



## การพยายามสังเคราะห์ **Untenone A**

โดย

นางสาวสาวตรี ปติมาตร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเคมีอินทรีย์

ภาควิชาเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2553

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

# การพยายามสังเคราะห์ **Utenone A**

โดย

นางสาวสาวิตรี ปิติมาตร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเคมีอินทรีย์

ภาควิชาเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2553

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

**ATTEMPTED SYNTHESIS OF UNTENONE A**

**By  
Sawittree Pitimart**

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree  
MASTER OF SCIENCE  
Department of Chemistry  
Graduate School  
SILPAKORN UNIVERSITY  
2010**

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร อนุมัติให้วิทยานิพนธ์เรื่อง “ การพยายามสังเคราะห์ Untenone A ” เสนอโดย นางสาวสาวตรี ปิติมาตร์ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเคมีอินทรีย์

.....  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ปานใจ ชารัทสนวงศ์)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

วันที่ 30 เดือน พ.ค. พ.ศ. 2554

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วยา พุทธวงศ์

คณะกรรมการตรวจสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

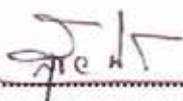
(อาจารย์ ดร. สุกชัย สุกลักษณ์นารี)

23 / พ.ค. / 2554

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร. วีรชัย พุทธวงศ์)

23 / พ.ค. / 2554

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร. สุรชัย นิมจิรวัดน์)

23 / พ.ค. / 2554

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วยา พุทธวงศ์)

23 / พ.ค. / 2554

51302201 : สาขาวิชาเคมีอินทรีย์

คำสำคัญ : untenone A/แอนทราซีน/ไซโคลเพนทีโนน/Diels-Alder/*plakortis* sp./ฟองน้ำทะเล

สาขาวิชา : การขยายงานสังเคราะห์ Untenone A. อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ :

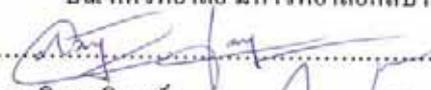
ผศ. ดร. วยา พุททวงศ์. 116 หน้า

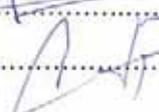
(±)-untenone A จัดเป็นอนุพันธ์ของสารประกอบไซโคลเพนทีโนน สกัดได้จากฟองน้ำทะเลจากโอกินาวา จัดอยู่ในกลุ่ม *Plakortis* sp. โครงสร้างหลักประกอบด้วย ส่วนที่เป็นวงห้าเหลี่ยม มีหมู่คีโตนกับพันธะคู่ภายในวงแหวน และมีหมู่แทนที่ (R) เป็นไฮโดรคาร์บอนสายยาว ในงานวิจัยนี้จะสังเคราะห์ (±)-untenone A ผ่าน 4,5-[9',10']{9'-(2"-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-3-hydroxycyclopentenone ที่สามารถเตรียมได้จากปฏิกิริยา Diels-Alder ซึ่งในการสังเคราะห์นี้ จะใช้ (±)-9-(1-methoxyethyl)anthracene ทำหน้าที่ควบคุมการเกิดสเตอริโอและตำแหน่งของการเกิดปฏิกิริยาในการสังเคราะห์ เพื่อให้ได้ untenone A ที่ต้องการ

ภาควิชาเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2553

ลายมือชื่อนักศึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์.....

51302201 : MAJOR : ORGANIC CHEMISTRY

KEY WORDS : UNTENONE A/ANTHRACENE/CYCLOPENTENONE/DIELS-  
ALDER/PLAKORTIS SP./MARINE SPONGE

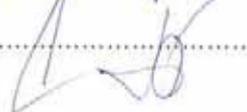
SAWITTREE PITIMART : ATTEMPTED SYNTHESIS OF UNTENONE A :  
THESIS ADVISOR : ASST. PROF. WAYA PHUTDHAWONG, Ph.D., 116 pp.

(±)-Untenone A is cyclopentenone derivative isolated from the Okinawan marine sponge *Plakortis* sp. . Its structure comprises a cyclopentenone and a linear n-hexadecyl side chain. In this research, (±)-untenone A was synthesized via 4,5-[9',10']{9'-(2"-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-3-hydroxycyclopentenone which was prepared from Diels-Alder/retro-Diels-Alder reactions of (±)-9-(1-methylethyl)anthracene. The (±)-9-(1-methylethyl)anthracene served as a stereo- and regiocontrolling chaperone in guiding to the untenone A target.

---

Department of Chemistry      Graduate School, Silpakorn University      Academic Year 2010

Student's signature.....

Thesis Advisor's signature.....

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วยา พุททวงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ให้โอกาสในการทำวิจัยครั้งนี้ กรุณาให้ความรู้ คำปรึกษา แนวคิด คำแนะนำ และสละเวลาในการตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ ของวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ให้ถูกต้องสมบูรณ์ด้วยความดูแลเอาใจใส่อย่างดียิ่งตลอดงานวิจัย

ขอขอบพระคุณอาจารย์ ดร. ศุภชัย ศุภลักษณ์นารี รองศาสตราจารย์ ดร. สุรัชย์ นิมิตรวัฒน์ และรองศาสตราจารย์ ดร. วีรชัย พุททวงศ์ กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ที่กรุณาตรวจแก้ไขและให้แนวคิด รวมทั้งคำแนะนำที่มีคุณค่าแก่วิทยานิพนธ์ฉบับนี้

ขอขอบพระคุณอาจารย์ ดร. ปิติ ตรีสกุล ที่กรุณาช่วยคำนวณระดับพลังงานของโครงสร้างจากโปรแกรม B3LYP/6-31G(d,p) level อันเป็นประโยชน์แก่งานวิจัยเป็นอย่างยิ่ง

ขอขอบพระคุณภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ที่มอบทุนการศึกษาสำหรับการวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณ คณาจารย์ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ทุกท่านที่ได้ให้คำแนะนำ สั่งสอนและเสนอแนะความรู้ที่เป็นประโยชน์แก่งานวิจัยนี้

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ทุกฝ่ายของภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ทุกท่านที่เอื้ออำนวยความสะดวกในการใช้ สารเคมี เครื่องมือ และอุปกรณ์ต่างๆที่ใช้ในงานวิจัยนี้

ขอกราบขอบพระคุณ บิดาและมารดาของผู้วิจัย ที่ปลูกฝังความใฝ่รู้ สนับสนุน ให้ผู้วิจัยได้เล่าเรียนจนจบการศึกษา ตลอดทั้งให้ความรัก ความเอาใจใส่ ความเข้าใจ ความปรารถนาดีและเป็นกำลังใจที่ดีเสมอมา

## สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย .....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญภาพ .....	ฅ
บทที่	
1 บทนำ.....	1
แนวทางในการสังเคราะห์ untenone A.....	4
วัตถุประสงค์ของงานวิจัย.....	16
ขั้นตอนของการศึกษา.....	17
แผนการสังเคราะห์ untenone A.....	17
2 ผลการทดลองและการวิเคราะห์ผลการทดลอง.....	20
ผลการทดลองและการวิเคราะห์ผลการทดลองของแผนการสังเคราะห์ที่ 1.....	20
ผลการทดลองและการวิเคราะห์ผลการทดลองของแผนการสังเคราะห์ที่ 2.....	26
การเตรียม ( $\pm$ )-9-(1-methoxyethyl)anthracene (14).....	27
การสังเคราะห์ ( $\pm$ )-untenone A.....	28
3 สรุปผลการทดลอง.....	41
4 ทิศทางในอนาคต.....	43
5 วิธีการทดลอง.....	45
เอกสารอ้างอิง.....	77
ภาคผนวก ก.....	79
ภาคผนวก ข.....	82

	หน้า
ประวัติผู้วิจัย.....	115

## สารบัญภาพ

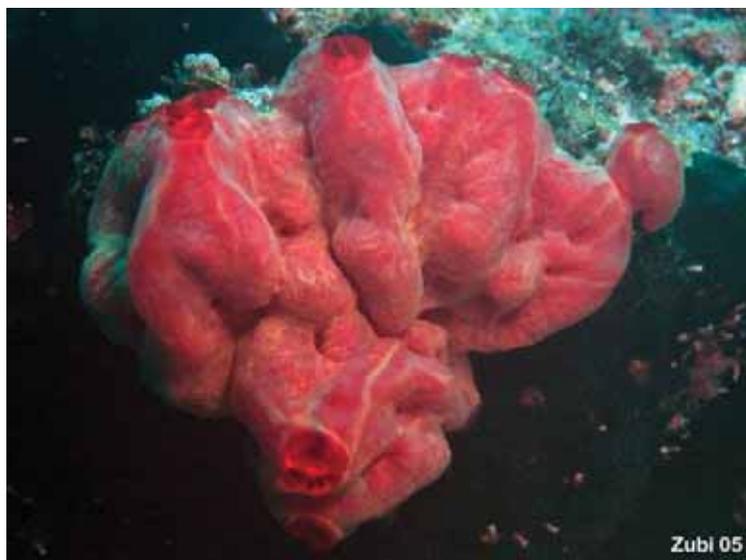
ภาพที่	หน้า	
1	ฟองน้ำทะเลในกลุ่ม <i>Plakortis</i> sp. ....	1
2	ตัวอย่างสารประกอบประเภท cyclopentenone ที่สามารถสกัดได้จาก <i>Plakortis</i> sp.....	2
3	แสดงการเตรียม alcohol <b>1</b> และ <b>2</b> ของ Y. Yamada และคณะ.....	4
4	แสดงการสังเคราะห์ (-)-untenone A ของ Y. Yamada และคณะ.....	5
5	แสดงการสังเคราะห์ (+)-untenone A ของ Y. Yamada และคณะ.....	5
6	แสดงการสังเคราะห์ (-)-untenone A ของ M. Asami และคณะ.....	6
7	แสดง biosynthesis ของ untenone A จาก chondrillin และ plakorin.....	7
8	แสดงการสังเคราะห์ (±)-untenone A ของ R.C. Whitehead และคณะ.....	8
9	แสดงการสังเคราะห์ manzamenones จาก untenone A.....	9
10	การสังเคราะห์ (±)-untenone A ของ S. Kobayashi และคณะ.....	10
11	แสดงการสังเคราะห์ (-)-untenone A ของ H. Mizutani และคณะ.....	12
12	แสดงการสังเคราะห์ (±)-cis-1-hexadecylcyclopent-2-en-1,4-diol.....	13
13	แสดงการทำปฏิกิริยาระหว่าง (±)-cis-1-hexadecylcyclopent-2-en-1,4-diol กับ lipase และ vinyl acetate.....	14
14	แสดงการสังเคราะห์ (-)-untenone A ของ J. Nokami และคณะ.....	14
15	แสดงการสังเคราะห์ (+)-untenone A ของ J. Nokami และคณะ.....	15
16	แสดงแผนการสังเคราะห์ untenone A ผ่าน spiro anthracene adduct.....	18
17	แสดงการสังเคราะห์ untenone A โดยอาศัย chiral anthracene auxiliary.....	19
18	แสดงการสังเคราะห์ spiro-cyclopentenone anthracene adduct ( <b>3</b> ).....	21
19	แสดงกลไกการเกิด spiro ketone adduct ( <b>3a</b> ).....	22
20	Epoxidation ของ spiro-cyclopentenone anthracene adduct และการเปิดวง epoxide.....	23
21	โครงสร้างของ untenone A.....	24
22	แสดงปฏิกิริยา Grignard reaction ของสารประกอบ ( <b>5</b> ).....	24

ภาพที่	หน้า
1 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ (10) และ (11) โดยอาศัยปฏิกิริยา Grignard reaction, Protection และ Epoxidation ตามลำดับ.....	25
2 แสดงปฏิกิริยา Addition แล Allylic addition ของสารประกอบ (3).....	26
3 แสดงการสังเคราะห์ (±)-9-(1-methoxyethyl)anthracene (14).....	27
4 แสดงปฏิกิริยา Diels-Alder reaction ระหว่าง (±)-9-(1-methoxyethyl)anthracene (14) กับ cyclopentene-3,5-dione.....	28
5 ข้อมูล HMBC-NMR ของสารประกอบ (15).....	29
6 แสดงข้อมูลที่ได้จากการใช้โปรแกรม B3LYP/6-31G(d,p) level ระดับพลังงานของ สารประกอบ (15) เพื่อหาโครงสร้างที่เสถียร.....	29
7 แสดงปฏิกิริยา Oxidation ของสารประกอบ (15).....	30
8 แสดงปฏิกิริยา <i>O</i> -methylation และกลไกการเกิดปฏิกิริยาของสารประกอบ (15).....	31
9 แสดงปฏิกิริยา <i>O</i> -acethylation ของสารประกอบ (15).....	32
10 แสดงปฏิกิริยา Grignard reaction ของสารประกอบ (17).....	32
11 แสดงข้อมูล COSY-NMR และ HMBC-NMR ของสารประกอบ (19).....	33
12 แสดงปฏิกิริยา Grignard reaction ของสารประกอบ (18).....	33
13 แสดงปฏิกิริยา Grignard reaction ของสารประกอบ (17).....	34
14 แสดงปฏิกิริยา epoxidation ของสารประกอบ (23).....	35
15 แสดงแนวทางการสังเคราะห์ untenone A ในอนาคต.....	36
16 ปฏิกิริยา Retro Diels-Alder reaction ของสารประกอบ (27).....	36
17 แสดงปฏิกิริยา Diels-Alder reaction ของสารประกอบ (14) กับ maleic anhydride.....	37
18 แสดงปฏิกิริยา Grignard reaction ของสารประกอบ (28).....	38
19 แสดงการสังเคราะห์ carbene anthracene adduct (30).....	38
20 แสดงปฏิกิริยา Cyclisation ของ carbene anthracene adduct (30).....	39
21 แสดงการสังเคราะห์ (±)-4-hydroxy-2-cylopentenone (32).....	40
22 แสดงแผนการสังเคราะห์ untenone A ในอนาคต.....	43

## บทที่ 1

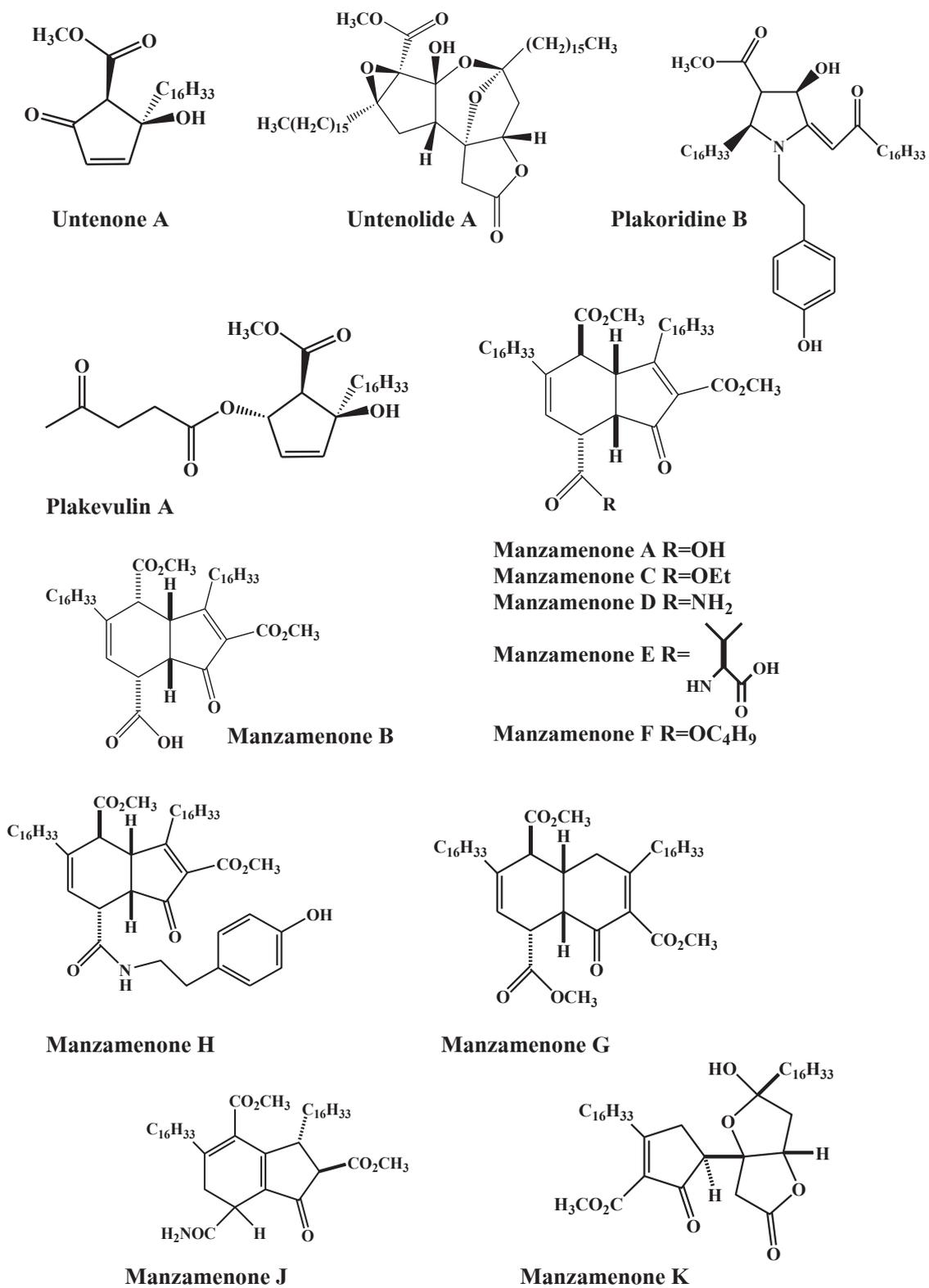
### บทนำ

ฟองน้ำทะเล (marine sponges) จัดเป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่พบสารประกอบที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่ดีหลายชนิด โดยเฉพาะสารประกอบในกลุ่ม cyclopentenones<sup>1,2</sup> ซึ่งภายในโครงสร้างประกอบด้วย ส่วนที่เป็นวงห้าเหลี่ยม มีหมู่คีโตนกับพันธะคู่ภายในวงแหวน และมีหมู่ แทนที่ (R) เป็นไฮโดรคาร์บอนสายยาว<sup>3</sup> สารในกลุ่มนี้ได้รับความสนใจจากนักวิทยาศาสตร์เป็นอย่างมาก เนื่องจากสารในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ เช่น ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง เชื้อรา และแบคทีเรีย (anticancer, antifungal and antibacterial activities) โดยเฉพาะฟองน้ำทะเลในกลุ่ม *Plakortis* sp. ที่สามารถสกัดสารประกอบที่มีประสิทธิภาพดีได้หลายชนิด<sup>4,5,6,7</sup> เช่น plakorin plakotenin plakoridine A-B plakevulin A manzamenones A-H, J-K untenolide A และ untenone A เป็นต้น



ภาพที่ 1 ฟองน้ำทะเลในกลุ่ม *Plakortis* sp.

ที่มา: <http://www.starfish.ch/register-i/sponge.html>



ภาพที่ 2 ตัวอย่างสารประกอบประเภท cyclopentenone ที่สามารถสกัดได้จาก *Plakoritsp.*

เนื่องจากปริมาณของสารสกัดจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติมีปริมาณน้อยมาก ประกอบกับ ขั้นตอนในการสกัดที่ซับซ้อนและวัตถุดิบที่จะนำมาสกัดนั้นก็ยิ่งหาได้ยาก ดังนั้นการสังเคราะห์จึงเป็นแนวทางหนึ่งเพื่อให้ได้สารที่ต้องการจำนวนมาก โดยมี นักวิทยาศาสตร์จำนวนมากสนใจสังเคราะห์สารกลุ่มนี้ โดยเฉพาะ **untenone A** เนื่องจากสารชนิดนี้มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่ดี สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว L1210 ( $IC_{50}$  เท่ากับ  $0.4 \mu\text{g/mg}$ ), ยับยั้ง mammalian DNA polymerases (pol.  $\alpha$  และ  $\beta$ ) และ human terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)<sup>8</sup> ซึ่งมีค่า  $IC_{50}$  ดังแสดงในตารางที่ 1 นอกจากนี้ **untenone A** ยังสามารถนำมาสังเคราะห์สารประกอบตัวอื่นๆ ในกลุ่มเดียวกันได้อีก เช่น **plakevulin A** และ **manzamenones A** เป็นต้น ดังนั้นจึงทำให้มีนักวิจัยหลายกลุ่มพยายามสังเคราะห์ **untenone A**

ตารางที่ 1 แสดงค่า  $IC_{50}$  ในการยับยั้ง mammalian DNA polymerases และ human terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) ของ ( $\pm$ )-**untenone A**, (-)-**untenone A** และ (+)-**untenone A**<sup>9</sup>

สารประกอบ	ค่า $IC_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )		
	pol. $\alpha$	pol. $\beta$	TdT
( $\pm$ )- <b>untenone A</b>	4.3	57	16
(-)- <b>untenone A</b>	13	91	-
(+)- <b>untenone A</b>	19	54	-

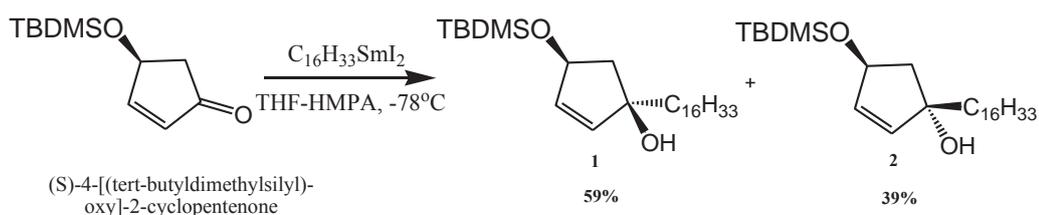
และอีกเหตุผลหนึ่งคือ **untenone A** ที่สกัดได้จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาตินั้นจะอยู่ในรูปของ racemic<sup>2</sup> ดังนั้นนักวิจัยบางกลุ่มจึงพยายามสังเคราะห์ **untenone A** ในรูปของ (-)-**untenone A**, (+)-**untenone A** หรือทั้งสองไอโซเมอร์ โดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาช่วยในการควบคุมการเกิด stereochemistry ของ **untenone A** อย่างหลากหลาย ดังแสดงในแนวทางการสังเคราะห์ของ **untenone A** ดังนี้

## 1.1 แนวทางในการสังเคราะห์ Untenone A

จากที่ได้กล่าวมาในตอนต้น untenone A จัดเป็นสารสกัดจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ (natural products) ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจและยังสามารถใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ สารสกัดชนิดอื่นในกลุ่มเดียวกันนี้ได้อีกหลายชนิด โดยเฉพาะ manzamenone A ซึ่งเกิดจาก ปฏิกิริยา Diels-Alder ของ untenone A จึงทำให้มีฤทธิ์ชีวภาพดีขึ้นอีกประมาณ 2 เท่า ดังนั้นจึงมี นักวิจัยหลายกลุ่มสนใจศึกษาสารสกัดชนิดนี้และพยายามสังเคราะห์ขึ้น เนื่องจากสกัดได้ในปริมาณ ที่น้อยและยังหาฟองน้ำทะเลมาสกัดได้ยากอีก

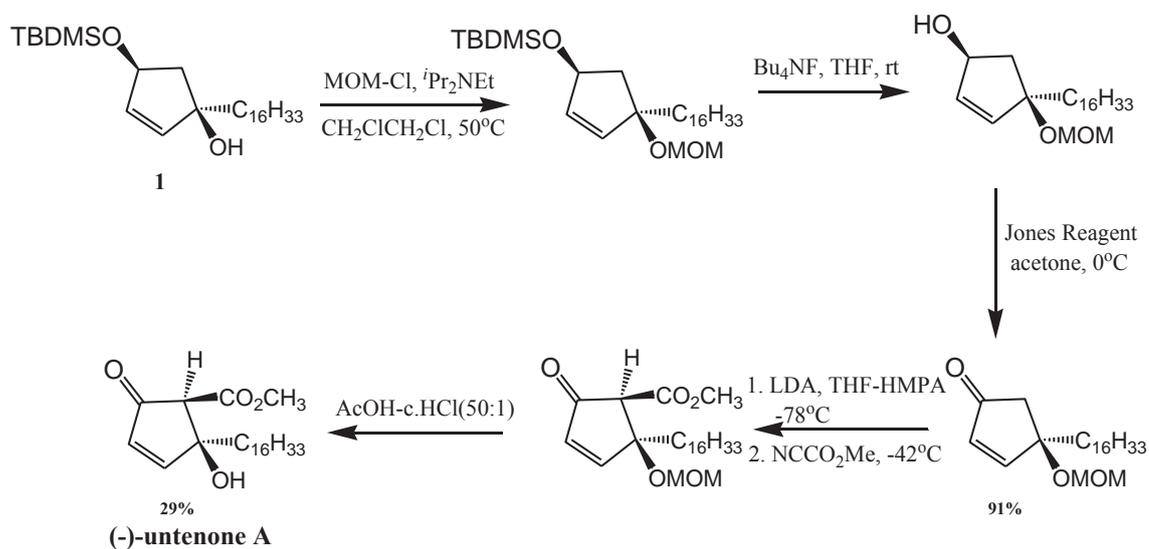
ในปี ค.ศ. 1993 J. Kobayashi<sup>1</sup> และคณะ ได้สกัด untenone A จากฟองน้ำทะเลที่อยู่ใน กลุ่ม *Plakortis* sp. โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย หลังจากนั้นสกัดออกด้วยการเติมน้ำและ ethyl acetate และทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography ได้ untenone A 0.001% yield และ พิสูจน์โครงสร้างด้วยเทคนิคสเปกโตรสโคปี (<sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, COSY-NMR, HSQC-NMR และ HMBC-NMR) โดย untenone A ที่สกัดได้อยู่ในรูปของ racemic form และในปี ค.ศ. 1995<sup>4</sup> พวกเขาสามารถสกัดสารประกอบจากฟองน้ำทะเลชนิดนี้ได้อีก 3 ชนิด คือ manzamenones J และ K และ plakoridine B ล่าสุดในปี ค.ศ. 2003<sup>2</sup> พวกเขาสามารถสกัด plakevulin A (0.0009% yield) ได้อีก ซึ่งสารประกอบชนิดนี้มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ สามารถยับยั้ง DNA polymerases (pol. α, β) และยังสามารถยับยั้งเชื้อ HIV อีกด้วย นอกจากนี้พวกเขายังเสนอว่า สามารถสังเคราะห์ plakevulin A จาก untenone A ด้วย จึงถือว่า untenone A เป็นสารที่น่าสนใจอย่างยิ่ง

ต่อมาในปี ค.ศ. 1995 Y. Yamada<sup>10</sup> และคณะ ได้สังเคราะห์ (+) และ (-)-untenone A จาก (S)-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-cyclopentenone ซึ่งเป็นสารที่เตรียมจาก L-(+)-diethyl tartrate ซึ่งปฏิกิริยาระหว่าง (S)-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-cyclopentenone กับ alkylsamarium (III) reagent ได้ alcohols 1 และ 2 ออกมาดังแสดงในภาพที่ 3

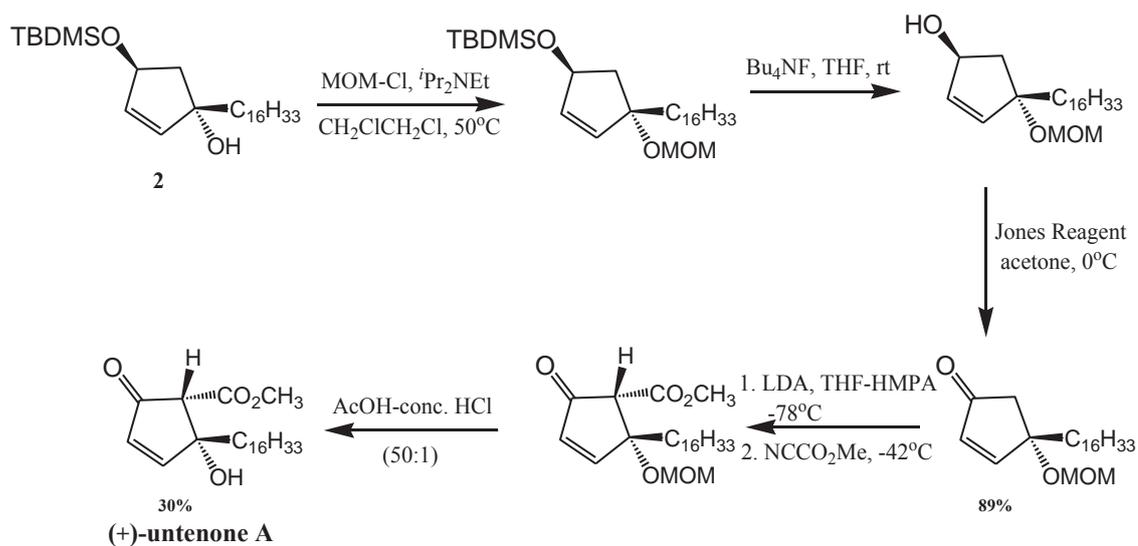


ภาพที่ 3 แสดงการเตรียม alcohol 1 และ 2 ของ Y. Yamada และคณะ

โดยที่ (-)-*untenone A* สามารถสังเคราะห์ได้จาก alcohol 1 และ (+)-*untenone A* สามารถสังเคราะห์ได้จาก alcohol 2 ดังแสดงวิธีการสังเคราะห์พร้อมทั้งร้อยละของผลิตภัณฑ์ไว้ในภาพที่ 4 และภาพที่ 5

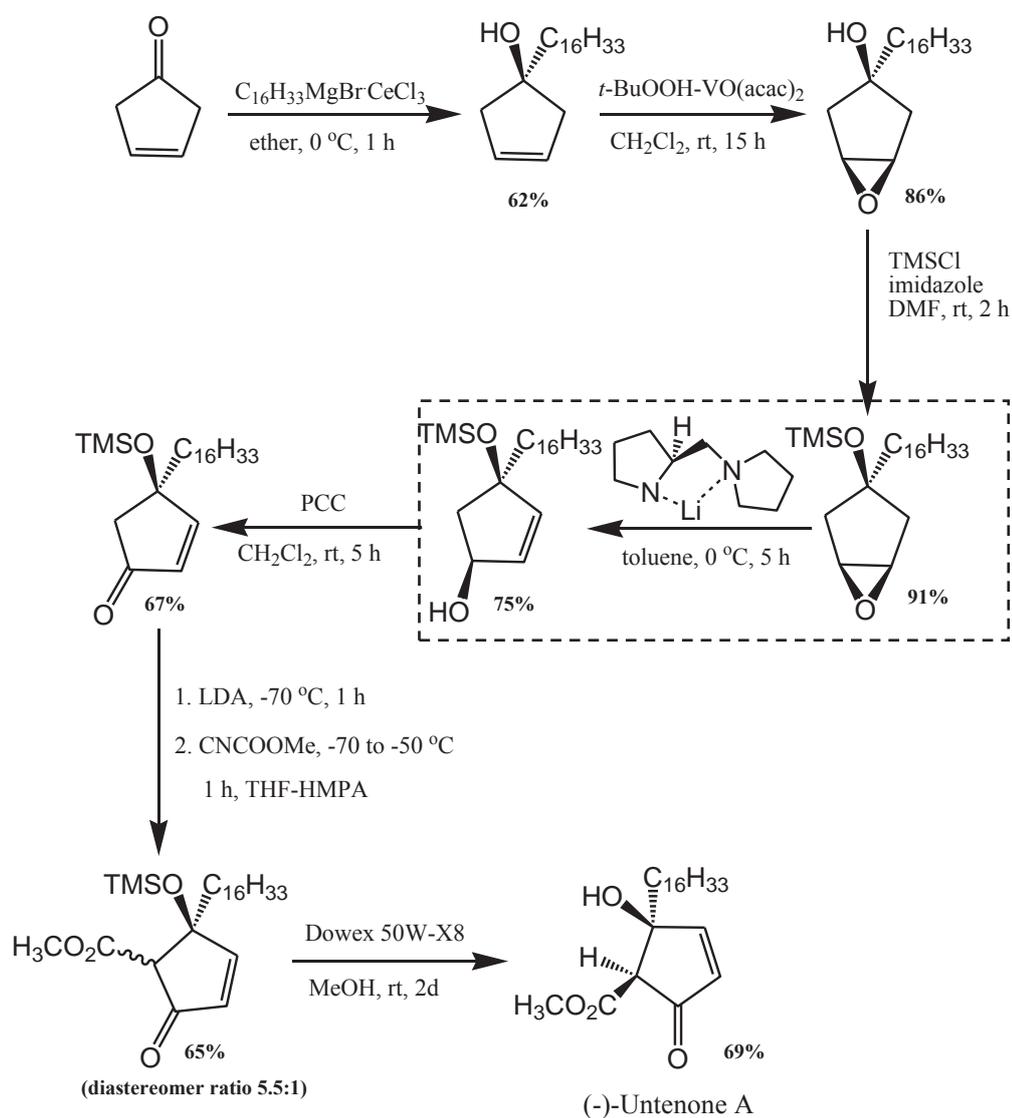


ภาพที่ 4 แสดงการสังเคราะห์ (-)-*untenone A* ของ Y. Yamada และคณะ



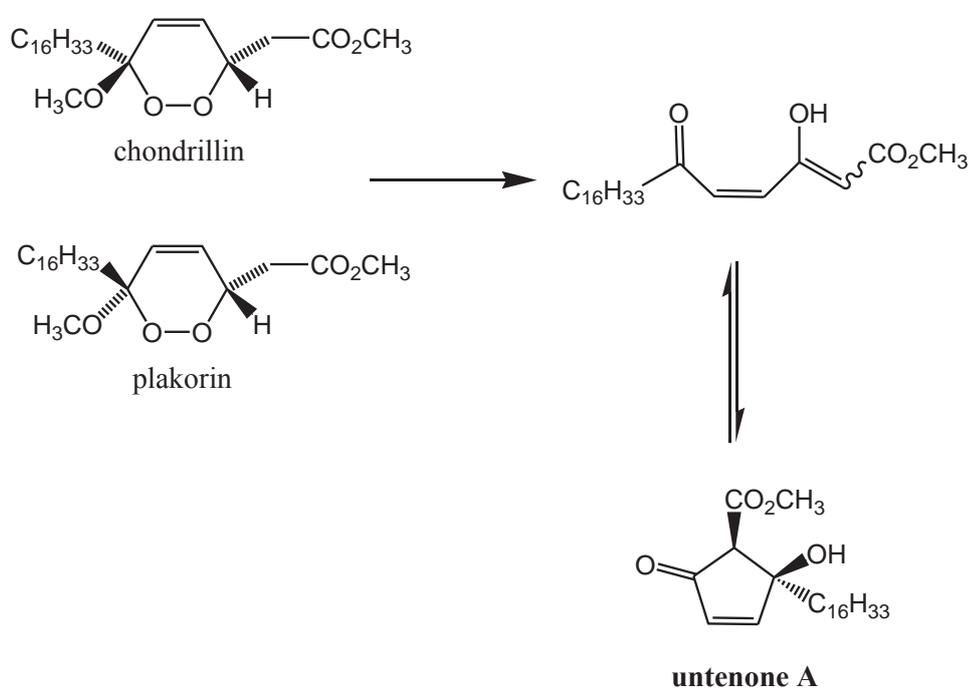
ภาพที่ 5 แสดงการสังเคราะห์ (+)-*untenone A* ของ Y. Yamada และคณะ

และในปีเดียวกันนี้ M. Asam<sup>11</sup> และคณะก็ได้สังเคราะห์ (-)-untenone A จาก 3-cyclopentenone ซึ่งการควบคุมการเกิด stereochemistry บน (-)-untenone A โดยอาศัยปฏิกิริยา enantioselection deprotonation กับ chiral lithium amide ซึ่งพบว่ามีเฉพาะเจาะจงสูง ทำให้ได้ (-)-untenone A เพียง enantiomer เดียวเท่านั้น แสดงแสดงวิธีการสังเคราะห์ในภาพที่ 6



ภาพที่ 6 แสดงการสังเคราะห์ (-)-untenone A ของ M. Asami และคณะ

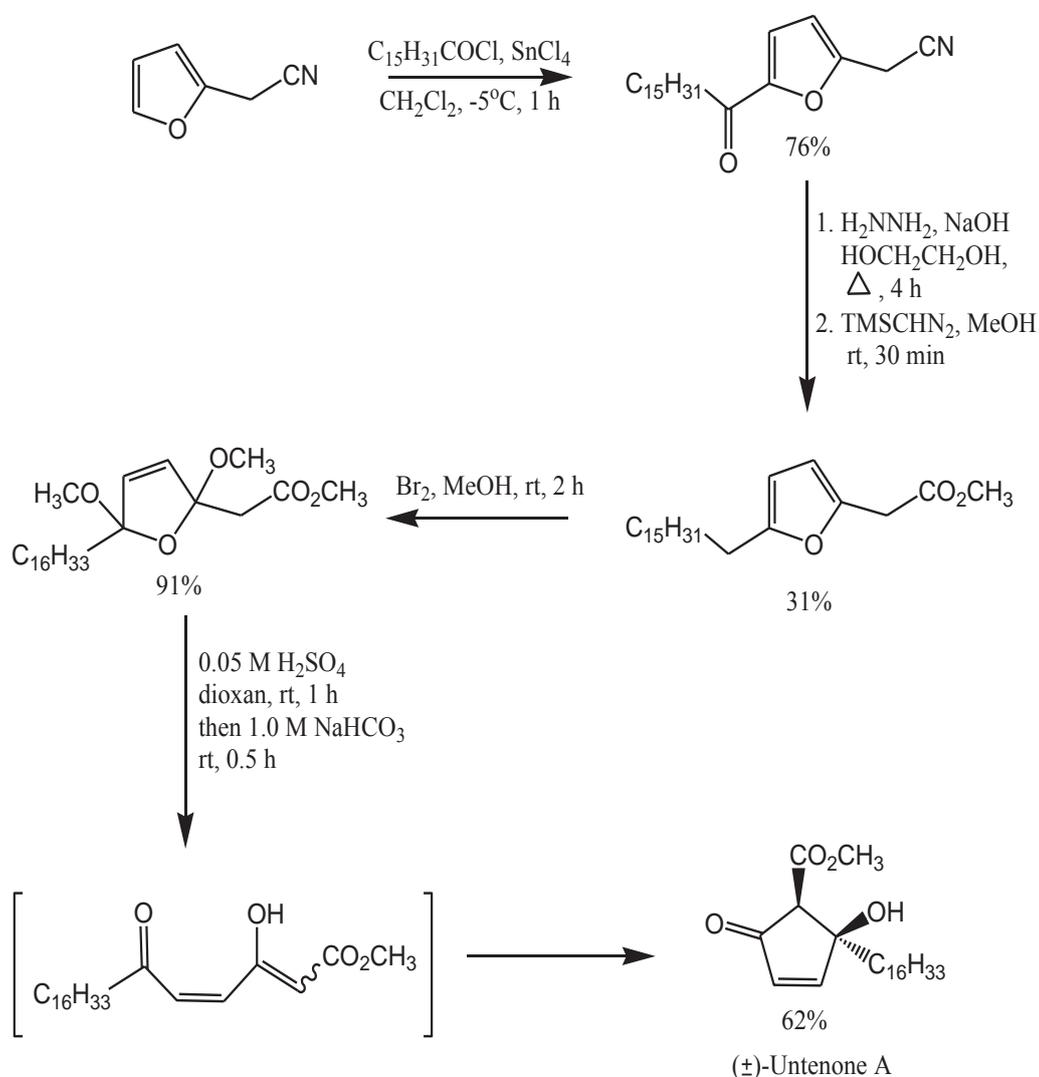
ในปี ค.ศ. 2000 R.C. Whitehead และคณะ<sup>12</sup> ได้สังเคราะห์ ( $\pm$ )-*utenone A* และ ( $\pm$ )-*manzamenones A, C* และ *F* โดยแนวทางการสังเคราะห์ของพวกเขาได้เริ่มจากการที่ได้มีผู้รายงานไว้ว่า ในฟองน้ำทะเลชนิด *Okinawan* นี้ยังสามารถสกัด *chondrillin* และ *plakorin* ซึ่งจัดเป็นสารประกอบประเภท *cyclic peroxy ketals* ดังนั้นจึงสามารถเกิด *biosynthesis* ผ่านปฏิกิริยา *tautomerization* เปลี่ยนอยู่ในรูปของ *enol tautomer* และเกิดปฏิกิริยา *cyclisation* ได้ *utenone A*<sup>12,13</sup> ออกมาดังแสดงใน ภาพที่ 7



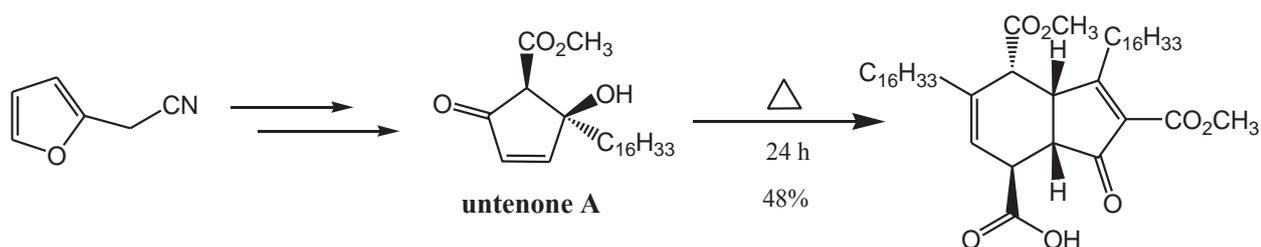
ภาพที่ 7 แสดง *biosynthesis* ของ *utenone A* จาก *chondrillin* และ *plakorin*

ดังนั้นในการสังเคราะห์ *utenone A* ของ R.C. Whitehead เริ่มจาก 2-furanacetonitrile ผ่านการสังเคราะห์ 5 ขั้นตอน โดยมีขั้นตอนสำคัญอยู่การทำปฏิกิริยา *oxidation* กับ *bromine* ในเมทานอลได้ *bis-acetal* ออกมา 2 *diastereoisomers* ในอัตราส่วน 1:1 แต่เมื่อนำมาทำปฏิกิริยา *hydrolysis* และตามด้วย *cyclisation* จะได้ผลิตภัณฑ์ออกมาเพียงไอโซเมอร์เดียวเท่านั้น นั่นก็คือ ( $\pm$ )-*utenone A* และพิสูจน์โครงสร้างโดยเทคนิคสเปกโตรสโคปี ดังแสดงการสังเคราะห์ในภาพที่ 8

สำหรับการสังเคราะห์ manzamenones จะสังเคราะห์เลียนแบบการสังเคราะห์ที่เกิดขึ้นในธรรมชาติ โดยสังเคราะห์จาก untenone A อาศัยปฏิกิริยา retro-Dieckmann ring-opening โดยการความร้อนเป็นเวลานาน จะได้ manzamenones ออกมาดังแสดงในภาพที่ 9 ต่อจากนั้นมาพวกเขาก็ได้พยายามสังเคราะห์สารประกอบตัวอื่นในกลุ่มเดียวกันนี้ทั้ง plakoridines A และ B และ manzamenone B เป็นต้น โดยอาศัยแนวทางการสังเคราะห์เหมือนกันจนถึงปี ค.ศ. 2006<sup>14</sup> และได้นำสารมาทดสอบฤทธิ์ในการยับยั้งเซลล์มะเร็ง mammalian DNA polymerases (pol.  $\alpha$  และ  $\beta$ ) และ human terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) ซึ่งมีค่า  $IC_{50}$  ดังแสดงไว้ข้างต้น



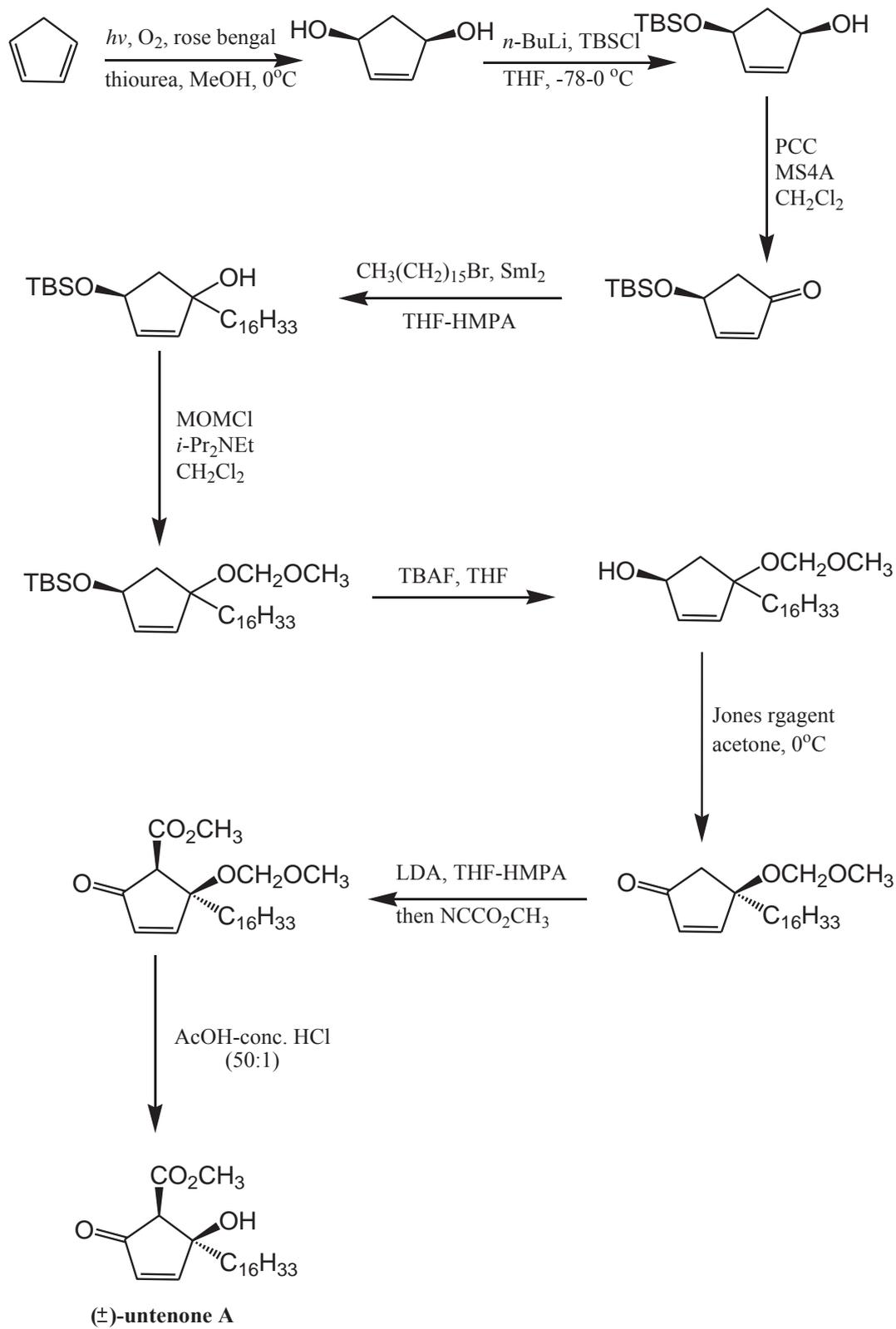
ภาพที่ 8 แสดงการสังเคราะห์ (±)-untenone A ของ R.C. Whitehead และคณะ



ภาพที่ 9 แสดงการสังเคราะห์ manzamenones จาก untenone A

ในปี ค.ศ. 2004 S. Kobayashi และคณะ<sup>15</sup> ได้สังเคราะห์ ( $\pm$ )-untenone A และ ( $\pm$ )-manzamenone A จาก 1,3-cyclopentadiene ผ่าน 9 ขั้นตอน ดังแสดงในภาพที่ 10 หลังจากนั้นนำ ( $\pm$ )-untenone A ไปให้ความร้อนจะได้ ( $\pm$ )-manzamenone A ออกมา นอกจากนี้พวกเขานำสารประกอบที่สังเคราะห์ไปทดสอบการยับยั้ง mammalian DNA polymerases (pol.  $\alpha$  และ  $\beta$ ) และ human terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) ด้วย พบว่า ( $\pm$ )-manzamenone A มีฤทธิ์ในการยับยั้งเซลล์มะเร็งได้ดีกว่า ( $\pm$ )-untenone A เพราะเปรียบเสมือนประกอบด้วย untenone A ถึง 2 ตัว และในปีเดียวกันนี้พวกเขาก็ได้สังเคราะห์ ( $\pm$ )-plakevulin A<sup>16</sup> ขึ้นโดยใช้วิธีการสังเคราะห์เดียวกันนี้ แต่พบว่า ( $\pm$ )-untenone A มีฤทธิ์ทางชีวภาพในยับยั้ง mammalian DNA polymerases (pol.  $\alpha$  และ  $\beta$ ) และ human terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) ดีกว่า

ต่อมาในปี ค.ศ. 2006<sup>8</sup> พวกเขาก็ได้สังเคราะห์ (-)-untenone A, (+)-untenone A, (-)-plakevulin A และ (+)-plakevulin A โดยมีวิธีการสังเคราะห์เดียวกับที่ผ่านมาเพียงแต่เลือกใช้สารตั้งต้นที่มี stereochemistry ตามที่ต้องการ หลังจากนั้นนำไปทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพเพื่อเปรียบเทียบกันว่า enantiomer ใดมีฤทธิ์ทางชีวภาพดีกว่ากัน และเปรียบเทียบกับที่สกัดได้จากทางธรรมชาติซึ่งอยู่ในรูป racemic ดังแสดงผลการยับยั้งเป็นค่า  $IC_{50}$  ไว้ในตารางที่ 2

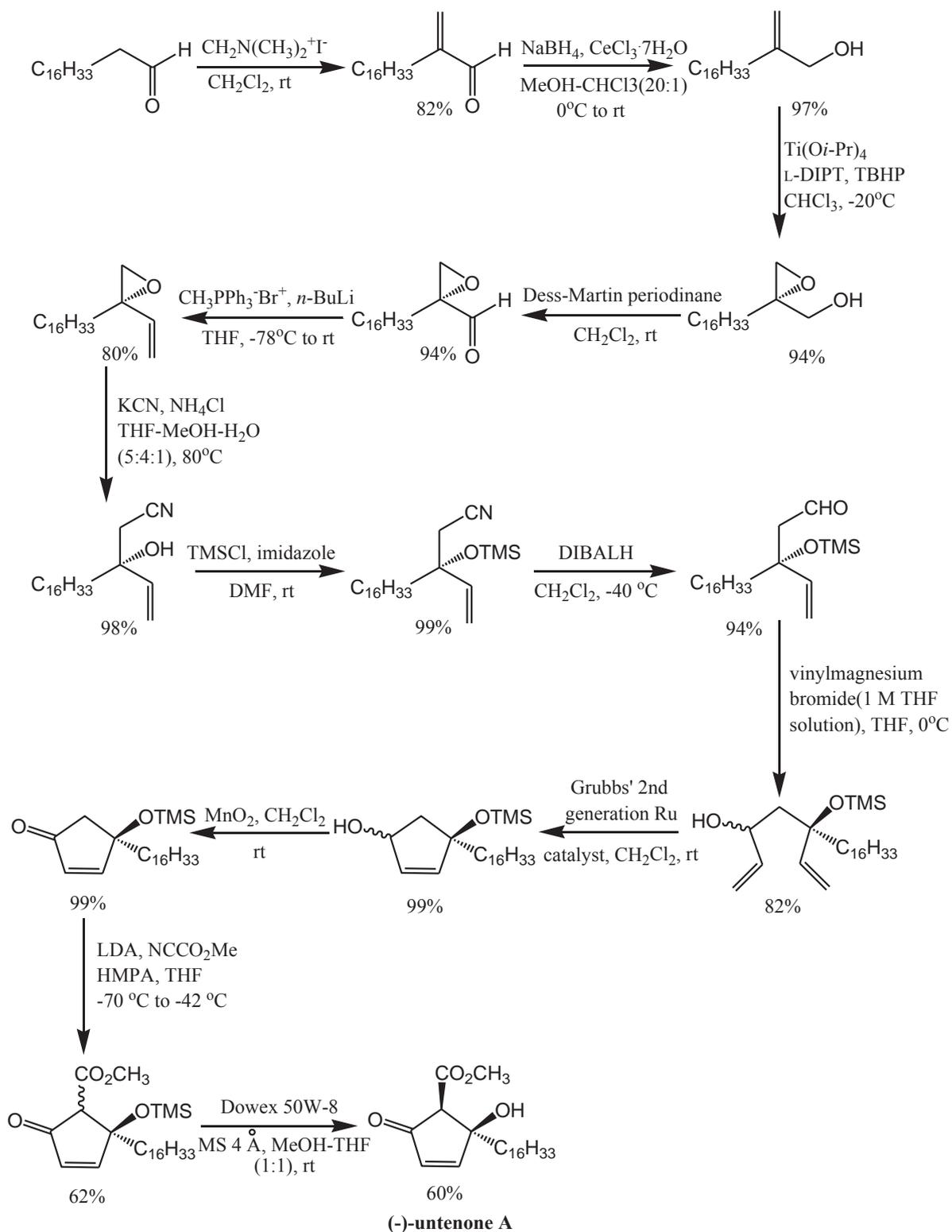


ภาพที่ 10 การสังเคราะห์ ( $\pm$ )-*umentenone A* ของ S. Kobayashi และคณะ

ตารางที่ 2 แสดงค่า  $IC_{50}$  ในการยับยั้ง mammalian DNA polymerases (pol.  $\alpha$  และ  $\beta$ ) และ human terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) ของ (-)-*umentenone A*, (+)-*umentenone A*, (-)-*plakevulin A*, (+)-*plakevulin A*, ( $\pm$ )-*plakevulin A*, ( $\pm$ )-*manzamenone A* และ ( $\pm$ )-*umentenone A*<sup>9,15</sup>

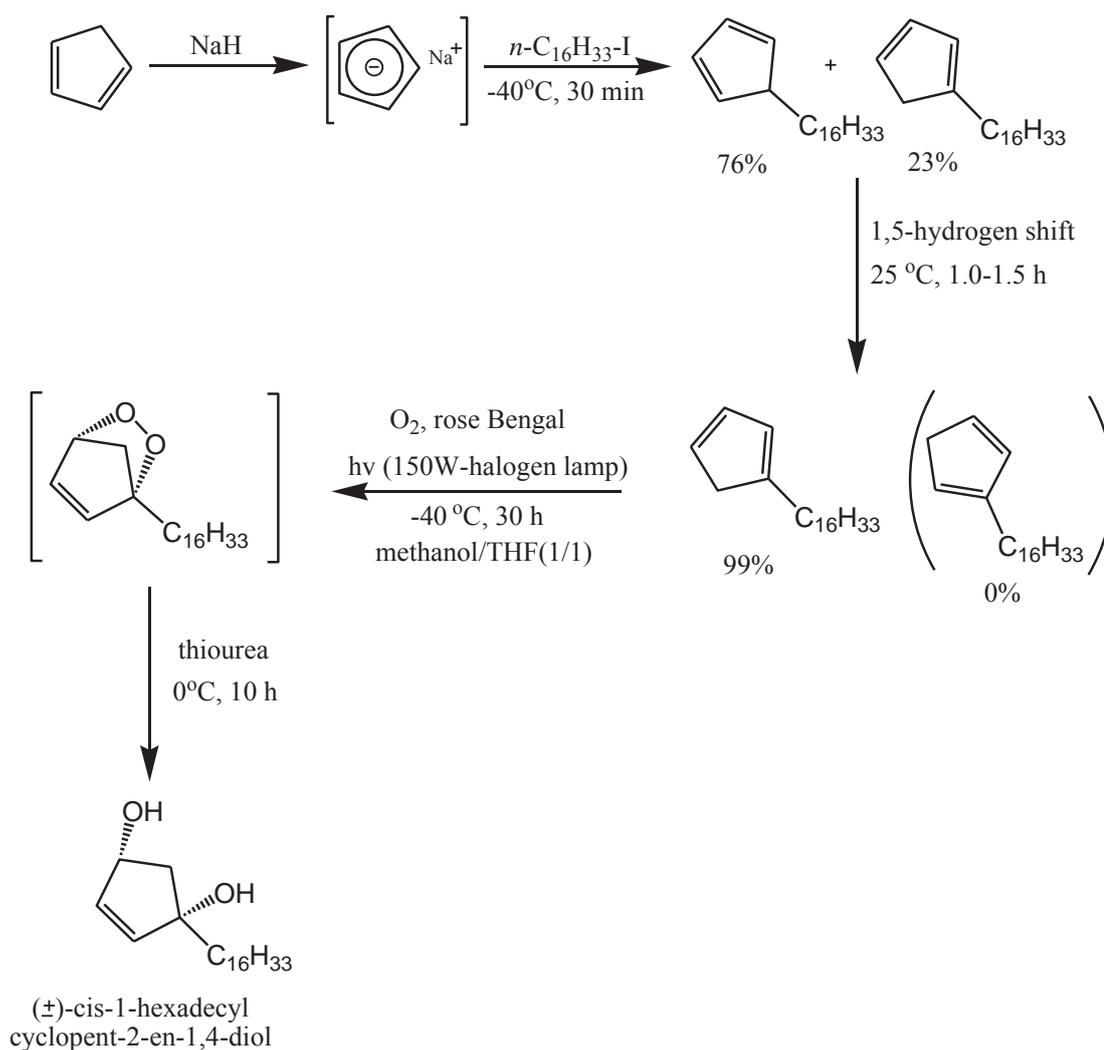
สารประกอบ	ค่า $IC_{50}$ ( $\mu$ M)		
	pol. $\alpha$	pol. $\beta$	TdT
(-)- <i>umentenone A</i>	19	54	-
(+)- <i>umentenone A</i>	13	91	-
( $\pm$ )- <i>umentenone A</i>	4.3	57	16
( $\pm$ )- <i>manzamenone A</i>	1.9	3.2	2.5
(-)- <i>plakevulin A</i>	49	72	-
(+)- <i>plakevulin A</i>	137	189	-
( $\pm$ )- <i>plakevulin A</i>	66	179	-

ในปี ค.ศ. 2005 H. Mizutani และคณะ<sup>17</sup> ได้สังเคราะห์ (-)-*umentenone A* โดยอาศัย ruthenium-catalyzed ring-closing metathesis reaction ของ divinyl compound ซึ่งการสังเคราะห์จะเริ่มจาก octadecanal ผ่านหลายขั้นตอนหนึ่งในนั้นคือ Sharpless asymmetric epoxidation ทำให้ได้ chiral quaternary carbon center ออกมาดังแสดงในภาพที่ 11



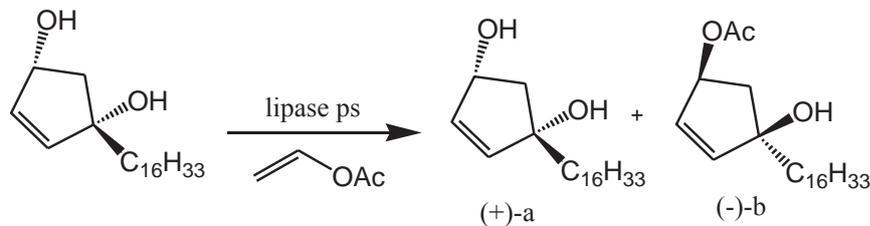
ภาพที่ 11 แสดงการสังเคราะห์ (-)-untenone A ของ H. Mizutani และคณะ

และล่าสุดในปี ค.ศ. 2010 J. Nokami และคณะ<sup>3</sup> ได้สังเคราะห์(-)-*untenone* A และ (+)-*untenone* A ผ่าน (±)-*cis*-1-hexadecylcyclopent-2-en-1,4-diol ซึ่งเตรียมได้จากปฏิกิริยา photo-oxidation ตามด้วย reduction ของ 1-hexadecylcyclopenta-1,3-diene สำหรับขั้นตอนสำคัญของการสังเคราะห์ครั้งนี้คือ ขั้นตอนการสังเคราะห์ 1-hexadecylcyclopenta-1,3-diene จากปฏิกิริยา selective alkylation ของ cyclopenta-1,3-diene ดังแสดงในภาพที่ 12



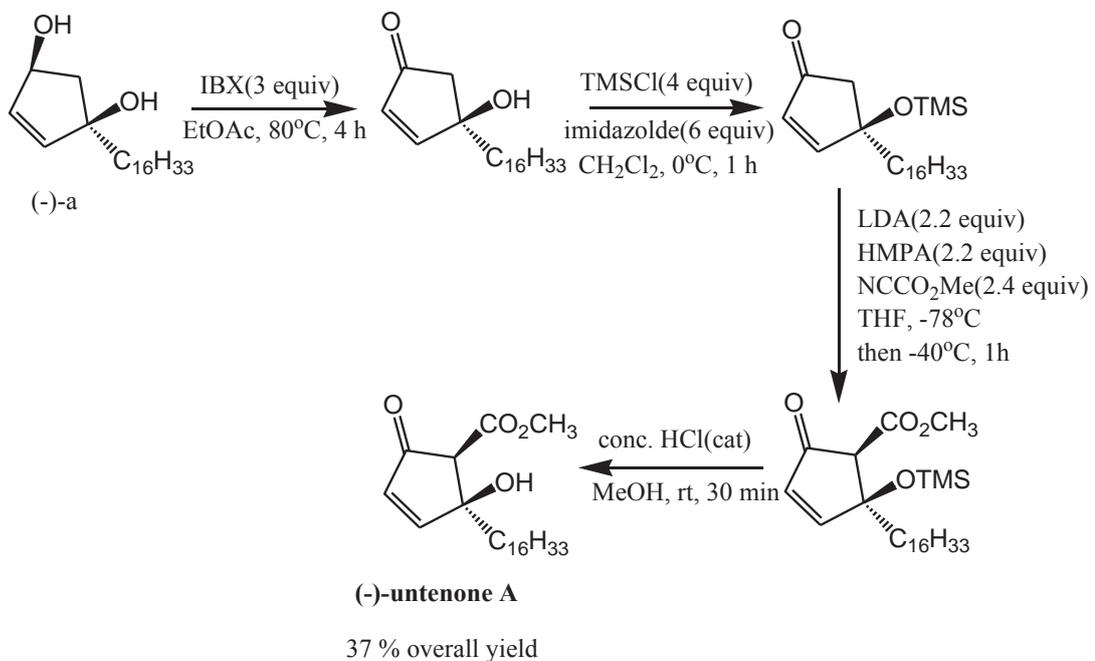
ภาพที่ 12 แสดงการสังเคราะห์ (±)-*cis*-1-hexadecylcyclopent-2-en-1,4-diol

ต่อจากนั้นนำ ( $\pm$ )-cis-1-hexadecylcyclopent-2-en-1,4-diol ซึ่งอยู่ในรูปของ racemic mixture มาแยกโดยอาศัยการทำปฏิกิริยากับเอ็นไซม์ lipase และ vinyl acetate จะได้ (+)-a และ (-)-b ออกมาดังแสดงในภาพที่ 13



ภาพที่ 13 แสดงการทำปฏิกิริยาระหว่าง ( $\pm$ )-cis-1-hexadecylcyclopent-2-en-1,4-diol กับ lipase และ vinyl acetate

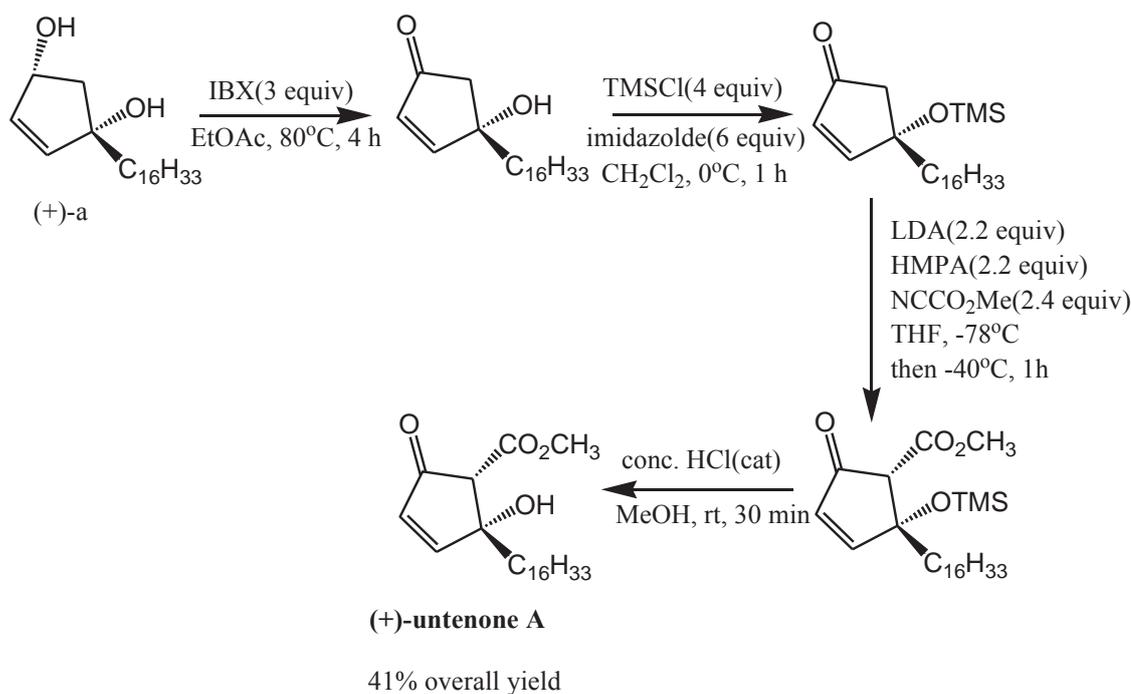
ถ้าในการสังเคราะห์ (-)-untenone A จะนำ (-)-b มาทำปฏิกิริยา hydrolysis ได้เป็น (-)-a หลังจากนั้นนำไปทำปฏิกิริยากับ *o*-iodoxybenzoic acid ใน ethyl acetate ที่ 80 °C ได้ cyclopentenone ออกมาดังแสดงในภาพที่ 14 และนำไปทำปฏิกิริยา trimethylsilylation, methoxycarbonylation และ desilylation ตามลำดับ ซึ่งมี overall yield เท่ากับ 37%



ภาพที่ 14 แสดงการสังเคราะห์ (-)-untenone A ของ J. Nokami และคณะ

สำหรับการสังเคราะห์ (+)-*untenone* A จะเริ่มจาก (+)-*a* โดยนำมาทำปฏิกิริยา เช่นเดียวกับการสังเคราะห์ (-)-*untenone* A พบว่าได้ (+)-*untenone* A ออกมามี overall yield เท่ากับ 41% ดังแสดงในภาพที่

15



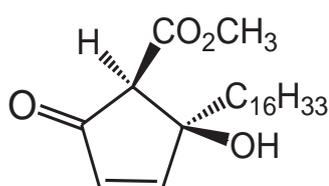
ภาพที่ 15 แสดงการสังเคราะห์ (+)-*untenone* A ของ J. Nokami และคณะ

เนื่องจากแนวทางการสังเคราะห์ *untenone* A ดังได้กล่าวมาแล้วนั้น พบว่าในการสังเคราะห์ที่ผ่านมานั้นมีการใช้สารตั้งต้นและรีเอเจนต์ค่อนข้างซับซ้อนและหลายขั้นตอน ต้องมีการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่มี chiral center ซึ่งมีราคาสูง ช่วยในการสังเคราะห์เนื่องจากในโครงสร้างของ *untenone* A นั้นมี chiral center ถึง 2 ตำแหน่ง และภายในโครงสร้างยังประกอบด้วยส่วนที่เป็นสาย alkane ยาวถึง 16 carbon ซึ่งเป็นที่รู้จักดีในวงการนักเคมีอินทรีย์ว่าเกิดปฏิกิริยาได้ยาก ดังนั้นในงานวิจัยครั้งนี้จะเลือกการสังเคราะห์โดยใช้ chiral anthracene auxiliary [(±)-9-(methoxyethyl)anthracene]<sup>18</sup> ทำหน้าที่ stereocontrolling และ regiocontrolling<sup>19,20</sup> โดยในการสังเคราะห์จะอาศัย Diels-Alder reaction และ retro-Diels-Alder reaction นอกจาก chiral anthracene auxiliary จะช่วยควบคุมการเกิด stereochemistry และตำแหน่งของการเกิดปฏิกิริยาแล้ว ยังช่วยทำ

ให้เปอร์เซ็นต์ผลผลิตในการสังเคราะห์ดีขึ้นด้วย เนื่องจาก anthracene มีมวลโมเลกุลมากและมีสถานะเป็นของแข็ง ในทางตรงข้ามสารประเภท cyclopentenone ส่วนใหญ่จะมีสถานะเป็นของเหลว แต่ที่สำคัญที่สุดคือ การสังเคราะห์ผ่าน chiral anthracene auxiliary จะทำให้การสังเคราะห์ไม่ซับซ้อน

## 1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

เพื่อสังเคราะห์ ( $\pm$ )-untenone A ซึ่งเป็นสารสกัดที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจและสามารถนำไปใช้เป็นตัวตั้งต้นในการสังเคราะห์สารสกัดในกลุ่มเดียวกันนี้ได้อีกหลายชนิด โดยการสังเคราะห์จะอาศัย ( $\pm$ )-9-(methoxyethyl)anthracene ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการเกิดสเตอริโอเคมีและตำแหน่งของการเกิดปฏิกิริยาในการสังเคราะห์ เพื่อให้การสังเคราะห์ไม่ซับซ้อน , มีขั้นตอนในการสังเคราะห์น้อยที่สุด และได้ปริมาณผลิตภัณฑ์มากที่สุด <sup>12</sup> หลังจากนั้นจะได้นำแนวทางการสังเคราะห์ที่ได้จากงานวิจัยครั้งนี้ไปพัฒนาในการสังเคราะห์ (-)-untenone A และ (+)-untenone A ต่อไป โดยเริ่มจากการแยก ( $\pm$ )-9-(methoxyethyl)anthracene ซึ่งอยู่ในรูปของ racemic ออกจากกัน และเลือกใช้ในการสังเคราะห์เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีสเตอริโอเคมีตามต้องการ



**untenone A**

### 1.3 ขั้นตอนของการศึกษา

ในงานวิจัยครั้งนี้มีแผนการสังเคราะห์อยู่ 2 แผนการสังเคราะห์ ซึ่งทั้ง 2 แผนการสังเคราะห์จะอาศัย Diels-Alder reaction และ retro-Diels-Alder reaction แต่ในแผนการสังเคราะห์แรกจะสังเคราะห์ผ่าน spiro anthracene adduct ส่วนแผนการสังเคราะห์ที่ 2 จะสังเคราะห์ผ่านวง bicyclic ซึ่งอยู่ในรูป 4,5-[9',10']{9'-(2"-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-3-hydroxy-cyclopentenone

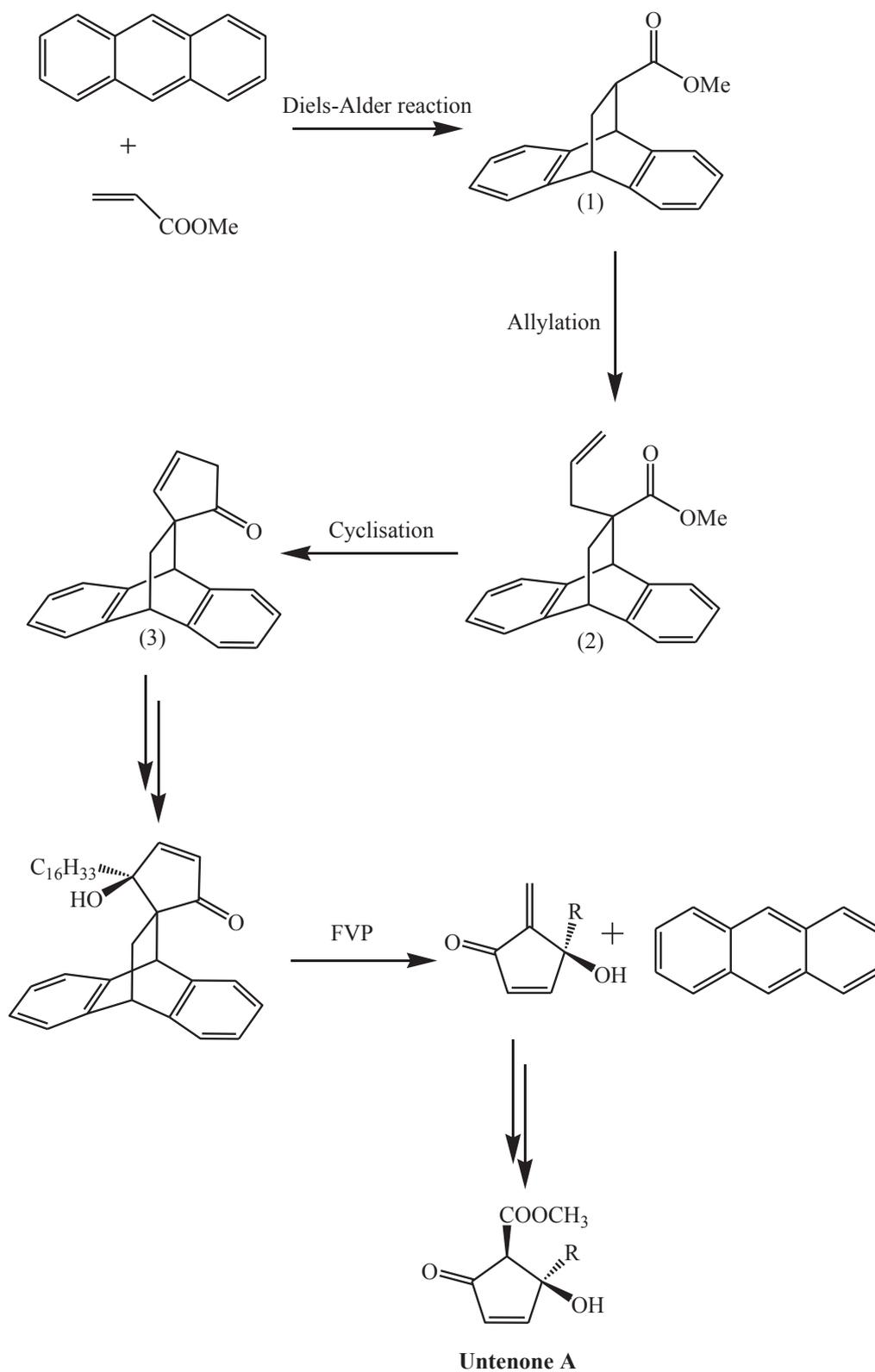
### 1.4 แผนการสังเคราะห์ untenone A

**แผนการสังเคราะห์ที่ 1 : การสังเคราะห์ผ่าน spiro anthracene adduct**

เริ่มจากปฏิกิริยา Diels-Alder reaction ระหว่าง anthracene และ methyl acrylate ตามด้วย allylation และ cyclisation ตามลำดับ จะได้ spiro anthracene adduct ต่อจากนั้นพยายามเติมหมู่แทนที่ลงไปดังแสดงในภาพที่ 16 หลังจากเติมสายยาวด้วยปฏิกิริยา alkylation และ hydrolysis หลังจากนั้นนำไป pyrolysis (FVP)<sup>21</sup>

**แผนการสังเคราะห์ที่ 2 : การสังเคราะห์โดยอาศัย chiral anthracene auxiliary**

เริ่มจากการเตรียม chiral anthracene auxiliary ผ่านปฏิกิริยา Grignard reaction และ methylation ของ 9-anthraldehyde หลังจากนั้นนำไปทำปฏิกิริยา Diels-Alder reaction กับ cyclopent-1,3-dione ได้ 4,5-[9',10']{9',10'-dihydro-9'-(2"-methoxyethyl)anthraceno}-3-hydroxy-cyclopentenone<sup>22</sup> แต่เนื่องจาก 4-cyclopentene-1,3-dione เป็นสารที่มีราคาแพง ดังนั้นในการสังเคราะห์ครั้งนี้จึงมีการพยายามสังเคราะห์สารตัวนี้อยู่หลายวิธี ต่อจากนั้นนำไปทำปฏิกิริยา methylation, Grignard reaction ของสายยาว 16 carbon และตามด้วย methoxycarbonylation ตามลำดับ หลังจากนั้นนำมาทำปฏิกิริยา retro-Diels-Alder reaction จะได้ untenone A ดังแสดงในภาพที่ 17



ภาพที่ 16 แสดงแผนการสังเคราะห์ untenone A ผ่าน spiro anthracene adduct



## บทที่ 2

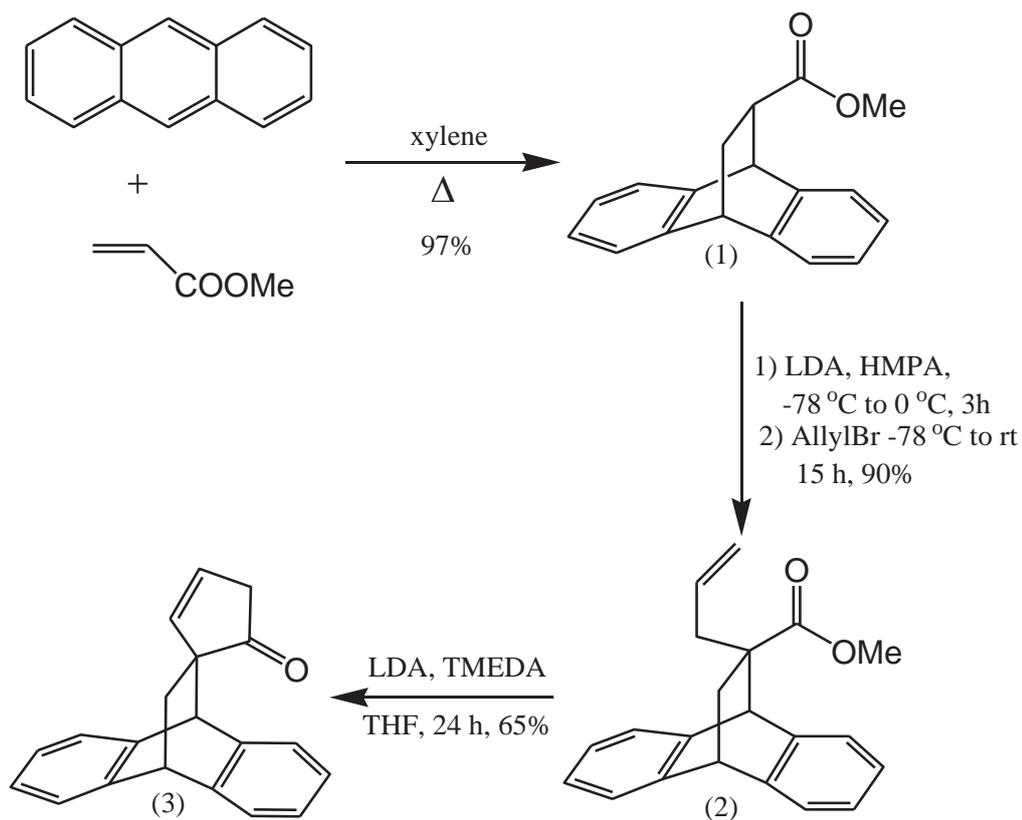
### ผลการทดลองและการวิเคราะห์ผลการทดลอง

#### 2.1 ผลการทดลองและการวิเคราะห์ผลการทดลองของแผนการสังเคราะห์ที่ 1

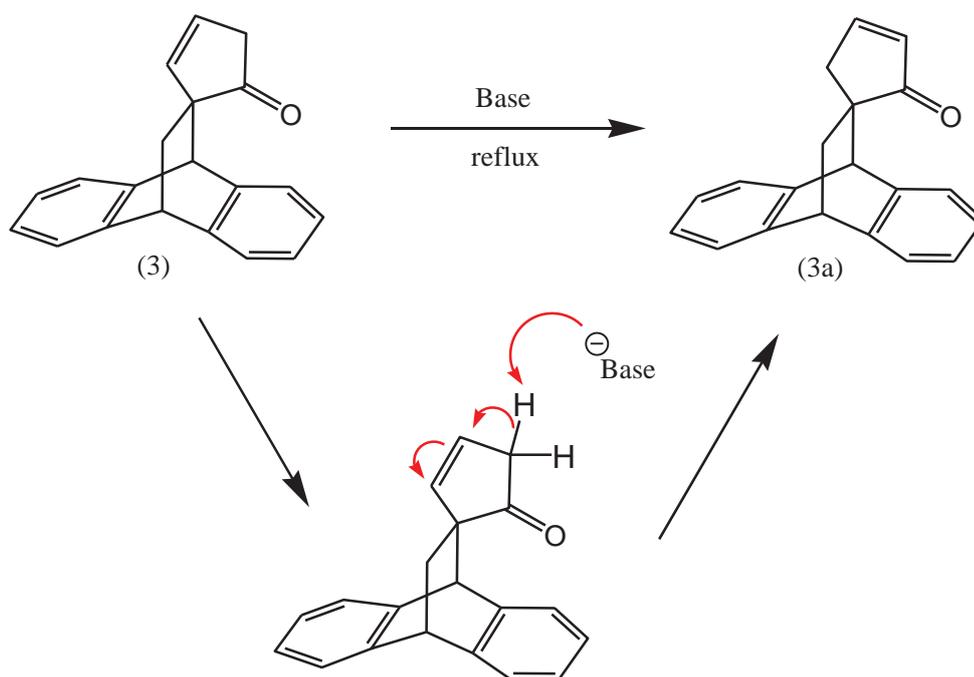
การสังเคราะห์นี้เป็นการสังเคราะห์ผ่านตัวกลาง spiro-cyclopentenone anthracene adduct (3) โดยได้รับแนวทางการสังเคราะห์นี้มาจากนักวิจัยในกลุ่มเดียวกันที่ได้เคยสังเคราะห์สารประกอบที่สกัดจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติในกลุ่ม cyclopentenone จากวิธีดังกล่าว ผู้วิจัยจึงคาดว่าน่าจะสามารถสังเคราะห์สารที่มีโครงสร้างเหมือน untenone A และอนุพันธ์ของ untenone A จากวิธีนี้ได้ สำหรับข้อดีของการสังเคราะห์แบบนี้ คือ การสร้างวงห้าเหลี่ยมที่ต่อกับ anthracene ซึ่งมีโครงสร้างใหญ่และมีสถานะเป็นของแข็ง ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็นของแข็ง แยกออกจากสารตั้งต้นได้ง่ายและง่ายต่อการติดตามผลของปฏิกิริยา

จากแผนการสังเคราะห์เริ่มจากปฏิกิริยา Diels-Alder ของ anthracene กับ methyl acrylate ใน xylene โดยทำปฏิกิริยาในหลอดแก้วปิดผนึก (sealed glass tube) ให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 150 °C เป็นเวลา 48 ชั่วโมง หลังจากนั้นทิ้งไว้ให้เย็นจะได้ผลิตภัณฑ์ mono ester adduct (1, 97%) หลังจากนั้นนำไปเติมหมู่ allyl ที่ตำแหน่ง  $\alpha$ -carbon ของหมู่ methyl ester โดยทำปฏิกิริยากับ lithium diisopropylamide (LDA), hexamethylphosphoramide (HMPA) ทำหน้าที่เป็นตัว co-solvent จากนั้นเติม allyl bromide ลงไปตามลำดับ จะได้สาร allyl ester adduct (2, 90%) ทำการปิดวง (cyclisation) โดยใช้เบสเป็น lithium diisopropylamide (LDA) เหมือนเดิม แต่ใช้ co-solvent เป็น tetramethylethylenediamine (TMEDA) แสดงในภาพที่ 18 ขั้นตอนสำคัญของปฏิกิริยานี้อยู่ที่การหยุดปฏิกิริยา คือ ถ้าหยุดปฏิกิริยาที่อุณหภูมิที่ 0 °C จะได้ผลิตภัณฑ์เป็น spiro ketone adduct (3a) แต่ถ้าหยุดปฏิกิริยาที่ -78 °C จะได้ผลิตภัณฑ์เป็น spiro ketone adduct (3) ดังนั้นผู้วิจัยจึงหยุดปฏิกิริยาที่ -78 °C เพราะในการสังเคราะห์ครั้งนี้ต้องการผลิตภัณฑ์เป็น spiro ketone adduct (3,

65%) ซึ่งยืนยันได้จาก เมื่อนำ spiro ketone adduct (3) มาทำปฏิกิริยา protection<sup>23</sup> หมู่ carbonyl ซึ่งต้อง reflux ในสภาวะเบส ปรากฏว่าไม่สามารถ protect หมู่ carbonyl แต่ผลิตภัณฑ์ที่ได้กลับเป็น spiro ketone adduct (3a) โดยมีกลไกการเกิดดังแสดงในภาพที่ 19

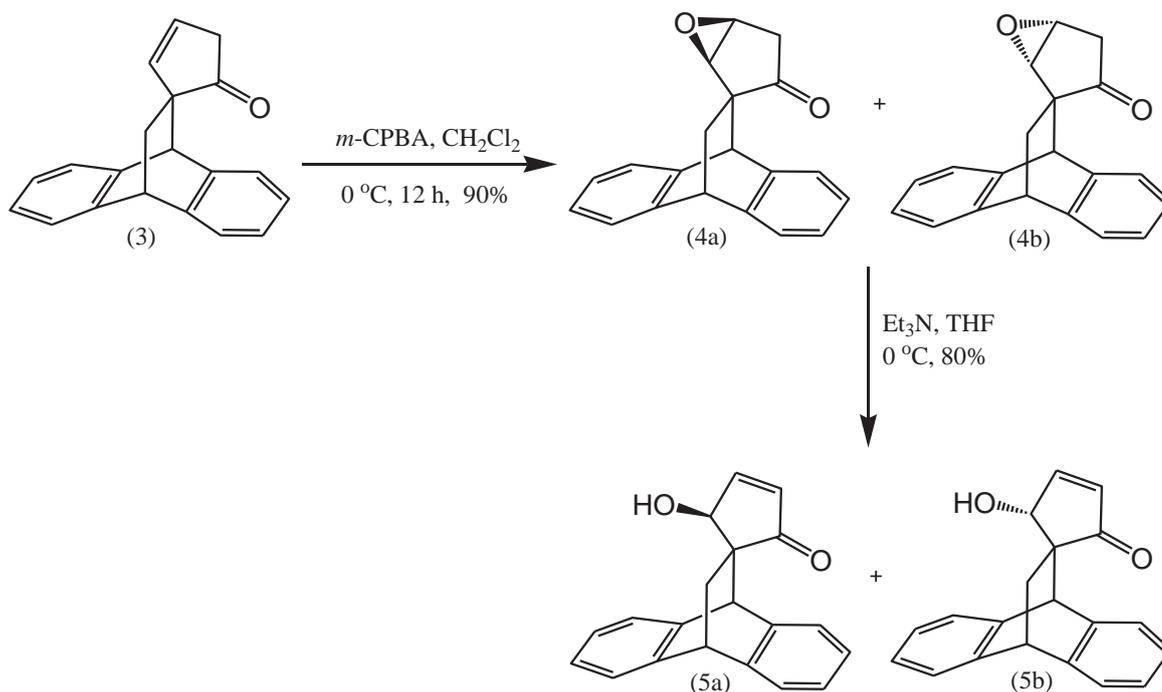


ภาพที่ 18 แสดงการสังเคราะห์ spiro-cyclopentenone anthracene adduct (3)



ภาพที่ 19 แสดงกลไกการเกิด spiro ketone adduct (3a)

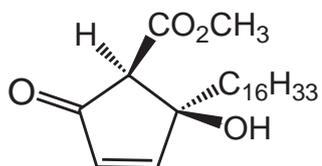
จากนั้นนำ spiro ketone adduct (3) มาทำปฏิกิริยา epoxidation โดยใช้ *m*-chloroperoxybenzoic acid (*m*-CPBA) ใน dichloromethane ที่อุณหภูมิ 0 °C กวนสารอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 12 ชั่วโมง ได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารประกอบ (4) ซึ่งอยู่ในรูปของ racemic ของสารประกอบ (4a) และ (4b) แสดงในภาพที่ 20 แต่เนื่องจากในการทดลองสามารถนำสารที่ได้ไปใช้เป็นสารตั้งต้นในขั้นตอนต่อไปได้ จึงไม่จำเป็นต้องแยก 2 ไอโซเมอร์นี้ออกจากกันแต่สามารถแยกได้โดยใช้ preparative layer chromatography (PLC) (silica gel, Hexane:EtOAc, 4:1) ตามที่ได้มีรายงานไว้ ต่อจากนั้นนำสารประกอบ (4) ไปเปิดวง epoxide ในสถานะเบสด้วย triethyl amine ที่อุณหภูมิ 0 °C เป็นเวลา 12 ชั่วโมง ได้ผลิตภัณฑ์เป็นผลิตภัณฑ์ขาวอมเหลืองของ สารประกอบ 5a และ 5b (80%) ดังแสดงในภาพที่ 20



ภาพที่ 20 Epoxidation ของ spiro-cyclopentenone anthracene adduct และการเปิดวง epoxide

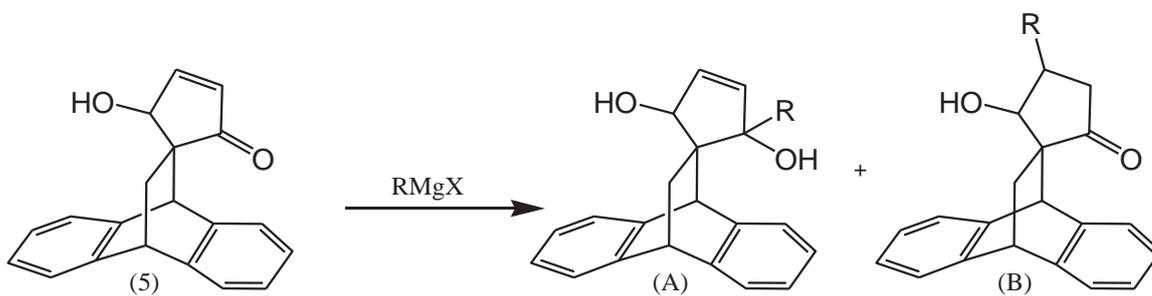
จากโครงสร้างของ untenone A จะพบว่ามีส่วนที่เป็นหมู่ R ที่เกาะอยู่บนคาร์บอนตำแหน่งเดียวกับที่หมู่ hydroxyl เกาะอยู่ดังแสดงในภาพที่ 21 ดังนั้นการเติมหมู่ R จึงต้องอาศัยปฏิกิริยา Grignard reaction จึงจะได้โครงสร้างตามต้องการ อย่างไรก็ตามเมื่อนำสารประกอบ (5) มาเติมหมู่ R ด้วยปฏิกิริยา Grignard reaction จะสามารถเกิดได้ทั้งแบบ 1,2-addition ได้สาร A และ 1,4-addition ได้สาร B ดังแสดงในภาพที่ 22 ดังนั้นผู้วิจัยจึงแก้ปัญหาด้วยการนำสารประกอบ (3) มาทำปฏิกิริยา Grignard reaction ก่อนที่จะนำไปทำปฏิกิริยา epoxidation และเปิดวง epoxide ตามลำดับ โดยได้ทดลองเติมหมู่แทนที่มีขนาดเล็กๆ ก่อนที่จะเติมหมู่แทนในโครงสร้างของ untenone A นั่นก็คือ hexadecane (C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>) โดยหมู่แทนที่ที่เลือกใช้ในการสังเคราะห์นี้คือ methyl และ allyl ได้สารประกอบ (6) และ (7) ตามลำดับ ดังแสดงในภาพที่ 23 เมื่อนำสารประกอบ (9, R=allyl) ไปทำปฏิกิริยา epoxidation พบว่าเกิดวง epoxide ที่พันธะคู่ทั้ง 2 ตำแหน่ง และในการสังเคราะห์ยังเกิดอีกหนึ่งปัญหาคือ เมื่อนำสารมาทำปฏิกิริยา Grignard reaction และ epoxidation จะ

ได้ผลิตภัณฑ์หลายตัวมาก เนื่องจากทั้ง 2 ปฏิกิริยานี้ จะได้ผลิตภัณฑ์ออกมาอยู่ในรูปของ racemic mixture

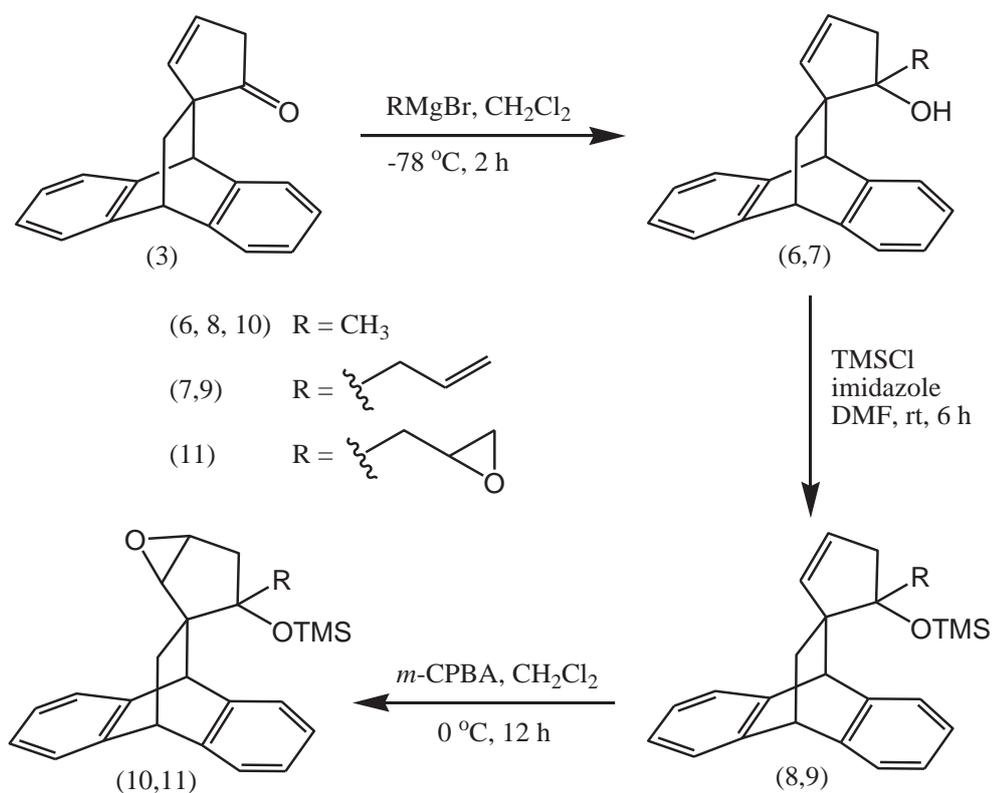


**untenone A**

ภาพที่ 21 โครงสร้างของ untenone A



ภาพที่ 22 แสดงปฏิกิริยา Grignard reaction ของสารประกอบ (5)

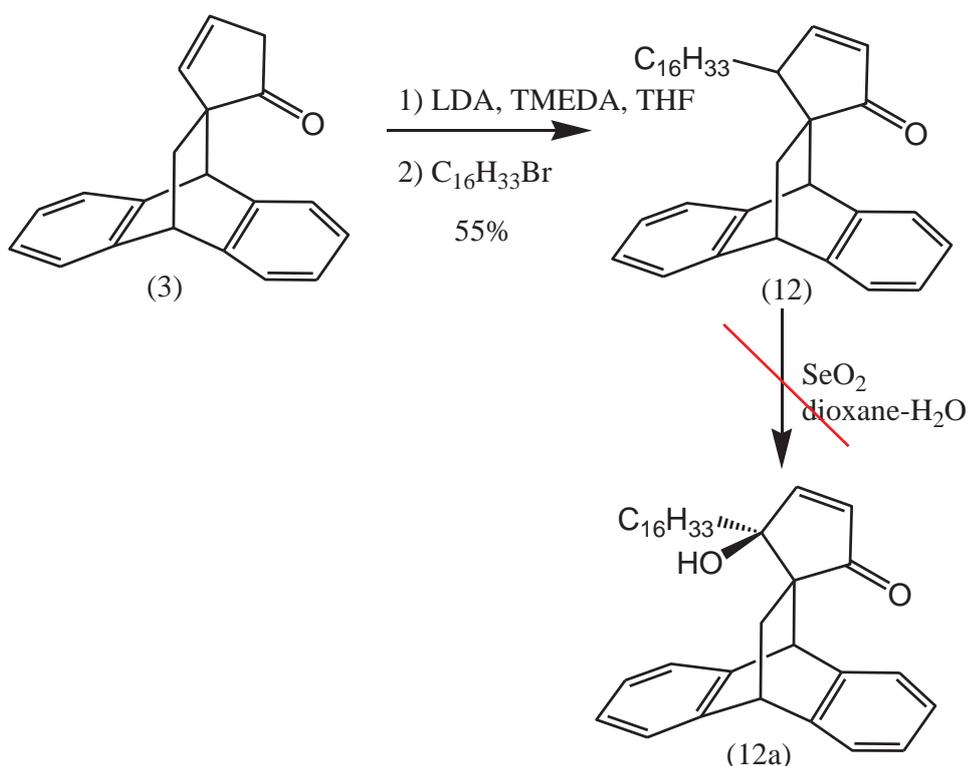


ภาพที่ 23 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ (10) และ (11) โดยอาศัยปฏิกิริยา Grignard reaction,

### Protection และ Epoxidation ตามลำดับ

ดังนั้นจึงเปลี่ยนวิธีการเติมหมู่ R เป็นปฏิกิริยา addition โดยใช้เบสเป็น lithium diisopropylamide (LDA) และใช้ tetramethylethylenediamide (TMEDA) เป็นตัว co-solvent กวนสารละลายประมาณ 3 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 0 °C หลังจากนั้นเติม hexadecane bromide กวนสารต่ออย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน หยุดปฏิกิริยาเหมือนเดิมที่ 0 °C ได้สารประกอบ (12) (55%) ต่อจากนั้นเติมหมู่ hydroxyl โดยอาศัยปฏิกิริยา allylic addition<sup>24</sup> โดยใช้ selenium oxide ใน dioxane-water ซึ่งคาดว่าเป็นผลเนื่องมาจากความเกะกะของหมู่แทนที่ (C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>) จึงทำให้การสังเคราะห์ไม่ประสบความสำเร็จ ดังแสดงในภาพที่ 24

ดังนั้นแผนการสังเคราะห์นี้จึงไม่สามารถสังเคราะห์ untenone A ตามต้องการได้และไม่สามารถควบคุมตำแหน่งของการเกิดปฏิกิริยาเท่าที่ควร เนื่องการต่อแบบ spiro นั้น โครงสร้างของวง cyclopentenone ไม่ได้รับผลจากความเกะกะของวง anthracene มาก



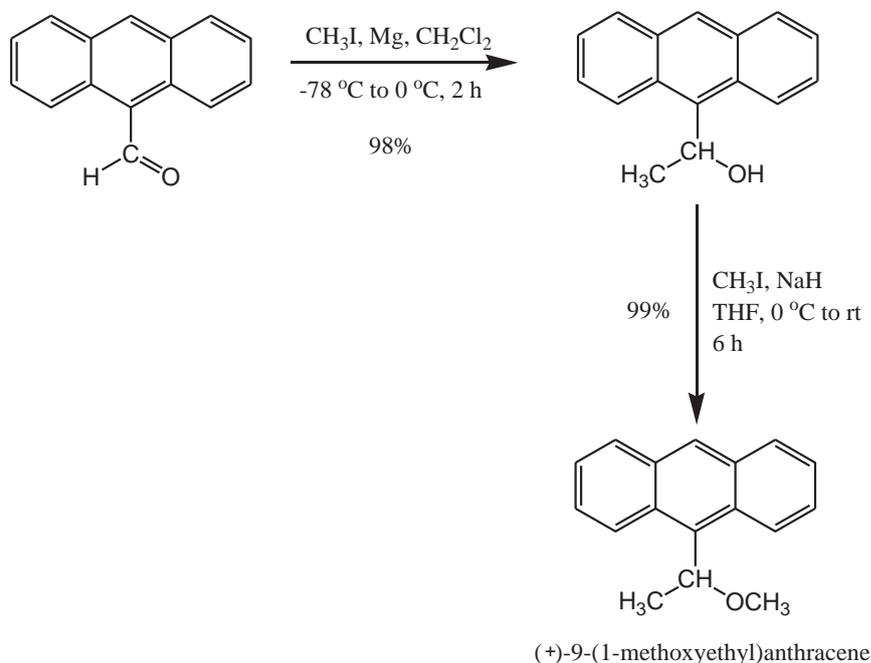
ภาพที่ 24 แสดงปฏิกิริยา addition แล allylic addition ของสารประกอบ (3)

## 2.2 ผลการทดลองและการวิเคราะห์ผลการทดลองของแผนการสังเคราะห์ที่ 2

จากแผนทางการสังเคราะห์ที่ 1 จึงเปลี่ยนแนวทางการสังเคราะห์ให้วง cyclopentenone กับวง anthracene จับกันแบบ bicyclic ตามแผนการสังเคราะห์ที่ 2 นอกจากนี้ความพิเศษของแผนการสังเคราะห์นี้ คือ การใช้ anthracene ที่ไม่สมมาตร แทนการใช้ anthracene ธรรมดา เพื่อช่วยในเรื่องของ stereocontrol และ regiocontrol แต่เนื่องจาก anthracene ที่ไม่สมมาตรที่ใช้ในการสังเคราะห์ครั้งนี้อยู่ในรูปของ racemic จึงทำให้ผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้นั้นอยู่ในรูปของ racemic เช่นกัน แต่นับว่าเป็นสิ่งที่ดี เพราะจากการศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพของ (±)-untenone A, (-)-untenone A และ (+)-untenone A พบว่าฤทธิ์ทางชีวภาพของ (±)-untenone A ดีกว่าฤทธิ์ทางชีวภาพของ (-)-untenone A และ (+)-untenone A อย่างเห็นได้ชัด

## 2.2.1 การเตรียม ( $\pm$ )-9-(1-methoxyethyl)anthracene (14)

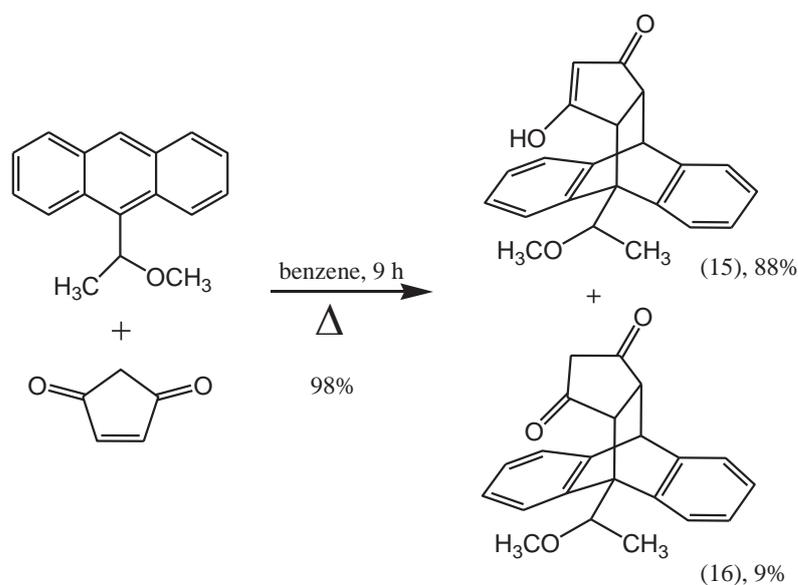
เริ่มจากนำ 9-aldehydeanthracene ทำปฏิกิริยา Grignard reaction โดยใช้ methyl magnesium bromide ใน diethyl ether ซึ่งเตรียมจากการกวนโลหะ magnesium ใน diethyl ether ที่อุณหภูมิ 0 °C ภายใต้ก๊าซอาร์กอน เติม methyl iodide แล้วกวนต่อที่อุณหภูมิเดิมอีกประมาณครึ่งชั่วโมง หลังจากนั้นนำมาเติมลงสารละลาย 9-aldehydeanthracene ใน dichloromethane ที่อุณหภูมิ -78 °C ภายใต้ก๊าซอาร์กอน ค่อยๆลดอุณหภูมิจนถึงอุณหภูมิ 0 °C กวนสารอย่างต่อเนื่องอีกประมาณ 2 ชั่วโมง จะได้ ( $\pm$ )-9-(1-hydroxyethyl)anthracene (**13**, 98%) หลังจากนั้นนำไปทำปฏิกิริยา methylation ด้วย methyl iodide และ sodium hydride ใน tetrahydrofuran ที่อุณหภูมิ 0 °C แล้วกวนต่อที่อุณหภูมิห้องอีก 6 ชั่วโมง จะได้ ( $\pm$ )-9-(1-methoxyethyl)anthracene<sup>25</sup> (**14**, 99%) ดังแสดงในภาพที่ 25 จากการนำ crude product ที่ได้ไปตรวจสอบด้วย <sup>1</sup>H-NMR พบว่าสารผลิตภัณฑ์ที่ได้มีความบริสุทธิ์มาก ดังนั้นจึงนำไปใช้ทำปฏิกิริยาต่อไปได้ โดยปราศจากการทำให้บริสุทธิ์



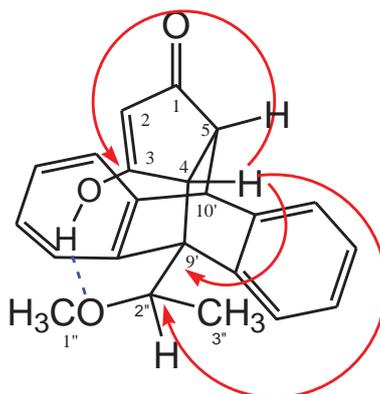
ภาพที่ 25 แสดงการสังเคราะห์ ( $\pm$ )-9-(1-methoxyethyl)anthracene (14)

## 2.2.2 การสังเคราะห์ ( $\pm$ )-*untenone A*

เริ่มจากปฏิกิริยา Diels-Alder reaction ระหว่าง ( $\pm$ )-9-(1-methoxyethyl)anthracene (**14**) กับ cyclopentene-3,5-dione ใน benzene ที่อุณหภูมิ 120 °C เป็นเวลา 9 ชั่วโมง (ภาพที่ 26) ได้ 4,5-[9',10']{9',10'-dihydro-9'-(2"-methoxyethyl)anthraceno}-3-hydroxycyclopentenone (**15**, 88%) และ 4,5-[9',10']{9',10'-dihydro-9'-(2"-methoxyethyl)anthraceno}cyclopente-1,3-dione (**16**, 9%) ในอัตราส่วน 10:1 (คำนวณอัตราส่วนจากข้อมูล  $^1\text{H-NMR}$ ) และผลิตภัณฑ์ที่ได้ทั้ง 2 ตัวจะอยู่ในรูปของ racemic mixture แต่ทั้ง 2 ไอโซเมอร์มีลักษณะของข้อมูล NMR-spectroscopy และ Thin layer chromatography (TLC) เหมือนกัน และต้องการสังเคราะห์สารให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่อยู่ในรูป racemic mixture อยู่แล้ว เนื่องจากมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่ดีกว่า จึงไม่ทำการแยก 2 ไอโซเมอร์นี้ออกจากกัน แต่ในการสังเคราะห์ด้วยแผนการสังเคราะห์นี้สามารถสังเคราะห์เพียงไอโซเมอร์ใดไอโซเมอร์หนึ่งได้ด้วยการแยกตัว chiral anthracene auxiliary ก่อนที่จะนำมาทำปฏิกิริยา Diels-Alder reaction เพราะฉะนั้นก็จะได้ผลิตภัณฑ์เพียงไอโซเมอร์เดียว จึงถือว่าขั้นตอนนี้ chiral anthracene auxiliary ทำหน้าที่เป็น stereocontrolling ควบคุมการเกิดผลิตภัณฑ์ด้วยลักษณะของ stereochemistry ของ 9-(1-methoxyethyl)anthracene (**14**) ที่นำมาใช้

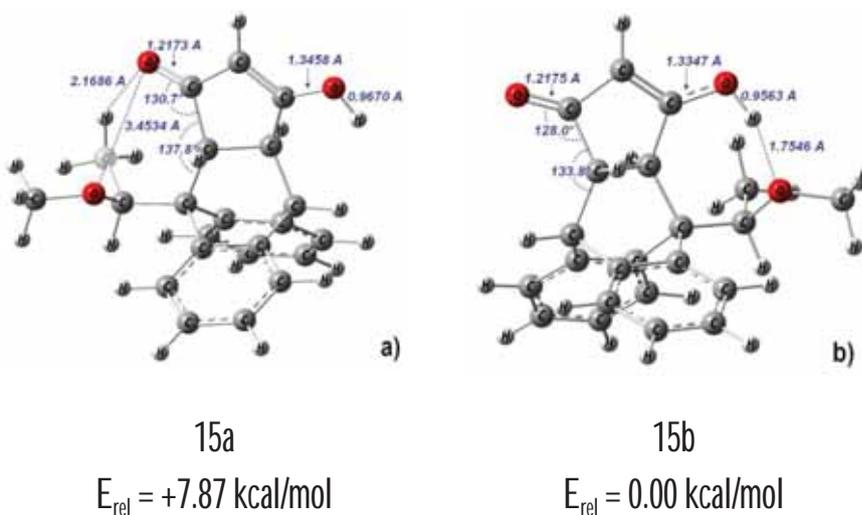


ภาพที่ 26 แสดงปฏิกิริยา Diels-Alder reaction ระหว่าง ( $\pm$ )-9-(1-methoxyethyl)anthracene (**14**) กับ cyclopentene-3,5-dione



ภาพที่ 27 ข้อมูล HMBC-NMR ของสารประกอบ (15)

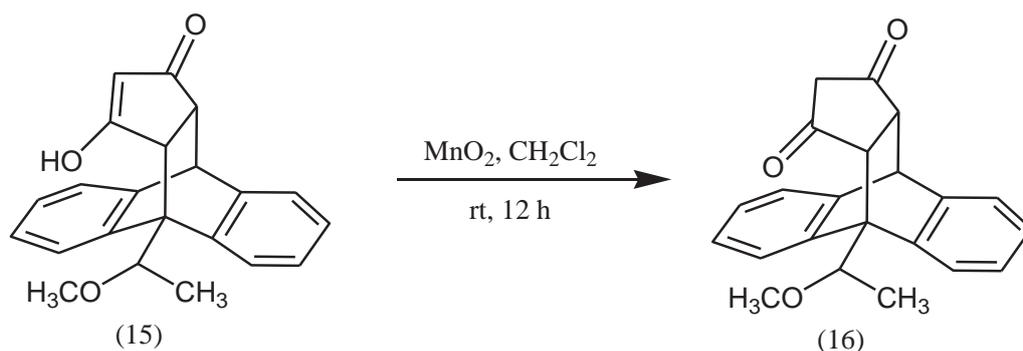
สำหรับสารประกอบ (15) สามารถพิสูจน์โครงสร้างได้จากข้อมูลของเทคนิค HMBC-NMR spectroscopy ดังแสดง พบว่า hydrogen บนคาร์บอนตำแหน่งที่ 10' มีการ correlation กับ คาร์บอนตำแหน่งที่ 3, 9' และ 2'' ดังนั้นจึงสามารถยืนยันได้ว่าโครงสร้างของสารประกอบ (15) อยู่ ลักษณะนี้ดังแสดงในภาพที่ 27 นอกจากนี้ยังมีการใช้โปรแกรม B3LYP/6-31G(d,p) level คำนวณ ระดับพลังงานในโครงสร้างเปรียบเทียบกับระหว่าง โครงสร้างที่หมู่ enol อยู่ด้านเดียวกับหมู่ methoxyethyl และอยู่ตรงข้าม ดังแสดงในภาพที่ 28



ภาพที่ 28 แสดงข้อมูลที่ได้จากการใช้โปรแกรม B3LYP/6-31G(d,p) level ระดับพลังงานของ สารประกอบ (15) เพื่อหาโครงสร้างที่เสถียร

พบว่า ถ้าอยู่ด้านเดียวกันจะมีระดับพลังงานเป็น 0.00 kcal/mol เนื่องจากไฮโดรเจนของหมู่ hydroxyl บนวง cyclopentenone เกิดพันธะ hydrogen กับออกซิเจนของหมู่ methoxyl บนหมู่ methoxyethyl (ความยาวของพันธะเท่ากับ 1.75 Å) เกิดเป็นลักษณะคล้ายๆ วงเจ็ดเหลี่ยมดังแสดง ทำให้โครงสร้างนี้เสถียรมาก

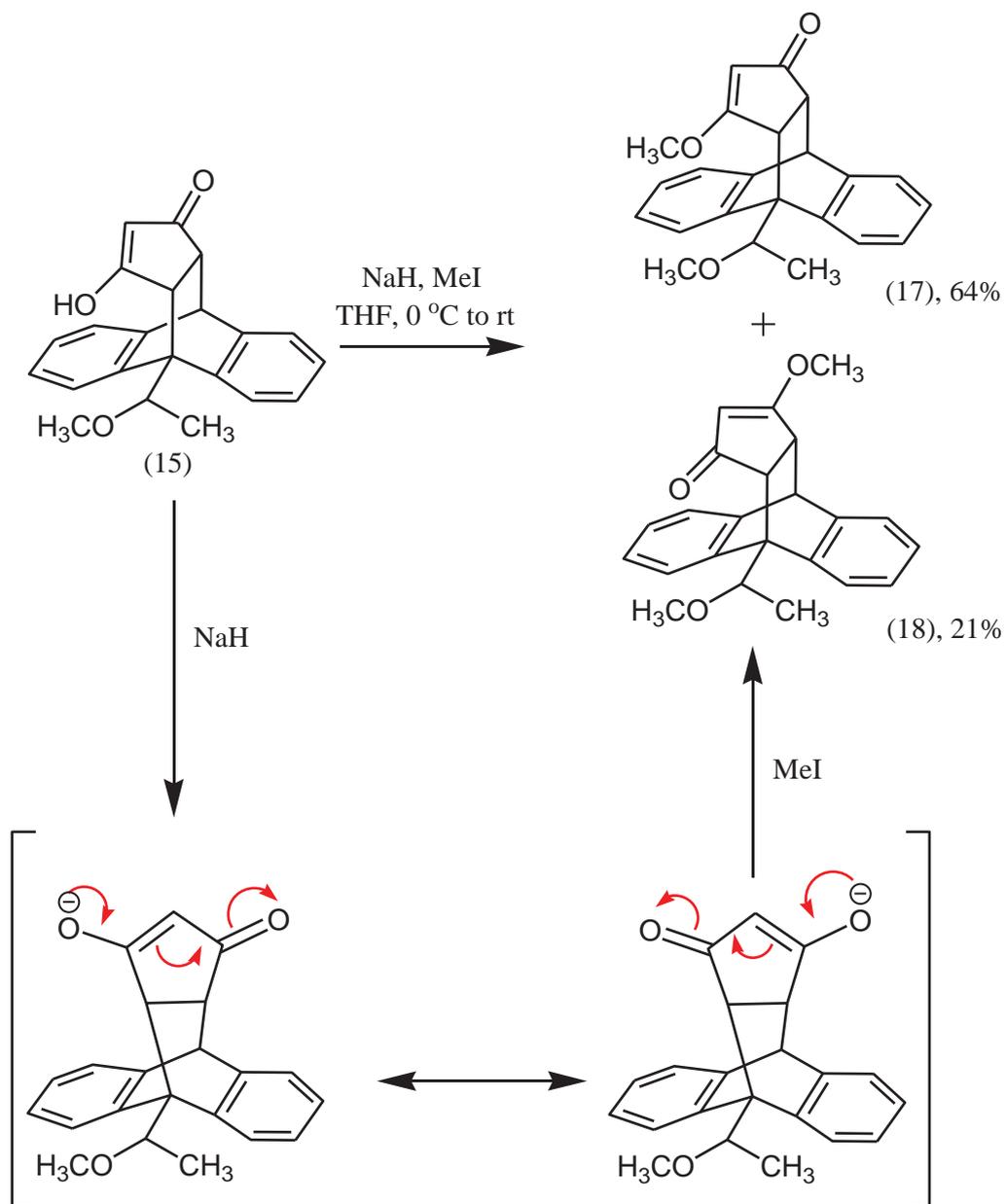
เมื่อนำสารประกอบ (15) มาทำปฏิกิริยา oxidation ด้วยแมงกานีสออกไซด์ จะได้ผลิตภัณฑ์เป็น diketone anthracene adduct (16) ดังแสดงในภาพที่ 29 ซึ่งมีผลข้อมูล  $^1\text{H-NMR}$  เหมือนกับที่แสดงในผลิตภัณฑ์ที่ได้จากปฏิกิริยา Diels-Alder reaction ที่คาดว่าจะเป็นสารประกอบ (16) และนำสารที่ได้เก็บข้อมูล  $^{13}\text{C}$ , dept135, HMQC และ HMBC-NMR จึงสามารถยืนยันโครงสร้างสารประกอบ (16) ได้



ภาพที่ 29 แสดงปฏิกิริยา oxidation ของสารประกอบ (15)

สำหรับปฏิกิริยา *O*-methylation ของสารประกอบ (15) โดยใช้ MeI และ NaH ใน tetrahydrofuran ที่อุณหภูมิ 0 °C กวนที่อุณหภูมิห้องอีก 6 ชั่วโมง จะได้ 4,5-[9',10']{9',10'-dihydro-9'-(2''-methoxyethyl)anthraceno}-3-methoxycyclopentenone (17, 64%) และ 4,5-[9',10']{9',10'-dihydro-9'-(2''-methoxyethyl)anthraceno}-1-methoxycyclopenten-3-one (18, 21%) ดังแสดงในภาพที่ 30 เนื่องจากเมื่อ NaH ไป deprotonation ที่หมู่ hydroxyl เกิดผ่าน enolate ketone adduct ซึ่งสามารถเกิดการ delocalization ได้ดังแสดง แล้วหมู่ methyl ที่นำไป protection

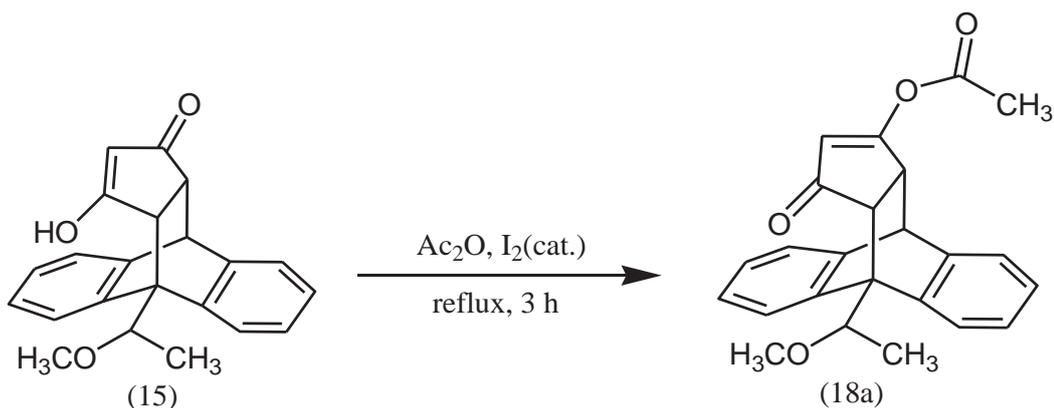
นั่นเป็นหมู่ที่มีขนาดเล็ก ทำให้ไม่ผลในด้านความเกาะเกาะจากหมู่ methoxyethyl มากนัก ดังนั้นจึงได้ปริมาณของผลิตภัณฑ์ดังกล่าว



ภาพที่ 30 แสดงปฏิกิริยา O-methylation และกลไกการเกิดปฏิกิริยาของสารประกอบ (15)

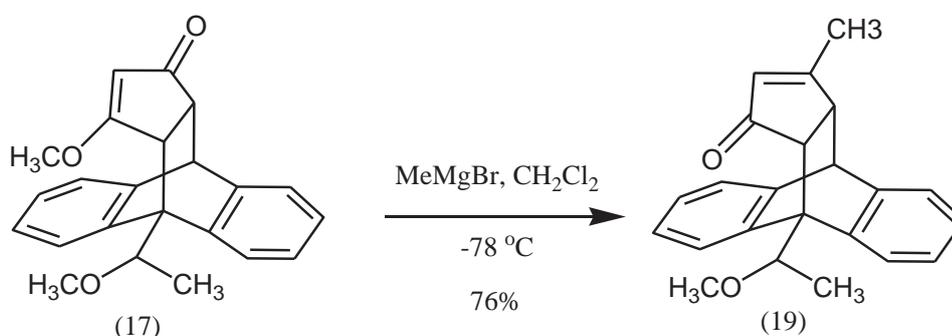
เพื่อเป็นการพิสูจน์ผลของขนาดของหมู่แทนที่ ผู้วิจัยจึง protect หมู่ hydroxyl ด้วยหมู่ acetyl โดยใช้ acetic anhydride และ iodide ทำหน้าที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา reflux เป็นเวลาประมาณ 3

ชั่วโมง จะได้ผลิตภัณฑ์เป็น acetoxyketone adduct (**18a**) เพียงตัวเดียว ซึ่งคาดว่าหมู่ acetyl เป็นหมู่ที่มีขนาดใหญ่พอสมควร ดังนั้นจึงเกิดผลของ steric effect จากหมู่ methoxyethyl ด้านล่าง เพราะฉะนั้นขั้นตอนนี้ anthracene ทำหน้าที่เป็น regiocontrolling จึงได้ผลิตภัณฑ์เป็น (**18a**) ดังแสดงภาพที่ 31

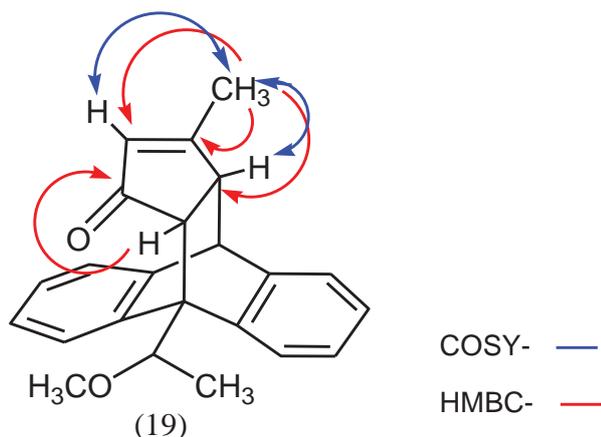


ภาพที่ 31 แสดงปฏิกิริยา *O*-acetylation ของสารประกอบ (**15**)

สำหรับการเติมหมู่ R ผู้วิจัยได้เลือกใช้ปฏิกิริยา Grignard reaction ซึ่งเมื่อนำสารประกอบ (**17**) มาทำปฏิกิริยากับ methyl magnesium bromide ใน diethyl ether โดยใช้ dichloromethane เป็นตัวทำละลายที่อุณหภูมิต่ำ  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  ได้ผลิตภัณฑ์เป็น methyl ketone adduct (**19**, 76%) ดังแสดงในภาพที่ 32 โดยสามารถยืนยันโครงสร้างของผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นจากข้อมูล  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , COSY-NMR, HMQC-NMR และ HMBC-NMR โดยแสดงการ correlation ที่เกิดขึ้นภายในโครงสร้างของสารประกอบ (**19**) ไว้ในภาพที่ 33

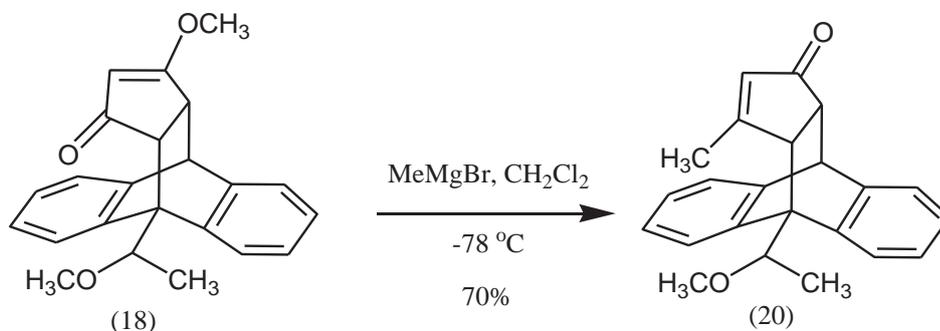


ภาพที่ 32 แสดงปฏิกิริยา Grignard reaction ของสารประกอบ (**17**)



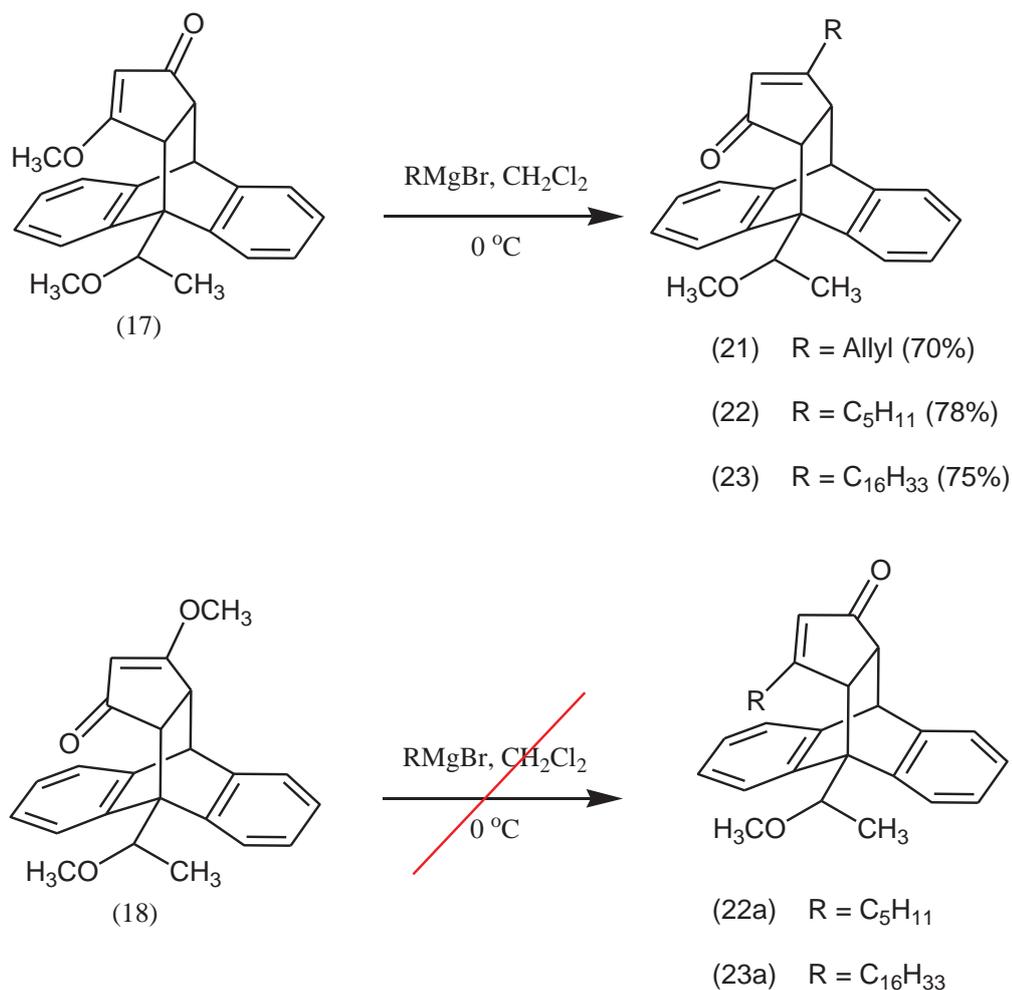
ภาพที่ 33 แสดงข้อมูล COSY-NMR และ HMBC-NMR ของสารประกอบ (19)

และในทางเดียวกัน เมื่อนำสารประกอบ (18) มาทำปฏิกิริยา Grignard reaction กับ methyl magnesium bromide ใน diethyl ether ในสถานะเดียวกับสารประกอบ (17) พบว่าได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารประกอบ (20, 70%) ดังแสดงในภาพที่ 34



ภาพที่ 34 แสดงปฏิกิริยา Grignard reaction ของสารประกอบ (18)

จากแนวทางการสังเคราะห์ดังกล่าว จึงนำมาค่อยๆ เติมหมู่ R ที่ยาวขึ้นจนเป็น Hexadecyl ตามต้องการ โดยหมู่ R ที่เลือกใช้ในการสังเคราะห์ครั้งนี้คือ allyl, pentyl และ hexadecyl ตามลำดับ แต่ในการทำปฏิกิริยานี้จะทำที่อุณหภูมิ 0 °C เนื่องจากหมู่ R ที่ต้องเติมเข้าไปมีขนาดใหญ่ขึ้น จึงต้องเพิ่มอุณหภูมิขึ้นเล็กน้อยปฏิกิริยาจึงจะประสบความสำเร็จ

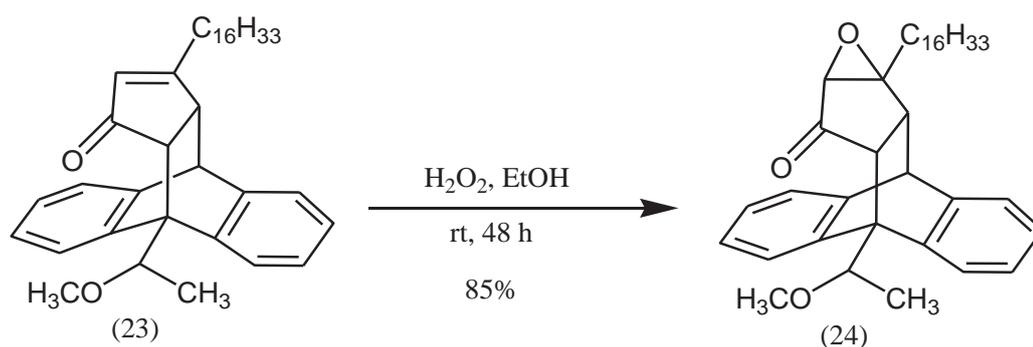


ภาพที่ 35 แสดงปฏิกิริยา Grignard reaction ของสารประกอบ (17)

ดังนั้นถ้าใช้สารตั้งต้นเป็นสารประกอบ (17) จะได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารประกอบ (21), (22) และ (23) ตามลำดับ แต่เมื่อใช้สารตั้งต้นเป็นสารประกอบ (18) เป็นสารตั้งต้นมาเติมหมู่ pentyl และ hexadecyl ตามลำดับ พบว่าปฏิกิริยาไม่ประสบความสำเร็จ อันเป็นผลมาจากเกิด steric effect ระหว่างหมู่ R ที่ต้องการเติมกับหมู่ methoxyethyl บน anthracene ดังแสดงในภาพที่ 35 โดยสารประกอบ (20), (21), (22) และ (23) ต่างมีการยืนยันโครงสร้างด้วยข้อมูล <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, COSY-NMR, HMQC-NMR และ HMBC-NMR เช่นกัน

หลังจากนั้นนำสารประกอบ (23) มาทำปฏิกิริยา epoxidation<sup>24</sup> เพื่อนำไปเปิดวง epoxide ด้วยหมู่ cyano หลังจากนั้นนำไปทำปฏิกิริยา oxidation และ esterification ตามลำดับ ดังแสดงใน

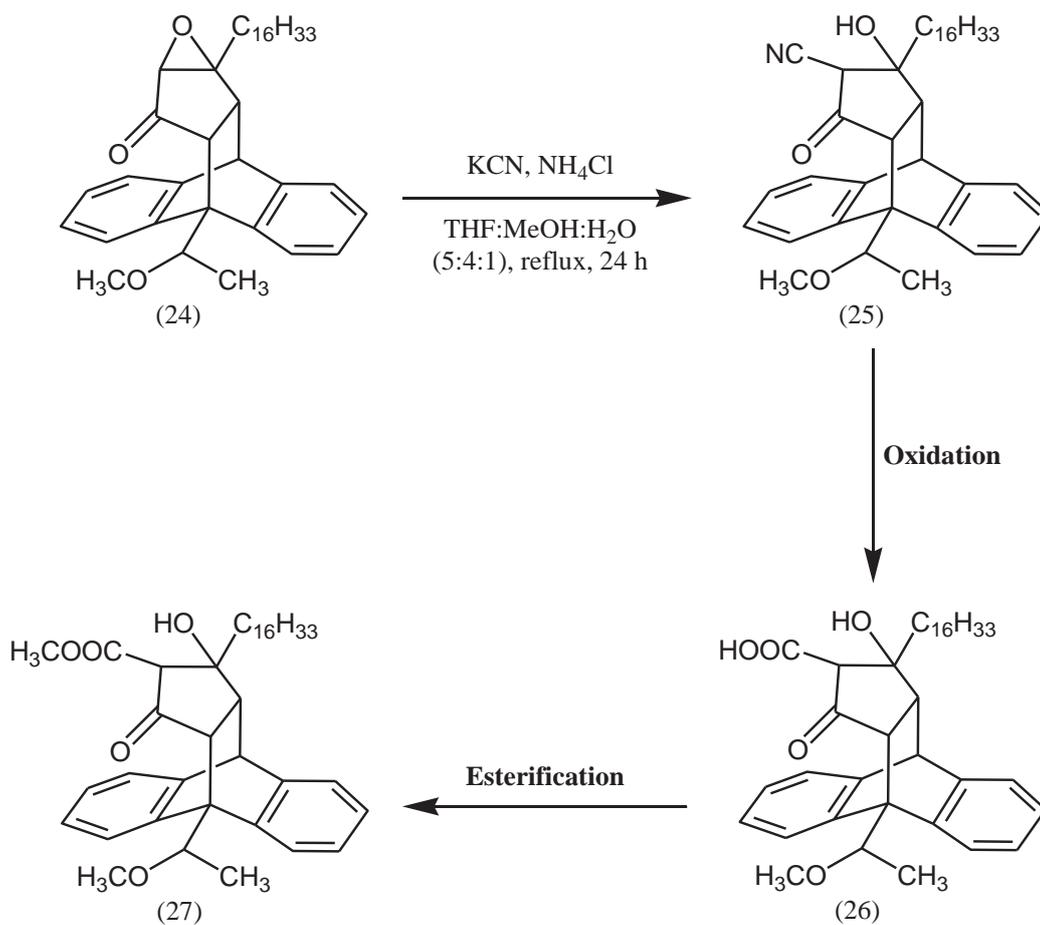
ภาพที่ 37 เพื่อให้ได้หมู่ methylester ตามต้องการ โดยปฏิกิริยา epoxidation นั้น ได้เลือกใช้ reagent เป็น hydrogenperoxide ( $H_2O_2$ ) ในเอทานอล และใช้ NaOH เป็นตัวเร่งปฏิกิริยากวนสารอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 48 ชั่วโมง ได้ผลิตภัณฑ์เป็น epoxide ketone adduct (24, 85%) ดังแสดงในภาพที่ 36



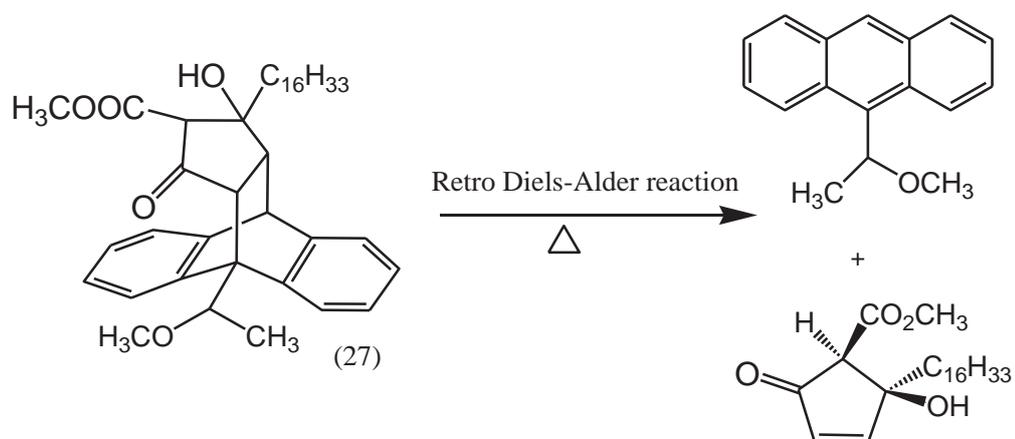
ภาพที่ 36 แสดงปฏิกิริยา Epoxidation ของสารประกอบ (23)

นำสารประกอบ (24) มาเปิดวง epoxide ด้วย potassium cyanide<sup>26</sup> และ ammonium chloride ในตัวทำละลายผสมของ tetrahydrofuran: methanol: water (THF: MeOH:  $H_2O$ ); 5: 4: 1 จากนั้นนำไป reflux เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จะได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารประกอบ (25) ดังแสดงในภาพที่ 37 ซึ่งจากการทดลองพบว่าได้สาร (25) ปริมาณน้อยมาก ไม่สามารถแยกให้บริสุทธิ์ได้ ใดๆก็ตาม จาก  $^1H-NMR$  พบว่ามีค่า chemical shift เปลี่ยนแปลงไปโดยเฉพาะค่า chemical shift ของโปรตอนบนคาร์บอนตำแหน่งที่ 2 ของวงไซโคลเพนทีโนนได้เปลี่ยนแปลงไปอย่างชัดเจน ซึ่งคาดว่า จะเป็นสารผลิตภัณฑ์ (25)

ในอนาคตเมื่อได้สารประกอบ (25) แล้วจะนำไปทำปฏิกิริยา Oxidation เปลี่ยนหมู่ cyanide เป็นหมู่ carboxylic acid หลังจากนั้นนำไปทำปฏิกิริยา Esterification กับ methanol จะได้ methyl ester adduct (27) หลังจากนั้นนำไปทำปฏิกิริยา Retro Diels-Alder reaction ด้วยการให้ความร้อน เพื่อให้ได้ untenone A ตามต้องการ ดังแสดงในแผนภาพที่ 38

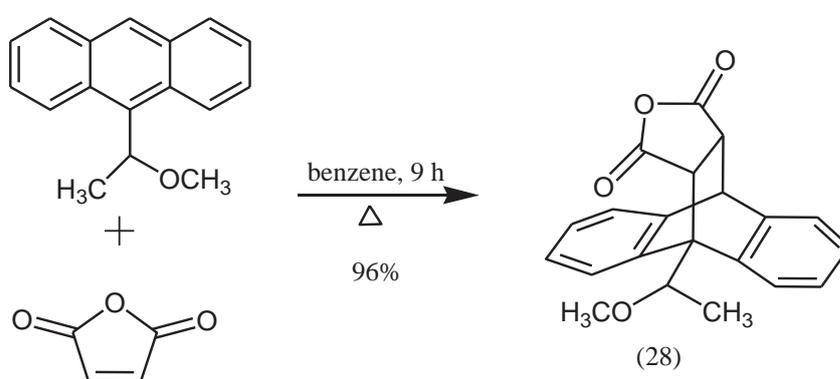


ภาพที่ 37 แสดงแนวทางการสังเคราะห์ entenone A



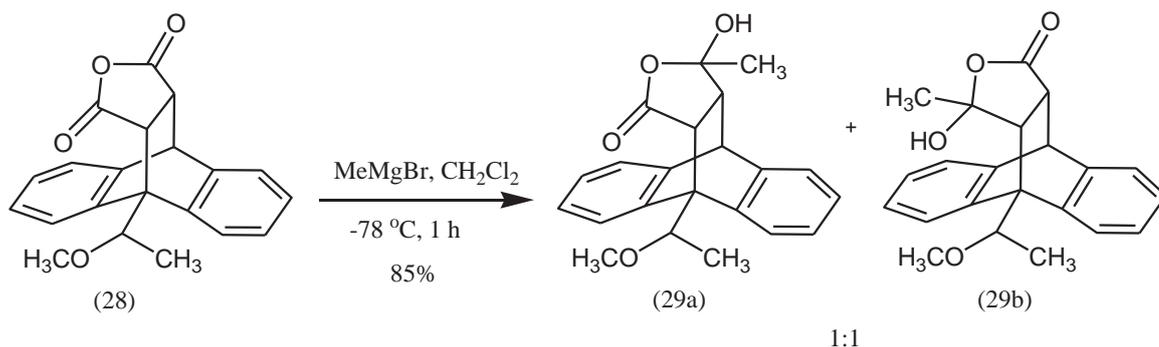
ภาพที่ 38 ปฏิกริยา Retro Diels-Alder reaction ของสารประกอบ (27)

เพื่อให้ได้สารประกอบ (25) มายืนยันโครงสร้าง และทำปฏิกิริยาต่อไป จึงต้องเตรียมสารตั้งต้น (15) อย่างไรก็ตาม cyclopentene-3,5-dione ที่ใช้เป็นสารตั้งต้นนั้นมีราคาแพง ดังนั้นผู้วิจัยจึงหาวิธีที่จะสังเคราะห์สารตัวนี้ขึ้นมา 2 วิธี วิธีแรก เริ่มจากนำ ( $\pm$ )-9-(1-methoxyethyl)anthracene (14) ทำปฏิกิริยา Diels-Alder reaction กับ maleic anhydride ได้สารประกอบ (28, 96%) ดังแสดงในภาพที่ 39<sup>25</sup>



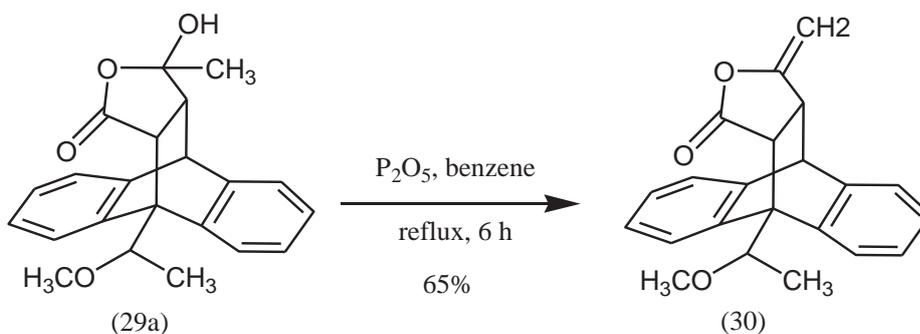
ภาพที่ 39 แสดงปฏิกิริยา Diels-Alder reaction ของสารประกอบ (14) กับ maleic anhydride

หลังจากนั้นนำไปทำปฏิกิริยา Grignard reaction<sup>27</sup> กับ methyl magnesium bromide โดยต้องควบคุมให้เกิดปฏิกิริยาเพียงด้านเดียวเท่านั้น ดังนั้นจึงต้องควบคุมปริมาณ reagent ที่ใช้เพียง 1.5 eq. เท่านั้น และทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิต่ำโดยต้องควบคุมให้อยู่ที่อุณหภูมินี้ตลอด ติดตามผลการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค Thin layer chromatography พบว่าจะใช้เวลาประมาณ 1 ชั่วโมง จะได้ปริมาณของผลิตภัณฑ์ที่ต้องการมากที่สุด แต่ก็ยังพบผลิตภัณฑ์ที่เกิดปฏิกิริยาทั้ง 2 ด้านเล็กน้อย ต้องแยกด้วย column chromatography (silica gel, Hexane:EtOAc, 4:1) จะได้ของผสมของสารประกอบ (29a) และ 29b, 85%) ดังแสดงในภาพที่ 40



ภาพที่ 40 แสดงปฏิกิริยา Grignard reaction ของสารประกอบ (28)

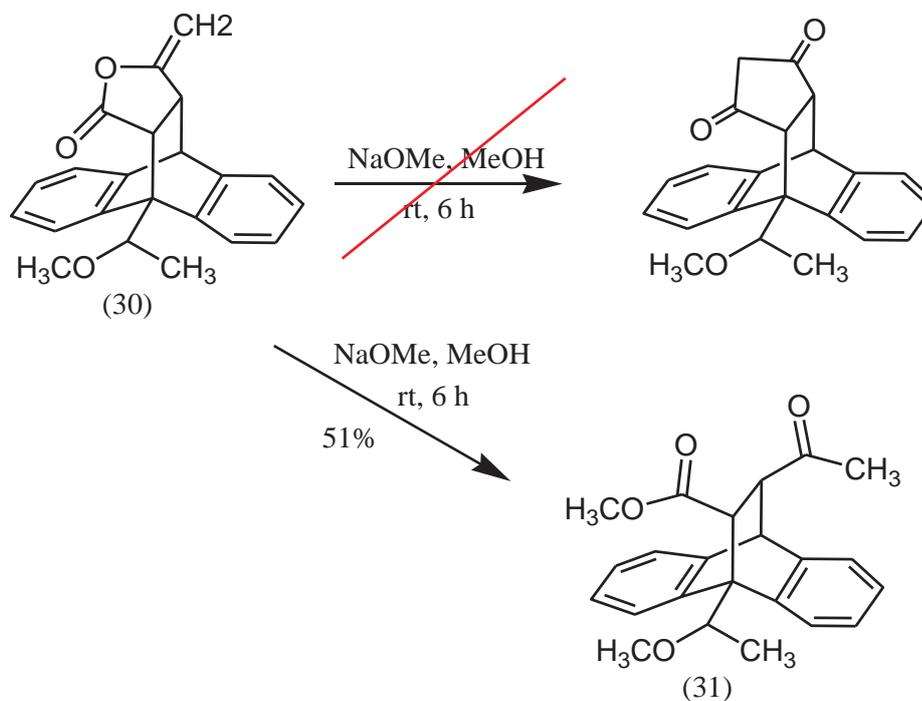
ต่อจากนั้นนำสารประกอบ (29) ไปทำปฏิกิริยากับ P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> ใน benzene โดยการ reflux ที่อุณหภูมิประมาณ 100 °C เป็นเวลา 6 ชั่วโมง ตั้งทิ้งไว้ให้เย็น หลังจากนั้นนำไปกรองผ่าน celite ระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ได้ carbene anthracene adduct (30, 65%) ดังแสดงในภาพที่ 41



ภาพที่ 41 แสดงการสังเคราะห์ carbene anthracene adduct (30)

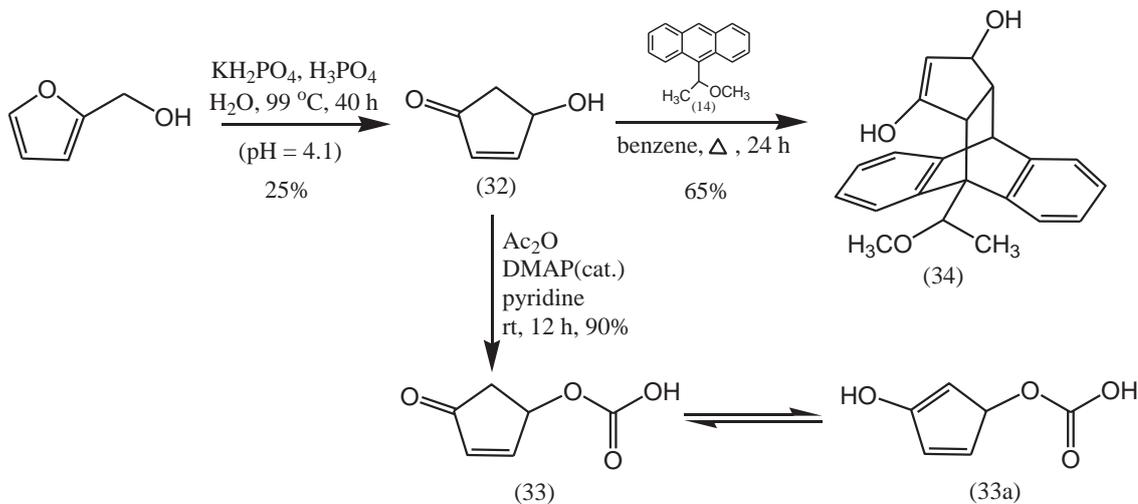
นำ carbene anthracene adduct (30) มาทำปฏิกิริยา cyclisation<sup>28</sup> กับ sodium methoxide ในเมทานอล ที่อุณหภูมิ เป็นเวลา 6 ชั่วโมง ปรากฏว่าไม่ได้ cyclopentenone anthracene adduct ตามต้องการ แต่ได้ methylketone methylester anthracene adduct (31) มาแทน โดยจาก <sup>1</sup>H-NMR spectrum พบหมู่ OCH<sub>3</sub> และ CH<sub>3</sub> ที่ 3.52 และ 2.11 ppm ตามลำดับ ประกอบกับผล mass

spectroscopy ยังพบว่ามีมวลโมเลกุลของสารเท่ากับ 364.1499 จึงยืนยันว่าโครงสร้างที่ได้คือ สารประกอบ (31) ซึ่งคาดว่าเป็นผลเนื่องจากเบสที่ใช้ยังไม่แรงพอจึงไม่เกิดปฏิกิริยาดังต้องการ ดังแสดงในภาพที่ 42



ภาพที่ 42 แสดงปฏิกิริยา cyclisation ของ carbene anthracene adduct (30)

เนื่องจากการสังเคราะห์วิธีแรกไม่ประสบความสำเร็จ ดังนั้นผู้วิจัยจึงเปลี่ยนมาใช้วิธีที่ 2 ในการสังเคราะห์แทน โดยเริ่มจากการสังเคราะห์ cyclopentenone ก่อนนำไปต่อกับ chiral anthracene adduct ซึ่งวิธีนี้จะอาศัยปฏิกิริยาเพียงขั้นตอนเดียวเท่านั้น การสังเคราะห์วิธีนี้จะอาศัยปฏิกิริยาระหว่าง furfuryl alcohol<sup>29,30</sup> กับ potassium dihydrogenphosphate, phosphoric acid ในน้ำ โดยปรับค่า pH ประมาณ 4.1 นำไป reflux ที่อุณหภูมิ 99 °C เป็นเวลา 40 ชั่วโมง นำไปทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography (silica gel, Hexane:EtOAc, 1:1) จะได้ ( $\pm$ )-4-hydroxy-2-cyclopentenone (32, 25%) ดังแสดงในภาพที่ 43



ภาพที่ 43 แสดงการสังเคราะห์ ( $\pm$ )-4-hydroxy-2-cyclopentenone (32)

ปฏิกิริยา Diels-Alder reaction ระหว่าง ( $\pm$ )-4-hydroxy-2-cyclopentenone (32) กับ ( $\pm$ )-9-(1-methoxyethyl)anthracene (14) โดย reflux ใน benzene เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ได้สารประกอบ (34, 65%) แต่เนื่องจากปริมาณของผลิตภัณฑ์ที่ได้ในการเตรียม ( $\pm$ )-4-hydroxy-2-cyclopentenone นั้นค่อนข้างน้อยมาก ดังนั้นจึงไม่เหมาะสมในการนำมาใช้ในการสังเคราะห์สังเคราะห์และอีกประเด็นหนึ่งคือ สารตัวนี้ไม่ชอบที่จะอยู่ในรูปของ ketone ชอบเปลี่ยนอยู่ในรูปของ enol อย่างเช่นในปฏิกิริยา acetylation ของสารประกอบ (32) โดยใช้ acetic anhydride, pyridine และใช้ DMAP เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ได้สารประกอบ (33) และเปลี่ยนอยู่ในรูปของสารประกอบ (33a) หรือจากปฏิกิริยา Diels-Alder reaction ก็จะพบว่าสารเปลี่ยนอยู่ในรูปของ enol จึงถือว่าเป็นอุปสรรคในการสังเคราะห์ เนื่องจากผู้วิจัยต้องให้สารในรูปของ ketone ดังนั้นจึงต้องนำมาทำปฏิกิริยา oxidation ก่อนจะนำไปทำปฏิกิริยาต่อไปได้

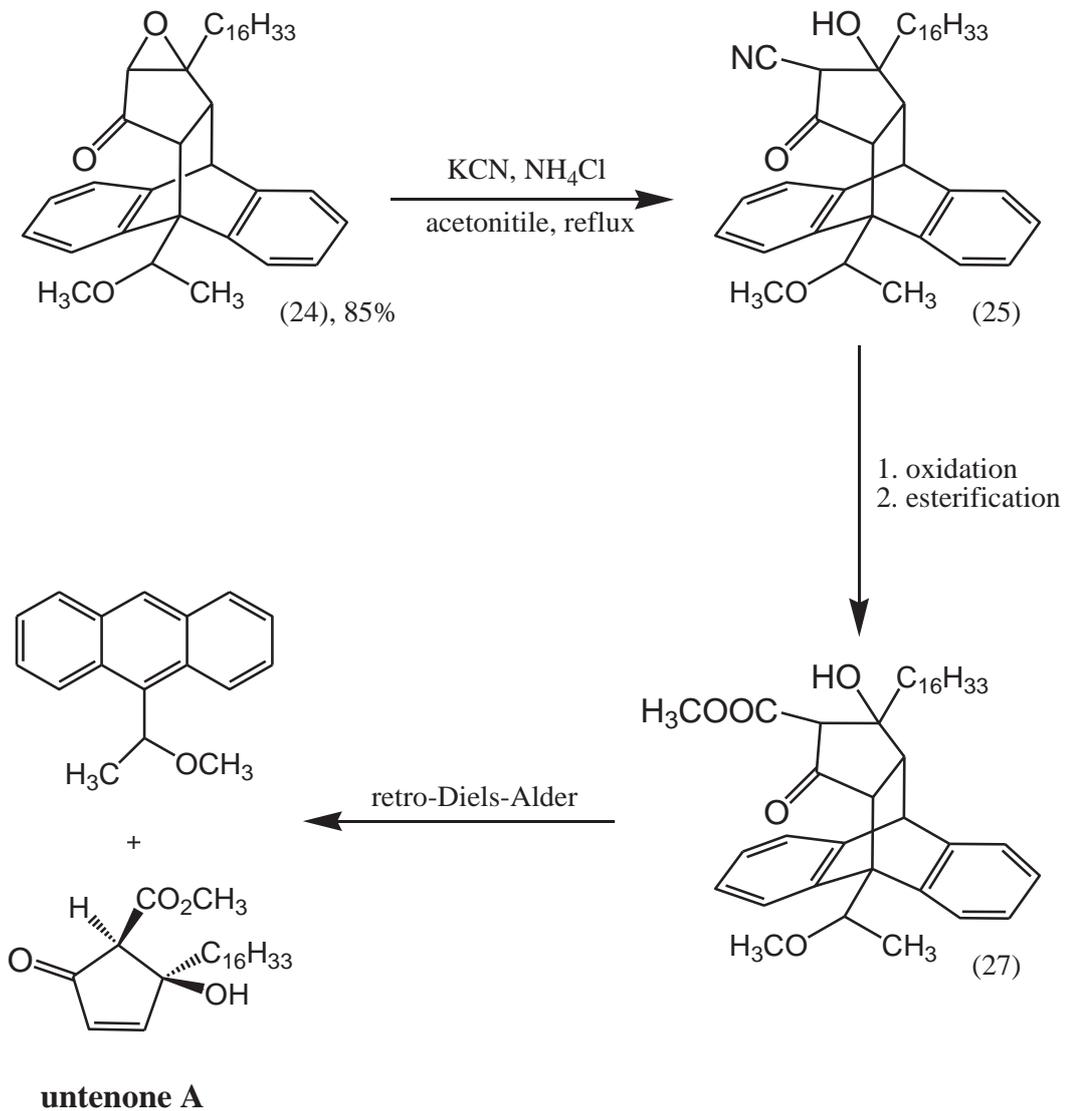
### บทที่ 3

#### สรุปผลการทดลอง

งานวิจัยนี้ได้พยายามสังเคราะห์ ( $\pm$ )-*untenone* A โดยอาศัยปฏิกิริยา Diels-Alder/retro-Diels-Alder reaction โดยมี 2 แผนการสังเคราะห์ที่มีการต่อกับ anthracene ต่างกัน แผนการสังเคราะห์ที่ 1 ต่อกับ anthracene แบบ spiro cyclopentenone anthracene adduct ส่วนแผนการสังเคราะห์ที่ 2 ต่อกับ anthracene แบบ bicyclic cyclopentenone anthracene adduct และมีการเติมหมู่ methoxyethylanthracene ที่ anthracene ด้วย ซึ่งคาดว่าแผนการสังเคราะห์ที่ 2 จะประสบความสำเร็จมากกว่าแผนการสังเคราะห์ที่ 1 เนื่องจากสามารถควบคุม stereochemistry ที่เกิดขึ้นจากการทำปฏิกิริยาได้ และยังสามารถควบคุมตำแหน่งของการเกิดปฏิกิริยาอันมีผลมาจากความเกะกะของหมู่แทนที่บน anthracene อีกด้วย ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือกใช้แผนการสังเคราะห์ที่ 2 ในการสังเคราะห์ ( $\pm$ )-*untenone* A โดยมีเริ่มจาก 9-anthraldehyde ทำปฏิกิริยา Grignard reaction และ *O*-methylation ตามลำดับ ได้ ( $\pm$ )-9-(1-methoxyethyl)anthracene (14) ต่อจากนั้นนำมาต่อกับ cyclopentene-3,5-dione ด้วยปฏิกิริยา Diels-Alder reaction ได้ 4,5-[9',10']{9'-(2"-methoxyethyl)-9',10'-dihydro anthraceno}-3-hydroxycyclopentenone (15) เติมหมู่แทนที่ (C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>) ด้วยปฏิกิริยา Grignard reaction ตามด้วย epoxidation, เปิดวง epoxide ด้วยหมู่ cyano ได้สาร 4,5-[9',10']{9'-(2"-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-2-cyano-1-hexadecyl-1-hydroxycyclopentene-3-one (25) อย่างไรก็ตามสารที่ได้มีปริมาณน้อยมากไม่สามารถทำปฏิกิริยาต่อไปได้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้พยายามสังเคราะห์สาร (25) โดยพยายามสังเคราะห์ cyclopentene-3,5-dione 2 วิธี โดยวิธีแรกสังเคราะห์จาก maleic anhydride ผ่านปฏิกิริยา Diels-Alder reaction, Grignard reaction, reduction และ cyclisation ทั้งหมด 4 ขั้นตอน แต่ปรากฏว่าไม่ประสบความสำเร็จเนื่องจากไม่สามารถเปิดวงได้ จึงเปลี่ยนมาสังเคราะห์ผ่านวิธีที่ 2 โดยเริ่มจาก furfuryl alcohol เปลี่ยนเป็น ( $\pm$ )-4-hydroxy-2-cyclopentenone (32) และทำปฏิกิริยา Diels-Alder reaction กับ ( $\pm$ )-9-(1-methoxyethyl)anthracene

(14) ได้เป็นสารประกอบ (34) ดังนั้นจึงทำปฏิกิริยาเพียงแค่ 2 ขั้นตอนเท่านั้น แต่ปรากฏว่าได้ปริมาณของผลิตภัณฑ์น้อยมาก เนื่องจากในขั้นตอนแรกเปอร์เซ็นต์ผลผลิตน้อยมากจึงไม่ประสบผลสำเร็จ

บทที่ 4  
ทิศทางในอนาคต



ภาพที่ 44 แสดงแผนการสังเคราะห์ untenone A ในอนาคต

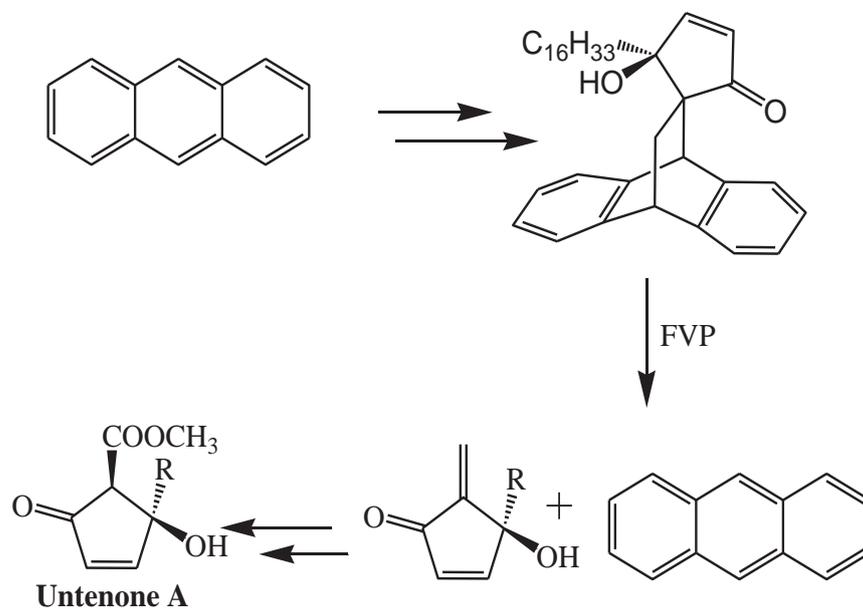
แนวทางการสังเคราะห์ในอนาคต หลังจากสังเคราะห์สารประกอบ (25) ได้แล้ว จะนำไปทำปฏิกิริยา oxidation เปลี่ยนหมู่ cyano ได้หมู่ carboxylic acid หลังจากนั้นทำปฏิกิริยา esterification กับ เมทานอลได้ methyl ester adduct (27) และคาดว่าถ้านำไปทำ retro-Diels-Alder reaction ด้วยการให้ความร้อนจะได้ ( $\pm$ )-untenone A ตามต้องการ

## บทที่ 5

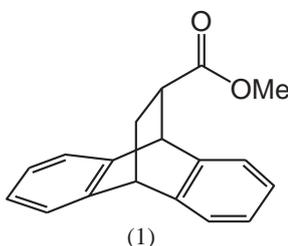
### วิธีการทดลอง

การพิสูจน์โครงสร้างผลิตภัณฑ์ที่ได้ โดยใช้เทคนิคต่างๆ ดังนี้ การหาจุดหลอมเหลวด้วยเครื่อง Stuart SMP 2 melting point apparatus โดยไม่ได้ปรับค่า (uncorrected) ตรวจสอบ  $^1\text{H-NMR}$  และ  $^{13}\text{C-NMR}$  ด้วยเครื่อง Bruker AVANCE 300 spectrometer (300 MHz สำหรับ  $^1\text{H-NMR}$  และ 75 MHz สำหรับ  $^{13}\text{C-NMR}$ ) โดยใช้  $\text{CDCl}_3$  เป็นตัวทำละลาย และใช้ tetramethylsilane เป็น internal standard

### การทดลองตามแผนการสังเคราะห์ที่ 1

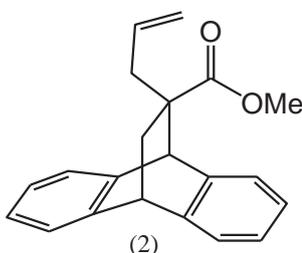


- Methyl 9,10-dihydro-9,10-ethanonanthracene-11-carboxylate (1)



นำ anthracene (2.01 g, 11.2 mmol) และ methyl acrylate (1.16 g, 13.4 mmol) ลงใน sealed glass tube เติม xylene (10 ml) นำไปให้ความร้อนประมาณ 180 °C เป็นเวลา 48 ชั่วโมง ตั้งทิ้งไว้ให้เย็นและกรอง จะได้ผลิตภัณฑ์ mono ester adduct **(1)** (2.5, 85%) เป็นผลึกสีขาว m.p. 117-118 °C ;  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  2.01 (1H, m) 2.15 (1H, m) 2.89 (1H, m) 3.58 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) 4.34 (1H, t, J 3.0) 4.66 (1H, d, J 3.0) 7.20 (8H, m)

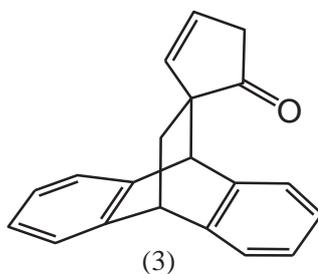
- Methyl 11-(2-propenyl)-9,10-dihydro-9,10-ethanonanthracene-11-carboxylate (2)



เตรียม lithium diisopropylamide ; LDA (0.0045 mole) โดยเริ่มจากนำ tetrahydrofuran (10.0 ml) ในขวดกั่นกลม ภายใต้ Ar และอุณหภูมิ -78°C เติม diisopropylamine (1.0 ml, 0.0045 mole) ค่อยๆเติม n-butyllithium (3.6 ml, 0.0045 mole, 1.6 M, ml) กวนสารละลายอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง จะได้ LDA ตามต้องการ เติม hexamethylphosphoramide; HMPA 3.0 ml กวนสารละลายอีกประมาณ 5 นาที หลังจากนั้นนำไปเติมในสารละลายของ mono ester adduct **(1)** 1.0 g (0.0038 mole) ใน tetrahydrofuran (10 ml) ที่อุณหภูมิ -78°C และภายใต้ Ar กวนสารละลายที่อุณหภูมิ 0°C เป็นเวลา 3 ชั่วโมง จากนั้นปรับอุณหภูมิเป็น -78°C เติม allyl bromide (0.5 ml, 0.0057 mole) กวนสารอย่างต่อเนื่องอีก 30 นาที ที่อุณหภูมิ 0°C แล้วเปลี่ยนเป็นกวนที่อุณหภูมิห้องอีก

ประมาณ 15 ชั่วโมง หลังจากนั้นปรับเป็นอุณหภูมิ 0°C แล้วเติมสารละลาย ammonium chloride อิ่มตัว (10 ml) นำมาสกัดด้วย dichloromethane (3 × 50 ml) นำชั้น dichloromethane มาล้างด้วยน้ำ และน้ำเกลือตามลำดับ แล้วนำไปทำให้แห้งด้วย sodium sulphate anhydrous กรองและระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ได้ผลิตภัณฑ์ allylic ester adduct (**2**) (1.0 g, 90%) เป็นของเหลวใสสีเหลืองอ่อน นำไปทำให้บริสุทธิ์ขึ้นด้วยการตกผลึกซ้ำด้วย dichloromethane-Hexane จะได้ผลิตภัณฑ์ออกมาเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน m.p. 56.5-57.5 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 1.59 (1H, dd, J 1.8 and 13.2, C-12') 1.85 (1H, dd, J 6.9 and 13.8, CH<sub>2</sub>) 2.43 (1H, dd, J 7.5 and 13.8, CH<sub>2</sub>) 2.70 (1H, dd, J 3.0 and 12.9, C-12') 3.59 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) 4.34 (1H, t, J 2.4, C-9') 4.57 (1H, s, C-10') 5.01 (2H, m, CH<sub>2</sub>) 5.68 (1H, m, CH) 7.08-7.39 (8H, m, C-1', C-2', C-3', C-4', C-5', C-6', C-7' and C-8') ; <sup>13</sup>C NMR δ 36.9, 44.3, 44.7, 51.9, 53.2, 117.8, 123.1, 123.4, 124.6, 125.5, 125.6, 125.9, 126.1, 126.4, 133.6, 140.2, 141.1, 143.5, 143.9, 175.4

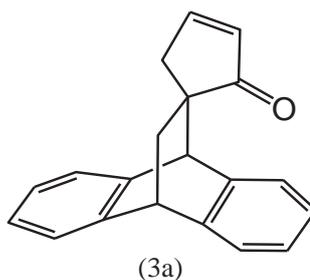
- **9',10'-Dihydro-spiro[4-cyclopenten-1,11'-(9,10)-ethanoanthracene]-2-one (3)**



เตรียมสารละลาย LDA (0.0099 mole) ภายใต้ Ar และอุณหภูมิ -78°C เหมือนในปฏิกิริยา Allylation ในขั้นตอนนี้ก่อนหน้านี้อิ่ม tetrahydrofuran (15 ml) และ tetramethylethylenediamine; TMEDA 5 ml และสารละลายของ allylic ester adduct (**2**) 1.0 g (0.0033 mole) ใน tetrahydrofuran 10 ml กวนสารที่อุณหภูมิ 0°C เป็นเวลา 30 นาที แล้วเปลี่ยนเป็นอุณหภูมิห้องอีก 48 ชั่วโมง หลังจากนั้นปรับเป็นอุณหภูมิ -78 °C แล้วเติมสารละลาย ammonium chloride อิ่มตัว (20 ml) แล้วนำมาสกัดด้วย dichloromethane (3 × 50 ml) นำชั้น dichloromethane มาล้างด้วยน้ำและน้ำเกลือตามลำดับ แล้วนำไปทำให้แห้งด้วย sodium sulphate anhydrous กรองและ

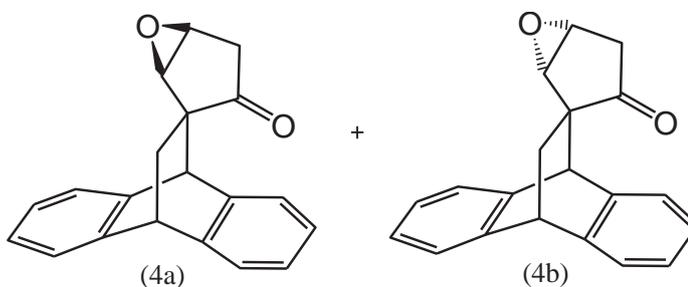
ระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ได้ผลิตภัณฑ์ spiro ketone adduct (**3**) นำไปทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography (silica gel) โดย 1:25 ของ ethyl acetate:hexane จะได้ผลิตภัณฑ์เป็น 9',10'-Dihydro-spiro[4-cyclopenten-1,11'-(9,10)-ethanoanthracene]-2-one (**3**) (0.69 g, 77%) เป็นผลึกสีเหลืองอ่อน m.p. 131-133 °C;  $^1\text{H NMR } \delta$  1.59 (1H, dd, J 2.7 and 12.6, C-12') 1.99 (1H, dd, J 2.4 and 12.3, C-12') 2.76 (1H, td, J 2.1 and 18.3, C-2) 3.14 (1H, td, J 2.7 and 18.3, C-2) 3.99 (1H, s, C-10') 4.38 (1H, t, J 2.7, C-9') 5.30 (1H, td, J 2.1 and 5.1, C-3) 6.05 (1H, td, J 2.7 and 4.5, C-4) 7.08-7.32 (8H, m, C-1', C-2', C-3', C-4', C-5', C-6', C-7' and C-8')

- 9',10'-Dihydro-spiro[3-cyclopenten-1,11'-(9,10)-ethanoanthracene]-2-one (**3a**)



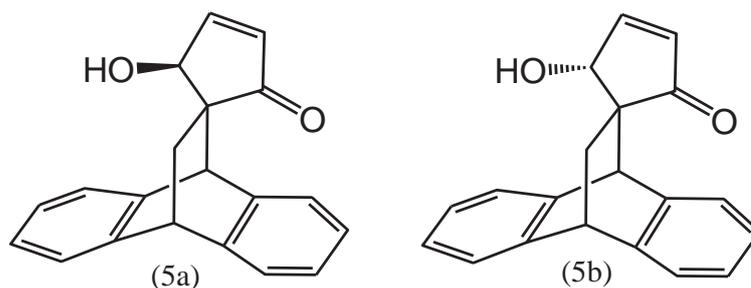
สารประกอบ (**3**) (0.10 g, 0.37 mmole) ละลายใน ethylene glycol (0.4 ml, 3.7 mmole, 10 equiv.) เติม PTSA (0.01 g) นำสารละลายไป reflux ด้วย microwave เป็นเวลาประมาณ 8 นาที เติมน้ำและสกัดด้วย dichloromethane (3×20 ml) ล้างด้วยสารละลาย sodium bicarbonate อิมตัว แล้วนำไปทำให้แห้งด้วย sodium sulphate anhydrous กรองและระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ได้สารประกอบ (**3a**) 0.85 g (85%) เป็นผลึกสีเหลืองอ่อน m.p. 140-142 °C;  $^1\text{H NMR } \delta$  1.68 (1H, dd, J 3.0 and 12.3, C-12') 2.17 (1H, dd, J 2.4 and 12.3, C-12') 2.23 (1H, td, J 2.4 and 19.2, C-2) 2.69 (1H, td, J 2.7 and 18.3, C-2) 3.86 (1H, s, C-10') 4.40 (1H, t, J 2.7, C-9') 6.12 (1H, td, J 2.1 and 6.0, C-3) 7.04-7.37 (8H, m, C-1', C-2', C-3', C-4', C-5', C-6', C-7' and C-8') 7.59 (1H, td, J 2.7 and 6.0, C-4)

- **9',10'-Dihydro-4,5-oxiran-spiro[cyclopentan-1,11'-(9,10)-ethanoanthracene]-2-one**  
(4)



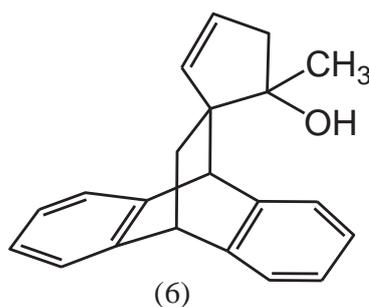
ละลาย spiro ketone adduct **(3)** (0.30 g, 0.0011 mole) ใน dry dichloromethane (5 ml) ที่อุณหภูมิ 0 °C เติมสารละลาย *m*-chloroperoxybenzoic acid; *m*-CPBA (0.41 g) ใน dry dichloromethane (5 ml) จากนั้นกวนสารละลายอย่างต่อเนื่องที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 12 ชั่วโมง หยุดปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 0 °C ด้วยสารละลายอิ่มตัว sodium bicarbonate แล้วสกัดด้วย dichloromethane (3×20 ml) ล้างชั้น dichloromethane ด้วยน้ำและน้ำเกลือ เติม sodium sulphate anhydrous กรองและระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ออกภายใต้ความดันต่ำ ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาวอมเหลือง นำผลิตภัณฑ์ที่ได้มาทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography (silica gel, Hexane:EtOAc, 4:1) ได้ epoxide anthracene adduct **(4)** เป็นผลึกใสไม่มีสี 0.25 g (90%) ซึ่งผลิตภัณฑ์ที่ได้มี 2 ไอโซเมอร์ คือ สารประกอบ **4a** และ **4b** ผลิตภัณฑ์ที่ได้นี้ไม่ต้องแยกออกจากกัน สามารถใช้เป็นสารตั้งต้นสำหรับปฏิกิริยาต่อไปได้; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 1.61 and 1.85 (2H, d, J 2.4, C-12') 2.25-2.71 (3H, m, C-2, C-4) 2.94 (1H, d, J 3.3, C-4) 3.43 and 3.57 (1H, t, J 1.2, C-3) 4.01 and 5.09 (1H, s, C-10') 4.28 (1H, d, J 13.5, C-9') 6.95-7.30 (8H, m, C-1', C-2', C-3', C-4', C-5', C-6', C-7' and C-8')

- **9',10'-Dihydro-5-hydroxy-spiro[3-cyclopentan-1,11'-(9,10)-ethanoanthracene]-2-one**  
(5)



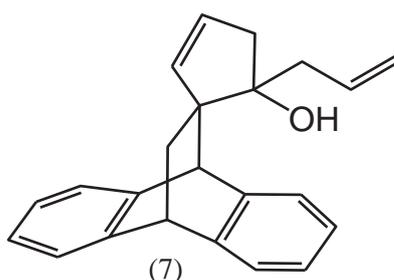
ละลายสาร 2 ไอโซเมอร์ของสารประกอบ **(4)** 0.20 g (0.69 mmole) ใน tetrahydrofuran 10 ml เติม triethylamine 0.2 ml (1.38 mmole) ที่อุณหภูมิ 0 °C แล้วกวนสารอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 12 ชั่วโมง ทำการหยุดปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 0 °C ด้วยน้ำ แล้วสกัดด้วย dichloromethane 3 ครั้ง ครั้งละ 20 ml นำชั้น dichloromethane ด้วยน้ำและน้ำเกลือ ตามลำดับ เติม sodium sulphate anhydrous กรองและระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ออกภายใต้ความดันต่ำ ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาวอมเหลือง นำผลิตภัณฑ์ที่ได้มาทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography (silica gel, Hexane:EtOAc, 1:1) ได้ hydroxy anthracene adduct **(5)** เป็นผลึกสีขาวอมเหลือง (0.16 g, 80%) ซึ่งผลิตภัณฑ์ที่ได้นั้นเป็นของผสมระหว่าง 2 ไอโซเมอร์ คือ สารประกอบ **5a** และ **5b** ตามลำดับ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 1.75 (2H, dd, J 2.4 and 12.6, C-12') 2.09 (1H, dd, J 2.7 and 12.3, C-12') 2.29 (1H, dd, J 3.3 and 12.6, C-12') 3.97 (1H, s, C-10') 4.39 (2H, m, C-4) 4.55 (1H, t, J 1.5, C-9') 5.17 (1H, dd, J 1.4 and 4.5, C-2) 6.21 (1H, dd, J 0.9 and 3.0, C-2) 7.07-7.45 (9H, m, C-3, C-1', C-2', C-3', C-4', C-5', C-6', C-7' and C-8')

- **9',10'-Dihydro-2-hydroxy-2-methyl-spiro[4-cyclopentene-1,11'-(9,10)-ethanoanthracene] (6)**



นำสารประกอบ (5) 0.10 g (0.37 mmole) ละลายใน dry diethyl ether 4 ml ภายใต้ก๊าซ Ar ปรับอุณหภูมิให้เป็น  $-78^{\circ}\text{C}$  หลังจากนั้นเติม 3 M MeMgBr ใน ether 0.70 ml (0.74 mmole) กวนที่อุณหภูมินี้เป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วเติมสารละลาย ammonium chloride อิ่มตัว 5 ml กวนประมาณ 15 นาที นำสารละลายมาสกัดด้วยการเติมน้ำ 15 ml และสกัดด้วย dichloromethane ครั้งละ 15 ml 3 ครั้ง นำสารละลายทั้งหมดมาล้างด้วยน้ำและน้ำเกลืออย่างละ 2 ครั้ง ทำให้แห้งด้วยการเติม sodium sulphate anhydrous กรองแล้วนำสารละลายทั้งหมดไประเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ นำผลิตภัณฑ์ที่ได้มาทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography (silica gel, Hexane:EtOAc, 10:1) ได้สารประกอบ (6) 78 mg (78%) ลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองส้ม;  $^1\text{H NMR } \delta$  0.53 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ) 1.37 (1H, dd, J 2.7 and 12.9, C-12') 2.13 (1H, dd, J 2.7 and 12.9, C-12') 2.36 (2H, t, J 2.1, C-2) 4.27 (1H, t, J 2.7, C-9') 4.46 (1H, s, C-10') 5.08 (1H, m, C-3) 5.53 (1H, m, C-4) 7.04-7.37 (8H, m, C-1', C-2', C-3', C-4', C-5', C-6', C-7' and C-8')

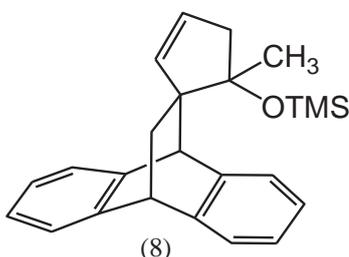
- 2-allyl-9',10'-Dihydro-2-hydroxy-spiro[4-cyclopentene-1,11'-(9,10)-ethanoanthracene] (7)



นำสารประกอบ (5) 0.10 g (0.37 mmole) ละลายใน dry diethyl ether 4 ml ภายใต้ก๊าซ Ar ปรับอุณหภูมิให้เป็น  $-78^{\circ}\text{C}$  หลังจากนั้นเติม 3 M Allyl magnesium bromide ใน ether 0.74 ml (0.74 mmole) กวนที่อุณหภูมินี้เป็นเวลา 0.5 ชั่วโมง แล้วเติมสารละลาย ammonium chloride อิ่มตัว 5 ml กวนประมาณ 15 นาที นำสารละลายมาสกัดด้วยการเติมน้ำ 15 ml และสกัดด้วย dichloromethane ครั้งละ 15 ml 3 ครั้ง นำสารละลายทั้งหมดมาล้างด้วยน้ำและน้ำเกลือ

อย่างละ 2 ครั้ง ทำให้แห้งด้วยการเติม sodium sulphate anhydrous แล้วกรองออก นำสารละลายทั้งหมดไประเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ นำผลิตภัณฑ์ที่ได้มาทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography (silica gel, Hexane:EtOAc, 10:1) ได้สารประกอบ (7) 81 mg (70%) ลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองส้ม ;  $^1\text{H NMR } \delta$  0.75 (1H, dd, J 8.4 and 13.5,  $\text{CH}_2$ ) 1.35 (1H, dd, J 2.4 and 12.9, C-12') 1.89 (1H, dd, J 6.3 and 13.5,  $\text{CH}_2$ ) 2.16 (1H, dd, J 3.0 and 13.2, C-12') 2.35 (2H, m, C-2) 4.27 (1H, t, J 2.4, C-9') 4.60 (1H, s, C-10') 4.76 (1H, td, J 1.2 and 18.3,  $\text{CH}_2$ ) 5.01 (1H, td, J 1.2 and 10.2,  $\text{CH}_2$ ) 5.10 (1H, m, C-3) 5.52 (1H, m, C-4) 5.66 (1H, m, CH) 7.07-7.42 (8H, m, C-1', C-2', C-3', C-4', C-5', C-6', C-7' and C-8')

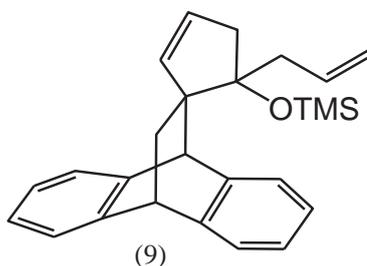
- **9',10'-Dihydro-2-methyl-2-trimethylsilyloxy-spiro[4-cyclopentene-1,11'-(9,10)-ethanoanthracene] (8)**



นำสารประกอบ (6) 60 mg (0.21 mmole) ละลายใน dichloromethane 1.0 ml เติมสารละลาย imidazole 0.5 g (2.1 mmole, 10 eq.) ใน dichloromethane 1.0 ml กวนสารอย่างต่อเนื่องที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 30 นาที เติมสารละลาย trimethylsilyl chloride: TMSCl 0.5 ml (0.30 mmole, 1.5 eq.) กวนสารอย่างต่อเนื่องที่อุณหภูมิห้องเวลา 12 ชั่วโมง เติมน้ำ 10 ml นำไปสกัดด้วย dichloromethane (3 × 20 ml) นำชั้น dichloromethane มาล้างด้วยน้ำและน้ำเกลือตามลำดับ เติม sodium sulphate anhydrous เพื่อกำจัดน้ำที่เหลือ นำไประเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ จะได้สารประกอบ (8) 60 mg (83%) ลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองส้ม;  $^1\text{H NMR } \delta$  0.05 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ) 0.47 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ) 1.21 (1H, dd, J 2.7 and 12.9, C-12') 1.95 (1H, dd, J 2.7 and 12.9, C-12') 2.11 (1H, td, J 2.4 and 16.2, C-2) 2.37 (1H, qd, J 1.5 and 16.5, C-2) 4.11 (1H, t, J 2.7, C-9')

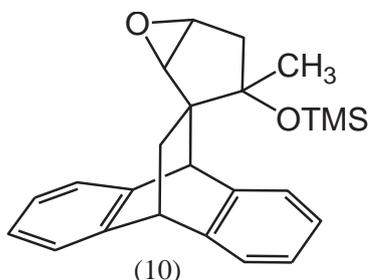
4.35 (1H, s, C-10') 4.84 (1H, m, C-3) 5.31 (1H, m, C-4) 6.89-7.18 (8H, m, C-1', C-2', C-3', C-4', C-5', C-6', C-7' and C-8')

- **2-allyl-9',10'-Dihydro-2-trimethylsilyloxy-spiro[4-cyclopentene-1,11'-(9,10)-ethanoanthracene] (9)**



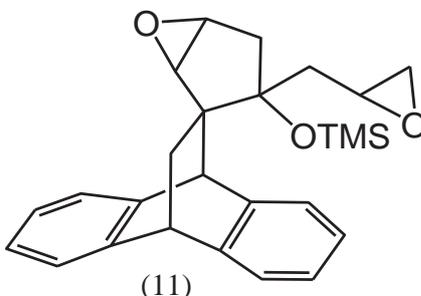
นำสารประกอบ **(7)** 50 mg (0.16 mmole) ละลายใน dichloromethane 1.0 ml เติมสารละลาย imidazole 0.110 g (1.6 mmole, 10 eq.) ใน dichloromethane 1.0 ml กวนสารอย่างต่อเนื่องที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 30 นาที เติมสารละลาย trimethylsilyl chloride: TMSCl 0.1 ml (0.80 mmole, 5 eq.) กวนสารต่ออย่างต่อเนื่องที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 12 ชั่วโมง เติมน้ำ 10 ml นำไปสกัดด้วย dichloromethane ครั้งละ 10 ml 3 ครั้ง นำชั้น dichloromethane มาล้างด้วยน้ำและน้ำเกลือตามลำดับ เติม sodium sulphate anhydrous เพื่อกำจัดน้ำที่เหลือ นำไประเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ นำผลิตภัณฑ์ที่ได้มาทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography (silica gel, Hexane:EtOAc, 10:1) จะได้สารประกอบ **(9)** 45 mg (56%) ลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองส้ม;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 0.05 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ) 0.71 (1H, dd, J 7.2 and 13.8,  $\text{CH}_2$ ) 1.11 (1H, dd, J 2.7 and 13.2, C-12') 1.52 (1H, dd, J 6.0 and 13.5,  $\text{CH}_2$ ) 1.97 (1H, dd, J 3.0 and 12.9, C-12') 2.05 (1H, dd, J 2.4 and 11.7, C-2) 2.26 (1H, dd, J 2.7 and 14.4, C-2) 4.04 (1H, t, J 2.7, C-9') 4.30 (1H, s, C-10') 4.51 (1H, dd, J 0.9 and 16.8,  $\text{CH}_2$ ) 4.66 (1H, dd, J 2.1 and 10.2,  $\text{CH}_2$ ) 4.83 (1H, dd, J 2.4 and 6.3, C-3) 5.23 (1H, dd, J 2.4 and 5.7, C-4) 5.41 (1H, m, CH) 6.83-7.11 (8H, m, C-1', C-2', C-3', C-4', C-5', C-6', C-7' and C-8')

- **9',10'-Dihydro-2-methyl-4,5-oxiran-2-trimethylsilyloxy-spiro[cyclopentane-1,11'-(9,10)-ethanoanthracene] (10)**



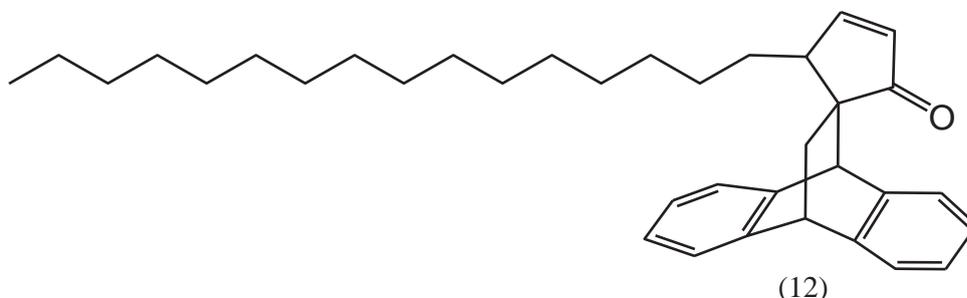
ละลาย spiro ketone adduct **(8)** 0.060 g (0.16 mmole) ใน dry dichloromethane 1.0 ml ที่อุณหภูมิ 0 °C เติมสารละลาย m-chloroperoxybenzoic acid; *m*-CPBA 50 mg (0.24 mmole, 1.5 eq.) ใน dry dichloromethane 0.5 ml จากนั้นกวนสารละลายอย่างต่อเนื่องที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 12 ชั่วโมง หยุดปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 0 °C ด้วยสารละลายอิ่มตัว sodium bicarbonate แล้วสกัดด้วย dichloromethane 3 ครั้ง ครั้งละประมาณ 10 ml ล้างชั้น dichloromethane ด้วยน้ำและน้ำเกลือตามลำดับ เติม sodium sulphate anhydrous กรองและระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ออกภายใต้ความดันต่ำ ได้ epoxide anthracene adduct **(10)** เป็นผลึกใสไม่มีสี 55 mg (91%); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 0.14 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si) 0.25 (3H, s, CH<sub>3</sub>) 1.27 (1H, dd, J 2.4 and 12.9, C-12') 1.51 (1H, dd, J 1.2 and 16.2, C-2) 1.78 (1H, dd, J 3.0 and 12.9, C-12') 2.18 (1H, d, J 15.0, C-2) 2.35 (1H, d, J 2.7, CH) 3.17 (1H, d, J 2.1, CH) 4.19 (1H, t, J 2.4, C-9') 4.74 (1H, s, C-10') 6.92-7.38 (8H, m, C-1', C-2', C-3', C-4', C-5', C-6', C-7' and C-8')

- 9',10'-Dihydro-2-(1'',2''-oxiranpropanyl)-4,5-oxiran-2-trimethylsilyloxy-spiro[4-cyclopentene-1,11'-(9,10)-ethanoanthracene] (11)



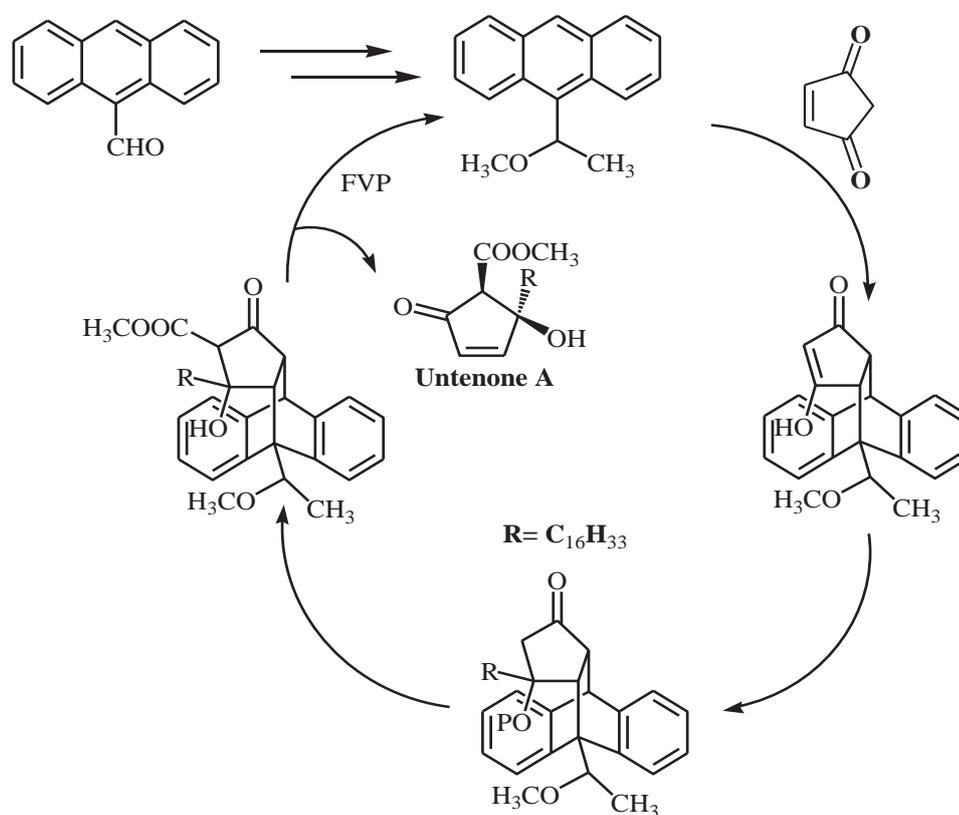
ละลายสารประกอบ (9) 35 mg (0.0009 mole) ใน dry dichloromethane 1.0 ml ที่อุณหภูมิ 0 °C เติมสารละลาย *m*-chloroperoxybenzoic acid; *m*-CPBA 91 mg (0.0014 mmole, 1.5 eq.) ใน dry dichloromethane 1.0 ml จากนั้นกวนสารละลายอย่างต่อเนื่องที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 12 ชั่วโมง หยุดปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 0 °C ด้วยสารละลายอิ่มตัว sodium bicarbonate แล้วสกัดด้วย dichloromethane 3 ครั้ง ครั้งละประมาณ 10 ml ล้างชั้น dichloromethane ด้วยน้ำและน้ำเกลือตามลำดับ เติม sodium sulphate anhydrous กรองและระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ออกภายใต้ความดันต่ำ ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาวอมเหลือง นำผลิตภัณฑ์ที่ได้มาทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography (silica gel, Hexane:EtOAc, 10:1) ได้ epoxide anthracene adduct (11) เป็นผลึกใสไม่มีสี 30 mg (80%); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 0.20 (1H, dd, J 3.6 and 13.5, C-12') 0.35 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si) 0.74 (1H, dd, J 6.9 and 13.5, CH<sub>2</sub>) 1.34 (1H, dd, J 2.4 and 13.2, C-12') 1.75 (3H, m, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>) 2.08 (1H, dd, J 2.1 and 4.1, CH) 2.45 (3H, m, C-2, CH) 2.78 (1H, m, CH) 3.34 (1H, d, J 2.7, CH) 4.27 (1H, s, C-9') 4.79 (1H, s, C-10') 7.02-7.30 (8H, m, C-1', C-2', C-3', C-4', C-5', C-6', C-7' and C-8')

- **4-hexadecyl-9',10'-Dihydro-spiro[3-cyclopenten-1,11'-(9,10)-ethanoanthracene]-2-one (12)**



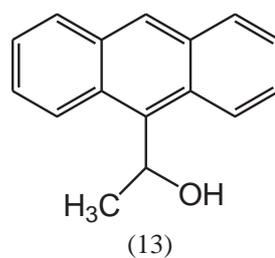
การเตรียมสารละลาย lithium diisopropylamide ; LDA 3.5 ml (0.0064 mole, 2 eq.) ใน THF 10 ml เติม tetramethylethylenediamine; TMEDA 5 ml กวนสารละลายอีกประมาณ 5 นาที หลังจากนั้นนำไปเติมในสารละลายของ spiro ketone adduct (**3**) 1.0 g (0.0032 mole) ใน THF 10 ml ที่อุณหภูมิ  $-78^{\circ}\text{C}$  และภายใต้ Ar กวนสารละลายที่อุณหภูมิ  $0^{\circ}\text{C}$  เป็นเวลา 3 ชั่วโมง จากนั้นปรับอุณหภูมิจนเป็น  $-78^{\circ}\text{C}$  เติม hexadecyl bromide 1.73 ml (0.0048 mole, 1.5 eq.) กวนสารอย่างต่อเนื่องอีก 30 นาที ที่อุณหภูมิ  $0^{\circ}\text{C}$  แล้วเปลี่ยนเป็นกวนที่อุณหภูมิจึงอีกประมาณ 15 ชั่วโมง หลังจากนั้นปรับเป็นอุณหภูมิ  $0^{\circ}\text{C}$  แล้วเติมเติมสารละลาย ammonium chloride อิ่มตัว 10 ml แล้วนำมาสกัดด้วย dichloromethane 3 ครั้ง ครั้งละประมาณ 50 ml นำชั้น dichloromethane มาล้างด้วยน้ำและน้ำเกลือ แล้วนำไปทำให้แห้งด้วย sodium sulphate anhydrous กรองและระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ นำผลิตภัณฑ์ที่ได้มาทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography (silica gel, Hexane:EtOAc, 20:1) ได้สารประกอบ (**12**) 0.55 g (52%) เป็นของเหลวใสสีเหลืองอ่อน;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 0.80 (3H, t, J 7.2  $\text{CH}_3$ ) 1.18 (32H, s-broad, C-12', C-4,  $\text{CH}_2$ ) 1.80 (1H, dd, J 2.4 and 12.6, C-12') 3.91 (1H, s, C-10') 4.28 (1H, t, J 2.7, C-9') 5.25 (1H, d, J 6.9, C-3) 5.75 (1H, d, J 6.9, C-4) 6.91-7.38 (8H, m, C-1', C-2', C-3', C-4', C-5', C-6', C-7' and C-8')

การทดลองตามแผนการสังเคราะห์ที่ 2



การเตรียม anthracene auxiliary

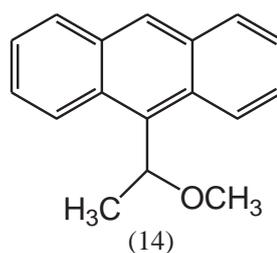
- ( $\pm$ )-9-(1-hydroxyethyl)anthracene (13)



นำ 9-aldehydeanthracene 0.20 g (0.97 mmole) ละลายใน dry dichlorometane 2 ml ภายใต้อากาศ Ar ปรับอุณหภูมิให้เป็น  $-78^{\circ}C$  หลังจากนั้นเติม 3 M MeMgBr ใน ether 0.7 ml (2.0

mmole) กวนที่อุณหภูมินี้เป็นเวลา 2 ชั่วโมง แล้วเติมสารละลาย ammonium chloride อิ่มตัว 5 ml กวนประมาณ 15 นาที นำสารละลายมาสกัดด้วยการเติมน้ำ 15 ml และสกัดด้วย dichloromethane ครั้งละ 15 ml 3 ครั้ง นำสารละลายทั้งหมดมาล้างด้วยน้ำและน้ำเกลืออย่างละ 2 ครั้ง ทำให้แห้งด้วยการเติม sodium sulphate anhydrous แล้วกรองออก นำสารละลายทั้งหมดไประเหยตัวทำละลายออกภายใต้สุญญากาศได้ ( $\pm$ )-9-(1-hydroxyethyl)anthracene (**13**) (0.20 g, 95%) ลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองส้ม มีจุดหลอมเหลว 146-148 °C;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 1.89 ( $\text{CH}_3$ , d, J 6.9) 6.42 (CH, q, J 6.9) 7.45 (4H, m) 7.97 (2H, m) 8.36 (1H, s) 8.64 (2H, d, J 8.4);  $^{13}\text{C NMR}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 23.46, 67.25, 124.75, 125.48, 127.89, 128.78, 129.31, 131.68, 135.70; HRMS calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_3$  (M+1) 222.1045, found 222.1021

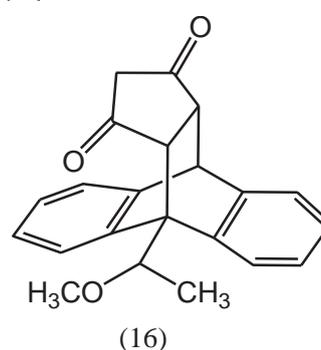
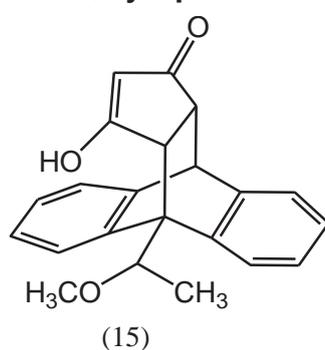
- ( $\pm$ )-9-(1-methoxyethyl)anthracene



นำ ( $\pm$ )-9-(1-hydroxyethyl)anthracene (**13**) 0.20 g (0.90 mmole) ละลายใน dry tetrahydrofuran 2 ml ภายใต้ก๊าซ Ar ปรับอุณหภูมิให้เป็น 0 °C เติม sodium hydride 0.07 g (3 mmole, 3 eq.) กวนของผสมนี้ประมาณ 10 นาที เติม methyl iodine 0.13 ml (2.00 mmole, 2 eq.) กวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 6 ชั่วโมง แล้วเติมสารละลาย ammonium chloride อิ่มตัว 5 ml กวนสารละลายประมาณ 15 นาที นำสารละลายมาสกัด โดยเริ่มจากการเติมน้ำ 15 ml และสกัดด้วย diethyl ether ครั้งละ 15 ml 3 ครั้ง นำสารละลายชั้น diethyl ether มาล้างด้วยน้ำและน้ำเกลืออย่างละ 2 ครั้ง แล้วทำให้แห้งด้วยการเติม sodium sulphate anhydrous แล้วกรองออก นำสารละลายทั้งหมดไประเหยตัวทำละลายออกภายใต้สุญญากาศได้ ( $\pm$ )-9-(1-methoxyethyl)anthracene (**14**) (0.21 g, 98%) ลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองส้ม มีจุดหลอมเหลว 158-160 °C;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 1.86 ( $\text{CH}_3$ , d, J 6.9) 3.21 ( $\text{OCH}_3$ , s) 5.93 (CH, q, J 6.9) 7.38 (4H, m) 8.00 (2H, m) 8.40 (s,

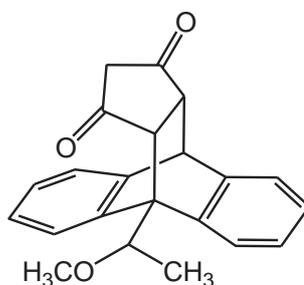
<sup>1</sup>H) 8.68 (2H, broad); <sup>13</sup>C NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 22.56, 56.57, 76.18, 124.81, 125.59, 127.90, 129.36, 129.56, 131.65, 133.41; HRMS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (M+1) 236.1201, found 236.1182

- 4,5-[9',10']{9'-(2''-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-3-hydroxy-cyclopentenone (15) และ 4,5-[9',10']{9'-(2''-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-cyclopentene-1,3-dione (16)



นำ cyclopentene-1,3-dione 1.75 g (18.4 mmole) และ (±)9-(1-methoxyethyl)anthracene (14) 3.55 g (15 mmole) หลังจากนั้นนำไป reflux ที่อุณหภูมิประมาณ 120 °C เป็นเวลา 9 ชั่วโมง ทิ้งไว้ให้ของผสมเย็นลงจนถึงอุณหภูมิห้องจะมีตะกอนเกิดขึ้น นำของผสมที่ได้ไปกรองแล้วล้างตะกอนด้วย hexane เย็นเล็กน้อย ได้ผลิตภัณฑ์ 4.84 g (97%) โดยสามารถคำนวณอัตราส่วนของปริมาณสารประกอบ (15) และสารประกอบ (16) ได้ 10:1 จากข้อมูล <sup>1</sup>H-NMR และยืนยันโครงสร้างอีกครั้งจากปฏิกิริยา oxidation ของสารประกอบ (15) จะได้สารประกอบ (16) ในขั้นตอนต่อไป สำหรับ 4,5-[9',10']{9'-(2''-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-3-hydroxy-cyclopentenone (15) 4.40 g (88%); มีจุดหลอมเหลว 253-255 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>:MeOD, 9:1) 1.83 (3H, d, J 2.0, CH<sub>3</sub>) 2.95 (1H, dd, J 1.0 and 1.0, C-5) 3.37 (1H, t, J 0.5, OH) 3.41 (1H, d, J 2.2, C-4) 3.68 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) 4.54 (1H, d, J 0.9, C-10) 4.72 (1H, s, C-2) 5.10 (1H, q, J 2.1, C-2'') 7.12 (5H, m, C-2',C-3',C-5',C-6' and C-7') 7.15 (1H, m, C-8') 7.35 (1H, m, C-4') 7.86 (1H, m, C-1'); <sup>13</sup>C NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>: MeOD, 9:1) 20.8, 34.7, 50.6, 53.5, 55.4, 60.6, 78.0, 127.4, 127.6, 128.9, 129.3, 129.7, 129.8, 129.8, 130.5, 142.6, 143.4, 144.3, 147.4, 203.8, 211.9; HRMS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (M+1) 332.1459, found 332.1412 และ 4,5-[9',10']{9'-(2''-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-cyclopentene-1,3-dione (16) (0.44 g, 9%)

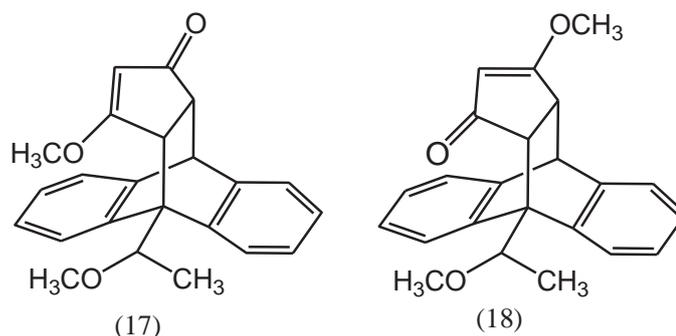
- 4,5-[9',10']{9'-(2''-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno} cyclopentene-1,3-dione (16)



(16)

นำ 4,5-[9',10']{9'-(2''-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-3-hydroxy-cyclopentenone (15) 1.0 g (3.0 mmole) และแมงกานีสออกไซด์ ( $\text{MnO}_2$ ) 0.52 g (6.0 mmole) กวนใน dichloromethane 10 ml ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 12 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำไปกรองผ่าน celite นำสารละลายไประเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ทำให้ผลิตภัณฑ์ที่ได้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography (silica gel, Hexane: EtOAc, 4:1) ได้ 4,5-[9',10']{10'-hydro-9'-(2''-methoxyethyl)anthraceno} cyclopentene-1,3-dione (16) (0.90 g, 90%); mp 232-234 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 1.26 (2H, s, C-2) 1.89 (3H, d, J 2.0,  $\text{CH}_3$ ) 3.43 (1H, dd, J 1.1 and 1.1, C-5) 3.70 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ) 3.93 (1H, d, J 2.1, C-4) 4.76 (1H, d, J 1.1, C-10') 5.00 (1H, q, J 2.1, C-2'') 7.20 (1H, m, C-8') 7.25 (5H, m, C-2', C-3', C-5', C-6' and C-7') 7.37 (1H, m, C-4') 7.86 (1H, m, C-8') ;  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 15.7, 28.7, 45.3, 47.2, 48.5, 53.5, 56.2, 72.4, 122.8, 123.0, 124.4, 125.3, 125.7, 125.9, 126.4, 126.5, 136.9, 137.3, 137.5, 140.8, 168.4, 169.6; HRMS calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_3$  (M+1) 332.1459, found 332.1413

- 4,5-[9',10']{9'-(2''-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-3-methoxycyclopentenone (17) และ 4,5-[9',10']{9'-(2''-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-1-methoxycyclopentene-3-one (18)



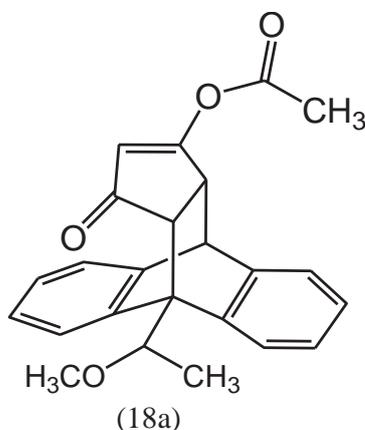
นำ 4,5-[9',10']{9'-(2''-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-3-hydroxy-

cyclopentenone (**3**) 0.23 g (0.68 mmol) ละลายใน dry tetrahydrofuran 2 ml ภายใต้ก๊าซ Ar ปรับอุณหภูมิให้เป็น 0 °C เติม sodium hydride 0.082 g (3.4 mmole, 5 eq.) กวนของผสมนี้ประมาณ 10 นาที เติม methyl iodine 0.1 ml (1.40 mmole, 2 equiv.) กวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 9 ชั่วโมง แล้วเติมสารละลาย ammonium chloride อิ่มตัว 10 ml กวนสารละลายประมาณ 15 นาที นำสารละลายมาสกัด โดยเริ่มจากการเติมน้ำ 15 ml และสกัดด้วย diethyl ether ครั้งละ 15 ml 3 ครั้ง นำสารละลายชั้น diethyl ether มาล้างด้วยน้ำและน้ำเกลืออย่างละ 2 ครั้ง แล้วทำให้แห้งด้วยการเติม sodium sulphate anhydrous แล้วกรองออก นำสารละลายทั้งหมดไประเหยตัวทำละลายออกภายใต้สูญญากาศได้ผลิตภัณฑ์ออกมาเป็นของผสม หลังจากนั้นนำไปแยกด้วย column chromatography (silica gel, Hexane:EtOAc, 1:1) ได้สารประกอบ 4,5-[9',10']{9'-(2''-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-3-methoxycyclopentenone (**17**) (0.15 g, 64%); mp 272-274 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 1.83 (3H, d, J 6.3, CH<sub>3</sub>) 2.82 (1H, dd, J 3.3 and 3.3, C-4) 3.61 (3H, s, OCH<sub>3</sub>-1'') 3.64 (3H, s, OCH<sub>3</sub>-6) 3.65 (1H, d, J 5.7, C-5) 4.59 (1H, d, J 3.0, C-10') 4.84 (1H, q, J 6.3, C-2'') 4.86 (1H, s, C-2) 7.12 (5H, m, C-2',C-3',C-5',C-6' and C-7') 7.28 (1H, m, C-8') 7.33 (1H, m, C-4') 7.84 (1H, m, C-1'); <sup>13</sup>C NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 17.2, 46.9, 47.8, 54.4, 55.8, 56.7, 58.7, 74.9, 107.6, 123.0, 123.7, 125.3, 125.6, 125.9, 126.1, 126.4, 126.8, 138.6, 139.5, 140.2, 143.6, 190.7, 204.2 ; HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> (M+1) 346.1641, found 346.1569.

และ 4,5-[9',10']{9'-(2''-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-1-methoxycyclopentene-3-one (**18**) (0.05 g, 21%); จุดหลอมเหลว 233-235 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 1.80 (3H, d, J 6.3, CH<sub>3</sub>) 3.02 (1H, dd, J 2.7 and 3.0, C-4) 3.17 (1H, d, J 6.6, C-5) 3.51 (3H, s, OCH<sub>3</sub>-1'') 3.63 (3H, s, OCH<sub>3</sub>-6) 4.40 (1H, d, J 3.0, C-10') 4.67 (1H, s, C-2) 5.06 (1H, q, J 6.3, C-2'') 7.00-7.11

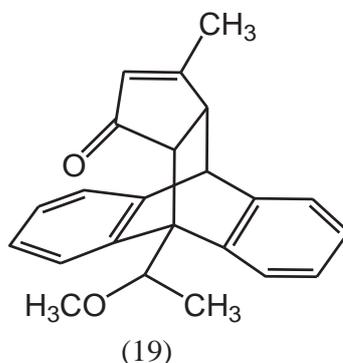
(5H, m, C-2',C-3',C-5',C-6',C-7' and C-8') 7.24 (1H, m, C-4') 7.79 (1H, m, C-1') ;<sup>13</sup>C NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 15.7, 45.8, 48.1, 50.2, 54.1, 56.0, 57.4, 72.6, 106.3, 122.8, 123.0, 123.4, 124.4, 124.5, 124.7, 124.9, 125.1, 125.6, 137.7, 138.5, 139.4, 142.1, 188.0, 202.7 ; HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> (M+1) 346.1641, found 346.1569

- 4,5-[9',10']{9'-(2"-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-1-acethoxycyclopentene-3-one (18a)



ละลายสารประกอบ 1.0 g (3.0 mmole) ใน acetic anhydride 5 ml เติม iodide เล็กน้อยนำไป reflux ที่อุณหภูมิประมาณ 120 °C เป็นเวลา 2 ชั่วโมง ทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง เติมน้ำ 10 ml กวนสารต่ออีกประมาณ 20 นาที นำไปสกัดด้วย dichloromethane ครั้งละ 20 ml 3 ครั้ง นำชั้น dichloromethane ไปล้างด้วยน้ำเกลือและน้ำ ทำให้แห้งด้วย sodium sulphate anhydrous แล้วนำไประเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ แล้วทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography (silica gel, Hexane:EtOAc, 10:1) ได้สาร 4,5-[9',10']{9'-(2"-methoxyethyl)-9',10'-hydroanthraceno}-1-acethoxycyclopentene-3-one (18a) 1.0 g (90%) จุดหลอมเหลว 215-217 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 1.85 (3H, d, J 6.3, CH<sub>3</sub>) 2.32 (3H, s, COCH<sub>3</sub>) 3.24 (2H, s, C-4 and C-5) 3.73 (3H, s, OCH<sub>3</sub>-1") 4.50 (1H, s, C-10') 5.13 (1H, q, J 6.3, C-2") 5.75 (1H, s, C-2) 7.15 (6H, m, C-2',C-3',C-5',C-6',C-7' and C-8') 7.37 (1H, m, C-4') 7.90 (1H, m, C-1') ;<sup>13</sup>C NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 16.7, 21.4, 46.8, 49.8, 50.1, 55.1, 57.0, 73.5, 119.0, 123.8, 124.0, 124.5, 125.7, 125.9, 126.3, 126.5, 126.7, 138.4, 139.1, 140.3, 143.0, 165.8, 177.2, 204.9

- 4,5-[9',10']{9'-(2''-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-1-methylcyclopentene-3-one (19)



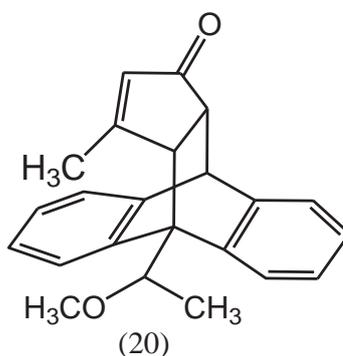
#### การเตรียม methyl magnesium iodide

กวน magnesium 0.72 g (0.03 mole) ใน diethyl ether 10 ml ที่อุณหภูมิ 0 °C เติม methyl magnesium iodide 0.7 ml (0.011 mmole) กวนสารต่ออย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที ที่อุณหภูมินี้ จะได้สารละลาย methyl magnesium iodide มีลักษณะเป็นสารละลายขุ่นสีขาวเทา

ซึ่ง 4,5-[9',10']{9'-(2''-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-3-methoxycyclopentenone (17) 0.11 g (0.31 mmole) ในขวดก้นกลมขนาด 5 ml เติม dichloromethane 2 ml นำไปกวนที่อุณหภูมิ -78 °C ค่อยๆเติมสารละลายของ methyl magnesium bromide จำนวน 0.70 ml (0.77 mmole) กวนที่อุณหภูมินี้เป็นเวลา 2 ชั่วโมง และเติมสารละลาย ammonium chloride อิ่มตัว 2 ml กวนอีกประมาณ 10 นาที แล้วนำมาสกัดด้วย dichloromethane 10 ml 3 ครั้ง นำชั้น dichloromethane ไปล้างด้วยน้ำเกลือและน้ำ ทำให้แห้งด้วย sodium sulphate anhydrous แล้วนำไประเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ แล้วทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography (silica gel, Hexane:EtOAc, 10:1) ได้สาร 4,5-[9',10']{9'-(2''-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-1-methylcyclopentene-3-one (19) (55 mg, 83%); จุดหลอมเหลว 224-226 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 1.82 (3H, d, J 6.3, CH<sub>3</sub>) 2.04 (3H, s, CH<sub>3</sub>) 3.07 (1H, dd, J 0.9,4.8, C-4) 3.16 (1H, d, J 6.3, C-5) 3.72 (3H, s, OCH<sub>3</sub>-1'') 4.39 (1H, d, J 3.0, C-10') 5.03 (1H, q, J 6.3, C-2'') 5.43 (1H, t, J 1.2, C-2) 7.05-7.18 (6H, m, C-2',C-3',C-5',C-6',C-7' and C-8') 7.34 (1H, m, C-4') 7.86 (1H, m, C-1') ;<sup>13</sup>C NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 16.7, 17.1, 47.3, 51.4, 53.8, 55.3,

57.0, 73.4, 123.7, 124.0, 124.3, 125.6, 125.8, 126.0, 126.2, 126.6, 134.1, 138.5, 139.4, 140.5, 143.7, 176.7, 207.4; HRMS calcd for  $C_{23}H_{22}O_3$  (M+1) 330.1620, found 330.1456

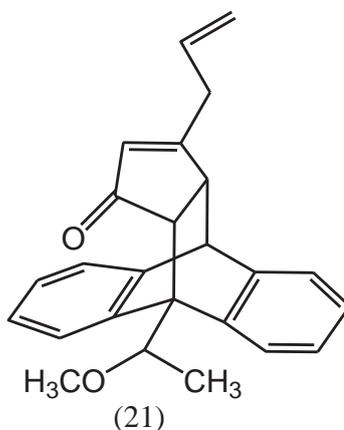
- 4,5-[9',10']{9'-(2"-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-3-methylcyclopentenone (20)



ซึ่ง 4,5-[9',10']{9'-(2"-methoxyethyl)-9',10'-hydroanthraceno}-3-methoxycyclopentenone 0.10 g (0.30 mmole) ในขวดก้นกลมขนาด 5 ml เติม dichloromethane 2 ml นำไปกวนที่อุณหภูมิต่ำ -78 °C ค่อยๆเติมสารละลายของ methyl magnesium bromide เข้มข้น 3 M จำนวน 0.6 ml (0.60 mmole, mole) กวนที่อุณหภูมิต่ำเป็นเวลา 2 ชั่วโมง และเติมสารละลาย ammonium chloride อิ่มตัว 2 ml กวนอีกประมาณ 10 นาที แล้วนำมาสกัดด้วย dichloromethane 10 ml 3 ครั้ง นำชั้น dichloromethane ไปล้างด้วยน้ำเกลือและน้ำ ทำให้แห้งด้วย anhydrous  $Na_2SO_4$  แล้วนำไประเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ แล้วทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography (silica gel, Hexane:EtOAc, 10:1) ได้ 4,5-[9',10']{9'-(2"-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-3-methylcyclopentenone (20) (69 mg, 70%); จุดหลอมเหลว 232-234 °C;  $^1H$  NMR (300 MHz;  $CDCl_3$ ) 1.86 (3H, d, J 6.3,  $CH_3$ ) 2.15 (3H, s,  $CH_3$ ) 2.76 (1H, dd, J 3.0 and 6.0, C-4) 3.65 (1H, d, J 6.9, C-5) 3.68 (3H, s,  $OCH_3$ -1") 4.58 (1H, d, J 3.0, C-10') 4.79 (1H, q, J 6.0, C-2") 5.59 (1H, s, C-2) 7.21 (7H, m, C-2',C-3', C-4',C-5',C-6',C-7' and C-8') 7.85 (1H, m, C-1') ;  $^{13}C$  NMR (300 MHz;  $CDCl_3$ ) 17.1, 19.9 47.0, 52.5, 55.5, 55.7, 74.9, 123.0, 123.6, 125.1, 125.5, 126.0, 126.1,

126.4, 126.6, 135.7, 136.8, 138.4, 139.5, 140.9, 143.7, 178.5, 207.8; HRMS calcd for  $C_{23}H_{22}O_3$  (M+1) 330.1620, found 330.1456

- 4,5-[9',10']{9'-(2''-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-1-allylcyclopentene-3-one (21)



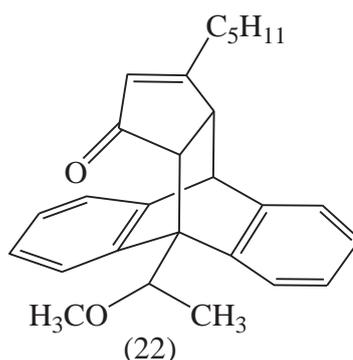
#### การเตรียม allyl magnesium bromide

กวน magnesium 0.55 g (0.023 mole) ใน diethyl ether 10 ml ที่อุณหภูมิ 0 °C เติม allyl bromide 0.5 ml (0.008 mole) กวนสารต่ออย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง จะได้สารละลาย allyl magnesium bromide มีลักษณะเป็นสารละลายขุ่นสีขาวเทา

สารประกอบ (17) 0.07 g (0.20 mmole) ในขวดก้นกลมขนาด 5 ml เติม dichloromethane 2 ml นำไปกวนที่อุณหภูมิ -78 °C ค่อยๆเติมสารละลายของ methyl magnesium bromide เข้มข้น 3 M จำนวน 0.4 ml (0.40 mmole) กวนที่อุณหภูมินี้เป็นเวลา 2 ชั่วโมง และเติมสารละลาย ammonium chloride อิ่มตัว 2 ml กวนอีกประมาณ 10 นาที แล้วนำมาสกัดด้วย dichloromethane 10 ml 3 ครั้ง นำชั้น dichloromethane ไปล้างด้วยน้ำเกลือและน้ำ ทำให้แห้งด้วย sodium sulphate anhydrous แล้วนำไประเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ แล้วทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography (silica gel, Hexane:EtOAc, 10:1) ได้ 4,5-[9',10']{9'-(2''-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-1-allylcyclopentene-3-one (21) (53 mg, 70%); m.p.

188-190 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 1.81 (3H, d, J 6.3,  $\text{CH}_3$ ) 3.07 (1H, d, J 7.5, C-4) 3.15 (3H, m, C-5 and  $\text{CH}_2$ ) 3.71 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ) 4.41 (1H, d, J 2.1, C-10') 5.15 (3H, m, C-2'',  $\text{CH}_2$ ) 5.45 (1H, d, J 0.9, C-2) 5.72 (1H, m, CH) 7.12 (6H, m, C-2', C-3', C-5', C-6', C-7' and C-8') 7.32 (1H, m, C-4') 7.85 (1H, m, C-1') ;  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 16.7, 29.7, 35.4, 47.4, 51.7, 52.4, 55.3, 57.0, 73.4, 123.7, 124.0, 124.4, 125.6, 125.8, 126.0, 126.2, 126.6, 132.5, 133.3, 138.6, 139.4, 140.5, 143.6, 178.4, 207.0

- 4,5-[9',10']{9'-(2''-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-1-pentanylcyclopentene-3-one (22)



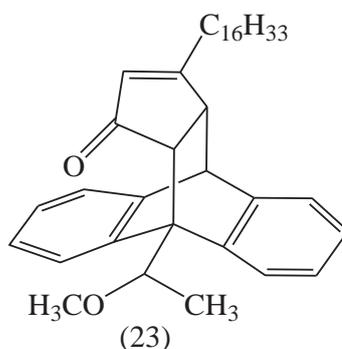
#### การเตรียม pentanyl magnesium bromide

ถ่วง magnesium 0.15 g (6.25 mmole) ใน diethyl ether 5 ml ที่อุณหภูมิ 0 °C เติม 1-bromopentane 0.3 ml (2.08 mmole) ถนสารต่ออย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง จะได้สารละลาย pentanyl magnesium bromide มีลักษณะเป็นสารละลายขุ่นสีขาวเทา

ซึ่ง 4,5-[9',10']{9',10'-dihydro-9'-(2''-methoxyethyl)anthraceno}-3-methoxy cyclopentenone 50 mg (0.15 mmole) ใส่ขวดก้นกลมขนาด 5 ml เติม dichloromethane 2 ml นำไปถนที่อุณหภูมิ -78 °C ค่อยๆเติมสารละลายของ pentanyl magnesium bromide จำนวน 0.75 ml (0.30 mmole) ถนที่อุณหภูมินี้เป็นเวลา 2 ชั่วโมง และเติมสารละลาย ammonium chloride อิ่มตัว 2 ml ถนอีกประมาณ 10 นาที แล้วนำมาสกัดด้วย dichloromethane 10 ml 3 ครั้ง นำชั้น

dichloromethane ไปล้างด้วยน้ำเกลือและน้ำ ทำให้แห้งด้วย sodium sulphate anhydrous แล้วนำไประเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ แล้วทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography (silica gel, Hexane:EtOAc, 10:1) ได้ 4,5-[9',10']{9'-(2"-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-1-pentanylcyclopentene-3-one (**22**) (45 mg, 78%); จุดหลอมเหลว 210-212 °C;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 0.93 (3H, t, J 6.9,  $\text{CH}_3$ ) 1.30 (4H, s,  $\text{CH}_2$ ) 1.53 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ) 1.85 (3H, d, J 6.3,  $\text{CH}_3$ ) 2.36 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ) 3.18 (2H, m, C-4 and C-5) 3.76 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ) 4.42 (1H, d, J 2.7, C-10') 5.19 (1H, q, J 6.3, C-2") 5.48 (1H, d, J 1.2, C-2) 7.18 (6H, m, C-2',C-3',C-5',C-6',C-7' and C-8') 7.38 (1H, m, C-4') 7.91 (1H, m, C-1') ;  $^{13}\text{C NMR}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 13.9, 16.7, 22.4, 26.2, 29.7, 31.0, 31.5, 47.6, 51.4, 52.7, 57.0, 73.4, 123.6, 123.9, 124.4, 125.5, 125.7, 125.9, 126.1, 126.6, 132.5, 138.6, 139.5, 140.6, 143.8, 181.1, 207.3

- 4,5-[9',10']{9'-(2"-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-1-hexadecylcyclopentene-3-one (**23**)

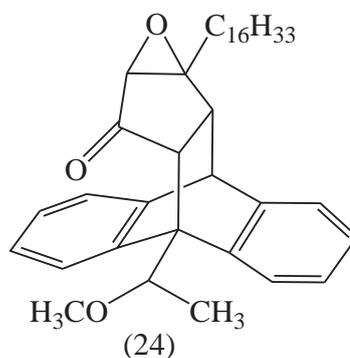


#### การเตรียม hexadecyl magnesium bromide

กวน magnesium 0.4 g (16 mmole, 5 equiv.) ใน diethyl ether 10 ml ที่อุณหภูมิห้อง เติม hexadecyl bromide 1.0 ml (3.2 mmole) กวนสารต่ออย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง จะได้สารละลาย hexadecyl magnesium bromide มีลักษณะเป็นสารละลายขุ่นสีขาวเทา

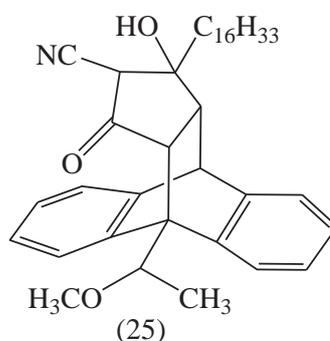
ซึ่ง 4,5-[9',10']{9',10'-dihydro-9'-(2"-methoxyethyl)anthraceno}-3-methoxy cyclopentenone (**17**) 0.1 g (0.30 mmole) ในขวดก้นกลมขนาด 5 ml เติม dichloromethane 2 ml นำไปกวนที่อุณหภูมิ 0 °C ค่อยๆ เติมสารละลายของ hexadecyl magnesium bromide จำนวน 2.0 ml (6.4 mmole) กวนที่อุณหภูมินี้เป็นเวลา 5 ชั่วโมง และเติมสารละลาย ammonium chloride อิ่มตัว 5 ml กวนอีกประมาณ 10 นาที แล้วนำมาสกัดด้วย dichloromethane 20 ml 3 ครั้ง นำชั้น dichloromethane ไปล้างด้วยน้ำเกลือและน้ำ ทำให้แห้งด้วย sodium sulphate anhydrous แล้วนำไประเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ แล้วทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography (silica gel, Hexane:EtOAc, 10:1) ได้ 4,5-[9',10']{9'-(2"-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-1-hexadecylcyclopentene-3-one (**23**) (0.12 g, 75%); จุดหลอมเหลว 201-203 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 0.88 (3H, t, J 6.3, CH<sub>3</sub>) 1.26 (26H, s, CH<sub>2</sub>) 1.44 (2H, m, CH<sub>2</sub>) 1.82 (3H, d, J 6.3, CH<sub>3</sub>) 2.35 (2H, m, CH<sub>2</sub>) 3.13 (1H, d, J 6.6, C-4) 3.15 (1H, d, J 6.3, C-5) 3.72 (3H, s, OCH<sub>3</sub>-1") 4.38 (1H, d, J 6.3, C-10') 5.15 (1H, q, J 6.3, C-2") 5.43 (1H, s, C-2) 7.11 (6H, m, C-2',C-3',C-5',C-6',C-7' and C-8') 7.33 (1H, m, C-4') 7.86 (1H, m, C-1') ;<sup>13</sup>C NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 13.1, 15.6, 21.7, 22.9, 25.5, 25.9, 28.4, 28.5, 28.7, 29.3, 30.0, 30.9, 40.9, 46.6, 50.4, 51.6, 54.3, 56.0, 72.4, 122.6, 122.9, 123.4, 124.5, 124.7, 124.9, 125.1, 125.6, 131.4, 137.6, 138.4, 139.6, 142.7, 180.0, 206.3

- 4,5-[9',10']{9'-(2"-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-1-hexadecyl-1,2-oxiran-cyclopentene-3-one (**24**)



ละลายสารประกอบ **(23)** 0.11 g (0.21 mmole) ใน ethanol 1 ml ที่อุณหภูมิ 0 °C เติม 5% ของสารละลาย sodium hydroxide 80 mg (2.0 mmole) ใน hydrogenperoxide H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1.0 ml (4.2 mmole) กวนสารอย่างต่อเนื่องที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง หยุดปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 0 °C ด้วยสารละลาย ammonium chloride อิ่มตัว แล้วสกัดด้วย dichloromethane 3 ครั้ง ครั้งละประมาณ 20 ml ล้างชั้น dichloromethane ด้วยน้ำและน้ำเกลือ ตามลำดับ เติม sodium sulphate anhydrous กรองและระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ออกภายใต้ความดันต่ำ ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาวอมเหลือง นำผลิตภัณฑ์ที่ได้มาทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography (silica gel, Hexane:EtOAc, 10:1) ได้สารประกอบ **(24)** เป็นของแข็งสีขาว (0.10 g, 90%); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 0.90 (3H, t, J 6.3, CH<sub>3</sub>) 1.29 (26H, s, CH<sub>2</sub>) 1.60 (2H, m, CH<sub>2</sub>) 1.81 (3H, d, J 6.3, CH<sub>3</sub>) 2.26 (2H, m, CH<sub>2</sub>) 2.73 (1H, s, C-2) 2.85 (1H, dd, J 1.5 and 7.8, C-4) 3.21 (1H, d, J 7.8, C-5) 3.64 (3H, s, OCH<sub>3</sub>-1'') 4.36 (1H, d, J 2.1, C-10') 5.29 (1H, q, J 6.3, C-2'') 7.15 (6H, m, C-2',C-3',C-5',C-6',C-7' and C-8') 7.34 (1H, m, C-4') 7.85 (1H, m, C-1') ;<sup>13</sup>C NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 14.1, 16.7, 22.7, 23.9, 24.2, 25.7, 27.0, 28.4, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 29.8, 30.0, 30.3, 31.9, 41.9, 46.3, 48.6, 49.7, 54.7, 57.2, 62.5, 69.5, 72.9, 123.0, 124.1, 124.8, 125.5, 125.9, 126.2, 126.9, 128.8, 139.5, 139.6, 140.2, 144.6, 208.2

- **4,5-[9',10']{9'-(2''-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-2-cyano-1-hexadecyl-1-hydroxycyclopentene-3-one (25)**

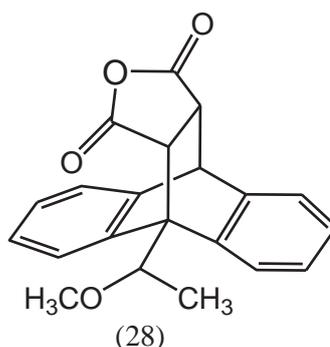


ละลายสารประกอบ (24) 38 mg (0.07 mmole) ใน acetonitrile 2.0 ml เติม potassium cyanide 6.8 mg (0.11 mmole, 1.5 eq.) และ ammonium chloride 5.5 mg (0.11 mmole, 1.5 eq.) นำไป reflux เป็นเวลาประมาณ 24 ชั่วโมง ตั้งทิ้งไว้ให้เย็น นำมาเติมน้ำและสกัดด้วย dichloromethane 3 ครั้ง ครั้งละประมาณ 20 ml ล้างชั้น dichloromethane ด้วยน้ำและน้ำเกลือ ตามลำดับ เติม sodium sulphate anhydrous กรองและระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ออกภายใต้ความดันต่ำ ผลึกภัณฑ์ที่ได้มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาวอมเหลือง นำผลึกภัณฑ์ที่ได้มาทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography (silica gel, Hexane:EtOAc, 10:1) ได้สารประกอบ (25) แต่ยังไม่สมบูรณ์

### การพยายามเตรียม cyclopentene-3,5-dione

#### วิธีที่ 1

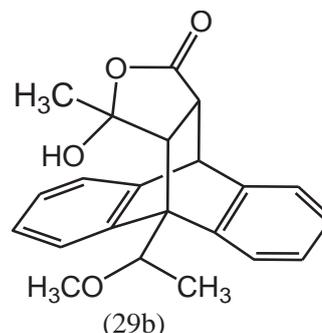
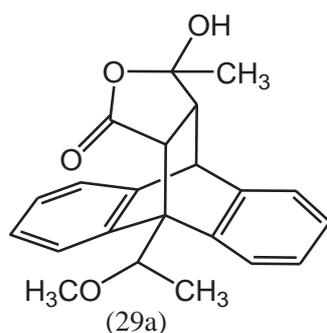
- 3,4-[9',10']{9'-(2''-methoxyethyl)9',10'-dihydroanthraceno}-dihydrofuran-2,5-dione (28)



นำมา moloice anhydrade 0.4 g และ 9-(1-methoxyethyl)anthracene 0.8 g แล้ว reflux ที่อุณหภูมิประมาณ 120 °C เป็นเวลา 9 ชั่วโมง ทิ้งไว้ให้ของผสมเย็นลงจนถึงอุณหภูมิห้องจะมีตะกอนเกิดขึ้น นำของผสมที่ได้ไปกรองแล้วล้างตะกอนด้วย Hexane เย็นเล็กน้อย ได้ผลึกภัณฑ์ออกมา (1.05 g, 96%) ; จุดหลอมเหลว 149-151 °C ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 1.86 (3H, d, J 6.3, CH<sub>3</sub>) 3.48 (1H, dd, J 2.7 and 12.9, C-4) 3.69 (3H, s, OCH<sub>3</sub>-1'') 3.83 (1H, d, J 9.3, C-5) 4.74

(1H, d, J 3.3, C-10') 4.98 (1H, q, J 6.3, C-2'') 7.18-7.38 (7H, m, C-2',C-3',C-4',C-5',C-6',C-7' and C-8') 7.85 (1H, m, C-1') ;  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 16.7, 46.3, 48.2, 49.6, 54.5, 57.2, 73.4, 123.9, 124.1, 125.5, 126.3, 126.8, 126.9, 127.4, 127.6, 128.4, 137.9, 138.4, 138.5, 141.8, 169.5, 170.7 ; HRMS calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_4$  (M+1) 334.1205, found 334.1030

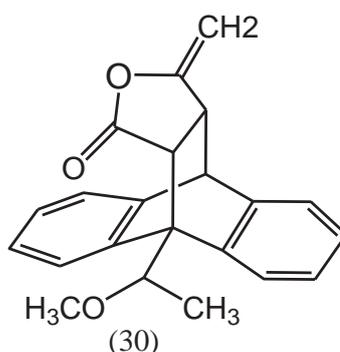
- 3,4-[9',10']{9'-(2''-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-2-hydroxy-2-methyl-dihydrofuran-5-one (29a) และ 3,4-[9',10']{9'-(2''-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-5-hydroxy-5-methyl-dihydrofuran-2-one (29b)



นำสารประกอบ (28) 100 mg (0.3 mmol) ละลายใน dry dichlorometane 2 ml ภายใต้อากาศ Ar ปรับอุณหภูมิให้เป็น  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  หลังจากนั้นเติม 3 M MeMgBr ใน ether 0.15 ml (0.45 mmol) กวนที่อุณหภูมินี้เป็นเวลา 2 ชั่วโมง แล้วเติมสารละลาย ammonium chloride อิ่มตัว 10 ml นำสารละลายมาสกัดด้วยโดยการเติมน้ำ 30 ml และสกัดด้วย ethyl acetate ( $3 \times 20$  ml) ทำให้แห้งด้วย sodium sulphate anhydrous แล้วกรองออก นำสารละลายทั้งหมดไประเหยตัวทำละลายออกภายใต้สูญญากาศ หลังจากนั้นทำให้บริสุทธิ์ขึ้น โดยใช้เทคนิค column chromatography และใช้ตัวทำละลายเป็น Hexane: Ethyl Acetate (4:1) ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของผสมระหว่างสารประกอบ (29a) และ (29b) (88mg, 85%); m.p. 225-228  $^{\circ}\text{C}$  ;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.47 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ) 1.61 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ) 1.87 (6H, d, J 6.3,  $\text{CH}_3$ ) 2.70 (1H, m, C-4) 3.41 (1H, dd, J 2.7 and 8.7, C-4) 3.67 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ -1'') 3.69 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ -1'') 3.89 (2H, d, J 2.4, C-5) 4.36 (1H, s, C-10') 4.74 (1H, d, J 3.3, C-10') 4.99 (1H, q, J

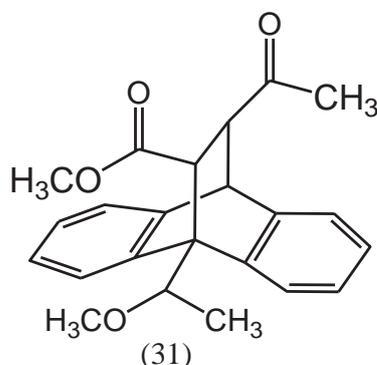
6.3, C-2'') 5.26 (1H, q, J 6.3, C-2'') 7.12-7.53 (7H, m, C-2',C-3',C-4',C-5',C-6',C-7' and C-8') 7.84 (1H, m, C-1') ;  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  16.7, 17.1, 22.2, 23.0, 30.0, 31.8, 45.2, 45.9, 46.3, 47.8, 48.2, 49.6, 52.6, 53.2, 54.5, 57.2, 57.373.3, 73.4, 123.8, 124.1, 125.4, 126.3, 126.7, 126.9, 127.4, 127.6, 137.9, 138.4, 138.5, 141.8, 169.5, 170.6 ; HRMS calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4$  (M+1) 350.1518, found 350.1346

- **3,4-[9',10']{9'-(2''-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-2-methylene-dihydrofuran-5-one (30)**



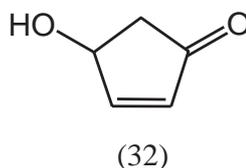
นำสารตั้งต้น (74 mg, 0.21 mmol) ละลายใน dry benzene 2 ml เติม  $\text{P}_2\text{O}_5$  (150 mg, 1.05 mmol) แล้วนำไป reflux ภายใต้ Ar ที่อุณหภูมิประมาณ  $120^\circ\text{C}$  เป็นเวลา 5 ชั่วโมง หลังจากนั้นตั้งทิ้งไว้ให้สารละลายเย็นลงจนถึงอุณหภูมิห้องแล้วนำไปกรองด้วย celite ล้างด้วย benzene แล้วนำสารละลายทั้งหมดไประเหยตัวทำละลายออกภายใต้สุญญากาศ ทำให้บริสุทธิ์ขึ้น โดยใช้เทคนิค column chromatography และใช้ตัวทำละลายเป็น Hexane: Ethyl Acetate (10:1) ได้ผลิตภัณฑ์ (45mg, 65%); m.p.  $117-119^\circ\text{C}$  ;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.90 (3H, d, J 6.3,  $\text{CH}_3$ ) 3.48 (1H, dd, J 2.7 and 12.9, C-4) 3.70 (1H, d, J 9.0, C-5) 3.72 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ -1'') 4.35 (1H, d, J 2.7, C-10') 4.43 (1H, d, J 1.5,  $\text{CH}_2$ ) 4.62 (1H, d, J 1.5,  $\text{CH}_2$ ) 5.17 (1H, q, J 6.3, C-2'') 7.18-7.42 (7H, m, C-2',C-3',C-4',C-5',C-6',C-7' and C-8') 7.82-7.90 (1H, m, C-1') ;  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  16.8, 46.6, 47.1, 50.3, 54.2, 57.3, 73.2, 123.6, 123.7, 125.8, 126.0, 126.3, 126.6, 126.8, 126.9, 138.6, 139.1, 139.2, 143.2, 156.6, 172.6; HRMS calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_4$  (M+1) 332.1412, found 332.1238

- Methyl 11-aceto-9-(2'-methoxyethyl)-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene-12-carboxylate (31)

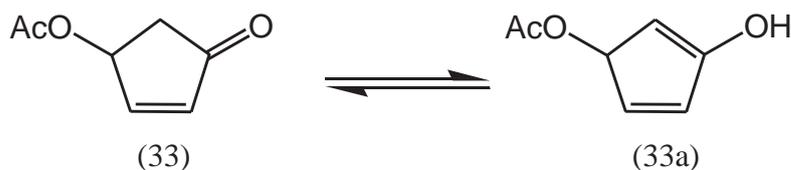


นำสารตั้งต้น (50 mg, 0.15 mmol) มาละลายด้วย MeOH (3 ml) ค่อยๆเติมสารละลายของ NaOMe (88 mg, 1.5 mmol) ใน MeOH (5 ml) กวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลาประมาณ 5 ชั่วโมง เทของผสมลงในน้ำเย็นแล้วปรับ pH ให้เท่ากับ 1 ด้วย 2 M HCl กวนอีกประมาณ 30 นาที นำไประเหย MeOH ออกภายใต้สุญญากาศ หลังจากนั้นนำสารละลายเข้มข้นมาสกัดด้วย ethyl acetate 20 ml 3 ครั้ง ทำให้แห้งด้วย anhyd. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> แล้วกรองออก นำสารละลายทั้งหมดไประเหยตัวทำละลายออกภายใต้สุญญากาศ ทำให้บริสุทธิ์ขึ้น โดยใช้เทคนิค column chromatography และใช้ตัวทำละลายเป็น Hexane: Ethyl Acetate (10:1) ได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารประกอบ (31) (25mg, 51%) m.p. 137-159 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 1.86 (3H, d, J 6.3, CH<sub>3</sub>) 2.21 (3H, s-broad, CH<sub>3</sub>) 2.98 (1H, s-broad, C-4) 3.55 (3H, s, OCH<sub>3</sub>-1") 3.61 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>) 3.69 (1H, s-broad, C-5) 4.51 (1H, s-broad, CH) 3.60 (1H, s, C-10') 7.01-7.34 (7H, m, C-2', C-3', C-4', C-5', C-6', C-7' and C-8') 7.81 (1H, s-broad, C-1') ; <sup>13</sup>C NMR δ 16.7, 46.3, 48.2, 49.6, 54.5, 57.2, 73.4, 123.9, 124.1, 125.5, 126.3, 126.8, 126.9, 127.4, 127.6, 128.4, 137.9, 138.4, 138.5, 141.8, 169.5, 170.7 ; HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> (M+1) 364.1675, found 364.1499

## วิธีที่ 2

- ( $\pm$ )-4-hydroxy-2-cyclopentenone (32)

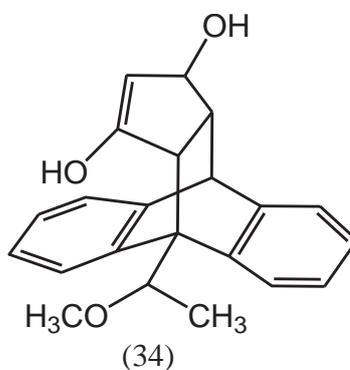
นำ furfuryl alcohol (1.00 g, 0.01 mole) ละลายในน้ำ (700 ml) ค่อยๆเติม  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0.05 g, 0.37 mmole) ปรับให้เป็นกรดที่ pH ประมาณ 4.1 ด้วย  $\text{H}_3\text{PO}_4$  นำไปให้ความร้อนที่ประมาณ  $99^\circ\text{C}$  เป็นเวลา 40 ชั่วโมง ตั้งทิ้งไว้ให้เย็น นำไปสกัดด้วย dichloromethane ( $3 \times 50$  ml) นำชั้นน้ำไประเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำและอุณหภูมิประมาณ  $70^\circ\text{C}$  ได้เป็นของหนืดสีน้ำตาลแดง นำของหนืดไปละลายด้วย dichloromethane (100 ml) ทำให้แห้งด้วยการเติม anhydrous sodium sulfate แล้วกรองออก นำสารละลายทั้งหมดไประเหยตัวทำละลายออก ภายใต้ความดันต่ำ หลังจากนั้นทำให้บริสุทธิ์โดยใช้เทคนิค column chromatography และใช้ตัวทำละลายเป็น Hexane: Ethyl Acetate (1:1) ได้ ( $\pm$ )-4-hydroxy-2-cyclopentenone (32) (0.25 g, 25%) ลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีส้มแดง;  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  2.26 (1H, dd, J 18.5, 6.0, C-2) 2.75 (1H, dd, 18.5, 3.2, C-2) 3.60 (1H, s(broad), OH) 5.08 (1H, m, C-3) 6.20 (1H, d, J 5.6, C-5) 7.61 (1H, dd, J 5.6, 4.8, C-4);  $^{13}\text{C NMR}$   $\delta$  44.1, 70.1, 134.7, 164.0, 207.4

- ( $\pm$ )-4-acetoxy-2-cyclopentenone (33)

ละลาย ( $\pm$ )-4-hydroxy-2-cyclopentenone (32) (0.1 g, 1.02 mmole) ใน pyridine (2 ml) กวนสารละลายที่อุณหภูมิ เดิม acetic anhydride (0.4 ml) และ DMAP (0.016 g) กวนสารอย่าง

ต่อเนื่องเป็นเวลา 16 ชั่วโมง นำไปประเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ หลังจากนั้นนำมาเติม diethyl acetate (20 ml) นำไปล้างด้วยสารละลายกรด hydrochloric acid 0.5 M (20 ml), สารละลาย sodium bicarbonate 0.5 M (20 ml) และน้ำเกลืออิ่มตัว (20 ml) ตามลำดับ ทำให้แห้งด้วย sodium sulphate anhydrous แล้วกรองออก นำสารละลายทั้งหมดไปประเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ หลังจากนั้นทำให้บริสุทธิ์ขึ้นด้วยใช้เทคนิค column chromatography และใช้ตัวทำละลายเป็น Hexane: Ethyl Acetate (10:1) ได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารประกอบ (33) เนื่องจากสารประกอบ (33) เกิดการเปลี่ยนแปลงจากรูป ketone เป็นรูป enol ดังนั้นจึงมีผลิตภัณฑ์เป็นสารประกอบ (33a) ด้วย;  $^1\text{H NMR } \delta$  2.02 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ) 2.88 (1H, t, J 3.3, C-3) 4.85 (1H, t, J 7.5, C-4) 2.75 (1H, d, J 3.6, C-2) 6.41 (1H, d, J 5.1, C-5)

- 4,5-[9',10']{9'-(2"-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-2,5-dihydroxycyclopentene (34)



นำมา (±)-4-hydroxy-2-cyclopentenone (0.05 g) และ (±)-9-(1-methoxyethyl)anthracene (0.1 g) แล้ว reflux ที่อุณหภูมิประมาณ  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$  เป็นเวลา 9 ชั่วโมง ทิ้งไว้ให้ของผสมเย็นลงจนถึงอุณหภูมิห้องจะมีตะกอนเกิดขึ้น นำของผสมที่ได้ไปกรองแล้วล้างตะกอนด้วย Hexane เย็นเล็กน้อย ได้ผลิตภัณฑ์ เป็น 4,5-[9',10']{9'-(2"-methoxyethyl)-9',10'-dihydroanthraceno}-2,5-dihydroxycyclopentene (34) (0.11 g, 65%) m.p.  $265\text{--}267\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR } \delta$  1.83 (3H, d, J 2.0,  $\text{CH}_3$ ) 2.95 (1H, dd, J 1.0 and 1.0, C-5) 3.37 (1H, t, J 0.5, OH) 3.41 (1H, d, J 2.2, C-4) 3.68 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) 4.54 (1H, d, J 0.9, C-10) 4.72 (1H, s, C-2) 5.10 (1H, q, J 2.1, C-2")

7.12 (5H, m, C-2',C-3',C-5',C-6' and C-7') 7.15 (1H, m, C-8') 7.35 (1H, m, C-4') 7.86 (1H, m, C-1');  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  16.5, 29.7, 48.6, 50.4, 51.3, 57.0, 68.2, 73.2, 123.6, 123.8, 124.7, 125.5, 125.8, 126.0, 126.1, 126.6, 136.9, 138.4, 139.9, 140.2, 144.0, 164.2

## เอกสารอ้างอิง

1. Kobayashi, J.; Ishibashi, M.; Takeuchi, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3749-3750.
2. Kobayashi, J.; Tsuda, M.; Endo, T.; Perpelescu, M.; Yoshida, S.; Watanabe, K.; Fromont, J.; Mikami, Y. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1137-1141.
3. Nokami, J.; Kunitada, T.; Omatsu, R.; Tanaka, N.; Imai, N.; Inokuchi, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5525-5528.
4. Kobayashi, J.; Takeuchi, S.; Kikuchi, T.; Tsukamoto, S.; Ishibashi, M. *Tetrahedron* **1995**, 51, 5979-5986.
5. Whitehead, R.C.; Al-Busafi, S.; Drew, M.G.B.; Sanders, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1647-1650.
6. Whitehead, R.C.; Al-Busafi, S.; Doncaster, J.R.; Drew, M.G.B.; Regan, A.C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 476-484.
7. Kobayashi, J.; Ishiguro, Y.; Kubota, T.; Fromont, J.; Shiro, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4023-4026.
8. Sugawara, F.; Kuramochi, K.; Saito, F.; Takeuchi, R.; Era, T.; Takemura, M.; Kobayashi, J.; Sakaguchi, K.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **2006**, 62, 8006-8015.
9. Whitehead, R.C.; Sardarian, A.; Doncaster, J.R.; Etchells, L.L.; Kershaw, N.M.; Nakamura, R.; Ryan, H.; Takeuchi, R.; Sakaguchi, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 2877-2881.
10. Yamada, Y.; Miyaoka, H.; Watanuki, T.; Saka, Y. *Tetrahedron* **1995**, 51, 8749-8756.
11. Asami, M.; Ishizaki, T.; Inoue, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1893-1894.
12. Whitehead, R.C.; Al-Busafi, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3467-3470.
13. Wells, R.J. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2637-2638.
14. Whitehead, R.C.; Etchells, L.L.; Helliwell, M.; Kershaw, N.M.; Sardarian, A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 10914-10927.

15. Kobayashi, J.; Saito, F.; Takeuchi, R.; Kamino, T.; Kuramochi, K.; Sugawara, F.; Sakaguchi, K.; Kobayashi, S.; Tsuda, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 14, 8069-8071.
16. Mizutani, H. *Synlett*, **2005**, 5, 793-796.
17. Snyder, J.K.; Lejkiewicz, N.J.; Burgess, L.; Yan, W.; Sanyal, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 31-34.
18. Snyder, J.K.; Liu, X.; Jones, A.L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1091-1094.
19. Snyder, J.K.; Sanyal, A.; Yuan, Q. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2475-2478.
20. Jones, S.; Atherton, J.C.C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8239-8241.
21. Atherton, J. C. C.; Jones, S. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43(50), 9097-9100.
22. DePuy, C. H.; Lyons, C. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 631-633.
23. Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K.; Hatajima, T.; Kamiya, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4392-4398.
24. Jones, S.; Atherton, J.C.C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1117-1119.
25. Jones, S.; Atherton, J.C.C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2166-2173.
26. Macchia, F.; Chini, M.; Crotti, P.; Favero, L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4775-4778.
27. Haval, K.P.; Argade, N.P. *Synthesis* **2007**, 14, 2198-2202.
28. Clark, A.M.; Ferreira, D.; Li, X.C.; Babu, K.S. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 7877-7886.
29. Curran, T.T.; Hay, D.A.; Koegel, C.P. *Tetrahedron*, **1997**, 1983-2004.
30. Piancatelli, G.; D'Auria, M.; D'Onofrio, F.; *Synthesis*, **1994**, 867-889.

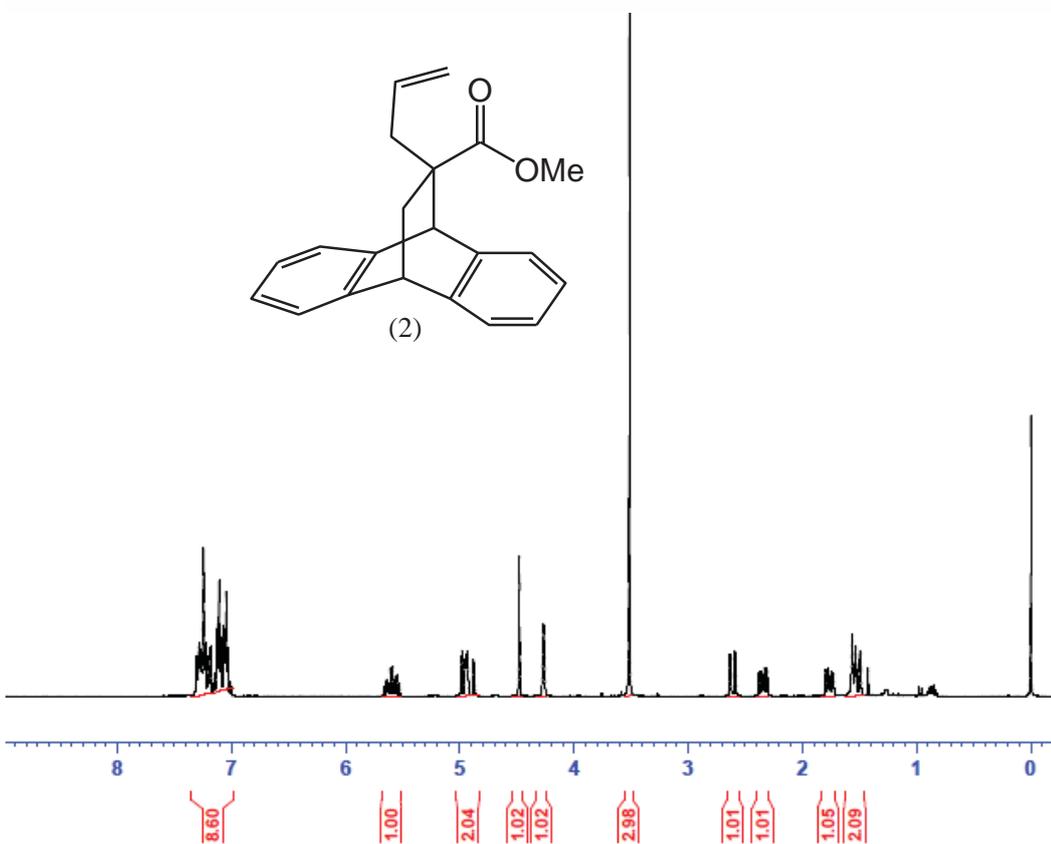
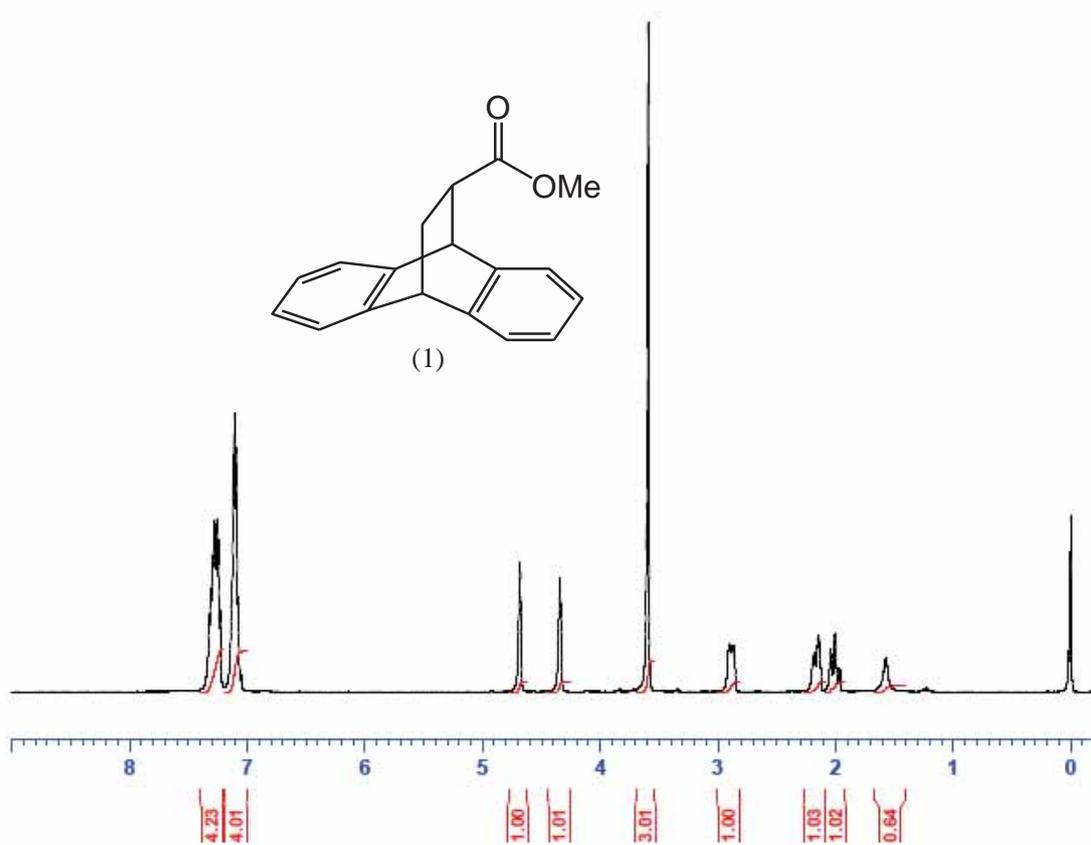
ภาคผนวก ก

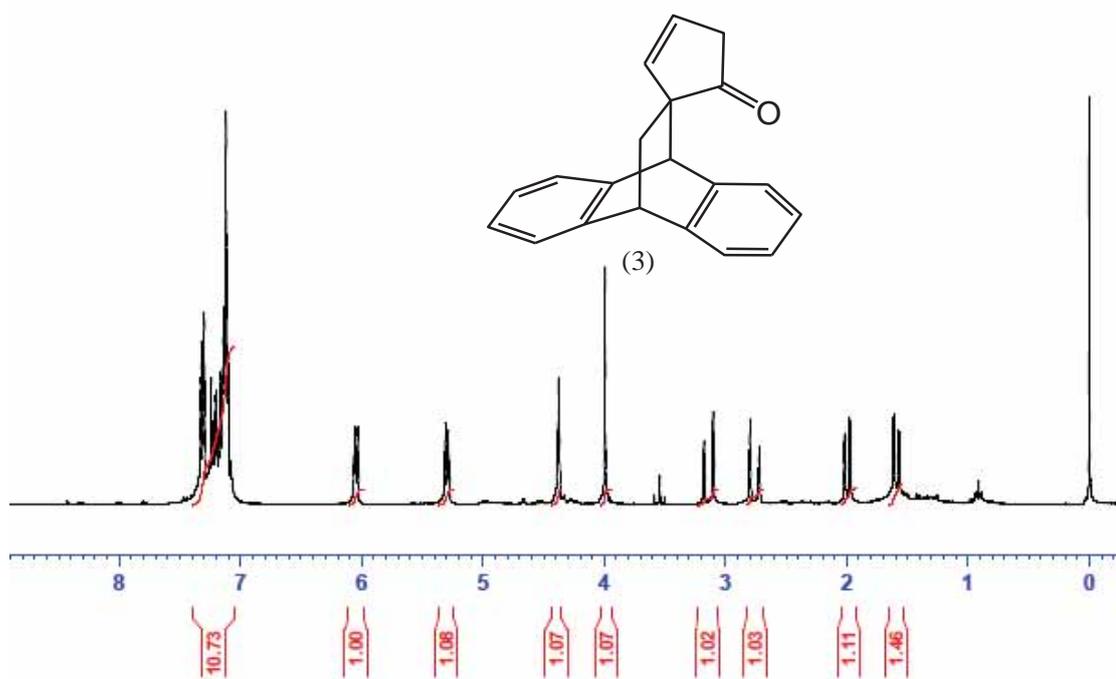
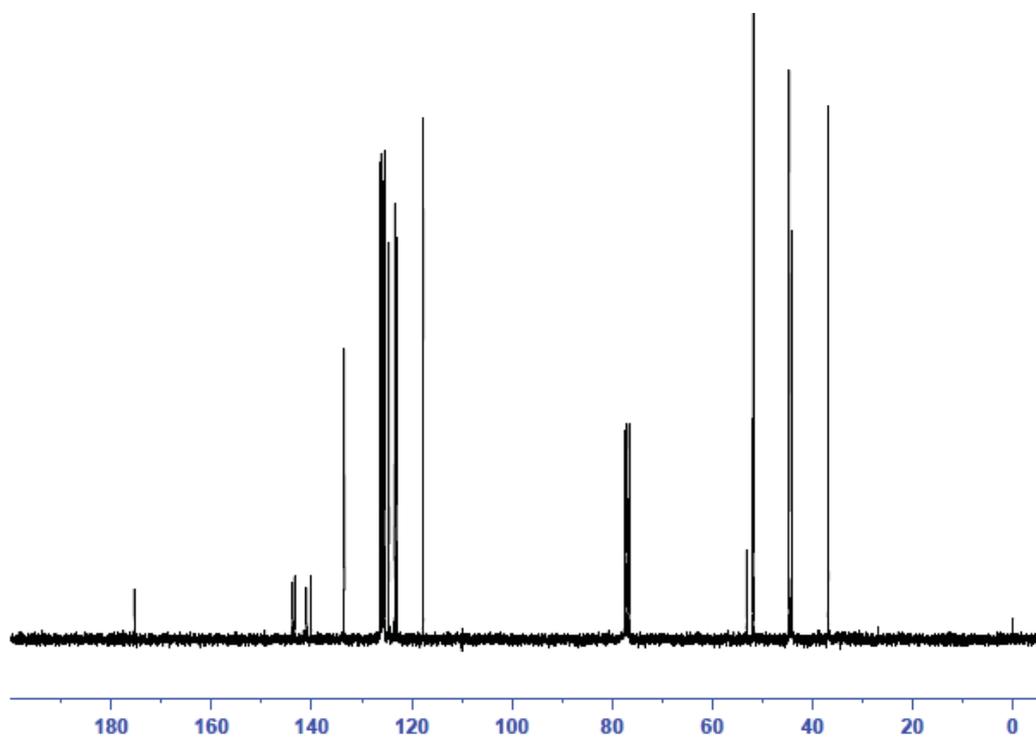
### อักษรย่อและสัญลักษณ์

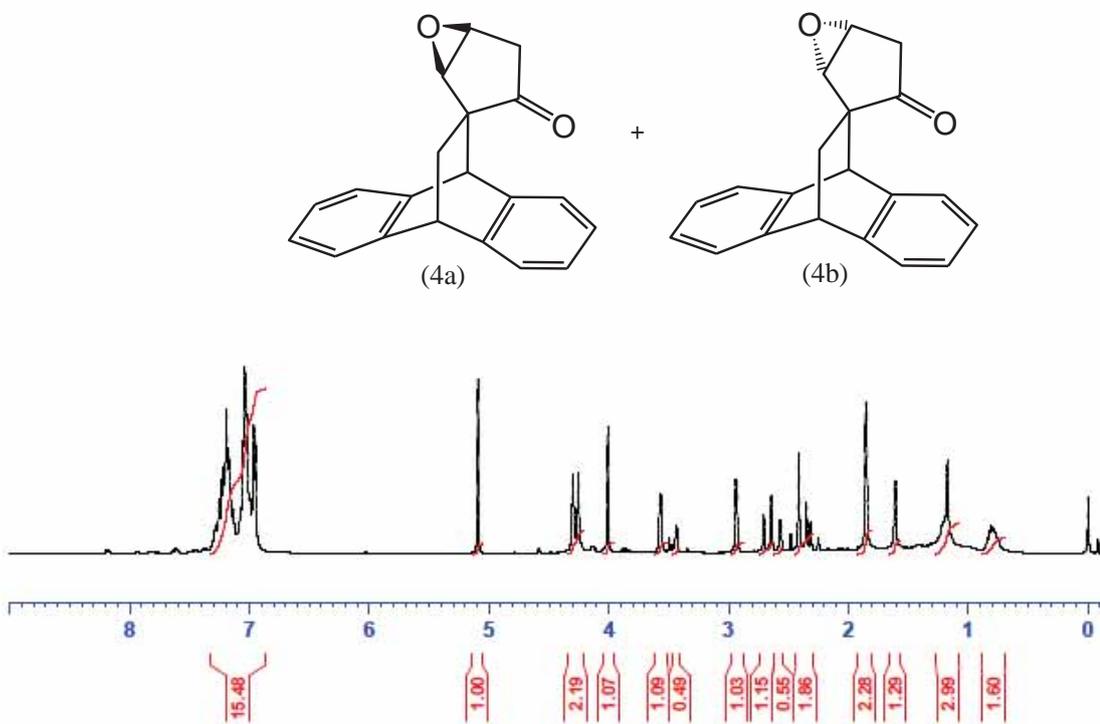
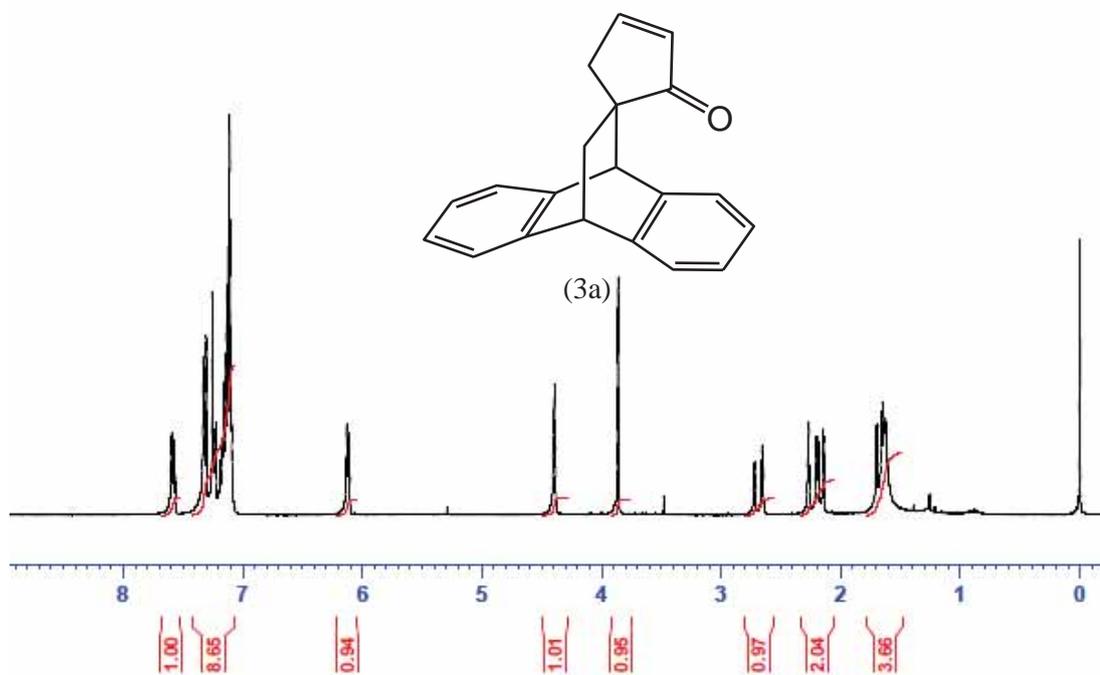
Ac	=	Acetyl
Et	=	Ethyl
<i>et al</i>	=	(et alii) and others
FVP	=	Flash vacuum thermolysis
hr.	=	hour(s)
HMPA	=	Hexamethylphosphoramide
LDA	=	Lithium diisopropylamide
<i>m</i> -CPBA	=	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
Me	=	Methyl
n-BuLi	=	n-Butyl lithium
py	=	pyridine
PTSA	=	<i>p</i> -toluenesulfonic acid
rt	=	room temperature
THF	=	tetrahydrofuran
TMEDA	=	N,N,N',N'-

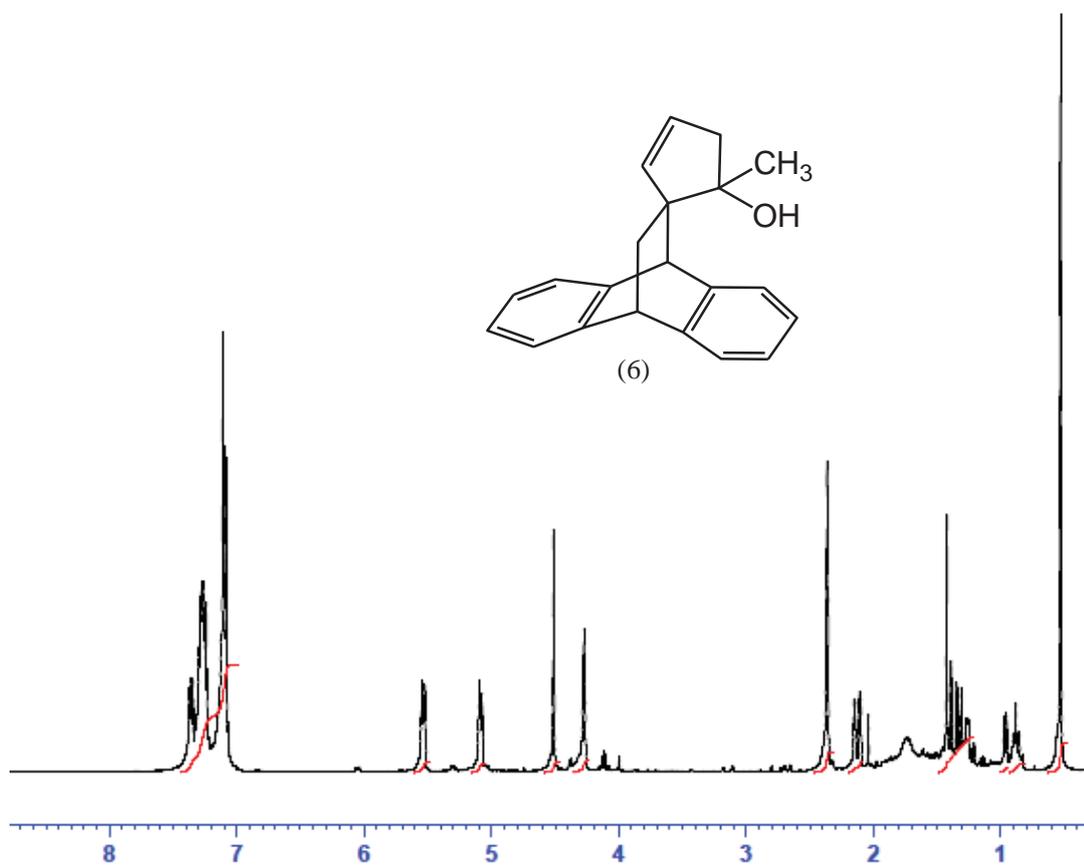
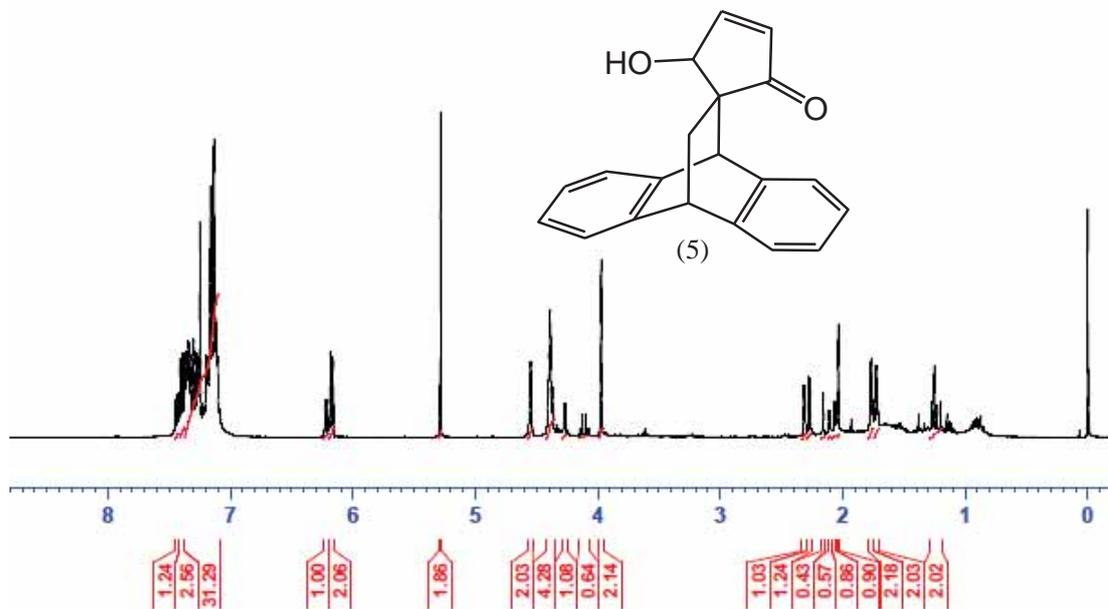
		tetramethylethylenediamine
TMS	=	trimethylsilyl
°C	=	degree Celsius
Δ	=	heat

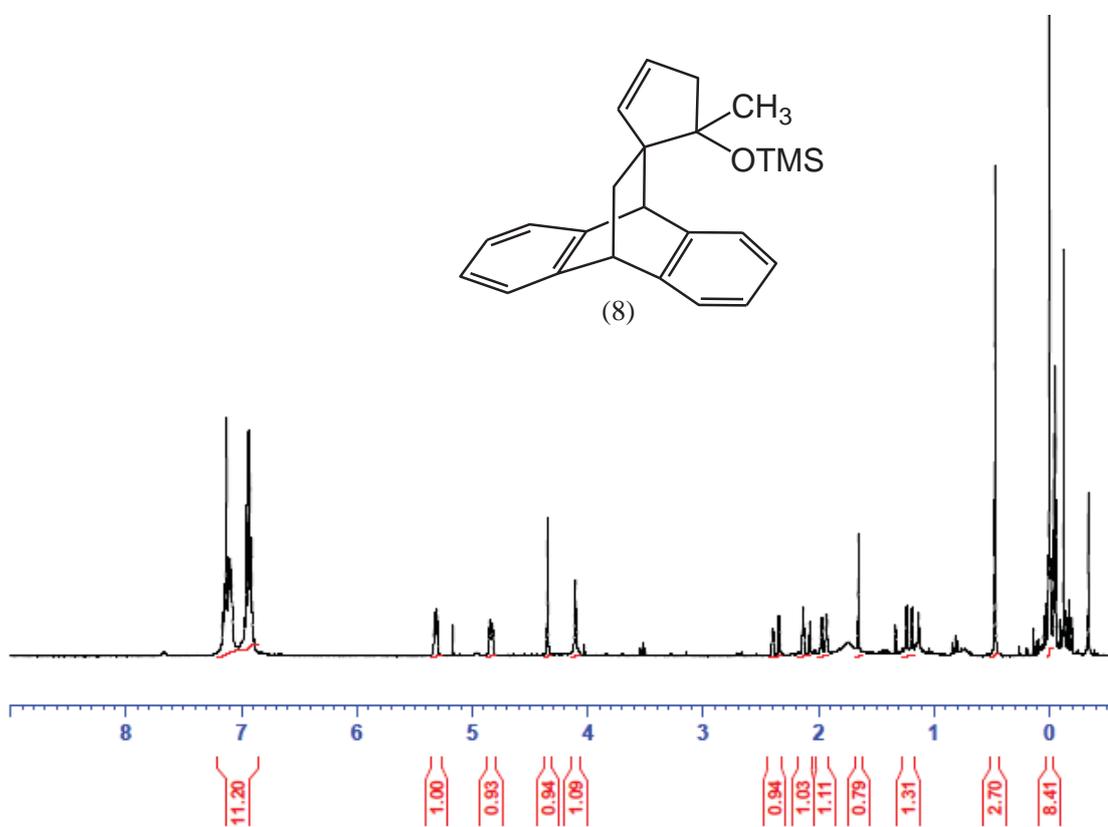
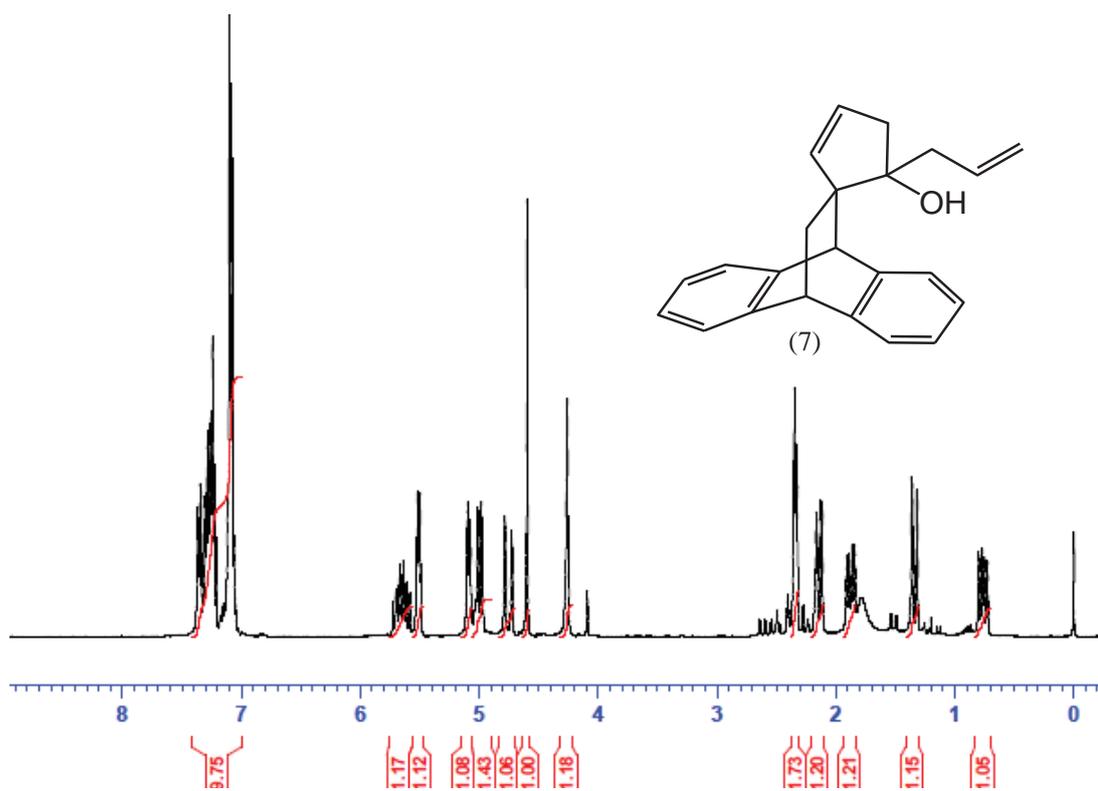
ภาคผนวก ข

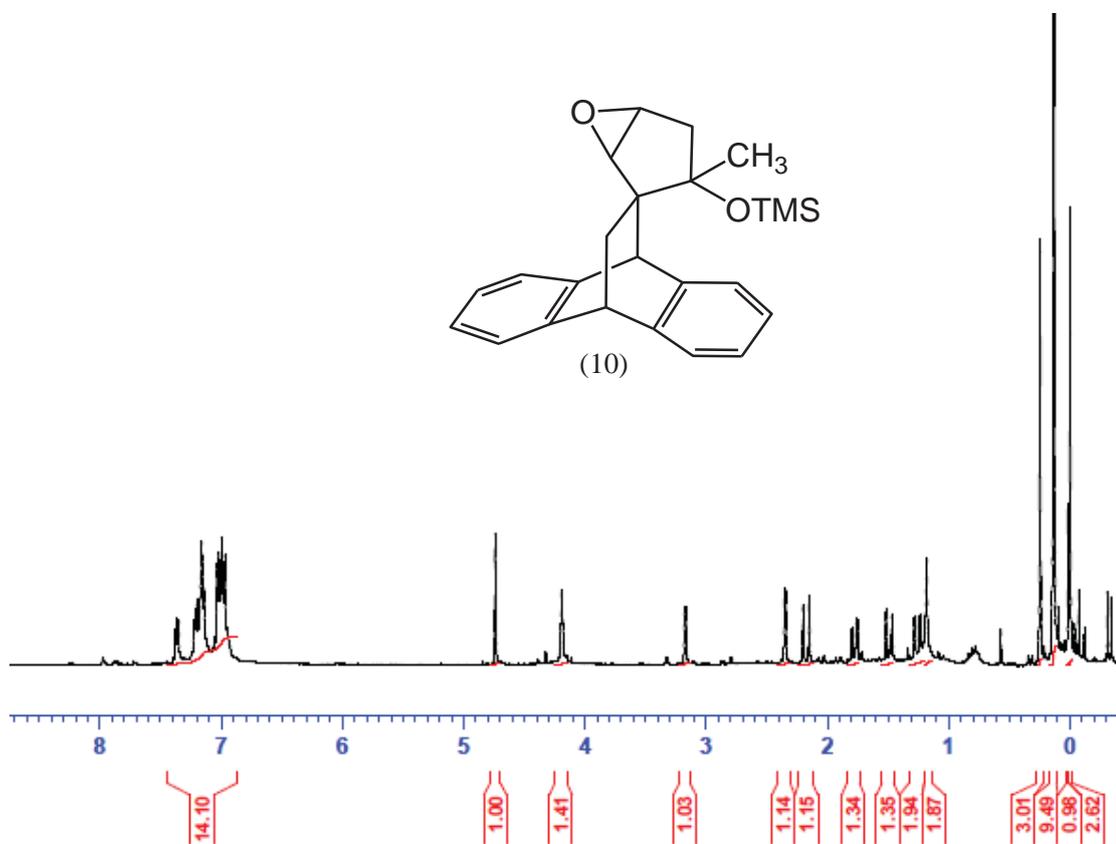
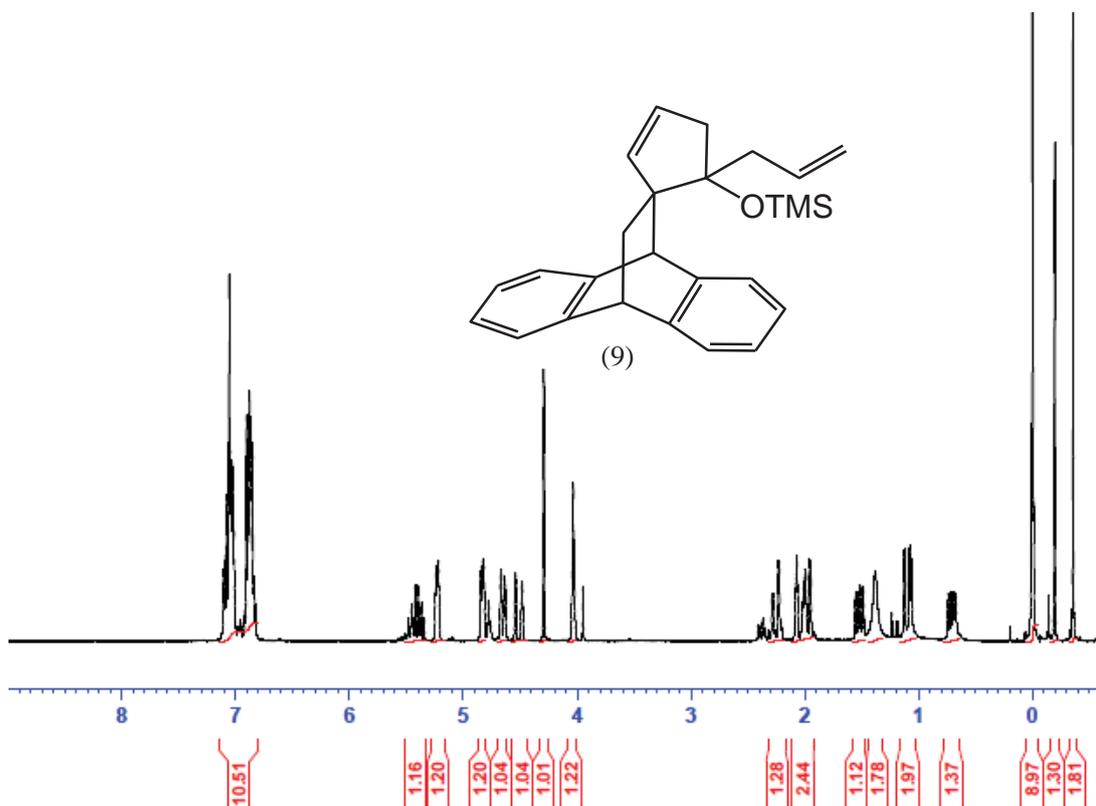


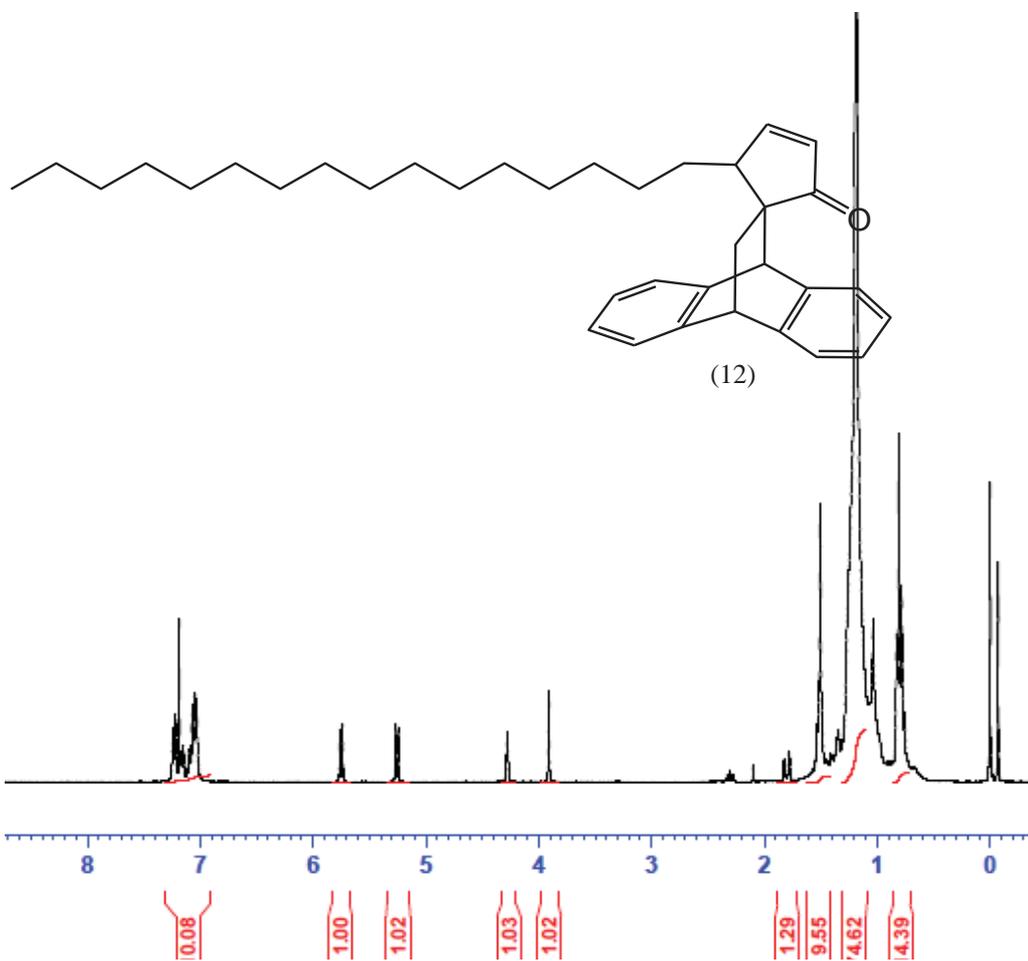
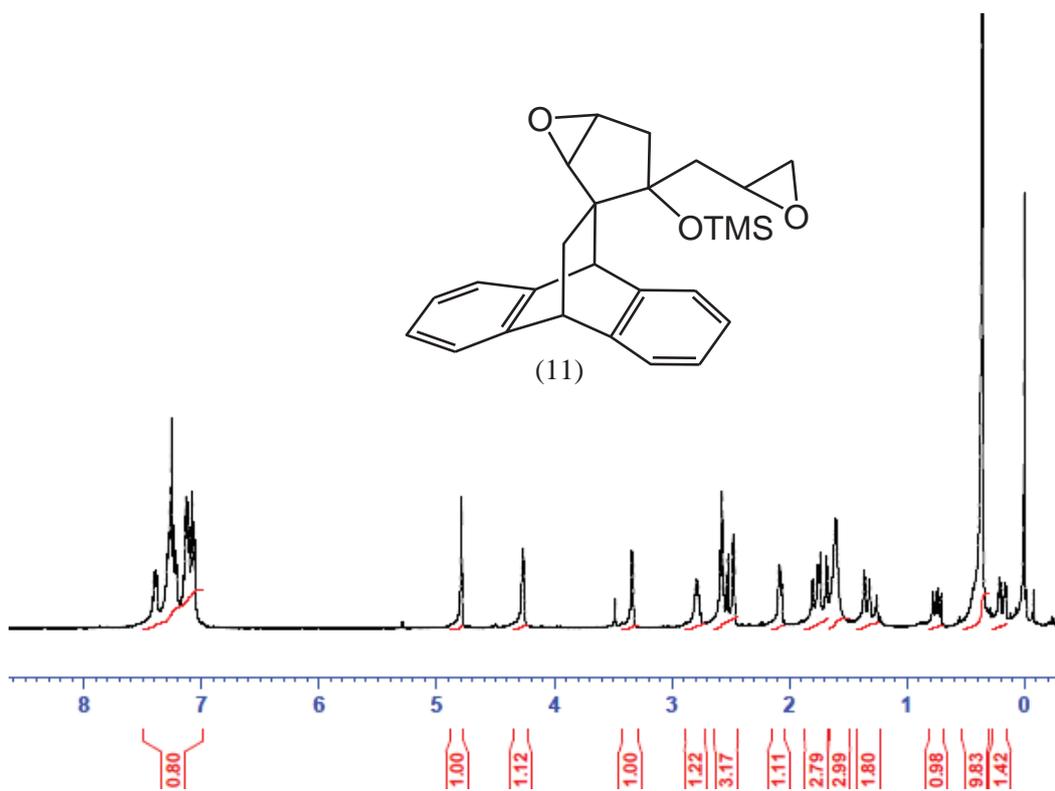
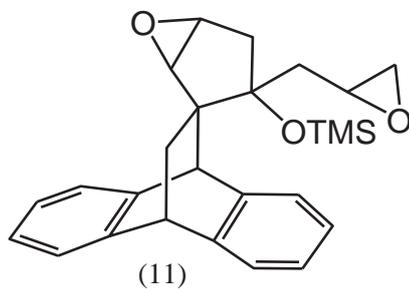


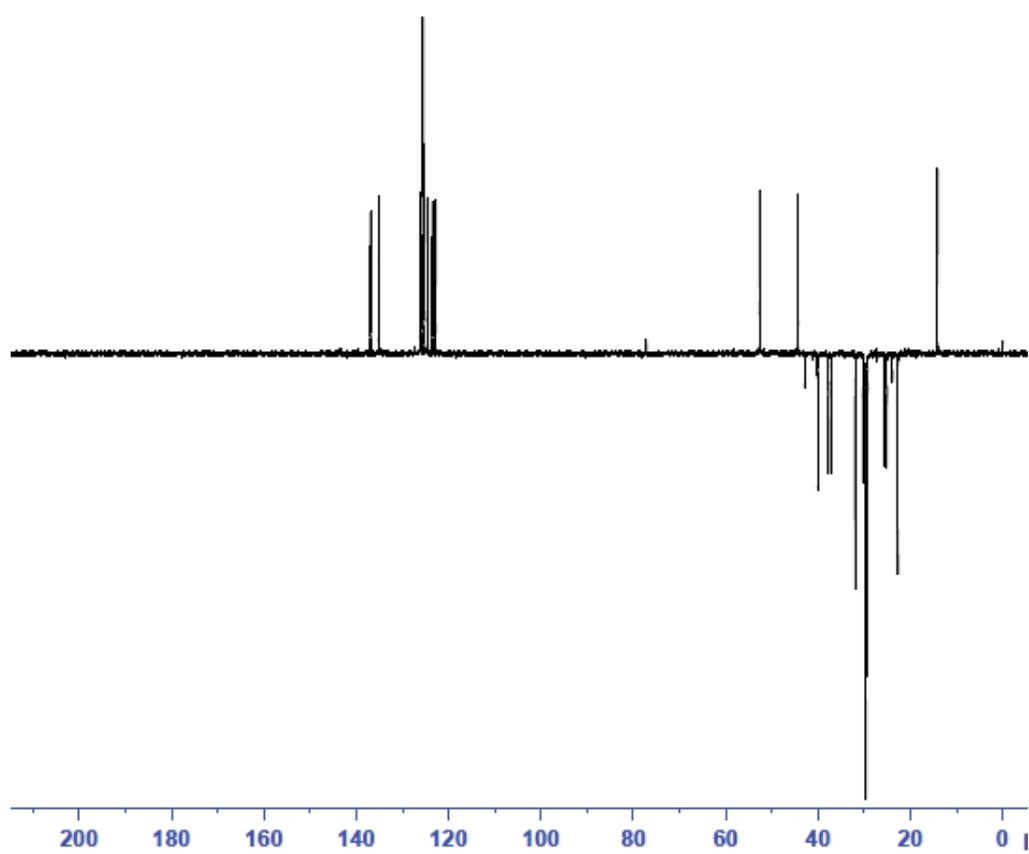
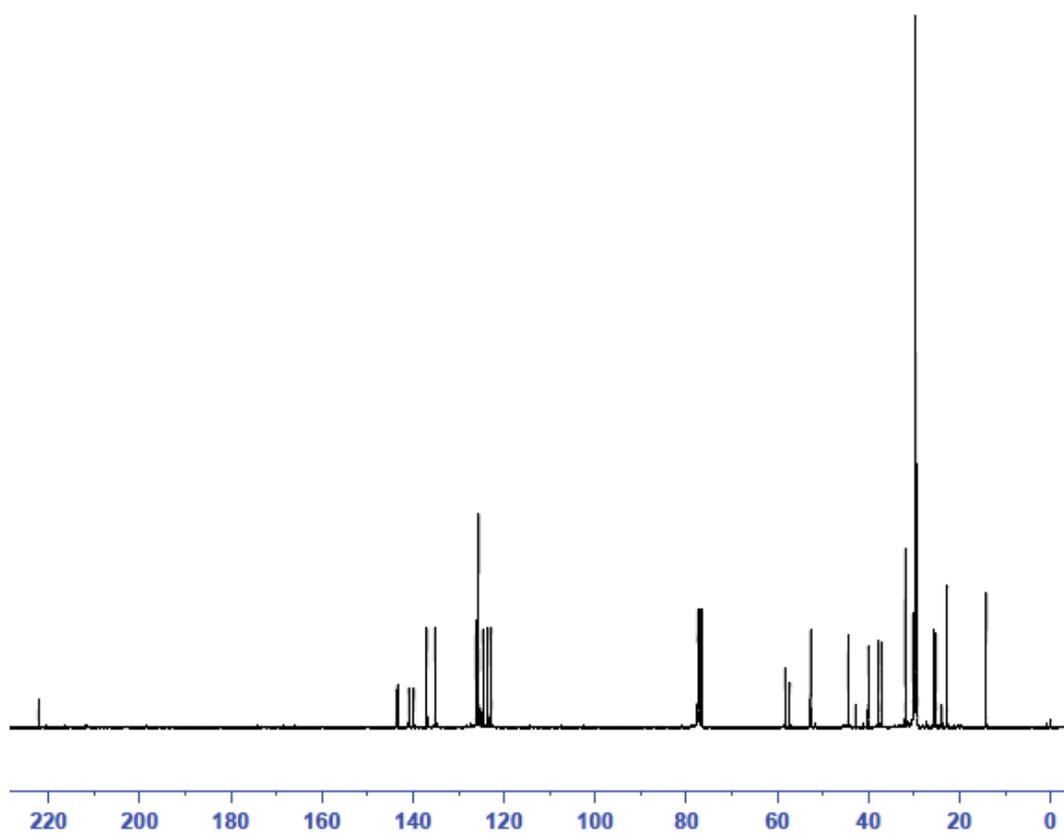


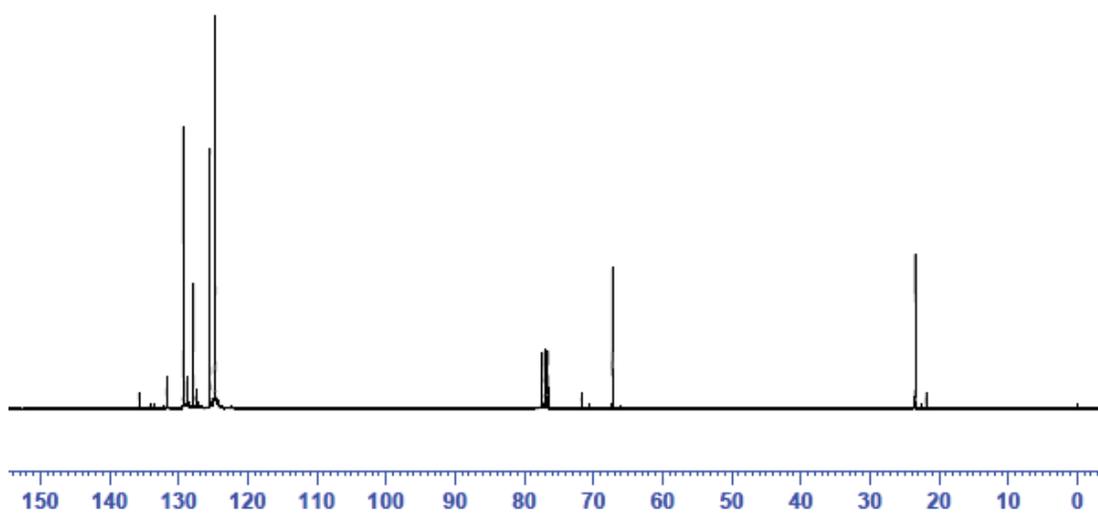
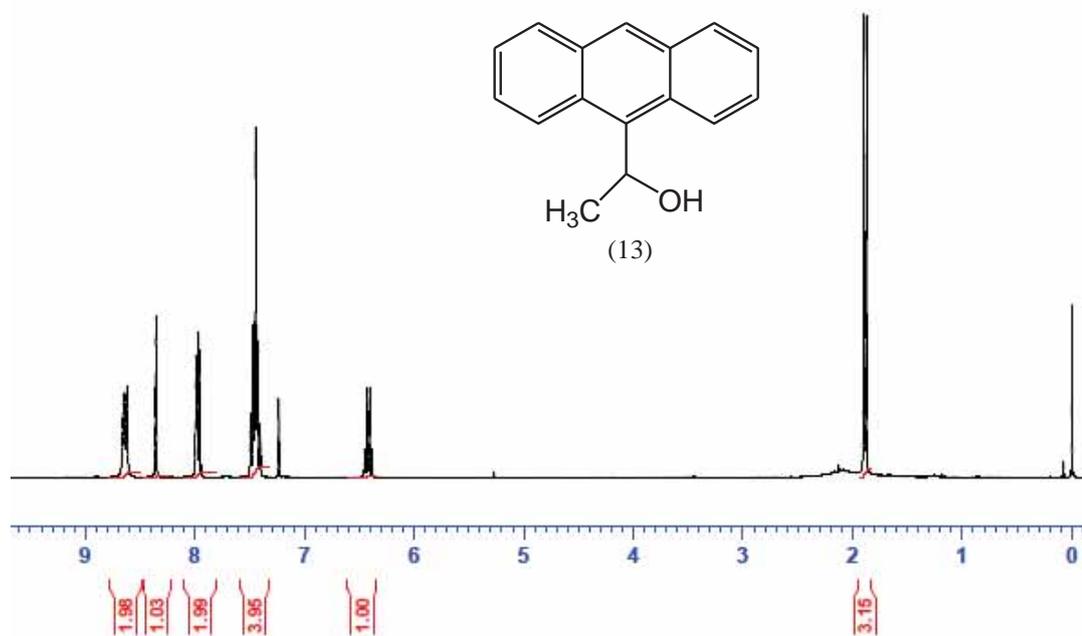


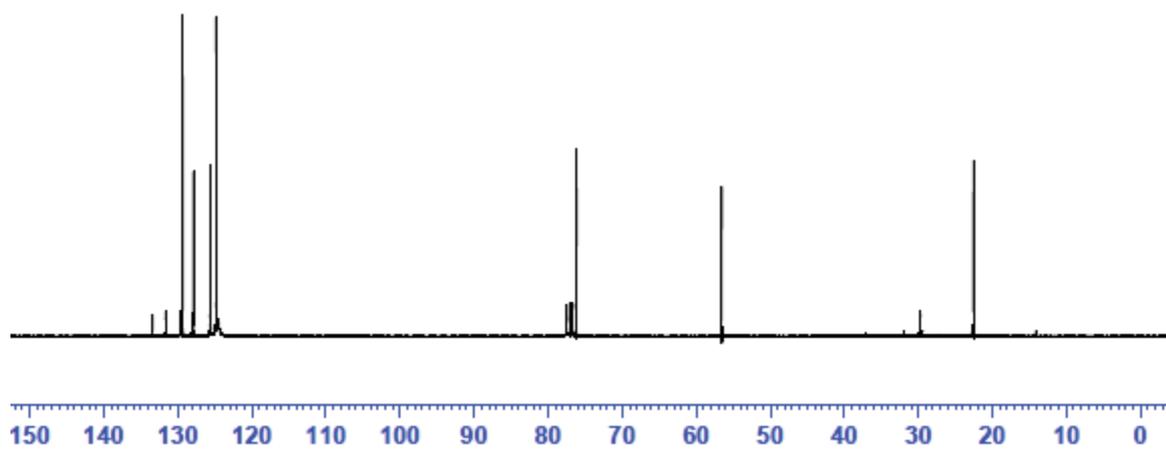
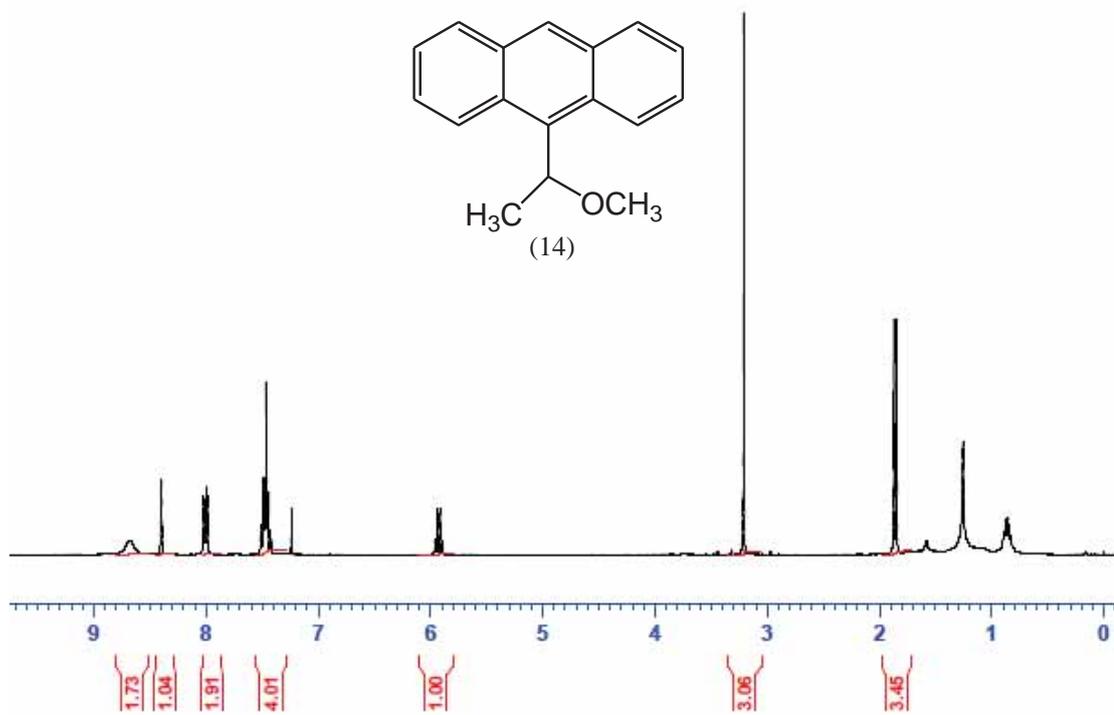
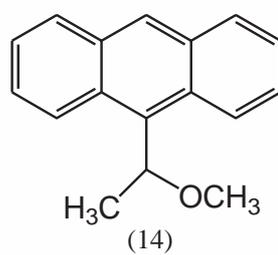


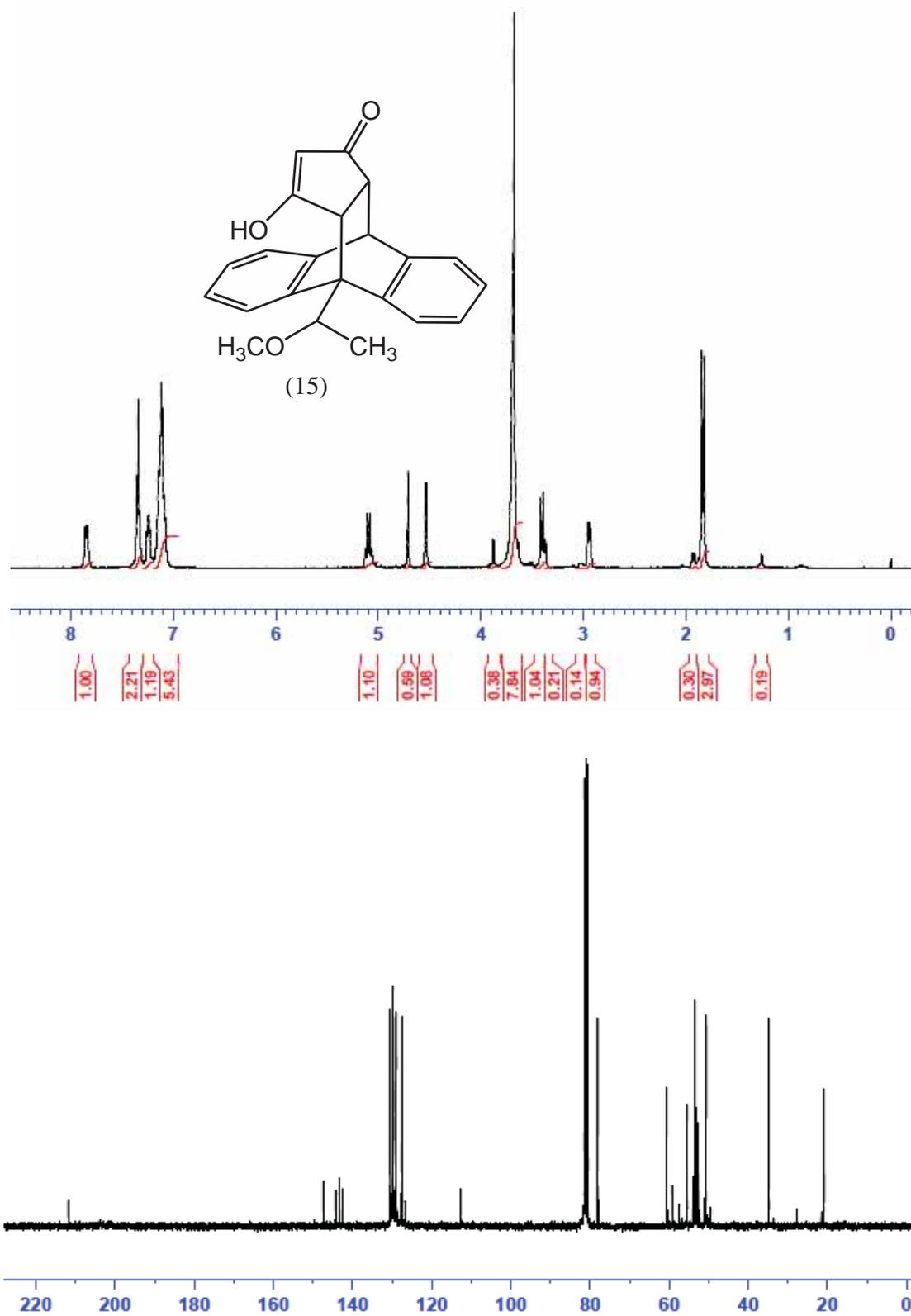


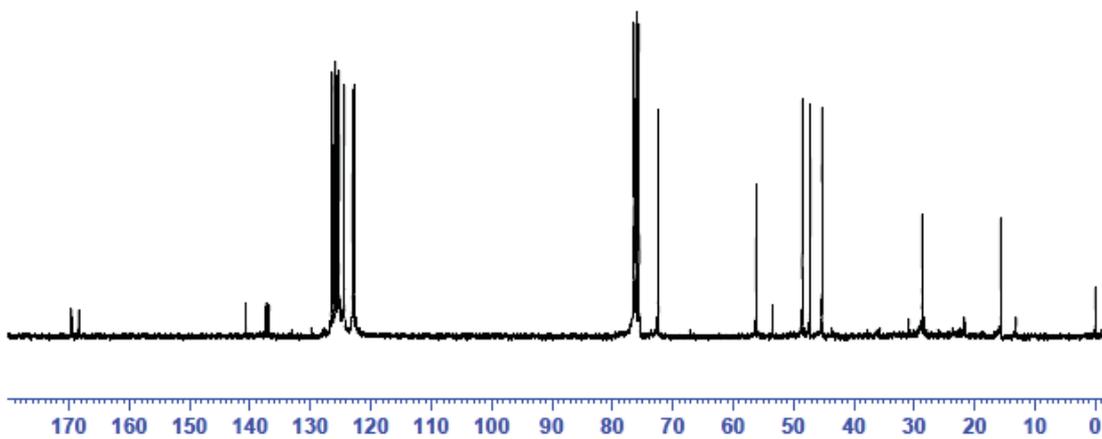
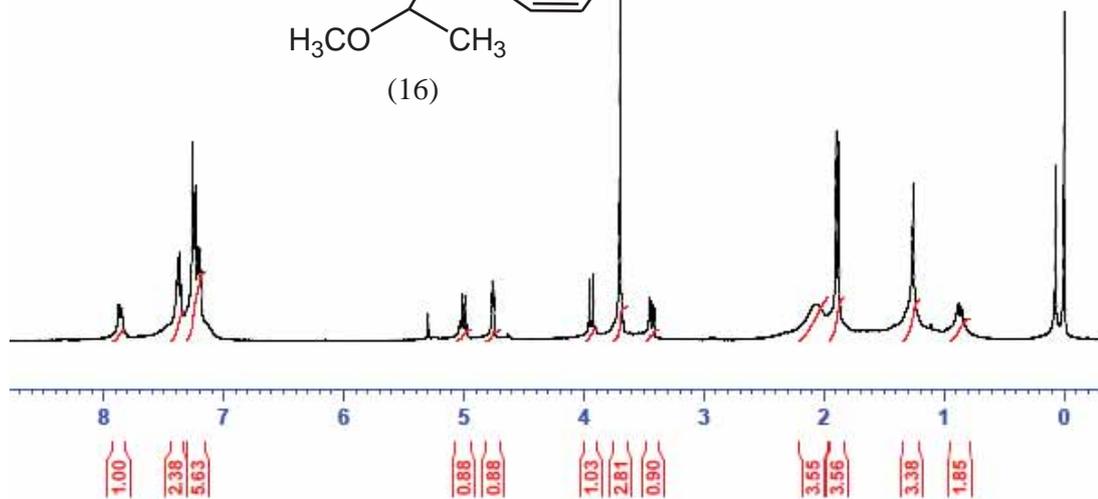
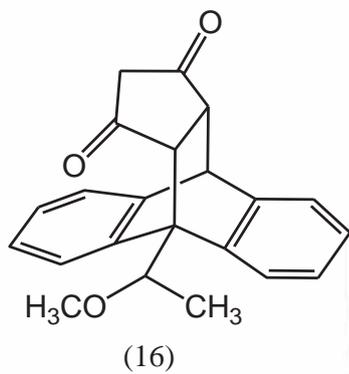


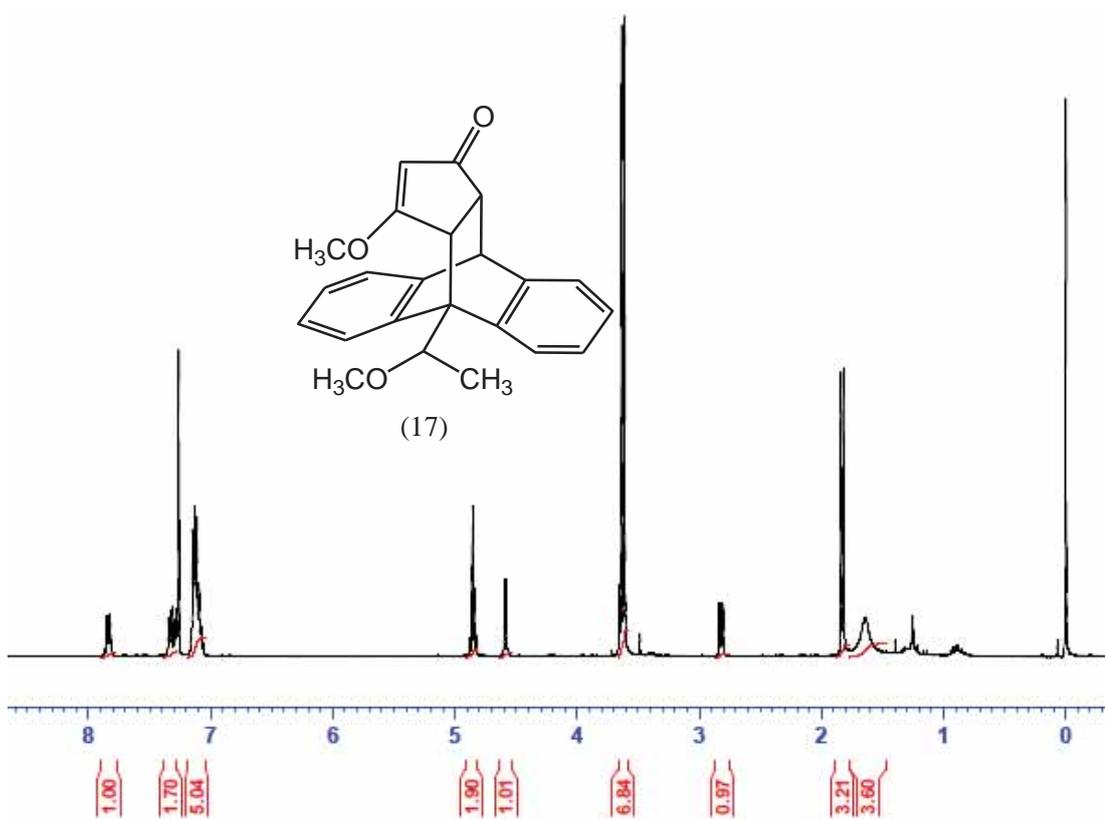
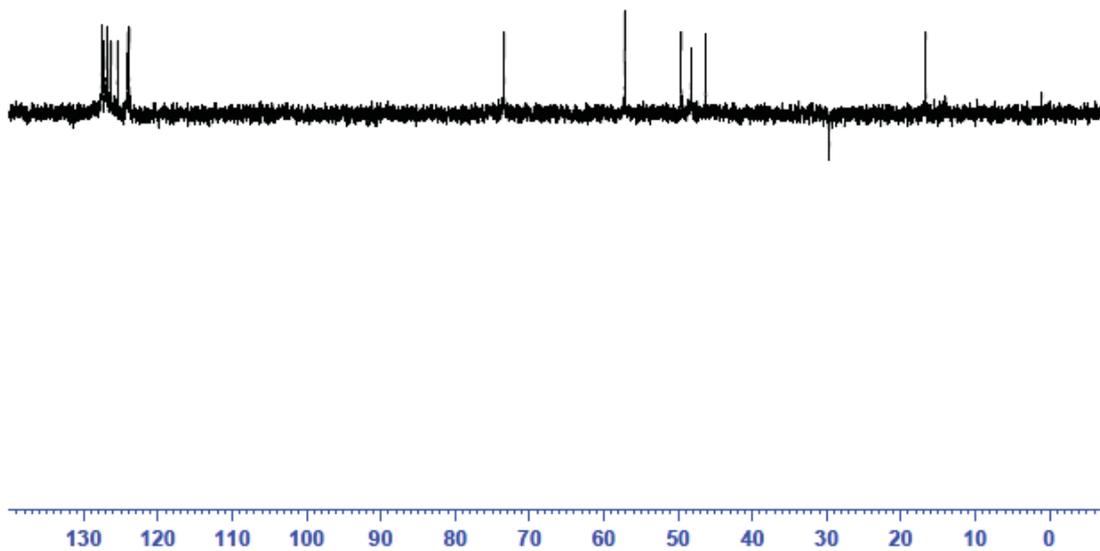


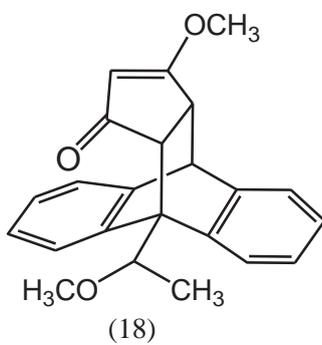
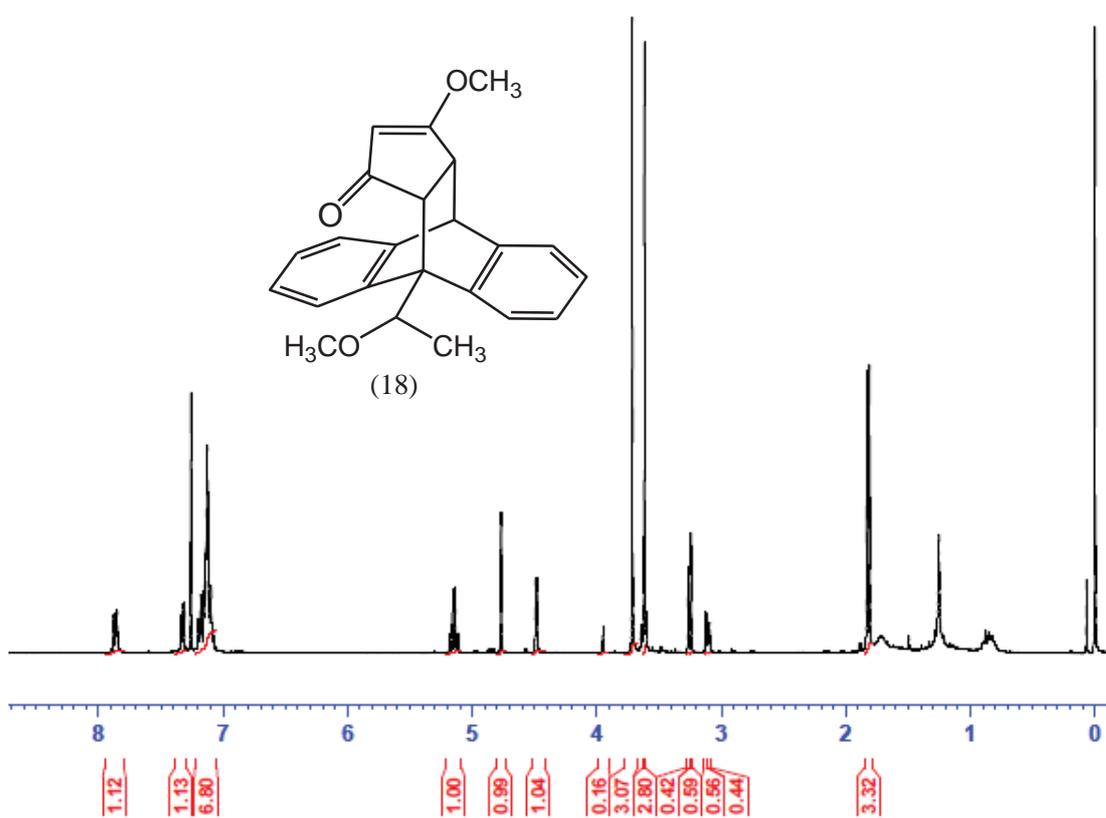
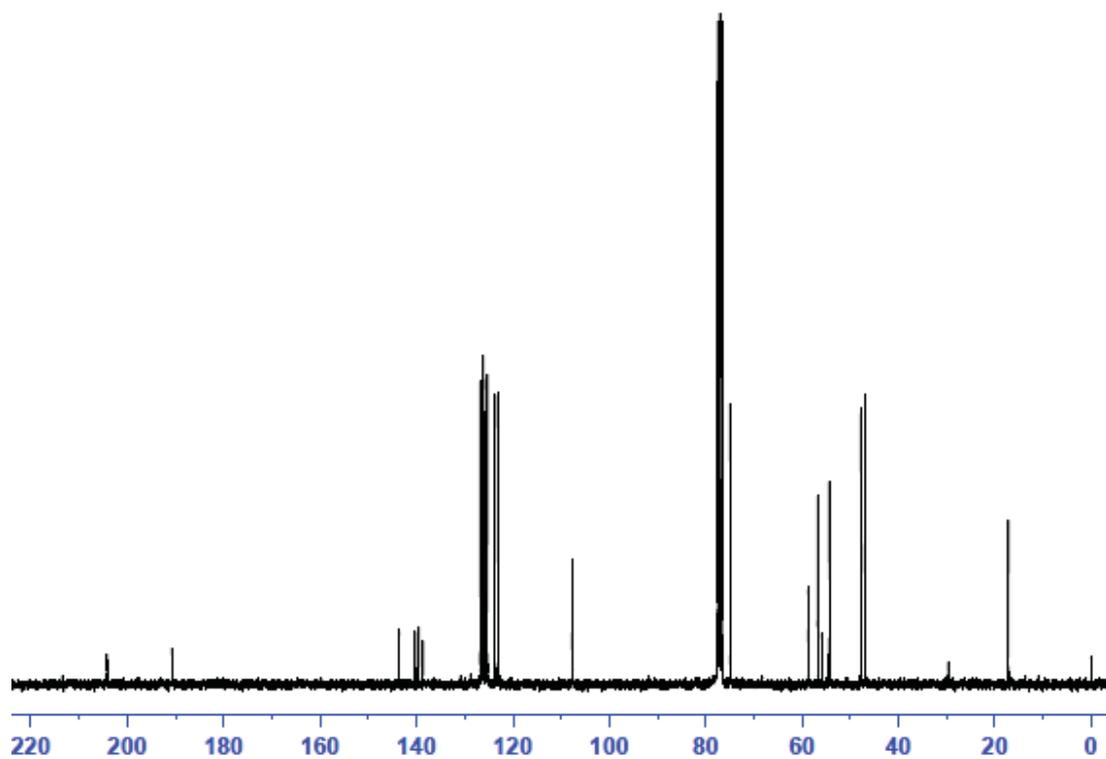


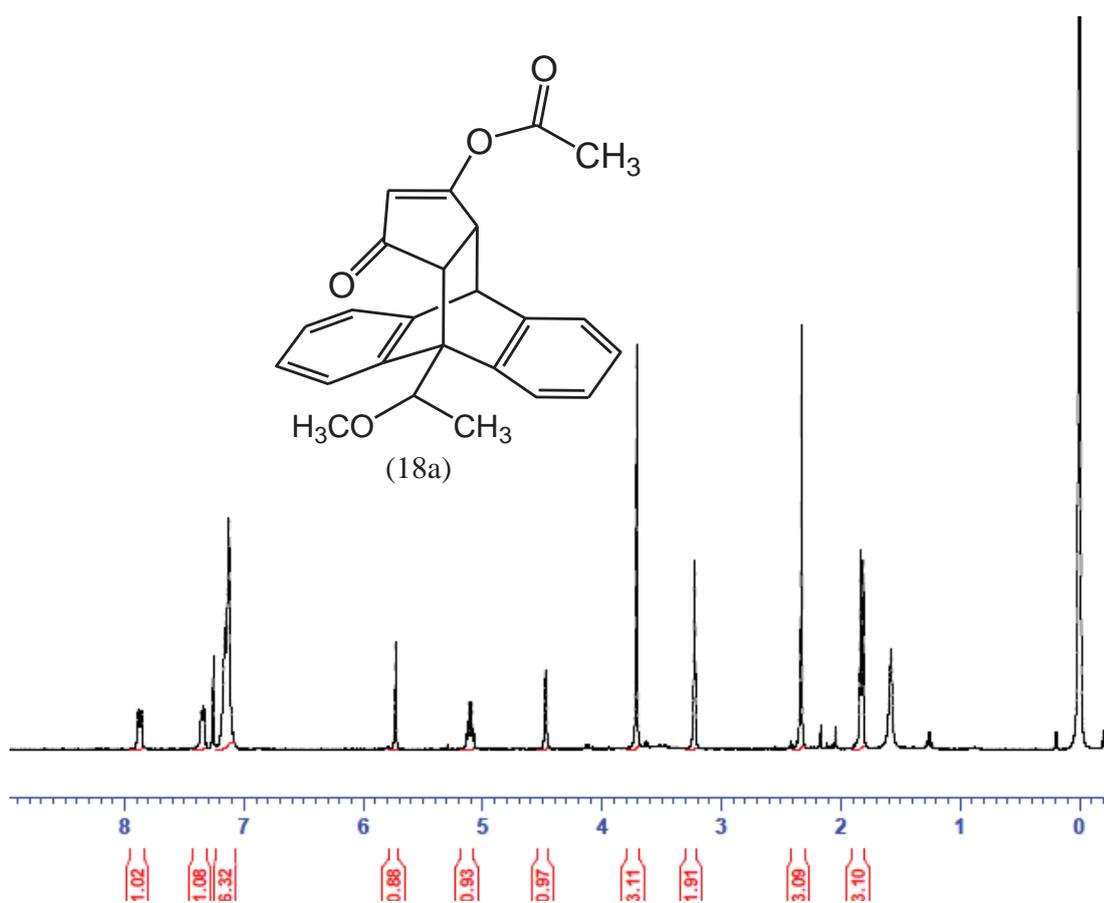
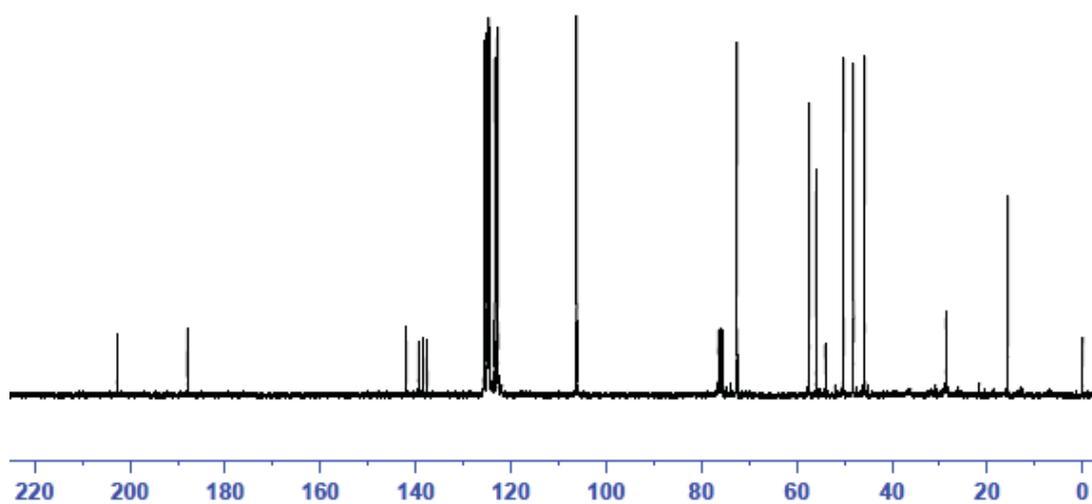


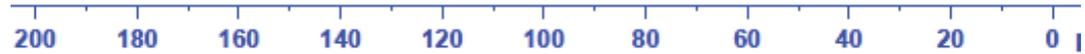
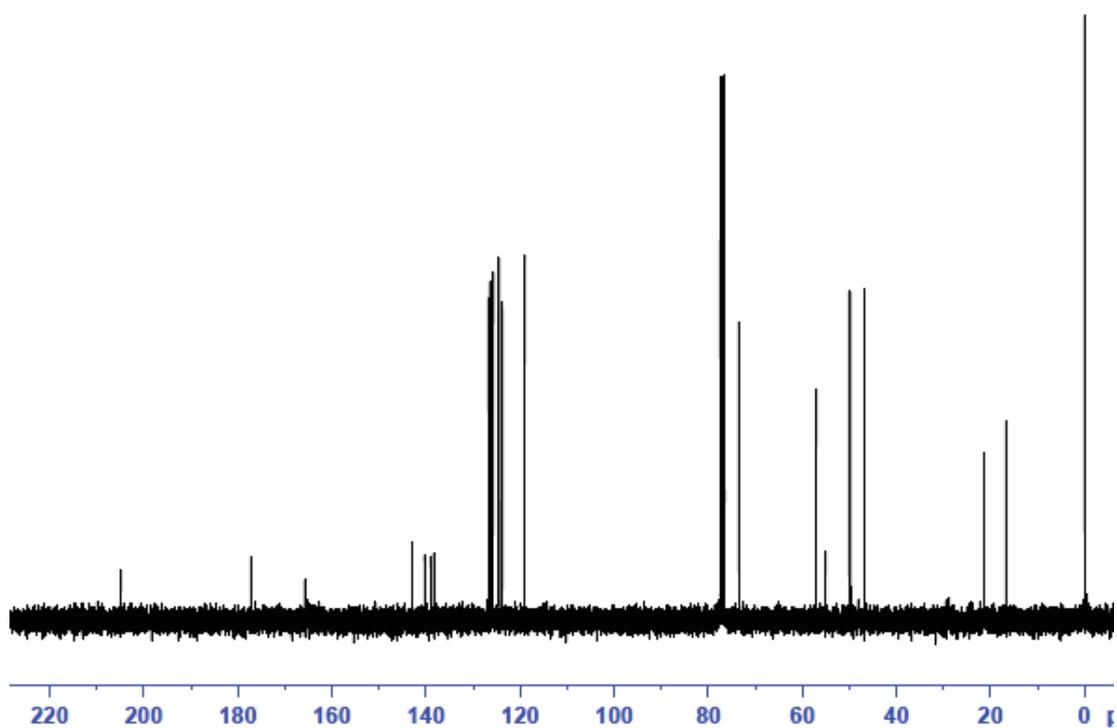


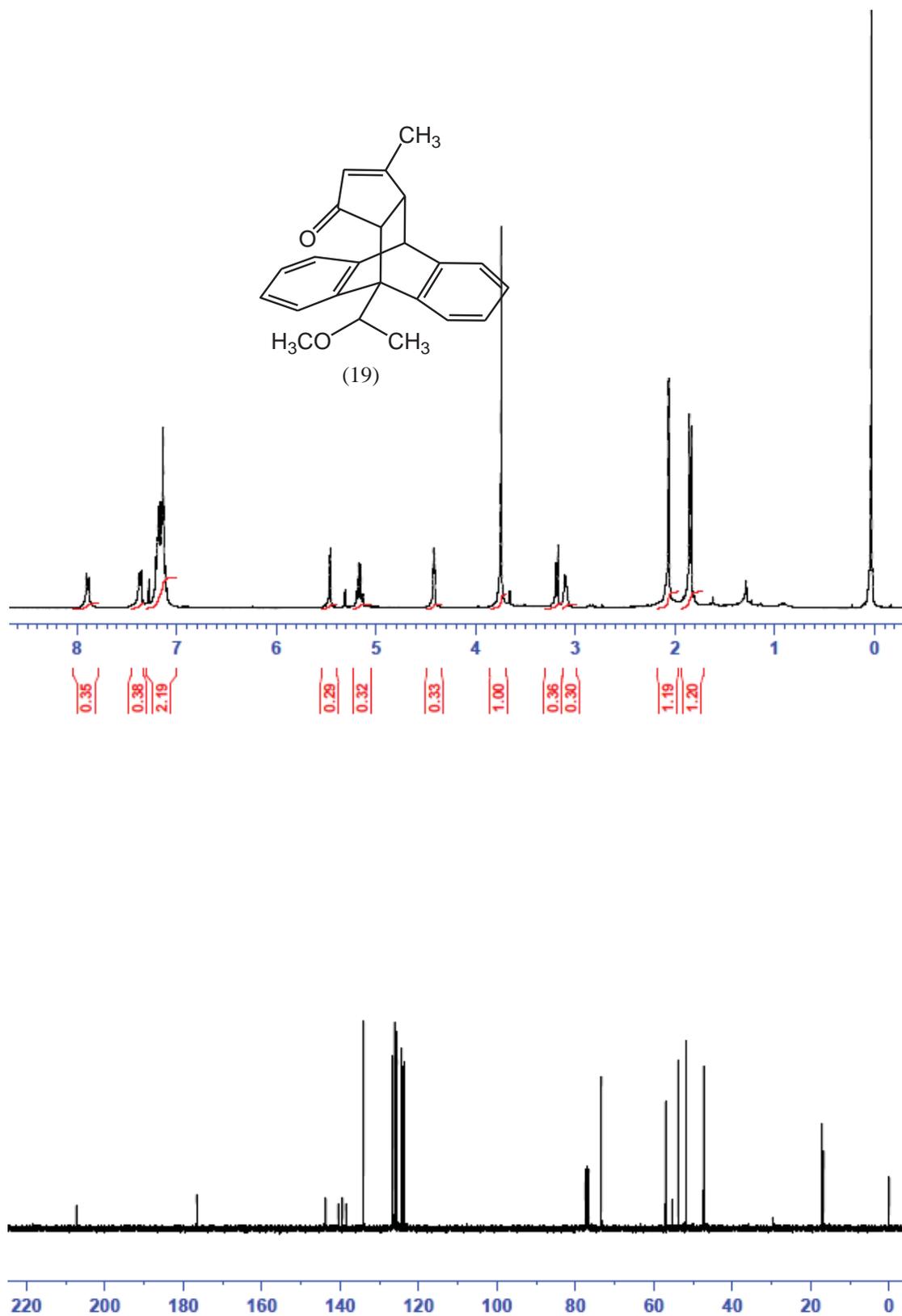


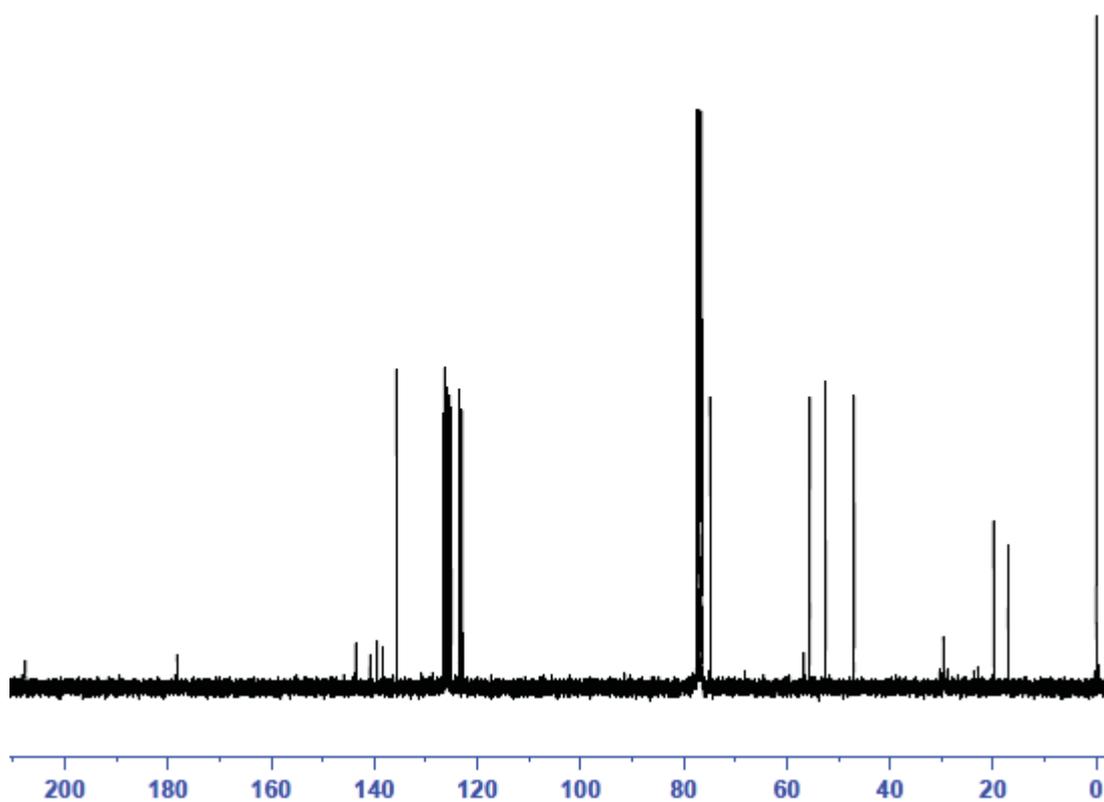
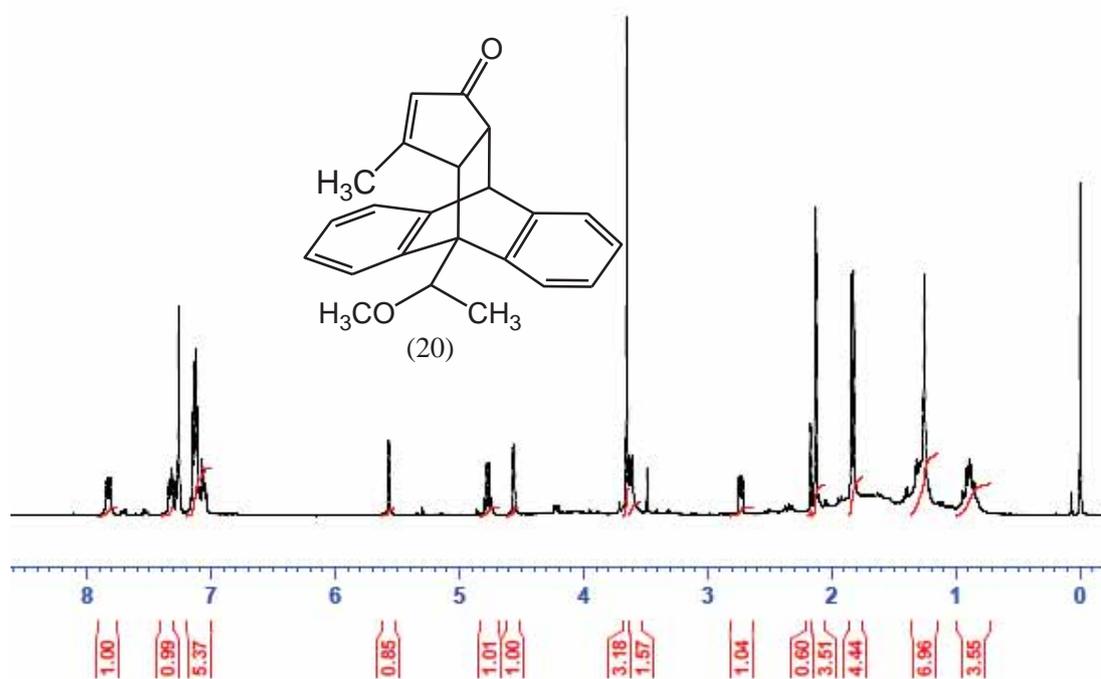


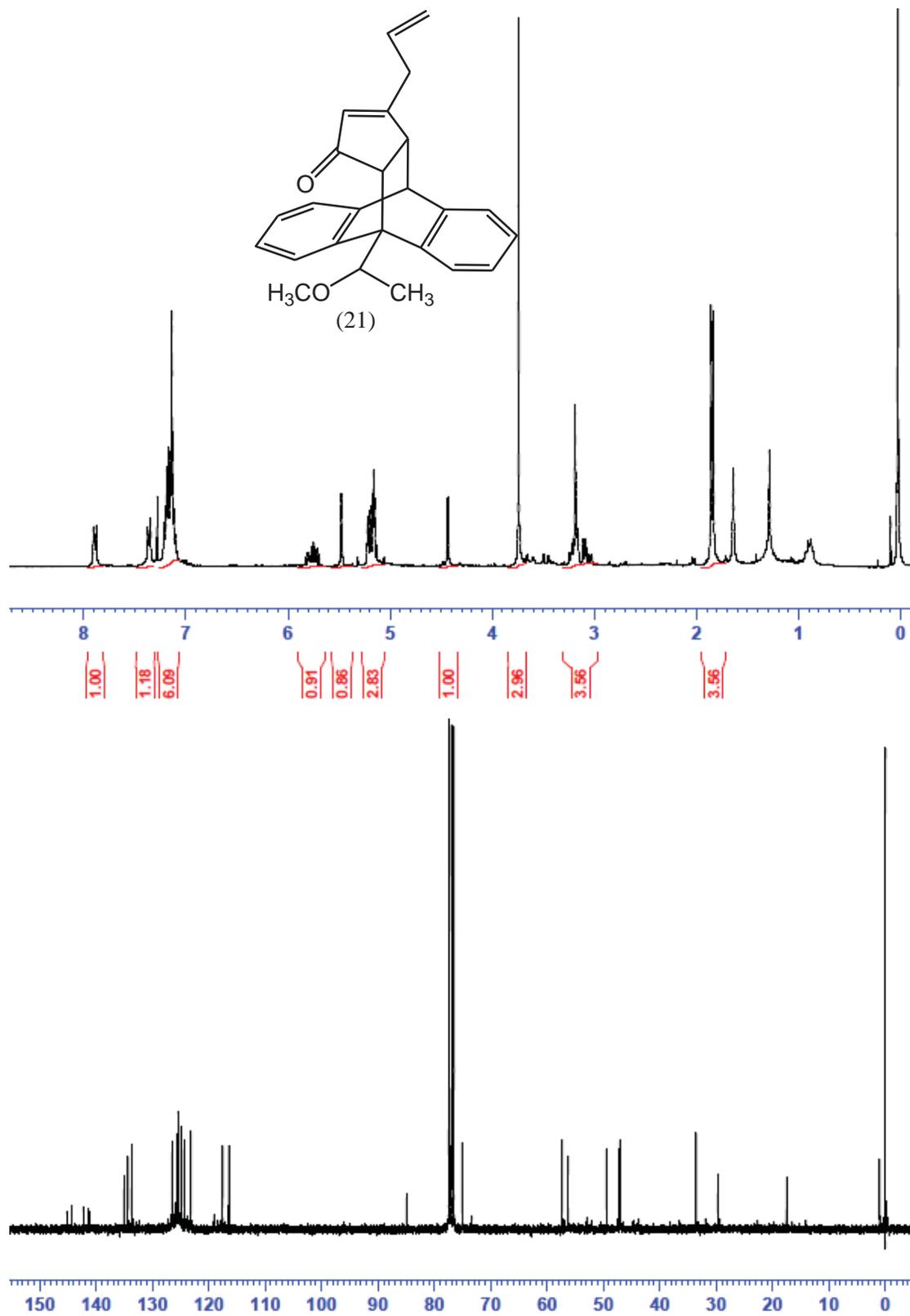


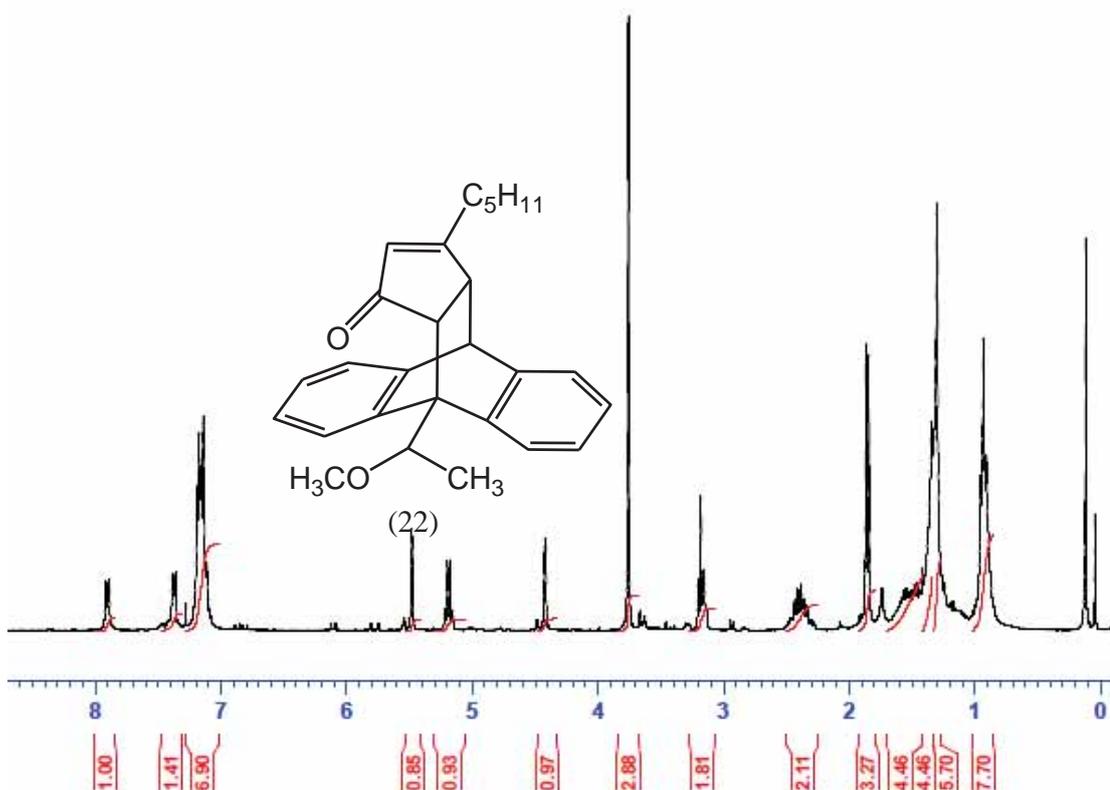
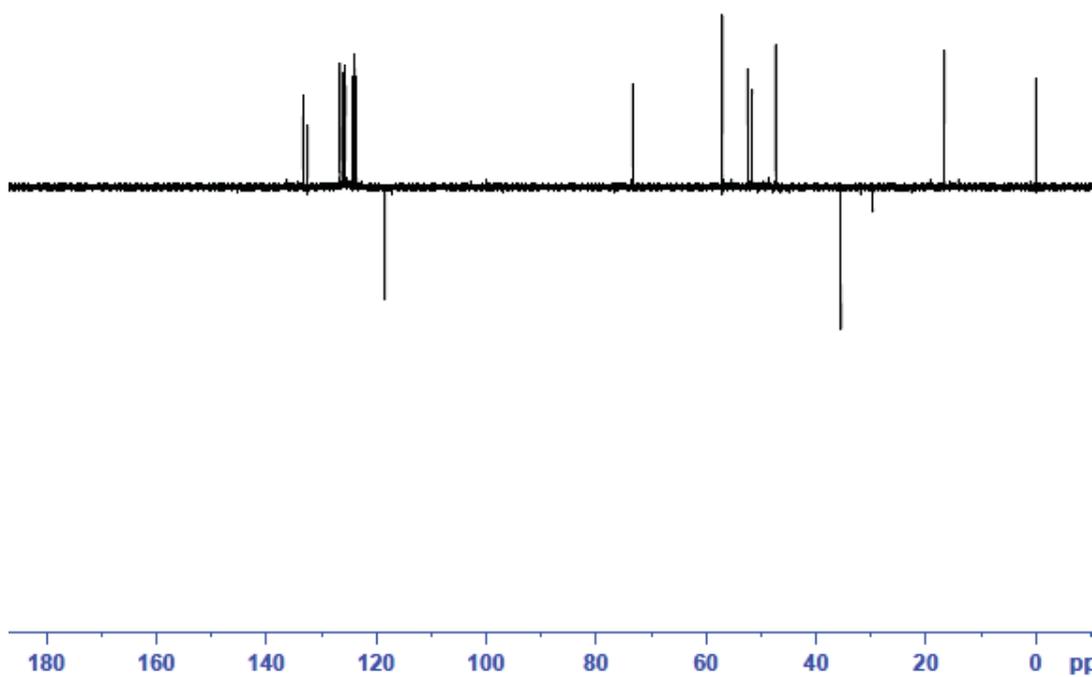


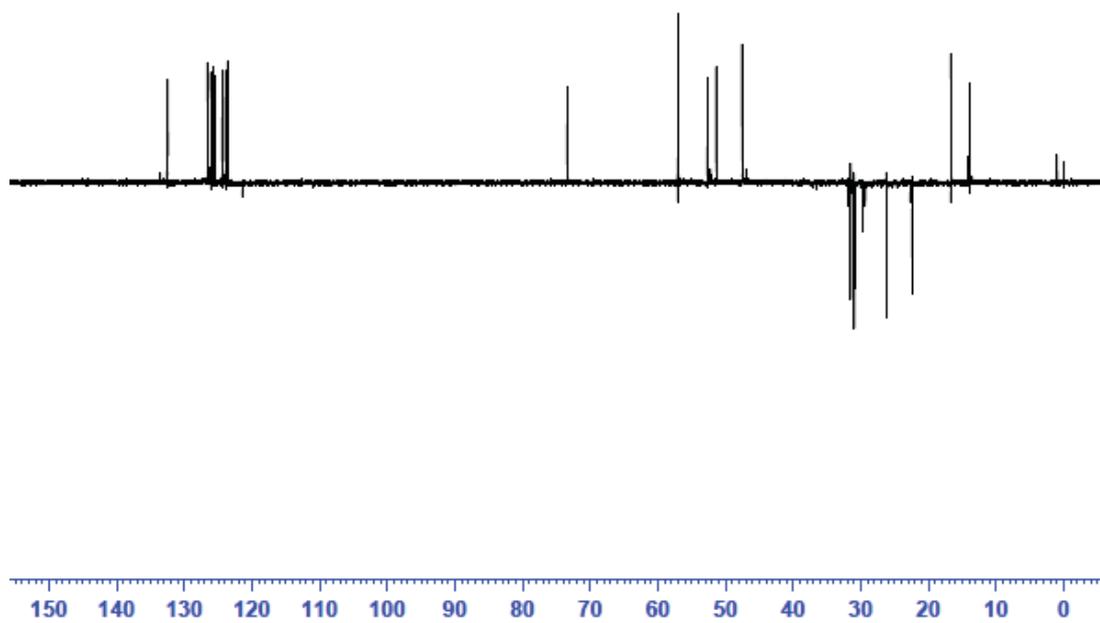
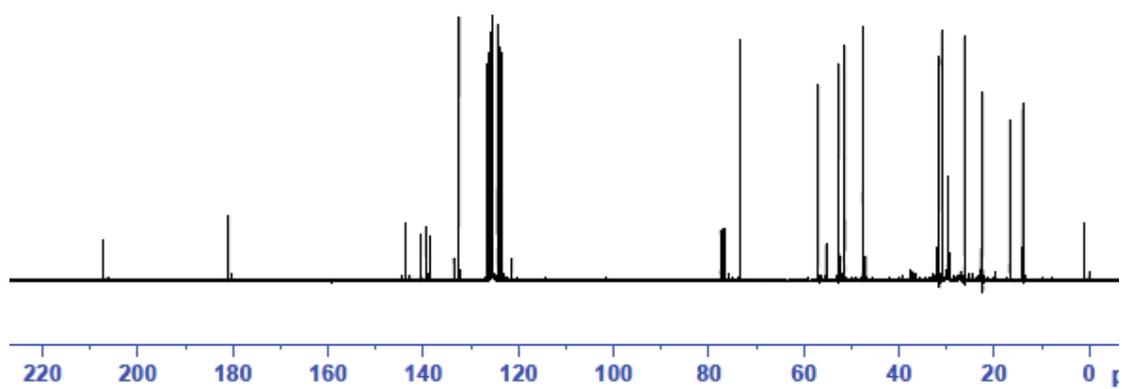


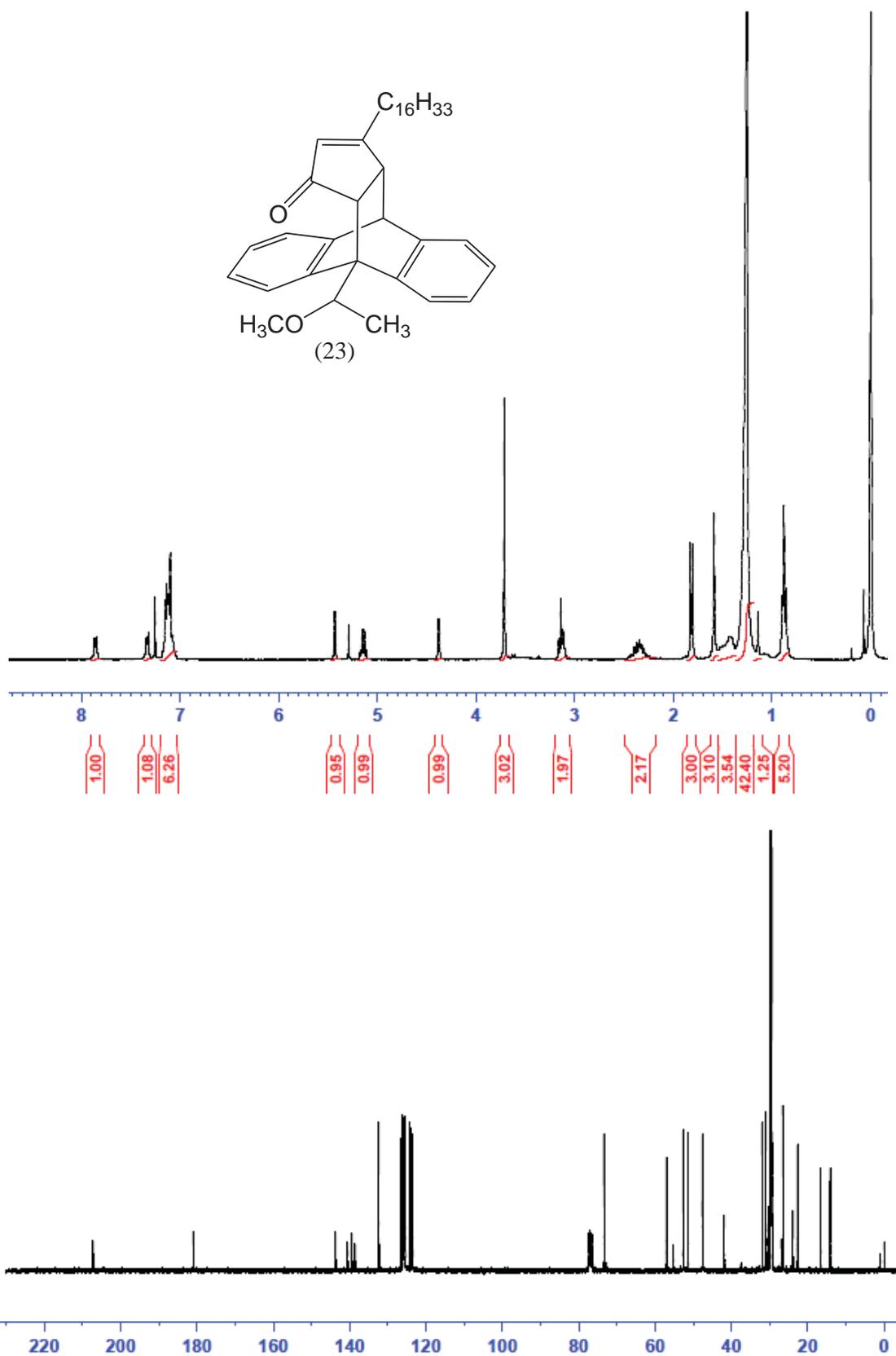


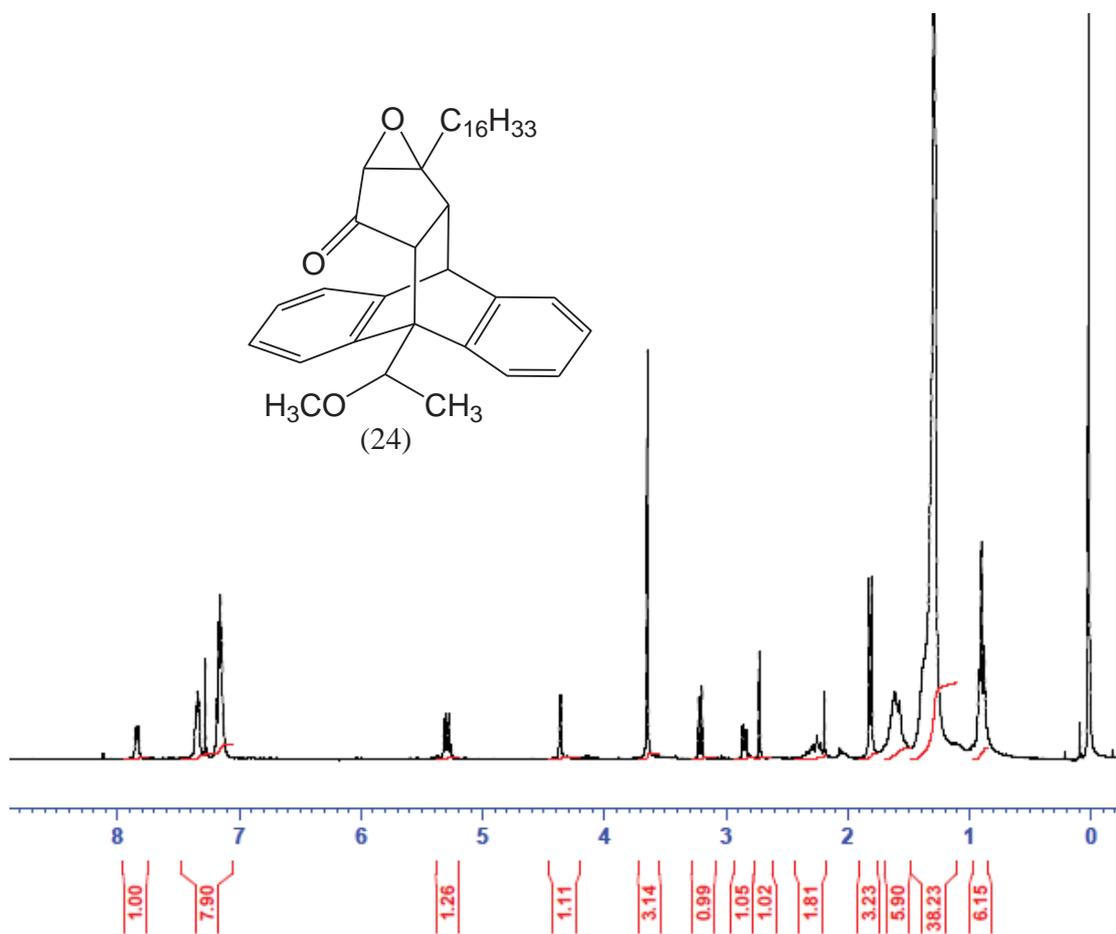
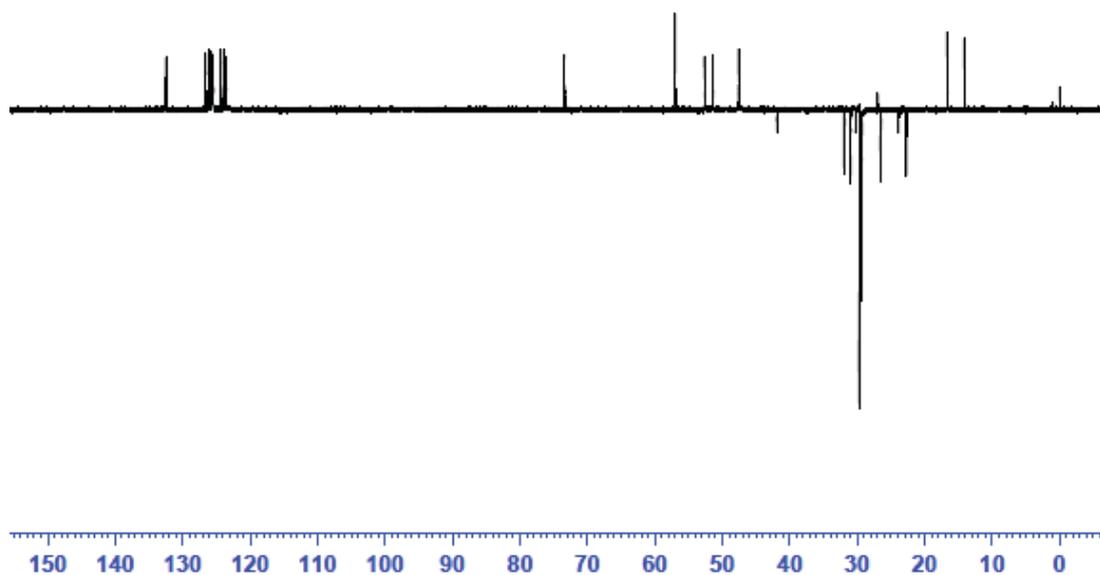


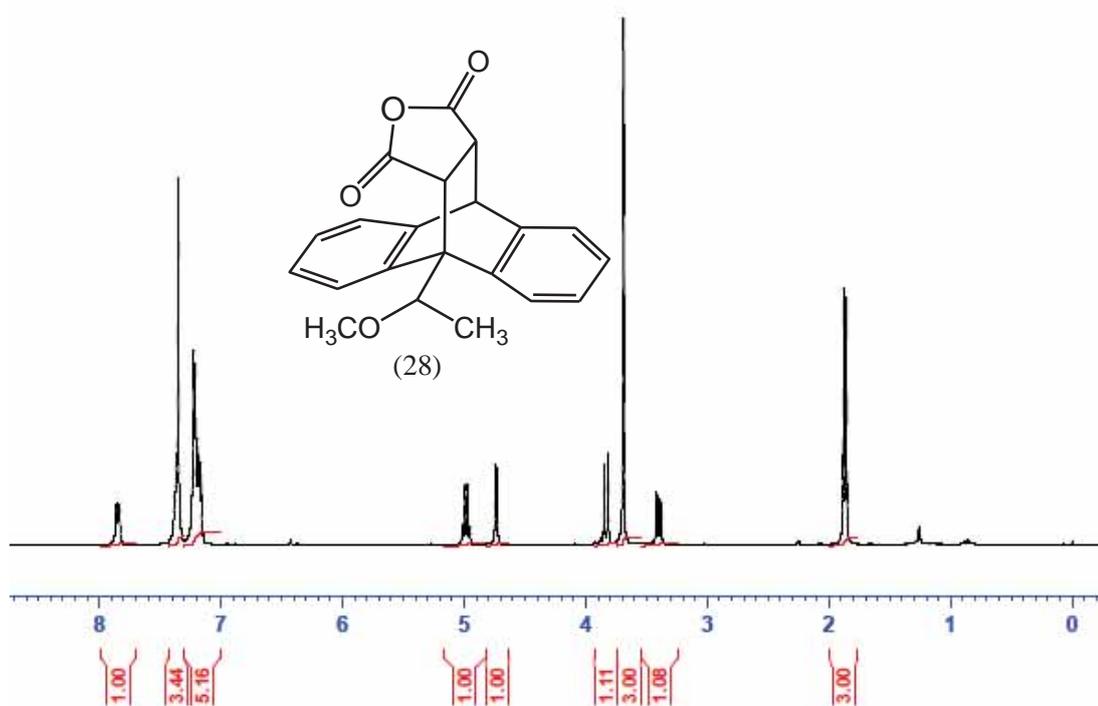
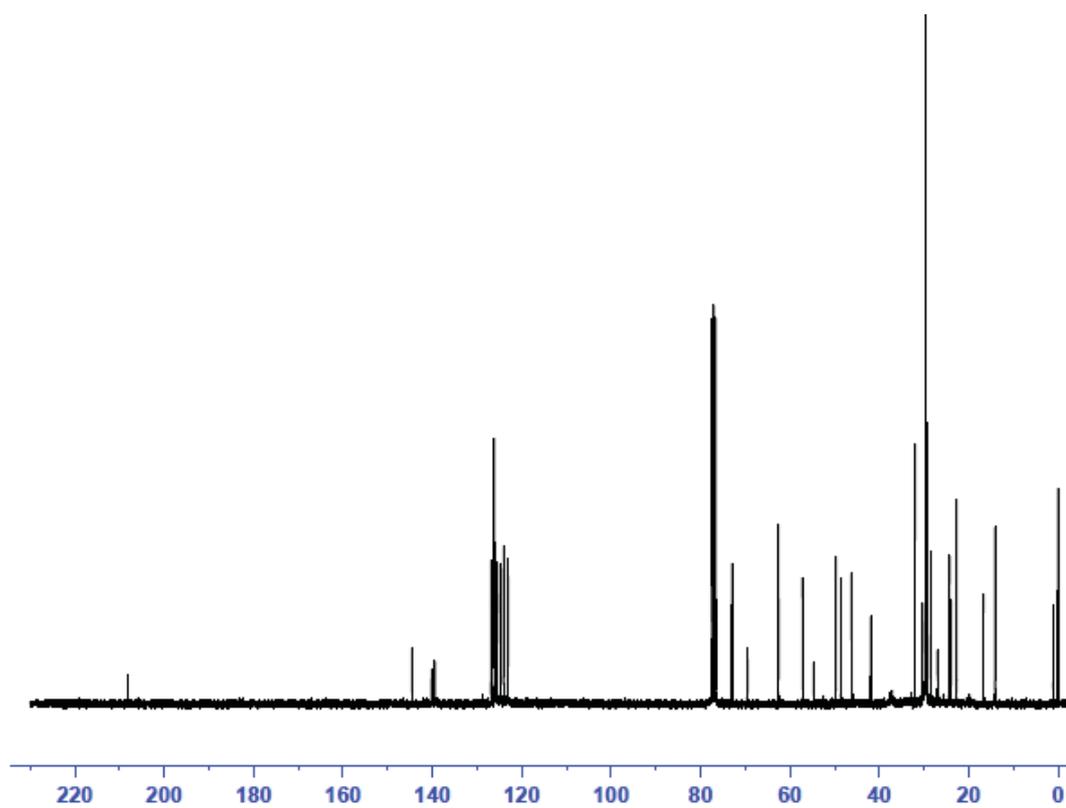


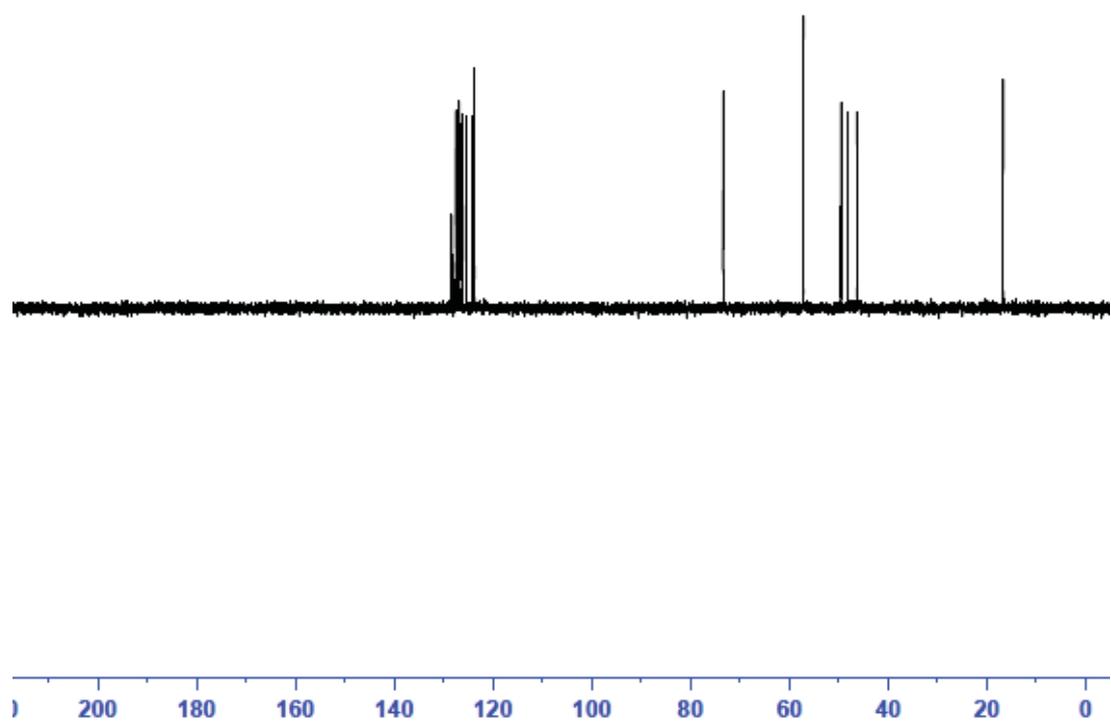
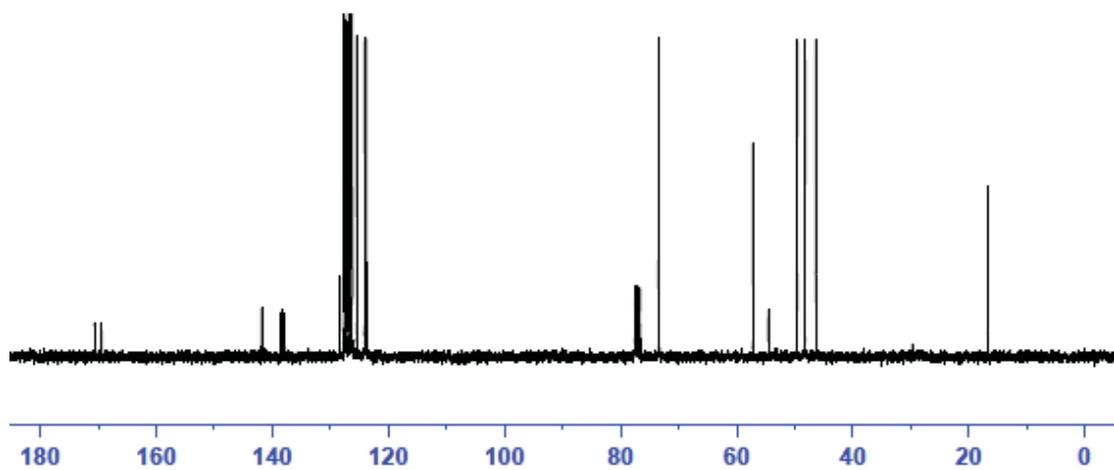


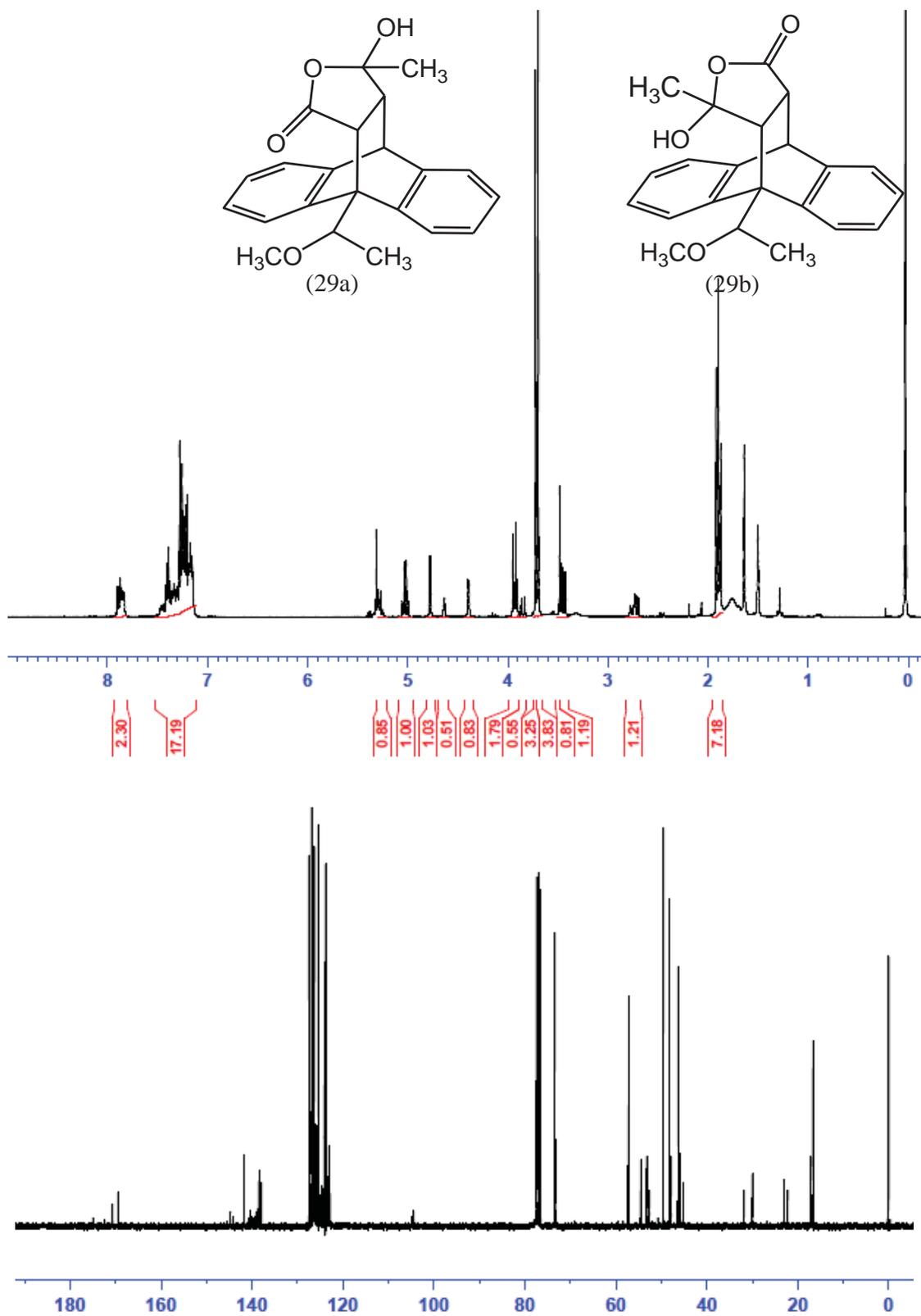


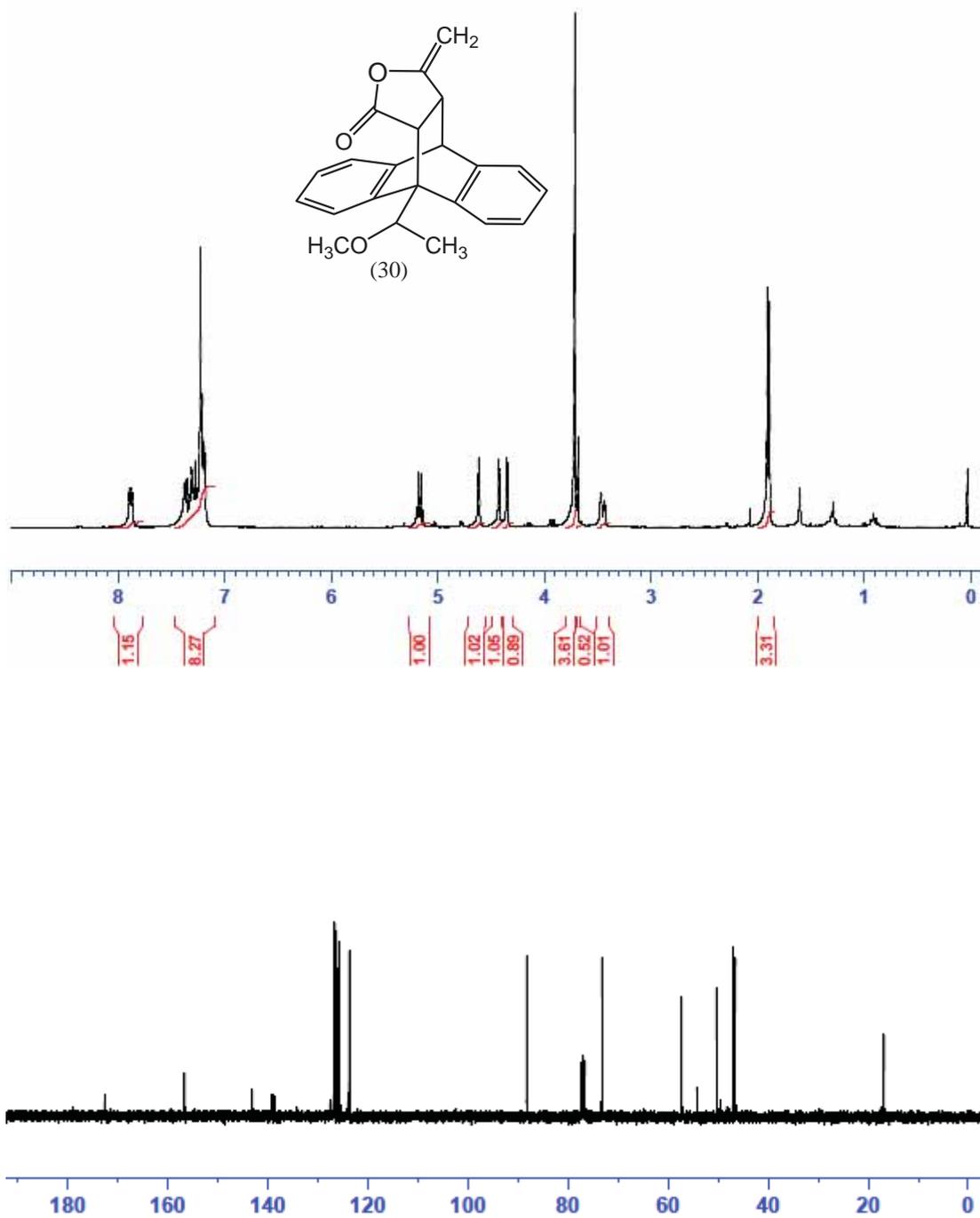


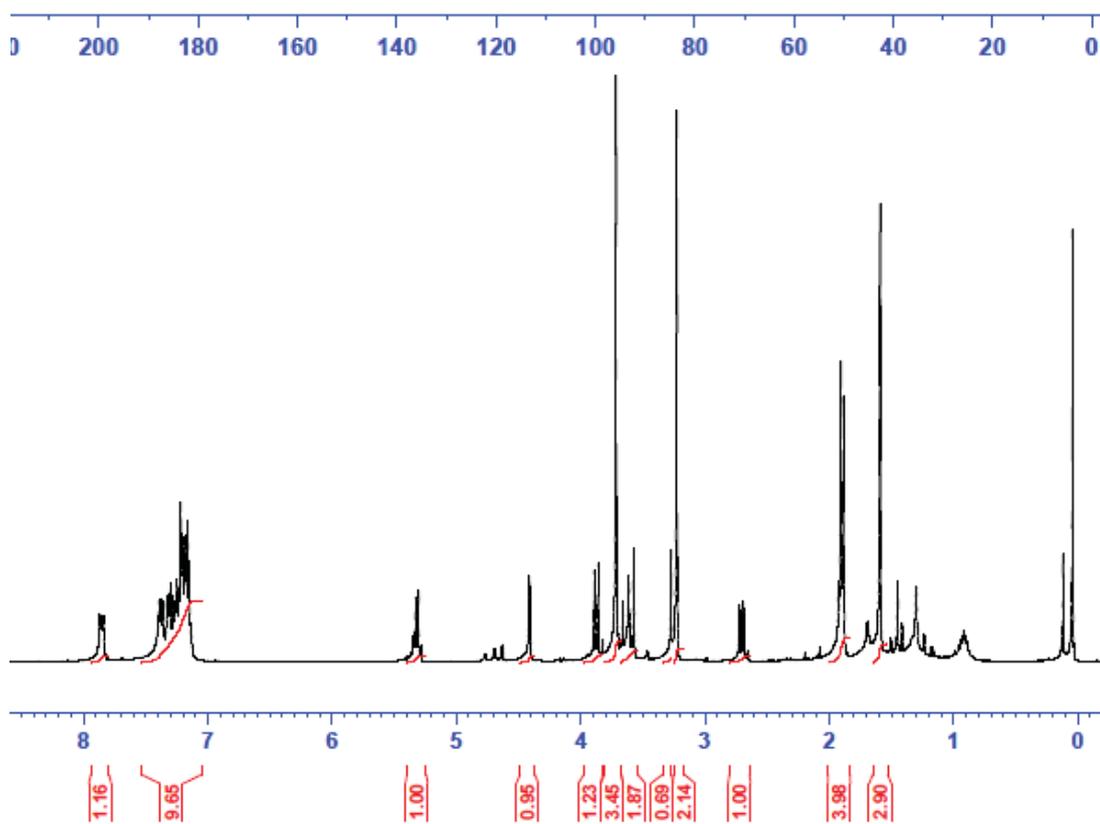
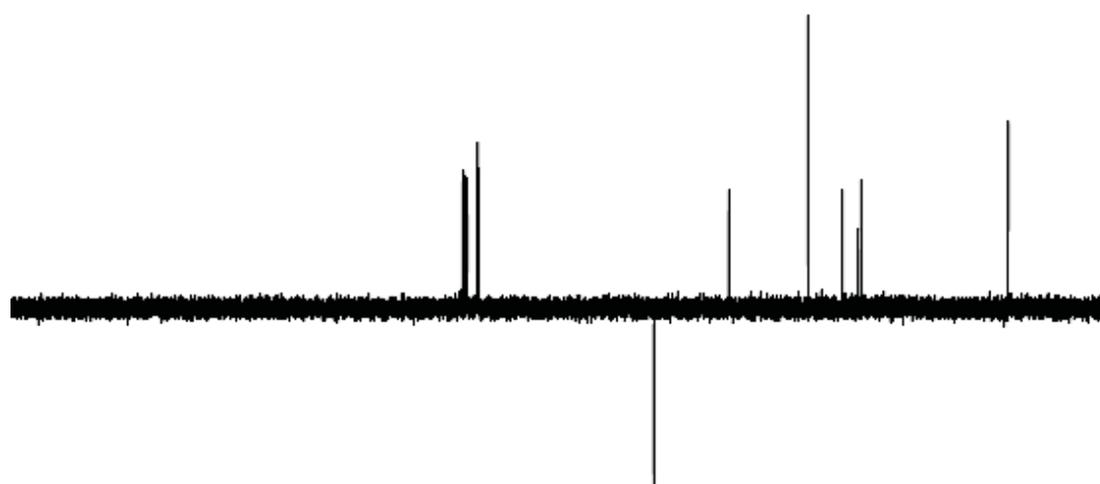


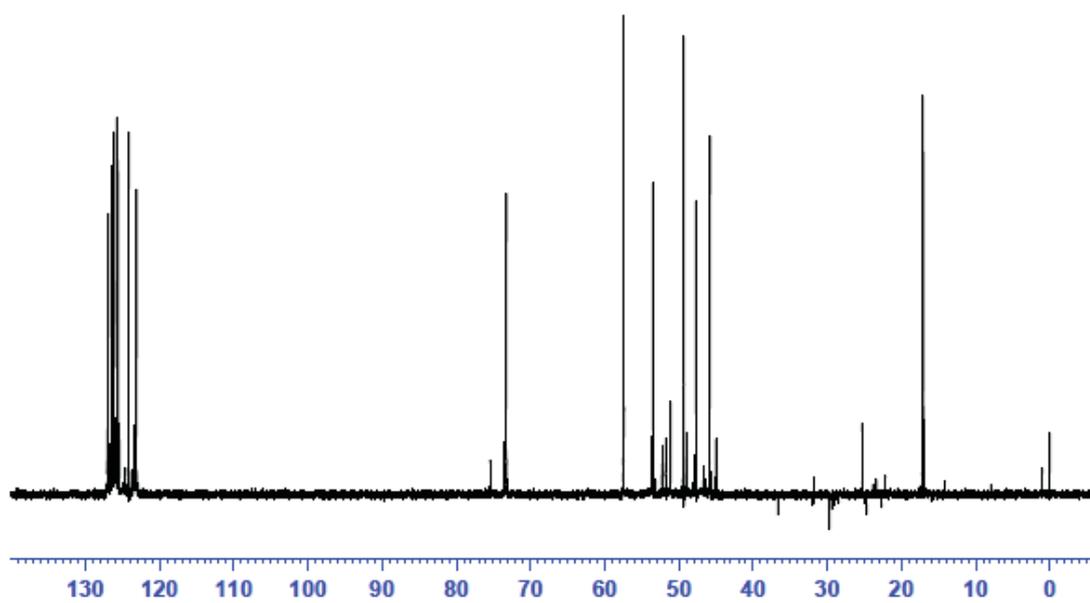
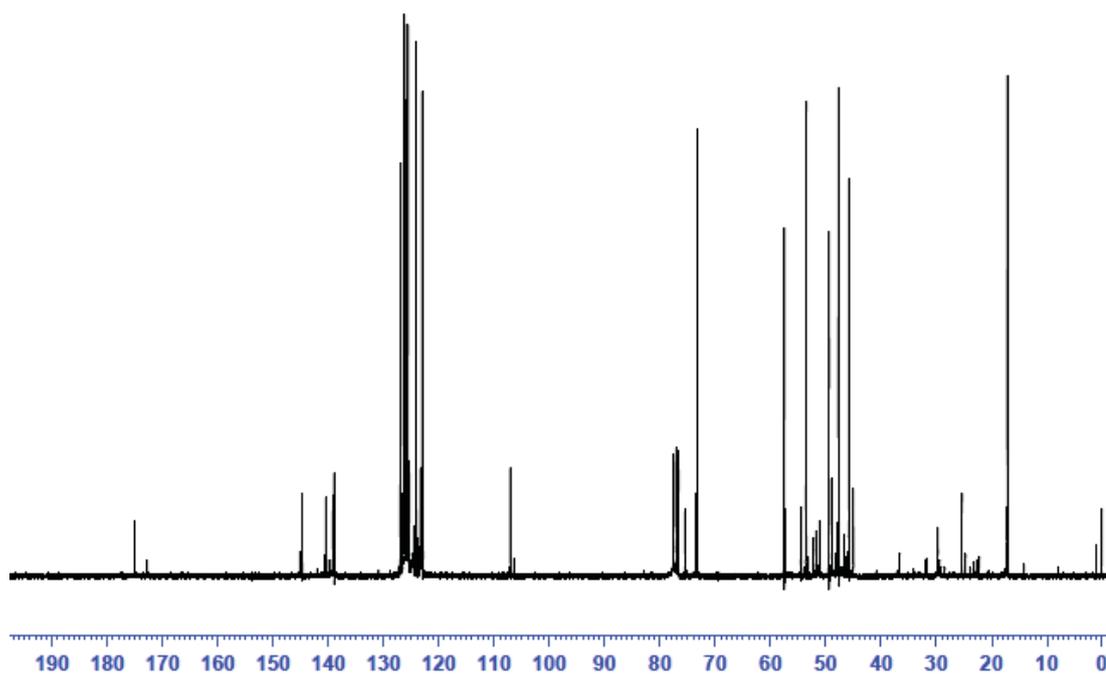


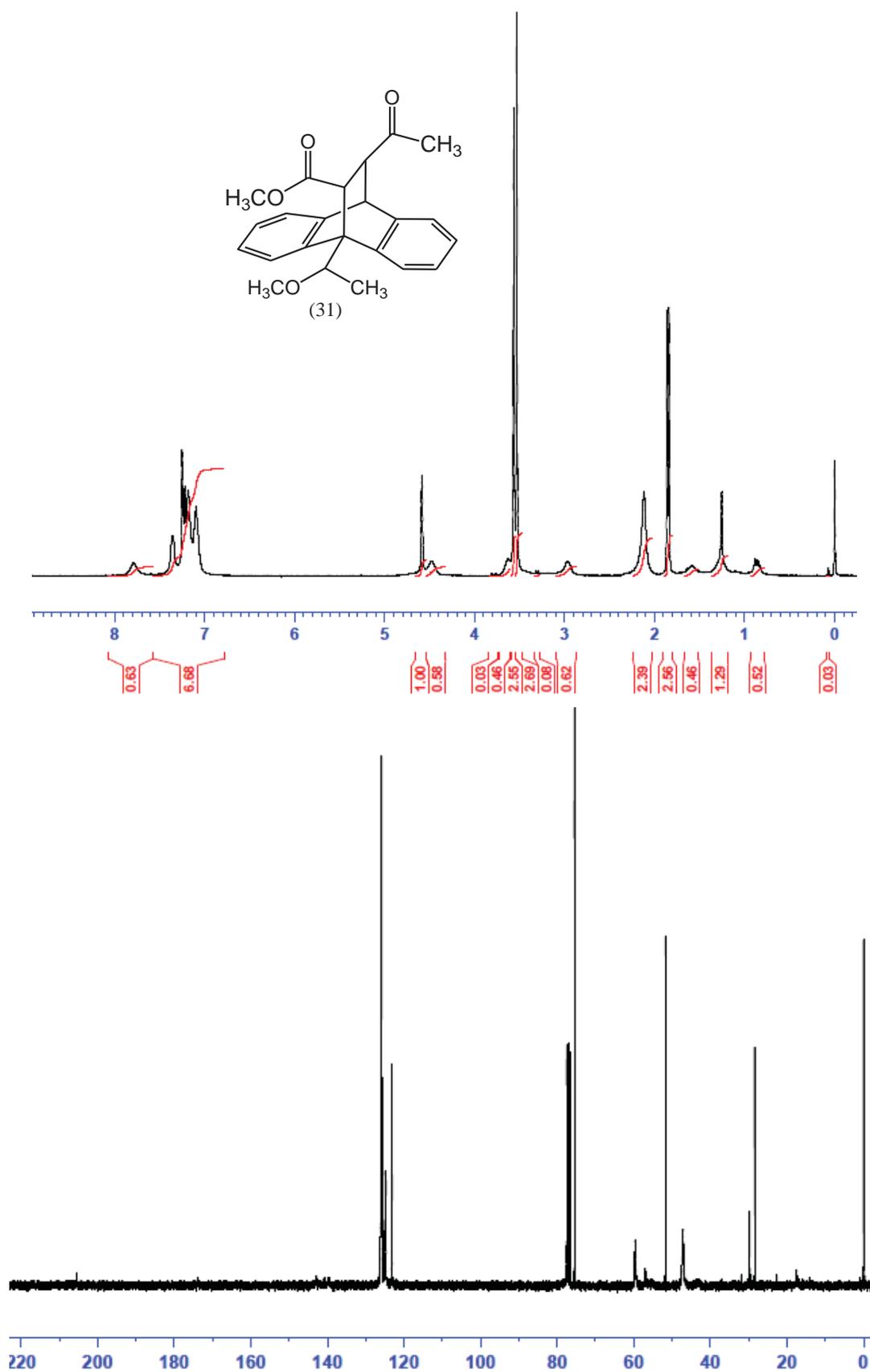


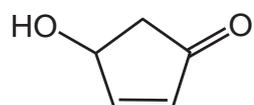




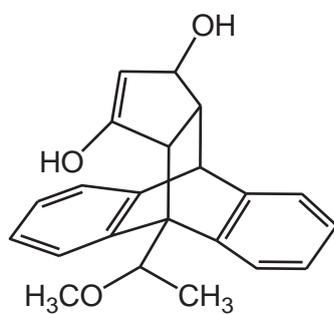
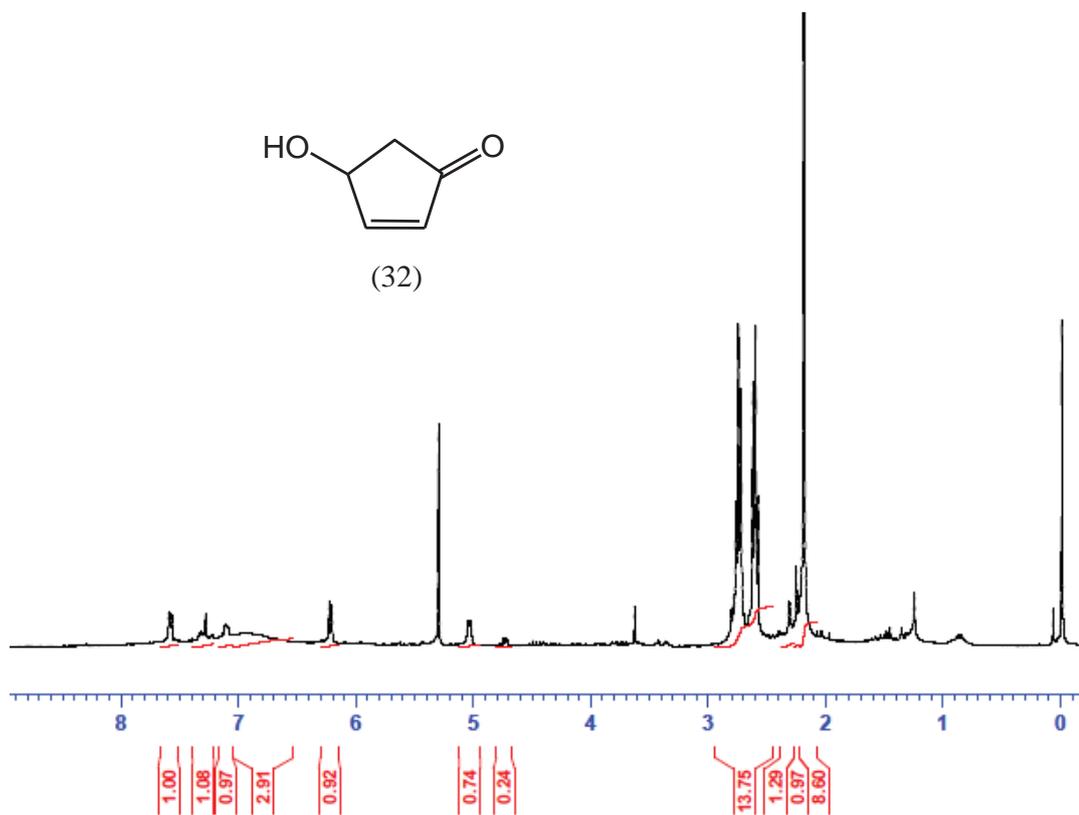




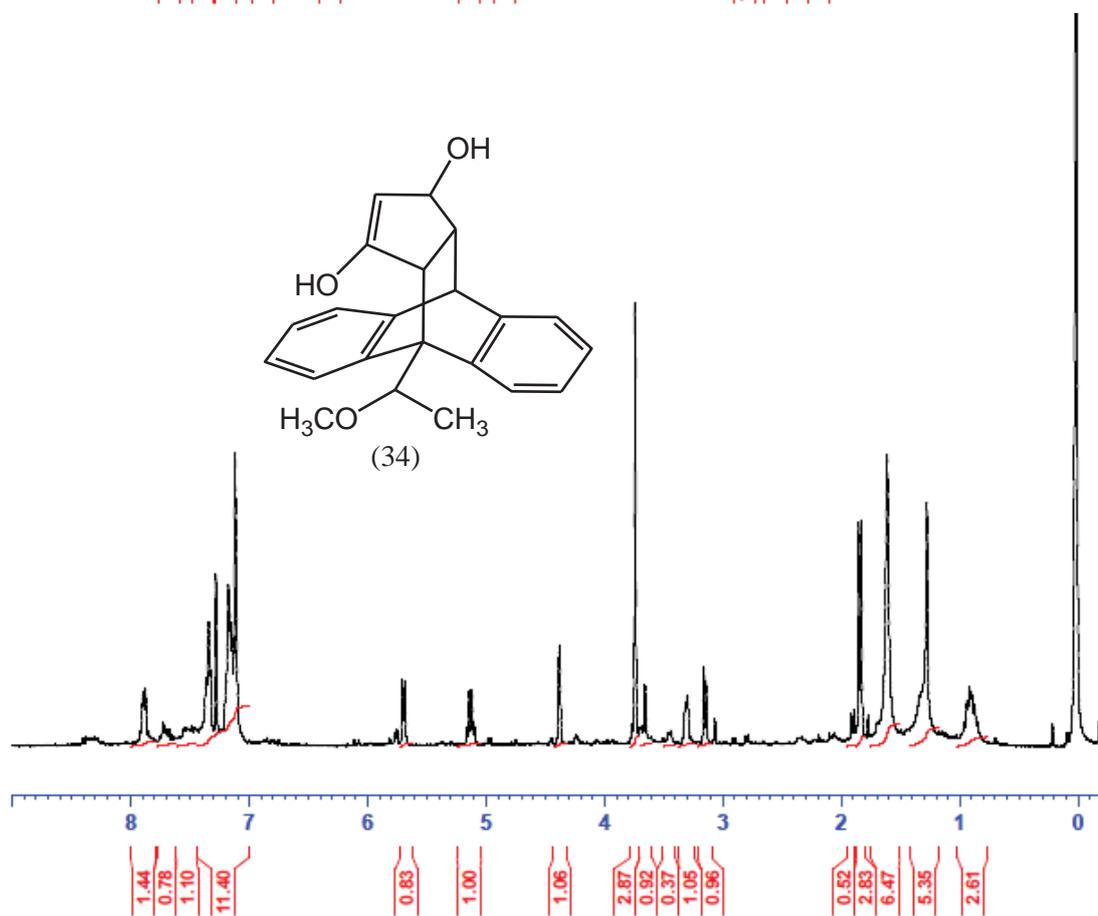


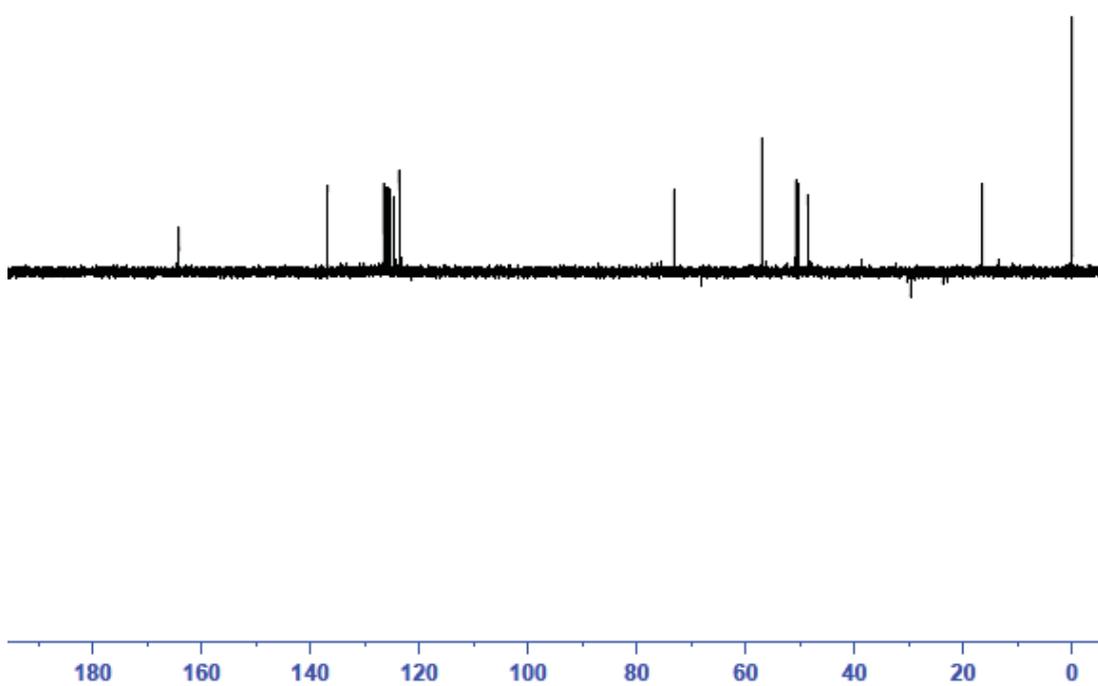
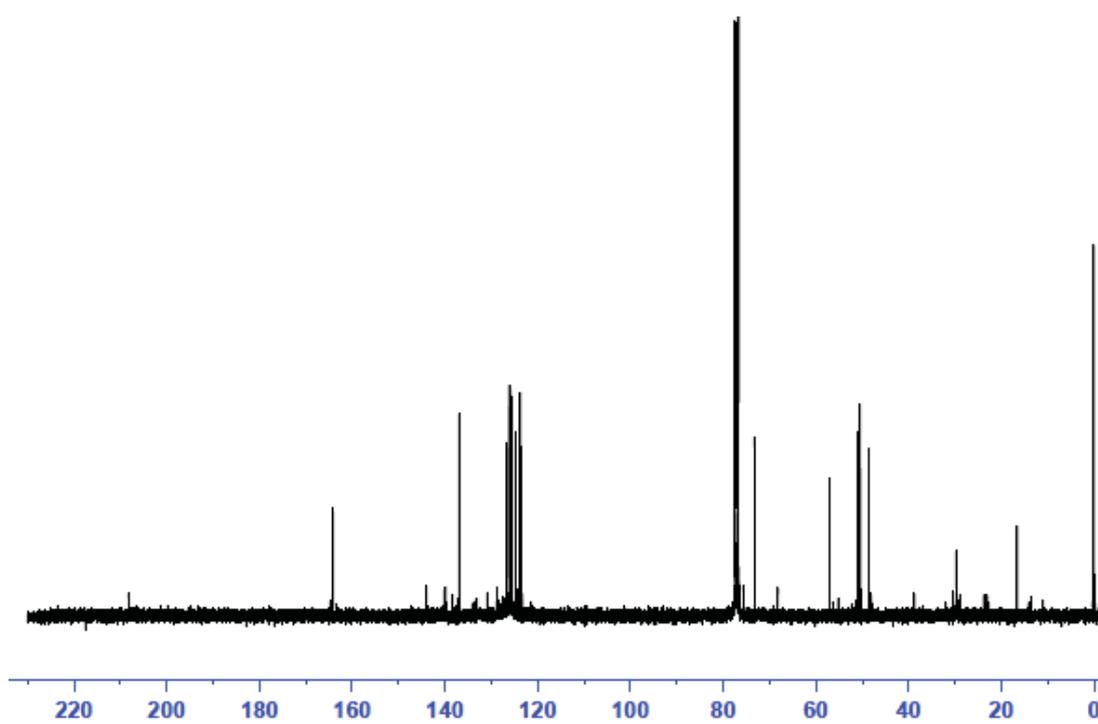


(32)



(34)





## ประวัติผู้วิจัย

ชื่อ-นามสกุล นางสาวสาวิตรี ปิติมาตร

ที่อยู่ 10 หมู่ที่ 1 ตำบลคอนลาน อำเภอฝักไห้ จังหวัดพระนครศรีอยุธยา  
13280

### ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2550 สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีวิทยาศาสตร์บัณฑิต วิชาเอกเคมี  
จากคณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร นครปฐม

พ.ศ. 2551 ศึกษาต่อระดับปริญญาโทวิทยาศาสตร์ สาขาวิชาเคมีอินทรีย์  
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

### การเสนอผลงานวิจัย

ระดับนานาชาติ

1. Pitimart, Sawittree; Phutdhawong, Waya; Phutdhawong, Weerachai. Stereoselective preparation of 4,5-[9',10']{9',10'-dihydro-9'-(2"-methoxyethyl)anthraceno}-3-hydroxycyclopentenone. Kamphaengsaen International Natural Products Symposium: The Relationship between Living Organisms and Environment, Proceeding Book, 1<sup>st</sup>, Bangkok, Thailand, October 23-24, 2010, 165-168. CODEN: 69NMVN AN 2010:1594020 CAPLUS
2. Sawittree Pitimart, Waya S. Phutdhawong, Piti Treesakul and Weerachai Phutdhawong "Studies of stereoselective Diels-Alder reaction of 9-[1-methoxyethyl]anthracene and cyclopentene-3,5-dione", Poster presentation, Pure and Applied Chemistry International Conference 2010, January 21-23, 2010, Ubonratchathani University, Ubonratchathani, Thailand.

3. Sawittree Pitimart, Waya Phutdhawong and Weerachai Phutdhawong. "An alternative route to cyclopentenone 9-(1-methoxyethyl)anthracene adducts by basic ring cleavage recyclization and Diels-Alder cycloaddition with 4-hydroxycyclopentenone." Poster presentation, The 1<sup>st</sup> Kamphaengsaen International Natural Products Symposium, October 23-24, 2010, Swissotel Le Concorde Hotel, Bangkok, Thailand.

#### ระดับประเทศ

1. Sawittree Pitimart, Waya Phutdhawong and Weerachai Phutdhawong. "Diels-Alder cycloaddition of ( $\pm$ )-9-(1-methoxyethyl)anthracene and 4-hydroxycyclopentenone.", Poster presentation, 36<sup>th</sup> Congress on Science and Technology of Thailand, October 26-28, 2010, Bangkok International Trade & Exhibition Centre (BITEC). Bangkok, Thailand.