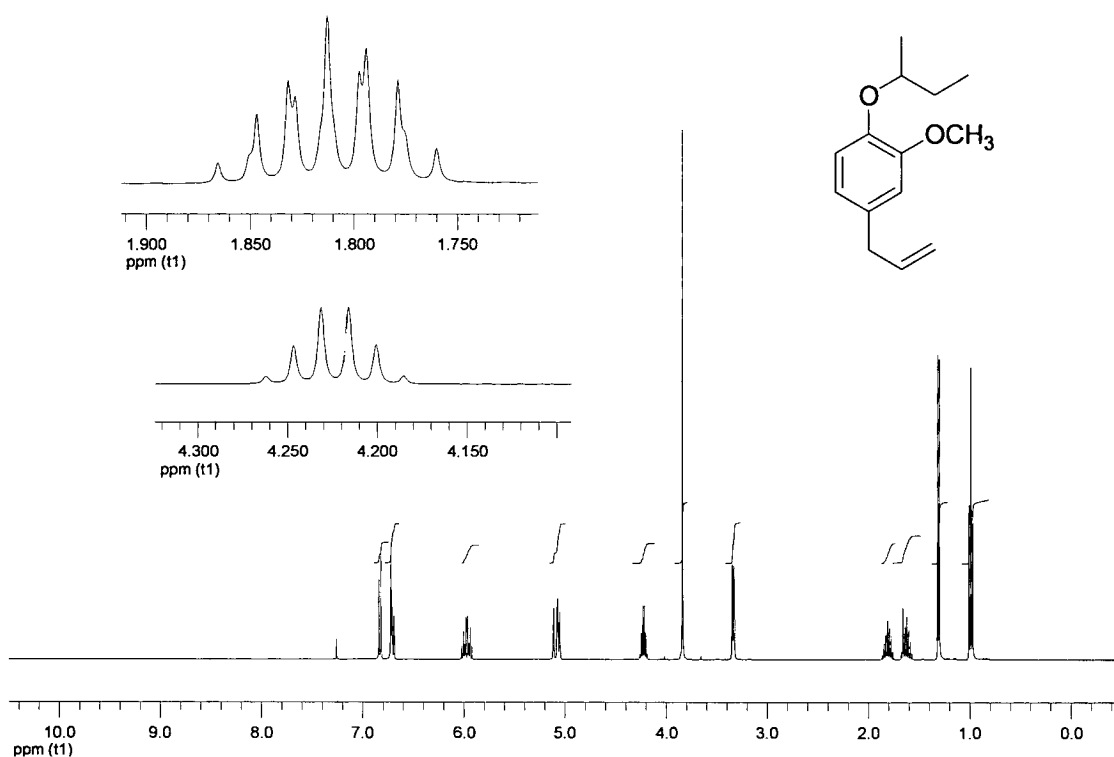
ภาพ A4 ^1H NMR ของสารอนุพันธ์ P7 (propyleugenol)



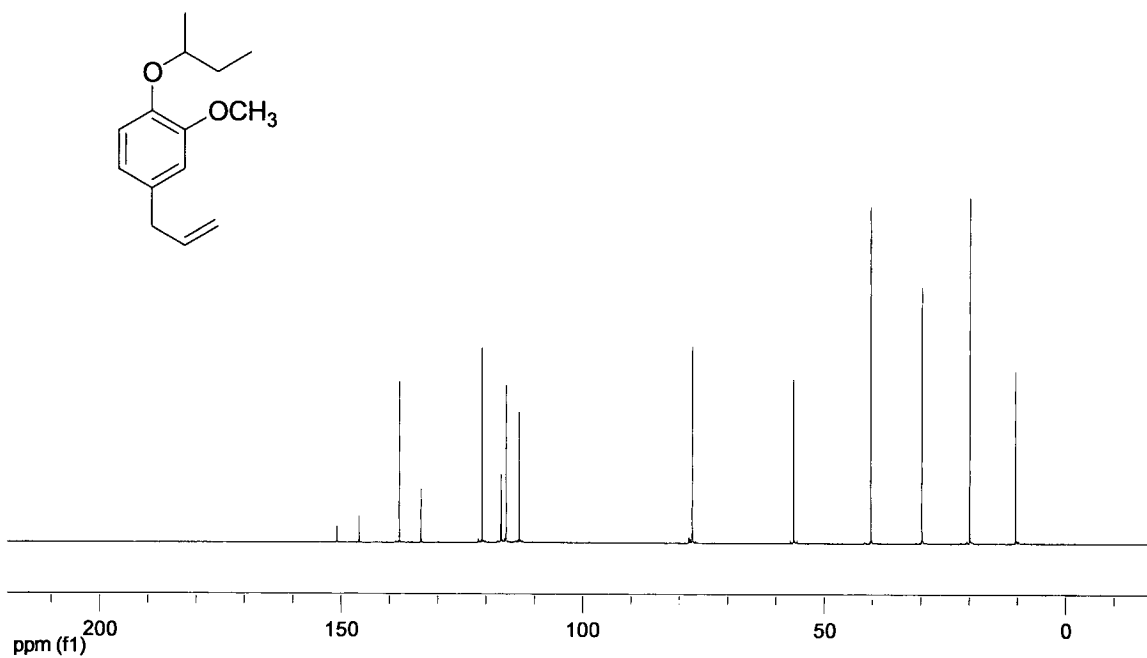
ภาพ A5 ¹H NMR ของสารอนุพันธ์ P8 (iso-propyleugenol)



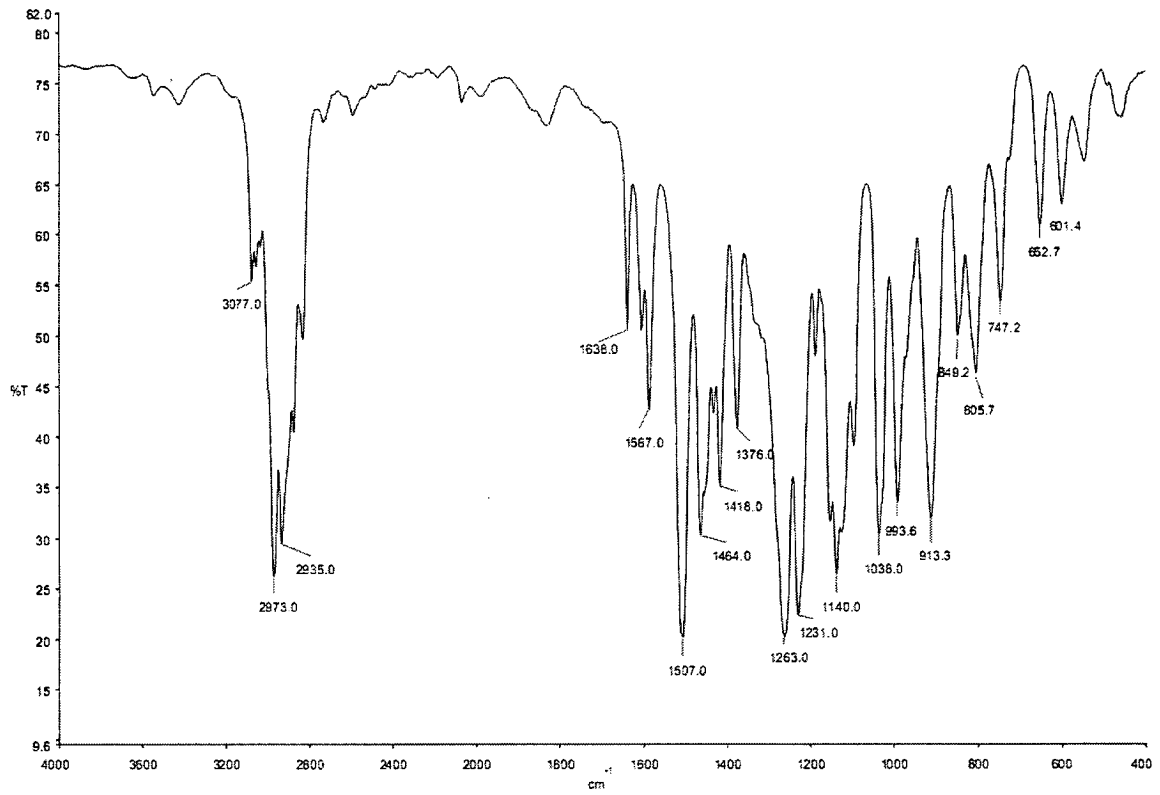
ภาพ A6 ¹H NMR ของสารอนุพันธ์ P9 (pentyleugenol)



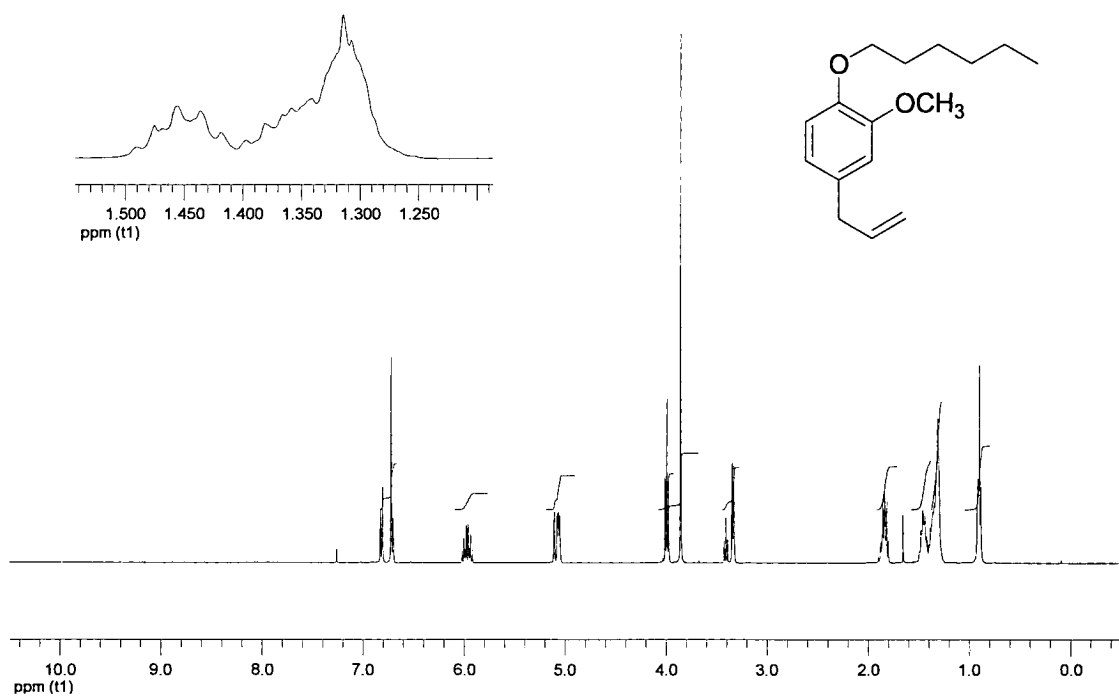
ภาพ A7 ^1H NMR ของสารอนุพันธ์ P10 (sec-butyleugenol)



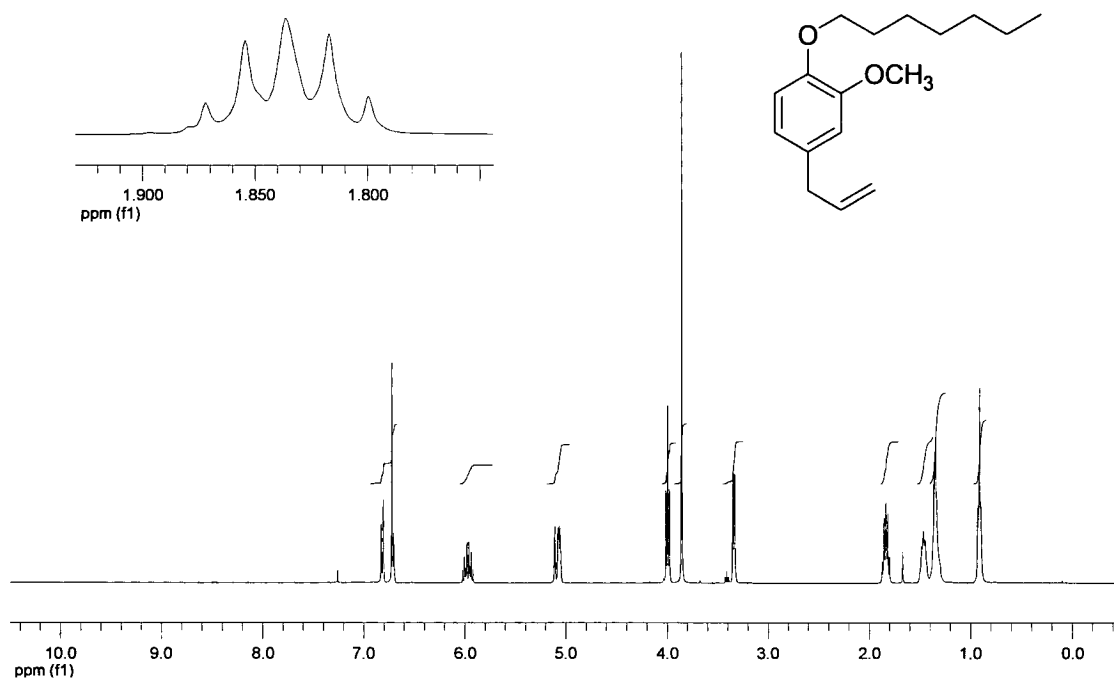
ภาพ A8 ^{13}C NMR ของสารอนุพันธ์ P10 (sec-butyleugenol)



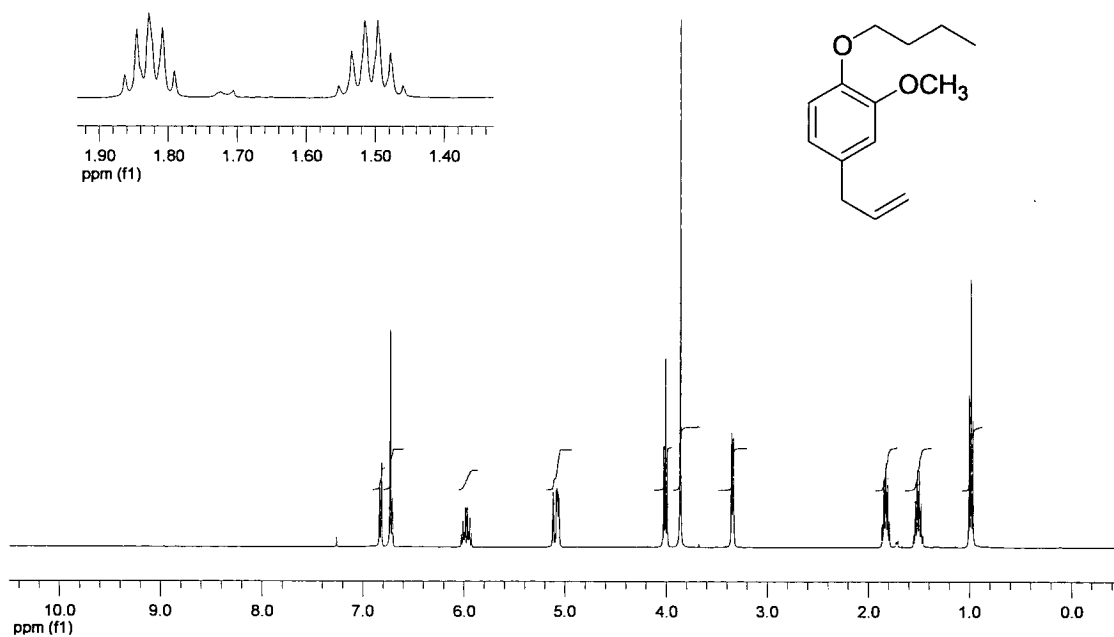
ภาพ A9 IR Spectrum ของสารอนุพันธ์ P10 (sec-butyleugenol)



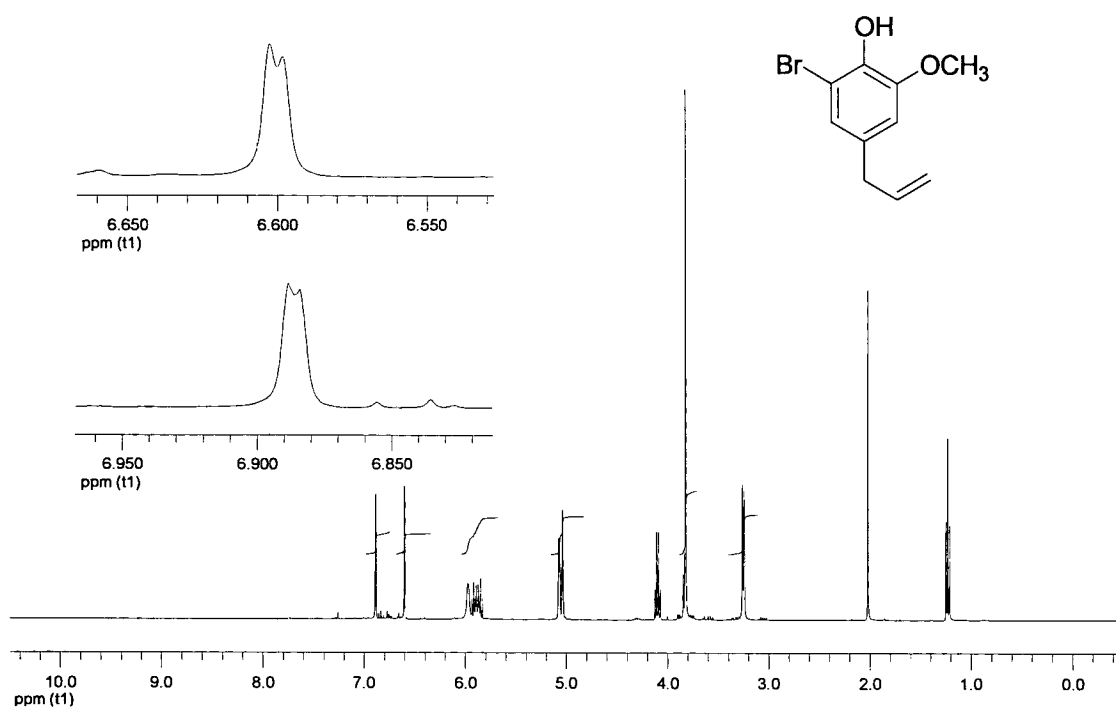
ภาพ A10 ¹H NMR ของสารอนุพันธ์ P11 (hexyleugenol)



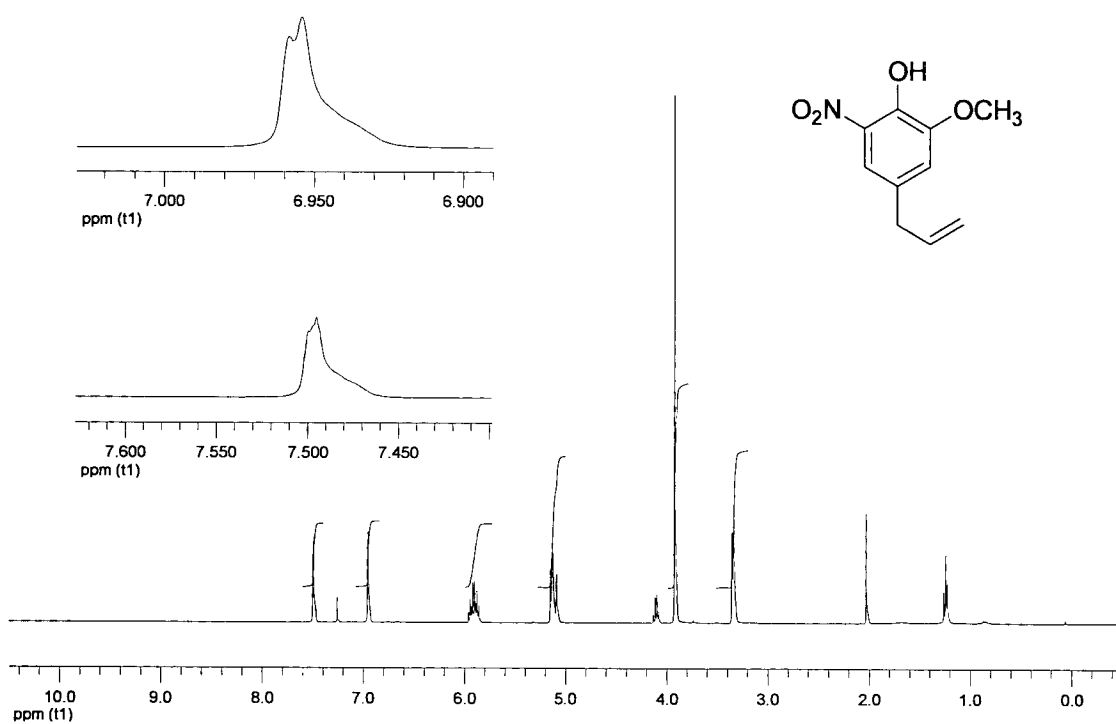
ภาพ A11 ^1H NMR ของสารอนุพันธ์ P12 (heptyleugenol)



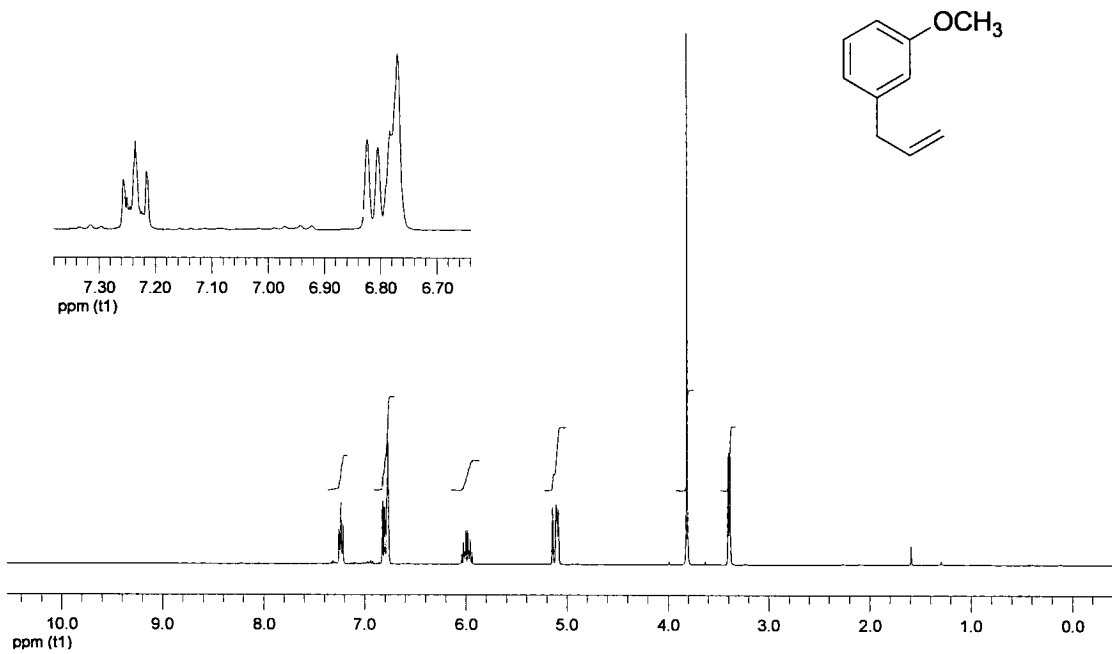
ภาพ A12 ^1H NMR ของสารอนุพันธ์ P13 (butyleugenol)



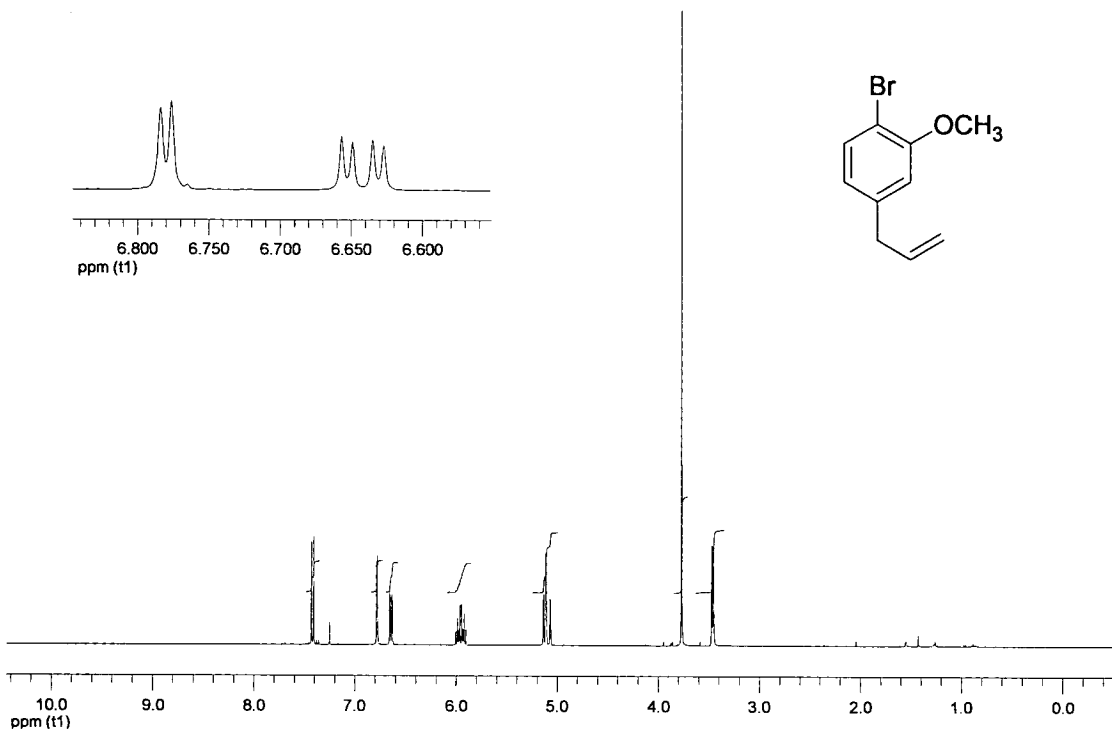
ภาพ A13 ^1H NMR ของสารอนุพันธ์ P24 (bromoeugenol)



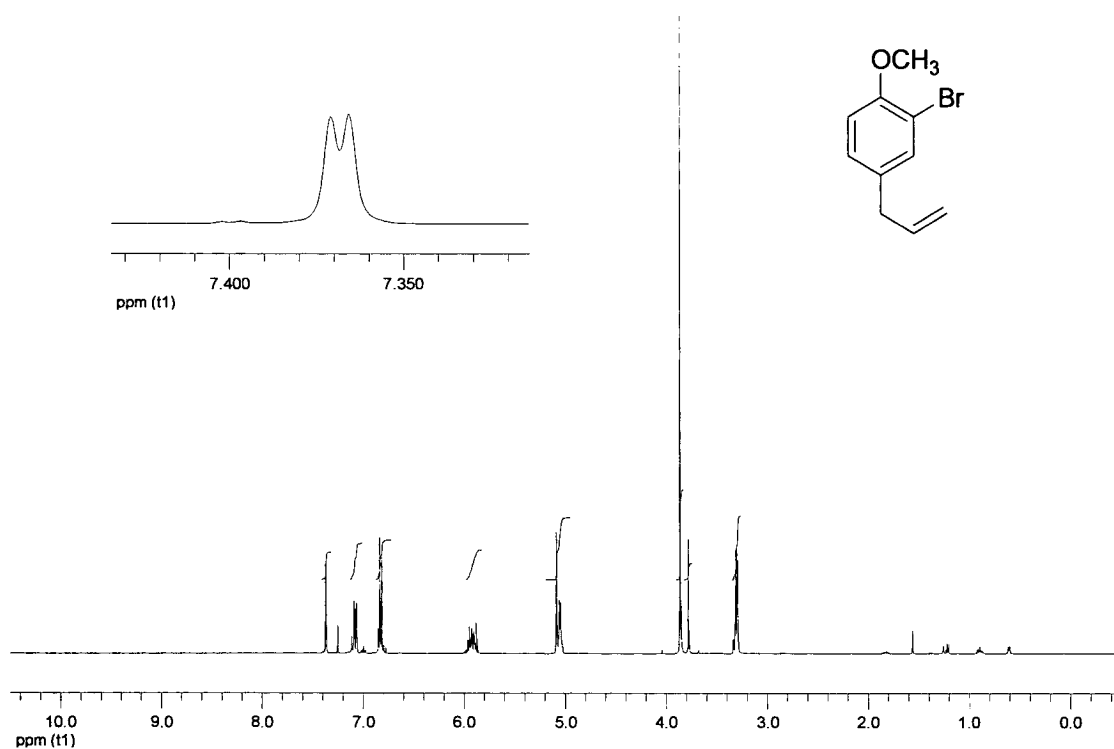
ภาพ A14 ^1H NMR ของสารอนุพันธ์ P25 (nitro Eugenol)



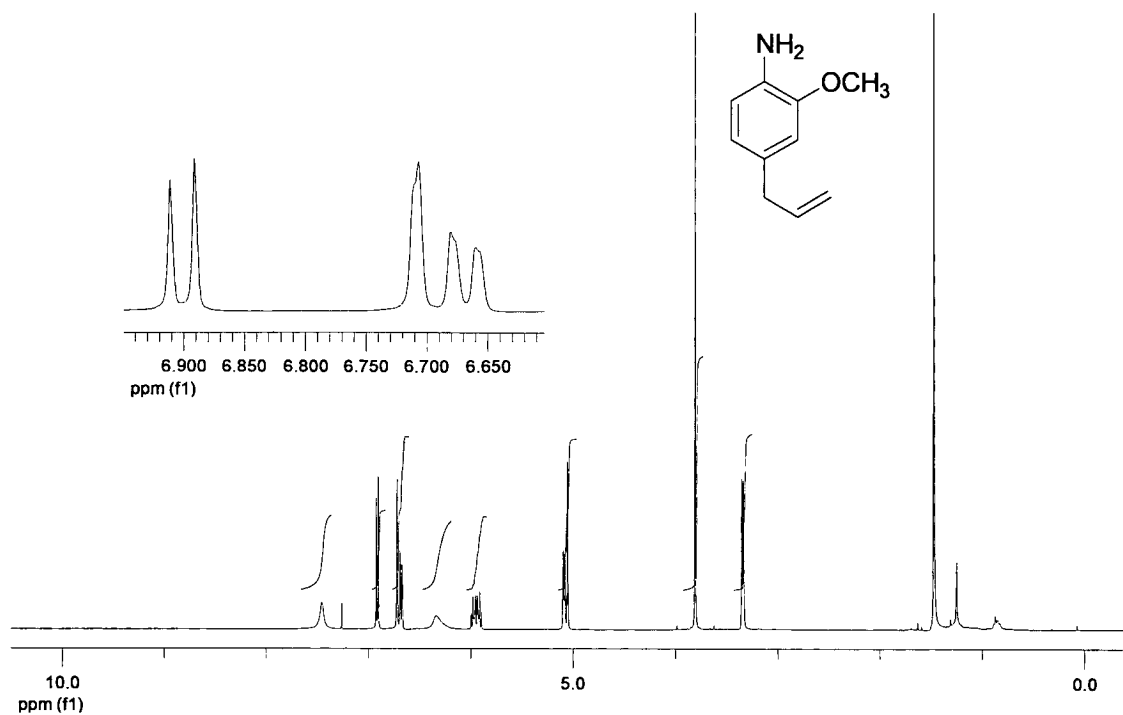
ภาพ A15 ^1H NMR ของสารอนุพันธ์ P27 (3-allylanisole)



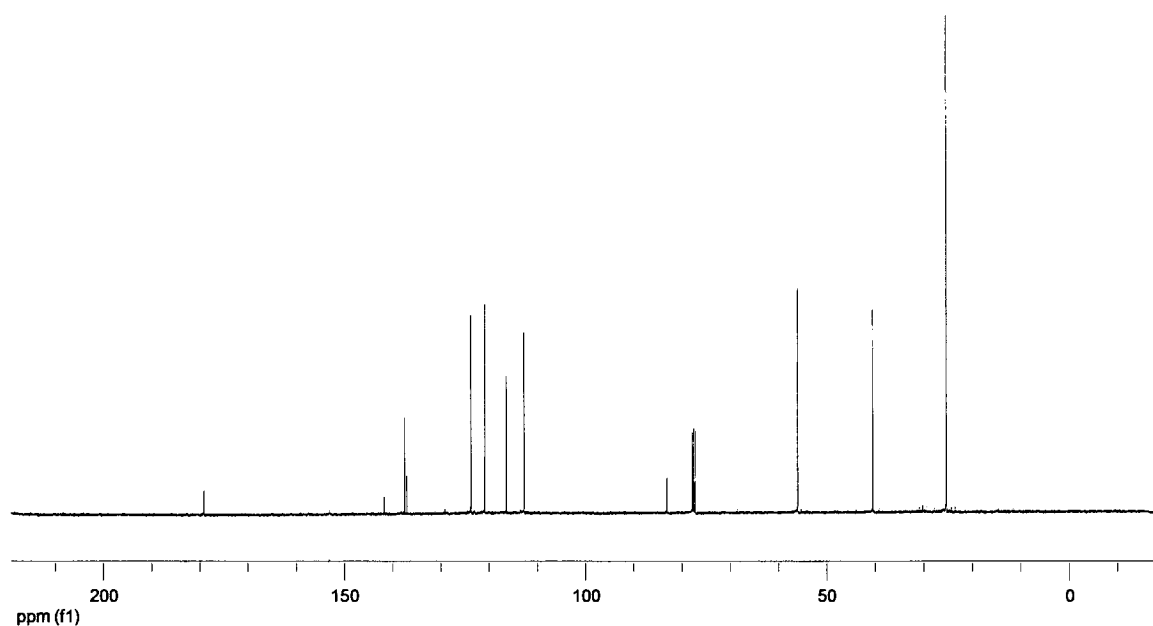
ภาพ A16 ^1H NMR ของสารอนุพันธ์ P28 (4-allyl-1-bromo-2-methoxybenzene)



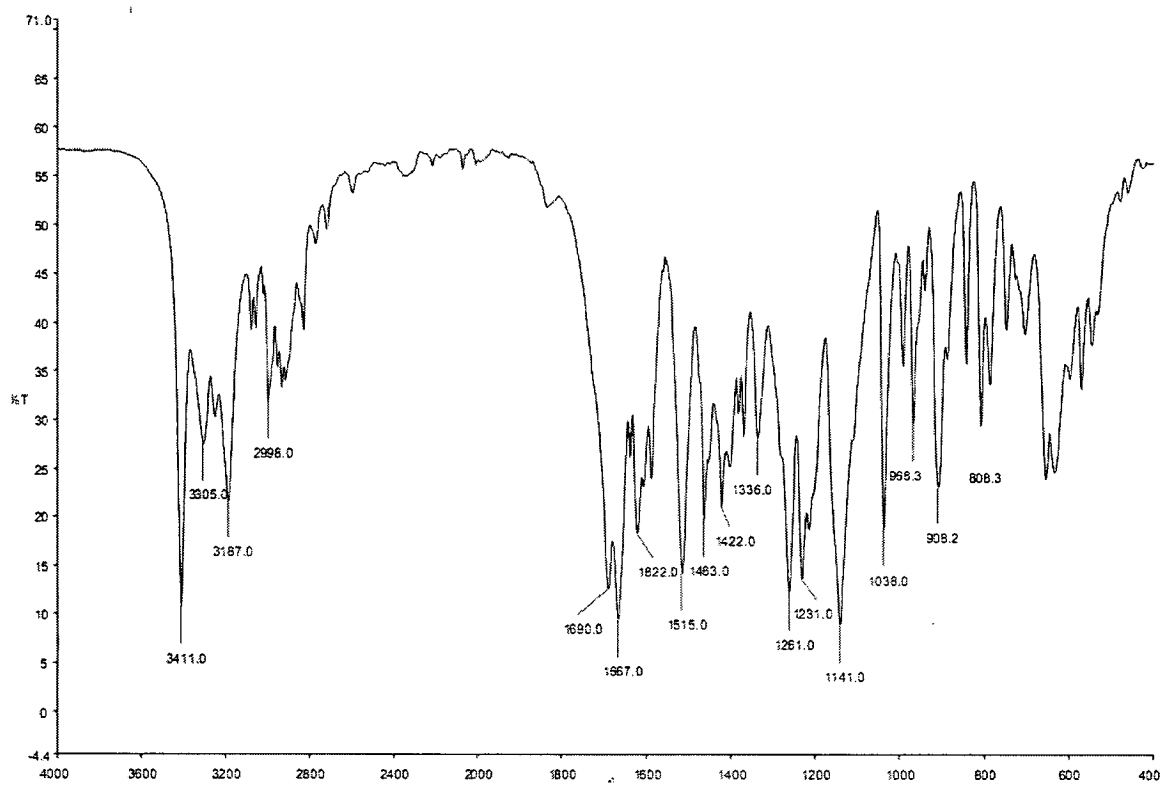
ภาพ A17 ¹H NMR ของสารอนุพันธ์ P29 (4-allyl-2-bromo-1-methoxybenzene)



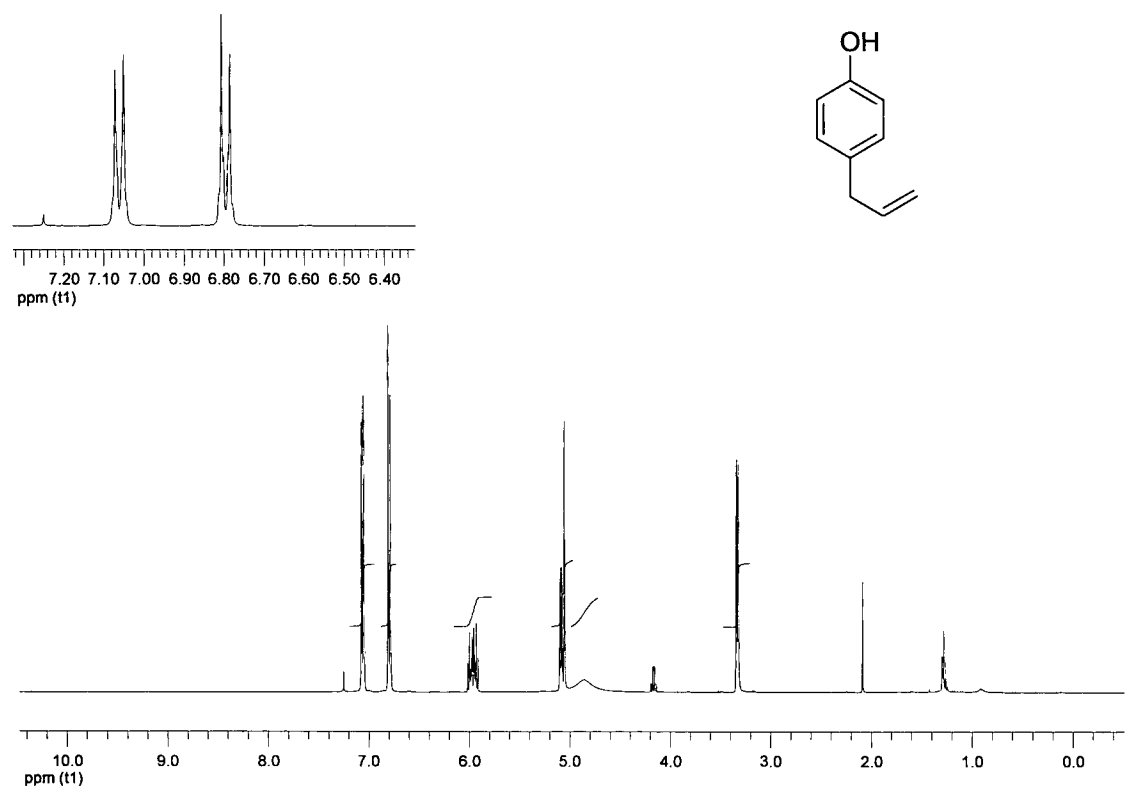
ภาพ A18 ¹H NMR ของสารอนุพันธ์ P30 (4-allyl-2-methoxybenzenamine)



ภาพ A19 ¹³C NMR ของสารอนุพันธ์ P30 (4-allyl-2-methoxybenzenamine)



ภาพ A20 IR Spectrum ของสารอนุพันธ์ P30 (4-allyl-2-methoxybenzenamine)



ภาพ A21 ^1H NMR ของสารอนุพันธ์ P32 (4-allylphenol)

แผนกิจกรรมหลักที่สอดคล้องกับวัตถุประสงค์ รวมทั้งผลลัพธ์ (Output) ที่คาดว่าจะได้รับ

ระยะเวลา	วัตถุประสงค์	กิจกรรมหลัก	กิจกรรมรอง	ผลที่คาดว่าจะได้รับ
6 เดือนที่ 1	ออกแบบและ สังเคราะห์ อนุพันธ์ของยู จีนอล	1. ศึกษาการ สังเคราะห์อนุพันธ์ ของยูจีนอลโดยใช้ ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิด ต่างๆ เพื่อใช้เป็น ปฏิกิริยาดันแบบใน การสังเคราะห์อื่นๆ	1. ศึกษาหาสภาวะที่เหมาะสมในการ สังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอลที่ให้ร้อยละ ผลผลิตและความบริสุทธิ์มากที่สุด	- ได้อนุพันธ์ของยูจีนอลเพื่อใช้ ในการศึกษาถึงความสัมพันธ์ ของหมู่แทนที่ต่างๆ ต่อฤทธิ์ การเป็นยาสลบในสัตว์น้ำ เบื้องต้น
6 เดือนที่ 2 ถึง 6 เดือนที่ 3	ออกแบบและ สังเคราะห์ อนุพันธ์ของยู จีนอล	2. ศึกษาการ สังเคราะห์อนุพันธ์ ของยูจีนอลโดยการ ดัดแปรหมู่ฟังก์ชัน ชนิดต่างๆ ใน โครงสร้างของยูจีนอล	2.1 สังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอล โดยใช้สาร ตั้งต้นชนิดอื่นๆ ที่มีหมู่แทนที่ที่สามารถเกิด พันธะไฮโดรเจน (H-bond donor) ได้ เช่นเดียวกับหมู่ไฮดรอกซี เช่น หมู่อะมิโน (เริ่ม จากอะนิลีน) หมู่ไทฮอล (เริ่มจากไทโอฟีนอล) 2.2 สังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอล โดยใช้สาร ตั้งต้นชนิดอื่นๆ ที่มีหมู่แทนที่ที่สามารถเกิด พันธะไฮโดรเจน (H-bond acceptor) ได้ เช่นเดียวกับหมู่ไฮดรอกซี เช่น หมู่เมทอกซี (เริ่ม จากไพโรแคทคอลล) หมู่คลอโร โบรโม หรือ ฟลูออโร (เริ่มจากแอสเบนซีน) เป็นต้น 2.3 ปรับปรุงโครงสร้างที่บริเวณหมู่ไฮดรอกซี โดยเปลี่ยนไฮโดรเจนให้เป็นหมู่ไฮโดรคาร์บอนที่มี ขนาดยาวขึ้น เช่น หมู่เมทิล เอทิล โพรพิล บิวทิล จนถึงเฮกซิล 2.4 ปรับปรุงโครงสร้างที่บริเวณหมู่เมทอกซี โดยเปลี่ยนให้เป็นสายโซ่คาร์บอนที่มีขนาดยาว ขึ้น เช่น หมู่เอทิล โพรพิล บิวทิล จนถึงเฮกซิล 2.5 ปรับปรุงโครงสร้างบริเวณหมู่แอลลิลให้เป็น หมู่ไฮโดรโฟบิกชนิดอื่นๆ เช่นหมู่เมทิล เอทิล โพร พิล ไอโซโพรพิล บิวทิล เซค-บิวทิล เทอร์ท- บิวทิล เป็นต้น 2.6 ปรับปรุงโครงสร้างของยูจีนอลด้วยการให้ ทำปฏิกิริยาชนิดต่างๆ เช่น แอลไคเนชัน แอลคิล เลชัน หรือออกซิเดชัน เป็นต้น	- ได้อนุพันธ์ของยูจีนอลเพื่อ นำไปใช้ศึกษาสมบัติการออก ฤทธิ์เป็นยาเฉพาะที่หรือ ยาสลบในสัตว์น้ำ ประมาณ 40-50 ชนิด

ตารางเปรียบเทียบกิจกรรมตามแผนการดำเนินงานวิจัยและกิจกรรมที่ทำจริง

เปรียบเทียบกิจกรรมตามแผนการดำเนินงานวิจัยและกิจกรรมที่ทำจริงตลอดทั้งโครงการ (ตารางมีการเปลี่ยนแปลงอันเนื่องมาจากการปรับแผนการสังเคราะห์ตามความเห็นของผู้ทรงคุณวุฒิอ้างอิงจากรายงานความก้าวหน้าฉบับที่ 2)

การสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอล

กิจกรรมตามแผนการดำเนินงานวิจัย	กิจกรรมที่ทำจริง	เปอร์เซ็นต์ความก้าวหน้า	หมายเหตุ
1. ศึกษาหาสภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอลที่ให้ร้อยละผลผลิตและความบริสุทธิ์มากที่สุด	สามารถเตรียมสารได้ 26 ชนิด โดยแบ่งเป็นสารตามแนวทางการสังเคราะห์หัวข้อต่างๆ 17 ชนิด และเป็นสารที่มีจำหน่าย 9 ชนิด	87%	
2.1 การแทนที่หมู่แทนที่ต่างๆ ในยูจีนอลด้วยไฮโดรเจน	สามารถเตรียมสารได้ 3 ชนิด จากที่ออกแบบไว้ 3 ชนิด	100%	ได้แก่ อนุพันธ์ P21 P27 และ P32
2.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอล โดยแทนที่หมู่ไฮดรอกซีด้วยหมู่อะมิโน หรือซัลไฟด์	สามารถเตรียมสารได้ 1 ชนิด จากที่ออกแบบไว้ 1 ชนิด	100%	ได้แก่ อนุพันธ์ P30
2.3 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอล โดยแทนที่หมู่ไฮดรอกซีด้วยหมู่เมทอกซี คลอโร หรือโบรโม	สามารถเตรียมสารได้ 2 ชนิด จากที่ออกแบบไว้ 2 ชนิด	100%	ได้แก่ อนุพันธ์ P5 และ P28
2.4 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอล โดยแทนที่หมู่ไฮดรอกซีด้วยหมู่แอลคอกซี	สามารถเตรียมสารได้ 8 ชนิด จากที่ออกแบบไว้ 8 ชนิด	100%	ได้แก่ อนุพันธ์ P6-P13
2.5 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอล โดยแทนที่หมู่เมทอกซีด้วยหมู่ต่างๆ	สามารถเตรียมสารได้ 1 ชนิด จากที่ออกแบบไว้ 2 ชนิด	50%	ได้แก่ อนุพันธ์ P29
2.6 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอล โดยแทนที่หมู่แอลลิล	สามารถเตรียมสารได้ 2 ชนิด จากที่ออกแบบไว้ 5 ชนิด	40%	ได้แก่ อนุพันธ์ P26 และ P31
2.7 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอล โดยการนำยูจีนอลมาทำปฏิกิริยาต่างๆ	สามารถเตรียมสารได้ 2 ชนิด จากที่ออกแบบไว้ 2 ชนิด	100%	ได้แก่ อนุพันธ์ P24 และ P25
3. การเตรียมสูตรอิมัลชัน	สามารถเตรียมสูตรสารละลายอิมัลชันได้ 26 ชนิด	100%	

กิจกรรมตามแผนการดำเนินงานวิจัย	กิจกรรมที่ทำจริง	เปอร์เซ็นต์ความก้าวหน้า	หมายเหตุ
4. การทดสอบฤทธิ์การเป็นยาสลายในปลา	ดำเนินการทดสอบสวคพบทุกชนิดที่สังเคราะห์ได้ ในสัตว์น้ำ 4 ประเภท	100%	

บทความสำหรับการเผยแพร่

1. ผลงานตีพิมพ์ในวารสารระดับชาติ 1 เรื่อง (Proceeding)

ผู้แต่ง : Thitiphong Khamkhen, Anchalee Sirikulakjorn, Sakchai Wittaya-areekul, Boonyarath

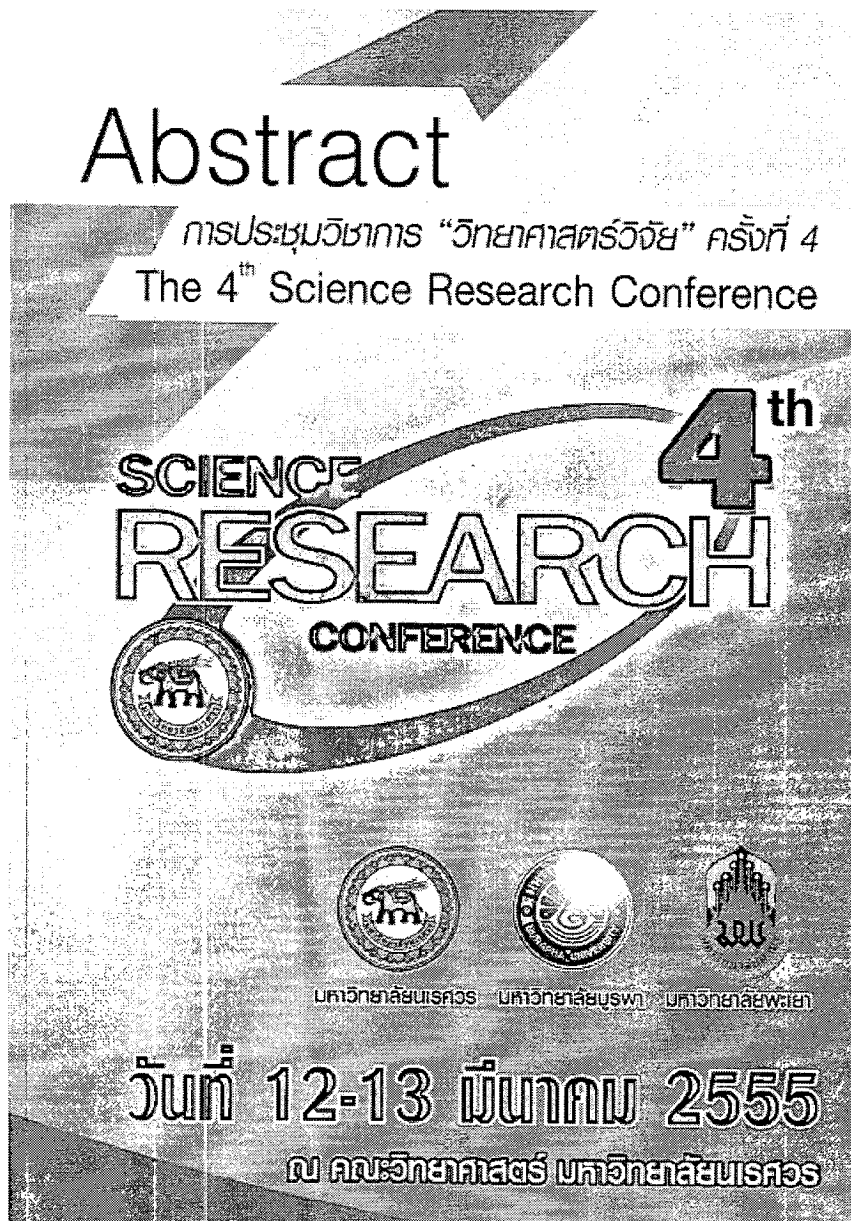
Pratoomchat, Thanomsak Boonphakdee, Chaturong Suparpprom*

ชื่อเรื่อง : Alkylation Reaction For Hydroxy-Modified Eugenol For Anesthetic Test in *Clarias macrocephalus* (Bighead Catfish)

ชื่องาน: 4th Science Research Conference

สถานที่: มหาวิทยาลัยนเรศวร พิษณุโลก

วันที่ 12-13 มีนาคม ปี: 2012 หน้า: 101



SRO-C17

ALKYLATION REACTION FOR HYDROXY-MODIFIED EUGENOL FOR ANESTHETIC TEST IN *CLARIAS MACROCEPHALUS* (BIGHEAD CATFISH)

Thiraphong Khamkhien¹, Anchalee Sritrakarn¹, Sakchai Winyasa-areeka²,
Sriyarin Prosoomchai³, Thanomrak Boonphaisdee¹, Chaturong Supanprom^{1*}

¹Department of Chemistry, and Center of Excellence for Innovation in Chemistry, Faculty of Science, Naresuan University,

Phitsanulok, Thailand 65000

²Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand
65000

³Department of Aquatic science, Faculty of Science, Burapha University, Chonburi, Thailand 20131

Abstract

Eugenol is an essential oil extracted from clove (*Eugenia caryophyllus* Bullock & Harrison MYRTACEAE) which exhibits local anesthetic properties in aquatic animals using in folk wisdom. In this study, eugenol was reacted via simple alkylation reaction that provides alkylated derivatives to evaluate the effective candidates for anesthetic agent apply to valuable aquatic animal. The alkylation reaction was performed at hydroxyl position of eugenol with hydrocarbon chains such as ethyl, butyl and hexyl for linear chain and sec-butyl and isopropyl group for branch chain to increase hydrophobicity in molecule. The one-step O-alkylation affords 5 alkylated eugenol derivatives in high yield (55-90%). The synthesizes derivatives were tested as anesthetic agent in *Clarias macrocephalus* (Bighead catfish) and the results showed that all substrates can cause the unconscious to stage 4 at 25 ppm concentration. In addition, the treated catfish can recover from the unconscious in acceptable period of time compared with standard eugenol. The most effective candidate of eugenol derivatives will be further tested the maximum period of anesthesia, toxicity and tested in other aquatic species.

Keyword: *Eugenia caryophyllus*/ O-Alkylation

*Corresponding Author: E-mail: chaturongs@nu.ac.th, Tel: +66-55-993462

การประชุมวิชาการ "นวัตกรรมวิจัย" ครั้งที่ 4
12-13 มีนาคม 2558 ณ อาคารวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา

2. ผลงานนำเสนอแบบโปสเตอร์ระดับนานาชาติ 1 เรื่อง

ผู้แต่ง : Thitiphong Khumkhan, Anchalee Sirikulkajorn, Sakchai Wittaya-areekul, Boonyarat

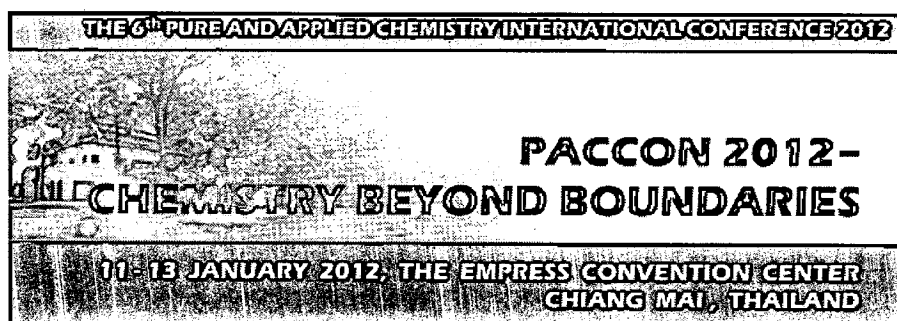
Pratomchad, Thanomsak Boonphakdee, Chaturong Suparpprom

ชื่อเรื่อง : Synthesis of Eugenol Derivatives for Anesthetic Test in Some Aquatic Animals

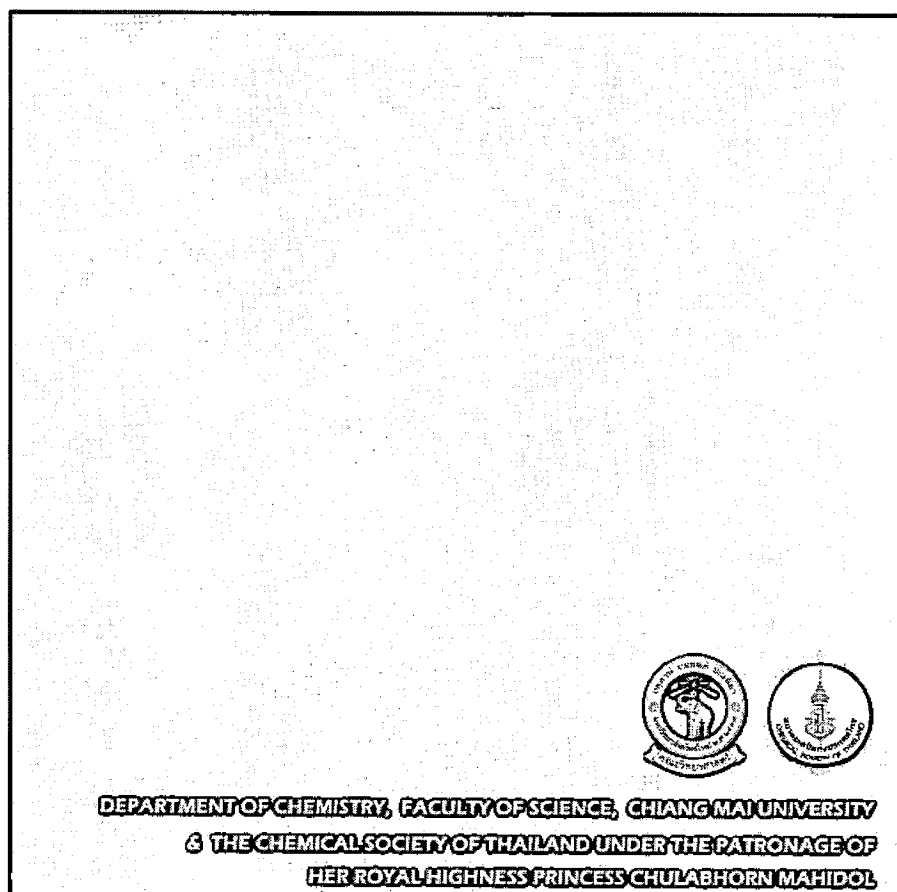
ชื่องาน: 6th Pure and Applied Chemistry International Conference (PACCON2012)

สถานที่: The Empress Convention Center, Chaing Mai, THAILAND

วันที่ 11-13 มกราคม ปี: 2012 หน้า: 849



e-ABSTRACT



SYN-P-048

SYNTHESIS OF EUGENOL DERIVATIVES FOR ANESTHETIC TEST IN SOME
AQUATIC ANIMALSThitiphong Khumkhan¹, Anchalee Sirikulakajorn¹, Sakchai Wittaya-areekul², Boomyarat Pratomchad³,
Thanomsak Boonphakdee³, Chaturong Suparpprom^{1,*}¹ Department of Chemistry, and Center of Excellence for Innovation in Chemistry, Faculty of Science,
Naresuan University, Phitsanulok, Thailand 65000² Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok,
Thailand 65000³ Department of Aquatic science, Faculty of Science, Burapha University, Chonburi, Thailand 20131

*Corresponding Author : chaturongs@nu.ac.th, Tel: +66-55-963462

ABSTRACT

Eugenol is an essential oil extracted from clove (*Eugenia caryophyllus* Bullock & Hamron MYRTACEAE) which exhibits local anesthetic properties in aquatic animals using in folk wisdom. Synthetic route of eugenol derivatives were studied to evaluate the effective candidates for anesthetic agent. The modifications include O-alkylation at hydroxyl group of eugenol and electrophilic aromatic substitution of eugenol. The hydroxyl group of eugenol will be alkylated with various hydrocarbon chain such as ethyl, propyl, isopropyl, butyl, *sec*-butyl, pentyl, hexyl and heptyl group to increase hydrophobicity in molecule. The one-step O-alkylation afforded 9 alkylated eugenol derivatives in high yield (55-98%). In addition, electrophilic aromatic substitutions reaction at the *ortho*-position of eugenol such as nitration and bromination provide the desired product in moderate yield. The Walking catfish, Giant river prawn and Silver perch were tested with eugenol derivatives and the results showed that low concentration can cause the unconscious in stage 3. The unconscious period of time was approximately 20-24 hours compared with eugenol standard. The effective candidate of eugenol derivatives will be further tested in other aquatic species and examined the toxicity.

Keywords *Eugenia caryophyllus*; O-Alkylation; Aquatic animals

3. ผลงานนำเสนอแบบโปสเตอร์ระดับชาติ 7 เรื่อง

3.1 ผู้แต่ง : จตุรงค์ สุภาพพร้อม, ประดิษฐ์ ปิงกัน, จูติพงษ์ คำเคน

ชื่อเรื่อง : การศึกษาการสังเคราะห์ยูจีนอล

ชื่องาน: 2nd Science Research Conference

สถานที่: มหาวิทยาลัยนเรศวร พิษณุโลก

วันที่ 9-10 มีนาคม ปี: 2010 หน้า: 172

Abstract



วิทยาลัยวิทยาศาสตร์สร้างปัญญา

การประชุมวิชาการ "วิทยาศาสตร์วิจัย" ครั้งที่ 2
The 2nd Science Research Conference



กลุ่มที่ 1 สาขาฟิสิกส์ วิศวกรรมศาสตร์และเทคโนโลยี วิทยาศาสตร์ และวิทยาศาสตร์ศึกษา

กลุ่มที่ 2 สาขาวิทยาศาสตร์ชีวภาพ, เทคโนโลยีชีวภาพ และวิทยาศาสตร์ศึกษา

กลุ่มที่ 3 สาขาเคมี เคมีสิ่งแวดล้อม และวิทยาศาสตร์ศึกษา

กลุ่มที่ 4 สาขาคณิตศาสตร์, สถิติ และคณิตศาสตร์ศึกษา

กลุ่มที่ 5 สาขาวิทยาการคอมพิวเตอร์ และเทคโนโลยีสารสนเทศ

วันที่ 9-10 มีนาคม 2552

ณ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

P-C19 การศึกษาการสังเคราะห์ยูจีนอล

Synthesis of Eugenol

จุฑามาศ สุภาพพร้อม^{1,*} ประดิษฐ์ ปิงกัน¹ ฐิติพงษ์ อัมภณ²
¹ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ตำบลท่าโพธิ์ อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก 65000
²สำนักวิชาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี สาขาเคมี มหาวิทยาลัยนเรศวร พญา ตำบลแม่แก้ว อำเภอเมือง จังหวัดพะเยา 56000
Chaturong Supaprom^{1,*} Predil Pingkan¹ Thitiphong Amphan²
¹Department of Chemistry, Faculty of Science, Naresuan University, Muang, Phitsanulok 65000, Thailand
²School of Science and Technology, Naresuan University Phayao, Muang, Phayao 56000, Thailand

บทคัดย่อ

โครงการวิจัยนี้เป็นการศึกษาแนวทางการสังเคราะห์ยูจีนอล (4-allyl-2-methoxyphenol) ซึ่งเป็นน้ำมันหอมระเหยที่เป็นองค์ประกอบหลักในน้ำมันกานพลู และใช้รายงานร่วมสามารถใช้เป็นยาชาเฉพาะที่หรือยาชาลบในสัตว์น้ำได้ แนวทางการสังเคราะห์เริ่มจากปฏิกิริยาแอลคิเลชันที่คาร์บอนอะลอมของกวาเอยคอล โดยทำปฏิกิริยากับแอลคิลโบรไมด์ และโพแทสเซียมคาร์บอเนต ในอะซิโตนหรือไดเมทิลฟอร์มไมด์ ที่ 50 องศาเซลเซียส พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ที่มีการเติมหมู่แอลคิลที่ออกซิเจนอะลอมของกวาเอยคอล ร้อยละ 88.9 และ 27.6 ตามลำดับ หลังจากนั้นจึงนำผลิตภัณฑ์ที่ได้มาให้ความร้อนที่ 180 องศาเซลเซียส ในไดเมทิลฟอร์มไมด์ เพื่อให้เกิดปฏิกิริยา [3,3]-ซิกมาไทรปิกแบบโคลเซน พบว่าเกิดผลิตภัณฑ์ที่เกิดการจัดเรียงตัวใหม่ผ่านปฏิกิริยา [3,3]-ซิกมาไทรปิกแบบโคลเซนที่ตำแหน่งออร์โทเพียงร้อยละ 0.04 เท่านั้น และเมื่อทำปฏิกิริยากับโซเดียมไฮดรอกไซด์น้ำ ที่อุณหภูมิห้อง พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการร้อยละ 9

คำสำคัญ: ยูจีนอล ปฏิกิริยาแอลคิเลชัน ปฏิกิริยาโคลเซน

Abstract

Eugenol is an essential oil extracted from clove (*Eugenia caryophyllus* Bullock & Harrison MYRTACEAE) which performs the local anesthetic properties in aquatic animals. Synthetic route of eugenol were studied via alkylation reaction of guaiacol with allyl bromide and potassium carbonate in acetone or dimethylformamide at 50°C which provided percent yield of O-alkylation product 88.9% and 27.6% respectively. The O-alkylation product was further reacted [3,3]-sigmatropic reaction as known as Claisen rearrangement by heated around 180 °C in dimethylformamide to give the rearrangement product in ortho-position only 0.04%. When the same reaction proceeds with aqueous NaOH at RT, the desire product obtained 9% yield.

Keyword: Eugenol, alkylation reaction, Claisen rearrangement

*Corresponding author E-mail: chaturongs@nu.ac.th



- 3.2 ผู้แต่ง : Thitiphong Khamkhen, Napaporn Junseeta, Sujitra Bootdama, Anchalee Sirikulakajorn, Sakchai Wittaya-areekul, Chaturong Suparpprom

ชื่อเรื่อง : Synthesis of Eugenol derivatives for Anesthetic test in Aquatic Animals

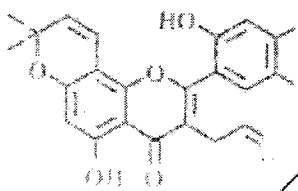
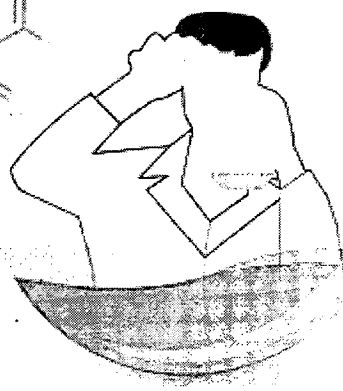
ชื่องาน: PERCH-CIC Congress VII

สถานที่: Jomtien Palm Beach Hotel & Resort Pattaya, Chonburi THAILAND

วันที่ 4-7 พฤษภาคม ปี: 2011 หน้า: 301

PERCH-CIC
CONGRESS VII

Theme: Chemistry, Environment and Society
การประชุมวิชาการ
ศูนย์ความเป็นเลิศด้านนวัตกรรมทางเคมี ครั้งที่ 7

4-7 May 2011
Jomtien Palm Beach Hotel & Resort Pattaya, Chonburi

 **PERCH-CIC**
PERDO Center of Excellence for Innovation in Chemistry



www.perch-cic.org

1-7 May 2011

301

S2-P123

Synthesis of Eugenol Derivatives for Anesthetic Test in Aquatic Animals

Thitiphong Khunkhen and Chaturong Suprapprom

Department of Chemistry and Center of Excellence for Innovation in Chemistry, Faculty of Science, Naresuan University,
Korat 65000, Thailand

Introduction and Objective

The freshness and tasty of food product is more important in the export industry, especially in aquatic product including in the quality of physical properties of ornamental fish and aquatic animals. It leads to the use of vaccine and other chemical in transportation procedure to decrease the death rate and relax to treat aquatic animals. Moreover, there are fish transportation procedure by treat vaccine or other chemicals between transfer fishes for decreasing death and stress of aquatic, such as propofol, propofol, benzocaine, tricaine methanesulfonate, fentanyl, procaine derivatives, halothane, isoflurane and Eugenol.

Eugenol is a volatile oil that can be extracted from natural plant *Eugenia caryophyllata* or clove tree. They are used for local anesthetics due to their non-toxic to human. In this research, eugenol derivatives were designed and synthesized by modify at hydroxyl, methoxy and allyl position in molecule.

Methods

The Eugenol derivatives were synthesized at hydroxyl position via O-alkylation reaction or change to hydrogen bond donor or acceptor substituent. Demethylation of methoxy group was performed and modified the same strategies with hydrogen position. These Eugenol derivatives was prepare to macroemulsion form for anesthetic test in aquatic animals.

Results and Conclusion

Synthesis of Eugenol derivatives by O-alkylation reaction at the hydroxyl group of Eugenol was synthesized by one alkylation step with high yield and successfully prepared in macroemulsion form.

Keywords: eugenol, *Eugenia caryophyllata*, anesthetic

Selected References:

1. Noda, M.; Nishida, K.; Fujii, K.; Fujita, E. *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 4275-4277.
2. Kaniou, M.; Darnals, R. F.; Liu, X. D. F.; Wong, H.; Raver, T.; Scheffel, U. A. *Bioorg. Med. Chem.*, 2005, 13, 3623-3626.
3. Fujikawa, N.; Ohta, T.; Yamaguchi, T.; Fukuda, T.; Ishibashi, F.; Iwano, M. *Tetrahedron*, 2006, 62, 594-604.
4. Cahier, G.; Moyeux, A. *Chem. Rev.*, 2010, 110, 1435-1462.



Thitiphong Khunkhen (จันทิพงษ์ ขุนเคน) M.Sc. Student
 b 1987 in Nakhonsawan, Thailand
 Naresuan University, Thailand, Chemistry, B.Sc. 2008
 Research field: organic synthesis

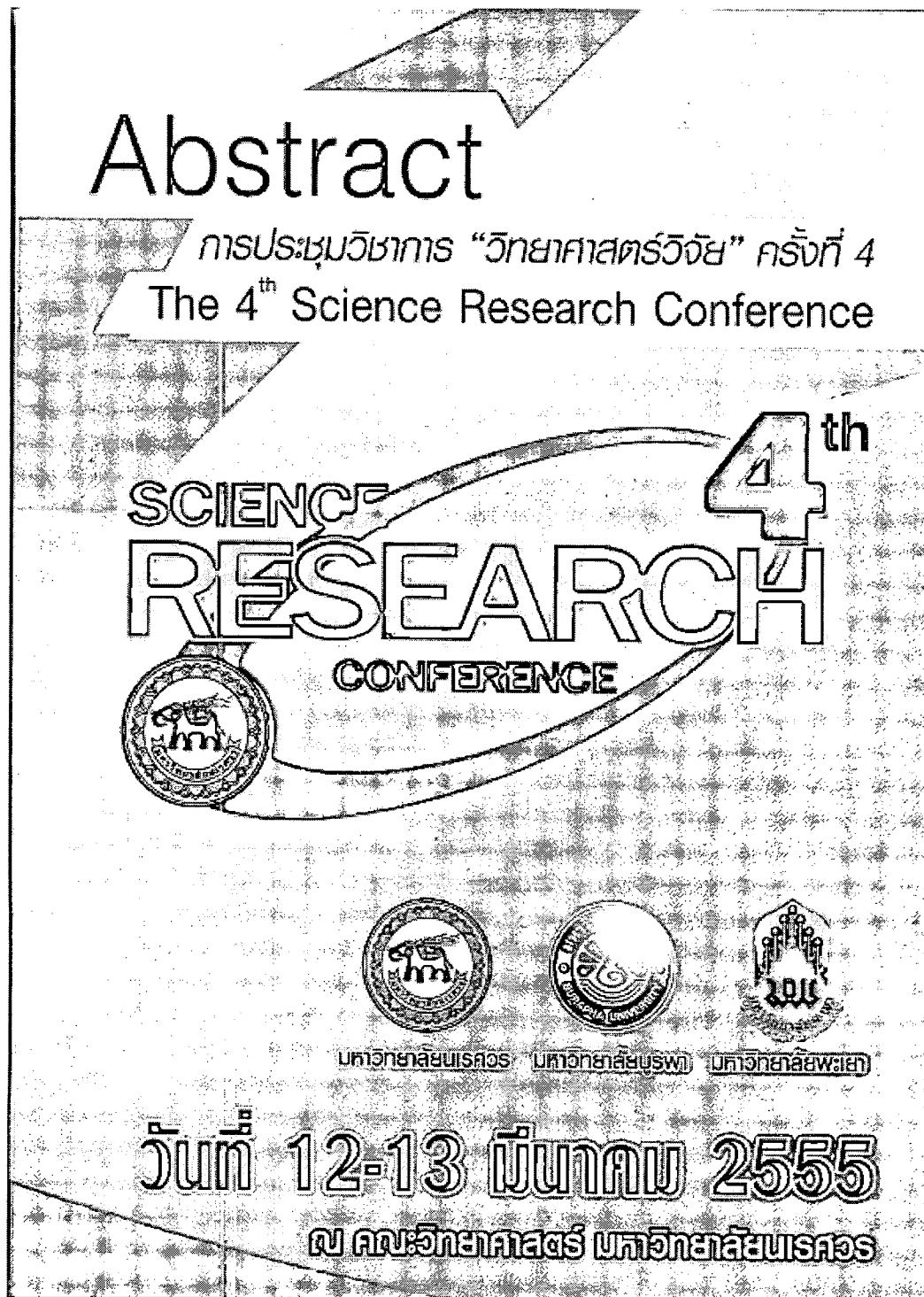
3.3 ผู้แต่ง : Haruthai Pansuwan, Chaturong Suparpprom

ชื่อเรื่อง : Synthesis of 3-Allyl-1-bromo-2-methoxybenzene

ชื่องาน: 4th Science Research Conference

สถานที่: มหาวิทยาลัยนเรศวร พิษณุโลก

วันที่ 12-13 มีนาคม ปี: 2012 หน้า: 352



SRP-C32

การสังเคราะห์ 3-แอลลิล-1-โบรโม-2-เมทอกซีเบนซีน
Synthesis of 3-allylation-1-bromo-2-methoxybenzene

พญทิพย์ บุญสุวรรณ
ผศกมลทิพย์ อึ้งกมลพาณิชย์

บทคัดย่อ

โครงการวิจัยนี้เป็นการศึกษาสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอล ได้แก่ 3-แอลลิล-1-โบรโม-2-เมทอกซีเบนซีน ยูจีนอล นั้นเป็นน้ำมันหอมระเหยในองค์ประกอบหลักของกานพลู จากการรายงานพบว่า ยูจีนอลในกานพลูสามารถนำไปใช้เป็นยาชาเฉพาะที่ในทางทันตกรรมหรือเป็นยาชาลบในสัตว์น้ำได้อย่างมีประสิทธิภาพ การดัดแปลงโครงสร้างของยูจีนอลจะแทนที่หมู่ไฮดรอกซิลของยูจีนอลด้วยหมู่โบรโม เพื่อศึกษาผลของพันธะไฮโดรเจน ณ ตำแหน่งดังกล่าว แนวทางการสังเคราะห์เริ่มจากปฏิกิริยา แอลลิลเลชันของ 2-โบรโมแอนิโซลผ่านกัวนิมา รีเอเจนต์ และนำไปทำปฏิกิริยากับแอลลิลโบรไมด์ในลักษณะการazeotropic distillation ให้ผลผลิตร้อยละ 57.7 และนำสารประกอบดังกล่าวมาทำปฏิกิริยาโบรมิเนชันด้วยรีเอเจนต์และภาวะต่างๆ ได้แก่ เอ็น-โบรโมซัคซิมีไมด์ หรือทาลไฮโดรโบรไมด์ มีก หรือโบรมีนเพอร์ริคลอไรด์ หรือโพริลเนียม ไฮโดรโบรไมด์ เมื่อโบรมิเนชันพบว่าปฏิกิริยาโบรมิเนชันที่ให้ผลดีที่สุดคือการใช้โพริลเนียม ไฮโดรโบรไมด์ เมื่อโบรมิเนชันเป็นวีเอเจนต์โดยสามารถสังเคราะห์ 3-แอลลิล-1-โบรโม-2-เมทอกซีเบนซีนได้ผลผลิตร้อยละ 54.6 อนุพันธ์ของยูจีนอลที่สังเคราะห์ได้นี้จะไปทดสอบความสามารถในการเป็นยาชาลบในปลาอุก ปลาน้ำจืดและกุ้งขาวต่อไป

คำสำคัญ: ยูจีนอล, ปฏิกิริยาแอลลิลเลชัน, ปฏิกิริยาโบรมิเนชัน

Abstract

In this study, the synthesis of eugenol derivate 3-allyl-1-bromo-2-methoxybenzene was described. Eugenol is an essential oil extracted from clove which performs the local anesthetic properties in dentistry and used in aquatic animals transportation. The modification of eugenol was performed by substituting hydroxyl group with bromo group to evaluate the effect of hydrogen bonding at position. The synthesis route started from allylation reaction of commercially available 3-bromo-anisole via Gilman's reagent and then added allylbromide which provided 3-allylanisole in 57.7 percent yield. 3-Allylanisole intermediate was further performed bromination reaction with several reagent systems such as N-bromosuccinimide, hydrobromic acid, bromine/ferrous chloride and pyridinium hydrobromide perbromide. The results revealed that the best condition for this bromination reaction was using pyridinium hydrobromide perbromide which provided 3-allyl-1-bromo-2-methoxybenzene in 54.6 percent yield. The synthesized eugenol derivatives will be examined the anesthetic ability in Catfish, Striped bass and shrimp in the future.

Keyword: Eugenol, Allylation reaction, Bromination

3.4 ผู้แต่ง : Chaturong Suparpprom^{*}, Salinee Khamsaeng, Suwichan Majakorn,
ชื่อเรื่อง : Synthesis of 4-Allyl-2-methoxyaniline by Smiles Rearrangement Reaction
ชื่องาน: 4th Science Research Conference
สถานที่: มหาวิทยาลัยนเรศวร พิษณุโลก
วันที่ 12-13 มีนาคม ปี: 2012 หน้า: 353

SRP-C33

การสังเคราะห์ 4-แอลลิล-2-เมทอกซีอะนิลีน ด้วยปฏิกิริยาการจัดเรียงตัว
Synthesis of 4-allyl-2-methoxy aniline by Smile rearrangement reaction

จตุรงค์ สุภาพพรอม^{1,*}, สาลินี ขำแสง² และ สุวิชน มัจฉาณี³
Chaturong Suparpprom^{1,*}, Salinee Khamsaeng² and Suwichan Majakorn³
¹ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก 65000
โทร 0-5596-3401 โทรสาร 0-5596-3401 E-mail: chaturong@nu.ac.th
²คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
เลขที่ 1 อ.เมือง จ.พิษณุโลก 65000 โทร 0-5596-3401 โทรสาร 0-5596-3401

บทคัดย่อ

โครงการวิจัยนี้เป็นการศึกษาหาสารที่เหมาะสมในการสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอล คือ 4-แอลลิล-2-เมทอกซีอะนิลีน เพื่อศึกษาผลกระทบของการแทนที่หมู่ไฮดรอกซิล ด้วยหมู่เอมีน บนวงเบนซีนของยูจีนอลต่อฤทธิ์การเป็นยาชาบนสัตว์น้ำของอนุพันธ์ดังกล่าว โดยแนวทางในการสังเคราะห์สามารถทำได้ในขั้นตอนเดียว โดยนำสารตั้งต้นยูจีนอลมาทำปฏิกิริยากับ 2-โบโม-2-เมทอกซีโพรพิโอนาไมด์ และโซเดียมไฮดรอกไซด์ เป็นวัตถุดิบในทำหลายขั้นตอนไฮโดรฟูเรนในสภาวะต่างๆ โดยผ่านปฏิกิริยาการจัดเรียงตัวใหม่แบบสมิท จากผลการศึกษาพบว่าได้สารผลิตภัณฑ์ 4-แอลลิล-2-เมทอกซีอะนิลีน คิดเป็นร้อยละ 89.2 และสารผลิตภัณฑ์ที่ได้จะนำไปทดสอบความเป็นยาชาบนสัตว์น้ำ เช่น ปลาดุก ปลากะพง และกุ้งขาว ต่อไป

คำสำคัญ: ยูจีนอล ปฏิกิริยาการจัดเรียงใหม่แบบสมิท

Abstract

Synthesis of the 4-allyl-2-methoxyaniline; amino-substituted derivative onto hydroxyl group of eugenol, was studied and optimized condition to evaluate the variation of H-bonding donor group on eugenol structure relative to their anesthetic activity. The synthesis route was performed in one step starting from eugenol reacted with 2-bromo-2-methyl propionamide, which can be prepared in our lab from 2-bromo-2-methylpropionyl chloride, and NaOH in THF via Smiles rearrangement reaction. The result showed that optimized condition afford excellent yield (89.2 %). The prepared product will be further tested as the anesthetic properties in Catfish, Striped bass and Shrimp.

Keywords: Eugenol, Smile rearrangement

^{*}Corresponding author. E-mail: chaturong@nu.ac.th

3.5 ผู้แต่ง : Chaturong Suparpprom¹, Pattawikom Namrach, Sudarat Saenset

ชื่อเรื่อง : Synthesis of 4-Allyl-2-bromoanisole

ชื่องาน: 4th Science Research Conference

สถานที่: มหาวิทยาลัยนเรศวร พิษณุโลก

วันที่ 12-13 มีนาคม ปี: 2012 หน้า: 354

SRP-C34

การสังเคราะห์ 4-แอลลิล-2-โบรโมอะนิโซล

Synthesis of 4-allyl-2-bromoanisole

จตุรงค์ สุภาพรชัย¹, ปัทววิกรม นามราช² และ สุดารัตน์ แสนเซต³

Chaturong Suparpprom¹, Pattawikom Namrach² and Sudarat Saenset³

¹ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัด พิษณุโลก 65000

โทร.0-5596-3401 โทรสาร 0-5596-3401 E-mail:chaturong@nu.ac.th

²คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

ตำบลท่าโพธิ์ อำเภอเมือง จังหวัด พิษณุโลก 65000 โทร 0-5596-3112 โทรสาร 0-5596-3113

บทคัดย่อ

ในงานวิจัยนี้ศึกษาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอล ได้แก่ 4-แอลลิล-2-โบรโมอะนิโซล เพื่อศึกษาฤทธิ์ยาระงับประสาทในสัตว์น้ำ โดยยูจีนอลนั้นมีฤทธิ์เป็นยาระงับประสาทที่ในทางทันตกรรม และเป็นยาขับน้ำในสัตว์น้ำ อนุพันธ์ดังกล่าวออกแบบโดยการแทนที่หมู่เมทอกซีในยูจีนอลด้วยหมู่โบรโม เพื่อศึกษาอิทธิพลของหมู่เมทอกซีเมื่อแทนที่ด้วยหมู่โบรโมต่อความสามารถในการเป็นยาระงับประสาทในสัตว์น้ำ แนวทางการสังเคราะห์เริ่มต้นจาก 4-แอลลิลอะนิโซล ทำปฏิกิริยาโบรมิเนชัน โดยใช้ไฮโดรเจนโบรไมด์โบรไมด์ เปอร์โบรไมด์ (Py-HBr₃) และกรดอะซิติกเป็นรีเอเจนต์ ได้ผลิตภัณฑ์เป็น 4-แอลลิล-2-โบรโมอะนิโซล ร้อยละ 48 ซึ่งจะนำไปทำปฏิกิริยาดีเมทิลเลชันเป็น 4-แอลลิล-2-โบรโมฟีโนลต่อไป ศึกษาฤทธิ์ยาระงับประสาทที่ใส่ลงไปในหลอดยาระงับประสาทเป็นยาระงับกับสัตว์น้ำชนิดต่าง ๆ ได้แก่ ปลารุก ปลากระพง และกุ้งขาวต่อไป

คำสำคัญ: 4-แอลลิลอะนิโซล, ปฏิกิริยาโบรมิเนชัน

Abstract

Synthesis of eugenol derivative, 4-allyl-2-bromoanisole was reported to evaluate the effect of methoxy-substitution with bromo residue for anesthetic activity in aquatic animals. The synthetic methodology was started from bromination of commercially available 4-allylanisole using pyridinium hydrobromide perbromide (Py-HBr₃)/AcOH as reagent provided the desired product 4-allyl-2-bromoanisole in 48% yield. The obtained product will be further performed demethylation reaction to convert methoxy group to hydroxyl group yielding 4-allyl-2-bromophenol. All synthetic compounds will be tested the anesthetic activity in aquatic animals such as Catfish, striped bass and shrimp.

Keyword: 4-Allylanisole, Bromination reaction

¹Corresponding author. E-mail: somchatchai@nu.ac.th

งานประชุมวิชาการ "วิทยาศาสตร์ไว้ใช้" ครั้งที่ 4

12-13 มีนาคม 2555 ณ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

3.6 ผู้แต่ง : Sudarat Saenset, Patawikorn Namrat, Suwichan Majakorn, Salinee Khamsaeng

Sakchai Wittaya-arekul, Boonyarath Pratoomchat, Chaturong Suparpprom*

ชื่อเรื่อง : Modification of Eugenol with Bromo and Amino Group for Anesthetic test in *Litopenaeus vannamei* and *Lates calcarifer*

ชื่องาน: การประชุมวิชาการวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 38 (วทท. 38)

สถานที่: มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่

วันที่ 12-13 มีนาคม ปี: 2012 หน้า: 116





C3_C0042

1

REPLACEMENT OF HYDROXY GROUP ON EUGENOL WITH BROMINE AND HYDROGEN FOR ANESTHETIC TEST IN *Litopenaeus vannamei* AND *Lates calcarifer*

Haruthai Pansuwan¹, Sakchai Wittaya-arekul², Boonyarath Pratoomchat³, Chaturong Suparpprom^{1*}

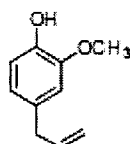
¹Department of Chemistry, Center of Excellence for Innovation in Chemistry, Faculty of Science, Naresuan University, Phitsanulok 65000, Thailand

²Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok 65000, Thailand

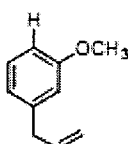
³Department of Aquatic Science, Faculty of Science, Burapha University, Chonburi 20131, Thailand

*e-mail: chaturongs@nu.ac.th

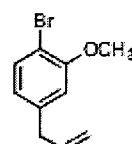
Abstract: Eugenol is an essential oil which can be easily extracted from clove. This oil can be used as local anesthetic for bringing aquatic animals to unconscious stage in aquaculture transportation. In this study, the hydroxyl group on eugenol structure was replaced with hydrogen atom and bromine atom to evaluate the anesthetic effect in the absence and presence of hydrogen bonding in both donor and acceptor aspect on hydroxy position. The target eugenol derivatives, 3-allylanisole (AA) and 4-allyl-1-bromo-2-methoxybenzene (ABM) were designed and synthesized. 3-Allylanisole was prepared in one step starting from commercially available 3-bromoanisole via allylation of Grignard reagent in 57.7% yield. Next, 3-allylanisole as the intermediate was further performed the bromination reaction using pyridinium hydrobromide perbromide reagent which successfully afforded the 4-allyl-1-bromo-2-methoxybenzene in 54.6% yield. After that, the both compounds were investigated as the anesthetic agent in post larvae *Litopenaeus vannamei* and post larvae *Lates calcarifer* compared to standard eugenol. The results revealed that AA and ABM at 25 ppm concentration can cause unconscious stage in 2.37 and 2.59 mins compared with eugenol (1.29 mins) in *L. calcarifer*, and cannot make unconscious in 7.55 mins compared with eugenol (3.47 mins) in *L. vannamei* respectively. The survival rate is 100% and 13.3% in *L. calcarifer* and 100% and 80% in *L. vannamei*. This is implying that hydroxyl group can be replaced with hydrogen or bromine atom and anesthetic activity still remain, but bromo-substituted showed toxicity to sample.



Eugenol



3-allylanisole



4-allyl-1-bromo-2-methoxybenzene

Acknowledgements: This work was supported by the Thailand Research Fund (RTA5320022).

Keywords: Eugenol, allylation reaction, bromination reaction

3.7 ผู้แต่ง : Haruthai Pansuwan, Sakchai Wittaya-arekul, Boonyarath Pratoomchat, Chaturong Suparpprom*

ชื่อเรื่อง : Replacement of Hydroxy Group on Eugenol with Bromine and Hydrogen For Anesthetic Test in *Litopenaeus vannamei* and *Lates calcarifer*

ชื่องาน: การประชุมวิชาการวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 38 (วทท. 38)

สถานที่: มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่

วันที่ 12-13 มีนาคม ปี: 2012 หน้า: 114



C3_C0044

1

MODIFICATION OF EUGENOL WITH BROMO AND AMINO GROUPS FOR ANESTHETIC TEST IN *Litopenaeus vannamei* AND *Lates calcarifer*

Sudarat Saenset¹, Patawikorn Nannrat¹, Suwichan Majakorn¹, Salinee Khamsaeng¹, Sakchai Wittaya-arekul², Boonyarath Pratoomchat³, Chaturong Suparpprom^{1,*}

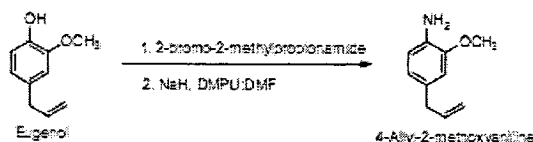
¹Department of Chemistry, Center of Excellence for Innovation in Chemistry, Faculty of Science, Naresuan University, Phitsanulok 65000, Thailand

²Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok 65000, Thailand

³Department of Aquatic Science, Faculty of Science, Burapha University, Chonburi 20131, Thailand

*e-mail: chaturongs@nu.ac.th

Abstract: The aim of this study is to evaluate the effect of hydroxyl and methoxyl groups on eugenol structure and to examine the anesthetic activity relative to functional group for use in aquaculture transportation. Modification of eugenol provided 2 compounds as 4-allyl-2-bromoanisole and 4-allyl-2-methoxyaniline. The synthetic methodology was started from bromination of commercially available 4-allylanisole using pyridinium hydrobromide perbromide (Py-HBr)₂AcOH as a reagent to provide the desired 4-allyl-2-bromoanisole in 48% yield. For 4-allyl-2-methoxyaniline, it can be performed starting from commercially available eugenol which was reacted with 2-bromo-2-methylpropionamide, which can be prepared from 2-bromo-2-methylpropionyl chloride, and NaOH in THF via Smiles rearrangement reaction. The experimental results showed that the optimized condition afford the desired product in 89% yield. Subsequently, both compounds were tested the anesthetic activity in post larvae *Lates calcarifer* (striped bass) and post larvae *Litopenaeus vannamei* (Pacific white shrimp). The results showed that 4-allyl-2-bromoanisole exhibited anesthetic activities to Pacific white shrimp at 50 ppm concentration (4.58 mins compared to 3.16 mins of eugenol) and survival rate was 100%. For striped bass, it showed 2.13 mins compared to 0.37 mins of eugenol but survival rate in striped bass was only 20%. 4-Allyl-2-methoxyaniline can make striped bass to be unconscious at 50 ppm concentration (6.25 mins compared to 0.36 mins of eugenol) and the survival rate is 93.3% while it cannot anesthetize Pacific white shrimp. It can be concluded that 4-allyl-2-bromoanisole may be used for anesthetic agent in Pacific white shrimp.



Acknowledgements: This work was supported by the Thailand Research Fund (RTA5320022).

Keywords: Eugenol, Smiles rearrangement, bromination reaction, anesthetic