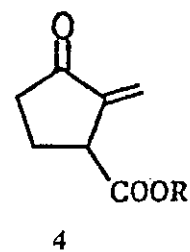
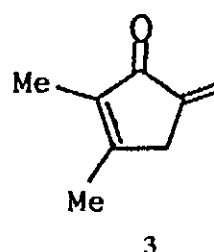
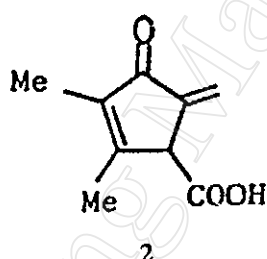
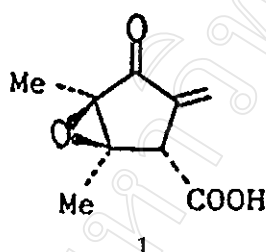


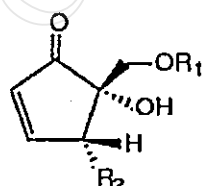
1. บทนำ

ในช่วงเวลาหลาย 10 ปีที่ผ่านมาได้มีงานวิจัยหลายฉบับรายงานการวิจัยเกี่ยวกับองค์ประกอบทางเคมีที่ได้จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ (natural products) หลายชนิด และเป็นที่น่าสนใจมากเนื่องจากว่าสารเคมีที่พบเหล่านั้นล้วนมีโครงสร้างหลักคือ α -Methylene cyclopentenone เหมือนกันนอกจากนี้สารทุกตัวที่พบล้วนให้ผลทางเภสัชวิทยาที่คล้ายกัน คือ มีสมบัติเป็นสารปฏิชีวนะ (antibiotic substances) และบางชนิดก็มีสมบัติเป็นสารต้านเนื้องอก (antitumor agents) ได้ด้วย ตัวอย่างเช่น Methylenomycin A (1)¹, Deepoxy-4,5-didehydromethylenomycin A (2)², Methylenomycin B (3)³, Sarkomycin (4a)⁴ และเอสเทอร์ของมัน (4b), Pentenomycin I-III (5a-c) และ Epimer ของมัน (5d-f)^{5,6}, Dehydropentenomycin I (6)^{6,7}, Kjellmanianone (7)^{8,9} และ Xanthrocin (8)^{10,11,12} เป็นต้น ซึ่งสารดังกล่าวทั้งหมดถูกจัดให้อยู่ในกลุ่มเดียวกันคือ กลุ่ม Cyclopentenoid



a. R=H

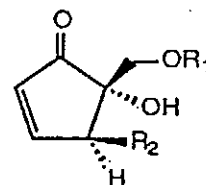
b. R=Me.



a : $R_1 = H, R_2 = OH$

b : $R_1 = H, R_2 = OAc$

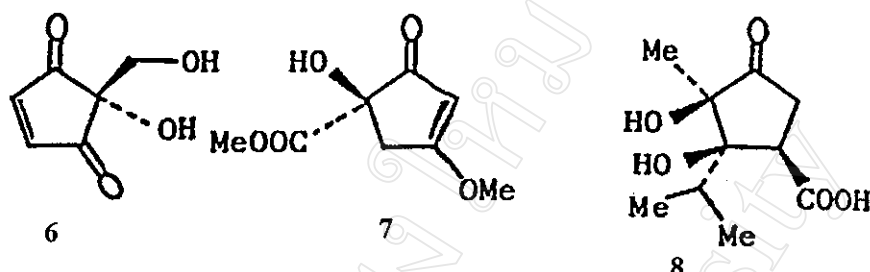
c : $R_1 = Ac, R_2 = OH$



d : $R_1 = H, R_2 = OH$

e : $R_1 = H, R_2 = OAc$

f : $R_1 = Ac, R_2 = OH$



เนื่องจากว่าสารในกลุ่มนี้มีคุณค่าทางด้านเภสัชวิทยาเป็นอย่างมาก แต่การที่จะสกัดออกมาจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติให้ได้ปริมาณมากเพียงพอการใช้ประโยชน์นั้นทำได้ยาก ดังนั้นจึงได้มีนักวิจัยหลายกลุ่มให้ความสนใจในการสังเคราะห์ให้ได้สารดังกล่าว หรือสังเคราะห์ให้ได้โครงสร้าง α -Methylene cyclopentenone ซึ่งเป็นโครงสร้างหลักของสารดังกล่าวขึ้นมาทดแทน แล้วจึงค่อยนำเอาโครงสร้างหลักที่สังเคราะห์ได้นี้ไปสังเคราะห์เป็นสารที่ต้องการต่อไป

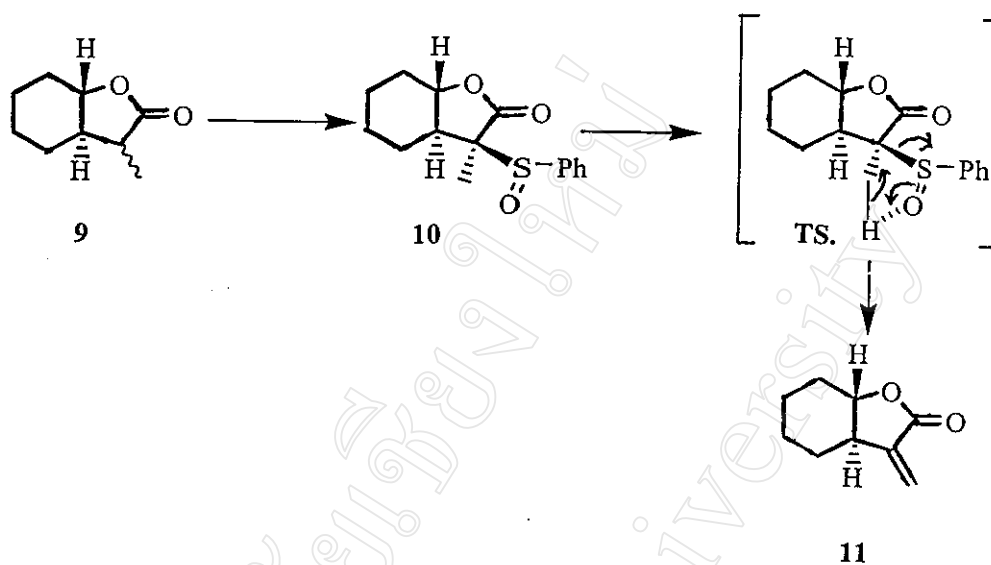
1.1 การสังเคราะห์หมู่ α -เมธิลีน (α -Methylene group) และ α -เมธิลีน ไซโคลเพนทีโนน (α -Methylene cyclopentenone)

1.1.1 การสังเคราะห์ หมู่ α -เมธิลีน (α -Methylene group)

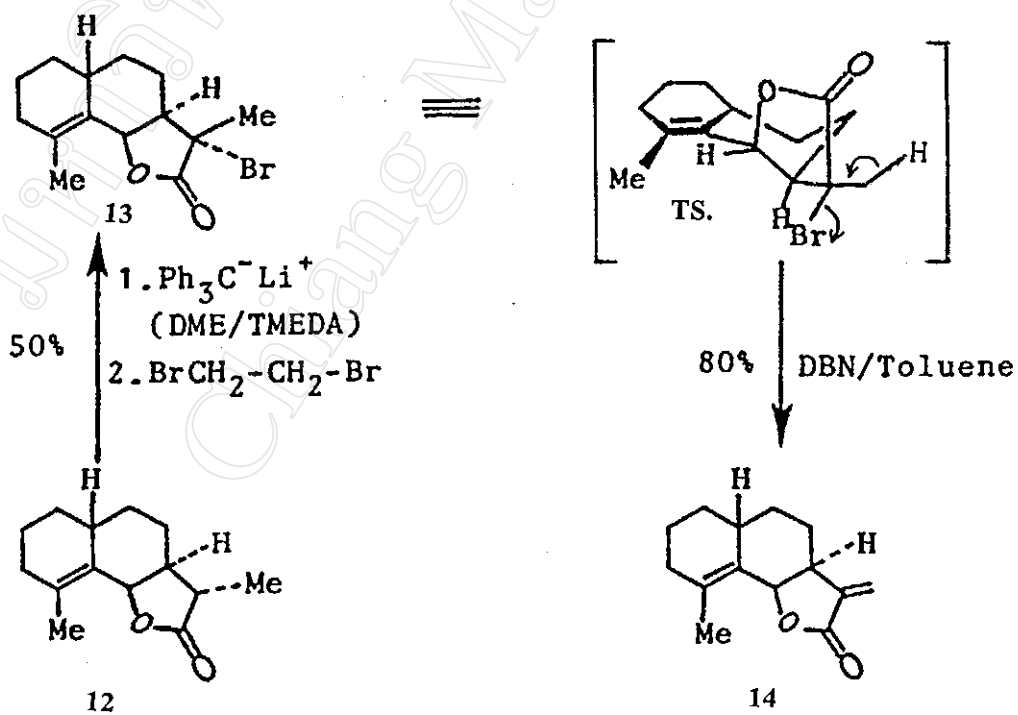
วิธีการสังเคราะห์ให้ได้หมู่ α -เมธิลีน คาร์บอนิล (α -Methylene carbonyl) สามารถสรุปตามปฏิกิริยาที่ใช้สังเคราะห์ได้ดังนี้

1. ปฏิกิริยาการขจัด (Elimination reaction)

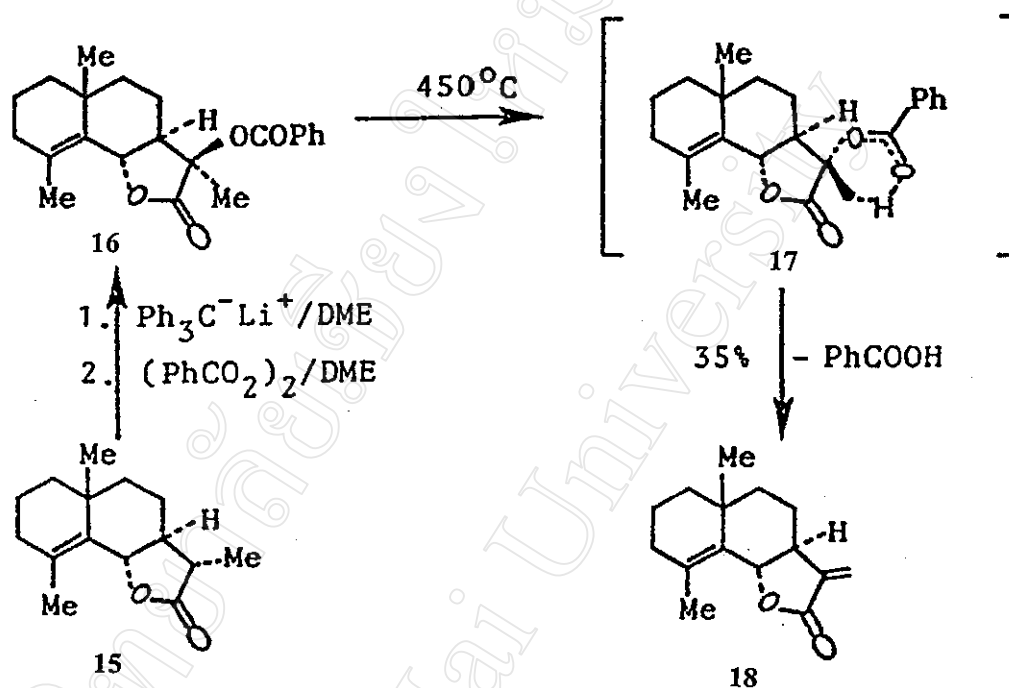
ปฏิกิริยาการขจัดเพื่อให้ได้หมู่ฟังก์ชันเป็น α -Methylene นั้นสามารถกระทำได้ 2 แนวทางคือ ใช้ปฏิกิริยา elimination ที่ตำแหน่ง α และ ปฏิกิริยา elimination ที่ตำแหน่ง β ซึ่งพบว่าถ้าปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเป็น ปฏิกิริยา elimination ที่ตำแหน่ง α หมู่ที่หลุด (leaving group; L) ออกมา คือ LH โดยที่หมู่ที่หลุดจะต้องเกาะอยู่ที่ตำแหน่ง α -Carbon นอกจากนี้ยังพบอีกว่าถ้าหมู่ที่หลุดเป็น Sulphoxide หรือ Selenoxide การขจัดโดยวิธีนี้จะมีรูปแบบ *cis*-elimination เนื่องจากการสร้างวงที่สถานะเชื่อมต่อ (cyclic transition state)^{13,14} แสดงดังแผนภาพ 1 แต่การขจัดจะมีรูปแบบเป็น *trans*-elimination เมื่อหมู่หลุดเป็น Halogen^{15,16} แสดงดังแผนภาพ 2 ในส่วนของปฏิกิริยาการขจัด Acetic acid และ Benzoic acid ออกจากโมเลกุลเพื่อให้ได้ α -Methylene lactone เป็นผลิตภัณฑ์ก็เคยมีผู้รายงานไว้แล้ว^{16,17} แสดงดังแผนภาพ 3



แผนภาพ 1

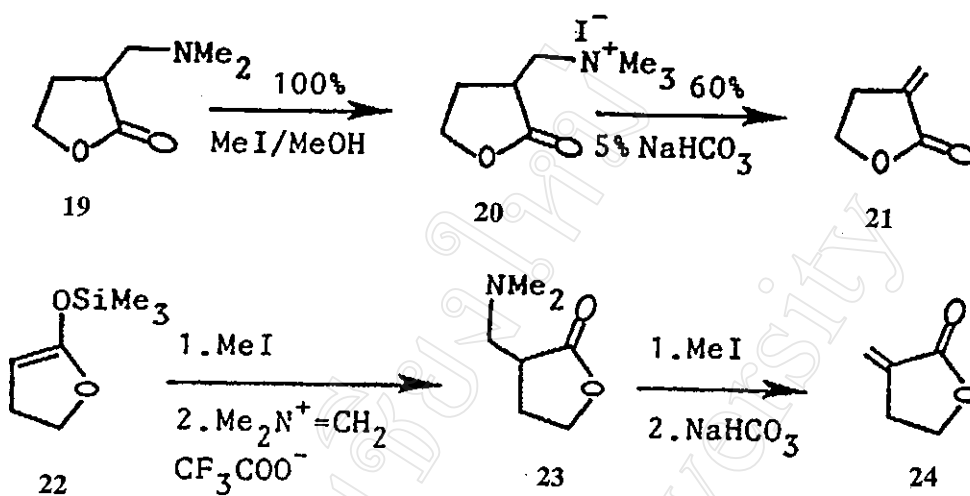


แผนภาพ 2

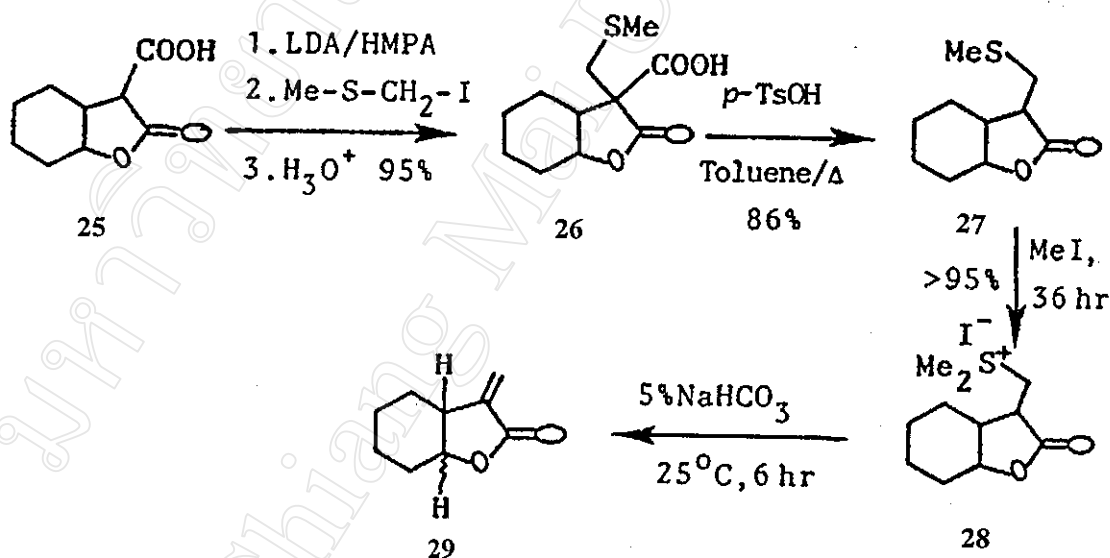


แผนภาพ 3

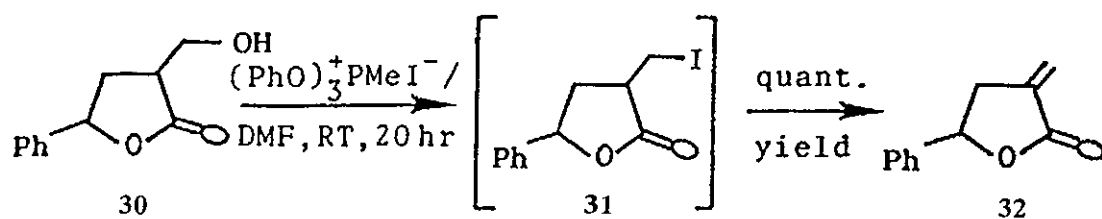
ตัวอย่างของปฏิกิริยา elimination ที่ตำแหน่ง β เพื่อให้ได้ หมู่ α -Methylene มีหลายปฏิกิริยาได้แก่ ปฏิกิริยาการขจัดเกลือแอมโมเนียม (ammonium salt elimination) แบบฮอฟแมน (Hofman elimination)^{18,19} แสดงดังแผนภาพ 4, ปฏิกิริยาการขจัดเกลือซัลโฟเนียม (sulphonium salt elimination)²⁰⁻²³ แสดงดัง แผนภาพ 5, ปฏิกิริยาการขจัดไฮโดรเจนเฮไลด์ (hydrogen halide elimination)²⁴ แสดงดังแผนภาพ 6 และปฏิกิริยา dehydration²⁵ แผนภาพ 7 นอกจากนี้ปฏิกิริยา Mannich type decarboxylative-deamination ก็ถูกนำมาใช้บ่อยในการเตรียมหมู่ α -Methylene ที่อยู่ข้างเคียงหมู่ Carbonyl^{26,29} แสดงดังแผนภาพ 8 และ 9



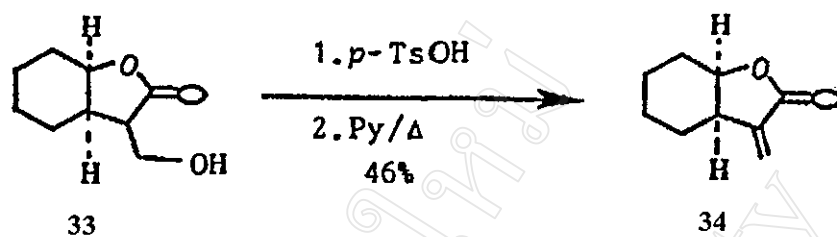
แผนภาพ 4



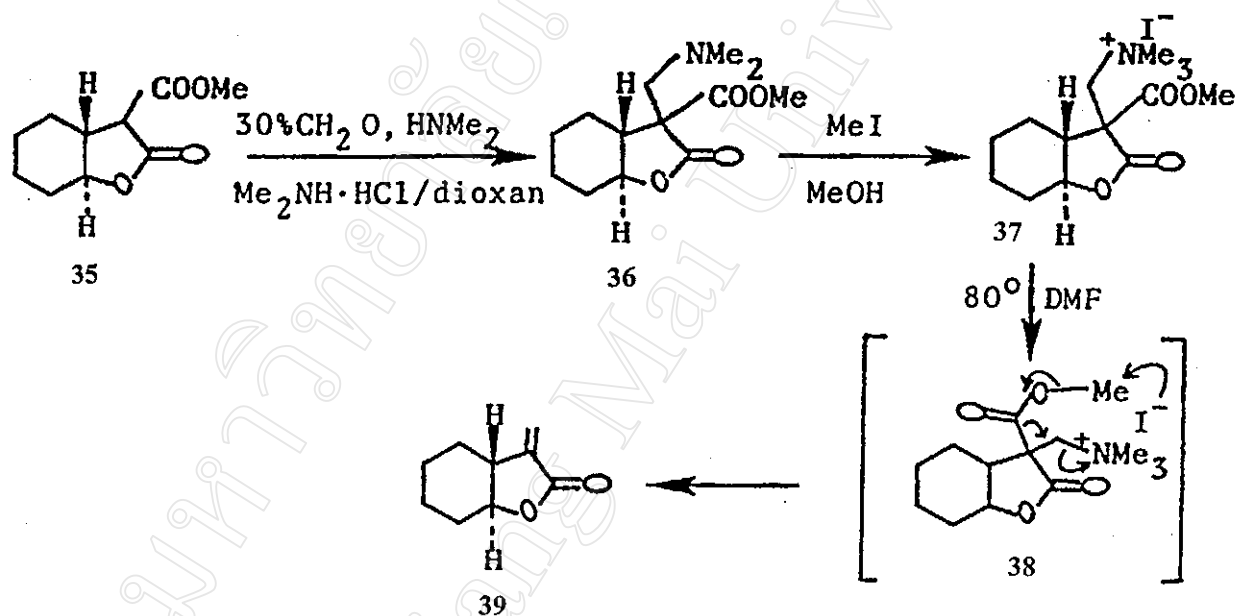
แผนภาพ 5



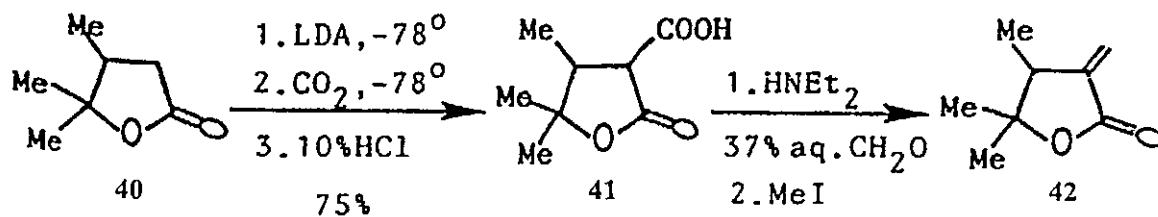
แผนภาพ 6



แผนภาพ 7



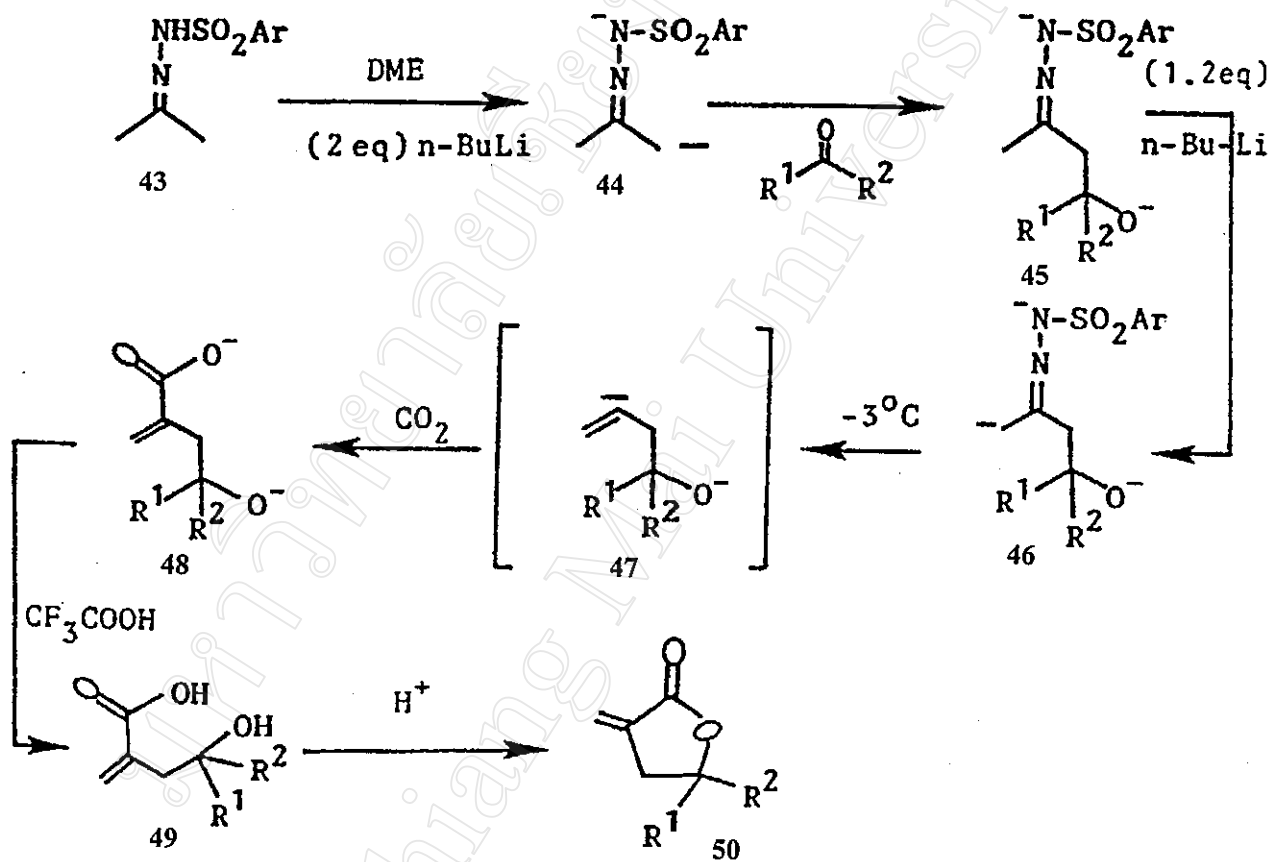
แผนภาพ 8



แผนภาพ 9

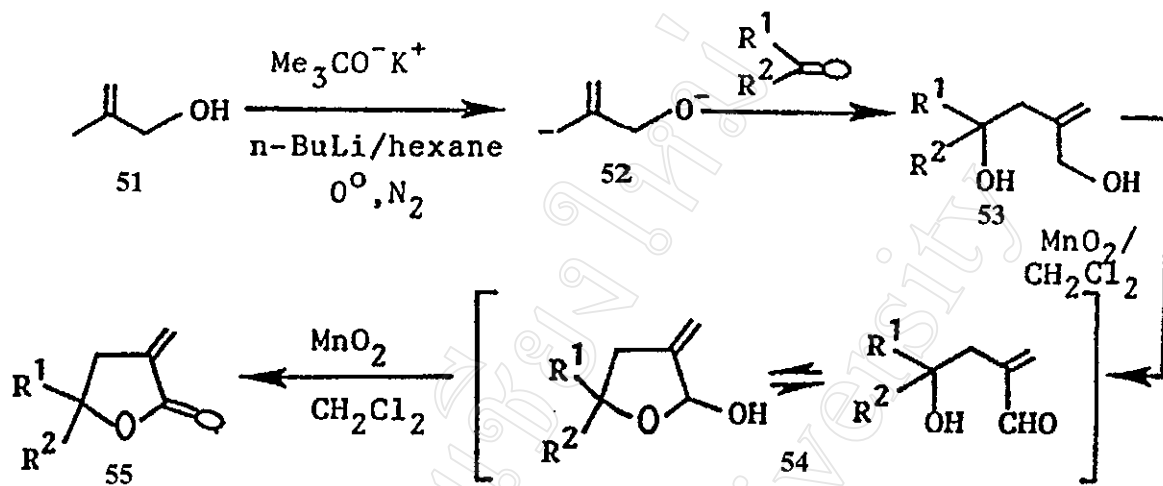
2. ปฏิกิริยาการปิดวง (Cyclization reaction)

หมู่ exo-cyclic methylene carbonyl สามารถเตรียมโดยใช้ปฏิกิริยา cyclization ของสารประกอบ pre-from methylene ได้เช่น Barrett³⁰ ได้ใช้ปฏิกิริยา Sharpless³¹ ในการเตรียม Vinyl anion (47) และเมื่อเพิ่ม Carbondioxide เข้าไปและตามด้วยการทำให้เป็นกรดก็จะได้ Methylene lactone (50) เป็นผลิตภัณฑ์ แสดงดังแผนภาพ 10



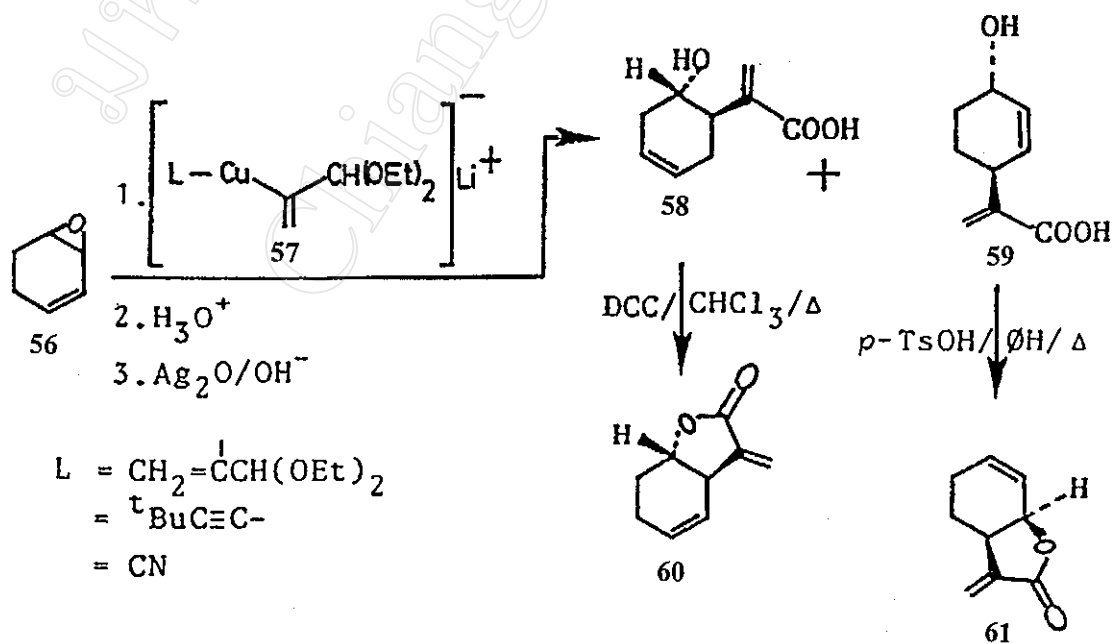
แผนภาพ 10

ปี ค.ศ. 1978 Carlson³² ใช้ปฏิกิริยา oxidation ของ Allylic alcohol โดยใช้ Manganese dioxide ในการเตรียม 55 (แผนภาพ 11)



แผนภาพ 11

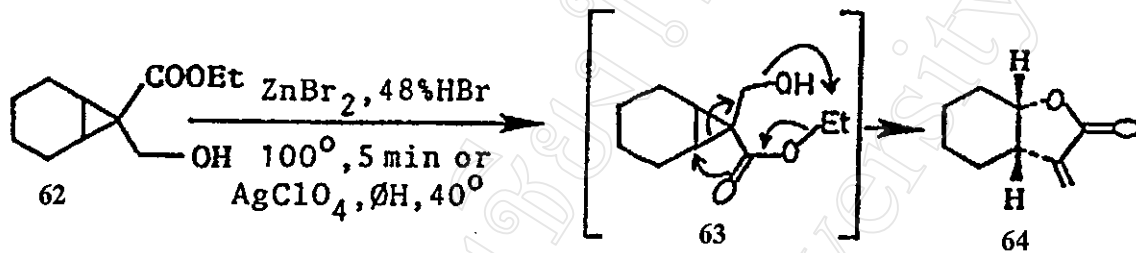
Marino และ Farina พบว่าปฏิกิริยาของ 1,1-Diethoxy-2-propenyl cuprates (57) กับ 3,4-Epoxycyclo alkenes (56) ให้ผลิตภัณฑ์ที่มีความจำเพาะทางสเตอริโอ (stereospecificity) สูง³³ แสดงดังแผนภาพ 12



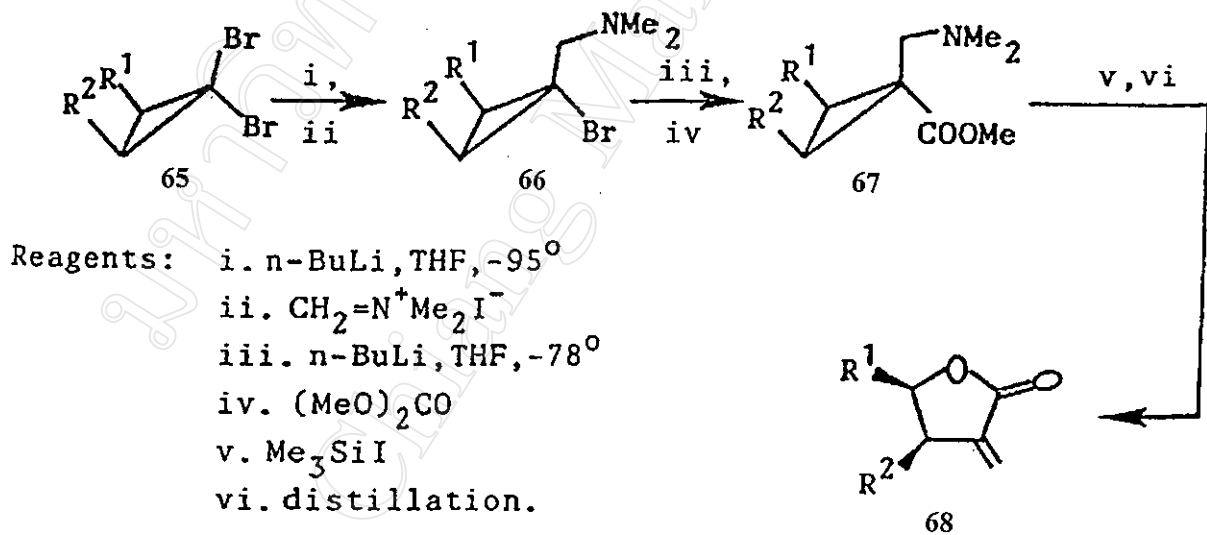
แผนภาพ 12

3. ปฏิกริยาการจัดตัวใหม่ของโมเลกุล (Molecular rearrangement)

ปฏิกริยาการจัดและจัดตัวใหม่ที่เกิดขึ้นพร้อมกัน (simultaneous elimination and rearrangement) ได้ถูกนำมาใช้ในการเตรียม α -Methylene lactone (64) และ (68) โดย Hudelik³⁴ และ Hiyama³⁵ ตามลำดับ (แผนภาพ 13 และ 14)



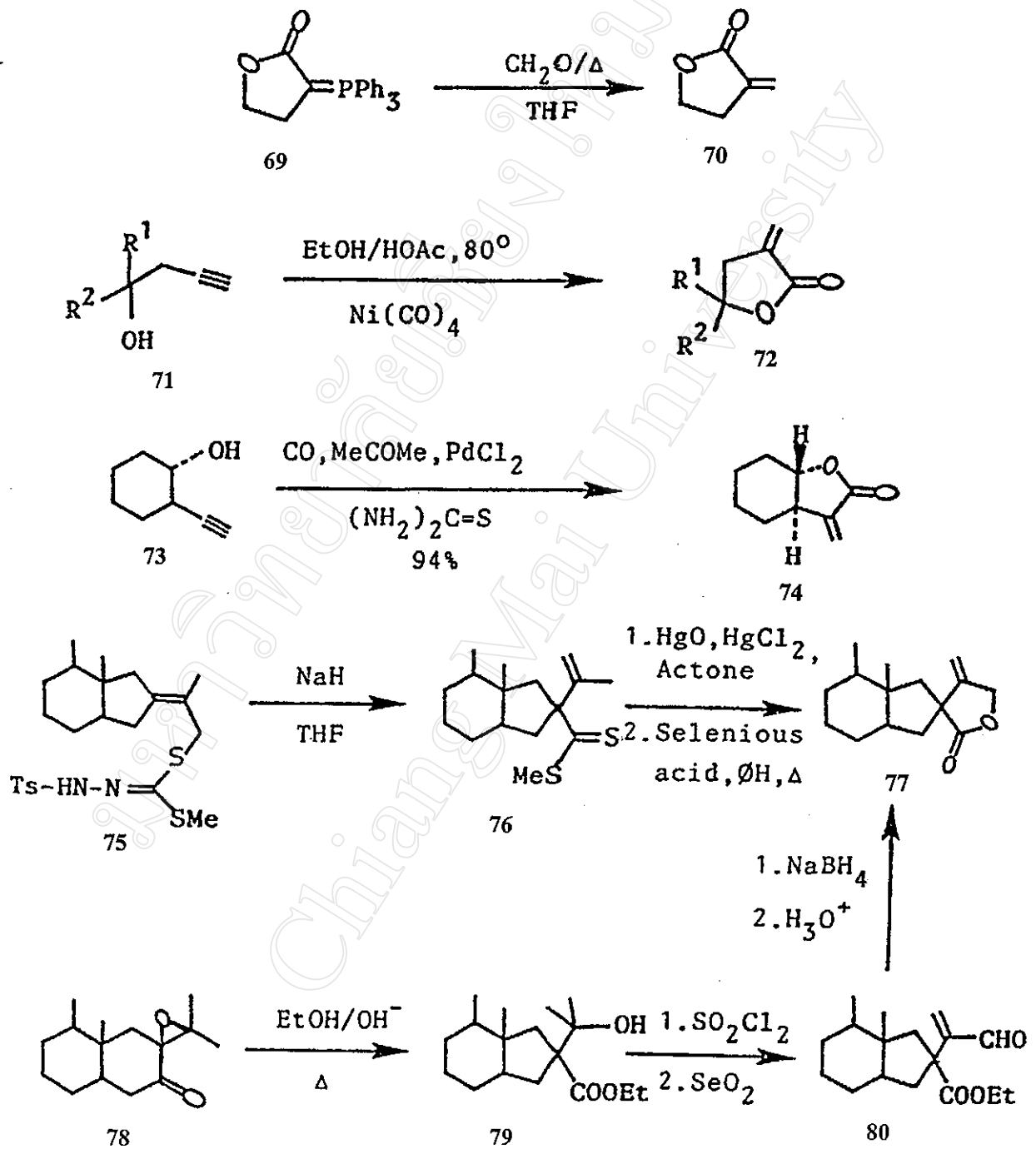
แผนภาพ 13



แผนภาพ 14

4. ปฏิกริยาอื่นๆ (Miscellaneous reaction)

สำหรับปฏิกริยาอื่นๆที่ใช้เตรียม α -Methylene carbonyl ได้แก่ ปฏิกริยาวิททิก (Wittig reaction) และปฏิกริยา insertion โดยมีเกลือของโลหะ (metal salt) เป็นตัวเร่งปฏิกริยา ซึ่งแสดงดังแผนภาพ 15³⁶⁻⁴⁰



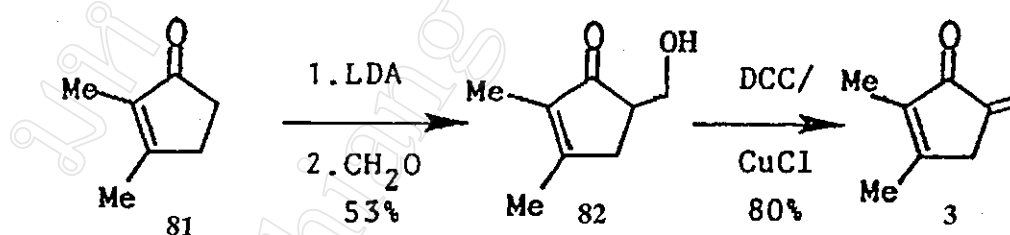
1.1.2 การสังเคราะห์ α -เมทิลีน ไซโคลเพนทีโนน (α -Methylene cyclopentenone)

หลังจากที่ได้กล่าวถึงวิธีต่างๆ ในการสังเคราะห์หมู่ α -Methylene ไปแล้ว ต่อไปนี้จะกล่าวถึง การสังเคราะห์ α -Methylene cyclopentenone ที่เป็น โครงสร้างหลักของสารหลายชนิดในกลุ่ม cyclopentenoid ซึ่งมีสมบัติเป็นสารปฏิชีวนะ

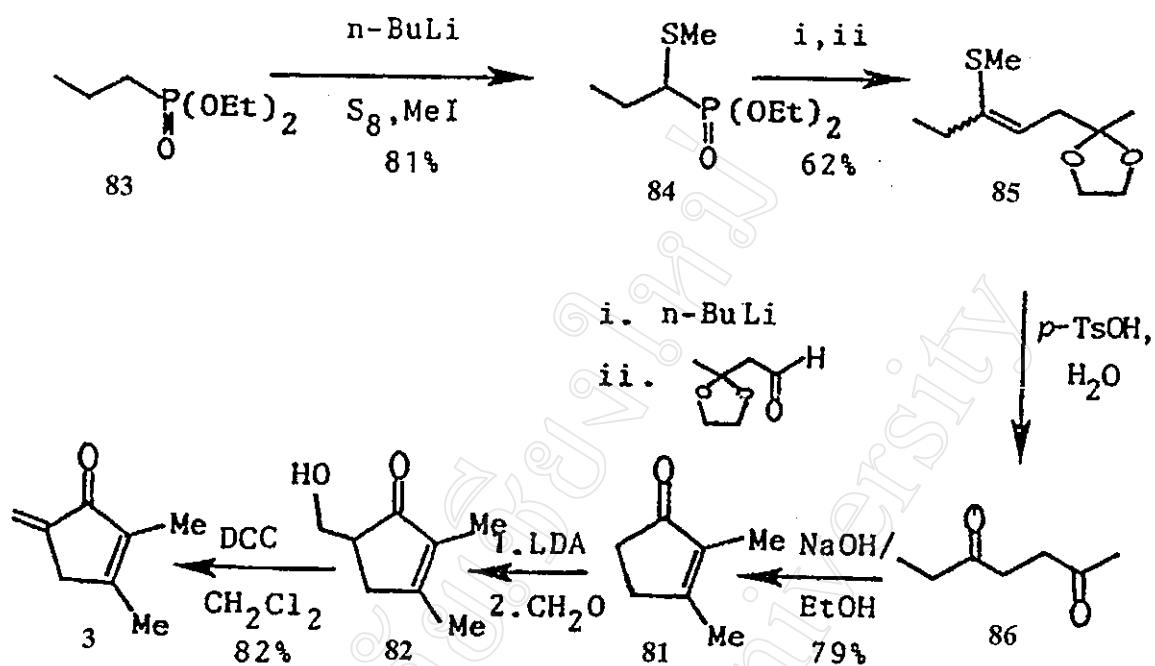
1.1.2.1. การสังเคราะห์สารในกลุ่ม เมทิลีนอมัยซิน (Methylenomycin)

สารในกลุ่ม Methylenomycin ได้แก่ Methylenomycin A (1), Methylenomycin B (3) และ Deepoxy-4,5-didehydromethylenomycin A (2) ซึ่งทั้งหมดเป็นสารปฏิชีวนะที่แยกได้จากเชื้อรากลุ่ม *Streptomyces* และมีสมบัติเป็นสารต้านแบคทีเรีย (antibacterial substances) โดยยับยั้งได้ทั้งแบคทีเรีย แกรมบวก (gram-positive bacteria) และแบคทีเรียแกรมลบ (gram-negative bacteria) ในหลอดทดลอง (*in vitro*) นอกจากนี้ยังพบอีกว่า Methylenomycin A (1) สามารถต่อต้านการเจริญเติบโตของเนื้องอก (antitumor agent) ได้เช่นเดียวกับ Sarkomycin (4a)^{1,4}

Jernow⁴¹ สังเคราะห์ Methylenomycin B (3) โดยใช้ปฏิกิริยา dehydration ซึ่งเตรียม Dimethyl cyclopentenone (81) ขึ้นมาก่อนแล้วตามด้วยการเพิ่มหมู่ $-\text{CH}_2\text{OH}$ เข้าไปที่ตำแหน่งข้างเคียงหมู่ Carbonyl และขั้นสุดท้ายก็ใช้ปฏิกิริยา dehydration โดย DCC/CuCl (แผนภาพ 16) ในปี 1982 Mikolajczyk⁴² ก็ได้เตรียมสาร 3 ด้วยวิธีการที่คล้ายกัน แสดงดังแผนภาพ 17

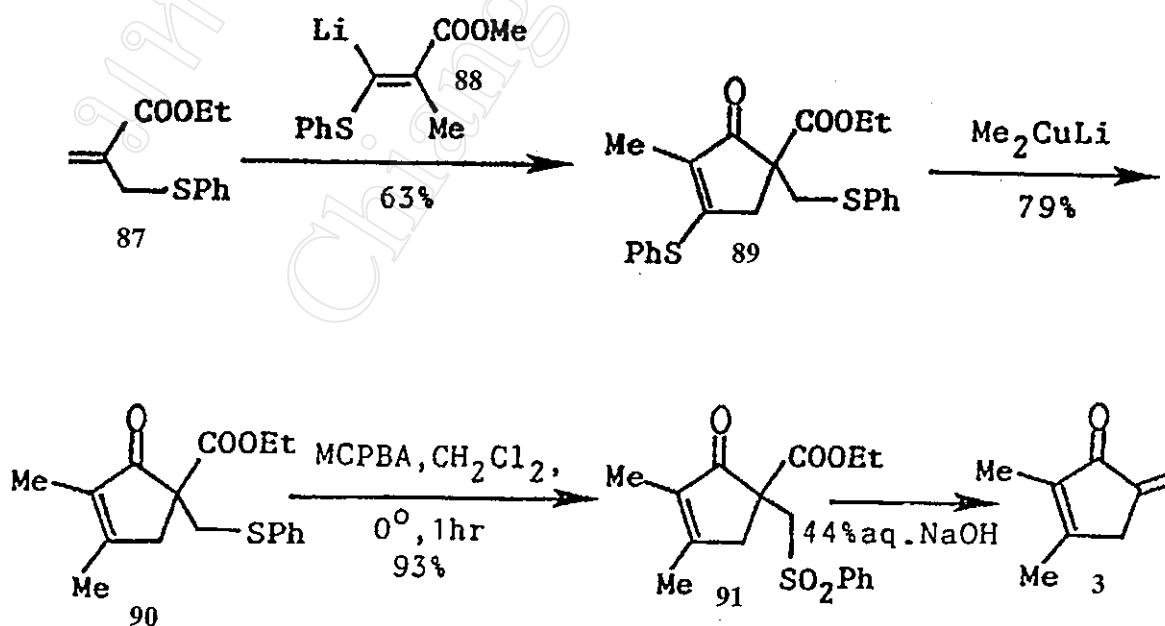


แผนภาพ 16



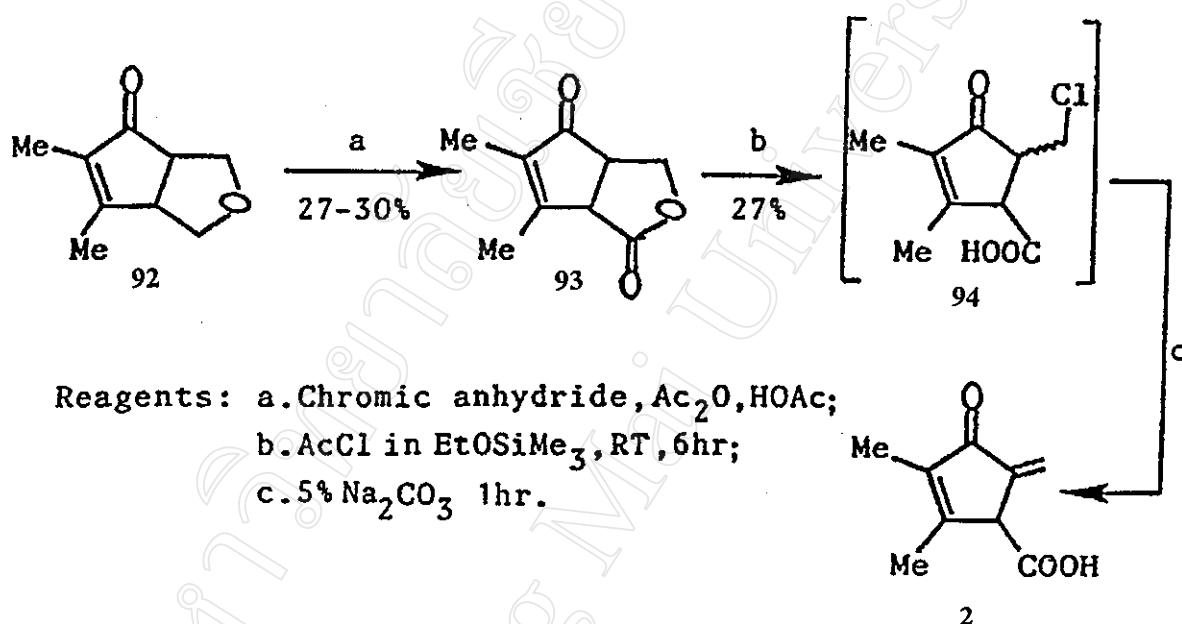
แผนภาพ 17

กลุ่มนักวิจัยชาวญี่ปุ่น⁴³ ได้ใช้วิธีการที่ซับซ้อนในการเตรียม Methyleneomycin B (3) โดยเริ่มต้นจาก Sulphide acrylate (87) แล้วเปลี่ยนเป็น Cyclopentenone (89) และเมื่อทำการออกซิไดซ์ และตามด้วยปฏิกิริยา decarboxylation elimination ก็จะได้ Methyleneomycin B (3) แสดงดังแผนภาพ 18

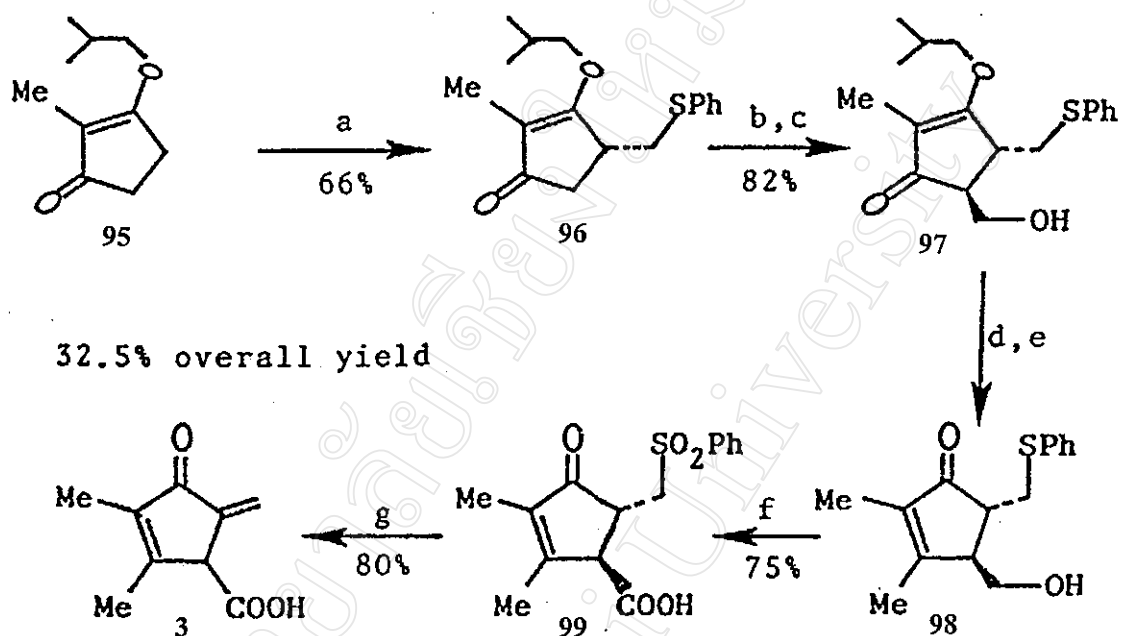


แผนภาพ 18

เมื่อพิจารณาโครงสร้างของ Deepoxy-4,5-didehydromethylenomycin A (2) จะเห็นว่ามีโครงสร้างคล้ายคลึงกับ Methylenomycin B (3) แต่แตกต่างกันตรงที่ 2 มีหมู่ Carbonyl อยู่ที่ตำแหน่งถัดจากหมู่ Methylene ซึ่งวิธีการสังเคราะห์ให้ได้ 2 มีหลากหลาย แต่ส่วนใหญ่จะมีการใช้ปฏิกิริยาการขจัดรวมด้วยเสมอ แผนภาพ 19⁴⁴ และ แผนภาพ 20⁴⁵ แสดงการสังเคราะห์ Deepoxy-4,5-didehydromethylenomycin A (2)



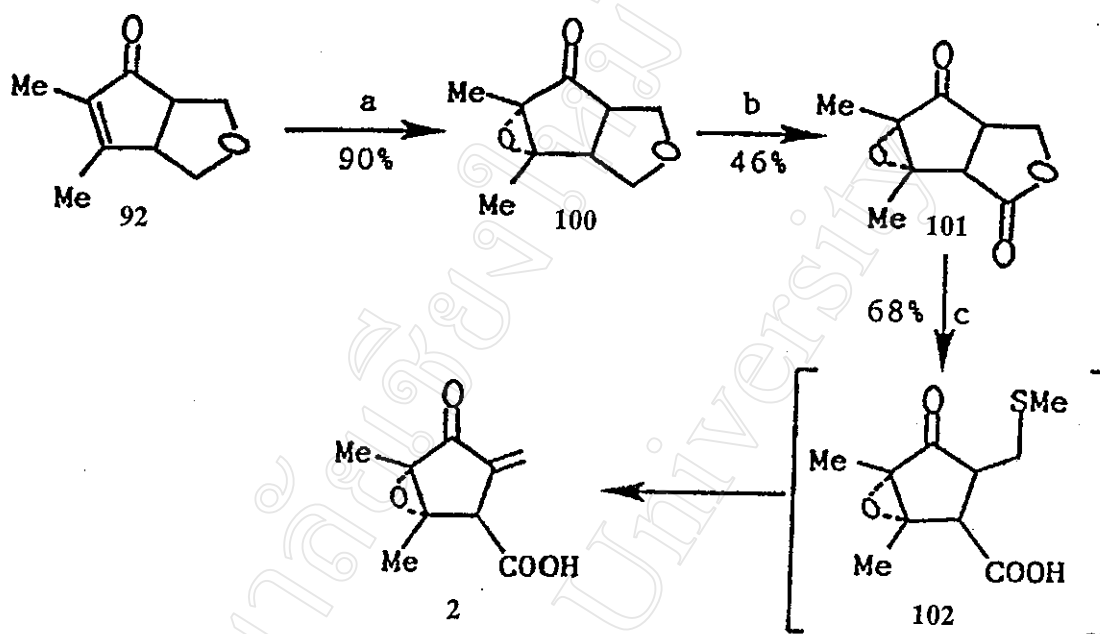
แผนภาพ 19



Reagents: a. $\text{LiN}(\text{TMS})_2/\text{THF}, -78^\circ (\text{ICH}_2\text{SPh})$; b. $\text{LDA}, -78^\circ$; c. CH_2O ; d. $\text{MeLi (3eq)}, 0^\circ, 4\text{ hr}$; e. $\text{HCl}, \text{H}_2\text{O}$; f. $\text{Jones' reagent}, 0^\circ, 3\text{ hr}$; g. $\text{NaHCO}_3 (3\text{eq}), \text{H}_2\text{O}, \Delta$.

แผนภาพ 20

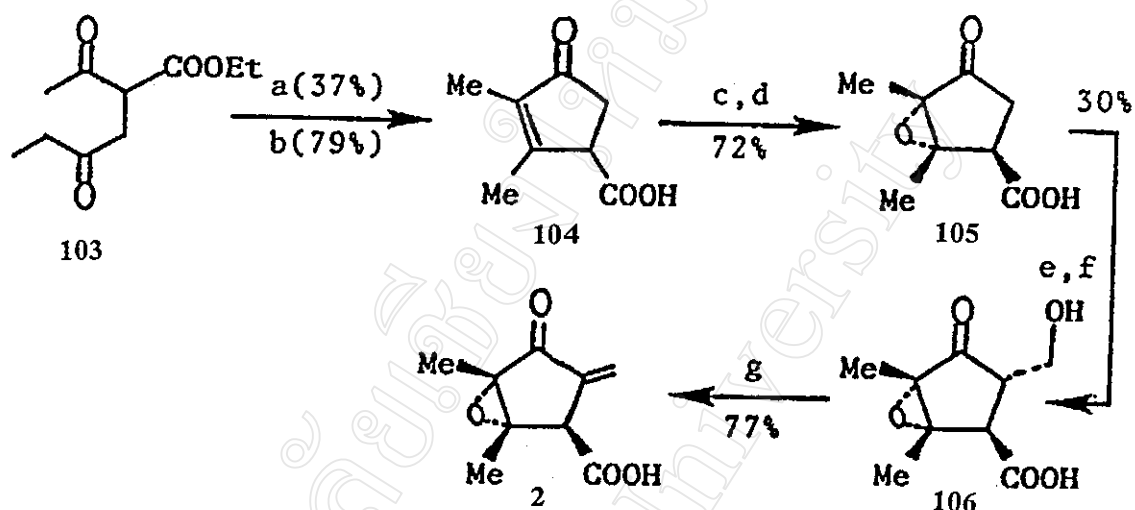
Smith^{44,46,47} ได้เสนอวิธีการสังเคราะห์ Methylenomycin A (1) ด้วยวิธีการที่คล้ายคลึงกับวิธีการที่เคยกล่าว ไปแล้วข้างต้น แสดงในแผนภาพ 21



Reagents: a. $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}/\text{MeOH}$, 18 hr
 b. $\text{RuO}_2/\text{NaIO}_4/\text{H}_2\text{O}-\text{CCl}_4$
 c. $\text{Li-S-Me}/\text{HMPA}$, RT, 4 hr.

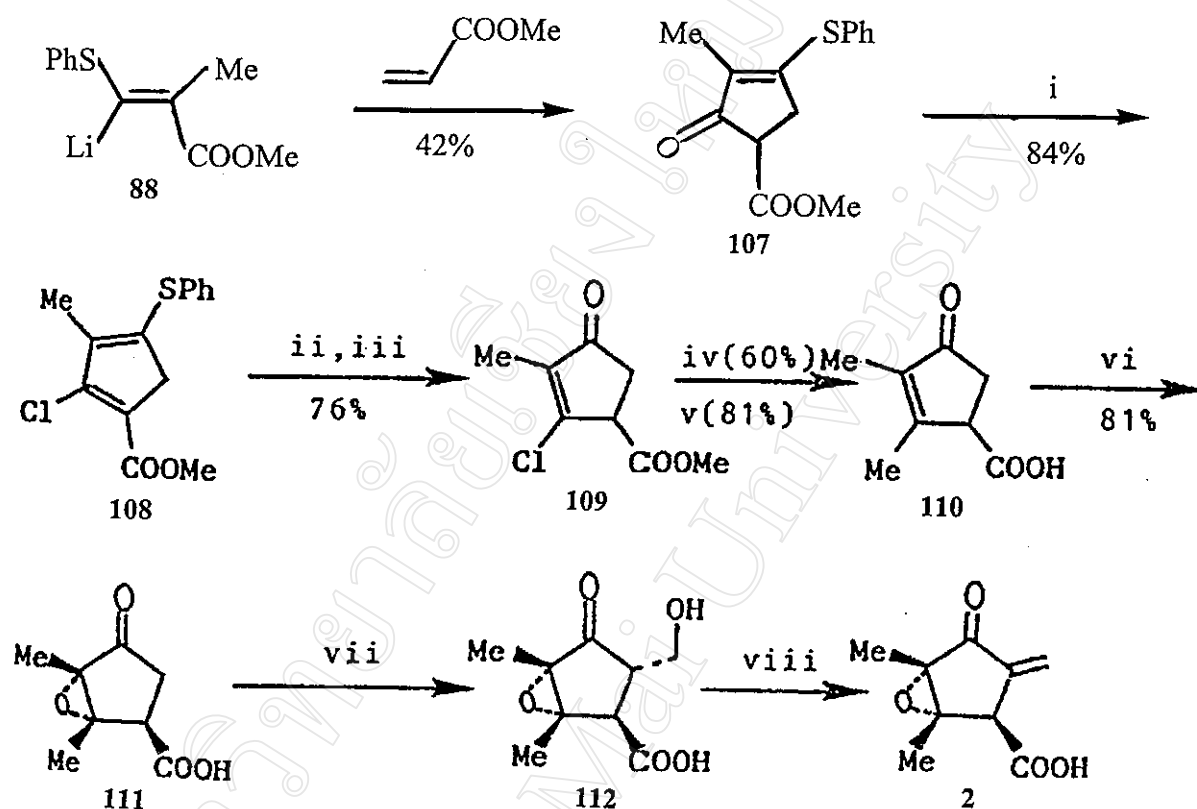
แผนภาพ 21

Jernow⁴⁸ และ Uda⁴⁹ ได้อธิบายถึงผลการทดลองจาก การศึกษาเมื่อปี 1979 และ 1981 ตามลำดับ ซึ่งทั้ง 2 คน ได้เสนอวิธีการที่น่าสนใจมากเกี่ยวกับการสังเคราะห์ Methyleneomycin A (1) กระบวนการสังเคราะห์ แสดงดังแผนภาพ 22 และ 23



Reagents:

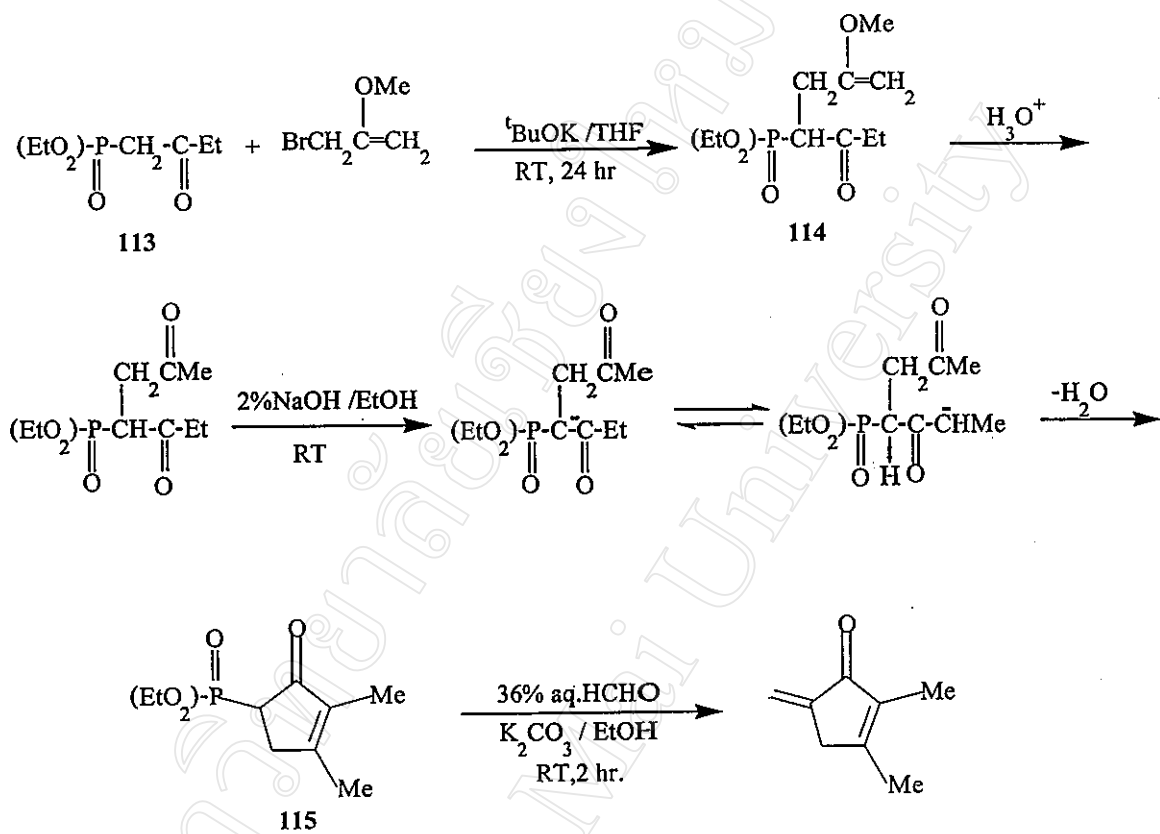
- a. NaOEt/EtOH; b. 2N NaOH;
 c. 30% H_2O_2 /Na₂CO₃/MeOH;
 d. S-(-) α -methyl-*p*-nitrobenzylamine;
 e. LDA/THF; f. CH₂O; g. HCN(CH₂)₂(OC₅H₁₁)₂



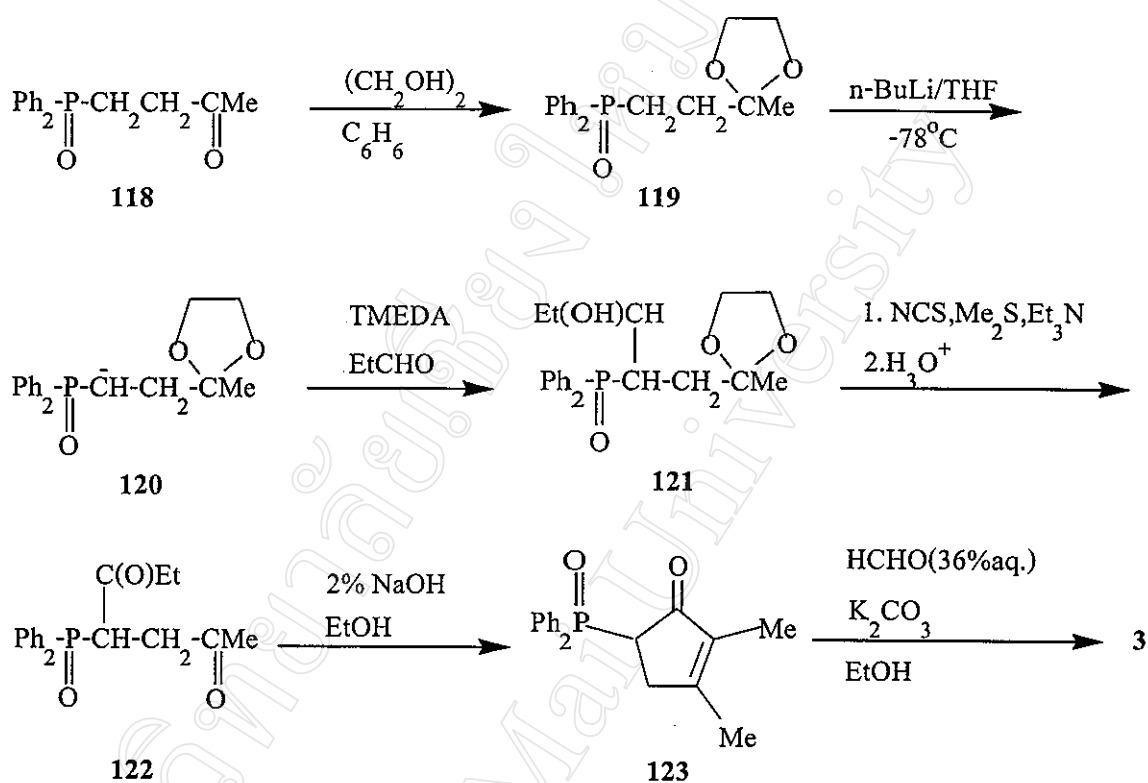
i. (3eq) $\text{PCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2, \Delta, 48 \text{ hr}$; ii. (2eq) $\text{TiCl}_4, 0^\circ, 0.5 \text{ hr}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOH}$ (1:1); iii. $\text{H}_2\text{O}, \text{RT}, 16 \text{ hr}$; iv. $\text{Me}_2\text{CuLi}, -65^\circ, 2 \text{ hr}$; v. $\text{NaOH}/\text{MeOH}, 0^\circ, 1 \text{ hr}$; vi. 30% $\text{H}_2\text{O}_2/\text{OH}^-$; vii. $\text{LDA}, \text{CH}_2\text{O}$; viii. H_3O^+ .

แผนภาพ 23

ปี 1991 Mikolajczyk⁴⁸ ได้เสนอวิธีการใหม่ 3 วิธี ในการสังเคราะห์ Methyleneomycin B (3) คือ วิธีแรกเริ่มต้นปฏิกิริยาด้วยการใช้ Diethyl-2-oxobutanephosphonate (113) แผนภาพ 24 และอีกวิธีหนึ่งคือเริ่มต้นจาก Diethyl-3-oxobutanephosphonate (116) แผนภาพ 25 และวิธีสุดท้ายเริ่มต้นด้วยการใช้ Diphenyl-(3-oxobutyl)- phosphine oxide (118) แผนภาพ 26

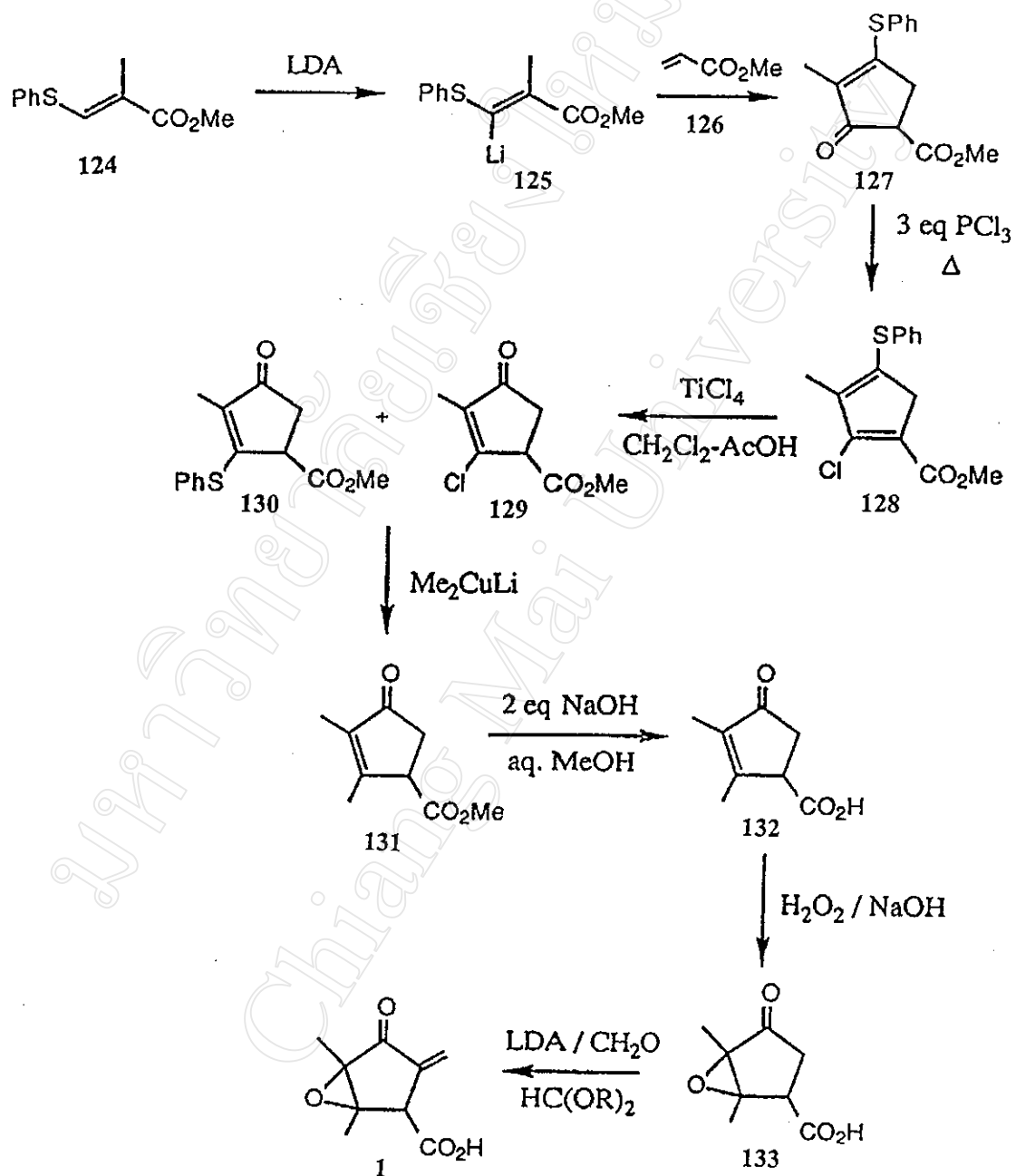


แผนภาพ 24

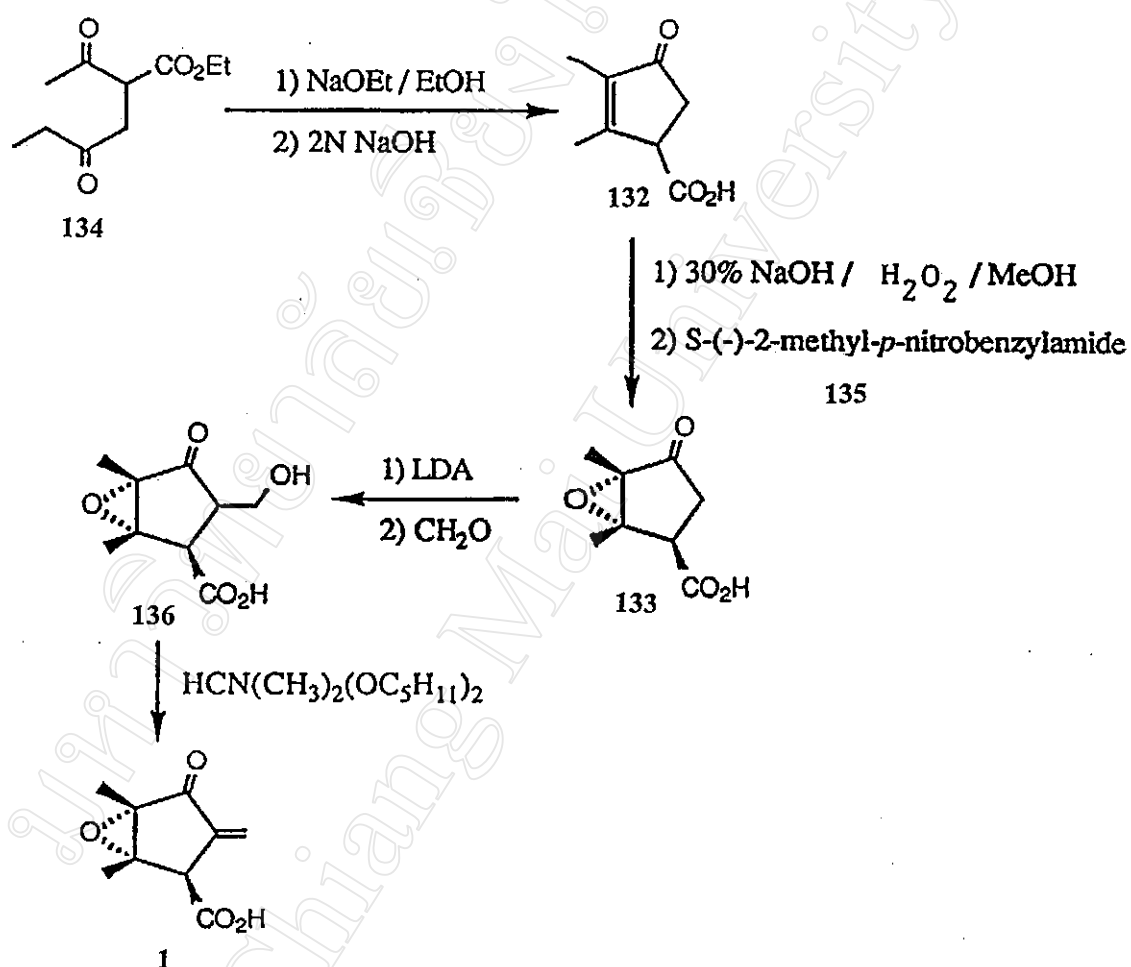


แผนภาพ 26

การสังเคราะห์ (±)-Methylenomycin A (1) โดยใช้ปฏิกิริยา cyclization ระหว่าง Vinyl-lithium (125) และ Methyl acrylate (126) ถูกเสนอโดย Takahashi และคณะ⁴⁹ แสดงดังแผนภาพ 27

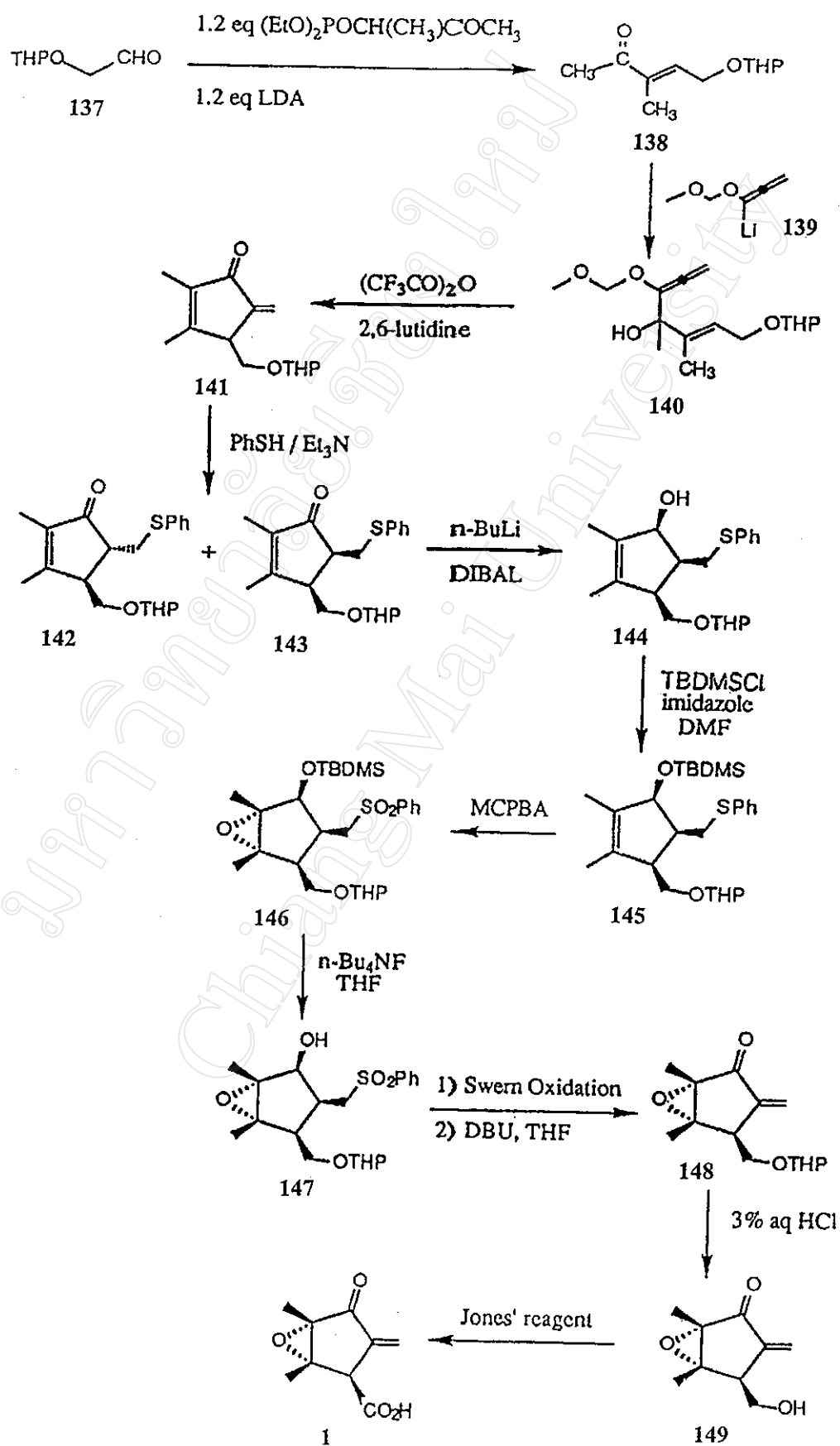


แผนภาพ 28 แสดงการสังเคราะห์ (+)-Methylenomycin A (1) โดยใช้ปฏิกิริยา condensation ของ 1,4- Diketone เสนอโดย Jernow^{50,51}

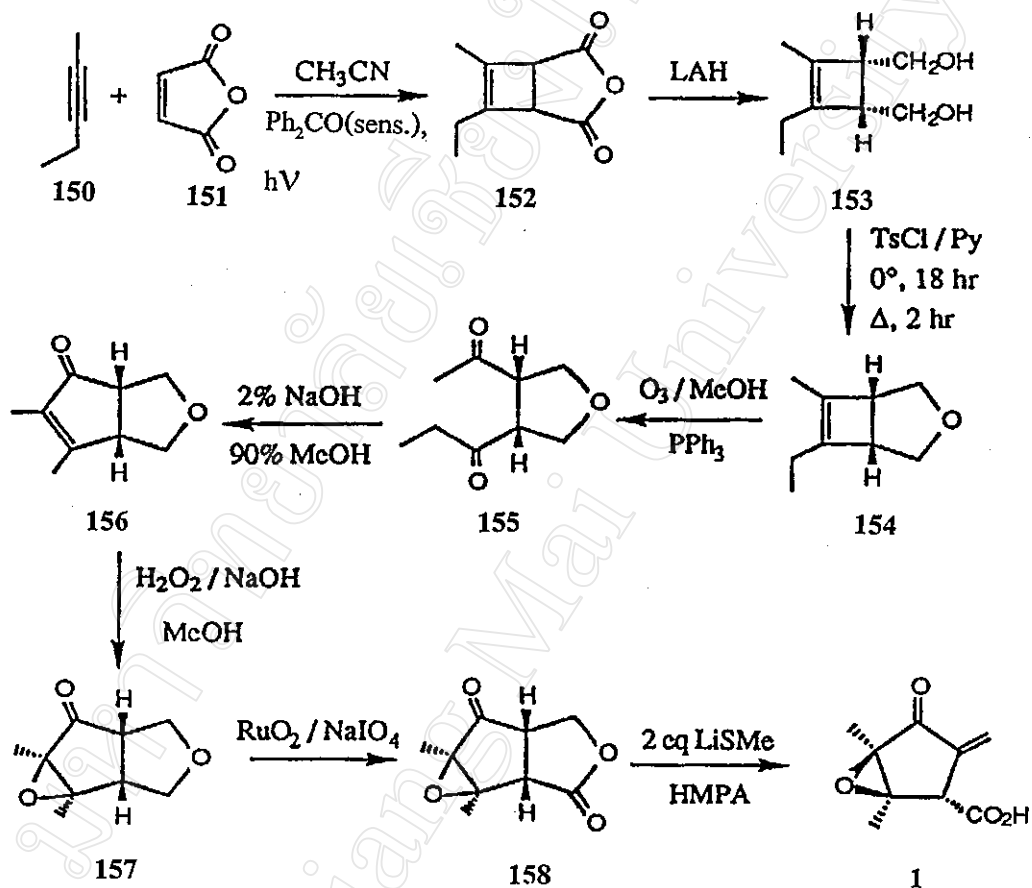


แผนภาพ 28

ปฏิกิริยา cationic cyclopentaannelation ที่เคยถูกนำมาใช้ในการสังเคราะห์ Methylenomycin A (1) แสดงดังแผนภาพ 29⁵²

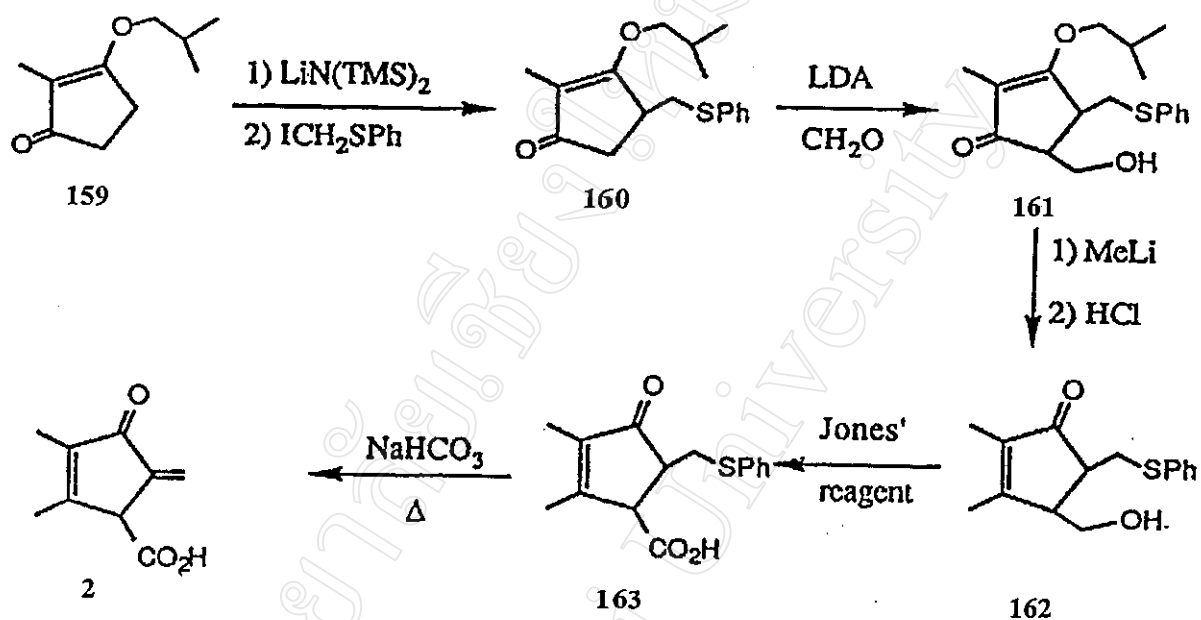


Smith⁴⁷ ได้รายงานการสังเคราะห์ Methyleneornycin A (1) โดยใช้ Cyclobutane (152) เป็นต้นแบบ แสดงดังแผนภาพ 30

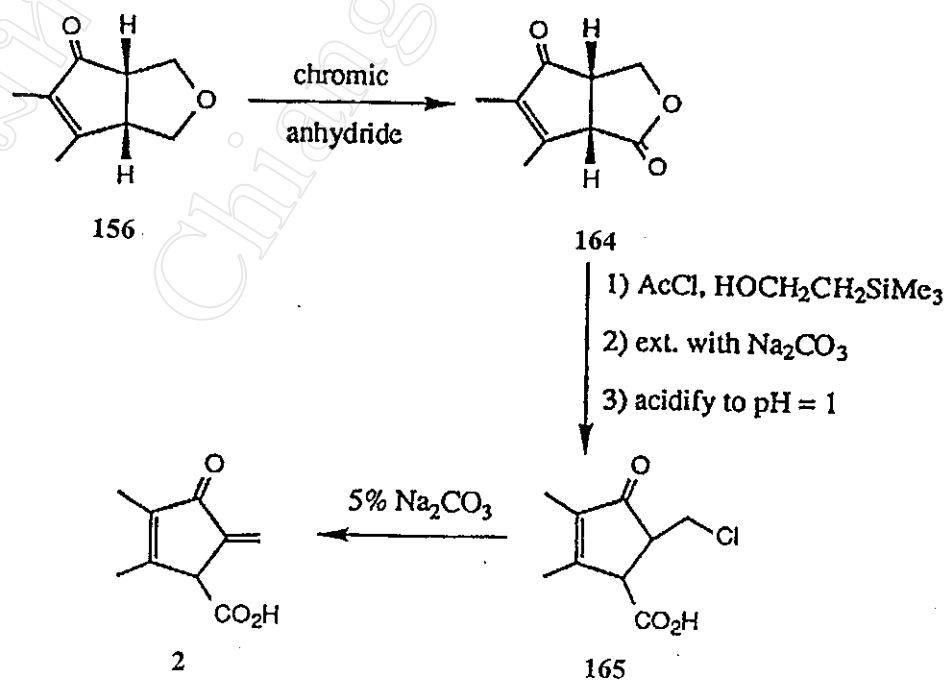


แผนภาพ 30

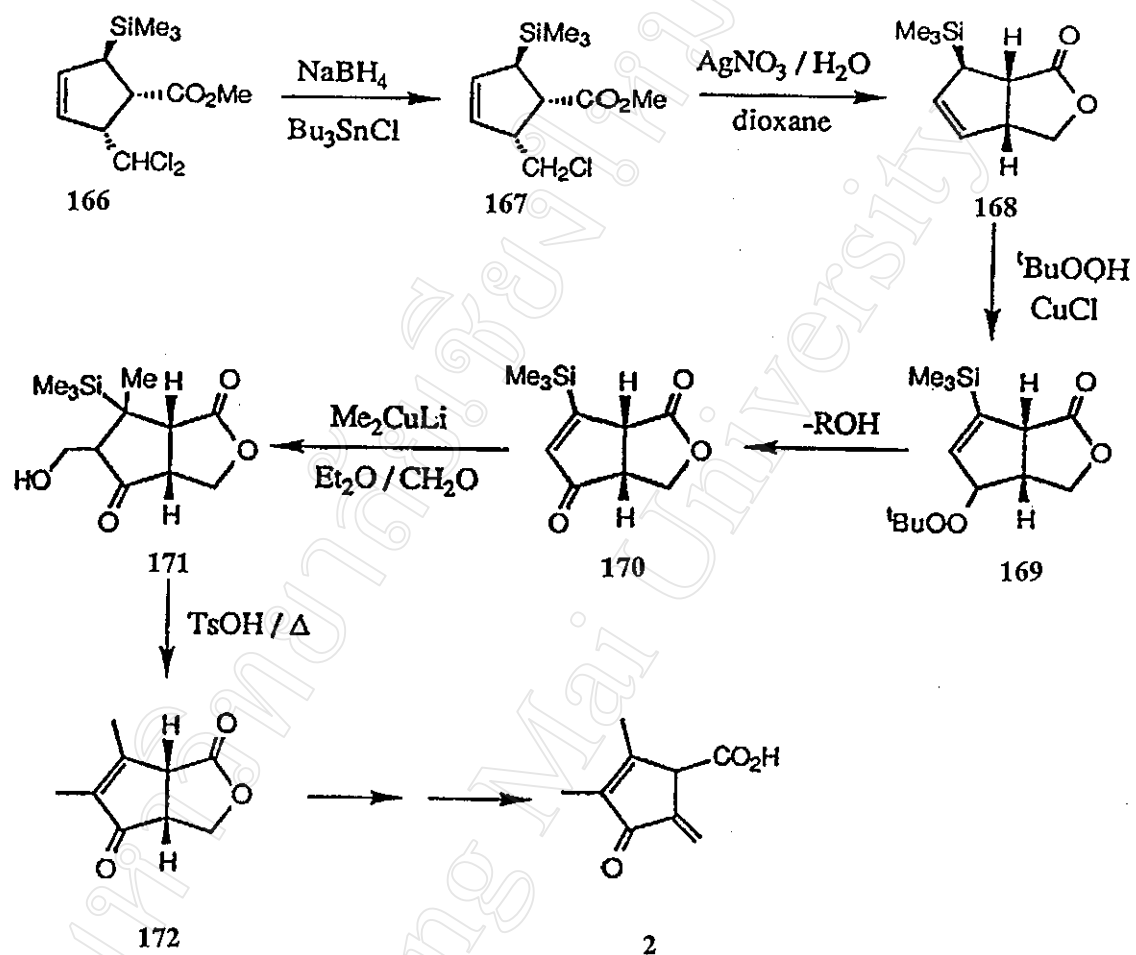
สำหรับหลายๆตัวอย่างต่อไปนี้เป็นรายงานที่เกี่ยวกับการสังเคราะห์ ($\pm$)-Deepoxy-4,5-didehydro- methylenomycin A (2)^{53,44,54-56} แสดงดังแผนภาพ 31-35



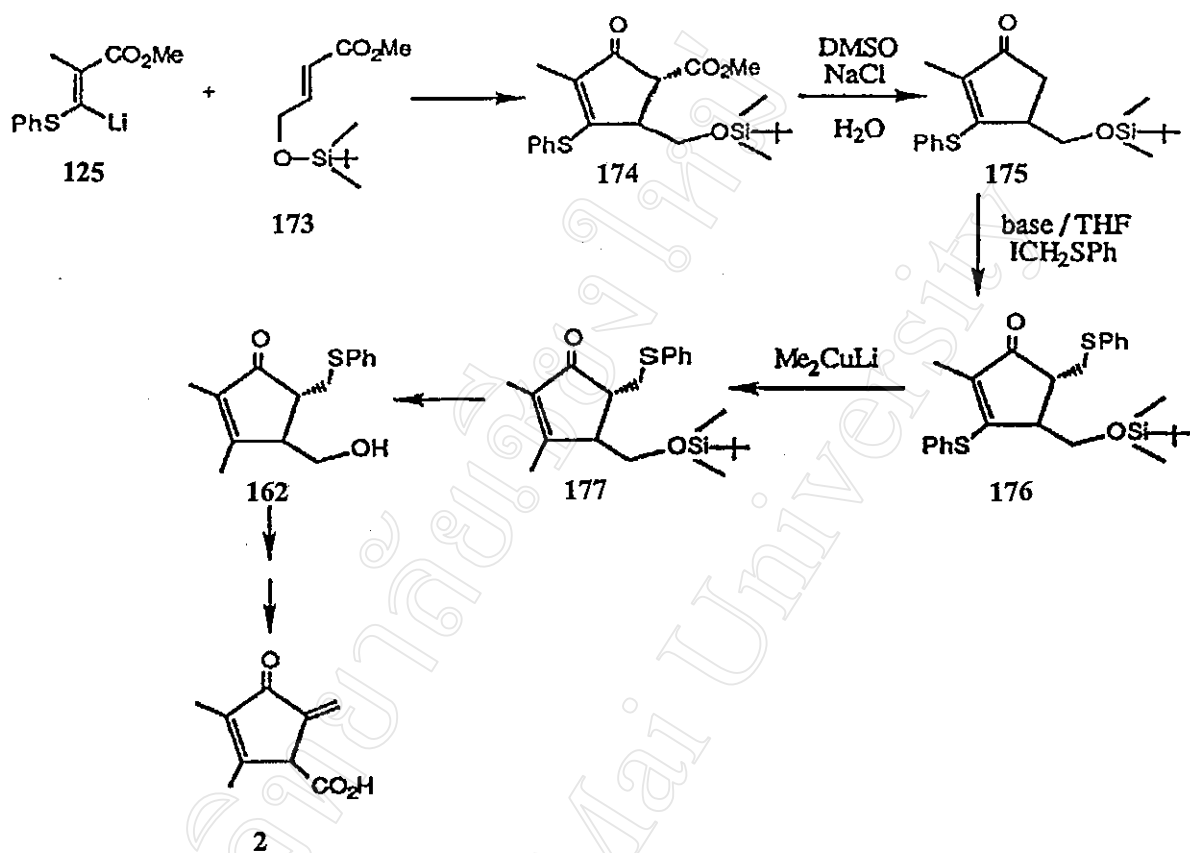
แผนภาพ 31



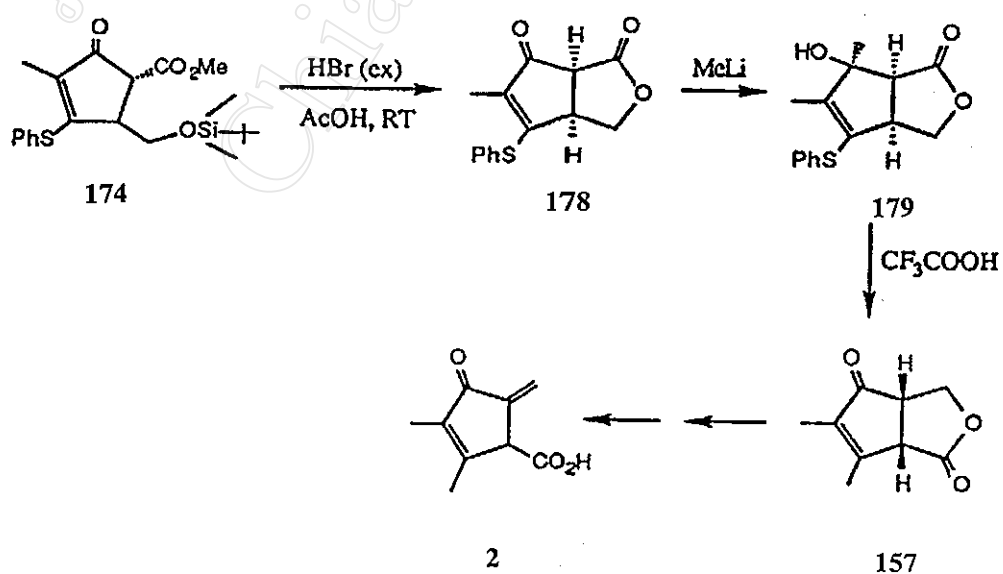
แผนภาพ 32



แผนภาพ 33



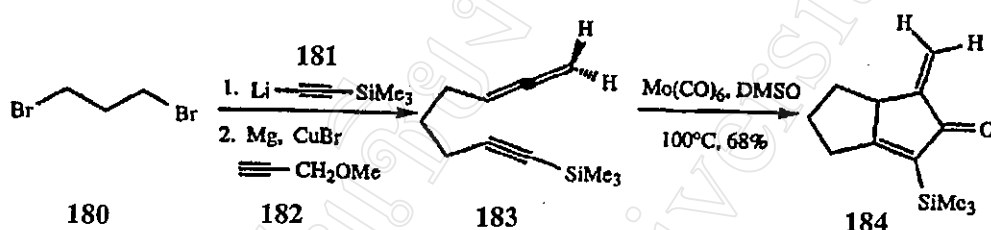
แผนภาพ 34



แผนภาพ 35

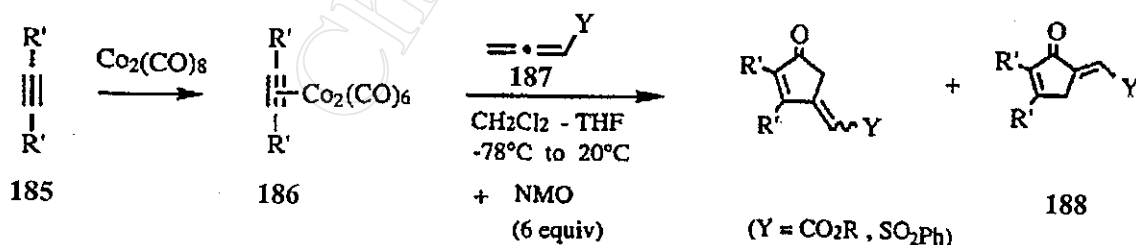
1.1.2.2. การสังเคราะห์ α -เมทิลีนไซโคลเพนทีโนน (α -Methylene cyclopentenone) อื่นๆ

Brummand^{57,58} ได้เสนอแนวทางการสังเคราะห์ α -Methylene cyclopentenone โดยใช้ปฏิกิริยา intramolecular Pauson-Khand (P-K) cycloaddition ของสารประกอบ Alkynyl allenes (183) แสดงดังแผนภาพ 36

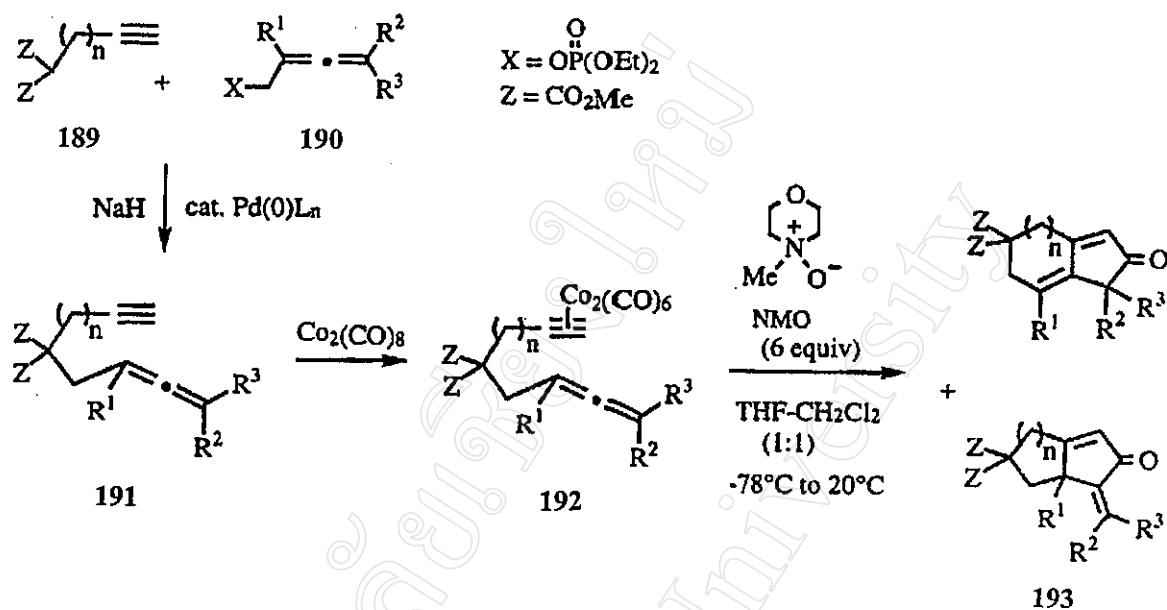


แผนภาพ 36

ปี 1997 Ahmar และ คณะ⁵⁹ ได้เสนอวิธีการสังเคราะห์ 5-Alkylidenecyclopent-2-enones (188) โดยใช้ปฏิกิริยาการเกิดวงแบบ [2+2+1] ของ Allene (187) แผนภาพ 37 และนอกจากนี้ ยังได้ใช้ปฏิกิริยา Pauson-Khand cycloaddition ของ α - ω -Allenynes (191) ในการเตรียม α -Alkylidene cyclopentenones (193) ด้วย แสดงดังแผนภาพ 38

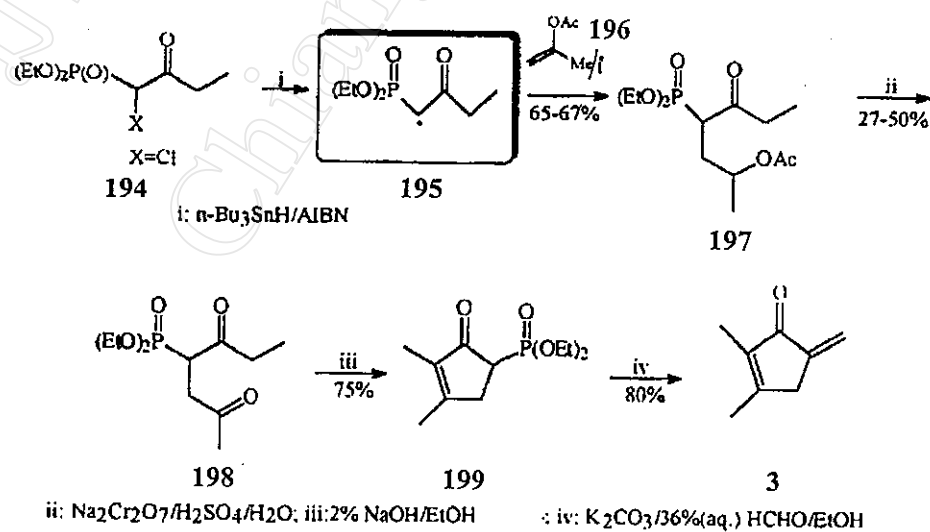


แผนภาพ 37



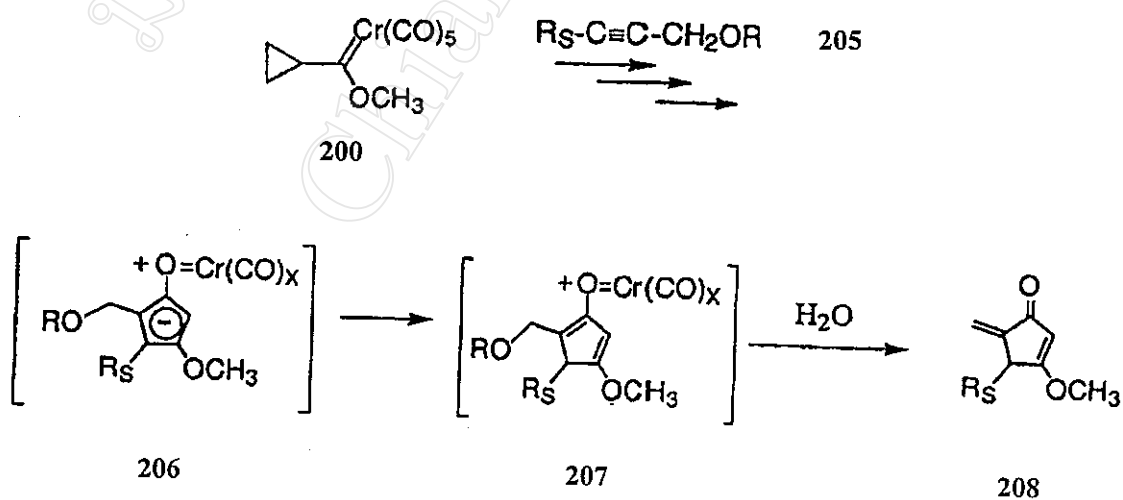
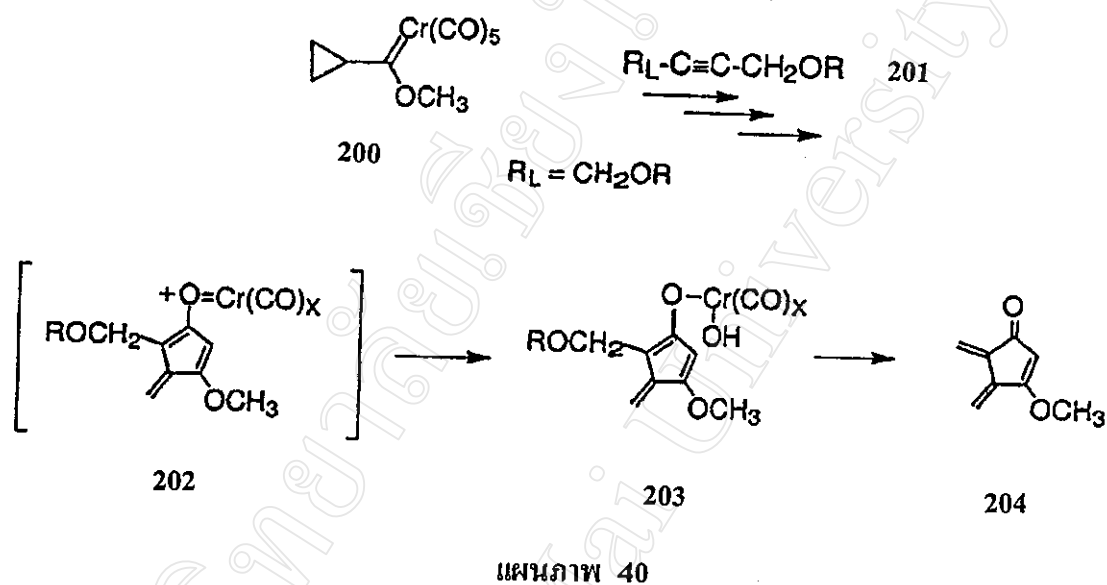
แผนภาพ 38

Balzewski⁶⁰ ได้ใช้ 1-Phosphonyl radical (195) ที่ได้จาก 1-Mono (Y=H, X=Cl, Br, Sme) และ 1,1-Di(Y=X=Cl) hetero substituent 2-oxoalkylphosphonate (194) ในการเตรียม Methylenomycin B (3) แผนภาพ 39

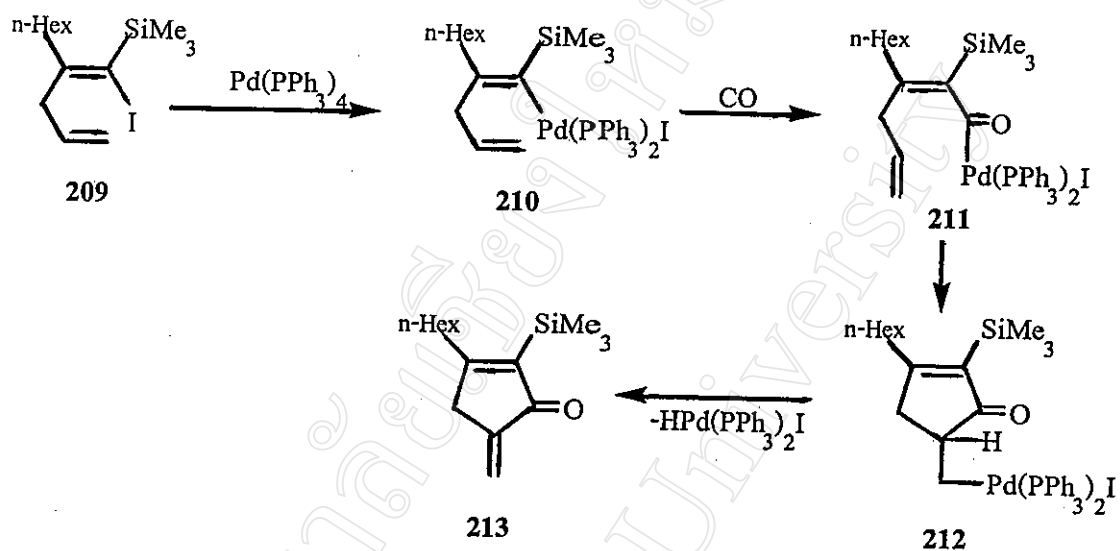


แผนภาพ 39

4,5-Dialkylidene-2-cyclopentenones (204) เตรียมได้จากปฏิกิริยา coupling ของ Alkyne (201) และ Cyclopropylcarbene-chromium complex (200) แผนภาพ 40 และ 5-Alkylidene-2-cyclopentenones (208) ก็สามารถเตรียมได้ด้วยวิธีการเดียวกัน⁶¹ แสดงดัง แผนภาพ 41



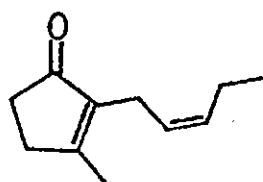
นอกจากนี้แล้ว α,β -unsaturated cyclopentenones (213) ก็สามารถเตรียมได้จาก 1-Iodo-1-(trimethylsilyl)-2-n-hexyl-1,4-pentadiene (209) ดังแผนภาพ 42⁵⁵



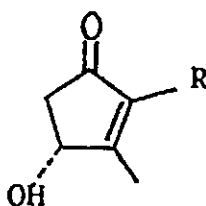
แผนภาพ 42

1.2. การสังเคราะห์ไซโคลเพนทีโนน (Cyclopentenones)

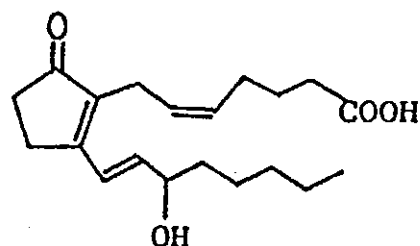
Cyclopentenone ก็ถือเป็นอีกหมู่ฟังก์ชันหนึ่ง ที่พบได้ในสารประกอบหลายชนิด จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ ที่มีคุณค่าทางด้านเภสัชวิทยา เช่น cis-Jasmone (214) ซึ่งเป็นส่วนประกอบแต่งของเครื่องหอม⁶², Rethrolone (215) เป็นส่วนประกอบเอสเทอร์ของ insecticidal pyretherins⁶³, และ Prostaglandins (216) เป็นองค์ประกอบที่พบในฮอร์โมนของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม⁶⁴



214

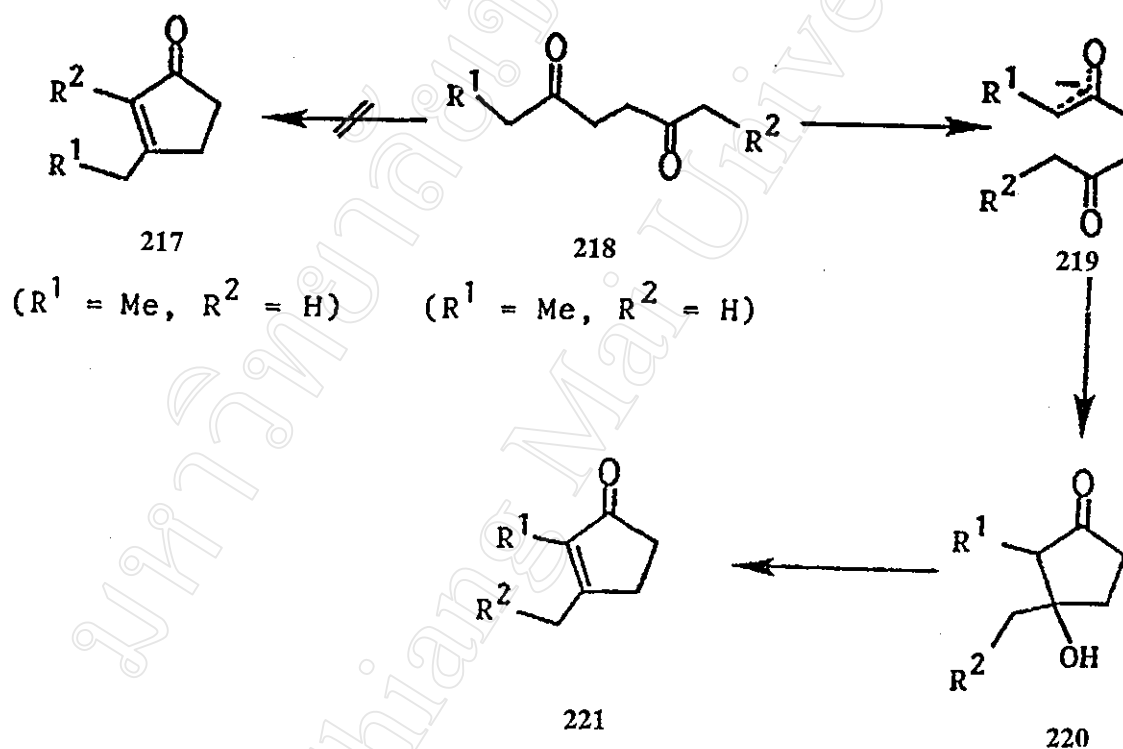


215



216

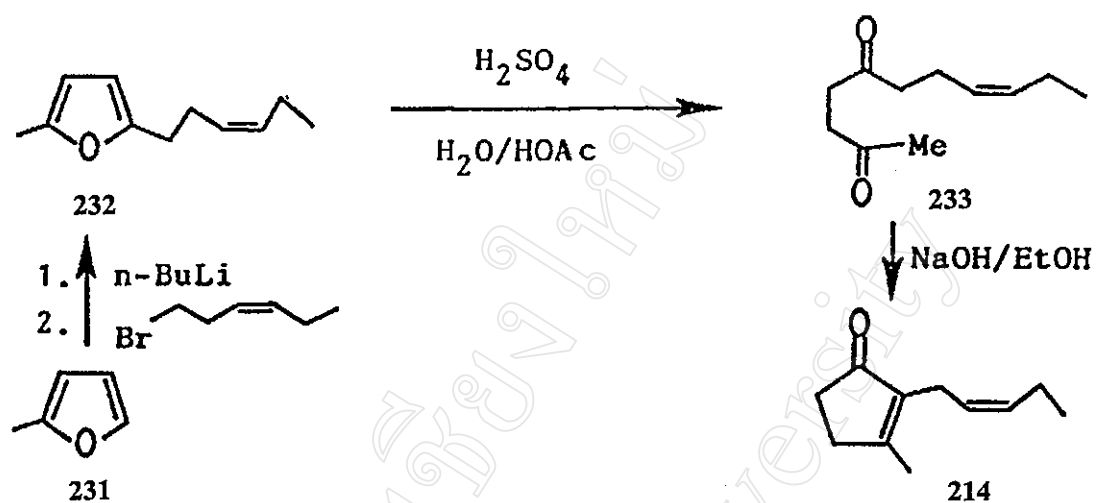
การสังเคราะห์ห่วงโซ่โคลเพนทีโนน ที่จะกล่าวต่อไปนี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการสังเคราะห์ Pentenomycin I-III (5a-c) และ Epipentenomycin I-III (5d-g) ได้ ซึ่งโดยทั่วไปการเตรียมวง Cyclopentenone จะเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยา condensation ของ 1,4-Diketones (218) โดยใช้เบสเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา แผนภาพ 43 แสดงการกระทำต่อ 1,4-Diketones โดยเบสได้ enolate (219) แล้วทำให้เกิดปฏิกิริยา condensation โดยควบคุมให้อยู่ในสภาพที่เป็น เทอร์โมไดนามิกส์ (thermodynamic) แล้วจึงขจัดน้ำออกจากโมเลกุลให้ได้เป็นวง Cyclopentenone (221)



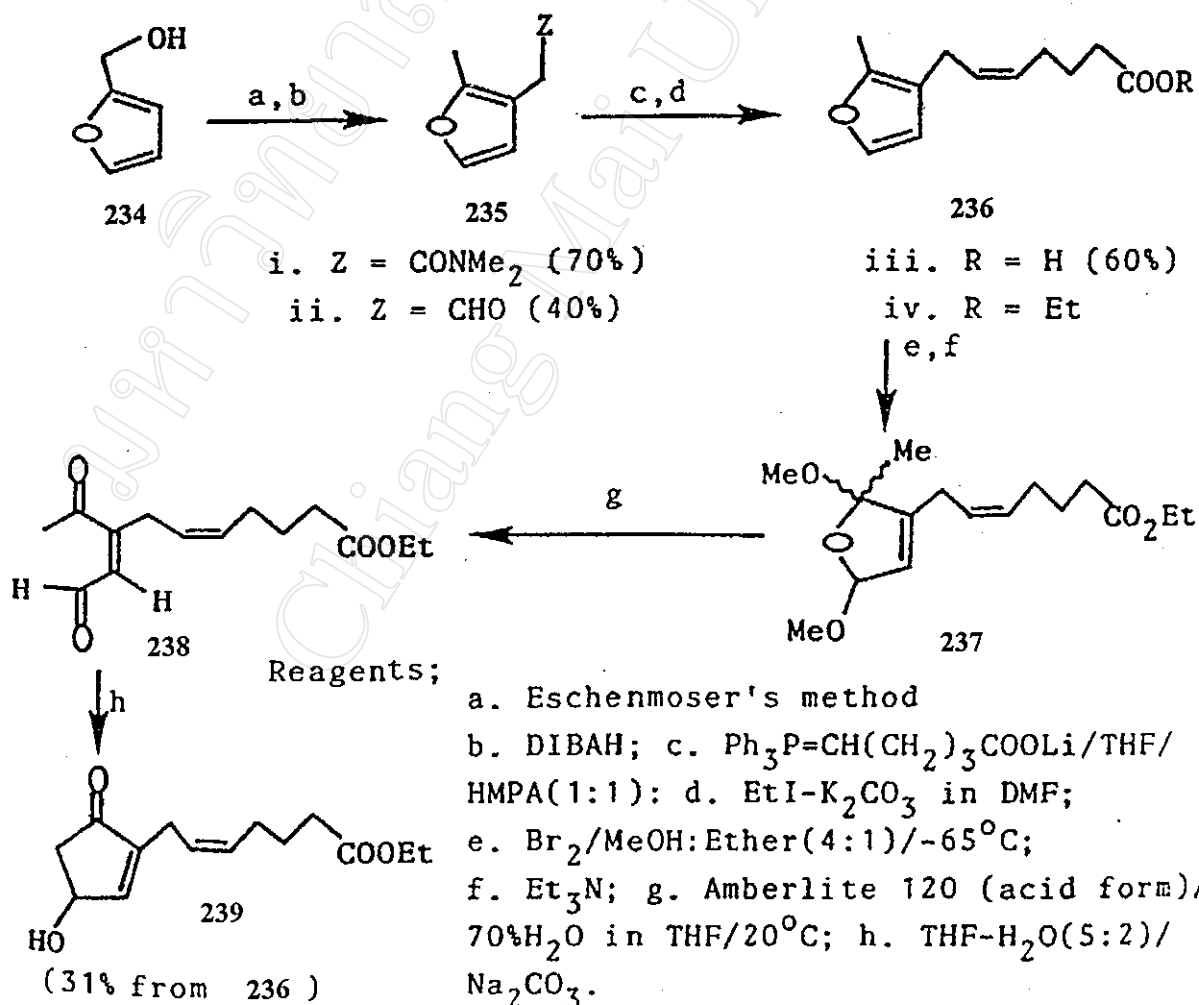
แผนภาพ 43

สำหรับตัวอย่างของการใช้ Furan ในการเตรียมอนุพันธ์ Cyclopentenone แสดงดังแผนภาพ 45^{65,66} และ 46^{67,68,69}

45^{65,66} និង 46^{67,68,69}

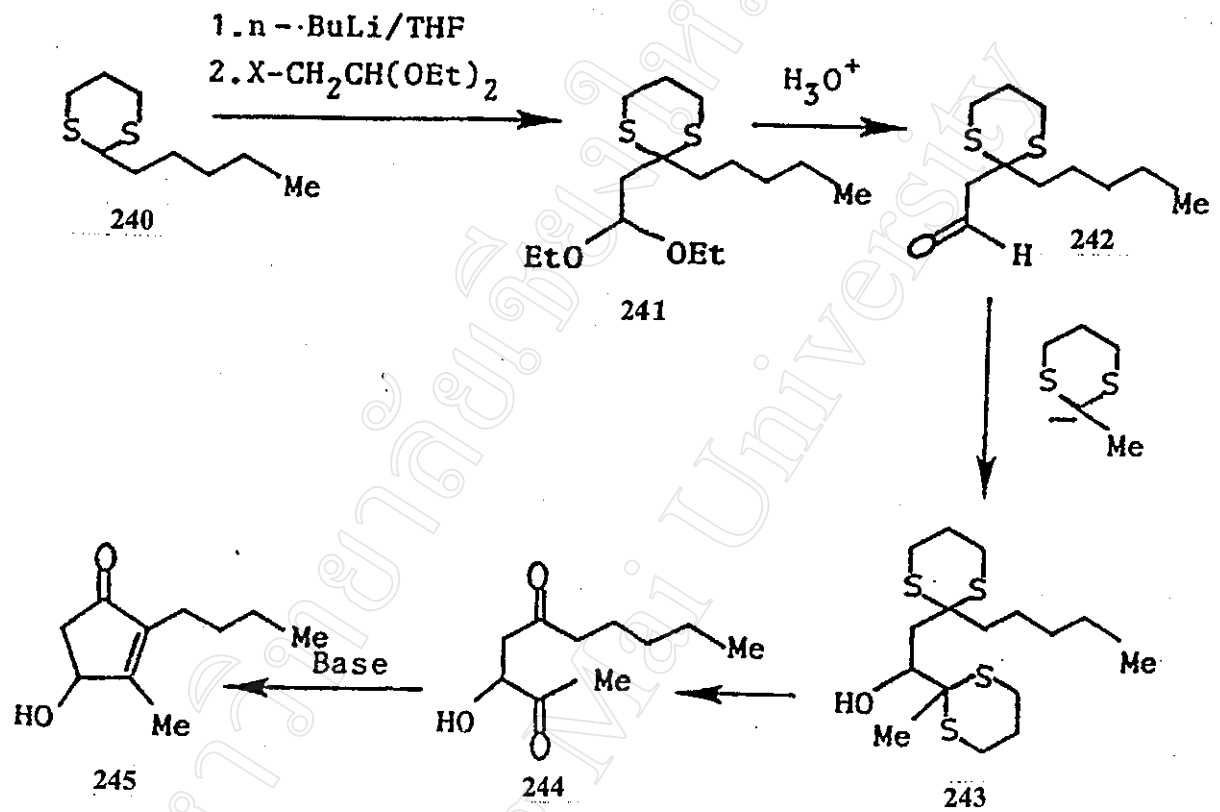


แผนภาพ 45

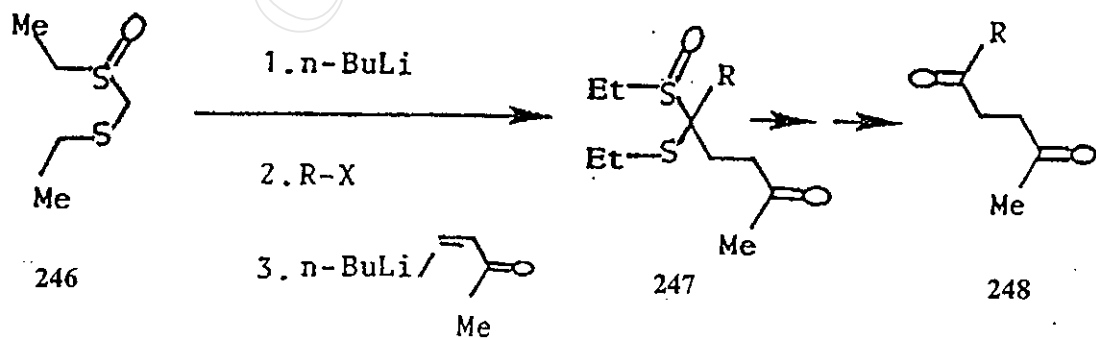


แผนภาพ 46

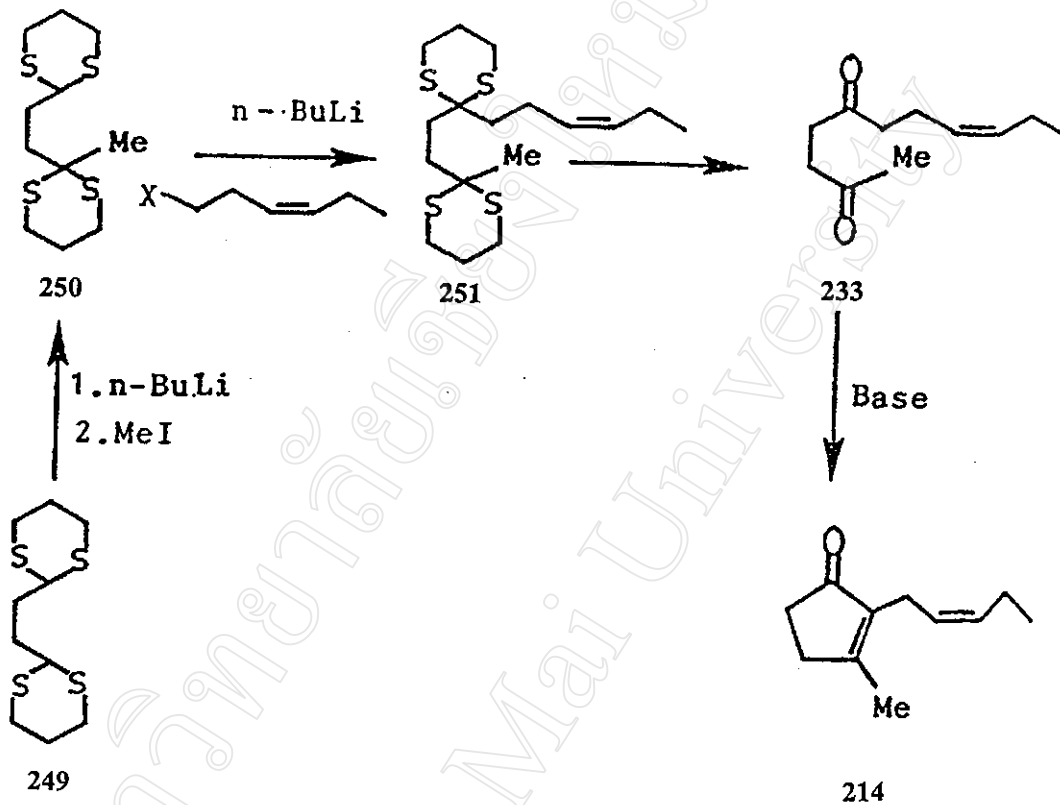
1,3-Dithiane ซึ่งสามารถเปลี่ยนเป็นหมู่ Acyl และหมู่ Carbonyl ได้ถูกนำมาใช้ในการเตรียม 1,4-Diketones สำหรับสังเคราะห์เป็น Cyclopentenone ต่อไปนั้น แสดงผังแผนภาพ 47-49^{70,71,72}



แผนภาพ 47

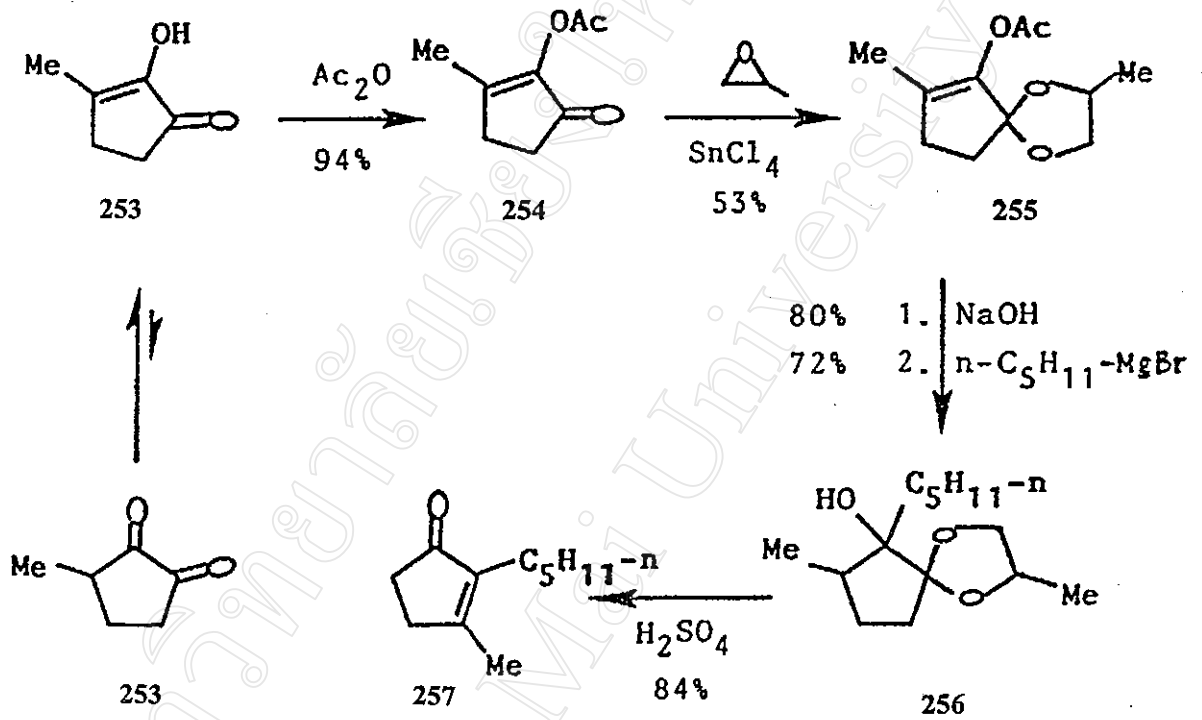


แผนภาพ 48



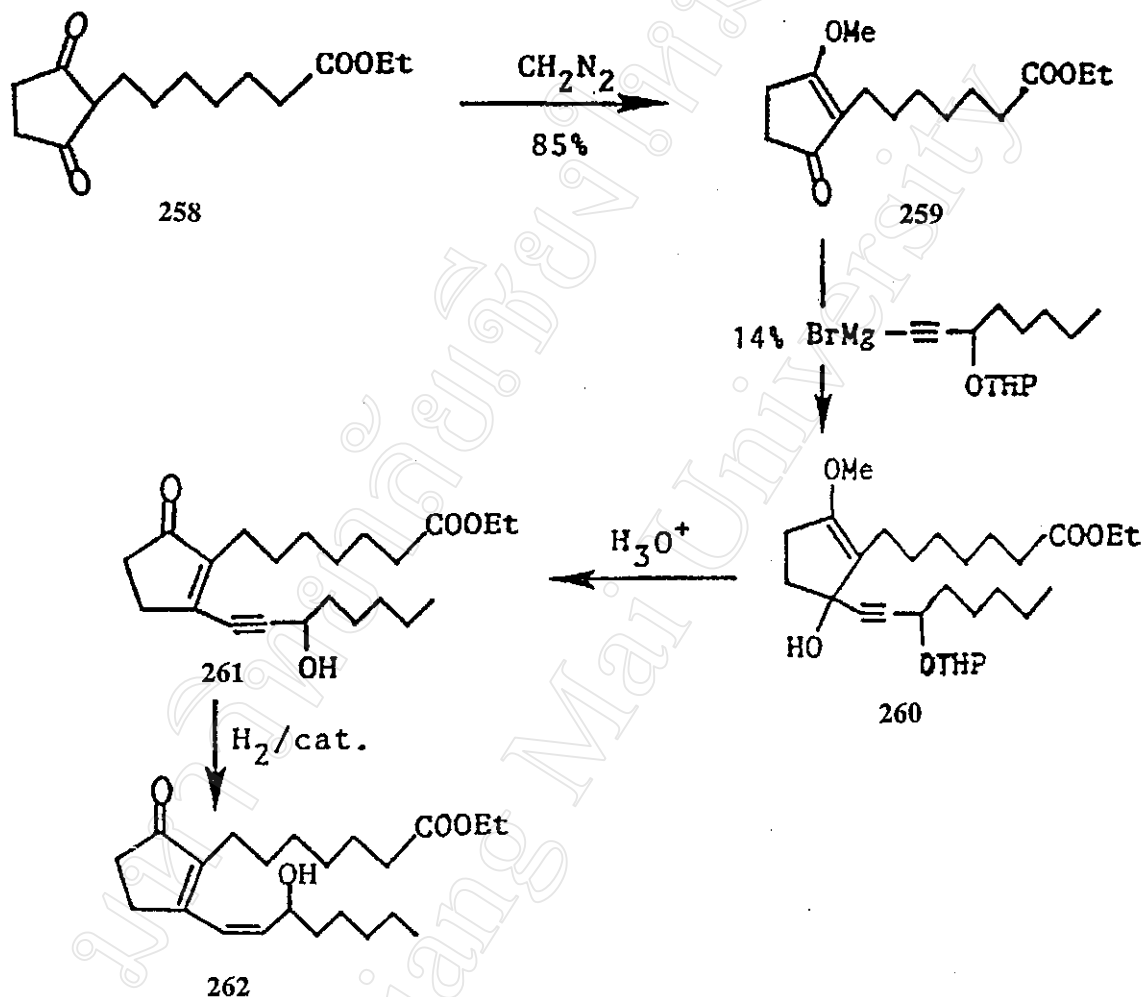
แผนภาพ 49

1,2 และ 1,3-Dioxocyclopentane ก็เคยถูกนำมาใช้ในการสังเคราะห์ Cyclopentenone แต่วิธีนี้ไม่เป็นที่นิยมกันนักเนื่องจากการเตรียม Cyclopentanediones ทำได้ยาก แต่อย่างไรก็ตาม วิธีนี้ก็ได้ถูกนำมาใช้เตรียม Dihydrojasmonone (257) โดย Erickson⁷³ แสดงดังแผนภาพ 50



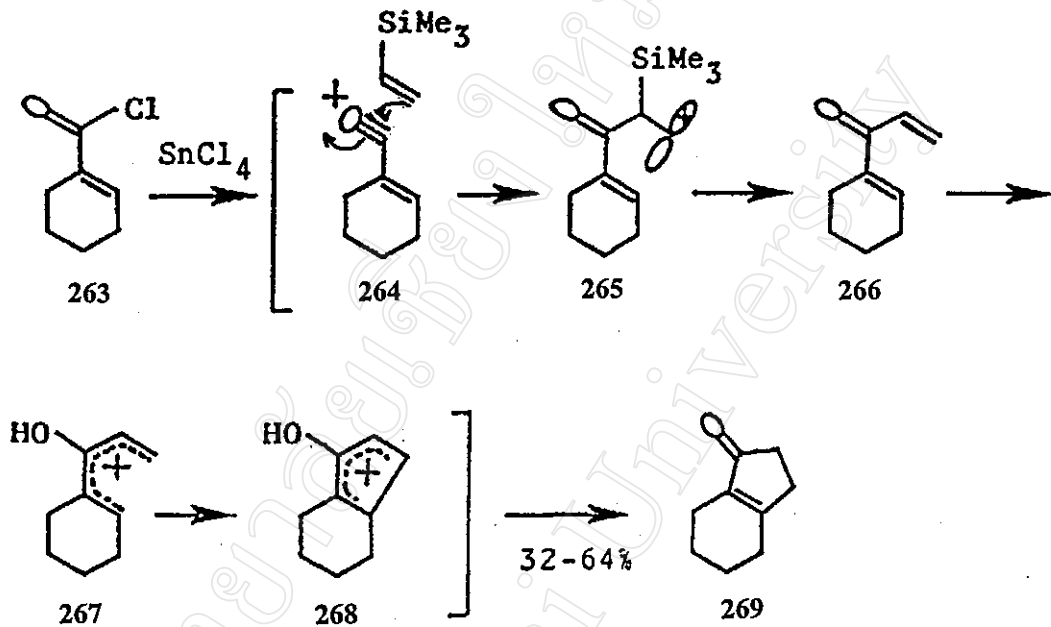
แผนภาพ 50

Yura⁷⁴ ได้ทำการสังเคราะห์ *dl*- Prostaglandin B₁ (262) โดยเริ่มต้นด้วย อนุพันธ์ Cyclopentane-1,3-dione (258) แสดงดังแผนภาพ 51

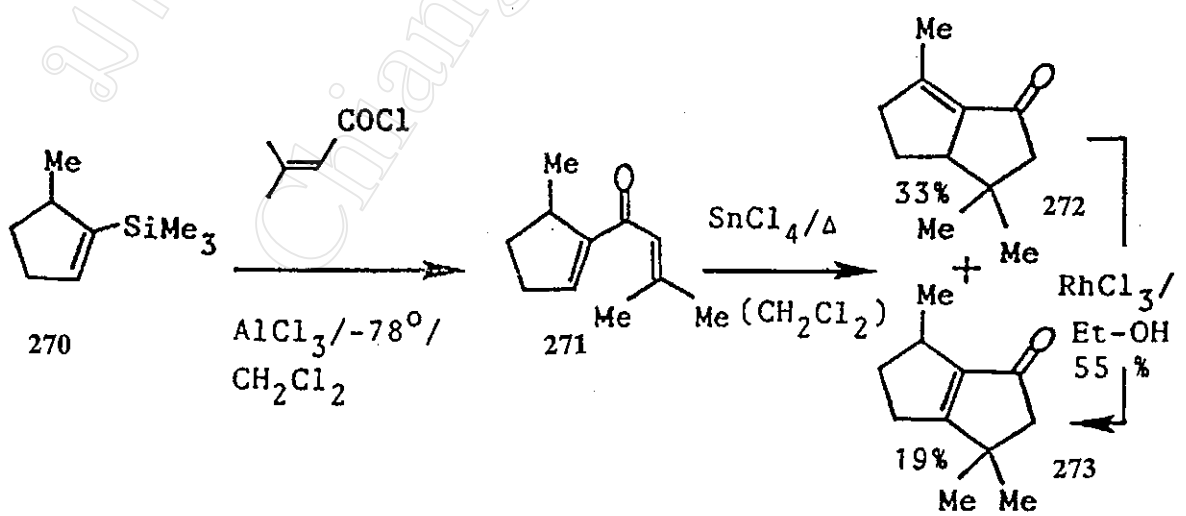


แผนภาพ 51

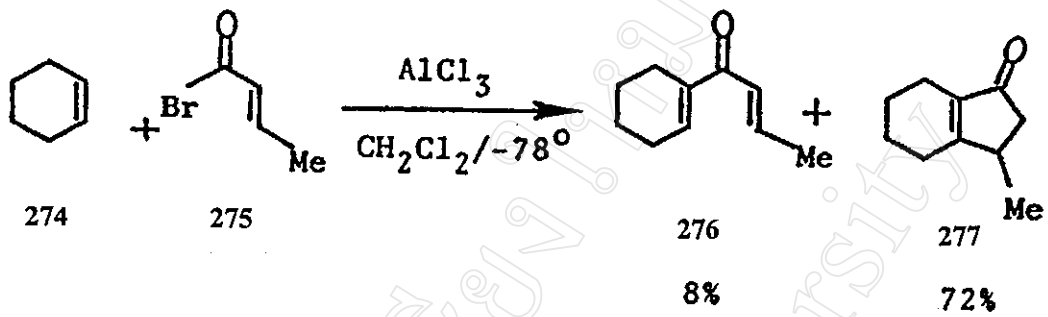
ปฏิกิริยา cyclization ของสารมัธยันตร์เพนทาไดอีโนน (pentadienone intermediate) โดยใช้ กรด ลิวอิส (Lewis acid) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา เช่น Aluminium trichloride และ Stannous tetrachloride ตัวอย่าง ของปฏิกิริยารายงาน โดย Magnus⁷⁵, Paquette⁷⁶, Santelli⁷⁷ (แผนภาพ 52-54)



แผนภาพ 52

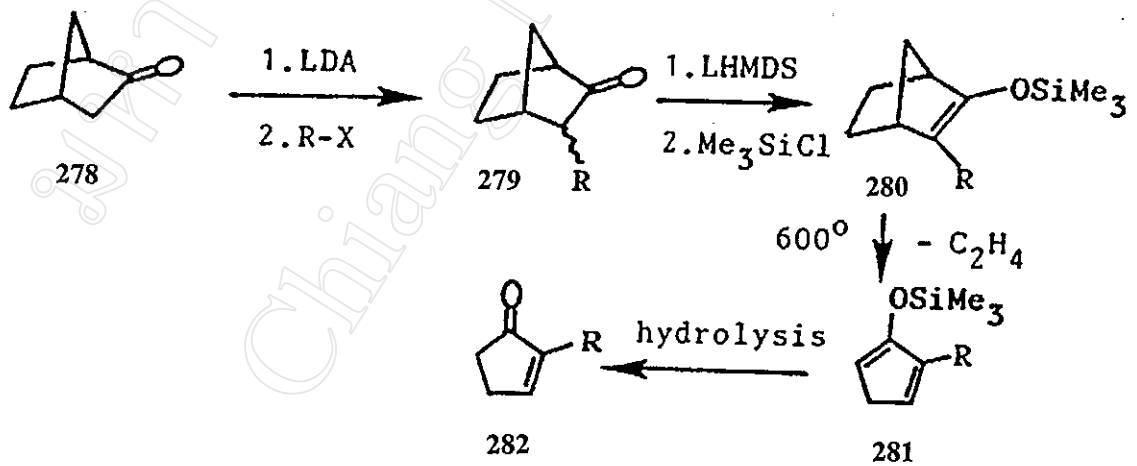


แผนภาพ 53



แผนภาพ 54

Block⁷⁸ ใช้ปฏิกิริยา retro Diels-Alder เตรียมสาร (282) แสดงดังแผนภาพ 55



แผนภาพ 55

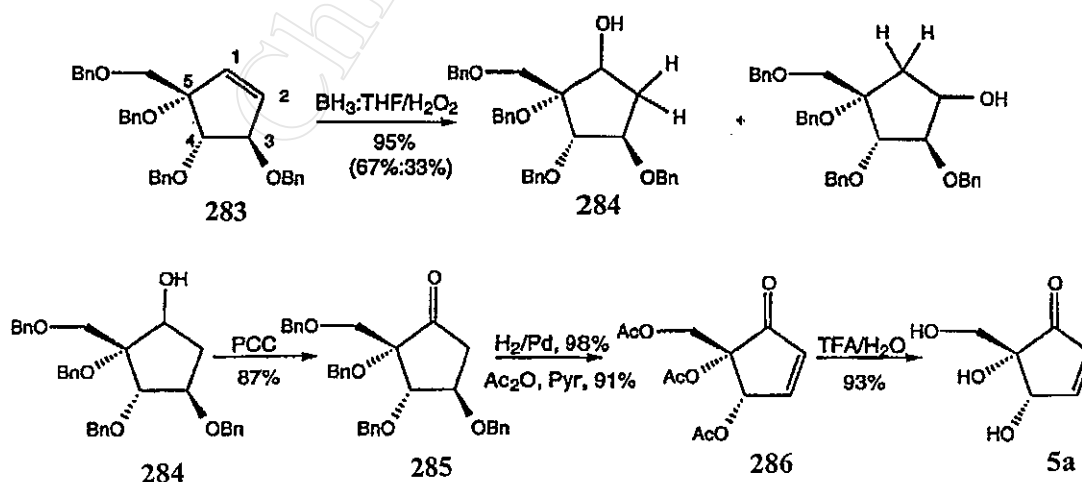
1.3. เพนทีโนมายซิน (Pentenomycins) และ อีพิเพนทีโนมายซิน (Epipentenomycins)

Pentenomycin I-III (5a-c) และ Epipentenomycin I-III (5d-f) รวมทั้ง Dehydropentenomycin A (6) เป็นสารสำคัญอีกชนิดหนึ่งในกลุ่มสารปฏิชีวนะไซโคลเพนทีนอยด์ (cyclopentenoid antibiotic) ซึ่งพบได้ในผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ และที่สำคัญสารกลุ่มนี้มีสมบัติในการยับยั้งได้ทั้งเชื้อรา และเชื้อแบคทีเรีย Pentenomycin (5a-c) และ epimer (5d-f) มีการค้นพบครั้งแรกเมื่อ ปี ค.ศ. 1973 โดย Umino และ คณะ ได้ทำการสกัด Pentenomycin I (5a) และ Pentenomycin II (5b) ออกจากเชื้อรา *Streptomyces eurythermus*^{5,79} 3 ปีต่อมา Shomura และคณะ ก็สามารถสกัดแยก Pentenomycin III (5c) ได้จากเชื้อรา *Streptomyces eurocidicum* SF-1768⁸⁰ และในปีเดียวกันนั้นเอง Hatano และ คณะ ก็สามารถสกัด Epipentenomycin ทั้ง สาม (5d-f) ได้จาก *Streptomyces lavendolygriseus* C-2254⁸¹ สำหรับ (-)-Epipentenomycin I (5d) Bernillon และคณะ⁸² รายงานว่าสามารถสกัดได้จาก *Perziza* sp.

เนื่องจากว่า Pentenomycin I-III (5a-c) และ epimer (5d-f) เป็นสารปฏิชีวนะที่มีวง Cyclopentenone เป็นองค์ประกอบหลัก ซึ่งสารกลุ่มนี้มีผลในการต้านเชื้อแบคทีเรีย ดังได้กล่าวแล้ว โดยสามารถยับยั้งได้ทั้งแบคทีเรียแกรมบวก (gram-positive bacteria) และ แบคทีเรียแกรมลบ (gram-negative bacteria) รวมทั้งมีผลในการยับยั้ง *Neisseria meningitidis* และ *Neisseria gonorrhoeae* ในหลอดทดลอง ด้วยฤทธิ์ปานกลางถึงมาก⁸³ จากสมบัติดังกล่าวจึงทำให้มีนักวิจัยหลายกลุ่มให้ความสนใจในการศึกษาสารในกลุ่มนี้โดยมุ่งเน้นไปที่การสังเคราะห์เป็นส่วนใหญ่

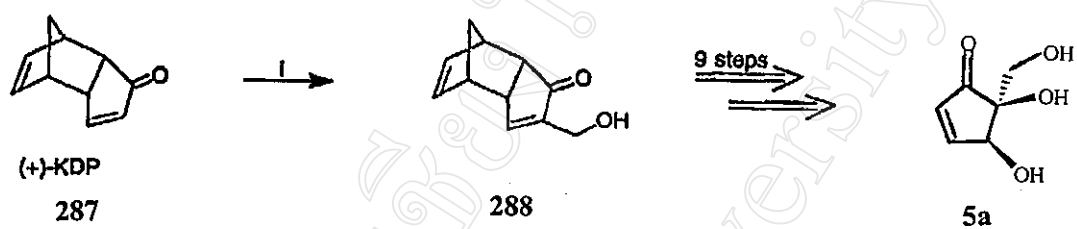
การสังเคราะห์เพนทีโนมายซิน (Pentenomycins) และ อีพิเพนทีโนมายซิน (Epipentenomycins)

(-)-Pentenomycin I (5a) ได้ถูกสังเคราะห์ขึ้นจาก functionalized cyclopentenone (283) โดย Seepersaud และ Al-Abed⁸⁴ แสดงดังแผนภาพ 56



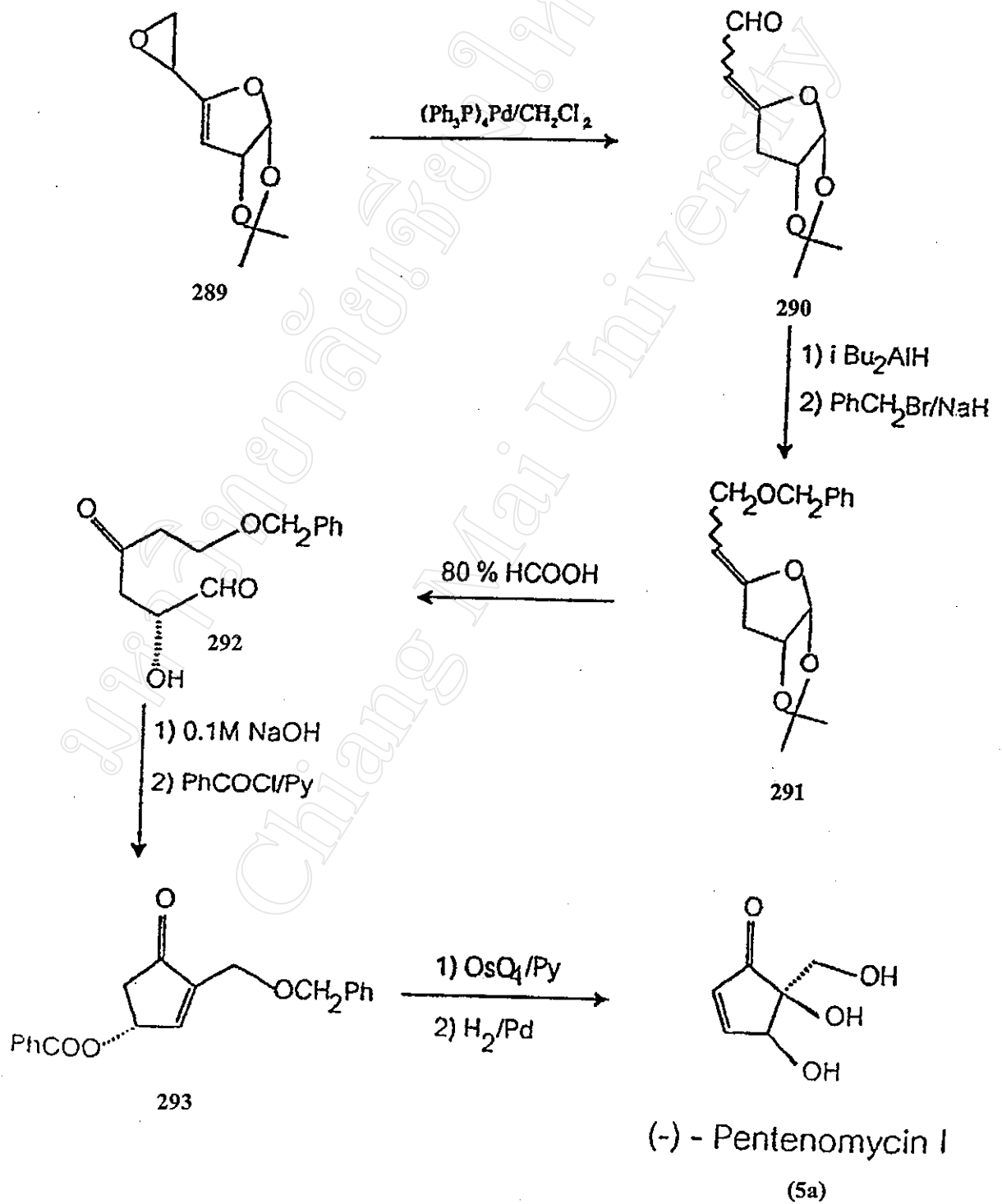
แผนภาพ 56

Iura และคณะ^{85,86,87} ได้รายงานการเตรียม (-)-Pentenomycin I (5a) โดยเริ่มจากการเปลี่ยน (+)-Keto dicyclopentadiene; KDP (287) ไปเป็น α -Hydroxymethylenone (288) ด้วยปฏิกิริยา Baylis-Hillman จากนั้นทำปฏิกิริยาต่อไปอีก 9 ขั้นตอน ก็จะได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ แสดงดังแผนภาพ 57



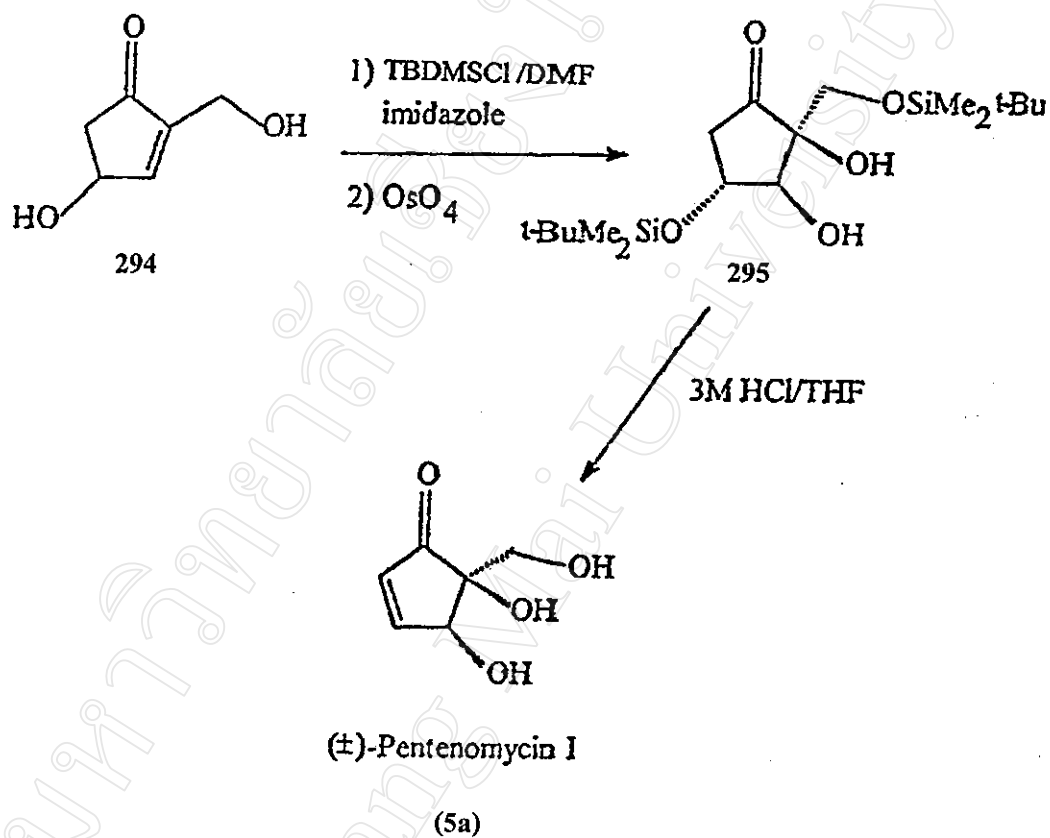
แผนภาพ 57

ในปี 1984 Achab⁸⁸ รายงานการสังเคราะห์ (-)-Pentenomycin I (5a) โดยใช้ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ของ Vinylic epoxide (289) แสดงดังแผนภาพ 58



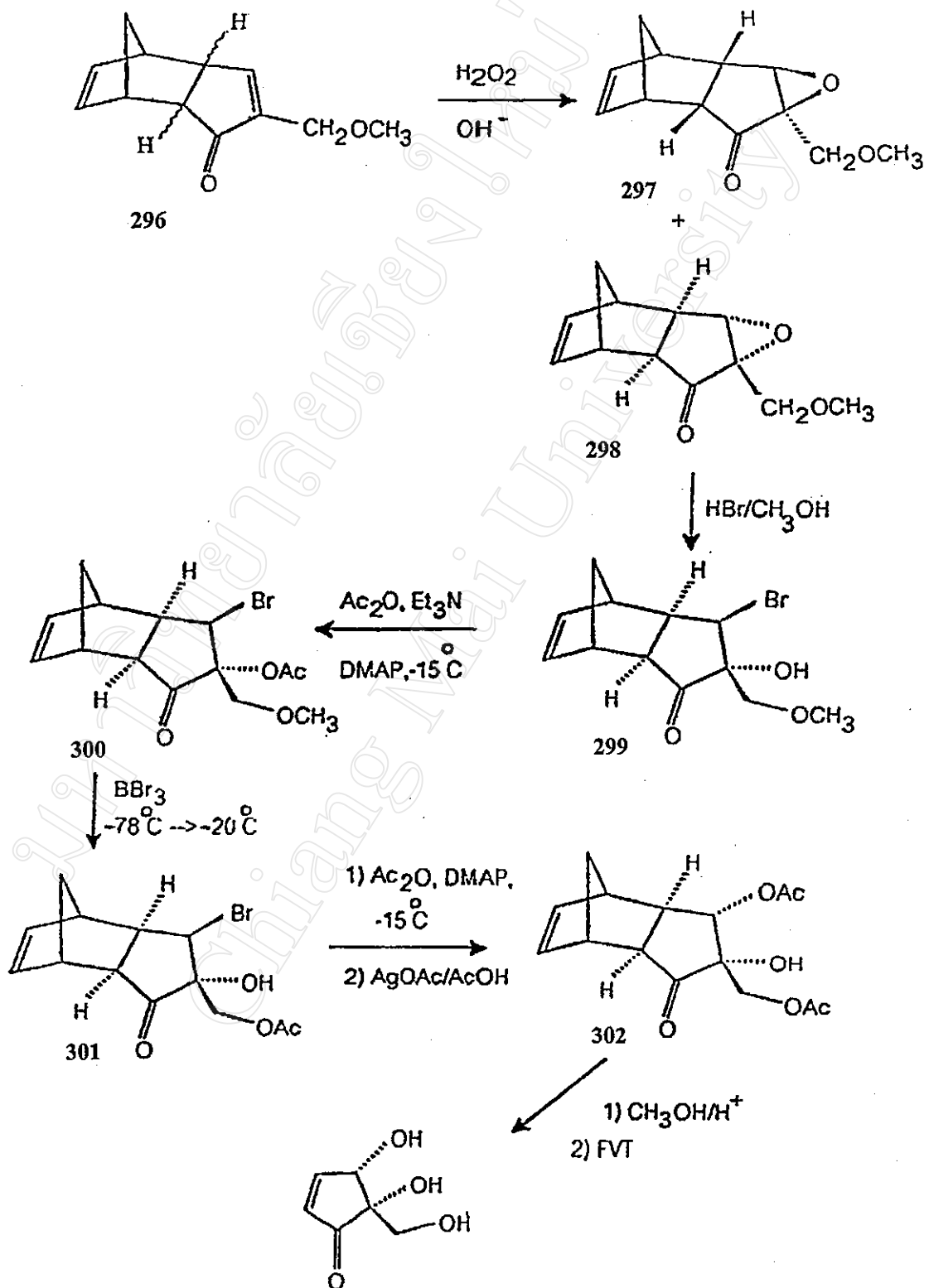
แผนภาพ 58

การสังเคราะห์ (±)-Pentenomycin I (5a) โดย Stoodley⁸⁹ เริ่มต้นการสังเคราะห์จาก 4-Hydroxy-2-hydroxymethyl-2-cyclopentenone (294) แสดงดังแผนภาพ 59



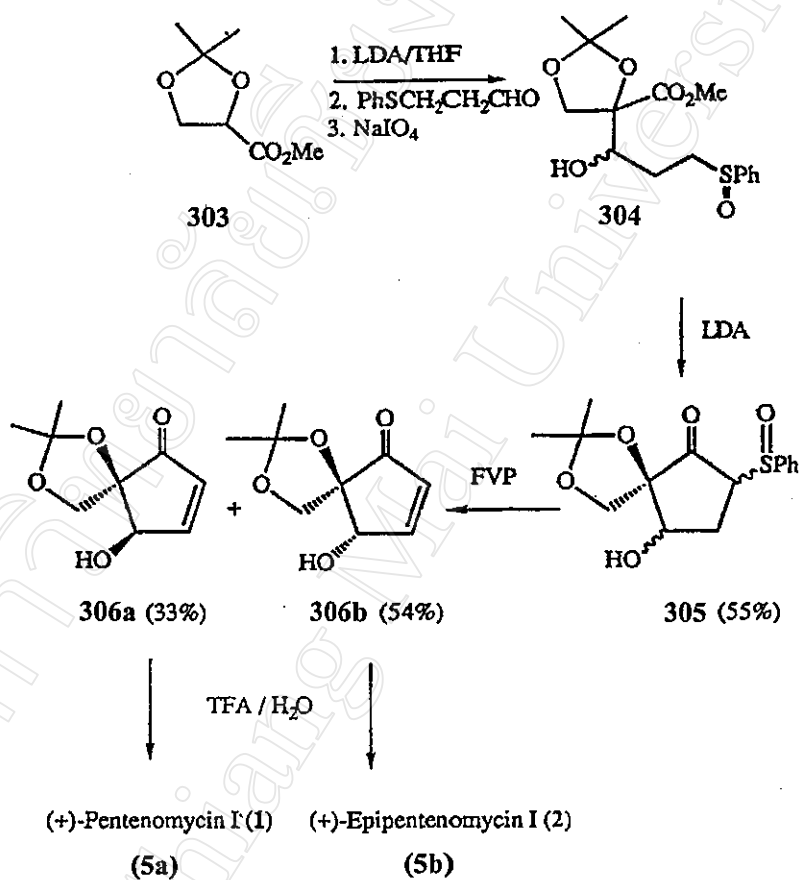
แผนภาพ 59

ค.ศ. 1982 Zwanenburg⁹⁰ รายงานการสังเคราะห์ (±)-Pentenomycin I (5a) โดยใช้ปฏิกิริยาการสลายตัวด้วยความร้อนภายใต้สุญญากาศ (flash vacuum pyrolysis ; FVP) ของหมู่แทนที่ Tricyclo [5·2·1·0^{2,6}] decanone (296) แสดงดังแผนภาพ 60



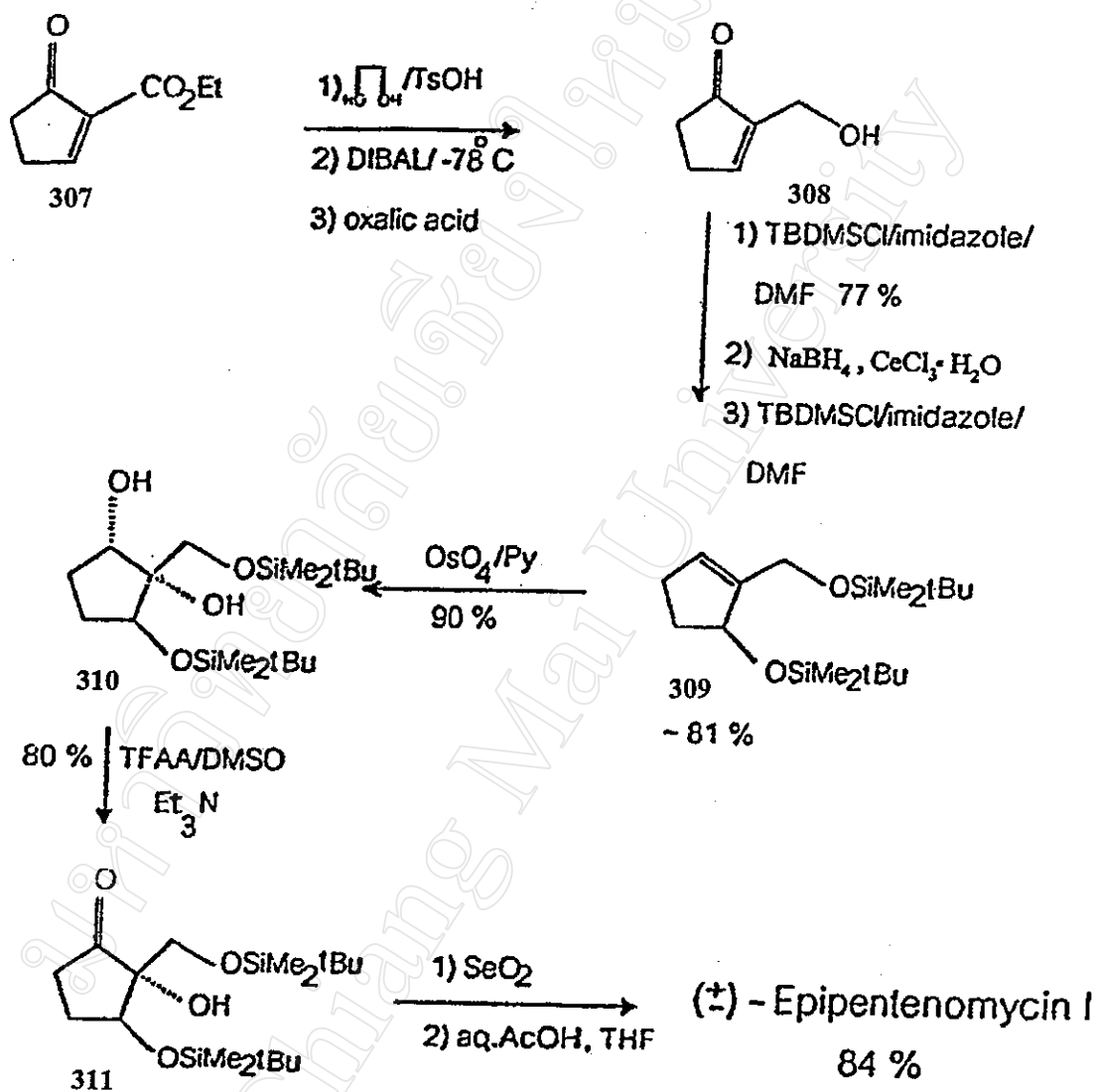
(+)-Pentenomycin I (5a)

M.Pohmkotr และ S. Popuang⁹¹ ได้รายงานการสังเคราะห์ (±)-Pentenomycin I (5a) และ (±)-Epipentenomycin I (5d) โดยเริ่มต้นจาก Methyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-carboxylate (303) ซึ่งปฏิกิริยาสำคัญที่ใช้คือปฏิกิริยา intramolecular acylation ของ α -Sulfinyl carbanion และปฏิกิริยา pyrolysis แสดงดังแผนภาพ 61



แผนภาพ 61

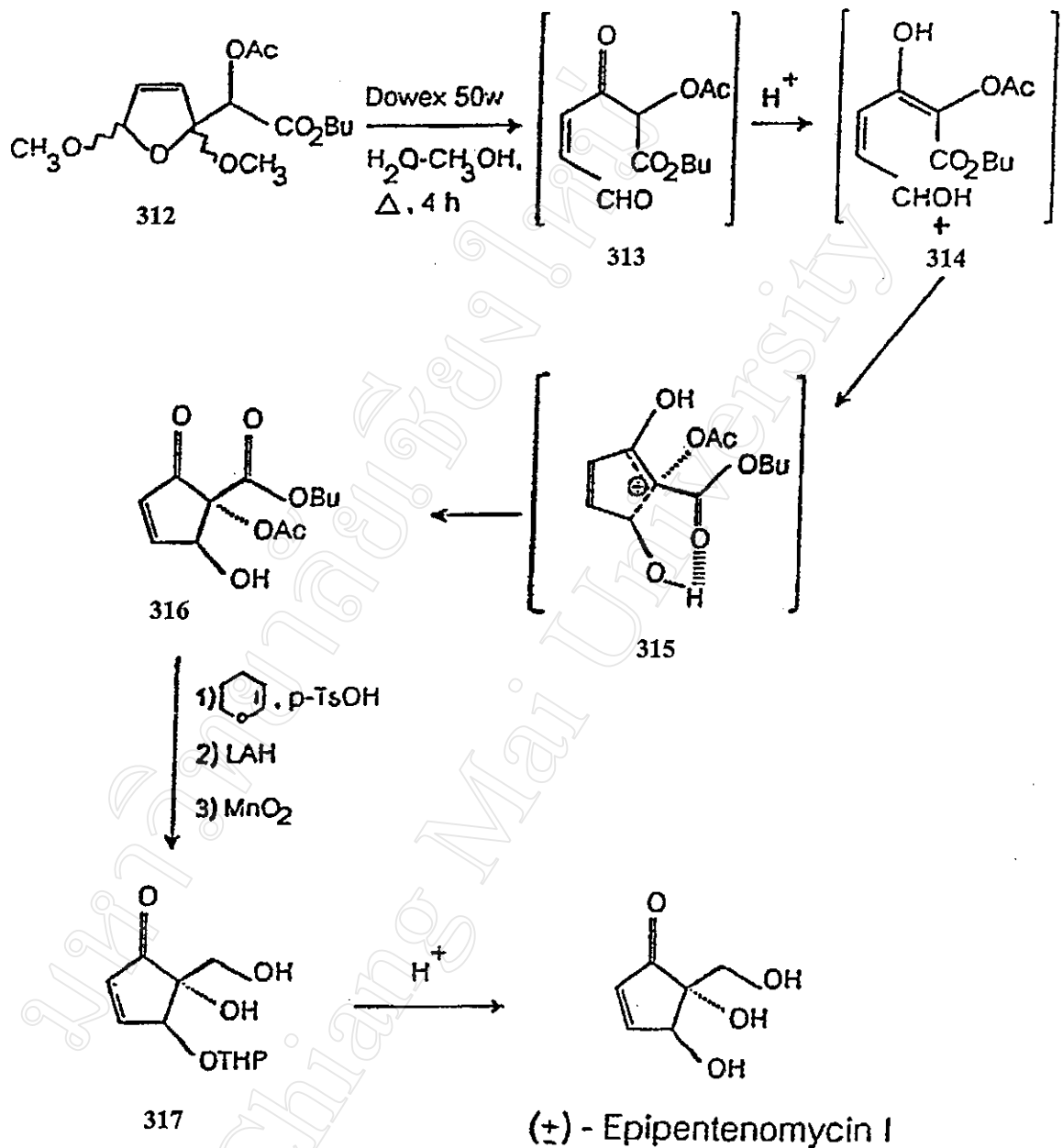
Smith⁹² ได้เสนอการสังเคราะห์สารในกลุ่ม Epipentenomycin โดยเฉพาะ (±)-Epipentenomycin I (5d) แสดงดังแผนภาพ 62



แผนภาพ 62

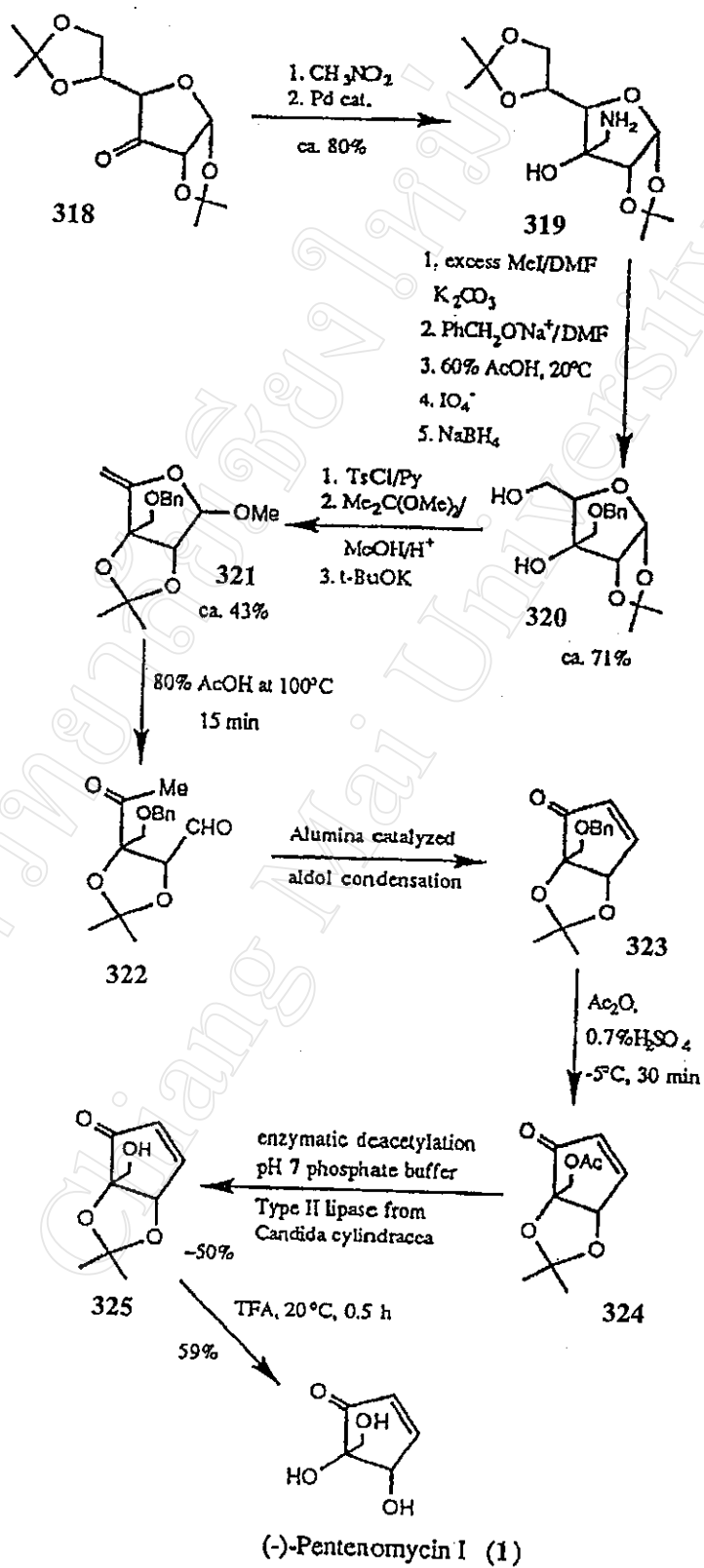
Shono และคณะ⁹³ ได้เสนออีกแนวทางหนึ่งในการสังเคราะห์ (±)-Epipentenomycin I (5d)

แผนภาพ 63

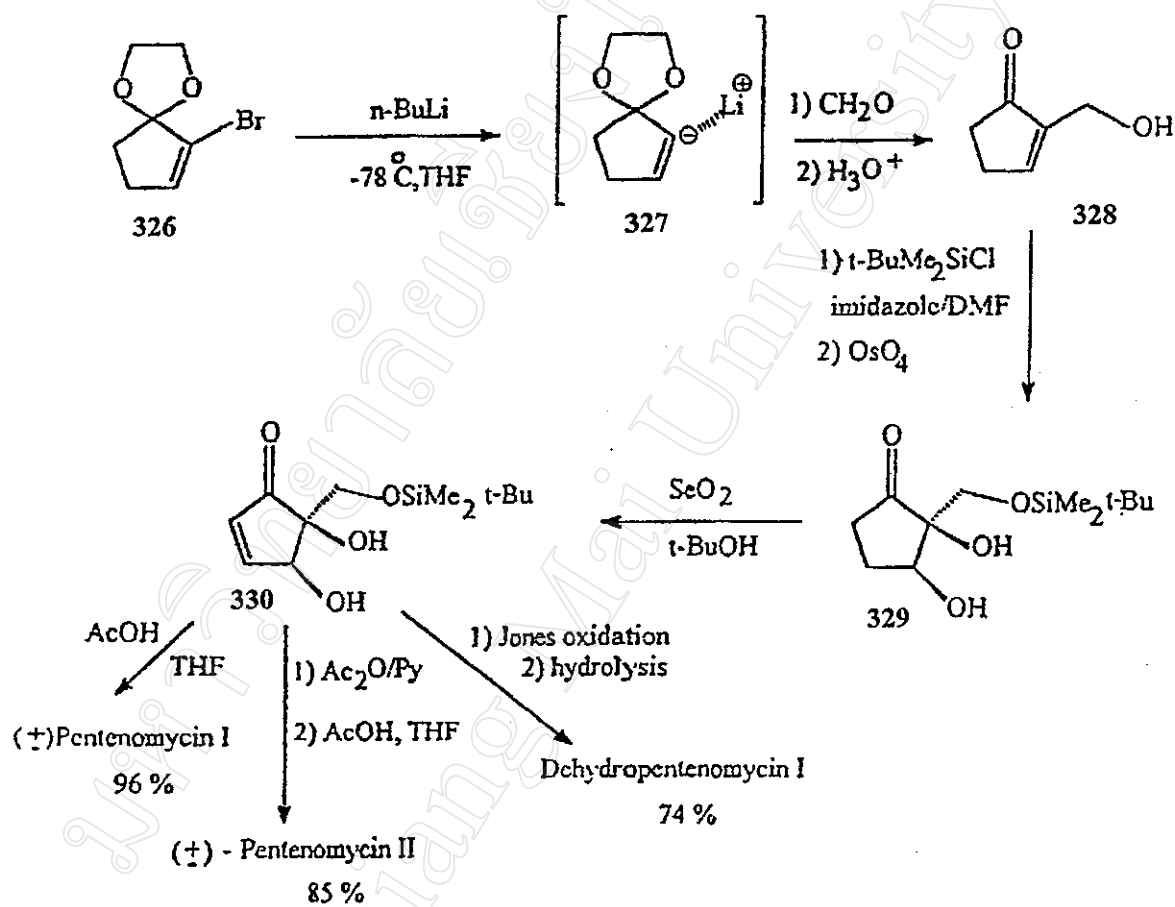


แผนภาพ 63

Verheydon และคณะ⁹⁴ รายงานการสังเคราะห์สมมาตรของเพนทีโนมัยซิน (achiral synthesis of pentenomycins) การสังเคราะห์เริ่มจาก ทำให้เกิดการเปลี่ยน 3-Benzoyloxymethyl และ 3-Methyl derivatives 1,2,3,6-di-o-isopropylidene-2-D-allofuranose ตามลำดับให้เป็น 4-Endofuranosides แล้วไฮโดรไลซ์ ด้วยกรด ได้ 4-Ketoaldehyde แล้วเกิด intramolecular aldol condensation ซึ่งเป็นแนวทางไปสู่สารที่ต้องการได้ แสดงดังแผนภาพ 64



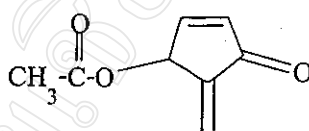
Smith⁹⁵ เสนอการสังเคราะห์ (±)-Pentenomycin I (5a), (±)-Penteomycin II (5b) และ (±)-Dehydropentenomycin I (6) แสดงดังแผนภาพ 65



แผนภาพ 65

1.4. วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อเสนอวิธีในการสังเคราะห์ 3-Acetoxy-2-methylene-4-cyclopentenone (331) ซึ่งมีโครงสร้างหลักเป็น α -Methylene cyclopentenone ที่พบได้ในองค์ประกอบทางเคมีจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติหลายชนิดและมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่มีประโยชน์ ดังกล่าวแล้วข้างต้นและนอกจากนี้ 3-Acetoxy-2-methylene-4-cyclopentenone (331) ที่สังเคราะห์ขึ้นสามารถนำไปใช้ในการสังเคราะห์ Pentenomycin II (5b) และ Epipentenomycin II (5e) ได้



331

3-Acetoxy-2-Methylene-4-Cyclopentenone