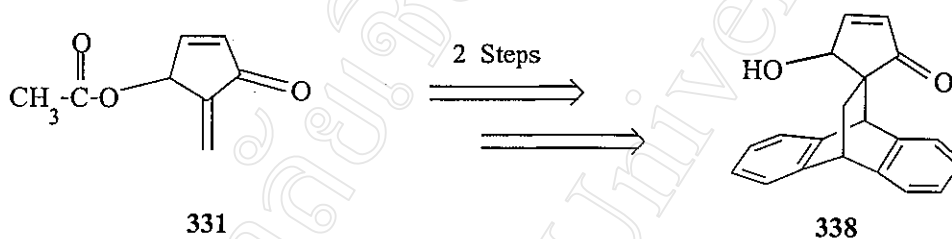


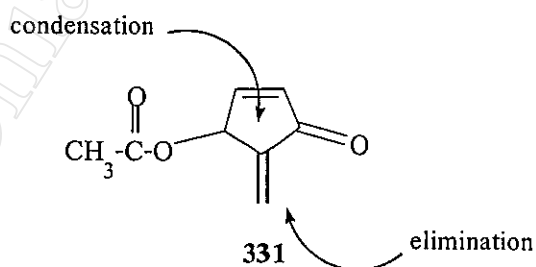
3. อภิปราย สรุปผลการทดลอง และ ข้อเสนอแนะ

3.1 การสังเคราะห์ 3-Acetoxy-2-methylene-4-cyclopentenone (331)

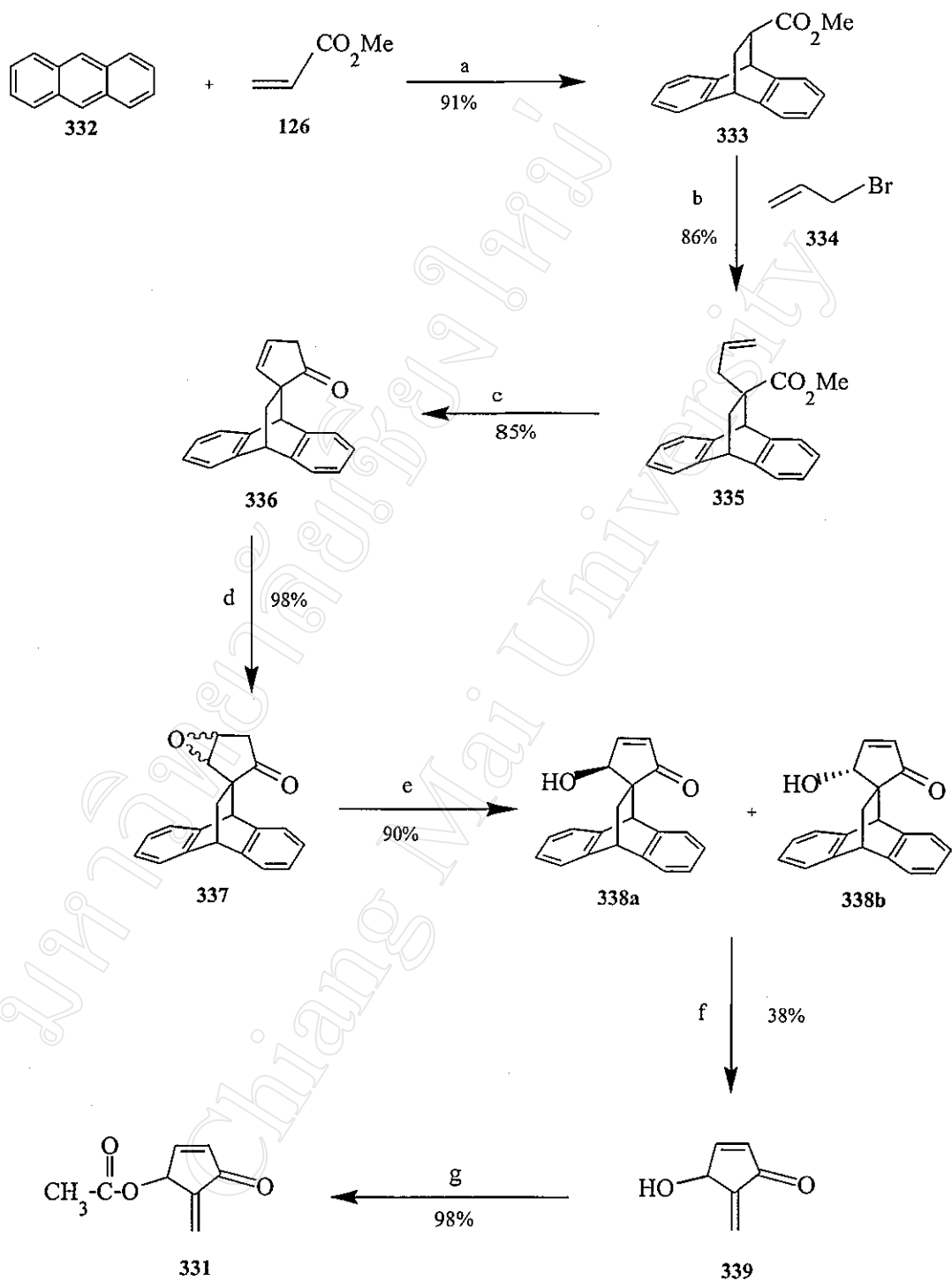
แนวทางการสังเคราะห์ 3-Acetoxy-2-methylene-4-cyclopentenone (331) ที่ได้นำเสนอในวิทยานิพนธ์นี้เป็นการสังเคราะห์โดยใช้ Anthracene เป็นแม่พิมพ์ (template)



เมื่อพิจารณาโครงสร้างของ 331 จะเห็นว่ามีโครงสร้างหลักเป็น α -Methylene cyclopentenone ซึ่งจัดเป็นสารในกลุ่ม cyclopentenoids แนวทางการสังเคราะห์ให้ได้สารที่มีโครงสร้างลักษณะนี้จะใช้สองปฏิกิริยาสำคัญ คือ การสังเคราะห์วง cyclopentenone ใช้ปฏิกิริยา condensation และ การสังเคราะห์หมู่ exo-cyclic methylene ใช้ปฏิกิริยาการขจัด(elimination reaction) ของ Cyclopentenone-anthracene adduct (338)



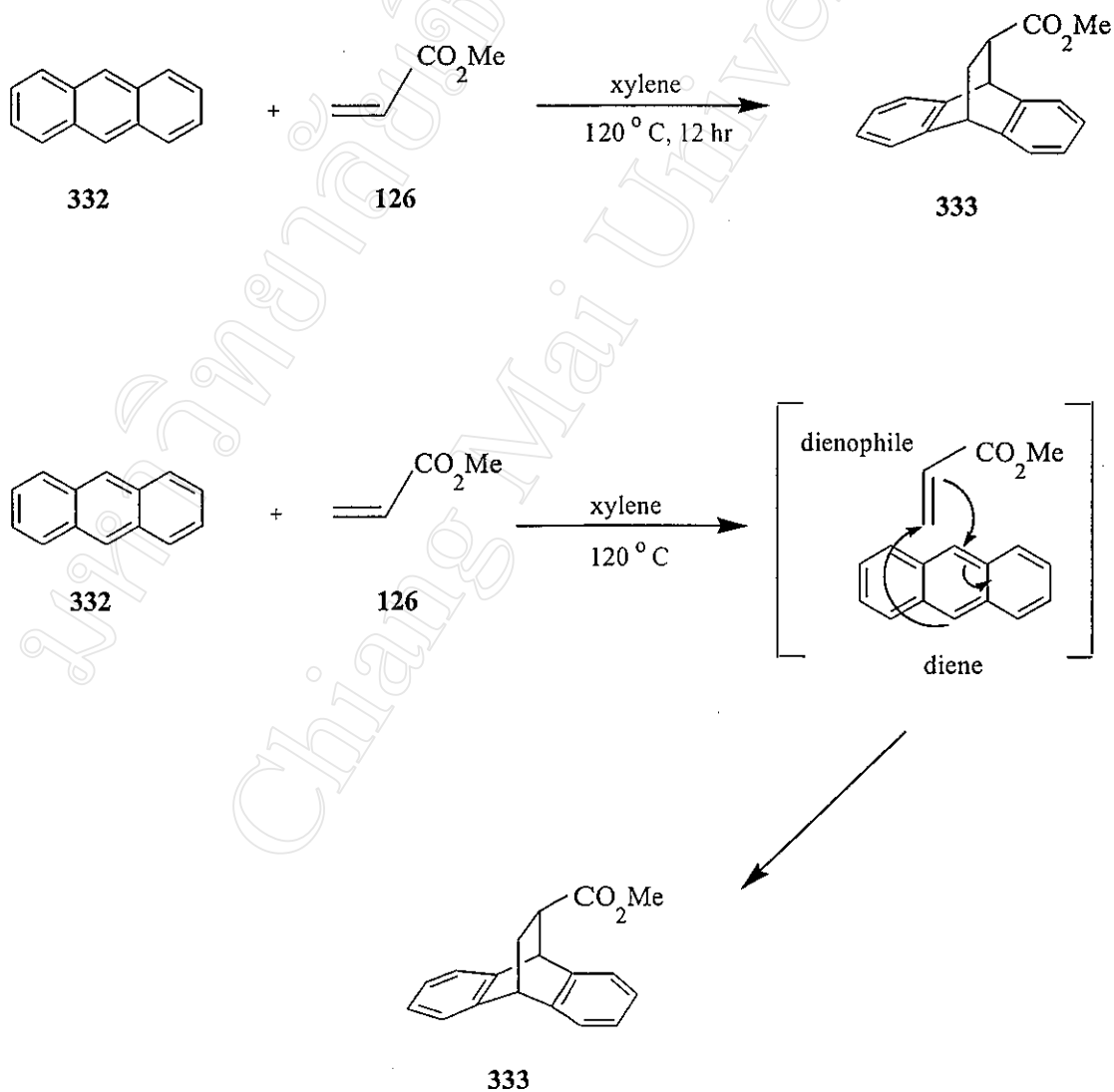
แนวทางการสังเคราะห์ 3-Acetoxy-2-methylene-4-cyclopentenone (331) แสดงดังแผนภาพ 66



Reagent : a. xylene, 120 °C, 12 hr.; b. LDA, THF, HMPA, -78 °C and RT, 15 hr.; c. LDA, THF, TMEDA, -78 °C and RT, 12 hr.; d. MCPBA, DCM, 0 °C and RT, 12 hr.; e. TEA, DCM, 0 °C and RT, 12 hr.; f. 400-450 °C, 0.05 mmHg.; g. TEA, acetyl chloride, DCM, 0 °C and RT, 6 hr.

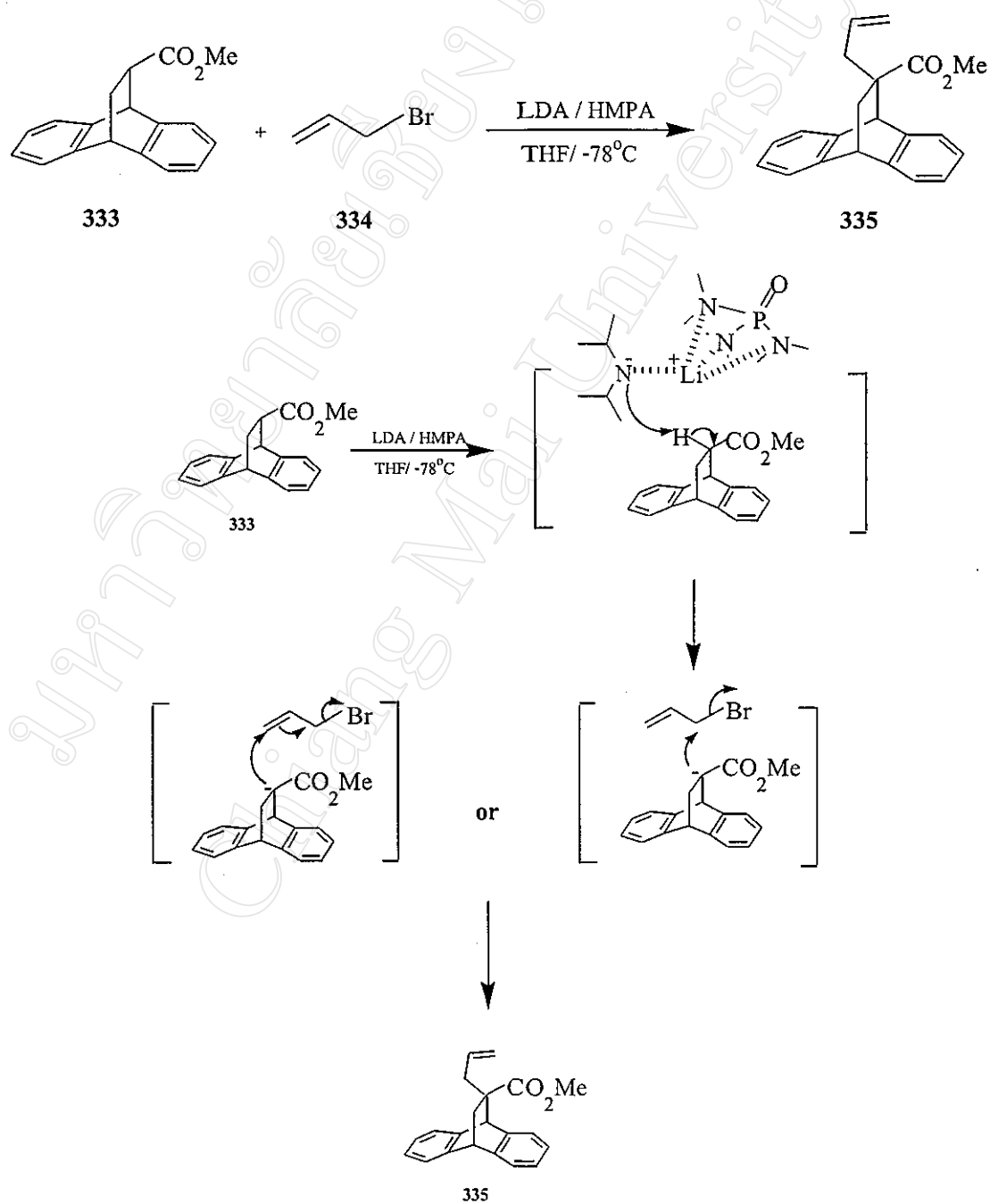
ขั้นตอนที่ 1 เป็นการสังเคราะห์ Methyl 9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene-11-carboxylate (333) โดยใช้ปฏิกิริยา Diels-Alder ระหว่าง Anthracene (332) และ 1.5 eq. Methyl acrylate (126) โดยมี Xylene เป็นตัวทำละลาย ซึ่งสารผสมทั้งหมดถูกทำให้เกิดปฏิกิริยาภายในหลอดแก้วปิดผนึก (ดังรูป 2.1 หน้า 54) ที่อุณหภูมิ 120 °C เป็นเวลา 12 ชั่วโมง จะได้ผลิตภัณฑ์เป็น Mono ester adduct 333 (91%) ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปีของ 333 แสดงดังตาราง 2.1 (หน้า 54)

ปฏิกิริยา Diels-Alder ที่ใช้เตรียมสาร 333 เกิดจากการทำปฏิกิริยาของ diene คือ Anthracene (332) กับ dienophile คือ Methyl acrylate (126) แสดงดังแผนภาพ 67



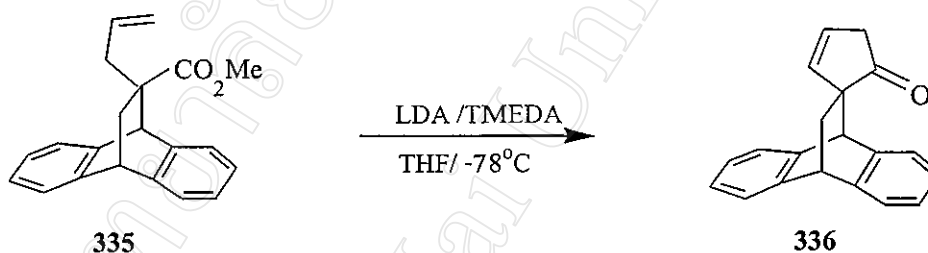
แผนภาพ 67

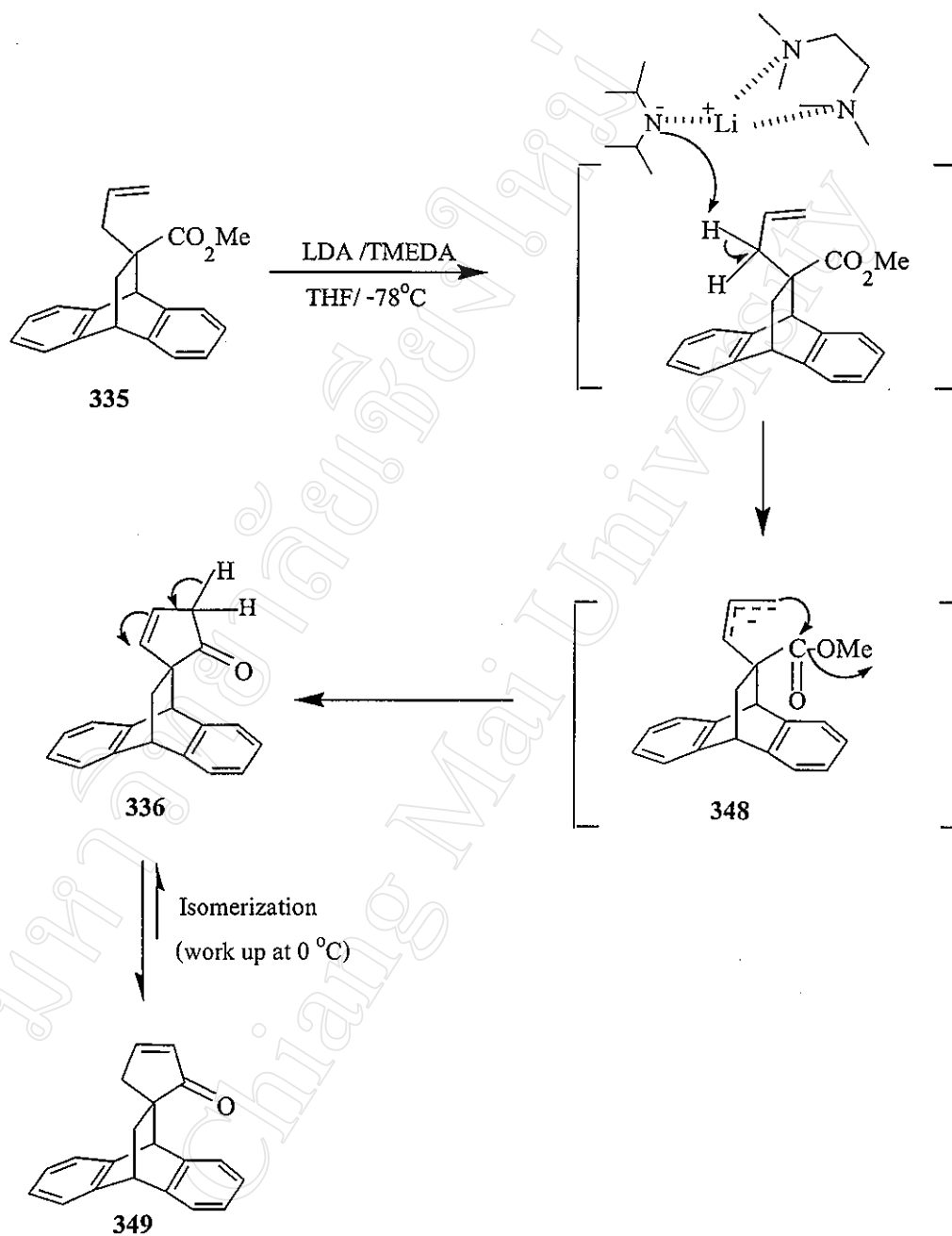
ขั้นตอนที่ 2 เป็นการทำปฏิกิริยา alkylation ของ Mono ester adduct **333** โดยใช้ 1.2 eq. ของสารละลาย LDA ใน THF ที่มี HMPA เป็น polar co-solvent อัตราส่วน 10 : 1 ตามด้วย 1.5 eq. Allyl bromide (**334**) ที่อุณหภูมิ -78°C ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนและคนอย่างต่อเนื่องที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 15 ชั่วโมง จะให้ผลผลิตเป็น Allylic ester adduct **335** (86%) ดังแผนภาพ 68 สำหรับข้อมูลทางสเปกโทรสโกปีของสาร **335** แสดงดังตาราง 2.2 (หน้า 63)



แผนภาพ 68

ขั้นตอนที่ 3 เป็นการนำ Allylic ester adduct 335 มาทำปฏิกิริยาปิดวง (cyclisation reaction) เพื่อให้ได้อนุพันธ์ cyclopentenone โดยใช้ Allylic ester adduct 335 ทำปฏิกิริยากับ 5 eq. ของสารละลาย LDA ใน THF ที่มี TMEDA เป็น polar co-solvent ที่อุณหภูมิ -78°C ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน แล้วปล่อยให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง 12 ชั่วโมง ถ้าทำให้ปฏิกิริยาสิ้นสุดที่อุณหภูมิ 0°C พบว่าจะให้สาร สองชนิดที่เป็น ไอโซเมอร์กัน คือ spiro ketone adduct 336 และ 349 ผสมกันอยู่ในอัตราส่วน 1 : 1.3 ซึ่งสันนิษฐานว่า anion 348 เกิดการปิดวงให้สาร 336 เป็นสารแรก แต่เมื่ออุณหภูมิสูงขึ้นสาร 336 สามารถ ไอโซเมอไรซ์ (isomerize) ไปเป็นสาร 349 ที่เสถียรกว่า และเพื่อยืนยันสมมุติฐานดังกล่าวจึงทำปฏิกิริยา ให้สิ้นสุดที่อุณหภูมิต่ำกว่า คือ -78°C พบว่าได้เฉพาะสาร 336 (85%) เท่านั้น แสดงดังแผนภาพ 69 ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปีของสาร 336 แสดงดังตาราง 2.3 (หน้า 71)



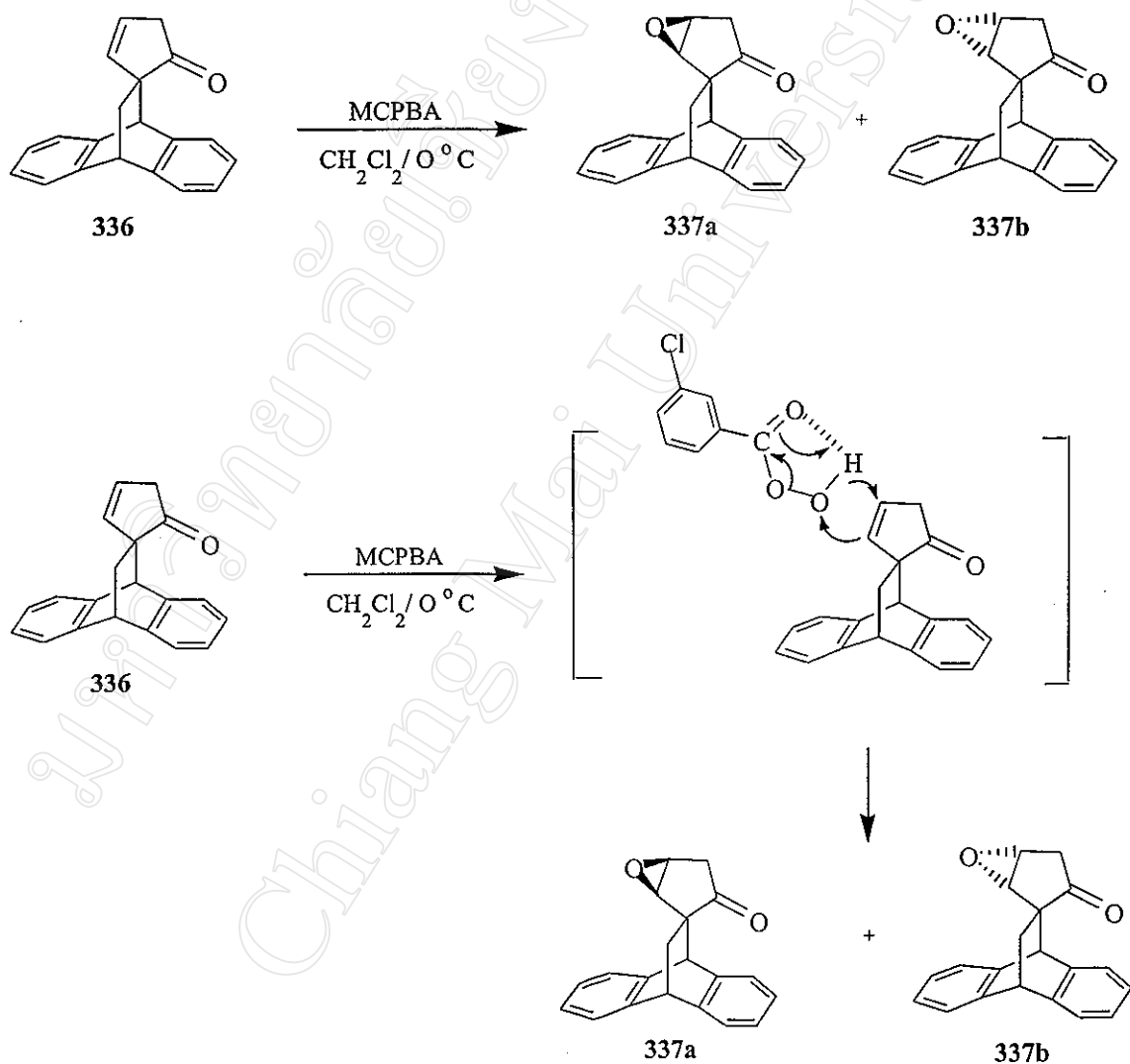


แผนภาพ 69

ขั้นตอนที่ 4 เป็นปฏิกิริยา epoxidation ของ Spiro ketone adduct **336** โดยใช้ 1.5 eq. ของ MCPBA ใน Methylene chloride ที่อุณหภูมิ 0°C ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน และค่อนข้างต่อเนื่องที่อุณหภูมิห้อง 12 ชั่วโมง จะได้ผลิตภัณฑ์ **337** (98%) ซึ่งมีสองไอโซเมอร์ คือ **337a** และ **337b** ผสมกัน

อยู่ ทั้งสองไอโซเมอร์ไม่ต้องแยกออกจากกันสามารถนำไปเตรียมสารประกอบขั้นต่อไปได้ แสดงดังแผนภาพ 70

อย่างไรก็ตามไอโซเมอร์ของ **337a** และ **337b** สามารถแยกออกจากกันได้ด้วย PLC (silica gel, 20% Ethyl acetate - Hexane) ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปีของสาร **337a** และ **337b** แสดงดังตาราง 2.4 และ 2.5 (หน้า 79)

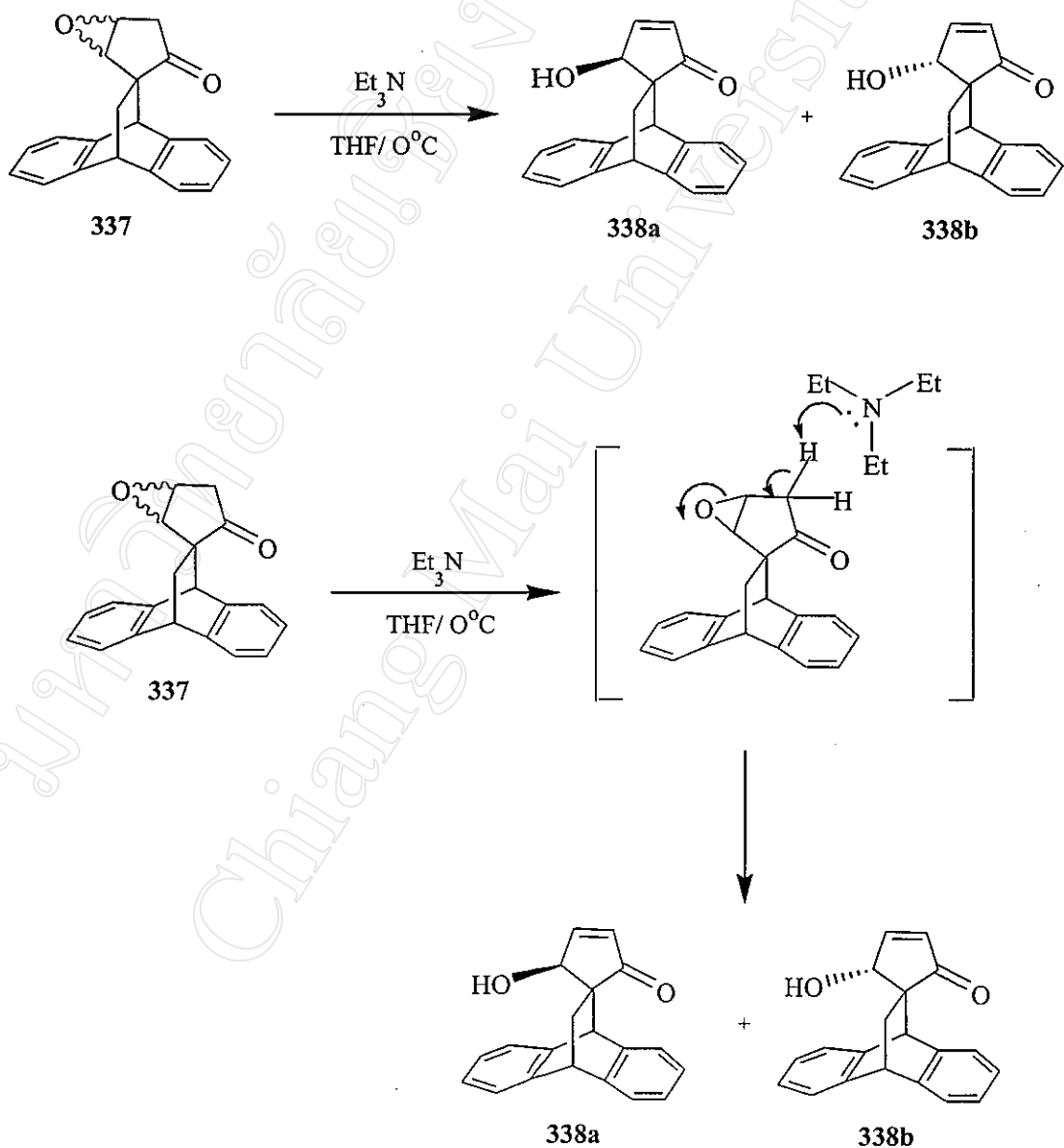


แผนภาพ 70

ขั้นตอนที่ 5 เป็นปฏิกิริยาเปิดวง epoxide ของสาร **337** โดยนำสาร **337** ทั้งสองไอโซเมอร์ที่ผสมกันอยู่มาทำปฏิกิริยากับ 2 eq. Triethylamine ใน THF ที่อุณหภูมิ 0°C และคนอย่างต่อเนื่องที่อุณหภูมิ

ห้อง 12 ชั่วโมง จะได้ผลิตภัณฑ์เป็น Alcohol adduct **338** (90%) ซึ่งสาร **338** ที่ได้ประกอบด้วยสองไอโซเมอร์ผสมกันอยู่คือ **338a** และ **338b** ในอัตราส่วน 1 : 2 แสดงดังแผนภาพ 71

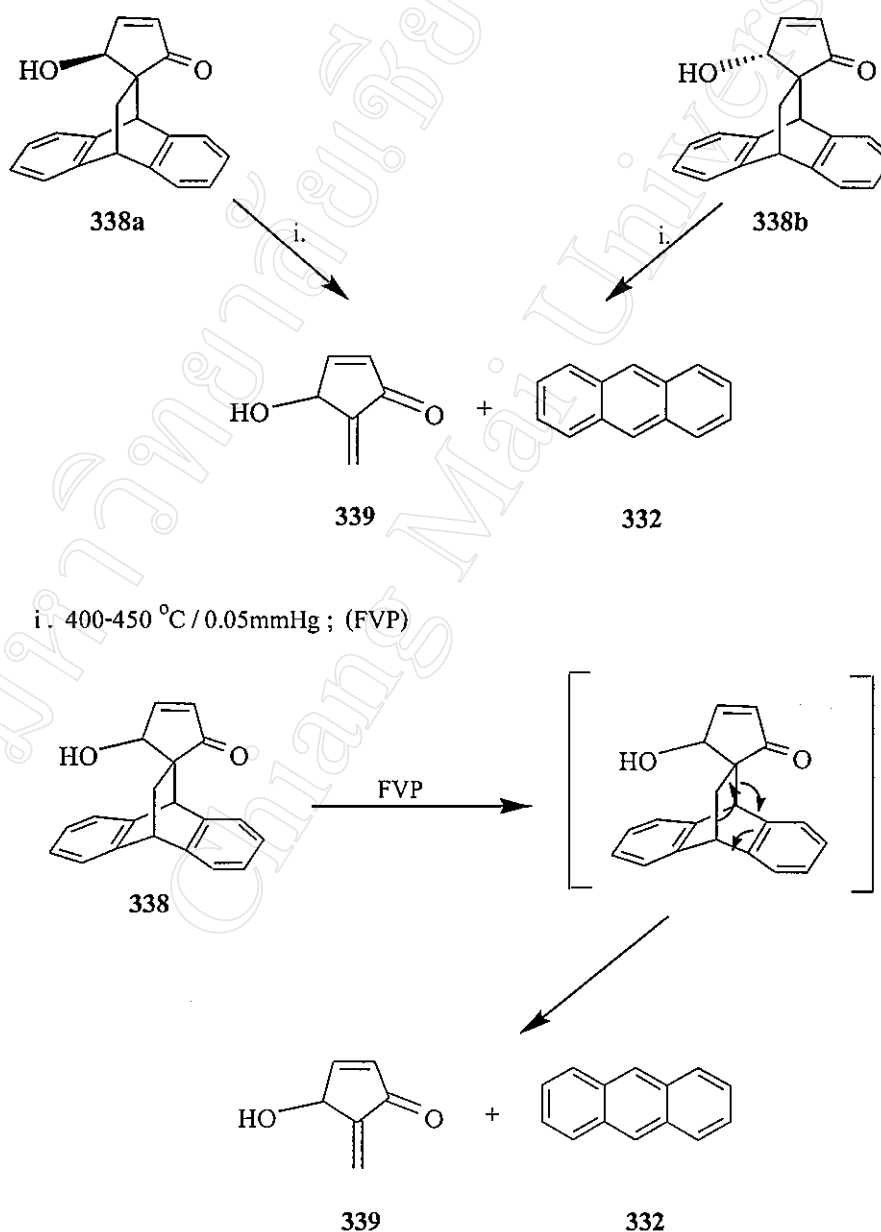
อย่างไรก็ตามไอโซเมอร์ผสมของ **338a** และ **338b** สามารถแยกออกจากกันได้ด้วย PLC (silica gel, Methylene chloride) ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปีของสาร **338a** และ **338b** แสดงดังตาราง 2.6 และ 2.7 (หน้า 86)



แผนภาพ 71

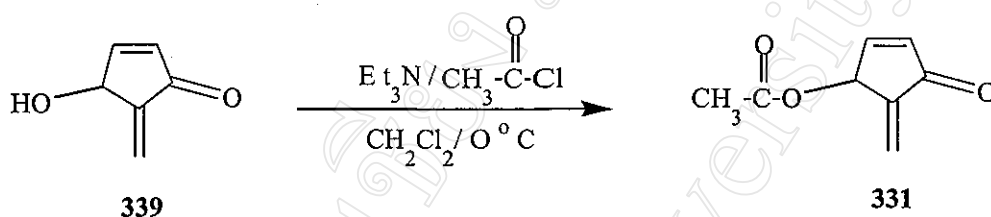
ขั้นตอนที่ 6 เป็นปฏิกิริยา flash vacuum pyrolysis (FVP) ของสาร **338a** โดยวิธีการทำให้สาร **338a** ที่บรรจุอยู่ในขวดกันกลม (A) กลายเป็นไอ ด้วยเปลวไฟ (B) แล้วผ่านเข้าไปใน pyrolysis column

(C) ที่มีอุณหภูมิสูงประมาณ 400-450 °C โดยมี silica เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา สาร 338a จะเกิดปฏิกิริยาการขจัดเอา Anthracene ออกจากโมเลกุลได้ผลิตภัณฑ์ 339 (38%) ซึ่งถูกกักไว้ในหลอดรูปตัว U (F) ที่มีอุณหภูมิ -78 °C ลักษณะของปฏิกิริยา FVP ที่เกิดขึ้นนี้เป็น ปฏิกิริยา retro Diels- Alder ซึ่งเกิดขึ้นได้ที่อุณหภูมิสูงและใช้ตัวเร่งปฏิกิริยา คือ silica สำหรับงานวิจัยครั้งนี้ใช้ในรูปแบบของเม็ดแก้ว (glass chips) แทนซึ่งบรรจุอยู่ใน pyrolysis column (C) สำหรับสาร 338b เมื่อนำมาทำปฏิกิริยา FVP ก็จะให้ผลิตภัณฑ์เป็น 339 เช่นเดียวกัน แสดงดังแผนภาพ 72 ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปีของสาร 339 แสดงดังตาราง 2.8 (หน้า 97)



แผนภาพ 72

ขั้นตอนที่ 7 เป็นปฏิกิริยา acetylation ของสาร 339 โดยการนำสาร 339 มาทำปฏิกิริยา 1.5 eq. ของ Triethylamine และ 1.5 eq. ของ Acetyl chloride ที่มี Methylene chloride เป็นตัวทำละลายที่อุณหภูมิ 0 °C ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน ได้ผลิตภัณฑ์ 331 (98%) แสดงดังแผนภาพ 73 ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปีของสาร 331 แสดงดังตาราง 2.9 (หน้า 100)



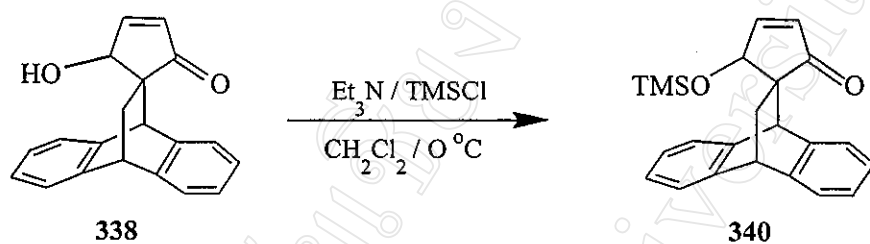
แผนภาพ 73

จากการสังเคราะห์ที่รายงานข้างต้นพบว่าผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้ 2 ชนิด คือ สาร 339 และสาร 331 นั้นมีโครงสร้างหลักเป็น α -methylene cyclopentenone ซึ่งพบว่ามีเสถียรภาพปานกลาง เนื่องจากเมื่อเก็บสารทั้งสองไว้ที่อุณหภูมิห้อง ภายใต้บรรยากาศปกติ สาร 339 และสาร 331 จะคงสภาพอยู่ได้ประมาณ 1 สัปดาห์ หลังจากนั้น สาร 339 จะเปลี่ยนไปเป็นของแข็งสีขาวที่ไม่ละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ และ สาร 331 จะเปลี่ยนไปเป็นของแข็งใสไม่มีสี นุ่มลักษณะคล้ายยาง ซึ่งไม่ละลายในตัวทำละลายอินทรีย์เช่นกัน สันนิษฐานว่าสาร 339 และ 331 อาจเกิด polymerization ได้ที่อุณหภูมิห้องภายใต้บรรยากาศปกติ แต่ถ้าทำการเก็บสารทั้งสองไว้ที่อุณหภูมิต่ำ (0 - 5 °C) ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน พบว่าสารทั้งสอง คงสภาพอยู่ได้นานขึ้น ซึ่งในส่วนนี้ควรจะได้มีการศึกษาต่อไป

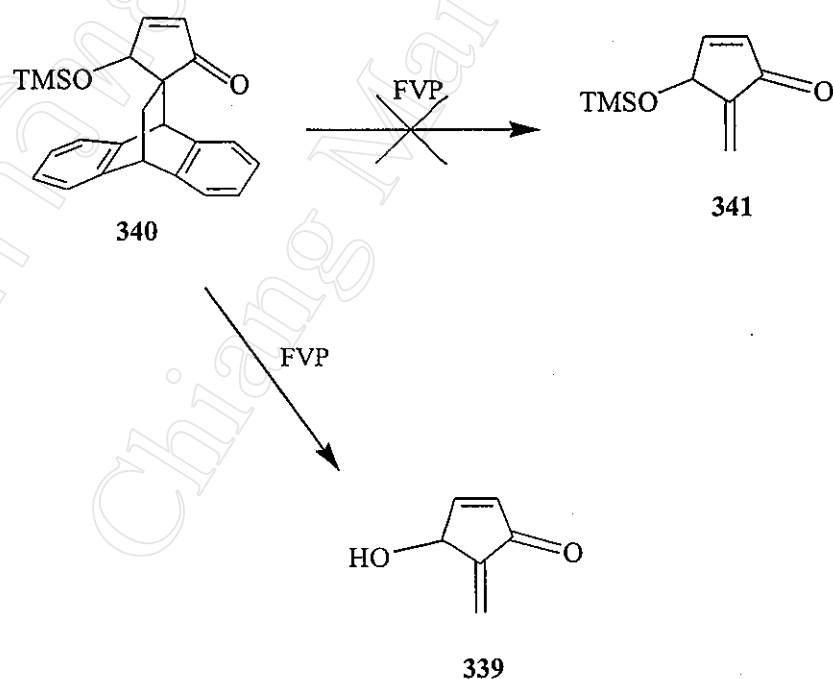
3.2 ปฏิกิริยาการปกป้องหมู่ Hydroxy ของ 9',10'-Dihydro-5-hydroxy-spiro[3-cyclopenten-1,11'-(9,10)-ethanoanthracene]-2-one (338)

เมื่อนำสาร 338 มาทำปฏิกิริยาการปกป้องหมู่ Hydroxy โดยให้ทำปฏิกิริยากับ 1.5 eq Trimethylsilyl chloride (TMSCl) โดยมี Triethylamine ทำหน้าที่เป็นเบส และ Methylene chloride เป็นตัวทำละลาย ที่อุณหภูมิ 0 °C ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน พบว่าได้สาร 340 (85%) เป็นผลิตภัณฑ์ สาร 340 ที่ได้นี้ทำให้บริสุทธิ์ได้ด้วยการตกผลึก ไม่ควรนำไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีทาง chromatography ที่มี silica gel เป็น เฟสคงที่ (stationary phase) เนื่องจากหมู่ Trimethyl silyloxy นั้นไม่มีความเสถียรต่อ silica gel

และเมื่อนำสาร 340 มาทำปฏิกิริยา FVP พบว่าไม่ได้ผลิตภัณฑ์ 341 ที่คาดไว้ แต่ได้สาร 339 (30%) เป็นผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากว่า ขณะที่เกิดปฏิกิริยา retro Diels-Alder ของสาร 340 ใน pyrolysis column นั้นหมู่ Trimethyl silyloxy อาจเกิดการสลายตัวกลับมาเป็นหมู่ Hydroxy แสดงดัง แผนภาพ 74 และ 75 สำหรับข้อมูล $^1\text{H-NMR}$ ของสาร 340 แสดงดังตาราง 2.10 (หน้า 103)

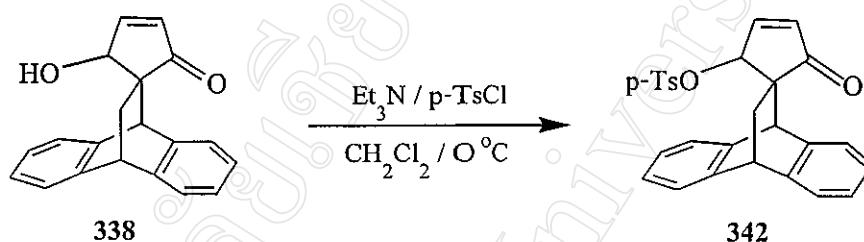


แผนภาพ 74

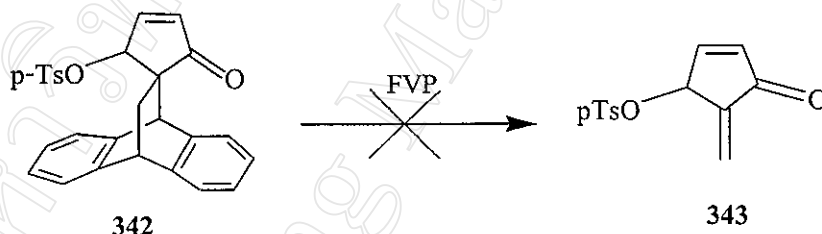


แผนภาพ 75

สาร 338 เมื่อนำมาทำการปกป้องหมู่ Hydroxy โดยให้ทำปฏิกิริยากับ 1.5 eq. p-Toluene-sulphonyl chloride (p-TsCl) โดยมี Triethylamine ทำหน้าที่เป็นเบสและ Methylene chloride เป็นตัวทำละลายที่อุณหภูมิ 0 °C ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน พบว่าได้สาร 342 (75%) เป็นผลิตภัณฑ์ และเมื่อนำสาร 342 มาทำปฏิกิริยา FVP พบว่าไม่ได้ผลิตภัณฑ์ 343 ที่คาดไว้ แต่ได้ Anthracene และสารสีน้ำตาล (unidentified brown material) เป็นผลิตภัณฑ์ แสดงดังแผนภาพ 76 และ 77 ข้อมูล ¹H-NMR ของสาร 342 แสดงดังตาราง 2.11 (หน้า 106)



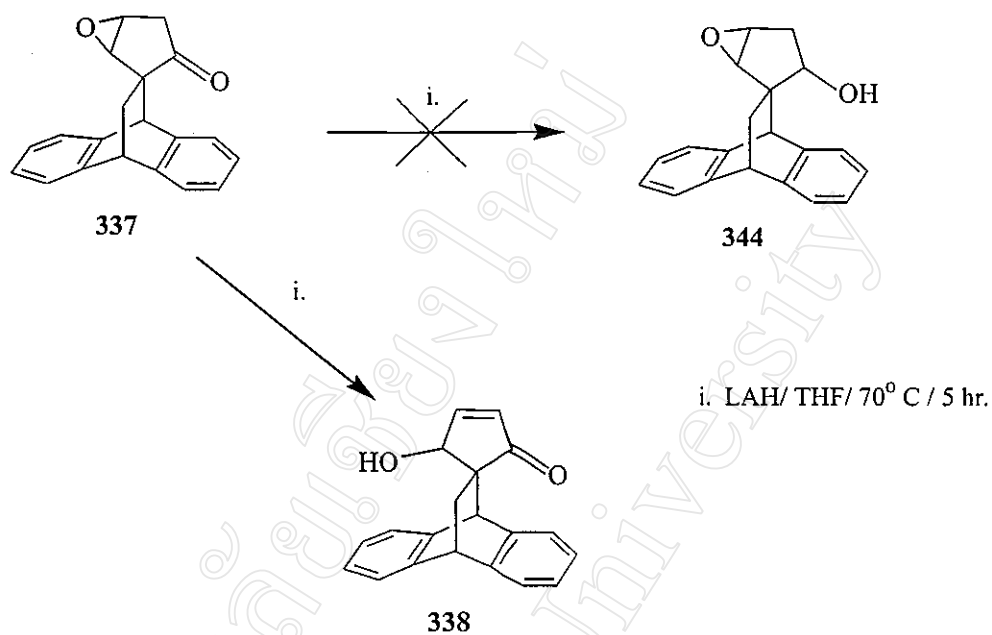
แผนภาพ 76



แผนภาพ 77

3.3 ปฏิกิริยาของ 9',10'-Dihydro-4,5-oxiran-spiro[cyclopentan-1,11'-(9,10)-ethanoanthracene]-2-one (337) กับ Lithium Aluminum Hydride; LAH

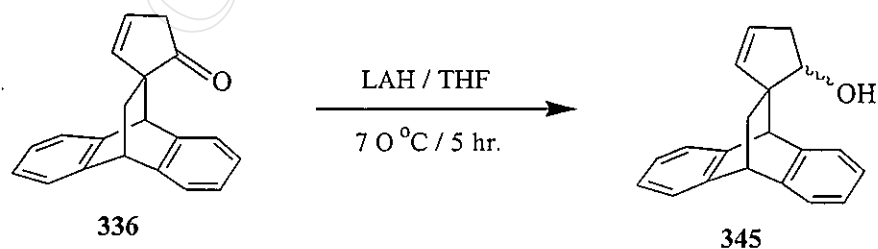
เมื่อนำสาร 337 มาทำปฏิกิริยา reduction ด้วย 3 eq. LAH ที่มี THF เป็นตัวทำละลายที่อุณหภูมิ 70 °C ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน เป็นเวลา 5 ชั่วโมง พบว่าไม่ได้สาร 344 เป็นผลิตภัณฑ์ แต่ได้สาร 338 (70%) เป็นผลิตภัณฑ์ เท่านั้น จากผลการทดลองที่ได้ดังกล่าวอาจเนื่องมาจากว่าสารตั้งต้น 337 นั้น มี α -hydrogen ที่เป็น acidic proton และที่ตำแหน่ง β มีวง epoxide ซึ่งเป็นวงที่มีความเครียด (ring strain) สามารถถูกเปิดออกได้ง่าย ดังนั้นเมื่อนำมาทำปฏิกิริยากับ LAH จึงถูก LAH ซึ่งให้ hydride ion (H^-) ออกมาดึง (abstract) โปรตอนที่ตำแหน่งดังกล่าว แล้วส่งผลให้วง epoxide ถูกเปิดออกด้วย ผลผลิตที่ได้คือ 338 แสดงดังแผนภาพ 78



แผนภาพ 78

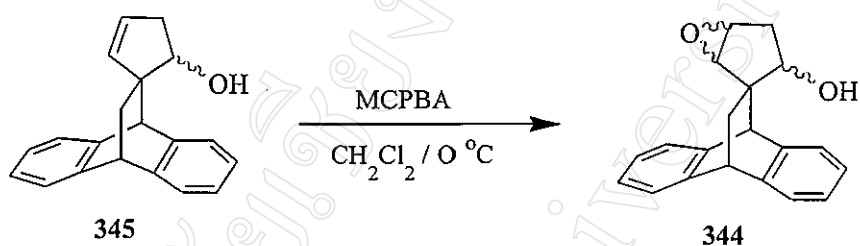
3.4 การสังเคราะห์ 9',10'-Dihydro-4,5-oxirane-spiro[cyclopentan-1,11'-(9,10)-ethanoanthracene]-2-ol (344)

เมื่อนำสาร 336 มาทำปฏิกิริยา reduction ด้วย 3 eq. LAH ที่มี THF เป็นตัวทำละลายที่อุณหภูมิ 70 °C ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนเป็นเวลา 5 ชั่วโมง พบว่าได้สาร 345 (mixture of two isomers; 95%) เป็นผลิตภัณฑ์แสดงดังแผนภาพ 79 ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปีของ 345 แสดงดังตาราง 2.12 (หน้า 110)

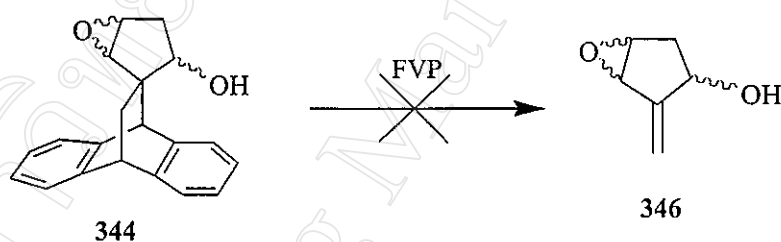


แผนภาพ 79

จากนั้นนำสาร 345 ที่ได้ไปทำ ปฏิกิริยา epoxidation ด้วย 1.5 eq. MCPBA ใน Methylene chloride ที่อุณหภูมิ 0 °C ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน และคนอย่างต่อเนื่องที่อุณหภูมิห้อง 12 ชั่วโมง จะได้ผลิตภัณฑ์ 344 (mixture of isomers 95%) และเมื่อนำสาร 344 มาทำปฏิกิริยา FVP พบว่าไม่ได้ผลิตภัณฑ์ 346 ที่คาดไว้ ได้แต่ Anthracene และสารสีดำ (unidentified dark material) เป็นผลิตภัณฑ์ แสดงดังแผนภาพ 80 และ 81 ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปีของสาร 344 แสดงในตาราง 2.13 (หน้า 113)



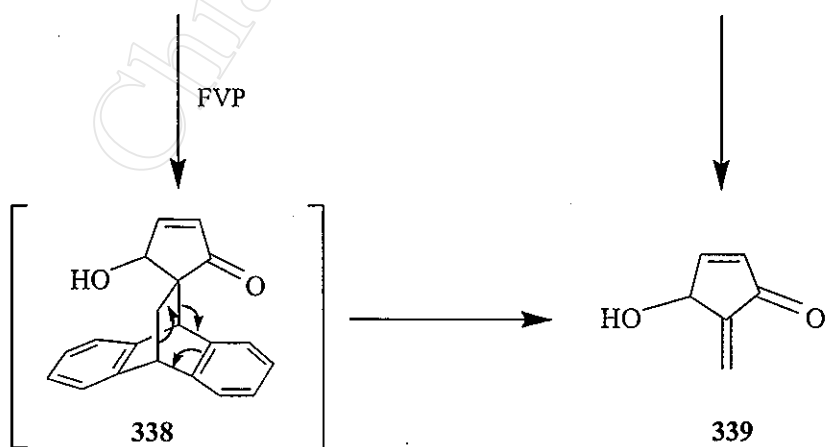
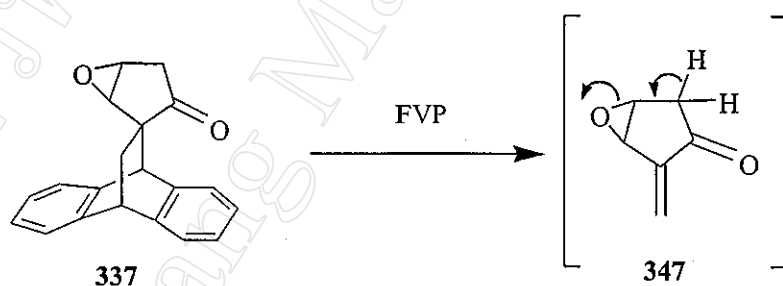
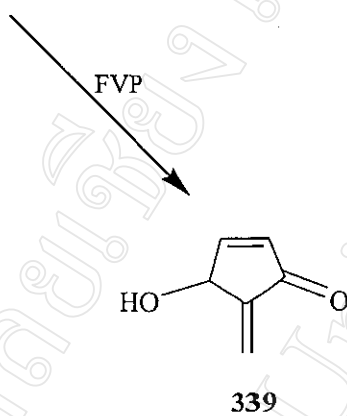
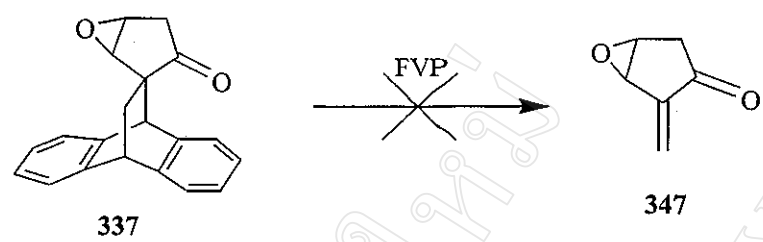
แผนภาพ 80



แผนภาพ 81

3.5 ปฏิกิริยา Flash Vacuum Pyrolysis ของ 9',10'-Dihydro-4,5-oxirane-spiro[cyclopentan-1,11-(9,10)-ethanoanthracene]-2-one (337)

เมื่อนำสาร 337 มาทำปฏิกิริยา FVP พบว่าไม่ได้ผลิตภัณฑ์ 347 ที่คาดไว้ แต่ได้สาร 339 (29%) ที่เป็นเช่นนี้สันนิษฐานว่าขณะที่ สาร 337 เกิดปฏิกิริยา retro Diels -Alder ใน pyrolysis column นั้นเกิดเป็นสาร 347 ขึ้นแต่เนื่องจากอุณหภูมิใน column นั้นสูงมากสาร 347 จึงเกิด isomerization ไปเป็นสาร 339 ที่มีเสถียรภาพกว่า หรืออาจเกิด isomerization จากสาร 337 ไปเป็นสาร 338 ขึ้นก่อนแล้วตามด้วยปฏิกิริยา retro Diels-Alder ของสาร 338 ไปเป็น 339 แสดงดังแผนภาพ 82



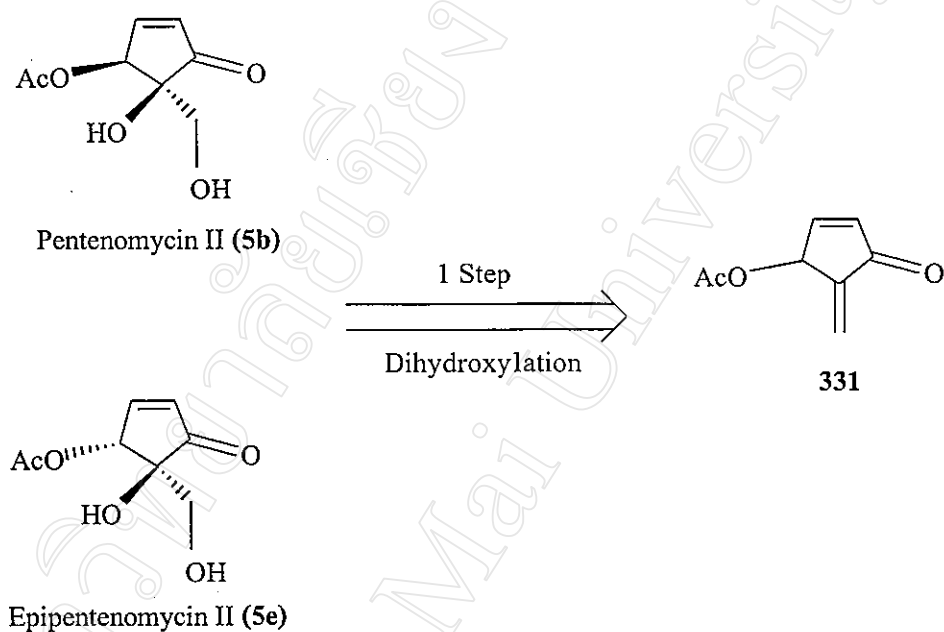
สรุป

แนวทางการสังเคราะห์ 3-Acetoxy-2-methylene-4-cyclopentenone (331) ที่มีโครงสร้างหลักเป็น α -methylene cyclopentenone ซึ่งจัดเป็นสารในกลุ่ม cyclopentenoid นั้น เริ่มต้นการสังเคราะห์ด้วยการใช้ปฏิกิริยา Diels-Alder ระหว่าง Anthracene (332) และ Methyl acrylate (126) จะได้ Mono ester adduct 333 เป็นผลิตภัณฑ์ และเมื่อนำสาร 333 มาทำปฏิกิริยา alkylation ด้วย Allyl bromide (334) จะได้ Allylic ester adduct 335 จากนั้นจึงทำปฏิกิริยา cyclization ของสาร 335 โดยทำการหยุดปฏิกิริยานี้ที่อุณหภูมิ -78°C จะได้ผลิตภัณฑ์เป็น Spiro ketone adduct 336 เท่านั้น และเมื่อนำสาร 336 มาทำปฏิกิริยา epoxidation ด้วย MCPBA จะได้สาร 337a และ 337b สองไอโซเมอร์ผสมกันอยู่ เมื่อนำมาทำปฏิกิริยาเปิดวง epoxide จะได้สาร 338a และ 338b ซึ่งเป็นไอโซเมอร์กัน แยกแต่ละไอโซเมอร์ แล้วนำมาทำปฏิกิริยา FVP ซึ่งจัดเป็น ปฏิกิริยา retro Diels-Alder ได้ผลิตภัณฑ์เป็นสาร 339 เหมือนกัน จากนั้นนำ สาร 339 ไปทำปฏิกิริยา acetylation ด้วย Acetyl chloride ก็จะได้ผลิตภัณฑ์ 331 ด้วยเปอร์เซ็นต์ผลิตภัณฑ์โดยรวม (% overall yield) เท่ากับ 22%

ส่วนแนวทางการสังเคราะห์อนุพันธ์อื่นของ α -methylene cyclopentenone ตามวิธีที่ได้รายงาน ยังไม่ประสบผลสำเร็จซึ่งจำเป็นต้องปรับปรุงและแก้ไขแนวทางการสังเคราะห์ต่อไป

ข้อเสนอแนะ

3-Acetoxy-2-methylene-4-cyclopentenone (331) ที่สังเคราะห์ได้นี้สามารถนำไปใช้เป็นสารตั้งต้น (precursor) ในการสังเคราะห์ Pentenomycin II (5b) และ Epipentenomycin II (5e) ที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อราและเชื้อแบคทีเรียได้ ด้วยขั้นตอนการสังเคราะห์เพียง 1 ขั้นเท่านั้น ดังแผนภาพ 83



แผนภาพ 83

นอกจากนี้ ควรที่จะได้ทำการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ 3-Acetoxy-2-methylene-4-cyclopentenone (331) ที่มีต่อเชื้อราและเชื้อแบคทีเรีย รวมทั้งฤทธิ์ในการเป็นสารต้านเนื้องอก (antitumor agent) ด้วย เนื่องจากมีโครงสร้างของ หมู่ exo-cyclic methylene อยู่ภายในโมเลกุล