การสังเคราะห์สารวงวิวิธพันธ์ของแนพโทควิโนน

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

โดย

นางสาวเกษศิรินทร์ เอกสินิทธ์กุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเคมีอินทรีย์

ภาควิชาเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2551

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

การสังเคราะห์สารวงวิวิธพันธ์ของแนพโทควิโนน

โดย
นางสาวเกษศิรินทร์ เอกสินิทธ์กุล

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเคมีอินทรีย์
ภาควิชาเคมี
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร
ปีการศึกษา 2551
ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

SYNTHESIS OF HETEROCYCLIC NAPHTHOQUINONES

By

Gadesirin Eaksinitkun

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree

MASTER OF SCIENCE

Department of Chemistry

Graduate School

SILPAKORN UNIVERSITY

2008

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร อนุมัติให้วิทยานิพนธ์เรื่อง “การสังเคราะห์สารวงวิวิธพันธ์ของแนพโทควิโนน” เสนอโดย นางสาวเกษศิรินทร์ เอกสินิทธ์กุล เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเคมีอินทรีย์

…….....

(รองศาสตราจารย์ ดร.ศิริชัย ชินะตังกูร)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

วันที่.....เดือน..... พ.ศ.....

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

อาจารย์ ดร.วยา พุทธวงศ์

คณะกรรมการตรวจสอบวิทยานิพนธ์

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

..... ประธานกรรมการ

(อาจารย์ ดร.ศุภชัย ศุภลักษณ์นารี)

...../...../.....

..... กรรมการ

(อาจารย์ ดร. สิริธร สโมสร)

...../...../.....

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร.สุรชัย นิมจิรวัฒน์)

...../...../.....

..... กรรมการ

(อาจารย์ ดร.วยา พุทธวงศ์)

...../...../.....

49302207 : สาขาวิชาเคมีอินทรีย์
คำสำคัญ : วงวิวิธพันธ์ของแนพโทควิโนน/ Heck coupling/ nucleophilic substitutions/ palladium-catalyzed intramolecular cyclisation/ filter paper disc method
เกษศิรินทร์ เอกสินิทธ์กุล : การสังเคราะห์สารวงวิวิธพันธ์ของแนพโทควิโนน.
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : อ. ดร. วยา พุทธวงศ์. 113 หน้า.

จากงานวิจัยในครั้งนี้ได้ทำการสังเคราะห์สารวงวิวิธพันธ์ของแนพโทควิโนนโดยเริ่มต้นจาก 1,4-naphthoquinone และอนุพันธ์ของแนพโทควิโนนหลายชนิดได้แก่ พลัมบากิน (5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone), วิตามิน K_3 (2-methyl-1,4-naphthoquinone) โดยแบ่งการทดลองออกเป็น 3 ส่วนด้วยกัน ส่วนที่ 1 เริ่มจากการนำพลัมบากินทำปฏิกิริยาออกซิเดชันเปลี่ยนหมู่เมทิลให้เป็นหมู่คาร์บอกซิล โดยใช้ oxidizing agents หลายชนิด เช่น ZnO, CrO_3, SeO_2 พบว่าไม่ประสบความสำเร็จ แต่เมื่อนำอนุพันธ์ของ methylnaphthalene มาทำปฏิกิริยาออกซิเดชันด้วย SeO_2 พบว่าได้ผลผลิตที่ต้องการน้อยมาก ส่วนที่ 2 นำอนุพันธ์ของแนพโทควิโนนมาทำปฏิกิริยา nucleophilic substitutions โดยเริ่มจาก 2-methyl-1,4-naphthoquinone ทำปฏิกิริยากับ methylamine และ 37% formaldehyde พบว่าสามารถปิดวงเป็นสารวงวิวิธพันธ์ 6 เหลี่ยมของแนพโทควิโนน ซึ่งได้เคยมีรายงานไว้แล้ว จากนั้นได้เปลี่ยนสารตั้งต้นเป็น 5-methoxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone ทำปฏิกิริยาภายใต้สภาวะเดียวกัน พบว่าไม่ประสบความสำเร็จ ส่วนที่ 3 ปฏิกิริยาที่ได้ทำการทดลองต่อไปคือ palladium-catalysed intermolecular cyclisation โดยตอนแรกพยายามทำการสังเคราะห์สารวงวิวิธพันธ์ของแนพโทควิโนนด้วยสารประกอบเอไมด์หลายชนิด พบว่าไม่ประสบความสำเร็จ เนื่องจากโครงสร้างของสารแนพโทควิโนนในสภาวะเบสสามารถเกิด electron delocalization ภายในโมเลกุล และเกิดการแตกพันธะเอไมด์ ดังนั้นการสร้างวงวิวิธพันธ์ภายใต้สภาวะเบสจึงไม่เหมาะสมต่อการทำปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลทั้งสอง ภายหลังได้ทำการปิดวงผ่านปฏิกิริยา intramolecular cyclisation จากสารตั้งต้น 2-amino-3-bromo-1,4-naphthoquinone (**133a-133e**) พบว่าได้สารประกอบวงวิวิธพันธ์เจ็ดเหลี่ยมของแนพโทควิโนน (**134a-134d**) ในปริมาณที่ใช้การได้และอนุพันธ์ของแนพโทควิโนน (**135a-135d**) สารกลุ่มนี้ได้ถูกนำไปทดสอบการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย โดยวิธี filter paper disc method พบว่าสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *Bacillus cereus* และ *Micrococcus luteus* ได้ระดับปานกลาง

ภาควิชาเคมี บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร ปีการศึกษา 2551
ลายมือชื่อนักศึกษา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ .....

มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์

49302207 : MAJOR : ORGANIC CHEMISTRY
KEY WORDS : HETEROCYCLIC NAPHTHOQUINONE/ HECK COUPLING/ NUCLEOPHILIC SUBSTITUTION/ PALLADIUM-CATALYZED INTRAMOLECULAR CYCLISATION/ FILTER PAPER DISC METHOD
GADESIRIN EAKSINITKUN : SYNTHESIS OF HETEROCYCLIC NAPHTHO QUINONE. THESIS ADVISOR : WAYA PHUTDHAWONG, Ph.D., 113 pp.

In this study, the synthesis of heterocyclic naphthoquinones has been carried out using 1,4-naphthoquinone and its derivatives such as plumbagin (5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone), vitamin K_3 (2-methyl-1,4-naphthoquinone) as starting materials. The project was divided into 3 parts. Firstly, plumbagin was used as a starting material. The conversion of the methyl group of plumbagin to a carboxyl group using various oxidizing agents such as CrO_3, SeO_2 and ZnO was unsuccessful. Oxidation of methylnaphthalene with SeO_2 afforded a very poor yield of the desired product. Secondly, naphthoquinone derivatives were used as starting materials for the nucleophilic substitution reactions. The reaction of 2-methyl-1,4-naphoquinone with excess methylamine and 37% formaldehyde gave 6-membered ring heterocyclic naphthoquinone as reported previously. However, attempts to use 5-methoxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone as a starting material under the same conditions was also unsuccessful. Finally, palladium-catalysed intermolecular cyclisation using the Heck coupling was then tried. Attempted cyclisation on several amides was unsuccessful. It was found that naphthoquinone under basic condition induced electron delocalization in the molecule and also breaking of the amide bond. Thus, The condition did not result in a coupling of the two molecules. Subsequently it was found that intramolecular cyclisation of 2-amino-3-bromonaphthoquinones (**133a-133e**) gave the corresponding seven-membered ring naphthoquinones (**134a-134d**) in low yields and the reduced products (**135a-135d**). Using the filter paper disc method, naphthoquinones derivatives (**133-135**) were found to possess moderate activity against *Bacillus cereus* and *Micrococcus luteus*.

มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์

Department of Chemistry Graduate School, Silpakorn University Academic Year 2008

Student's signature .....

Thesis Advisor's signature .....

กิตติกรรมประกาศ

ในการวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยขอขอบคุณ อาจารย์ ดร. วยา พุทธวงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่กรุณาให้คำปรึกษา คำแนะนำ ตลอดจนตรวจและแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ ของวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ให้ถูกต้องสมบูรณ์ด้วยความเมตตาตลอดงานวิจัย

ขอขอบคุณ อาจารย์ ดร. ศุภชัย ศุภลักษณ์นารี, รองศาสตราจารย์ ดร. สุรชัย นิมจิรวัฒน์ อาจารย์ ดร. สิริธร สโมสร กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ที่กรุณาให้แนวคิดและคำแนะนำอันมีคุณค่าตลอดการสอบวิทยานิพนธ์

ขอขอบคุณภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ที่มอบทุนการศึกษาตลอดการวิจัยครั้งนี้

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ ดร. พิทยา ตัณติเวชวุฒิกุล ที่กรุณาจัดส่งสารทำการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพที่ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ (National Center for Genetic Engineering and Biotechnology)

ขอขอบคุณ อาจารย์พันสรวง โป๊ะโดย ที่ให้คำปรึกษา และความช่วยเหลือด้านสารเคมีในการทำงานวิจัย

สุดท้ายขอขอบคุณอาจารย์ และเจ้าหน้าที่ทุกท่านของภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ ที่กรุณาให้คำแนะนำ ความช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในด้านสารเคมีตลอดงานวิจัย

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย…….. ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ……..... จ

กิตติกรรมประกาศ…….. ฉ

สารบัญตาราง…….. ซ

สารบัญรูป……... ฌ

บทที่

1 บทนำ…….. 1

2 แผนการสังเคราะห์…… 21

3 ผลการทดลองและการวิเคราะห์…….. 24

4 การตรวจสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของสารแนพโทควิโนนที่สังเคราะห์ขึ้น……. 41

5 สรุปผลการทดลอง…….. 46

6 การทดลอง…….. 48

บรรณานุกรม……. 77

ภาคผนวก…… 80

ภาคผนวก ก……. 81

ภาคผนวก ข……. 83

ภาคผนวก ค……. 108

ประวัติผู้วิจัย…… 113

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	แสดงปริมาณพลัมบาก้นที่สกัดได้จากวิธีการสกัดธรรมดากับวิธี ultrasonic extraction……..	25
2	แสดงร้อยละผลผลิตของสารประกอบวงวิวิธพันธ์เจ็ดเหลี่ยมของแนพโทควิโนน (**134a-e**) และสารประกอบ (**135a-e**)……...……	40
3	ผลการทดสอบฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งและต้านเชื้อมาลาเรียของอนุพันธ์ของพลัมบาก้น……..	41
4	ผลการทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียของอนุพันธ์ของพลัมบาก้น……...	42
5	ผลการทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียของอนุพันธ์ของแนพโทควิโนน……	43

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

สารบัญรูป

รูปที่		หน้า
1	โครงสร้างทางเคมีของ plumbagin ……	2
2	โครงสร้างทางเคมีของ juglone……..	3
3	โครงสร้างทางเคมีของ menadione……	3
4	โครงสร้างทางเคมีของ 2-hydroxy-3-alkyl substituted naphthoquinones…….	4
5	โครงสร้างทางเคมีของ cribrarione A……	4
6	สารประกอบแนพโทควิโนนที่สกัดได้จาก *Eleutherine bulbosa*……..	5
7	สารประกอบแนพโทควิโนนที่สกัดได้จากราก *Onosma argentatum*……	5
8	สารประกอบแนพโทควิโนนที่สกัดได้จาก *Newbouldia laevis*…….	6
9	สารประกอบแนพโทควิโนนที่สกัดได้จาก *Colpomenia sinuosa*……..	7
10	สารประกอบ anthraquinones ที่สกัดได้จาก *Prismatomeris malayama*……...	7
11	การสังเคราะห์สารประกอบ hydrazino-naphthoquinone derivatives……	8
12	การสังเคราะห์สารในกลุ่ม (L)-α-amino acid methyl ester, heteroalkyl และ aryl substituted 1,4-naphthoquinone derivatives (**28-30**)……	9
13	โครงสร้างทางเคมีของ 2-aminonaphthoquinone derivertives (**32a-e**)……..	10
14	การสังเคราะห์ streptocarpone (**33**) และ (±)-α-dunnione (**34**)…….	11
15	การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 2-phenoxy-1,4-anthraquinones (**38-39**) และ 2-phenoxy-1,4-naphthoquinones (**40**)……..	12
16	การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ (1,4)-naphthoquinon-[3,2-c]-1*H*-pyrazoles……...	13
17	การสังเคราะห์สารประกอบ (+)-eleutherine (**51**) และ (+)-isoeleutherin (**52**)…..	14
18	การสังเคราะห์ hydroxy-substitued 5-cyano-5*H*-benzo[b]carbozole-6,11-diones……...	15
19	การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ calothrixin B…….…….	16
20	การสังเคราะห์สารประกอบจำพวก 2,3-disubstituted-1,4-naphthoquinones…….	17
21	การสังเคราะห์สารประกอบจำพวก benzodiazepine-naphthoquinones…….	18
22	การสังเคราะห์สารประกอบจำพวก azepines……	19
23	แผนการสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์ของพลัมบากินผ่านปฏิกิริยาออกซิเดชันของหมู่เมทิลของพลัมบากิน……...	21

มหาวิทยาลัยศิลปากร ศูนย์วิทยทรัพยากร

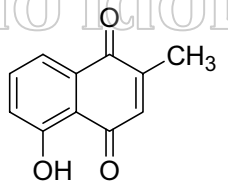
รูปที่		หน้า
24	แผนการสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์ของพลัมบากินผ่านปฏิกิริยา nucleophilic substitutions……..	22
25	แผนการเตรียมสารประกอบวงวิวิธพันธ์ของแนพโทควิโนนผ่านปฏิกิริยา palladium-catalyzed intramolecular Heck coupling…….	23
26	การเตรียมอนุพันธ์ของพลัมบากินเพื่อทำปฏิกิริยาออกซิเดชัน……..	26
27	การศึกษาปฏิกิริยาออกซิเดชันจากอนุพันธ์ของ naphthoquinones…….....	26
28	การเตรียมสารตั้งต้นที่เป็นอนุพันธ์ของ naphthalenes……...	27
29	การศึกษาปฏิกิริยาออกซิเดชันจากอนุพันธ์ของ naphthalene…..……..	28
30	การศึกษาปฏิกิริยาออกซิเดชันจากอนุพันธ์ของ naphthalenes(ต่อ)…….……...	29
31	การสังเคราะห์ 1,4-naphthoquinone (**98**)……...	30
32	การเตรียมสารประกอบ 2-methyl-1,4-naphthoquinone (vitamin K_3, **99**)……	31
33	การศึกษาปฏิกิริยา nucleophilic substitutions จาก 2-methyl-1,4-naphthoquinone	32
34	การสังเคราะห์สารวงวิวิธพันธ์จาก 2-methyl-1,4-naphthoquinone (**99**)……	32
35	การศึกษาปฏิกิริยา nucleophilic substitutions โดยใช้ microwave irradiation จากสารตั้งต้น 2-methyl-1,4-naphthoquinone (**99**)……	33
36	การศึกษาปฏิกิริยา nucleophilic substitutions จากสารตั้งต้น 5-methoxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**83**)……..	33
37	การศึกษาปฏิกิริยา Heck coupling ของ bromoacetamide (**113**) กับ 1,4-naphthoquinone (**98**)……..	34
38	การเตรียมสารตั้งต้นที่ใช้เป็นอนุพันธ์ของไอโอดีน……...	35
39	การศึกษาปฏิกิริยา Heck coupling ของสารตั้งต้นที่ใช้เป็นอนุพันธ์ของไอโอดีน (117-118) กับ 1,4-naphthoquinone (**98**)……	36
40	การสังเคราะห์สารประกอบ amide **124**…….	37
41	การสังเคราะห์สารประกอบ amide **126**…….	38
42	การสังเคราะห์สารวงวิวิธพันธ์ผ่านปฏิกิริยา intramolecular cyclisation……...	38
43	การสังเคราะห์สารประกอบ 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone (**131**)……...	39
44	การสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์เจ็ดเหลี่ยมของแนพโทควิโนนโดยอาศัยปฏิกิริยา intramolecular cyclisation…….....	40

มหาวิทยาลัยศิลปากร ศูนย์วิทยทรัพยากร

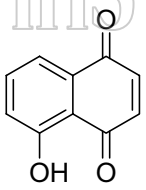
บทที่ 1
บทนำ

สารประกอบจำพวก naphthoquinones จำนวนมากที่สกัดได้จากธรรมชาติทั้งจากพืช, เห็ดรา (fungi), และสัตว์ทะเล เป็นสารประกอบที่มีรายงานการออกฤทธิ์ทางชีวภาพหลายอย่าง เช่น antifungal activity, antibacterial activity, anticancer activity, anti-proliferative activity , antiplatelet activity, anti-inflammatory activity, antimalarial activity และ enzyme inhibition[1-7] ดังนั้นจึงมีนักวิจัยจำนวนมากสนใจศึกษาสมบัติทางชีวภาพของสารประกอบประเภทนี้ ทั้งจากที่ได้จากการสกัดได้จากสิ่งมีชีวิตในธรรมชาติ จากการสังเคราะห์เลียนแบบผลิตภัณฑ์ทางธรรมชาติ หรือได้จากการสังเคราะห์โครงสร้างขึ้นมาใหม่ สารประกอบ naphtho-quinones ที่พบในธรรมชาติ เช่น plumbagin, juglone ส่วน menadione (วิตามิน K_3) เป็นสารสังเคราะห์ทางเคมีเพื่อเลียนแบบผลิตภัณฑ์ทางธรรมชาติและสารประกอบ naphthoquinones ที่พบได้เมื่อไม่นานมานี้ ได้แก่ dihydrolindbladione, cribrarione A, eleutherinone

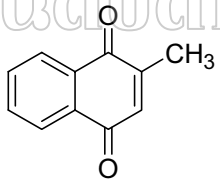
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์



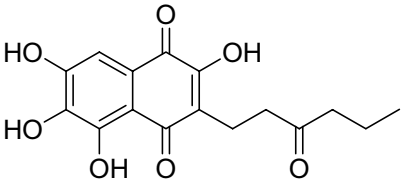
plumbagin



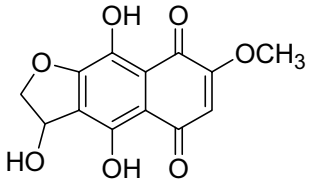
juglone



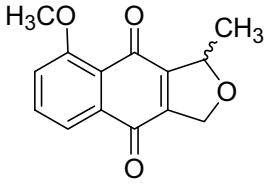
menadione
(Vitamin K_3)



dihydrolindbladione



cribrarione A



eleutherinone

Plumbagin (5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone) เป็นสารผลิตภัณฑ์ทางธรรมชาติที่พบได้ในต้นไม้สายพันธุ์ Plumbaginaceae ซึ่งในประเทศไทยสามารถพบได้จากต้นเจตมูลเพลิงแดง, เจตมูลเพลิงขาว, ต้นน้ำเต้าลม, หม้อข้าวหม้อแกงลิง และพบสารพลัมบากินในส่วนของรากได้มากกว่าส่วนอื่น ได้มีรายงานการศึกษาผลการออกฤทธิ์ทางชีวภาพพบว่าเป็นสารที่ออกฤทธิ์ทางยาหลายอย่างเช่น ฤทธิ์ต้านการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย (antibacterial

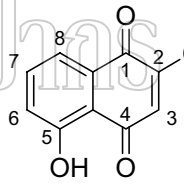
activity) และเชื้อรา (antifungal activity)[8-9], มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง (anticancer activity) และการเกิดมะเร็งเนื่องจากสารก่อมะเร็ง[10], มีฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย (antimalarial activity)[11] นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ช่วยลดไขมันในเลือดและกระตุ้นการบีบตัวของมดลูกและลำไส้ จึงช่วยให้มีการหลั่งน้ำย่อยเพิ่มขึ้น เพิ่มความอยากอาหาร จากประโยชน์ของพลัมบากิน (Plumbagin) ที่ได้มีรายงานไว้จึงทำให้มีการนำเอารากของต้นเจตมูลเพลิงแดงมาดัดแปลงทำเป็นยารักษาโรคต่างๆ ได้อย่างมากมายเช่น

- การมีฤทธิ์ทำลายเชื้อราและเชื้อแบคทีเรียบางชนิดได้จึงมีการนำรากมาบดเป็นยามาทา บริเวณที่เป็นกลากเกลื้อน

- มีการนำมาบดผสมกับผลสมอพิเภก ดีปลี ขิง อย่างละเท่าๆกัน รับประทานกับน้ำร้อนครั้งละ 2.5 กรัมหรือประมาณ 1 ช้อนแกง เป็นยาเจริญอาหาร

- ในสมัยโบราณช่วยในกรณีคลอดบุตรแล้วรกไม่ตกออกมา หรือใช้ขับประจำเดือนในผู้หญิงที่ประจำเดือนมาไม่ปกติ โดยนำรากแห้งมา 1-2 กรัม ต้มกับน้ำ 2 ถ้วยแก้ว รับประทานครั้งละ 1/4 ถ้วยแก้ว เนื่องจากสารพลัมบากินมีฤทธิ์เพิ่มจังหวะและความถี่ของกล้ามเนื้อมดลูก แต่มีข้อควรระวังคือไม่ควรใช้ยานี้ในผู้หญิงที่ตั้งครรภ์เพราะจะทำให้เกิดการแท้งบุตรได้

มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์

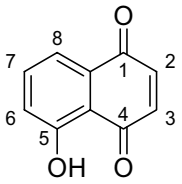


รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ plumbagin

นอกจากนี้พลัมบากินก็เป็นสารที่มีพิษด้วยเช่นกันโดยจะเป็นพิษต่อยีน (genotoxic) ทำให้ส่งผลต่อการกลายพันธุ์ (mutagenic)[12] และยังทำให้เกิดสารอนุมูลอิสระออกซิเจนที่เรียกว่าซุปเปอร์ออกไซด์ (superoxide)[13] ซึ่งเป็นสารอนุมูลอิสระที่ไวต่อการทำปฏิกิริยาและทำลายโมเลกุลชีวภาพต่างๆ (biomolecules) เช่น เอนไซน์ ดีเอ็นเอ และไขมันที่ผนังเซลล์ได้ จึงมีศักยภาพที่จะก่อมะเร็งได้ด้วยนอกจากนี้มีฤทธิ์ระคายเคืองต่อเยื่อเมือก (mucous membrane) เมื่อถูกผิวหนังจะทำให้เกิดการระคายเคืองและเป็นผื่นแดงไหม้

Juglone (5-hydroxy-1,4-naphthoquinone) เป็นสารผลิตภัณฑ์ทางธรรมชาติที่พบได้ในราก ใบ เปลือกถั่ว เปลือกไม้ และเยื่อไม้ของต้นไม้ Black walnut (*Juglans nigra*), European walnut (*Juglans regia*), buttemut (*Juglans cinerea*)[14-15] Juglone มีความสามารถในการยับยั้งการเกิดเนื้องอก, มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง (anticancer activity), มีฤทธิ์ต้านการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย (antibacterial activity), เชื้อรา (antifungal activity) และเชื้อ

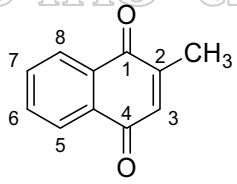
ไวรัสได้อีกด้วย เปลือกของ walnut ดิบบดได้ถูกนำมาดัดแปลงทำเป็นยารักษา โดยนำมาพอกขัดผิว เพื่อรักษาเชื้อรา เชื้อแบคทีเรีย และเชื้อไวรัสที่ทำให้เกิดโรคติดต่อ เช่น โรคเริม โรคหูด



รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของ juglone

Menadione (2-methyl-1,4-naphthoquinone) หรือเรียกกันอีกชื่อหนึ่งว่า วิตามินเคสาม (Vitamin K_3)[16-17] เป็นสารประกอบที่ได้จากการสังเคราะห์ทางเคมี มีคุณสมบัติละลายได้ดีในไขมันซึ่งจะใช้สำหรับรักษาคนไข้ที่ไม่สามารถใช้วิตามิน เค ที่สร้างขึ้นที่ลำไส้ได้ เนื่องจากขาดน้ำดีหรือน้ำย่อยที่จำเป็นสำหรับการดูดซึมวิตามินที่ละลายในไขมัน menadione นี้มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ จึงไม่ต้องอาศัยน้ำดีและเกลือน้ำดีช่วยในการละลายและการดูดซึม menadione ที่ถูกดูดซึมจะผ่านเข้าทางน้ำเหลืองในรูปของไคโลไมครอน แล้วจึงเข้าสู่กระแสโลหิตไปยังตับ ซึ่งจะเก็บไว้ในปริมาณจำกัดและที่เหลือจะถูกขับออกทางอุจจาระ

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์



รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของ menadione

วิตามิน เค ที่สำคัญมีอยู่ด้วยกัน 3 ตัว คือ

- ฟิลโลควิโนน (Phylloquinone, K_1) พบได้ในพวกผักสีเขียวต่าง ๆ เช่น ผักโขม ยอดแครอท ผักใบเขียวอื่น ๆ

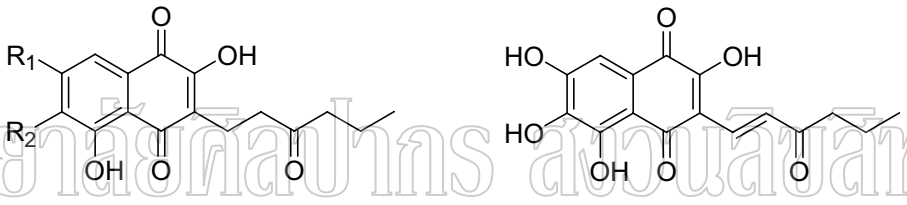
- เมนาควิโนน (Menaquinone, K_2) สร้างโดยแบคทีเรียในลำไส้ ทั้ง K_1 และ K_2 ละลายในไขมัน วิตามิน K_2 นี้มีประสิทธิภาพในการทำงานร้อยละ 75 ของวิตามิน K_1

- เมนาไดโอน (Menadione, K_3) เป็นสารประกอบสังเคราะห์ที่มีประสิทธิภาพเป็น 3 เท่าของวิตามิน K_1

โดยหน้าที่หลักของวิตามิน เค จำเป็นสำหรับการสร้างโปรทรอมบิน (Prothrombin), เกี่ยวข้องกับขบวนการ ฟอสโฟริเลชั่น (Phosphorylation) ในร่างกายช่วยในการทำงานของตับให้ทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ ถ้าขาดวิตามิน เค โลหิตไหลไม่หยุดหรือหยุดยากเวลามี

บาดแผล เลือดแข็งตัวช้าหรือเลือดกำเดาออก มีการตกเลือดหรือเลือดออกภายใน เช่น ในลำไส้เล็ก เลือดออกมากับปัสสาวะ เลือดออกที่ตา หรือคลอดก่อนกำหนด

ประโยชน์ที่ได้จากสารประกอบ naphthoquinones ที่สกัดได้จากผลิตภัณฑ์ทางธรรมชาตินั้นมีรายงานไว้อีกมากมาย ซึ่งจะขอยกตัวอย่างสารประกอบ naphthoquinones และการออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่พบเมื่อไม่นานมานี้ดังต่อไปนี้ ในปี ค. ศ. 2003 Ishibashi, M. และคณะ[18] ได้พบสารประกอบกลุ่ม 2-hydroxy-3-alkyl substituted naphthoquinones ชนิดใหม่ 3 ตัวคือ 6,7–dimethoxydihydrolindbladione (**1**), dihydrolindbladione (**2**), 6-methoxydihydro lindbladione (**3**) สามารถสกัดได้จาก Myxomycete *Lindbladia tubulina* เป็นสารที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพหลายอย่าง ยกตัวอย่างเช่น antifungal activity, antibacterial activity, anticancer activity, insecticidal และเป็นสารประกอบกลุ่มเดียวกับ Lindbladione (**4**) ที่ได้เคยมีรายงานไปแล้ว Lindbladione (4) เป็นสารประกอบที่พบมากในพืชตระกูล Myxomycete สามารถสกัดได้จาก *Lindbladia tubulina*[19], *Cribraria intricate*[20]



(**1**) $R_1 = OCH_3$, $R_2 = OCH_3$

(**2**) $R_1 = OH$, $R_2 = OH$

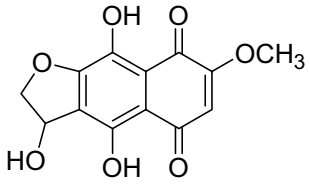
(**3**) $R_1 = OH$, $R_2 = OCH_3$

(**4**) lindbladione

มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์

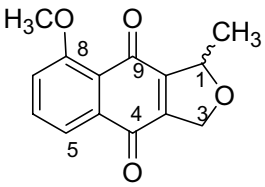
รูปที่ 4 โครงสร้างทางเคมีของ 2-hydroxy-3-alkyl substituted naphthoquinones

Cribrarione A เป็นสารประกอบ dihydrofuranonaphthoquinone ชนิดใหม่ที่สกัดได้จาก Myxomycete *Cribraria purpurea* พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรค (antimicrobial activity) ชนิด *Bacillus subtilis*[21]

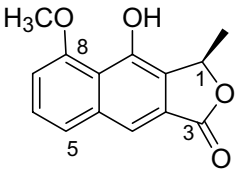


รูปที่ 5 โครงสร้างทางเคมีของ cribrarione A

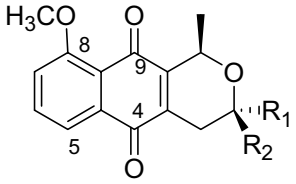
Eleutherinone (**5**) (8-methoxy-1-methyl-1,3-dihydro-naphtho(2,3,*c*)furan-4,9-dione) เป็นสารประกอบ naphthoquinone ชนิดใหม่ที่สกัดได้จาก *Eleutherine bulbosa* (Miller), *Iridaceae*[22] นอกจากนี้ยังพบสารประกอบที่เคยมีรายงานไว้แล้วคือ eleutherol (**6**), eleutherin (**7**) และ isoeleutherin (**8**) ซึ่งสารประกอบ naphthoquinones ทั้งหมดนี้สามารถยับยั้งเชื้อราชนิด *Cladosporium sphaerospermum* ได้ดีมาก (strong antifungal activity, 100 µg/spot) ในขณะที่สารประกอบ eleutherol (**6**) ไม่สามารถยับยั้งเชื้อราได้



eleutherinone (**5**)



eleutherol (**6**)



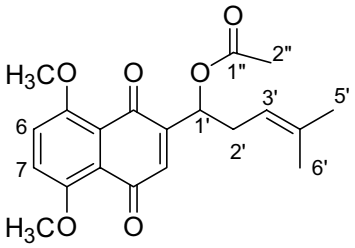
eleutherin (**7**), R_1 = H, R_2 = CH_3

isoeleutherin (**8**), R_1 = CH_3, R_2 = H

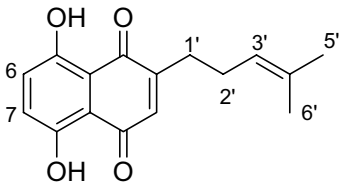
รูปที่ 6 สารประกอบแนพโทควิโนนที่สกัดได้จาก *Eleutherine bulbosa*

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

Ozgen, U. และคณะ[23] ได้รายงานการพบสารประกอบ naphthoquinone ชนิดใหม่ คือ 5,8-*O*-dimethyl acetyl shikonin (**9**) และสารประกอบ naphthoquinones ที่เคยมีรายงานไปแล้วอีก 3 ชนิดคือ deoxyshikonin (**10**), acetyl shikonin (**11**), 3-hydroxyl-isovaleryl shikonin (**12**) จากราก *Onosma argentatum* Hab.- Mor. (Boraginaceae) แสดงฤทธิ์ยับยั้งเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรค (antimicrobial activity) และมีฤทธิ์การต้านอนุมูลอิสระดีมาก (high antioxidant activity)

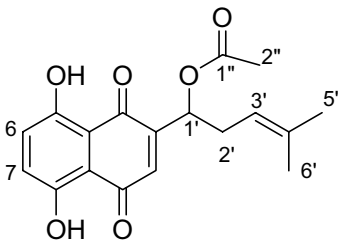


5, 8-*O*-dimethyl acetyl shikonin (**9**)

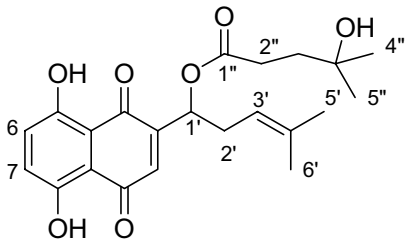


deoxyshikonin (**10**)

รูปที่ 7 สารประกอบแนพโทควิโนนที่สกัดได้จากราก *Onosma argentatum*



acetyl shikonin (**11**)

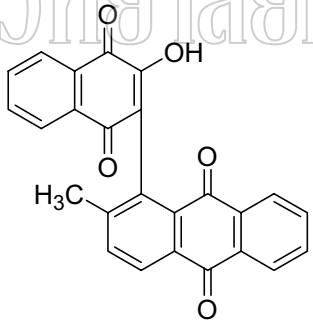


3- hydroxy- isovaleryl shikonin (**12**)

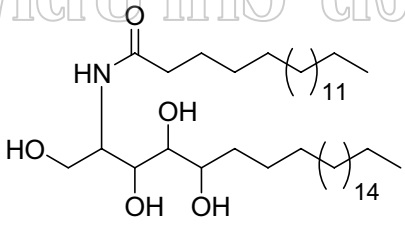
รูปที่ 7(ต่อ) สารประกอบแนพโทควิโนนที่สกัดได้จากราก *Onosma argentatum*

Newbouldiaquinone (**13**) เป็นสารประกอบ naphthoquinone-anthraquinone และ newbouldiamide (**14**) ชนิดใหม่ที่สกัดได้จาก *Newbouldia laevis*[24] นอกจากนี้ยังพบสารประกอบที่มีรายงานไปแล้วคือ lapachol (**15**), 2-methyl-9,10-anthracenedione, 2-acetylfuro-1,4-naphthoquinone และ 2,3-dimethoxy-1,4-benzoquinone newbouldiaquinone (**13**) ถูกพบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกชนิด *Bacillus megaterium* (moderately antibacterial activity)

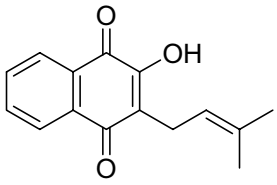
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์



newbouldiaqunone (**13**)



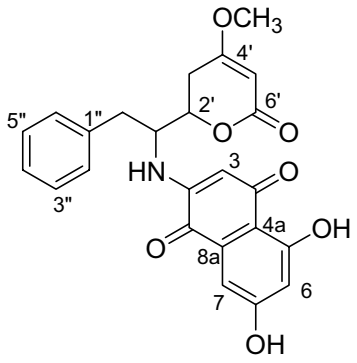
newbouldiamide (**14**)



lapachol (**15**)

รูปที่ 8 สารประกอบแนพโทควิโนนที่สกัดได้จาก *Newbouldia laevis*

โครงสร้างสารประกอบ naphthoquinone อีกชนิดหนึ่งที่น่าสนใจคือ 5,7-dihydroxy-2-[1-(4-methoxy-6-oxo-6*H*-pyran-2-yl)-2-phenylethylamino]-[1,4]naphthaquinone สกัดได้จากเนื้อเยื่อภายในของ marine brown alga *Colpomenia sinuosa* พบว่าสามารถยับยั้งเชื้อรา *Candida albicans* (inhibitory zone 10 mm , 20 µg/well (6mm))[25]

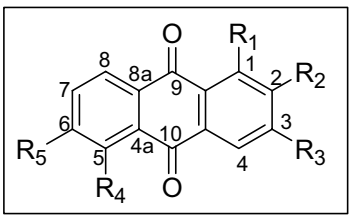


5, 7-dihydroxy- 2-[1-(4-methoxy-6-oxo-6H-pyran-2-yl)-2-phenylethylamino]-[1,4]-naphthoquinone

รูปที่ 9 สารประกอบแนพโทควิโนนที่สกัดได้จาก *Colpomenia sinuosa*

ในปี ค. ศ. 2008 เมื่อไม่นานมานี้ได้มีรายงานการพบสารประกอบในกลุ่ม anthraquinones 2 ชนิดคือ 2-hydroxymethyl-1-methoxy-9,10-anthraquinone (**16**) และ 1,3-dihydroxy-5,6-dimethoxy-2-methoxymethyl-9,10-anthraquinone (**17**) และสารที่เคยพบมาแล้วคือ tectoquinone (**18**), 1-hydroxy-2-methyl-9,10-anthraquinone (**19**), nordamnacanthal (**20**), 1,3-dihydroxy-5,6-dimethoxy-2-methyl-9,10-anthraquinone (**21**) จากส่วนสกัดของรากกระดูกไก่สด (*Prismatomeris malayama*, Rubiaceae)[26]

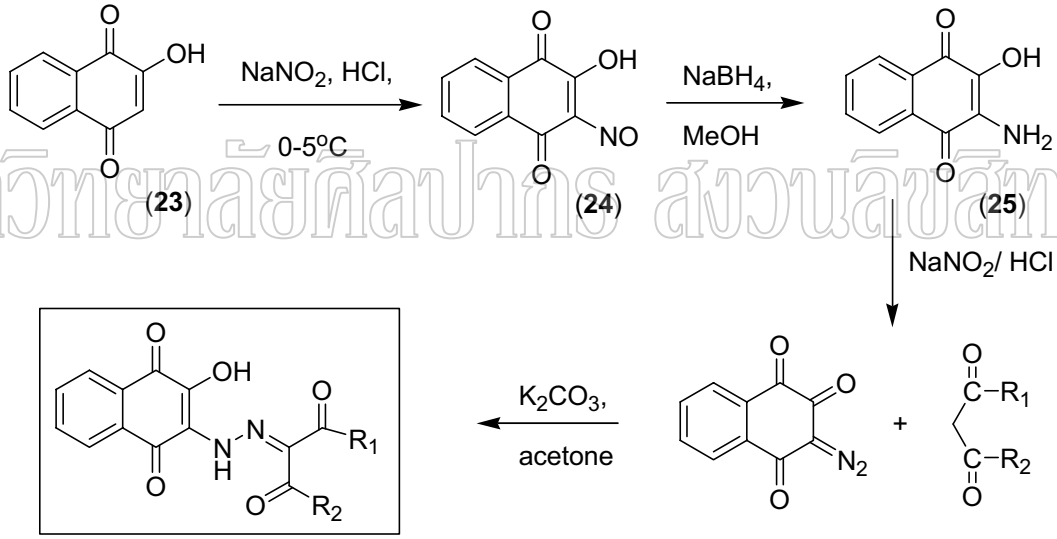
มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์



	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
(**16**)	OCH_3	CH_2OH	H	H	H
(**17**)	OH	CH_2OCH_3	OH	OCH_3	OCH_3
(**18**)	H	CH_3	H	H	H
(**19**)	OH	CH_3	H	H	H
(**20**)	OH	CHO	OH	H	H
(**21**)	OH	CH_3	OH	OCH_3	OCH_3

รูปที่ 10 สารประกอบ anthraquinones ที่สกัดได้จาก *Prismatomeris malayama*

นอกจากการสกัดสารในกลุ่ม naphthoquinone ที่พบในธรรมชาติแล้ว naphthoquinones จำนวนมากได้ถูกสังเคราะห์ขึ้น ซึ่งขอยกตัวอย่างสารในกลุ่มนี้ที่มีการสังเคราะห์ขึ้น โดยในปี ค. ศ. 2001 Ferreira, V. F และคณะ[27] ได้รายงานการสังเคราะห์สารประกอบ 3-hydrazino-naphthoquinones (**22a-e**) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ lapachol (**15**) โดยเริ่มต้นการสังเคราะห์จาก lawsone (**23**) ทำปฏิกิริยา nitrosation ได้ nitroso-quinone (24) (90% yield) ตามด้วยปฏิกิริยารีดักชัน ได้สารประกอบ (**25**) (45-50% yield) จากนั้นทำปฏิกิริยา diazotisation ได้สารประกอบ 3-diazo-naphthalene-1,2,4-trione (**26**) แล้วทำการเติม 1,3-dicarbonyl enolates (**27**) ให้สารผลิตภัณฑ์เป็น hydrazine-1,4-naphthoquinones (**22a-e**) จากการนำสารที่สังเคราะห์ได้ไปทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพพบว่าสารประกอบ 3-hydroxy-2-hydrazino-1,4-naphthoquinone derivative (**22e**) สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก *Staphylococcus aureus* ได้ดีกว่า 2 เท่า เมื่อเทียบกับสารประกอบ lapachol (**15**)



(**22a**) $R_1 = R_2 = CH_3$, (58%)
(**22b**) $R_1 = CH_3$, $R_2 = OCH_2CH_3$, (55%)
(**22c**) $R_1 = CH_3$, $R_2 = O$*t*-Bu, (68%)
(**22d**) $R_1 = R_2 = OC(CH_3)_2O$, (58%)
(**22e**) $R_1 = R_2 = OCH_2CH_3$, (55%)

รูปที่ 11 การสังเคราะห์สารประกอบ hydrazino-naphthoquinone derivatives

ในปี ค. ศ. 2005 ได้มีรายงานการศึกษาของ Tandon, V. K. และคณะ[28] ได้ทำการสังเคราะห์และทดสอบฤทธิ์ต้านการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย (antibacterial activity) และเชื้อรา (antifungal activity) ของสารกลุ่ม (L)-α-amino acid methyl ester, heteroalkyl และ

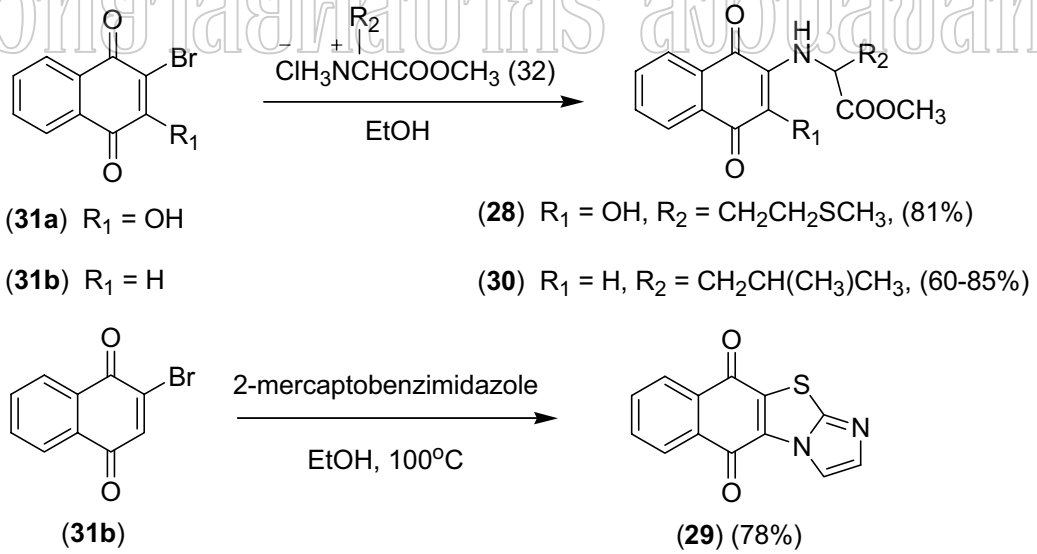
aryl substituted 1,4-naphthoquinone derivatives (**28-30**) โดยเริ่มต้นการสังเคราะห์จาก 2-bromo-1,4-naphthoquinone derivatives (**31a-b**) ทำปฏิกิริยากับ (L)-α-amino acid methyl ester hydrochlorides (**32**) ให้สารประกอบ (*S*)-*N*-(1,4-naphthoquinone-2-yl)-α-amino acid methyl ester (**28, 30**) และการสังเคราะห์ [(2,3-*d*)thiazol-*o*-1',3'-imidazolyl]-1,4-naphthoquinone (**29**) เกิดจากการนำ 2-bromo-1,4-naphthoquinone (**31b**) ทำปฏิกิริยากับ 2-mercaptobenzimidazole จากการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพพบว่า

- สารประกอบ (*S*)-*N*-(1,4-naphthoquinon-2-yl)-α-amino acid methyl ester (**28**) แสดงการยับยั้งเชื้อราได้แก่ *Candida albicans, Cryptococcus neoformans* และ *Sporothrix schenckii* (MIC=12.5 µg/ml)

- [(2,3-*d*)thiazol-*o*-1',3'-imidazolyl]-1,4-naphthoquinone (**29**) แสดงการยับยั้งเชื้อราได้แก่ *Candida albicans, Sporothrix schenckii* (MIC= <12.5 µg/ml)

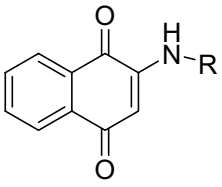
- สารประกอบ (*S*)-*N*-(1,4-naphthoquinon-2-yl)-α-amino acid methyl ester (**30**) แสดงการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย ได้แก่ *Streptococus faecalis, Escherichia coli, Klebsiclla pneumoniae* และ *Staphylococcus aureus* (MIC= 6.25-12.5 µg/ml)

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์



รูปที่ 12 การสังเคราะห์สารในกลุ่ม (L)-α-amino acid methyl ester, heteroalkyl และaryl substituted 1,4-naphthoquinone derivatives (**28-30**)

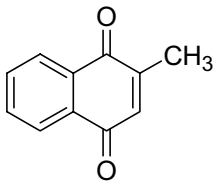
ต่อมา Bukelskiene, V. และคณะ[29] ทำการศึกษาการออกฤทธิ์ทางชีวภาพของสารประกอบจำพวก 2-amino-1,4-naphthoquinone derivertives (**32a-e**) โดยพบว่าสารประกอบที่มี 2-amino ethyl function ซึ่งมี terminal bromo (**32a**) และ hydroxyl group (**32c**) สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งรวมถึงการออกฤทธิ์ฆ่าเซลล์ และยังสามารถยับยั้งการแพร่พันธุ์ (antiproliferative activity) ได้สูงกว่า 40% เมื่อเทียบกับวิตามิน K_3



(**32a**) R = $-(CH_2)_2Br$ (**32d**) R = $-(CH_2)_2Cl$

(**32b**) R = $-(CH_2)_3Br$ (**32e**) R = $-(CH_2)_2SH$

(**32c**) R = $-(CH_2)_2OH$

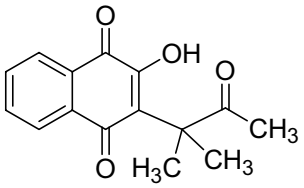


Vitamin K_3

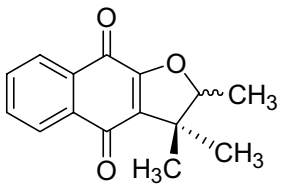
รูปที่ 13 โครงสร้างทางเคมีของ 2-aminonaphthoquinone derivertives (**32a-e**)

มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์

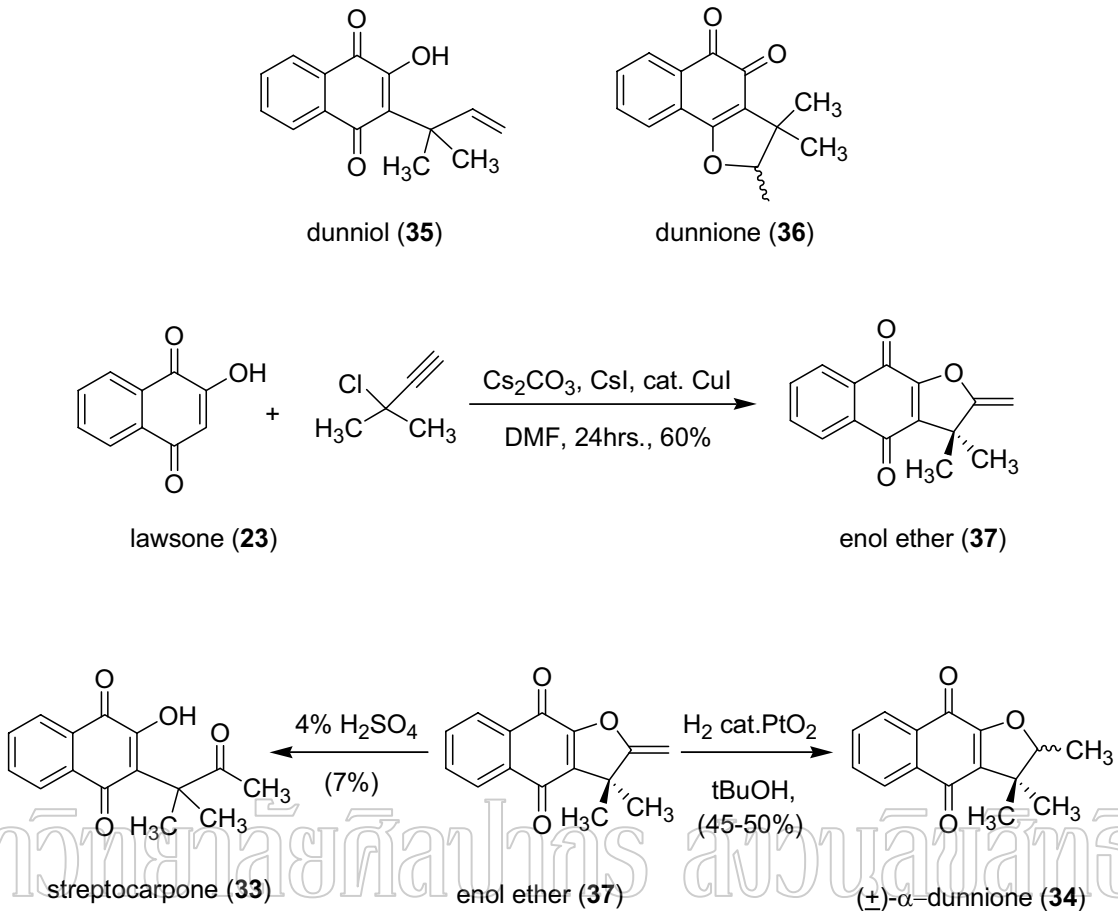
ก่อนหน้านี้ในปี ค. ศ. 1982 ได้มีรายงานการพบสารประกอบในกลุ่ม prenylated naphthoquinones ได้แก่ streptocarpone (**33**), α-dunnione (**34**), dunniol (**35**) และ dunnione (**36**) ซึ่งสามารถสกัดได้จาก *Streptocarpus dunnii* โดยพบว่าสารประกอบเหล่านี้มีฤทธิ์ในการฆ่าแมลงและเชื้อราได้ดีมาก ซึ่งต่อมา Perez, A. L. และคณะ[30] ได้ทำการสังเคราะห์ streptocarpone (**33**) และ (±)-α-dunnione (**34**) โดยเริ่มการสังเคราะห์จากสารประกอบ lawsone (**23**) เปลี่ยนไปสู่ furano enol ether (**37**) โดยใช้ปฏิกิริยา copper catalyzed propagylation จากนั้นทำการ hydrolysis ของ enol ether ได้สารประกอบ streptocarpone (**33**) และถ้าทำปฏิกิริยา hydrogenation ของ enol ether ได้สารประกอบ (±)-α-dunnione (**34**)



streptocarpone (**33**)



α–dunnione (**34**)

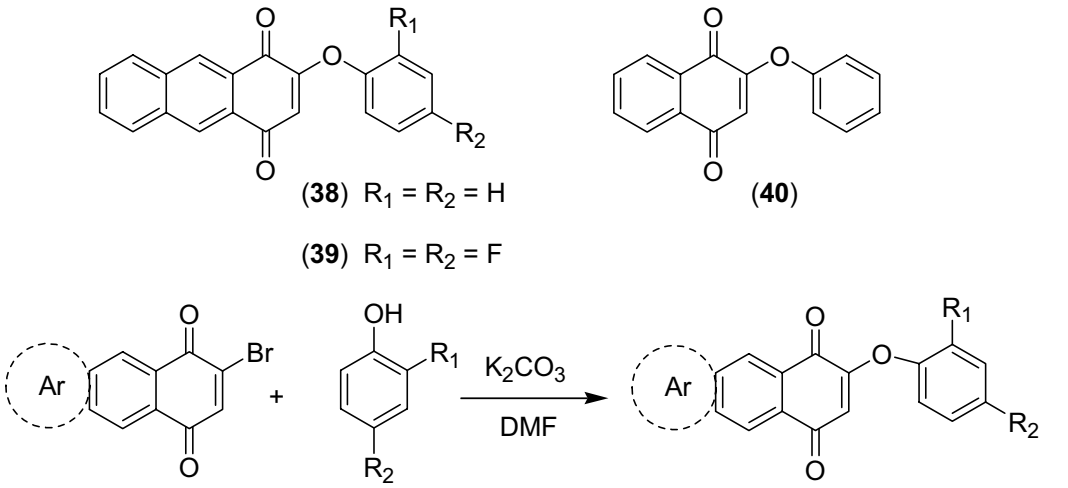


มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์

รูปที่ 14 การสังเคราะห์ streptocarpone (**33**) และ (±)-α-dunnione (**34**)

Bolognesi, M. L. และคณะ[31] ได้รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 2-phenoxy-1,4-anthraquinones (**38-39**) และ 2-phenoxy-1,4-napthoquinones (**40**) แล้วนำสารประกอบทั้งหมดไปทดสอบฤทธิ์การยับยั้งเชื้อปรสิต (anti-trypanosomal activity) พบว่าสารประกอบ **38** สามารถยับยั้งเชื้อ *Trypanosoma brucei rhodesiense* (IC_{50} = 50 nM), สารประกอบ **39** สามารถยับยั้งเชื้อ *Leishmania donovani* (IC_{50} = 0.28 μM) และสารประกอบ **40** สามารถยับยั้งเซลล์ *Trypanosoma cruzi* (IC_{50}= 1.26 μM) ได้มากกว่า

สารประกอบในกลุ่มนี้เตรียมได้โดยผ่านปฏิกิริยาการแทนที่ของ 2-bromoquinone (**41a-b**) กับ phenoxides (**42a-b**) ให้ผลิตภัณฑ์เป็น 2-phenoxy-1,4-anthraquinones (**38-39**) และ 2-phenoxy-1,4-naphthoquinone (**40**)

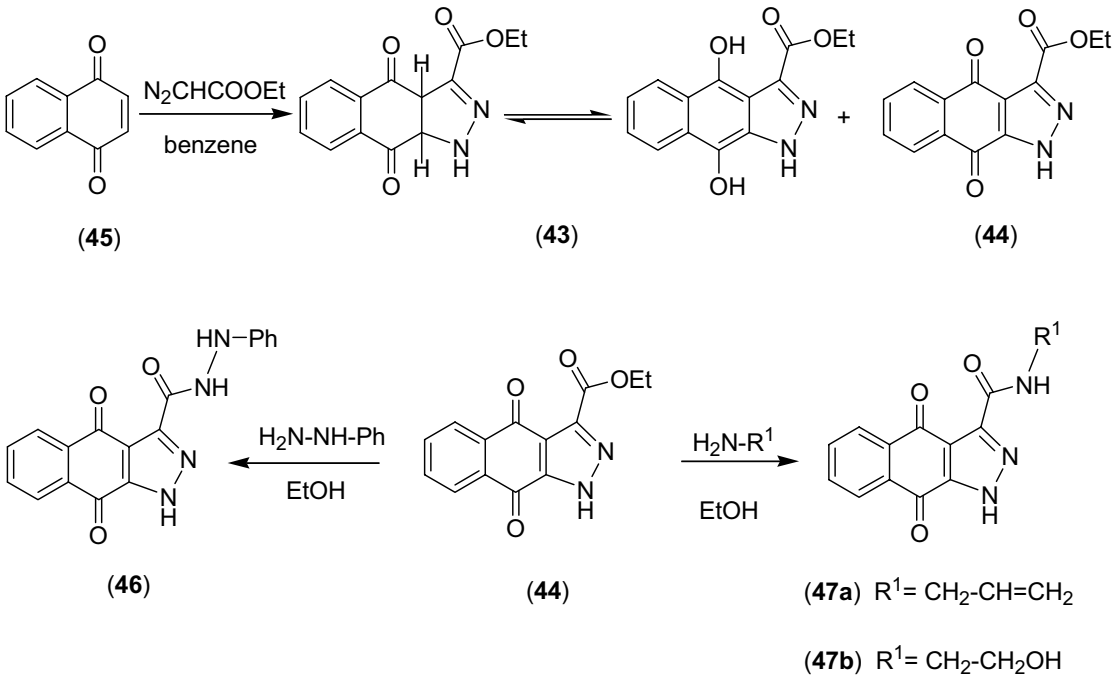


รูปที่ 15 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 2-phenoxy-1,4-anthraquinones (**38-39**) และ 2-phenoxy-1,4-naphthoquinone (**40**)

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

Tandon, V. K. และคณะ[32] ได้ทำการสังเคราะห์ (1,4)-naphthoquinon-[3,2-*c*]-1*H*-pyrazoles แล้วทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับการออกฤทธิ์ของสารประกอบเหล่านี้ พบว่าสารประกอบ 1,4-naphthoquinone derivatives (**43**, **44**) สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้แก่ *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus faecalis* (MIC= 6.25-25 µg/ml) และสารประกอบ 1,4-naphthoquinone derivatives (**46**, **47a-b**) สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* (MIC= 12.5-25 µg/ml) นอกจากนี้สารประกอบ (**43**) ยังสามารถยับยั้งเชื้อราได้แก่ *Candida albicans* และ *Cryptococcus neoformans* (MIC= 6.25 µg/ml)

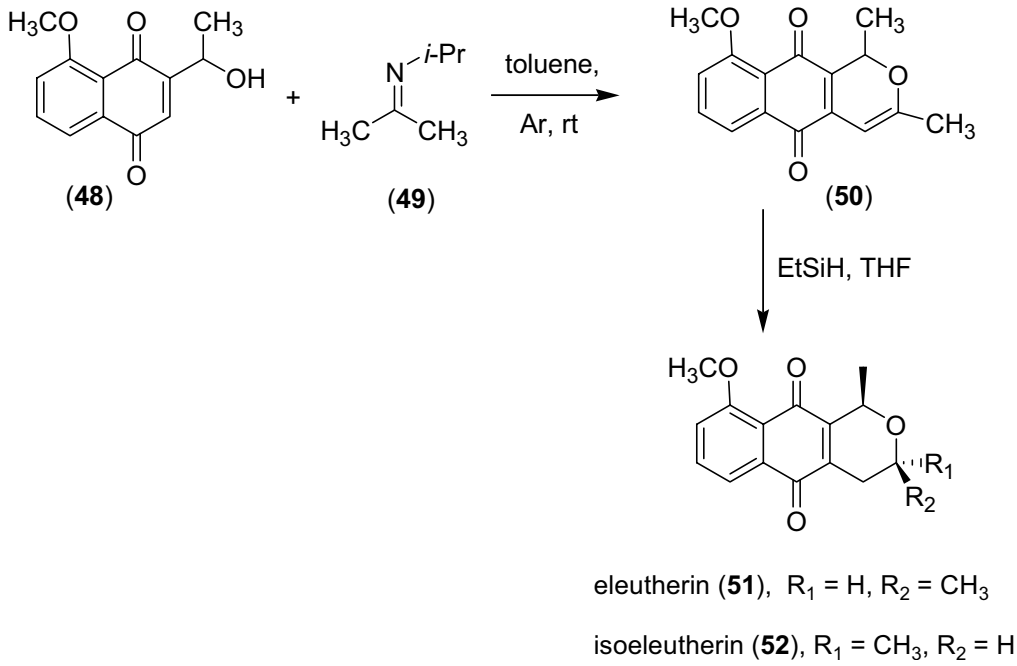
การสังเคราะห์เริ่มต้นจาก 1,4-naphthoquinone (**45**) เกิดปฏิกิริยา condensation กับ diazomethane ได้สารผสม pyrazoles (**43**) และสาร (**44**) ในปริมาร 48% และ 47% yield ตามลำดับ จากนั้นเมื่อนำ pyrazoles (**44**) มาทำปฏิกิริยากับ substituted hydrazine หรือ primary amine ได้ผลิตภัณฑ์ (1,4)-naphthoquinon-[3,2-*c*]-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid hydrazide (**46**) (94% yield) และ (1,4)-naphthoquinon-[3,2-*c*]-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid amides (**47a-b**) (75% yield) ตามลำดับ



รูปที่ 16 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ (1,4)-naphthoquinon-[3,2-*c*]-1*H*-pyrazoles

มหาวิทยาลัยศิลปากร ศูนย์วิทยทรัพยากร

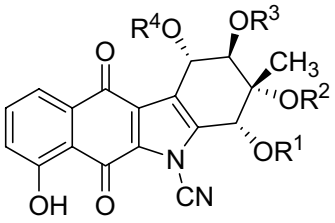
Kobayashi, K. และคณะ[33] ได้พัฒนาวิธีการสังเคราะห์สารประกอบจำพวก 1*H*-naphtho[2,3,*c*]pyran-5,10-dione ขอยกตัวอย่างการสังเคราะห์สารประกอบ (±)-eleutherin (**51**) และ (±)-isoeleutherin (**52**) ของงานวิจัยนี้เนื่องจากเป็นสารผลิตภัณฑ์ทางธรรมชาติที่พบได้จาก *Eleutherin bulbosa* และเป็นยาปฏิชีวนะ (antibiotic) ดังที่รายงานไว้ข้างต้น การสังเคราะห์เริ่มต้นจากการนำ (hydroxyalkyl)-naphthoquinone (**48**) มาทำปฏิกิริยากับ imine (**49**) ผ่านปฏิกิริยา conjugate addition ของ imine (**49**) ที่ตำแหน่งที่ 3 ของ (hydroxyalkyl)-naphthoquinone (**48**) อยู่ในรูป iminium intermediate จากนั้นจึงเกิด intramolecular cyclisation ตามด้วย imine elimination ได้สารผลิตภัณฑ์ 1*H*-naphtho[2,3,*c*] pyran-5,10-dione derivative (**50**) (one pot reaction) จากนั้นทำปฏิกิริยากับ triethylsilane ได้สารผสมของ (±)-eleutherin (**51**) และ (±)-isoeleutherin (**52**) (56% yield, 51:52 = 1:8)



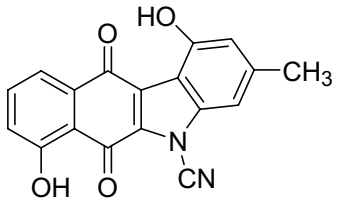
รูปที่ 17 การสังเคราะห์ของสารประกอบ (+)-eleutherine (**51**) และ (+)-isoeleutherin (**52**)

มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์

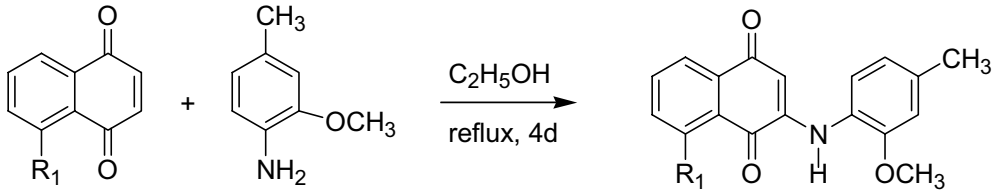
Kinamycin (**53**) มีโครงสร้างเป็น *N*-cyanoindoloquinone ได้ถูกรายงานการค้นพบครั้งแรกในปี ค. ศ. 1970 สามารถสกัดได้จาก *Streptomyces murayamaensis* พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกได้ดีมาก (strongly active antibacterial) และยังมีสมบัติในการยับยั้งเซลล์มะเร็งได้อีกด้วย (antitumor activity) Prekinamycin (**54**) มีโครงสร้างเป็น *N*-cyanoindoloquinone เช่นเดียวกันและใช้เป็นยาปฏิชีวนะ จึงทำให้นักวิทยาศาสตร์สนใจที่จะทำการสังเคราะห์สารในกลุ่ม indoloquinone เพื่อเลียนแบบสิ่งมีชีวิตทางธรรมชาติ Knolker, H. J. และคณะ[34] ได้รายงานการสังเคราะห์ hydroxy-substitued 5-cyano-5*H*-benzo[*b*]carbozole-6,11-diones เตรียมได้โดยผ่านปฏิกิริยาทั้งหมด 5 ขั้นตอน เริ่มต้นจากการทำปฏิกิริยา nucleophillic addition ของ arylamine (**56**) เข้าที่ 1,4-naphthoquinone derivatives (**45, 55**) แล้วทำการปิดวงโดยผ่านปฏิกิริยา palladium(II)-promoted oxidative coupling ให้ผลิตภัณฑ์เป็น benzo[*b*] carbozoloquinones (**58a-b**) ทำปฏิกิริยาต่อด้วย *N*-cyanation กับ cyanogen bromide และ chemoselective ether cleavage โดยใช้ pyridine hydrochloride ได้สารผลิตภัณฑ์ *N*-cyanoindoloquinone derivatives (**60a-b**)



kinamycin (**53**)



prekinamycin (**54**)



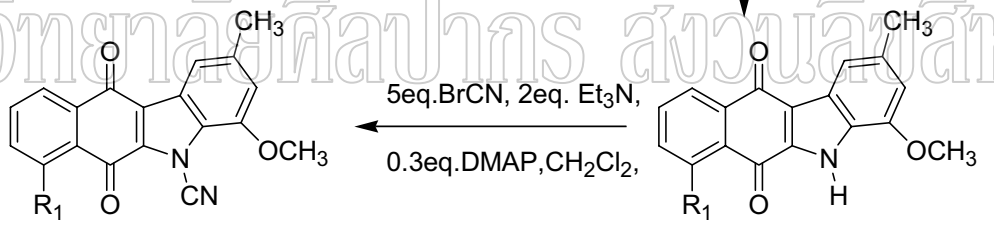
(**45**) R_1 = H
(**55**) R_1 = OCH_3

(**56**)

(**57a**) R_1 = H, (61%)
(**57b**) R_1 = OCH_3 , (23%)

$Pd(OAc)_2$, HOAc
reflux

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

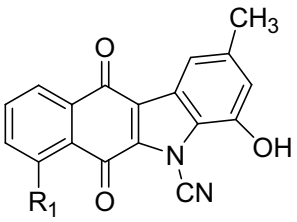


(**58a**) R_1 = H, (84%)
(**58b**) R_1 = OCH_3, (59%)

5eq.BrCN, 2eq. Et_3N,
0.3eq.DMAP,CH_2Cl_2,

(**59a**) R_1 = H, (97%)
(**59b**) R_1 = OCH_3, (87%)

pyridine.HCl
200^oC,25 min

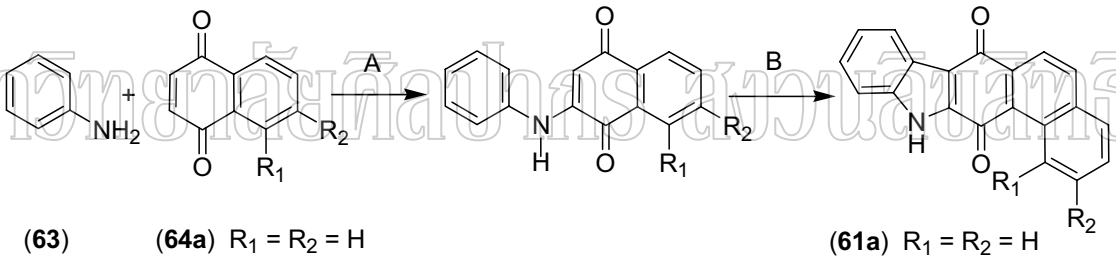


(**60a**) R_1 = H, (67%)
(**60b**) R_1 = OCH_3, (13%)

รูปที่ 18 การสังเคราะห์ hydroxy-substitued 5-cyano-5*H*-benzo[*b*]carbozole-6,11-diones

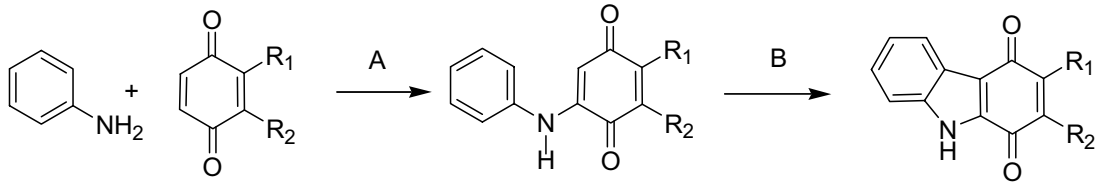
Calothrixin B เป็นสารประกอบที่สกัดได้จาก *Calothrix cyanobacteria* และมีโครงสร้างเป็น indolo[3,2-*j*]phenanthridine pentacyclic ring system แสดงการออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งชนิด human HeLa cell lines ได้ดีมาก (EC_{50} = 0.25 μM) โดยในปี ค. ศ. 2006 Bernado, P. H. และคณะ[35] ได้รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ Calothrixin B แล้วทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับการออกฤทธิ์ทางชีวภาพเทียบกับ Calothrixin B

การสังเคราะห์เริ่มต้นจาก aniline (**63**) เกิดปฏิกิริยา nucleophillic substitution เข้าที่ 1,4-naphthoquinone derivatives (**64a-b**) หรือ 1,4-benzoquinones (**65a-b**) จากนั้นทำการปิดวงโดยผ่านปฏิกิริยา palladium(II)catalysed cyclisation ได้สารผลิตภัณฑ์ carbozole diones (**61a-b, 62a-c**) จากการนำไปทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพพบว่า indolophenanthrene-dione (**61a**) และ benzocarbazoledione (**61b**) แสดงการออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งชนิด human HeLa cell lines ได้ใกล้เคียงกับ calothrixin B (EC_{50} = 1.5 μM, 1.8 μM ตาม ลำดับ)



(**63**) (**64a**) $R_1 = R_2 = H$
(**64b**) R_1, R_2 = fused benzene ring

(**61a**) $R_1 = R_2 = H$
(**61b**) R_1, R_2 = fused benzene ring



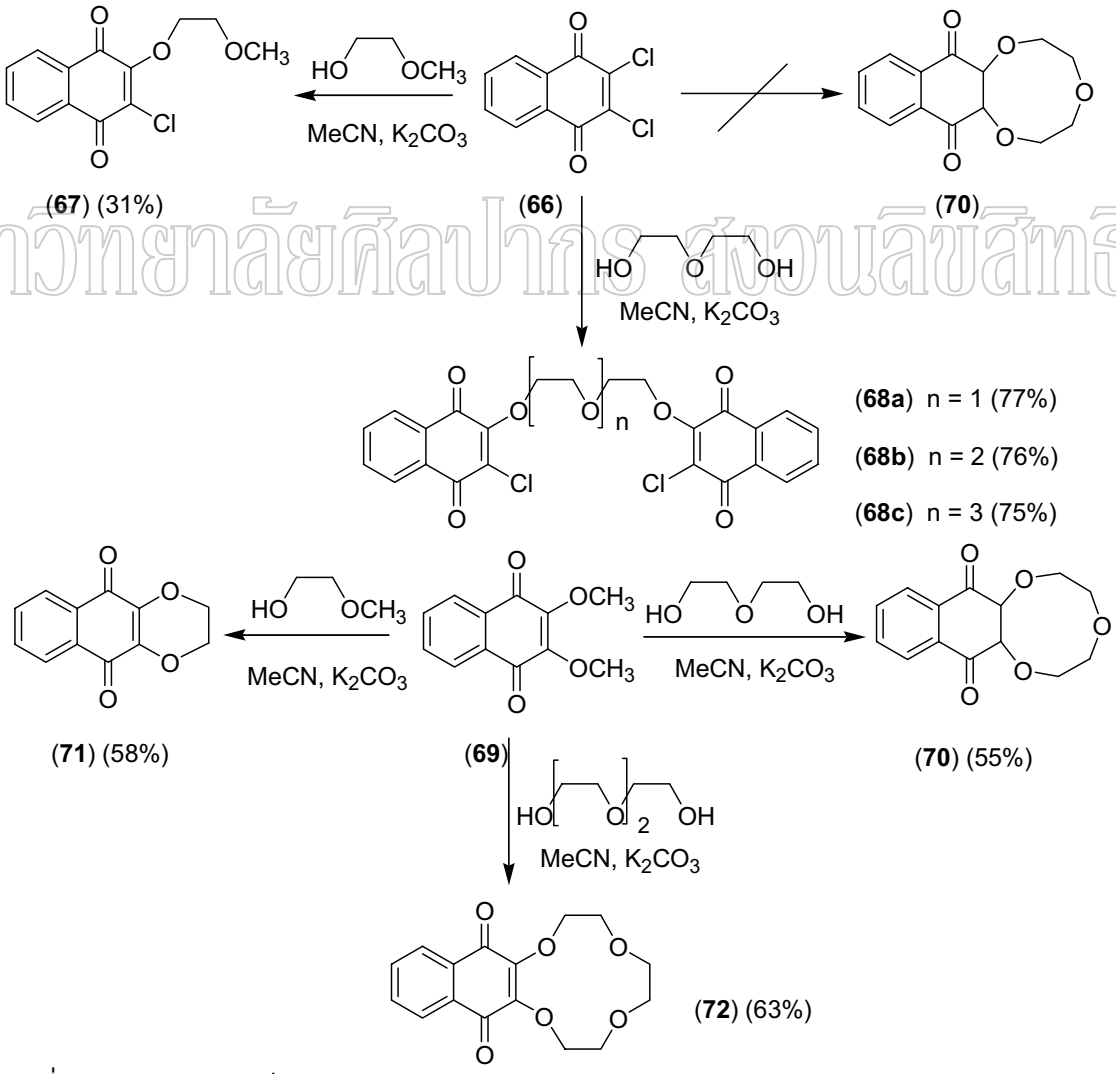
(**63**) (**65a**) $R_1 = R_2 = H$
(**65b**) $R_1 = CH_3, R_2 = H$

(**62a**) $R_1 = R_2 = H$
(**62b**) $R_1 = CH_3, R_2 = H$
(**62c**) $R_1 =$ H, $R_2 = CH_3$

Reagent ; (A) H_2O-AcOH, (49-62%)
(B) 1eq. $Pd(OAc)_2$, glacial AcOH, reflux, (18-62%)

รูปที่ 19 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ calothrixin B

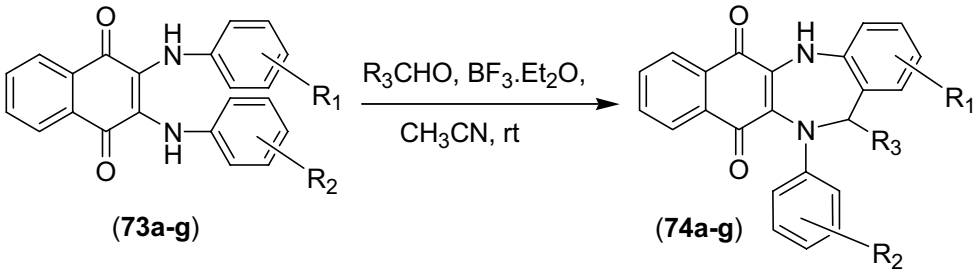
Valderrama. J. A. และคณะ[36] ได้ทำการสังเคราะห์และทดสอบการออกฤทธิ์ของสารประกอบจำพวก 2,3-disubstituted-1,4-naphthoquinones โดยเริ่มต้นการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 3-chloro-1,4-naphthoquinones (**67, 68a-c**) ซึ่งเกิดจากการแทนที่คลอรีน 1 อะตอมของ 2,3-dichloronaphthoquinone **(66**) ด้วย 2-methoxyethanol หรือ polyethylene glycols ให้สารประกอบ **67** และ **68a-c** ตามลำดับ นอกจากนี้ยังทำการสังเคราะห์สารประกอบ coronands (**70-72**) ผ่านปฏิกิริยาการแทนที่ของ 2,3-dimethoxy-1,4-naphthoquinone ด้วย polyethylene glycols แล้วนำไปทดสอบฤทธิ์การต้านเซลล์มะเร็งชนิด human fibroblasts MRC-5 และ human cancer cell lines AGS gastric, HL-60 leukemia, SK-MES-1 lung และ J82 bladder พบว่าอนุพันธ์ของ 3-chloro-1,4-naphthoquinones (**67,68a-c**) (IC_{50} = 1.3-5.5 μM) สามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งได้ดีกว่าสารประกอบ coronands (**70-72**) (IC_{50} = 8.3-9.5 μM)



รูปที่ 20 การสังเคราะห์สารประกอบจำพวก 2,3-disubstituted-1,4-naphthoquinones

มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์

Reiner, J. และคณะ[37] ได้รายงานการสังเคราะห์สารประกอบจำพวก substituted napthoquino[*b*]-benzo[*e*][1,4]diazepines (**74a-g**) ซึ่งประโยชน์ของสารประกอบจำพวก benzodiazepines ได้เคยมีรายงานไว้ว่าสามารถใช้บรรเทาอาการเจ็บปวด (analgesic), อาการสั่นของร่างกาย (anti-convulsant) การสังเคราะห์เริ่มจากสารประกอบ 2,3-diamino-1,4-naphthoquinones (**73a-g**) ทำปฏิกิริยากับ alkyl หรือ aryl aldehydes ผ่านปฏิกิริยา pictet-spengler cyclisation ให้สารผลิตภัณฑ์เป็น benzodiazepine-naphthoquinones (**74a-g**) ในปริมาณมาก (65-92% yield)



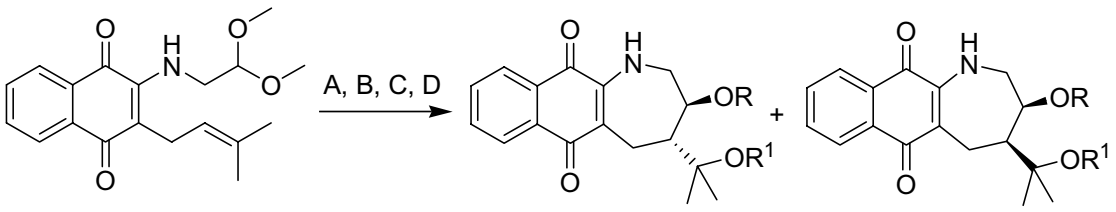
(**73a-g**) (**74a-g**)

(a) R_1 = H, R_2 = 4-Cl
(b) R_1 = H, R_2 = 4-OEt
(c) R_1 = 4-OEt, R_2 = 4-OEt
(d) R_1 = H, R_2 = H
(e) R_1 = 2-CH_3, R_2 = 2-CH_3
(f) R_1 = H, R_2 = 2-CH_3
(g) R_1 = NO_2, R_2 = H

มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์

รูปที่ 21 การสังเคราะห์สารประกอบจำพวก benzodiazepine-naphthoquinones

Vargas, M. D. และคณะ[38] ได้รายงานการสังเคราะห์ azepines โดยใช้ปฏิกิริยาที่สำคัญคือ intramolecular Prins cyclisation การสังเคราะห์เริ่มต้นจากสารประกอบ 2-(2,2-dimethoxyethylamino)-3-(3-methyl-2-butenyl)-1,4-dihydro-1,4-naphthalene-6,11-dione) (**75**) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ lapachol ที่มีอะตอมไนโตรเจนเป็นองค์ประกอบ ทำปฏิกิริยาภายใต้ hydrolytic conditions ให้ผลิตภัณฑ์เป็น diastereomeric mixture ของ azepines (**76a-b**)-(**79a-b**)



(**75**)

(**76a**)	R = R^1 = H	(**76b**)
(**77a**)	R = H, R^1 = CH_3	(**77b**)
(**78a**)	R = $COCH_3$, R^1 = H	(**78b**)
(**79a**)	R = H, R^1 = CHO	(**79b**)

Condition ; (A) 88% HCO_2H, 2h, rt, **(76a/ 76b = 7:3, 76%)**
(B) 88% HCO_2H, 2h, 0^oC, **(79a/ 79b = 7:3, 58%)**
(C) aq.H_2SO_4, rt, MeOH, **(77a/ 77b = 4:1, 66%)**
(D) $(Ac)_2O$, pyridine, DMAP,CH_2Cl_2, 24h, rt, **(78a/ 78b = 7:3, 69-78%)**

รูปที่ 22 การสังเคราะห์สารประกอบจำพวก azepines

จากการได้มีนักวิจัยจำนวนมากสนใจศึกษาสมบัติการออกฤทธิ์ทางชีวภาพของสารประกอบประเภทนี้ ทั้งจากที่ได้จากการสกัดได้จากสิ่งมีชีวิตในธรรมชาติ หรือได้จากการสังเคราะห์โครงสร้างขึ้นมาใหม่ พบว่าการสังเคราะห์สารประกอบ naphthoquinones โดยเติมหมู่แทนที่ที่เป็นสายโซ่, สายยาว, หมู่ที่มีอะตอมที่ไม่ใช่ C และ H โดยเฉพาะหมู่แทนที่ที่ให้อิเล็กตรอน เข้าที่ตำแหน่งต่างๆภายในโมเลกุล สามารถเพิ่มฤทธิ์ทางชีวภาพได้ ขึ้นอยู่กับหมู่แทนที่ที่เติมเข้าไป อาจนำไปสู่สารชนิดใหม่ที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งหรือกำจัดจุลินทรีย์ก่อโรคได้ดีกว่าสารที่มีอยู่เดิมซึ่งมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อการพัฒนาไปเป็นยารักษาโรคติดเชื้อ เนื่องจากปัจจุบันปัญหาการระบาดของเชื้อจุลินทรีย์กำลังเป็นปัญหาที่สำคัญในประเทศเขตร้อนและประเทศกำลังพัฒนา การรักษาการติดเชื้อโดยการใช้ยาชนิดเดิมต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานหรือการใช้ที่ไม่ถูกต้อง เช่น ไม่ครบขนาดรักษา ทำให้เกิดการดื้อยาของจุลินทรีย์ก่อโรค นอกจากนี้ยังมีการเกิดสายพันธุ์ใหม่ๆของเชื้อจุลินทรีย์ ซึ่งเป็นปัญหาใหญ่ของการรักษาโรคในวงการแพทย์ จึงต้องมีการเร่งแก้ไขปัญหาการดื้อยาของเชื้อจุลินทรีย์และหาทางกำจัดจุลินทรีย์ชนิดใหม่ๆ การสังเคราะห์โมเลกุลใหม่ๆขึ้น การสกัดสารออกฤทธิ์ชนิดใหม่ที่พบในธรรมชาติ หรือการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีของสารออกฤทธิ์ โดยอาศัยความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับฤทธิ์ (structure activity relationship, SAR) เพื่อให้ได้ยาชนิดใหม่ เป็นวิธีการที่นักวิทยาศาสตร์ต้องเร่งทำ เพื่อเป็นการช่วยในการแก้ปัญหาการดื้อยาของเชื้อจุลินทรีย์ที่เป็นปัญหาสำคัญในปัจจุบัน

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

จากการศึกษาพบว่ามีกลุ่มวิจัยจำนวนมากได้พัฒนาโครงสร้างของสารประกอบ naphthoquinones โดยการเติมอะตอมหรือกลุ่มของอะตอมเข้าไปในโครงสร้างหลักของสารประกอบ naphthoquinones ซึ่งอาจเติมในรูปของสายโซ่ หรือ เป็นวง 5-6 เหลี่ยม ซึ่งอาจมี heteroatomes หรือไม่ก็ตาม แต่มีงานวิจัยน้อยมากที่สนใจสังเคราะห์สารประกอบ naphthoquinones ที่ต่อกับวงวิวิธพันธ์ 7 เหลี่ยม ดังนั้นในการวิจัยนี้จะทำการศึกษา

1. การสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์ของแนพโทควิโนนซึ่งเป็นอนุพันธ์ของพลัมบากิน
2. การสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์ของแนพโทควิโนนอื่นๆ
3. ทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของสารที่สังเคราะห์ได้
4. ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีกับการออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของจุลินทรีย์ก่อโรค

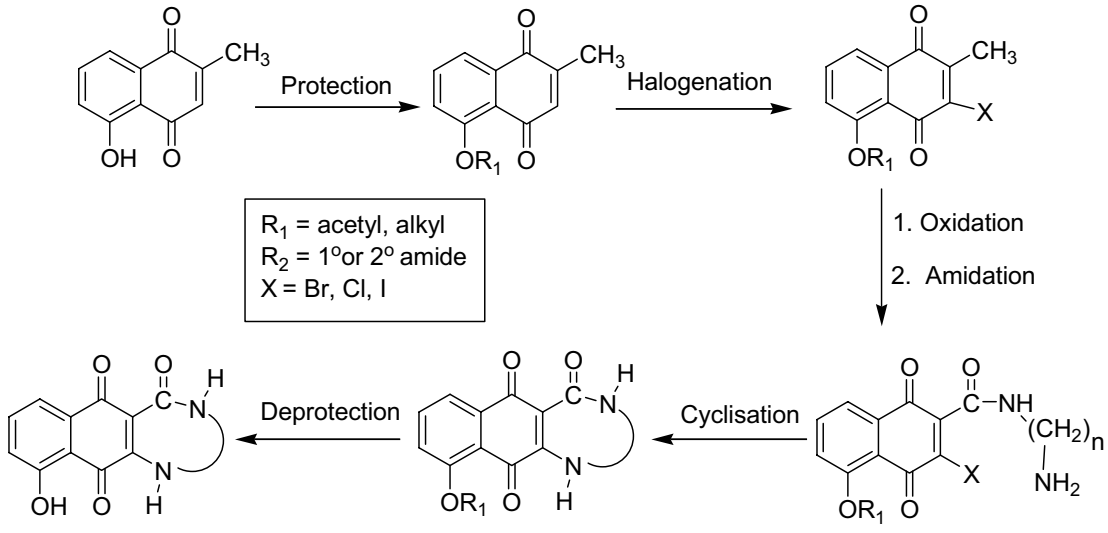
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

บทที่ 2
แผนการสังเคราะห์

แผนที่ 1 : การสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์ของพลัมบากิน ผ่านปฏิกิริยาออกซิเดชันของหมู่เมทิลของพลัมบากิน

เมื่อได้พลัมบากินที่สกัดได้จากรากเจตมูลเพลิงแดง นำพลัมบากินที่ได้มาทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ โดยเริ่มจากทำการป้องกันหมู่ไฮดรอกซิลก่อน โดยใช้หมู่ป้องกันที่สามารถขจัดออกได้ง่ายและไม่ว่องไวต่อสภาวะการทำปฏิกิริยาต่างๆ เช่น หมู่อะซิทิล หรือหมู่อัลคิล โดยทำปฏิกิริยา acetylation หรือ *o*-alkylation แล้วทำการใส่หมู่แทนที่ที่ตำแหน่งที่ C-3 โดยเริ่มจากปฏิกิริยา halogenation จากนั้นเปลี่ยนหมู่เมทิลที่ตำแหน่งที่ C-2 เพื่อเตรียมสำหรับการปิดวง โดยเริ่มจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน ตามด้วยปฏิกิริยา amidation กับสารประกอบ diamines จากนั้นทำการปิดวง ผ่านปฏิกิริยา nucleophilic substitutions แทนที่ halogen แล้วเอาหมู่ป้องกันออก ตามรูปที่ 23

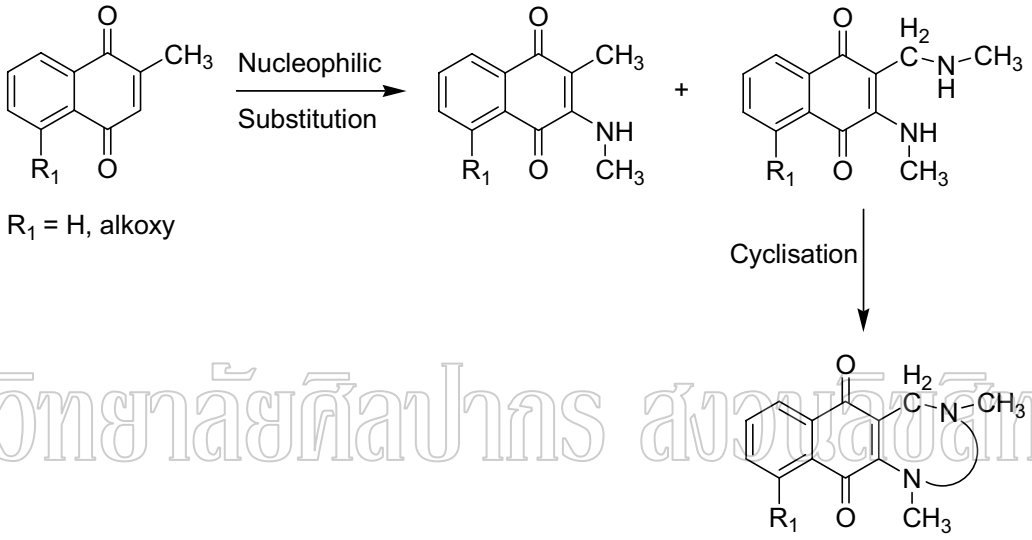
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์



รูปที่ 23 แผนการสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์ของพลัมบากินผ่านปฏิกิริยาออกซิเดชันของหมู่เมทิลของพลัมบากิน

แผนที่ 2 : การสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์ของพลัมบากิน ผ่านปฏิกิริยา nucleophilic substitutions

การสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์แนพโทควิโนนซึ่งเป็นอนุพันธ์ของของพลัมบากิน โดยอาศัยปฏิกิริยา nucleophilic substitutions โดยใช้ nucleophiles เข้าโจมตีที่ตำแหน่งที่ C-2 และ C-3 เพื่อเตรียมสำหรับการปิดวงเป็นสารประกอบวงวิวิธพันธ์ของแนพโทควิโนน ดังรูปที่ 24

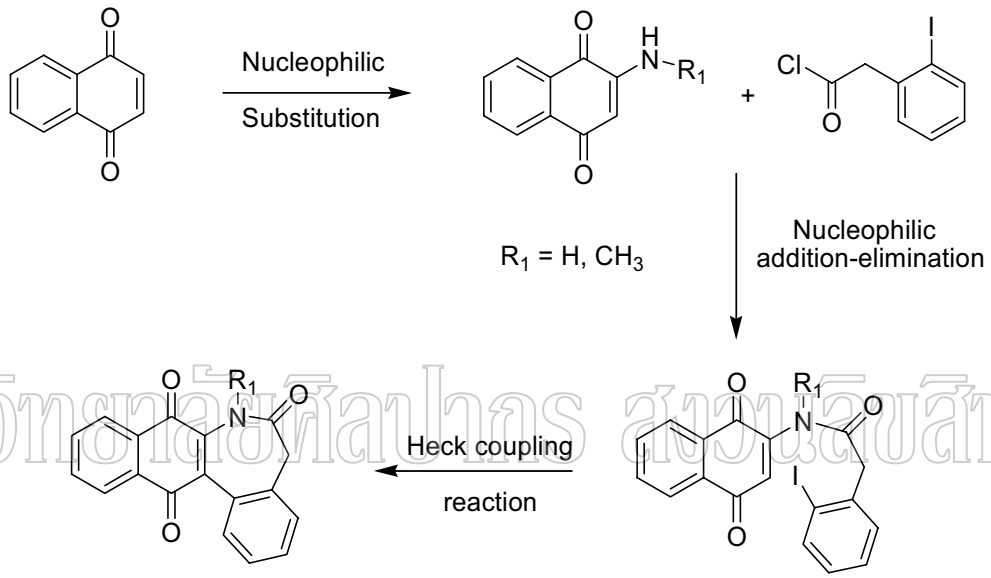


มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

รูปที่ 24 แผนการสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์ของพลัมบากินผ่านปฏิกิริยา nucleophilic substitutions

แผนที่ 3 : การเตรียมสารประกอบวงวิวิธพันธ์ของแนพโทควิโนน ผ่านปฏิกิริยา palladium-catalyzed intramolecular Heck coupling

ลำดับต่อไปทำการสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์เจ็ดเหลี่ยมของแนพโทควิโนนโดยเริ่มจากสารประกอบ 1,4-naphthoquinone ผ่านปฏิกิริยา nucleophilic substitutions ตามด้วย nucleophilic addition-elimination เพื่อทำการปิดวงโดยผ่านปฏิกิริยา palladium-catalysed intramolecular Heck coupling



มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

รูปที่ 25 แผนการเตรียมสารประกอบวงวิวิธพันธ์ของแนพโทควิโนน ผ่านปฏิกิริยา palladium-catalyzed intramolecular Heck coupling

บทที่ 3
ผลทดลองและการวิเคราะห์

1. การสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์ของพลัมบากิน ผ่านปฏิกิริยาออกซิเดชันของหมู่เมทิลของพลัมบากิน

เจตมูลเพลิงแดง (*Plumbago indica*) เป็นสมุนไพรที่มีคุณประโยชน์ต่อมนุษย์มานาน ซึ่งใช้เป็นยาในตำหรับธาตุไฟของแพทย์แผนโบราณ ในทางวิทยาศาสตร์จากการศึกษาพบสารสำคัญ คือ พลัมบากิน (Plumbagin) ในปริมาณสูงในส่วนรากของเจตมูลเพลิงแดง การนำพลัมบากิน (plumbagin) ซึ่งมีฤทธิ์ในการต้านเชื้อจุลินทรีย์มาทำการดัดแปลงโครงสร้างทางเคมี อาจนำมาสู่สารชนิดใหม่ที่มีคุณสมบัติการต้านเชื้อจุลินทรีย์ที่สามารถพัฒนาเป็นยารักษาโรค

1.1 การสกัดสารประกอบพลัมบากินจากรากเจตมูลเพลิงแดง

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

การสกัดสารพลัมบากินโดยวิธีที่ต่างกัน 2 วิธีคือ

วิธีที่ 1 นำรากของต้นเจตมูลเพลิงแดงแห้งและหั่นละเอียด 1 กิโลกรัม แช่ใน 95% เอทานอลตั้งทิ้ง ไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 7 วัน

วิธีที่ 2 นำรากของต้นเจตมูลเพลิงแดงแห้งและหั่นละเอียด 1 กิโลกรัมแช่ใน 95% เอทานอลตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 3 วันแล้วนำไปสกัดโดยใช้คลื่นความถี่สูง (ultrasonic bath) เป็นเวลา 5 ชั่วโมง

จากนั้นกรองสารสกัดหยาบที่ได้จาก 2 วิธีแล้วนำไประเหยเอทานอลออกที่อุณหภูมิประมาณ 70 องศาเซลเซียส พลัมบากินจะระเหยออกมากับเอทานอล แล้วสกัดสารละลายพลัมบากินด้วยไดคลอโรมีเทนแล้วนำชั้นของสารละลายไดคลอโรมีเทนไปทำให้แห้งด้วย anhydrous Na_2SO_4 กรองสารละลายที่ได้แล้วนำไประเหยไดคลอโรมีเทนออกจะได้ของแข็งสีเหลืองเข้มของพลัมบากินออกมาแล้วทำการแยกให้บริสุทธิ์โดยวิธีโครมาโตรกราฟฟี จะได้ผลึกรูปเข็มสีเหลืองของพลัมบากินออกมา

ตารางที่1 แสดงปริมาณพลัมบากินที่สกัดได้จากวิธีการสกัดธรรมดากับวิธี ultrasonic extraction

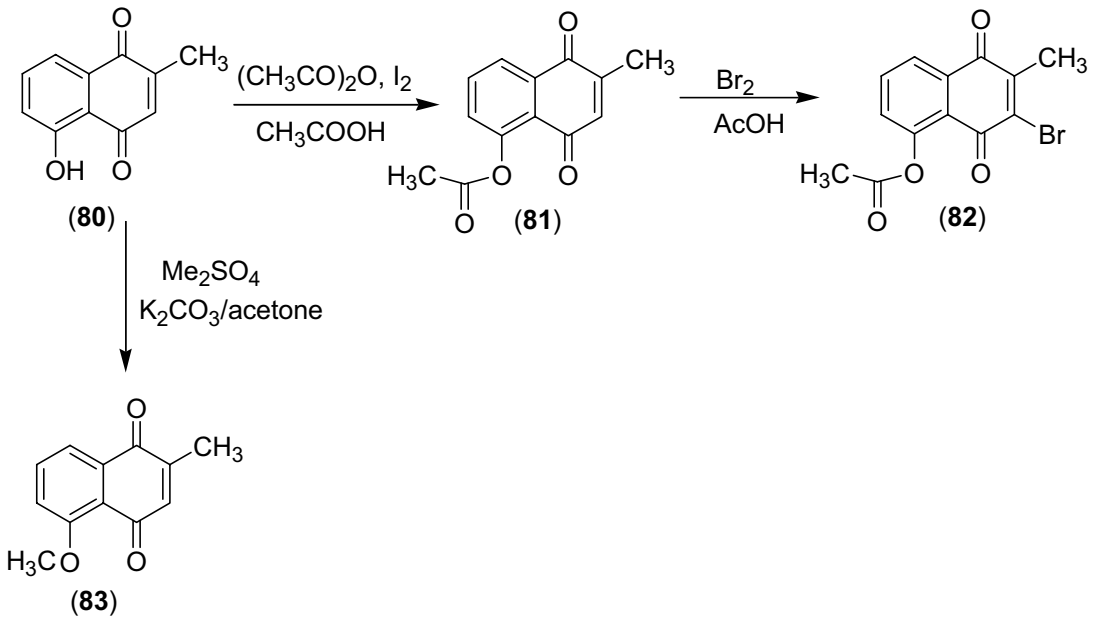
วิธีที่ใช้สกัด	น้ำหนักรากที่ใช้	น้ำหนักพลัมาบากินที่ได้	เปอร์เซ็นต์ผลผลิต
1	1.0 kg	0.50 g	0.05%
2	1.0 kg	0.72 g	0.07%

จากตารางเห็นได้ว่าการสกัดโดยใช้เทคนิค ultrasonic ให้ผลผลิตที่ดีกว่า อีกทั้งใช้เวลาในการสกัดน้อยกว่า

1.2 การพยายามทำปฏิกิริยาออกซิเดชันของหมู่เมทิลพลัมบากิน

นำพลัมบากิน (5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone, **80**) มาเติมหมู่ป้องกันหมู่ไฮดรอกซิล โดยทำปฏิกิริยา acetylation จะได้ 5-acetyloxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**81**) 62% yield (รูปที่ 26) โดยทำการพิสูจน์โครงสร้างของสาร **81** ด้วยเทคนิค ^{1}H-NMR spectroscopy ซึ่งจะพบสัญญาณของ 3 โปรตอนของ acetyloxy ปรากฏขึ้นที่ตำแหน่ง 2.44 ppm ต่างจาก ^{1}H-NMR ของสารตั้งต้นพลัมบากิน ซึ่งไม่มีสัญญาณโปรตอนของ acetyloxy group จากนั้นนำสาร **81** มาทำปฏิกิริยาโบรมิเนชั่น (bromination) โดยใช้สารละลายโบรมีนในกรดอะซิติก เกิดสารประกอบ 5-acetyloxy-3-bromo-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**82**) 91% yield เมื่อนำผล ^{1}H-NMR spectrum ของสารละลาย **82** มาเปรียบ เทียบกับสาร **81** พบว่าไม่ปรากฏสัญญาณโปรตอนของ H-3 ที่ 6.72 ppm ซึ่งแสดงว่าโปรตอนถูกแทนที่โดยโบรมีน นอกจากนั้นได้นำพลัมบากิน (5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone, **80**) เติมหมู่ป้องกันหมู่ไฮดรอกซิล โดยทำปฏิกิริยา *o*-methylation ด้วย ไดเมทิลซัลเฟต (dimethyl sulphate, Me_2SO_4) จะได้ 5-methoxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**83**) 46% yield จากข้อมูล ^{1}H-NMR spectrum ซึ่งจะพบสัญญาณของ 3 โปรตอนของหมู่ methoxy ปรากฏขึ้นที่ตำแหน่ง 3.95 ppm ต่างจาก ^{1}H-NMR ของสารตั้งต้นพลัมบากิน ซึ่งไม่มีสัญญาณโปรตอนของ methoxy group

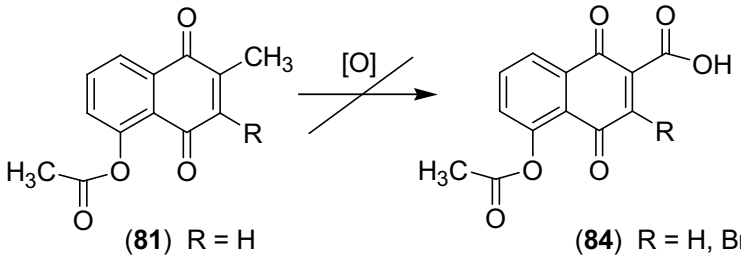
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ลิขสิทธิ์



รูปที่ 26 การเตรียมอนุพันธ์ของพลัมบากินเพื่อทำปฏิกิริยาออกซิเดชัน

การทำปฏิกิริยาออกซิเดชันของสาร **81** และ **82** โดยใช้สาร oxidizing agents 2 ชนิด คือ CrO_3[39], ZnO[40] (รูปที่ 27) ตามที่ได้รายงานไว้ว่าสามารถเกิด benzylic oxidations เป็นสาร 84 ได้ ไม่ประสบผลสำเร็จ

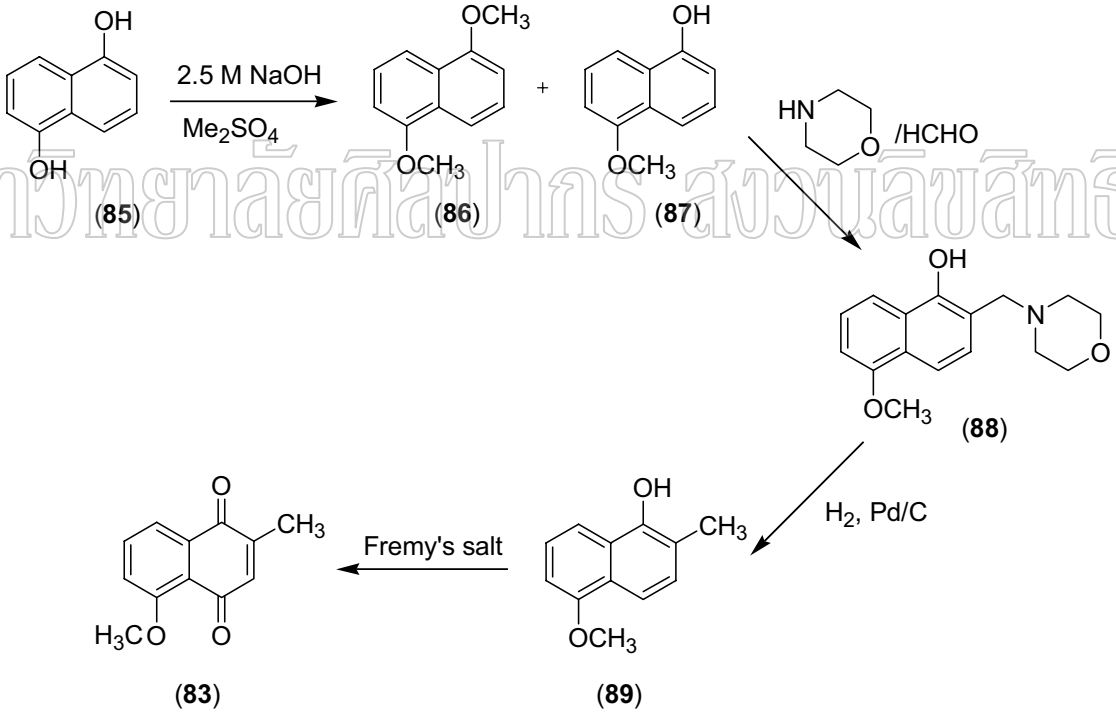
มหาวิทยาลัยศิลปากร ศูนย์วิทยทรัพยากร



รูปที่ 27 การศึกษาปฏิกิริยาออกซิเดชันจากอนุพันธ์ของ naphthoquinones

ปฏิกิริยาออกซิเดชันของ methyl naphthalenes[41] ได้รายงานไว้ว่าปฏิกิริยาสามารถเกิดได้ดีเมื่อใช้ SeO_2 ดังนั้นการใช้สารตั้งต้นที่เป็นอนุพันธ์ของ naphthalenes เป็นสารตั้งต้น คาดว่าน่าจะเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันได้ เริ่มจาก 1,5-dihydroxynaphthalene (**85**) เติมหมู่ป้องกันหมู่ไฮดรอกซิลด้วย dimethyl sulphate[42,43] ปฏิกิริยานี้ต้องทำการควบคุมอย่างระมัดระวังเพราะปฏิกิริยาจะเริ่มโดยหมู่เมทิลหมู่แรกเข้าไปทำปฏิกิริยากับไฮดรอกซิล เกิดเป็น

สารผลิตภัณฑ์ 1-hydroxy-5-methoxynaphthalene (**87**) จากนั้นหมู่เมทิลอีกหมู่จะเข้าทำปฏิกิริยาต่ออย่างรวดเร็วเป็นสาร 1,5-dimethoxynaphthalene (**86**) ปฏิกิริยานี้สามารถตามด้วย TLC ซึ่งพบว่าเมื่อปฏิกิริยาเริ่มไป 15 นาที จะมี spot เกิดขึ้นบน TLC เพียง spot เดียว เมื่อทิ้งปฏิกิริยาต่อประมาณ 5 นาที จะมี spot ใหม่เกิดขึ้นอีกหนึ่ง spot (R_f สูงกว่า) ให้หยุดปฏิกิริยาทันที จะได้สาร **87** และ **86** ในปริมาณ 54% yield และ 17% yield ตามลำดับ นำสาร **87** ที่ได้มาทำการเติมหมู่เมทิลที่ตำแหน่งที่ C-2 โดยทำปฏิกิริยากับ morpholine และ 37% formaldehyde ผ่าน Mannich reaction ได้สารผลิตภัณฑ์ **88** (80% yield) จากนั้นทำปฏิกิริยาไฮโดรจิเนชัน (hydrogenation) ด้วย H_2,Pd/C จะได้หมู่เมทิลที่ตำแหน่งที่ 2 ของ 1-hydroxy-5-methoxy naphthalene (**87**) ดังแสดงในสาร **89** ในปริมาณ 67% yield เมื่อนำสาร **89** มาทำปฏิกิริยาออกซิเดชัน จะได้อนุพันธ์ของพลัมบากินที่มีหมู่เมทิลที่หมู่ไฮดรอกซิล (**83**) 80% yield[44,45] (รูปที่ 28)

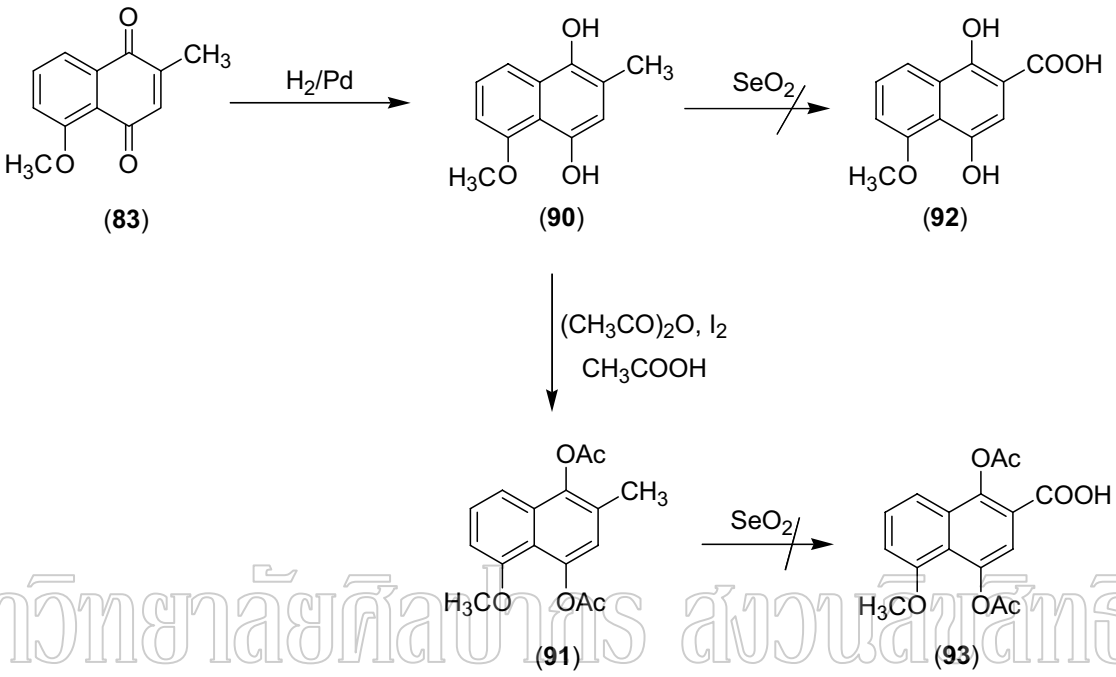


มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

รูปที่ 28 การเตรียมสารตั้งต้นที่เป็นอนุพันธ์ของ naphthalenes

จากนั้นทำปฏิกิริยารีดักชันของสาร **83** ได้สาร 1,4-dihydroxy-5-methoxy-2-methyl naphthalene (**90**) ในปริมาณ 75% yield จากนั้นเติมหมู่ป้องกันไฮดรอกซิลด้วยปฏิกิริยา *o*-acylation ได้สาร 1,4-diacetyloxy-5-methoxy-2-methylnaphthalene (**91**) ปริมาณ 59% yield เมื่อนำ 1,4-dihydroxy-5-methoxy-2-methylnaphthalene (**90**) และ 1,4-diacetyloxy-5-

methoxy-2-methylnaphthalene (**91**) มาออกซิไดซ์โดยใช้ selenium dioxide (SeO_2) แล้วนำไปตรวจสอบด้วยวิธี ^{1}H-NMR พบแต่สารตั้งต้น โดยไม่พบสารผลิตภัณฑ์ (**92**, **93**) ที่ต้องการแสดงว่าปฏิกิริยาออกซิเดชันของทั้งคู่ไม่เกิดปฏิกิริยา (รูปที่ 29)



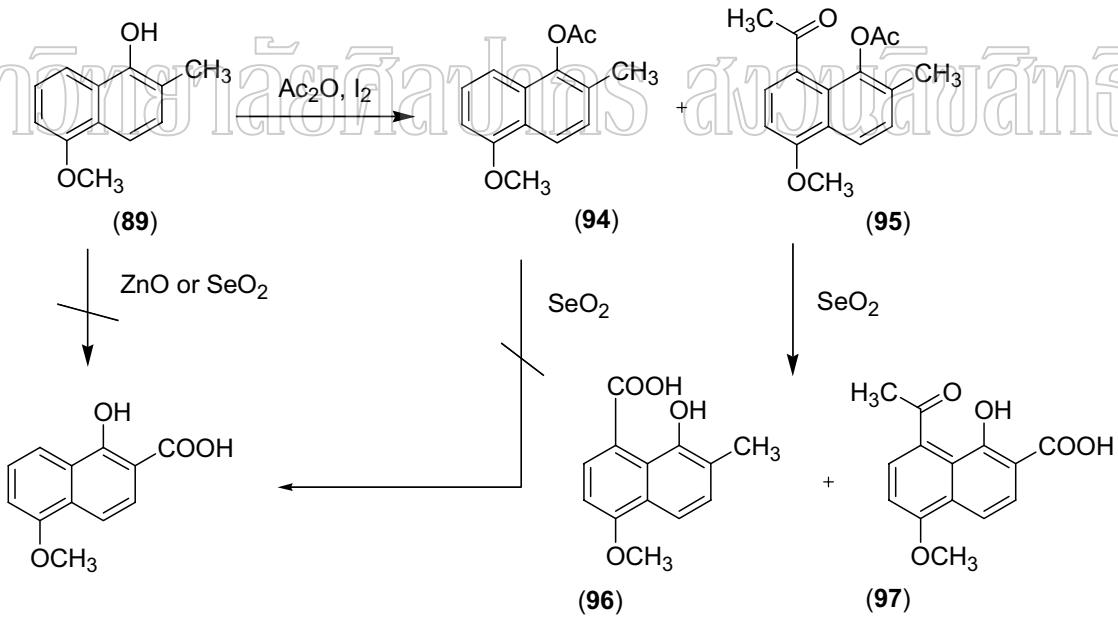
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

รูปที่ 29 การศึกษาปฏิกิริยาออกซิเดชันจากอนุพันธ์ของ naphthalenes

O-acylation ของ 1-hydroxy-5-methoxy-2-methylnaphthalene (**89**) โดยใช้ acetic anhydride มากเกินพอ โดยมี I_2 เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่าเมื่อตรวจสอบโดยวิธี TLC ได้สารผลิตภัณฑ์หลายชนิด เมื่อทำการแยกโดยวิธีโครมาโตรกราฟฟีพบว่าสารที่ได้ในปริมาณมาก (major products) มี 2 ชนิด คือ 1-acetyloxy-5-methoxy-2-methylnaphthalene (**94**) และ 8-acetyl-1-acetyloxy-5-methoxy-2-methylnaphthalene (**95**) ในปริมาณ 48% และ 26% yield ตามลำดับ (รูปที่ 30) โดยโครงสร้างของสาร **94** และ **95** ได้ผ่านการตรวจสอบโดยใช้วิธี ^{1}H-NMR spectroscopy โดยพบว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ ^{1}H-NMR spectrum ของสารตั้งต้น **89** ^{1}H-NMR spectrum ของสาร **94** มีสัญญาณของ 3 โปรตอนปรากฏที่ความถี่ 2.41 และ 2.52 ppm ซึ่งคาดว่าเป็นหมู่ $OCOCH_3$ และ CH_3 ตามลำดับ ส่วน ^{1}H-NMR ของสาร **95** มีสัญญาณของหมู่เมทิล 4 กลุ่มด้วยกัน คือ สัญญาณของ 3 โปรตอนของหมู่ acetyloxy ที่ 2.19 ppm สัญญาณของหมู่ methyl ที่ 2.20 ppm สัญญาณของ acetyl group ที่ 2.46 ppm และ สัญญาณของ 3 โปรตอนของ methoxy group ที่ 3.86 ppm นอกจากนี้ยังพบสัญญาณของ 4 โปรตอนของ

aromatic ring พบ coupling constant สองคู่คือ 7.9 Hz และ 8.6 Hz ตามลำดับ ซึ่งอธิบายได้ว่าบนวงแหวนเบนซินทั้งสองวงมีหมู่แทนที่อยู่วงละสองหมู่ที่ตำแหน่ง ortho ซึ่งกันและกัน

เมื่อได้สารตั้งต้นที่ต้องการแล้ว จึงนำมาทำปฏิกิริยาออกซิเดชัน เพื่อเปลี่ยนหมู่เมทิลให้เป็นหมู่คาร์บอกซิล โดยใช้ ZnO หรือ SeO_2 พบว่าเมื่อใช้สาร **89** เป็นสารตั้งต้น ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง หากเมื่อใช้สาร **94** เป็นสารตั้งต้น เมื่อทำปฏิกิริยาออกซิเดชันพบว่าหมู่ acetyl protecting group หลุดออก ได้กลับมาเป็นสารเริ่มต้น **89** โดยเปรียบเทียบกับ ^{1}H-NMR spectrum เทียบกับสาร **89** และเมื่อทำปฏิกิริยาออกซิเดชันของสาร **95** คาดว่าน่าจะเกิดสาร **96** และ สาร **97** ซึ่งเกิดในปริมาณน้อยมาก โดย ^{1}H-NMR ของสาร **96** พบสัญญาณของ methyl group ที่ 2.54 ppm และ สัญญาณของ methoxy group ที่ 4.11 ppm ซึ่ง shift down field เนื่องจากอิทธิพลของหมู่ carboxylic acid นอกจากนี้ยังพบ 4 โปรตอนที่บริเวณ aromatic region ซึ่งแสดงว่าวงแนพทาลีนของสาร **96** ยังคงมีหมู่แทนที่ 4 ตำแหน่ง แต่เนื่องจากสัญญาณโปรตอนของ methyl ของทั้ง acetyl group และ acetyloxy group หายไปจึงคาดว่าโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ที่ได้คือสาร **96**



มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์

รูปที่ 30 การศึกษาปฏิกิริยาออกซิเดชันจากอนุพันธ์ของ naphthalenes (ต่อ)

ในการพิสูจน์โครงสร้างของสาร **97** ^{1}H-NMR spectrum แสดงสัญญาณของ singlet 2 กลุ่มๆละ 3 โปรตอน ที่ 2.44 และ 4.01 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของ acetyl group และ methoxyl group ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบสัญญาณของ 4 โปรตอน ซึ่งแต่ละโปรตอนให้สัญญาณ doublet ที่บริเวณ aromatic region แสดงว่า methyl group ที่เคยปรากฏสัญญาณที่

2.20 ppm ได้หายไป รวมทั้งสัญญาณของ acetyloxy group ที่ 2.19 ppm ก็ได้หายไปด้วย จึงคาดได้ว่าโครงสร้างของสาร **97** เป็นดังแสดงรูปที่ 30

จากการพยายามทำปฏิกิริยาออกซิเดชันเพื่อเปลี่ยนหมู่เมทิลให้เป็นหมู่คาร์บอกซิล ไม่ว่าจะใช้สารตั้งต้นที่เป็นวง naphthoquinones เองหรือวง naphthalenes นั้นไม่ประสบความสำเร็จและได้ผลผลิตน้อย จึงไม่สามารถที่จะนำมาทำปฏิกิริยาต่อเพื่อทำการปิดวงเป็นวงวิวิธพันธ์ได้ ดังนั้นปฏิกิริยาที่จะลองต่อไปคือ ปฏิกิริยา nucleophilic substitutions โดยใช้ nucleophiles เข้าโจมตีที่ตำแหน่งที่ 3 ของสารประกอบ naphthoquinones เพื่อนำมาสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์ต่อไป

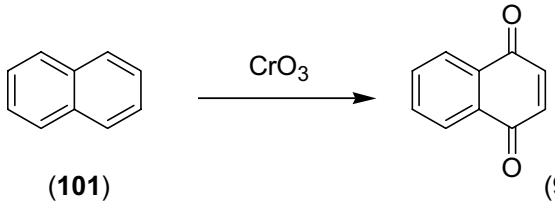
2. การสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์ของพลัมบากิน ผ่านปฏิกิริยา nucleophilic substitutions

2.1 การเตรียมสารตั้งต้นเพื่อนำมาสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์

การเตรียมสารประกอบวงวิวิธพันธ์ของ naphthoquinones เริ่มด้วยการสังเคราะห์ naphthoquinones ตั้งต้นซึ่งได้แก่ 1,4-naphthoquinone (**98**), 2-methyl-1,4-naphthoquinone (vitamin K_3, **99**) และการเตรียม 5-methoxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**83**) ได้รายงานไว้ข้างต้นแล้วดังรูปที่ 28

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

การสังเคราะห์ 1,4-naphthoquinone (**98**) เริ่มต้นโดยใช้ naphthalene (**101**) (รูปที่ 31) ซึ่งเมื่อทำปฏิกิริยาออกซิเดชัน จะได้สารประกอบ 1,4-naphthoquinone (**98**) เป็นผลึกรูปเข็มสีส้ม ในปริมาณ 30% yield และ มี ^{1}H-NMR เป็นไปตามที่เคยมีรายงานไว้[55]

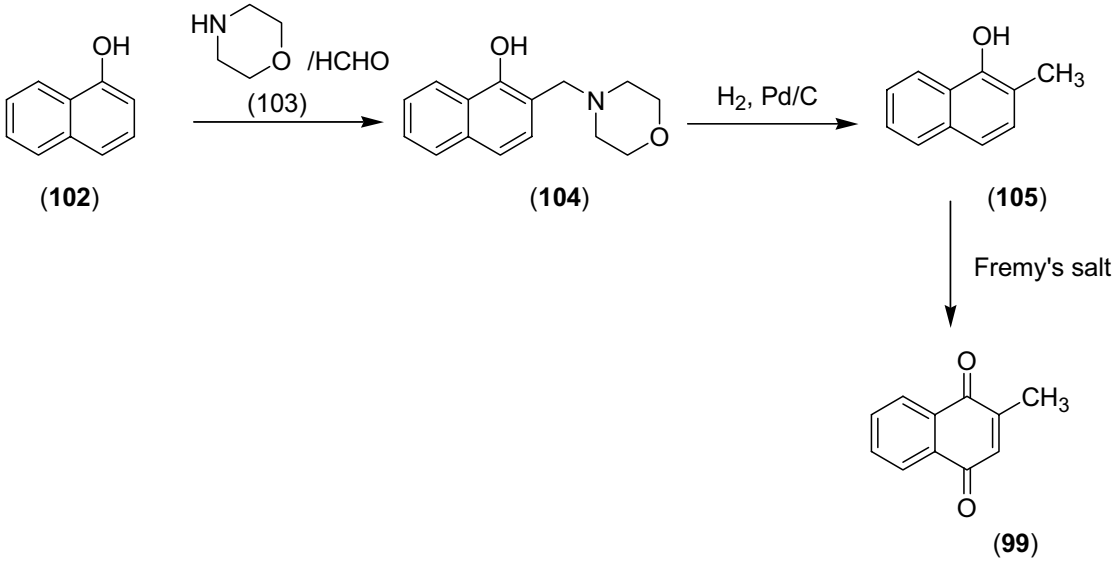


(**101**) (**98**)

รูปที่ 31 การสังเคราะห์ 1,4-naphthoquinone (**98**)

การสังเคราะห์ 2-methyl-1,4-naphthoquinone (**99**) เริ่มจาก 1-naphtol (**102**) (รูปที่ 32) มาทำปฏิกิริยากับ morpholine (**103**) และ 37% formaldehyde ผ่าน Mannich reaction ได้สารผลิตภัณฑ์ (**104**) จากนั้นทำปฏิกิริยาไฮโดรจิเนชัน (hydrogenation) ด้วย H_2,Pd/C จะได้หมู่เมทิลที่ตำแหน่งที่ 2 ของ 1-naphtol (**102**) ดังแสดงในสาร **105** ในปริมาณ 28% yield

เมื่อนำสาร **105** มาทำปฏิกิริยาออกซิเดชันโดยใช้ Fremy's salt จะได้ 2-methyl-1,4-naphthoquinone (vitamin K_3, **99**) เป็นผลึกสีเหลืองในปริมาณ 88% yield



(**102**) (**104**) (**105**) (**99**)

รูปที่ 32 การเตรียมสารประกอบ 2-methyl-1,4-naphthoquinone (vitamin K_3, **99**)

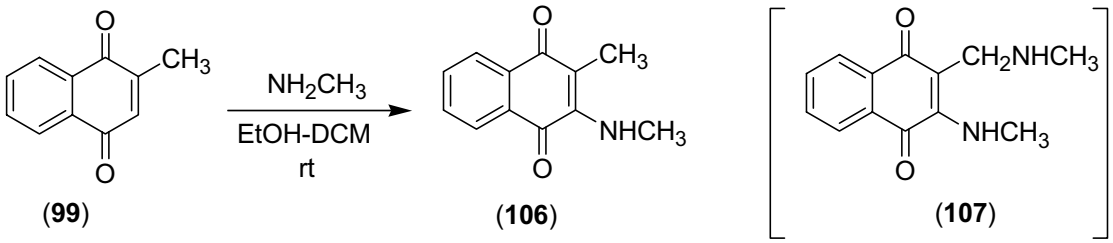
มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์

2.2 การสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์ของพลัมบากิน

เมื่อได้สารตั้งต้นตามต้องการแล้ว ขั้นต่อไปเป็นการเติมหมู่แทนที่เพื่อเตรียมการปิดวงเป็นสารประกอบวงวิวิธพันธ์แนพโทควิโนน โดยทำปฏิกิริยา nucleophilic substitutions โดยใช้ methylamine เป็น nucleophile เริ่มต้นจากการใช้สารตั้งต้นเป็น 2-methyl-1,4-naphtho quinone (**99**) ทำปฏิกิริยากับ methylamine ที่มากเกินพอ โดยทำการกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง จะได้สารผลิตภัณฑ์หลักคือสาร **106** ในปริมาณ 41% yield (รูปที่ 33) โดยโครงสร้างของสารได้ถูกยืนยันโดยใช้ ^{1}H-NMR Spectroscopy และ เปรียบเทียบข้อมูลทางสเปกโตรสโคปิกกับข้อมูลที่มีรายงานไว้[46,47] เป็นที่น่าแปลกใจว่าจากข้อมูลที่รายงานไว้ว่าปฏิกิริยานี้มี diamino substituted compound (**107**) เกิดขึ้น แต่จากการทดลองไม่พบ

นอกจากนี้ได้ทำการทดลองทำปฏิกิริยาระหว่างสาร 2-methyl-1,4-naphthoquinone (**99**) กับ methylamine ที่มากเกินพอ โดยใช้ microwave reactor ทำปฏิกิริยาเป็นเวลานาน 3 นาที ซึ่งพบว่าสามารถเตรียมสารผลิตภัณฑ์ **106** ได้เช่นเดียวกันในปริมาณ 32% yield ^{1}H-NMR spectra ของสาร **106** ไม่ปรากฏสัญญาณโปรตอน C-3 ของวง quinone ที่ chemical shift ประมาณ 6.83 ppm ซึ่งน่าจะเกิดจากหมู่ methylamine เข้ามาแทนที่ โดยสามารถยืนยัน

ได้จากการที่พบสัญญาณโปรตอนของ 3 โปรตอนเพิ่มขึ้นที่ 3.15 ppm ของหมู่เมทิลที่ shift down field เนื่องจากอิทธิพลของไนโตรเจน

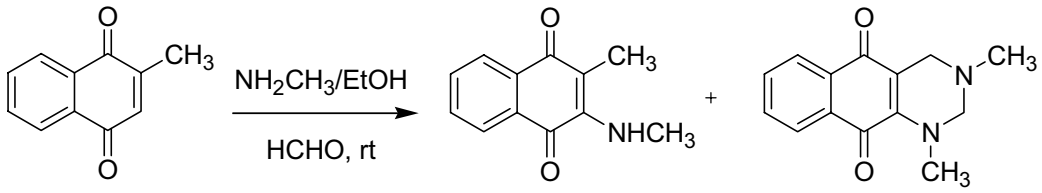


(**99**) (**106**) (**107**)

รูปที่ 33 การศึกษาปฏิกิริยา nucleophilic substitutions จาก 2-methyl-1,4-naphthoquinone

ในทำนองเดียวกัน พบว่าเมื่อใส่ 37% formaldehyde ลงไปในปฏิกิริยาข้างต้น ในสภาวะเปิด พร้อมกับทำการกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง ผ่านขบวนการ air oxidation เกิดเป็นสารประกอบวงวิวิธพันธ์ **108** (รูปที่ 34) ซึ่งจากการตรวจสอบโครงสร้างด้วยเทคนิค ^{1}H-NMR spectroscopy พบสัญญาณโปรตอนของ NCH_3 ที่ 2.51 และ 3.38 ppm ตามลำดับนอกจากนี้ยังพบสัญญาณของ $-CH_2$ ที่ 3.76 และ 3.91 ppm ซึ่งเป็นไปตามที่มีรายงานไว้[47]

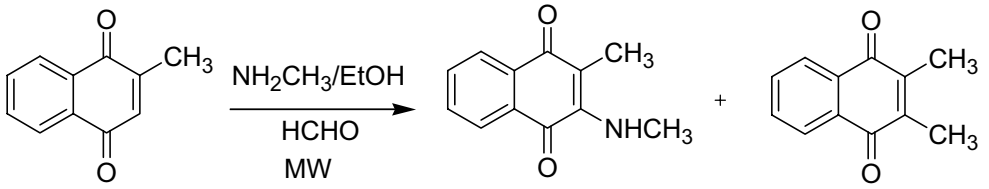
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์



(**99**) (**106**) (**108**)

รูปที่ 34 การสังเคราะห์สารวงวิวิธพันธ์จาก 2-methyl-1,4-naphthoquinone (**99**)

เมื่อทำการทดลองโดยทำปฏิกิริยาเดียวกัน แต่ใช้ microwave irradiation เป็นเวลา 3 นาที พบว่าได้สารผลิตภัณฑ์หลักเป็นสาร **106** นอกจากนี้ยังพบสารอีกชนิดหนึ่งซึ่งเกิดขึ้นในปริมาณที่ไม่มาก จากการศึกษาโครงสร้างโดยใช้เทคนิค ^{1}H-NMR Spectroscopy ปรากฏสัญญาณของ 6 โปรตอนที่ 2.18 ppm และ พบสัญญาณของ 4 โปรตอนบริเวณ aromatic region โดยสารชนิดนี้น่าจะเป็นสาร **109** (รูปที่ 35)

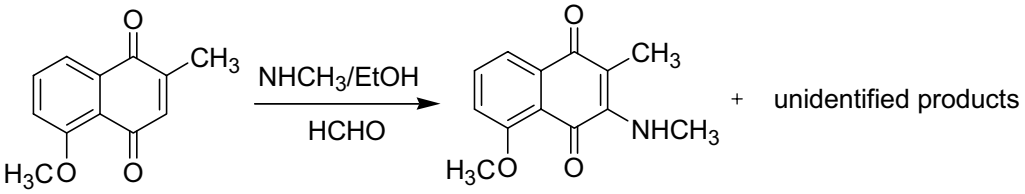


(**99**) (**106**) (**109**)

รูปที่ 35 การศึกษาปฏิกิริยา nucleophilic substitutions โดยใช้ microwave irradiation จากสารตั้งต้น 2-methyl-1,4-naphthoquinone (**99**)

เมื่อเปลี่ยนสารตั้งต้นเป็น 5-methoxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**83**) ทำปฏิกิริยากับ methylamine และ 37% formaldehyde พบว่าทั้งการกวนสาร 24 ชั่วโมง และใช้ microwave reactor ให้ผลเช่นเดียวกันคือมีสาร **110** เกิดขึ้นประมาณ 21% yield และที่เหลือเป็น unidentified products (รูปที่ 36) จากข้อมูล ^{1}H-NMR spectrum ของสาร **110** ไม่ปรากฏสัญญาณของโปรตอนที่ C-3 ของวง quinone ซึ่งน่าจะเกิดจากหมู่ methylamine เข้ามาแทนที่ โดยสามารถยืนยันได้จากการที่พบสัญญาณโปรตอนของ 3 โปรตอนเพิ่มขึ้นที่ 3.16 ppm ของหมู่เมทิลที่ shift down field เนื่องจากอิทธิพลของไนโตรเจน

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์



(**83**) (**110**)

รูปที่ 36 การศึกษาปฏิกิริยา nucleophilic substitutions จากสารตั้งต้น 5-methoxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**83**)

จากการทำการสังเคราะห์สารวงวิวิธพันธ์ของพลัมบากินพบว่าไม่ประสบความสำเร็จ ซึ่งคาดว่าเนื่องมาจากหมู่ $-OCH_3$ ซึ่งเป็นหมู่ที่ให้อิเล็กตรอนปฏิกิริยา nucleophilic substitutions จึงเกิดได้ไม่ดี ซึ่งต่างจากสารตั้งต้นที่ไม่มีหมู่ $-OCH_3$ ปฏิกิริยาเกิดได้ดี ให้สารวงวิวิธพันธ์แนพโทควิโนนได้

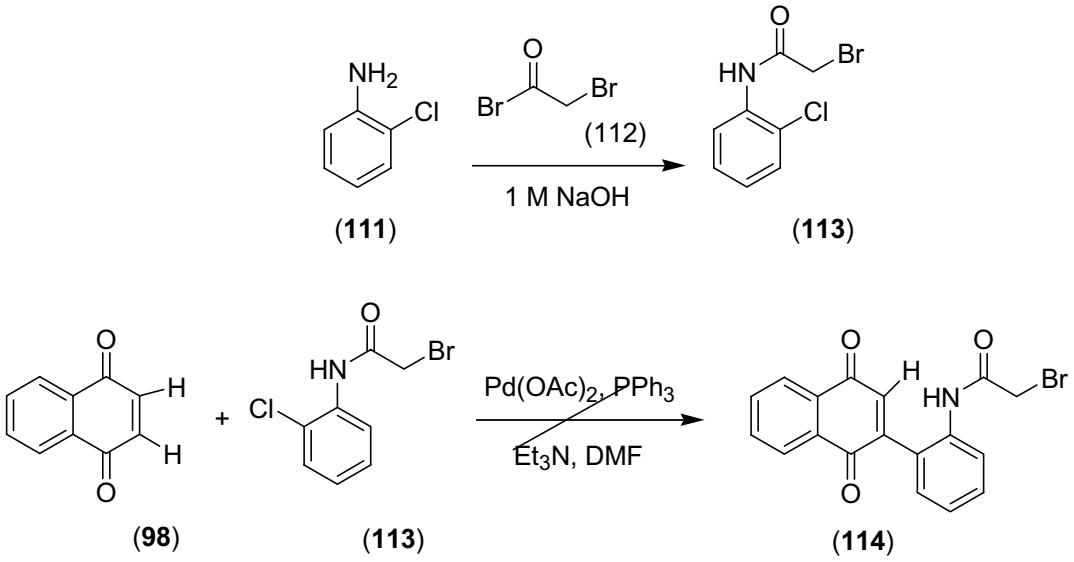
3. การสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์ของแนพโทควิโนน

จากที่เคยมีรายงานไว้[34-35,48] ว่าปฏิกิริยาที่สามารถสร้างสารประกอบวงวิวิธพันธ์กับวง quinone ได้ดีคือปฏิกิริยา Heck coupling ดังนั้นในงานวิจัยนี้จะใช้ปฏิกิริยา palladium-catalysed intramolecular cyclisation ในการปิดวงสารประกอบวงวิวิธพันธ์ ในงานวิจัยนี้จะทำการสังเคราะห์กลุ่มของสารประกอบวงวิวิธพันธ์เจ็ดเหลี่ยมของแนพโทควิโนนที่มีอะตอมไนโตรเจนหนึ่งอะตอมเป็นองค์ประกอบในวงการโดยผ่านปฏิกิริยา palladium-catalysed cyclisation โดยเริ่มต้นจากสารตั้งต้น 1,4-naphthoquinone (**98**)

3.1 การพยายามสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์ของแนพโทควิโนน ผ่านปฏิกิริยา intermolecular cyclisation

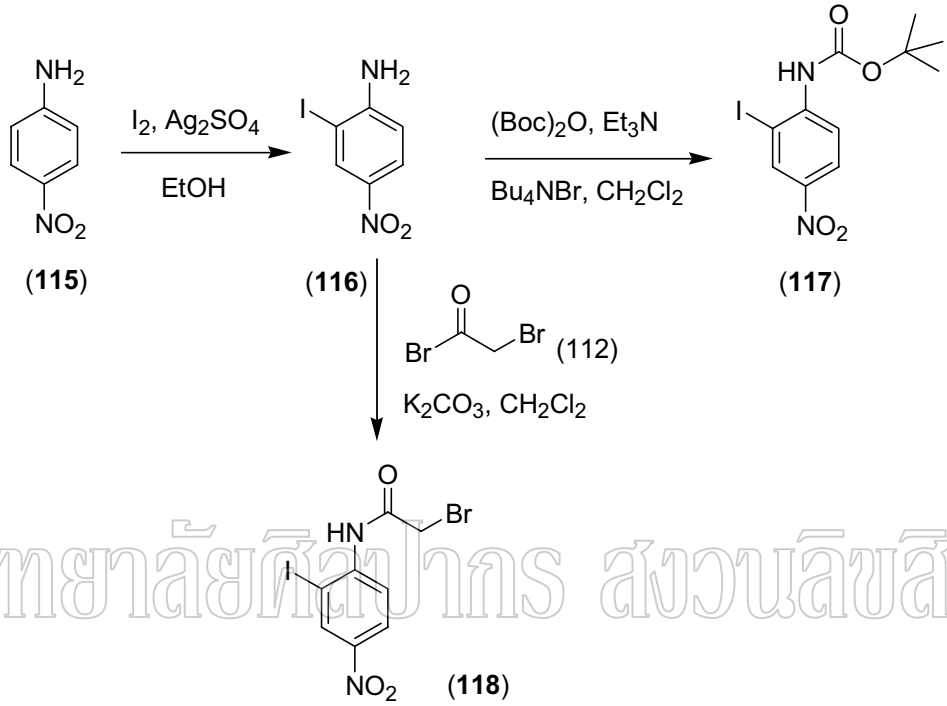
เริ่มจากนำ 2-chloroaniline (**111**) ทำปฏิกิริยากับ bromoacetylbromide (**112**) ใน 1M NaOH ได้ bromoacetamide (**113**) ในปริมาณ 50% yield จากนั้นนำสาร **113** ทำปฏิกิริยา Heck coupling[49] กับ 1,4-naphthoquinone (**98**) โดยใช้ $Pd(OAc)_2$ เป็น catalysed จากข้อมูลทาง ^{1}H-NMR spectrum ไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ หากพบแต่สารตั้งต้นในปริมาณมากเป็น 2-chloroaniline (**111**) จึงคาดว่าเป็นผลจาก chlorine อะตอมที่บนวงแหวนเบนซีนสามารถเกิดปฏิกิริยา oxidative addition ในขั้นตอนแรกได้ยาก ซึ่งอัตราเร็วในการเกิด oxidation addition เมื่อเทียบกับฮาโลเจนตัวอื่น พบว่า หมู่ I > Br > Cl ดังนั้นจึงทำการเตรียมสารตั้งต้นที่ใช้เป็นอนุพันธ์ของไอโอดีน ดังแสดงในรูปที่ 37

มหาวิทยาลัยศิลปากร ศูนย์วิทยทรัพยากร



รูปที่ 37 การศึกษาปฏิกิริยา Heck coupling ของ bromoacetamide (**113**) กับ 1,4-naphthoquinone (**98**)

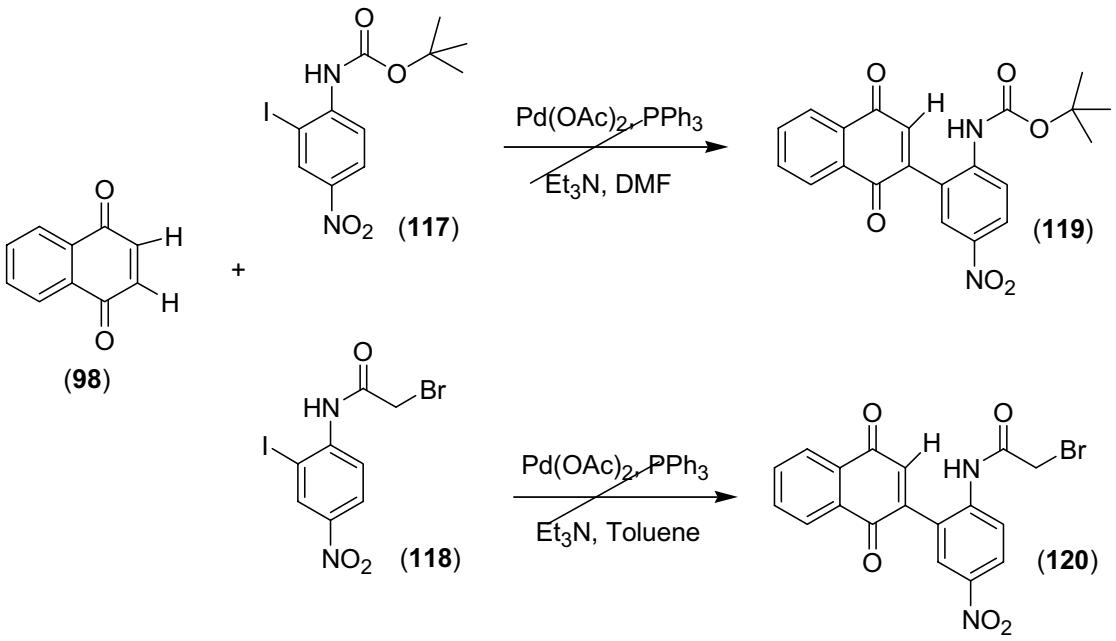
โดยเริ่มจากสาร *p*-nitroaniline (**115**) ทำปฏิกิริยา halogenation โดยใช้ I_2, Ag_2SO_4 ในเอทานอล ได้สารผลิตภัณฑ์เป็น 2-iodo-4-nitroaniline (**116**) ในปริมาณ 95% yield จากนั้นทำการป้องกันหมู่ primary amine (**116**) ด้วย $(Boc)_2O$ ได้สาร **117** ในปริมาณ 43% yield และทำการป้องกันหมู่ primary amine ด้วย bromoacetylbromide (**112**) ได้สาร **118** ในปริมาณ 64% yield (รูปที่ 38)



มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

รูปที่ 38 การเตรียมสารตั้งต้นที่ใช้เป็นอนุพันธ์ของไอโอดีน

เมื่อเตรียมสารตั้งต้น **117**, **118** ได้แล้วนำมาทำปฏิกิริยากับ 1,4-naphthoquinone (**98**) โดยผ่านปฏิกิริยา palladium-catalysed intermolecular cyclisation เพื่อเตรียมที่จะทำการปิดวง จากการตรวจสอบโครงสร้างด้วยเทคนิค ^{1}H-NMR ของทั้ง 2 ปฏิกิริยาพบว่า พันธะ amide ของสาร **117** และ **118** ได้แตกออกเปลี่ยนกลับเป็น 2-iodo-4-nitroaniline (**116**) เนื่องจากพบสัญญาณโปรตอนของ $-NH_2$ ที่ 4.90 ppm และ 3 โปรตอนบริเวณ aromatic region ตามที่ได้รายงานไว้ และพบสาร 1,4-naphthoquinone (**98**) แสดงว่าโครงสร้างทั้ง 2 ไม่สามารถเกิดการ coupling กันได้ (รูปที่ 39) ซึ่งคาดว่าโครงสร้างของ naphthoquinone ในสภาวะเบสสามารถเกิด electron delocalization ภายในโมเลกุลได้ และไม่จำเพาะต่อการทำปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลทั้ง 2 ตัว นอกจากนี้สารประกอบ amide **117** และ **118** ไม่เสถียรในสภาวะที่เป็นเบส ทำให้พันธะ amide แตกออก ดังนั้นทางผู้วิจัยคิดว่าน่าจะทำปฏิกิริยาผ่าน intramolecular cyclisation เพื่อเป็นการบังคับโครงสร้างภายในโมเลกุลให้สามารถปิดวงได้

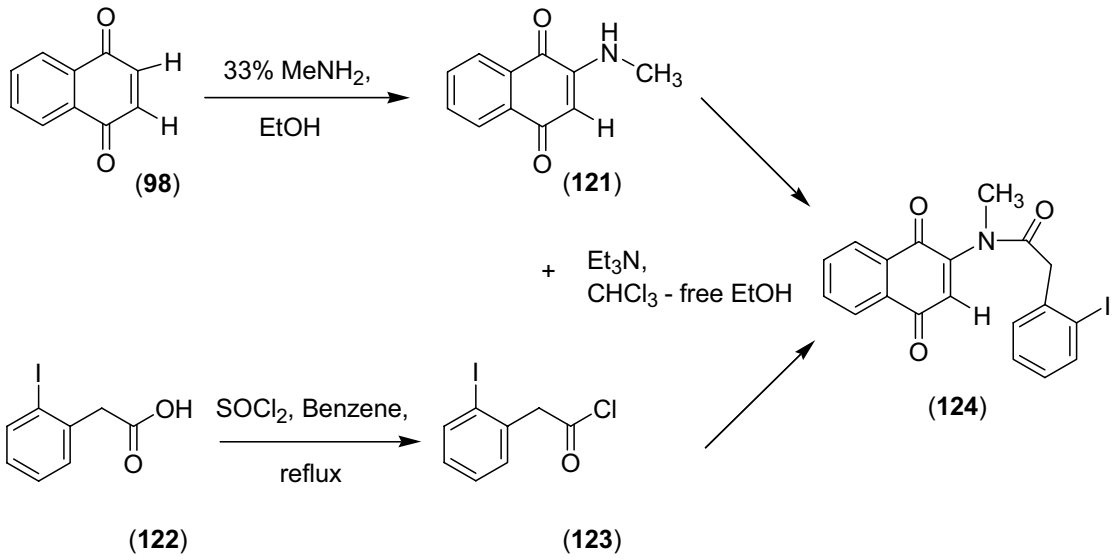


รูปที่ 39 การศึกษาปฏิกิริยา Heck coupling ของสารตั้งต้นที่ใช้เป็นอนุพันธ์ของไอโอดีน (**117-118**) กับ 1,4-naphthoquinone (**98**)

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

3.2 การสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์ของแนพโทควิโนนผ่านปฏิกิริยา intramolecular cyclisation

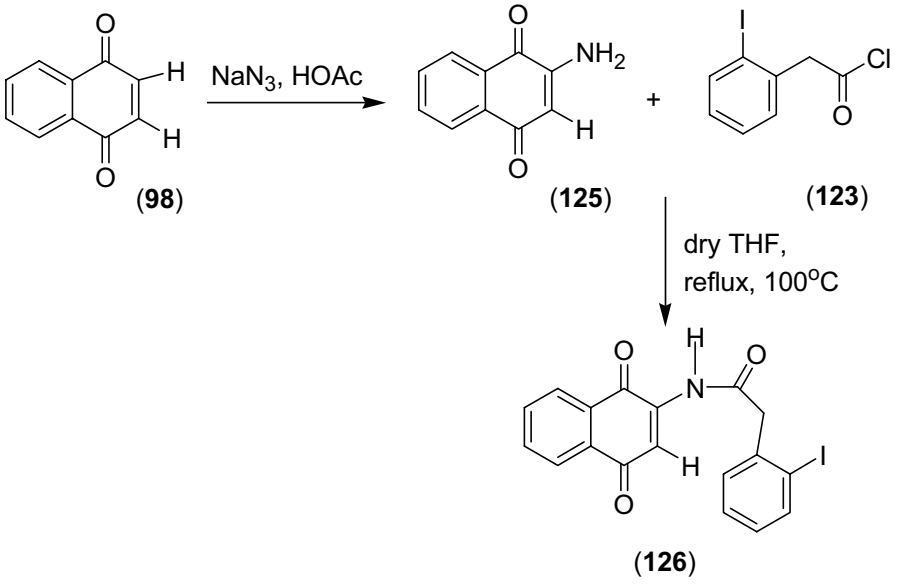
นำ 1,4-naphthoquinone (**98**) มาทำปฏิกิริยา nucleophilic substitutions โดยใช้ 33% $MeNH_2$ ในเอทานอล ได้สาร 2-methylamino-1,4-naphthoquinone (**121**) ในปริมาณ 76% yield (รูปที่ 40) จากนั้นทำการเตรียม acid chloride (**123**) จาก 2-iodo phenylacetic acid (**122**) โดยทำปฏิกิริยากับ $SOCl_2$ ใน benzene ให้ acid chloride (**123**) ในปริมาณ 100% yield เมื่อทำการเตรียมสารตั้งต้นได้แล้ว จากนั้นนำ 2-methylamino-1,4-naphthoquinone (**121**) มาทำปฏิกิริยา nucleophilic substitution-elimination[50] โดยให้ 2ºamine (**121**) เป็น nucleophile ละลายใน $CHCl_3$ free EtOH โดยมี Et_3N เป็นเบส แล้วเติม acid chloride ลงไปทำปฏิกิริยา ได้ amide (**124**) ในปริมาณ 3.3% yield และเมื่อเปลี่ยนเบสเป็น K_2CO_3, 10% $NaHCO_3$ และ NaH ก็ไม่พบ amide (**124**) ซึ่ง amide ที่ได้จากขั้นตอนแรกเกิดน้อยมาก ไม่สามารถนำไปทำปฏิกิริยาในขั้นต่อไปได้อาจเป็นเพราะ 2-methylamino-1,4-naphthoquinone (**121**) เป็น 2ºamine ที่มีความว่องไวในการเข้าทำปฏิกิริยาช้ากว่า 1ºamine จึงทำการสังเคราะห์ 1ºamine ต่อไป



รูปที่ 40 การสังเคราะห์สารประกอบ amide **124**

เตรียม 2-amino-1,4-naphthoquinone (**125**)[51] เริ่มต้นจากการนำ 1,4-naphtho quinone (**98**) มาทำปฏิกิริยากับ NaN_3 ใน glacial acetic acid (HOAc) ให้สารประกอบ 2-amino-1,4-naphthoquinone (**125**) ในปริมาณ 50% yield (รูปที่ 41) จากนั้นนำสาร **125** reflux ใน THF แล้วค่อยๆเติม acid chloride (**123**) ลงไป ได้สาร amide (**126**) ในปริมาณ 25 % yield[50,52]

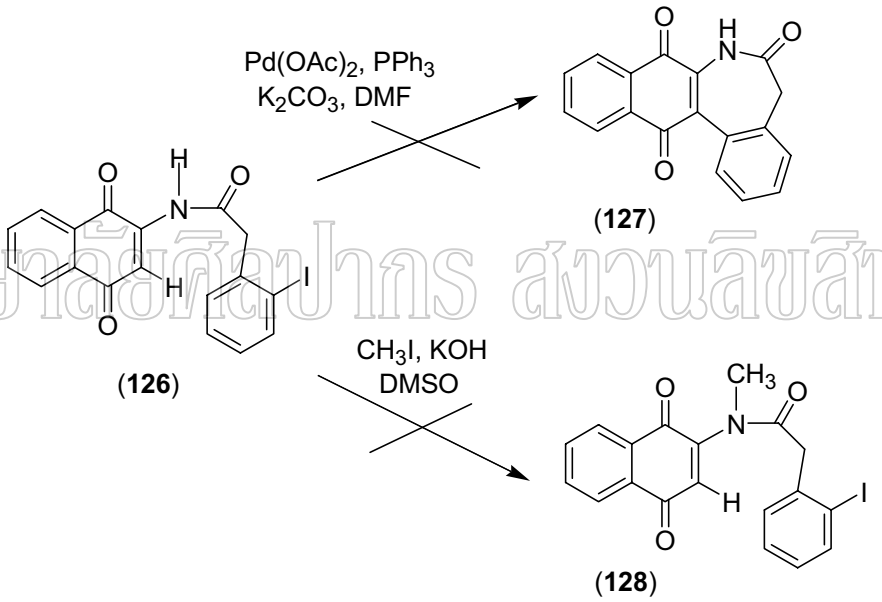
มหาวิทยาลัยศิลปากร ศูนย์วิทยทรัพยากร



รูปที่ 41 การสังเคราะห์สารประกอบ amide **126**

จากนั้นนำสาร **126** มาทำการปิดวงโดยผ่านปฏิกิริยา intramolecular cyclisation โดยใช้ปฏิกิริยา Heck coupling (รูปที่ 42) ซึ่งจากการตรวจสอบโครงสร้างด้วยเทคนิค ^{1}H-NMR spectroscopy พบสัญญาณโปรตอนที่ chemical shift 5.25 ppm เป็น 2 โปรตอน ของ –NH_2 และ 4 โปรตอนที่บริเวณ aromatic ring ของ 2-amino-1,4-naphthoquinone (**125**) ซึ่งหมายความว่าพันธะ amide แตกออก จากนั้นทางผู้วิจัยจึงทำการ protect หมู่ –NH ของ amide ก่อนที่จะทำการปิดวงด้วย MeI, KOH ข้อมูลทาง ^{1}H-NMR ยืนยันว่า พันธะ amide แตกออกเช่นกัน ได้เป็น amine (**125**)

จากการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่าภายใต้สภาวะเบสที่ใช้นั้นไม่เหมาะสมในการทำปฏิกิริยาการปิดวง จึงต้องหาทางเลี่ยงไม่ใช้สภาวะที่เป็นเบส เนื่องจาก amide ที่ได้ไม่เสถียรในสภาวะเบส รวมทั้งโมเลกุลของแนพโทควิโนนเองก็ไม่เสถียรในสภาวะเบส

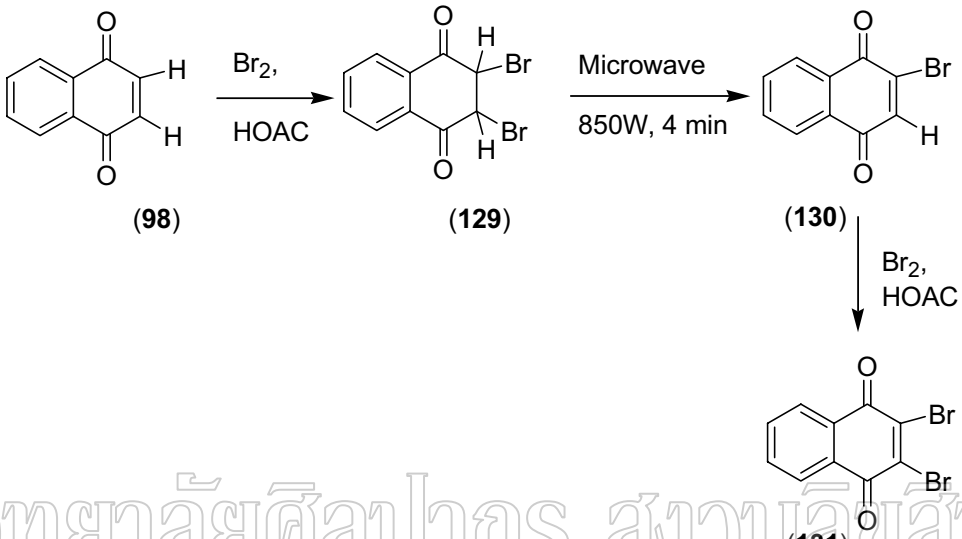


มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

รูปที่ 42 การสังเคราะห์สารวงวิวิธพันธ์ผ่านปฏิกิริยา intramolecular cyclisation

เพื่อเลี่ยงปัญหาการแตกออกของพันธะ amide ในสภาวะเบส จึงหันมาใช้สารประกอบ ethyl amines แทนซึ่งมีอยู่ในห้องปฏิบัติการ เพื่อเตรียมโมเลกุลให้มีโครงสร้างเหมาะสมในการปิดวง จึงต้องเติมอะตอมของฮาโลเจนเข้าไป และการเติม halogen มาอยู่ทางด้านโมเลกุลของแนพโทควิโนนน่าจะทำได้รวดเร็วกว่ารวมทั้งเวลาที่เกิดปฏิกิริยา oxidative addition ในขั้นตอนแรกของการปิดวงจะได้เป็นการบังคับโครงสร้างของแนพโทควิโนนไม่ให้เกิด electron delocalization ภายในโมเลกุลได้ ดังนั้นจึงเตรียมสารประกอบ 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone (**131**) โดยเริ่มจาก 1,4-naphthoquinine (**98**) ทำปฏิกิริยา bromination ด้วยสารละลายโบรมีนในกรดอะซิติก ได้สาร **129** ในปริมาณ 92% yield แล้วนำสาร **129** มา

ละลายในเอทานอล ทำปฏิกิริยาโดยการใช้ microwave reactor เป็นเวลา 4 นาที แล้วกรองเอาผลึกสีเหลืองส้ม ด้วยเครื่องกรองแบบลดความดัน ได้สารประกอบ 2-bromo-1,4-naphthoquinone (**130**) ในปริมาณ 56% yield จากนั้นนำสาร **130** ผ่านปฏิกิริยา bromination อีกครั้งด้วยสารละลายโบรมีนในกรดอะซิติกได้ 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone (**131**) ในปริมาณ 80% yield เป็นผลึกสีเหลืองเข้ม (รูปที่ 43)

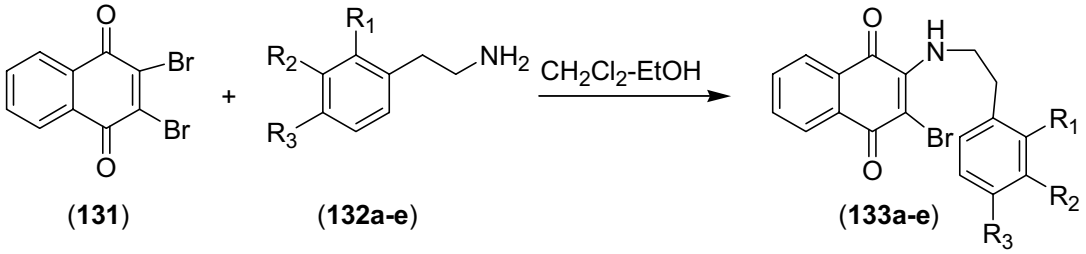


(**98**) (**129**) (**130**) (**131**)

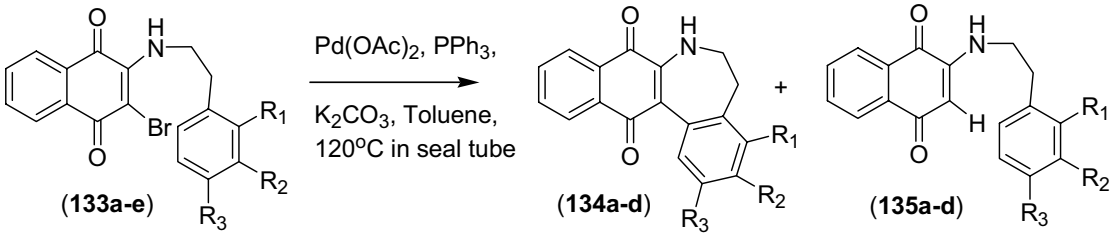
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

รูปที่ 43 การสังเคราะห์สารประกอบ 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone (**131**)

ขั้นต่อไปเป็นการเตรียมสารที่จะทำการปิดวงโดยนำ 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone (**131**) มาทำปฏิกิริยา nucleophilic substitutions โดยใช้ 1ºamine (**132a-132e**) เป็น nucleophiles เข้าทำปฏิกิริยากับสาร **131** ได้สารประกอบ 2-substitued amino-3-bromo-1,4-naphthoquinones (**133a-133e**) จากนั้นทำการปิดวงโดยผ่าน palladium-catalysed intramolecular cyclisation ได้สารผสมของสารประกอบวงวิวิธพันธ์เจ็ดเหลี่ยมของแนพโทควิโนน (**134a-134d**) ในปริมาณที่ใช้การได้ และสารประกอบ (**135a-135d**) (รูปที่44) ได้ผลผลิตดังแสดงในตารางที่ 2 แต่ไม่พบสารประกอบ **134e** และ **135e** เมื่อดูข้อมูล ^{1}H-NMR spectrum พบเพียงสารตั้งต้นเท่านั้น



(**131**) (**132a-e**) (**133a-e**)



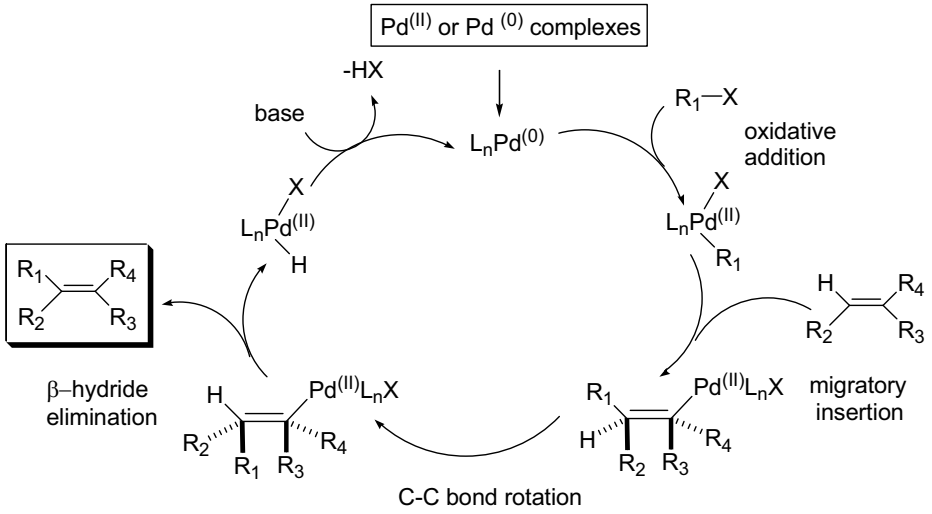
รูปที่ 44 การสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์เจ็ดเหลี่ยมของแนพโทควิโนนโดยอาศัยปฏิกิริยา intramolecular cyclisation

ตารางที่ 2 แสดงร้อยละผลผลิตของสารประกอบวงวิวิธพันธ์เจ็ดเหลี่ยมของแนพโทควิโนน (**134a-e**) และสารประกอบ (**135a-e**)

1° amine (**132**)	R_1	R_2	R_3	สาร **133** (% yield)	สาร **134** (% yield)	สาร **135** (% yield)
a	OCH_3	OCH_3	OCH_3	49	16	31
b	H	OCH_3	OCH_3	66	7.3	28
c	H	-OCH_2O-		75	5	26
d	H	OCH_2Ph	OCH_3	36	14	23
e	H	OCH_3	H	60	-	-

มหาวิทยาลัยศิลปากร ศรีวิชัย

กลไกการเกิดปฏิกิริยา Heck reaction



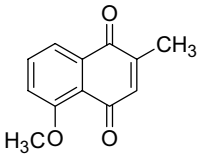
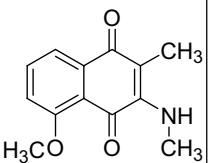
บทที่ 4
การตรวจสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของสารแนพโทควิโนนที่สังเคราะห์ขึ้น

1. การตรวจสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของอนุพันธ์ของพลัมบากิน

จากการที่มีรายงานการศึกษาผลการออกฤทธิ์ทางชีวภาพของสารประกอบแนพโท-ควิโนน พบว่าเป็นสารที่ออกฤทธิ์ทางยาหลายอย่างเช่น มีฤทธิ์ต้านการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย (antibacterial activity) และเชื้อรา (antifungal activity)[8-9], มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง (anticancer activity) และการเกิดมะเร็งเนื่องจากสารก่อมะเร็ง[10], ฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย (antimalarial activity)[11] ดังนั้นการศึกษาการออกฤทธิ์ทางชีวภาพของอนุพันธ์ของพลัมบากินจึงเป็นที่น่าสนใจ ในงานวิจัยนี้ได้ทำการทดสอบอนุพันธ์ของพลัมบากิน 2 ชนิดคือ 5-methoxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**83**) และ 5-methoxy-2-methyl-3-methylamino-1,4-naphtho-quinone (**110**) โดยทำการทดสอบฤทธิ์ในการต้านเซลล์มะเร็ง (anticancer activity), ฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย (antimalarial activity) และฤทธิ์ต้านการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย (antibacterial activity) ที่ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ (National Center for Genetic Engineering and Biotechnology) ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 3 และ 4

มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์

ตารางที่ 3 ผลการทดสอบฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งและต้านเชื้อมาลาเรียของอนุพันธ์ของพลัมบากิน

Test	 (**83**)	IC_{50} (µg/ml) ของ (**83**)	 (**110**)	IC_{50} (µg/ml) ของ (**110**)
Anti- NCI-H187[a] (human, small cell lung cancer)	Strongly active	1.07	-	-
Anti- Cancer[b] (BC-Breast Cancer)	Strongly active	1.54	Inactive	-
Anti-Cancer[b] (KB-Oral human Epidermalcarcinoma)	Moderately active	5.92	Inactive	-
Anti-malaria[c] (Plasmodium Falciparum,K1 Strain)	Active	2.02	-	-

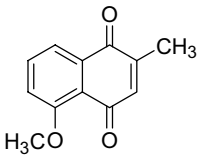
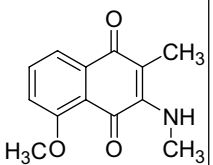
หมายเหตุ a,b,c : วิธีการทดสอบ

a = Colorimetric Method ; 3-(4,5-dimethylthiazol 2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) Assay

b = Sulforhodamine B (SRB) assay

c = Microculture Radioisotope Technique

ตารางที่ 4 ผลการทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียของอนุพันธ์ของพลัมบากิน

Test	 (**83**)	MIC (µg/ml) ของ (**83**)	 (**110**)	MIC (µg/ml) ของ (**110**)
Anti-Mycobacterium[d] tuberculosis (Anti-TB) H37Ra strain	Active	12.50	Active	3.13

หมายเหตุ d = Resazurin Microplate Assay (REMA)

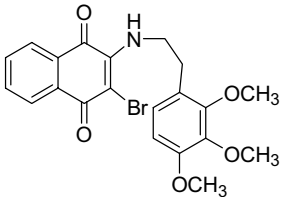
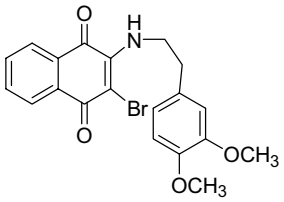
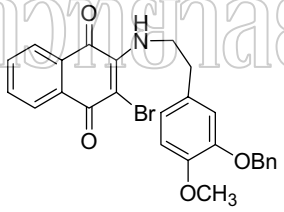
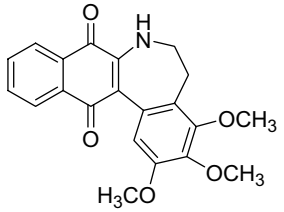
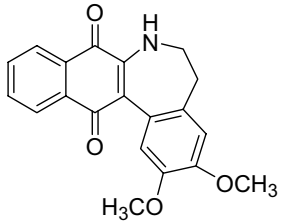
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

จากผลการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ พบว่าสาร 5-methoxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**83**) สามารถต้านเซลล์มะเร็งและเชื้อมาลาเรีย อยู่ในเกณฑ์ที่ดีถึงดีมาก แต่อย่างไรก็ตามสาร 5-methoxy-2-methyl-3-methylamino-1,4-naphthoquinone (**110**) สามารถต้านเชื้อแบคทีเรียได้ดีกว่าสาร **83** ซึ่งน่าจะเกิดจากผลของหมู่แทนที่ที่ให้อิเล็กตรอนที่เติมเข้าตำแหน่งที่ C-3 ของสารประกอบแนพโทควิโนน แล้วทำให้ฤทธิ์การยับยั้งเชื้อแบคทีเรียมากขึ้น อย่างไรก็ตามจากผลที่ได้ยังไม่สามารถสรุปได้แน่นอน จำเป็นต้องทำการศึกษาต่อไป

2. การตรวจสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของสารวงวิวิธพันธ์เจ็ดเหลี่ยมของแนพโทควิโนน

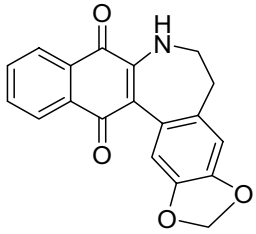
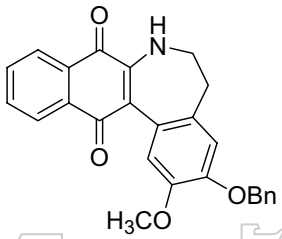
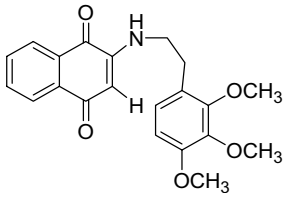
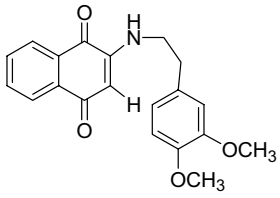
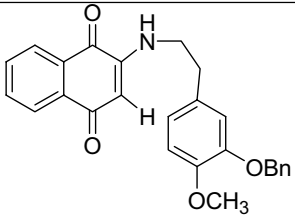
จากการที่ประสบความสำเร็จในการสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์เจ็ดเหลี่ยมของแนพโทควิโนนขึ้นนั้น ทางผู้วิจัยได้ทำการเลือกสารมา 10 ตัว เพื่อทำการทดสอบฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก 3 ชนิดได้แก่ *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus* และ *Micrococcus luteus* และแบคทีเรียแกรมลบ 2 ชนิดได้แก่ *Salmonella spp.* และ *Escherichia coli* (ทดสอบที่ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร) ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ผลการทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียของอนุพันธ์ของแนพโทควิโนน

ชนิดของสาร	Minimum inhibition concentration (MIC)(mg/ml)				
	B. cereus	*M. luteus*	*S. aureus*	*Salmonella spp.*	*E.coli*
 (**133a**)	0.25	0.25	-	-	-
 (**133b**)	1.00	-	-	-	-
 (**133d**)	-	-	-	-	-
 (**134a**)	0.25	0.25	-	-	-
 (**134b**)	0.25	0.25	-	-	-

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

ตารางที่ 5 (ต่อ)

ชนิดของสาร	Minimum inhibition concentration (MIC)(mg/ml)				
	B. cereus	*M. luteus*	*S. aureus*	*Salmonella spp.*	*E.coli*
 (**134c**)	0.25	0.25	-	-	-
 (**134d**)	-	-	-	-	-
 (**135a**)	1.00	-	-	-	-
 (**135b**)	0.25	-	-	-	-
 (**135d**)	-	-	-	-	-

หมายเหตุ (-) หมายถึง ไม่สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้

มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์

จากการทดสอบพบว่า สารประกอบแนพโทควิโนนนี้ สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกได้ 2 ชนิดคือ *Bacillus cereus* และ *Micrococcus luteus* และเชื้อแบคทีเรียชนิด *Bacillus cereus* ถูกยับยั้งได้มากกว่า *Micrococcus luteus* เมื่อสังเกตจากวงของ inhibition zone

จากการพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีกับการออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียของสารประกอบแนพโทควิโนนที่สังเคราะห์ขึ้นนี้สามารถอธิบายได้ดังนี้ ในกลุ่มของสารประกอบที่ใช้ 2-substituted amino-3-bromo-1,4-naphthoquinone (**133a**) เป็นสารตั้งต้นผ่านปฏิกิริยา intramolecular cyclisation ได้สาร **134a** และ **135a** พบว่าสาร **133a** สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้มากกว่าสาร **134a** เมื่อสังเกตจาก inhibition zone ที่ความเข้มข้นของสารละลายเดียวกัน ส่วนสาร **135a** สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้น้อยมาก (MIC= 1mg/ml) ในทางกลับกันกลุ่มของสาร 2-substituted amino-3-bromo-1,4-naphthoquinone (**133b**) ก่อนการปิดวง สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้น้อยกว่าสารวงวิวิธพันธ์แนพโทควิโนน (**134b**) และสาร **135b** และกลุ่มของสารประกอบที่มีหมู่ป้องกันเป็นหมู่ benzyl พบว่าไม่สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้เลย นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบจำนวนหมู่ methoxy บนสารประกอบแนพโทควิโนน พบว่าสารประกอบที่มีจำนวนหมู่ methoxy ที่มี 3 หมู่สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้ดีกว่าสารประกอบที่มีหมู่ methoxy 2 หมู่ เมื่อสังเกตจาก inhibition zone ซึ่งทางผู้วิจัยคาดว่าถ้าเอาหมู่ป้องกันออกน่าจะออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้ดีกว่าเดิม เนื่องจากได้มีรายงานกันไว้ว่าหมู่ hydroxy บนสารประกอบแนพโทควิโนนมีผลต่อการออกฤทธิ์ทางชีวภาพ แต่อย่างไรก็ตามสารที่นำไปทดสอบนี้ไม่สามารถละลายในเอทานอลหรือน้ำได้ ทำให้วิธีการหาค่า MIC โดยใช้ filter paper disc method นี้จึงยังไม่ใช่ค่าที่แท้จริง

มหาวิทยาลัยศิลปากร ศูนย์วิทยทรัพยากร

บทที่ 5
สรุปผลการทดลอง

จากงานวิจัยในครั้งนี้ได้พยายามทำการสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์ของพลัมบากิน โดยพยายามที่จะเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชันที่ตำแหน่ง 2 และ 3 ของพลัมบากินและอนุพันธ์ของพลัมบากิน เริ่มต้นจากการทำปฏิกิริยาออกซิเดชันเพื่อเปลี่ยนหมู่เมทิลของพลัมบากินให้เป็นคาร์บอกซิล ทั้งจากสารตั้งต้นที่เป็นวง naphthoquinones และวง naphthalenes นั้นไม่ประสบความสำเร็จ จากนั้นได้ทดลองทำปฏิกิริยา nucleophilic substitutions โดยใช้ nucleophiles เข้าจู่โจมที่ตำแหน่งที่ C-2 และ C-3 ของสารประกอบแนพโทควิโนน เพื่อที่จะทำการปิดวงเป็นสารประกอบวงวิวิธพันธ์แนพโทควิโนน พบว่าเมื่อใช้ 2-methyl-1,4-naphthoquinone (**99**) สามารถทำปฏิกิริยา nucleophilic substitutions ได้สารวงวิวิธพันธ์ 6 เหลี่ยม ซึ่งได้เคยมีรายงานไว้แล้ว แต่เมื่อใช้สารตั้งต้นเป็น 5-methoxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**83**) พบว่าไม่ประสบความสำเร็จในการสร้างสารวงวิวิธพันธ์ของแนพโทควิโนนซึ่งคาดว่าเนื่องมาจากหมู่ $-OCH_3$ ซึ่งเป็นหมู่ที่ให้อิเล็กตรอน ปฏิกิริยา nucleophilic substitutions จึงเกิดได้ไม่ดี

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

ปฏิกิริยาที่สามารถสร้างสารประกอบวงวิวิธพันธ์เข้ากับวงควิโนนได้อีกวิธีคือปฏิกิริยา Heck coupling จากการพยายามสังเคราะห์สารวงวิวิธพันธ์แนพโทควิโนนระหว่าง 1,4-naphthoquinone กับ (2-iodo-4-nitro-phenyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (**117**) และ 2-bromo-*N*-(2-iodo-4-nitro-phenyl)-acetamide (**118**) ผ่านปฏิกิริยา intermolecular cyclisation นั้นไม่ประสบความสำเร็จ ซึ่งคาดว่าเป็นเพราะสภาวะไม่เหมาะสมโดยโครงสร้างของ naphthoquinone ในสภาวะเบสสามารถเกิด electrons delocalization ภายในโมเลกุลได้ และไม่จำเพาะต่อการทำปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลทั้ง 2 ตัว นอกจากนี้สารประกอบ amide **117** และ **118** ไม่เสถียรในสภาวะที่เป็นเบส ทำให้พันธะ amide แตกออก ดังนั้นทางผู้วิจัยได้ทำการทดลองใหม่โดยใช้ปฏิกิริยา intramolecular cyclisation เพื่อเป็นการบังคับโครงสร้างภายในโมเลกุลให้สามารถปิดวงได้ โดยทำการเตรียมสารประกอบแนพโทควิโนนที่มีอะตอมของฮาโลเจนเกาะอยู่ได้เป็นสารประกอบ 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone (**131**) และทำการสังเคราะห์สารประกอบ ethyl amines (**132**) จากนั้นทำปฏิกิริยา nucleophilic substitutions โดยมีสารประกอบ ethyl amines เป็น nucleophile ได้เป็น 2-substituted amino-3-bromo-1,4-naphthoquinones (**133a-133e**) ทำปฏิกิริยาผ่าน palladium-catalysed intramolecular cyclisation ด้วยปฏิกิริยา Heck coupling พบว่าได้สารประกอบวงวิวิธพันธ์เจ็ดเหลี่ยมของแนพโทควิโนน (**134a-134d**) ในปริมาณที่ใช้การได้ และสารประกอบ (**135a-135d**) โดยสารประกอบ

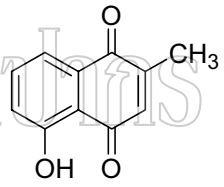
กลุ่มนี้ได้ถูกนำไปทดสอบการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย โดยวิธี filter paper disc โดยสารที่ถูกนำมาทดสอบมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *Bacillus cereus* และ*Micrococcus luteus* (MIC= 0.25 mg/ml) ซึ่งสารที่นำไปทดสอบไม่สามารถละลายในเอทานอลหรือน้ำได้ วิธีการหาค่า MIC นี้จึงไม่ใช่ค่าที่แท้จริง

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

บทที่ 6
การทดลอง

จุดหลอมเหลววัดด้วยเครื่อง Stuart Scientific SMP 2 melting point apparatus โดยไม่ได้ปรับ (uncorrected) จุดหลอมเหลวที่ได้ Infrared spectra (IR) วัดด้วยเครื่อง Perkin Elmer spectrum GX FT-IR system Major band (ν_{max}) ถูกบันทึกในรูปแบบ wavenumber (cm^{-1}) ^{1}H และ ^{13}C-NMR วัดด้วยเครื่อง Bruker AVANCE 300 spectrometer (300 MHz สำหรับ ^{1}H-NMR และ 75 MHz สำหรับ ^{13}C-NMR) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย และใช้ tetramethyl silane เป็น internal standard

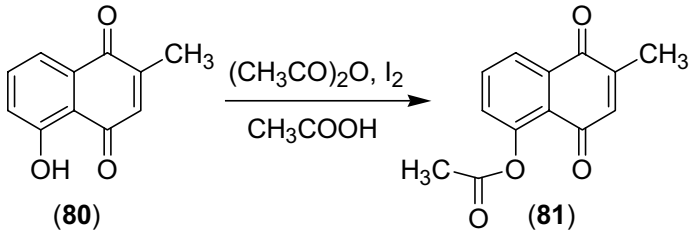
การสกัดพลัมบากิน (Plumbagin) หรือ 5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (80)



มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

แช่รากเจตมูลเพลิงแดงแห้ง (100 g) ใน 95% เอทานอล (250 ml) เป็นเวลา 1 วัน แล้วนำมาสั่นในเครื่อง Ultrasonic เป็นเวลาประมาณ 5 ชั่งโมง แล้วนำไปกรอง เอาแต่ละส่วนของ filtrate ไประเหยเอาเอทานอลออกภายใต้ความดันต่ำ จะได้ของแข็งสีดำหนืดๆ ส่วนรากที่ได้หลังจากการกรองแล้วก็นำไปแช่ในเอทานอลเหมือนเดิม ทำซ้ำแบบเดิมอีกครั้ง แล้วนำของแข็งที่ได้ทั้ง 2 ครั้งมารวมกัน แล้วนำไปแยกทำพลัมบากินให้บริสุทธิ์ด้วยวิธี column chromato graphy (silica gel, 10:1 Hexane : EtOAc) จะได้พลัมบากิน (Plumbagin) มีลักษณะเป็นผลึกรูปเข็มสีเหลืองเข้ม (0.073 g, 0.073% yield); m.p. 72-73 ºC (lit.[53] m.p. 74 ºC); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.29 (s, 3H, CH_3), 6.80 (s, 1H, H-3), 7.56 (m, 1H, H-6), 7.61 (m, 2H, H-7 และ H-8), 11.95 (s, 1H, OH); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 16.5, 115.5, 119.3, 124.2, 132.1, 135.5, 136.1, 149.6, 161.16, 184.8, 190.3

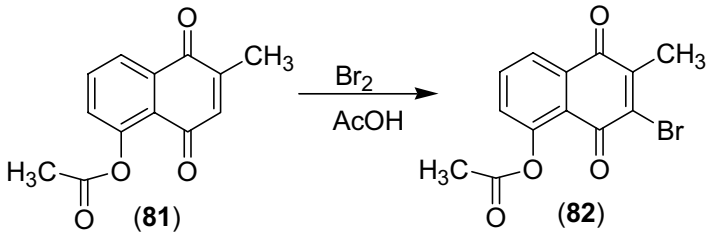
การสังเคราะห์ 5-acetyloxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (81)



ผสม plumbagin (0.1 g, 0.53 mmol), I_2 (13.5 mg, 0.053 mmol) และ acetic anhydride (0.25 ml, 5 mmol) แล้วนำไปให้ความร้อนภายใต้ reflux ที่ 65 °C เป็นเวลา 20 นาที จากนั้นเติมน้ำ (20 ml) กวนทิ้งไว้ 10 นาที แล้วสกัดด้วย CH_2Cl_2 (10 ml) ล้างชั้น CH_2Cl_2 ด้วย sat. $NaHCO_3$ (2x20 ml) และทำชั้น CH_2Cl_2 ให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 นำไประเหยภายใต้ความดันต่ำ ได้สาร **81** เป็นของแข็งสีเหลือง (0.11 g, 91% yield); m.p. 113-115 °C (lit.[54] m.p. 116-117 °C); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.19 (s, 3H, CH_3), 2.44 (d, J= 1.5 Hz, 3H, $COCH_3$), 6.71 (d, 1H, J= 1.5 Hz, H-3), 7.36 (dd, 1H, J= 8.1, 1.2 Hz, H-6), 7.73 (dd, 1H, J= 8.1, 7.8 Hz, H-7), 8.09 (dd, 1H, J= 7.8, 1.2 Hz, H-8); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 16.1, 21.1,125.1, 129.4, 133.9, 134.5, 135.9, 136.3, 146.9, 149.3, 169.5, 183.6, 184.1

มหาวิทยาลัยศิลปากร ศูนย์วิทยทรัพยากร

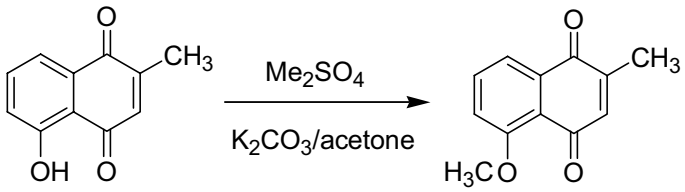
การสังเคราะห์ 5-acetyloxy-3-bromo-2-methyl-1,4-naphthoquinone (82)



5-acetyloxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**81**) (0.11 g, 0.48 mmol) ถูกละลายด้วยสารละลายโบรมีนในกรดอะซิติก (0.83 ml, 0.48 mmol) กวนเป็นเวลา 40 นาที ในที่มืดภายใต้บรรยากาศ Ar(g) จากนั้นเทของผสมใส่ในน้ำแข็งแห้ง กวนต่อ 10 นาที สกัดด้วย EtOAc ล้างชั้น EtOAc ด้วย brine (20 ml) ทำชั้น EtOAc ให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 นำไประเหยภายใต้ความดันต่ำ ได้สาร **82** เป็นของเหลวสีเหลือง (0.13 g, 91% yield); ^{1}H-NMR (300

MHz, $CDCl_3$) δ 2.19 (s, 3H, CH_3), 2.42 (s, 3H, $COCH_3$), 7.45 (dd, J= 8.1, 1.2 Hz, 1H, H-6), 7.81 (dd, J= 8.1, 7.8 Hz, 1H, H-7), 8.10 (dd, J= 7.8, 1.2 Hz, 1H, H-8)

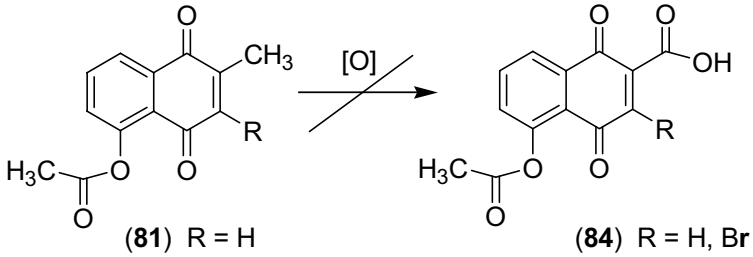
การสังเคราะห์ 5-methoxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (83)



(**80**) (**83**)

นำสาร plumbagin (96 mg, 0.51 mmol) และ potassium carbonate (0.21 g, 1.55 mmol) ละลายใน acetone (4 ml) กวนที่อุณหภูมิห้อง ภายใต้บรรยากาศ Ar(g) เป็นเวลา 30 นาที เติม dimethyl sulphate (0.15 ml) กวนสารละลายต่ออีก 3 ชั่วโมง จากนั้นนำไปกรองเอา potassium carbonate ออก นำส่วน filtrate มาเติมน้ำ (10 ml) และสกัดด้วย CH_2Cl_2 (3×10 ml) ล้างด้วย 5% NaOH (2×10 ml) ทำให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 นำไประเหยภายใต้ความดันต่ำ หลังจากนั้นนำไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธี column chromatography (silica gel, 4:1 Hexane : EtOAc) ได้สารประกอบ 5-methoxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**83**) เป็นผลึกรูปเข็มสีส้มอมน้ำตาล (51.9 mg, 58% yield); m.p. 91-93 ^{o}C (lit.[54] m.p. 94-96 ^{o}C); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.06 (d, J= 1.4 Hz, 3H, CH_3) , 3.90 (s, 3H, $ArOCH_3$), 6.66 (q, J= 1.4 Hz, 1H, H-3), 7.21 (dd, J= 9.0, 1.1 Hz, 1H, H-6), 7.58 (dd, J= 9.0, 7.8 Hz, 1H, H-7), 7.68 (dd, J= 7.8, 1.1 Hz, H-8)

ปฏิกิริยาออกซิเดชันของสาร 81 และ 82 โดยใช้ Chromium trioxide



(**81**) R = H (**84**) R = H, B**r**

(**82**) R = B**r**

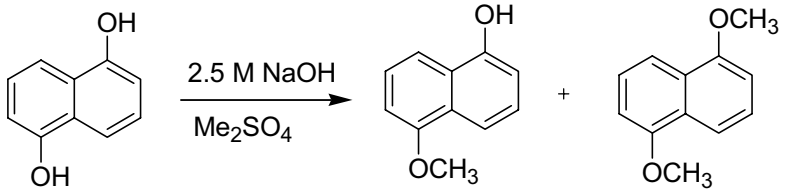
naphthoquinone **81** หรือ **82** (50 mg) ถูกละลายใน glacial acetic acid (15 ml) และ acetic anhydride (1.5 ml) ที่อุณหภูมิ 50 °C เป็นเวลา 30 นาที จากนั้นเติมสารละลายของ chromium trioxide ในน้ำ (0.2 ml) และ acetic acid (1.5 ml) กวนของผสมที่อุณหภูมิ 50 °C เป็นเวลา 3 ชั่วโมง แล้วเติมน้ำ (10 ml) กรองตะกอน ล้างตะกอนด้วยน้ำเย็น ทำให้แห้งโดยระเหยภายใต้ความดันต่ำ จากข้อมูลทางเทคนิค ^{1}H-NMR spectroscopy ไม่พบสัญญาณโปรตอนของ naphthoquinone จากนั้นนำ filtrate ไปสกัดด้วย EtOAc (20 ml) ทำให้แห้งด้วย anh.Na_2SO_4 แล้วนำไประเหยภายใต้ความดันต่ำ จากข้อมูล ^{1}H-NMR spectrum พบเพียงสารตั้งต้นเท่านั้น

ปฏิกิริยาออกซิเดชันของ 81 และ 82 โดยใช้ Zinc oxide

ละลาย naphthaquinones **81** หรือ **82** ใน DMF (5 ml) จากนั้นเติม zinc oxide (2.5 mmol) ที่อุณหภูมิ 90 °C เป็นเวลา 4 ชั่วโมง แล้วปรับให้กวนที่อุณหภูมิห้อง หลังจากนั้นเติมน้ำ (15 ml) และสกัดด้วย CH_2Cl_2 (3x15 ml) ทำให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 นำไประเหยภายใต้ความดันต่ำ จากข้อมูล ^{1}H-NMR spectrum พบเพียงสารตั้งต้นเท่านั้น

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

การสังเคราะห์ 1-hydroxy-5-methoxynaphthalene



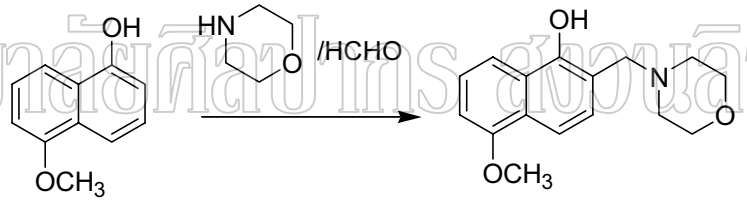
(**85**) (**87**) (**86**)

ละลาย 1,5-dihydroxynaphthalene (**85**) (1 g, 6.24 mmol) ละลายใน 2.5M NaOH (6.24 mmol) ภายใต้บรรยากาศ Ar(g) กวนทิ้งไว้ 30 นาทีที่อุณหภูมิห้อง จากนั้นค่อยๆ เติม dimethyl sulphate (3.24 mmol) กวนอีก 20 นาที แล้วสกัดด้วย ether (2×20 ml) นำชั้น ether ปรับให้เป็นกรดด้วย 10M HCl ล้างชั้น ether ด้วย brine (30 ml) แล้วทำให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 นำไประเหยภายใต้ความดันต่ำ จากนั้นทำสารให้บริสุทธิ์โดยเทคนิค column chromatography (silica gel, 6:1 Hexane : EtOAc) ได้สารประกอบ **86** และ **87**

สารประกอบ 87 เป็นของแข็งสีขาว (0.59 g, 54% yield); m.p. 132-136 ºC (lit[43] 133-136); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.99 (s, 3H, $ArOCH_3$), 6.84 (d, J= 7.5 Hz, 2H, H-2 และ H-6), 7.30 (t, J= 7.6 Hz, 1H, H-3), 7.39 (t, J= 7.8 Hz, 1H, H-7), 7.74 (d, J= 8.5 Hz, 1H, H-4), 7.84 (d, J= 8.5 Hz, 1H, H-8); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 55.6, 104.5, 109.5, 113.7, 114.7, 125.2, 125.3, 125.3, 126.9, 151.2, 155.4

สารประกอบ 86 เป็นของแข็งสีเขียว (0.20 g, 17% yield); m.p. 137 ºC (lit[43] 140-141 ºC); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.97 (s, 6H, $ArOCH_3$), 6.83 (d, J= 7.8 Hz, 2H, H-2 และ H-6), 7.37 (t, J= 8.4 Hz, 2H, H-3 และ H-7), 7.94 (d, J= 8.7 Hz, 2H, H-4 และ H-8); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 55.5, 104.5, 114.2, 125.2, 126.6, 155.2

การสังเคราะห์ 5-methoxy-2-(morpholinomethyl)naphthalene-1-ol (88)

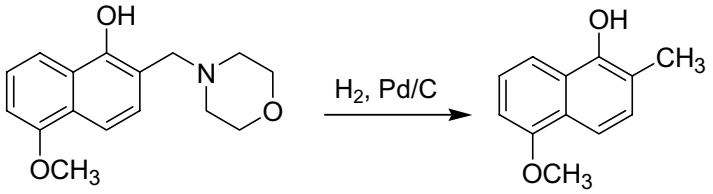


(**87**) (**88**)

มหาวิทยาลัยศิลปากร ศูนย์วิทยทรัพยากร

1-hydroxy-5-methoxynaphthalene (**87**) (80 mg, 0.46 mmol) ละลายในเมทานอล (0.9 ml) ภายใต้ Ar(g) จากนั้นเติม morpholine (0.46 mmol) และ 37% formaldehyde (0.46 mmol) กวนเป็นเวลา 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง แล้วนำไประเหยเอาเมทานอลออกภายใต้ความดันต่ำ จากนั้นทำสารให้บริสุทธิ์โดยเทคนิค column chromatography (silica gel, 15:1 Hexane : EtOAc) ได้สารประกอบ **88** มีลักษณะเป็นของสีเหลืองขาว (0.10 g, 80% yield); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.41-2.52 (m, 4H), 3.64-3.36 (m, 4H), 3.78 (s, 2H, $C\text{-}CH_2$), 3.84 (s, 3H, $ArOCH_3$), 6.73 (d, J= 7.6 Hz, 1H, H-6), 6.93 (d, J= 8.5 Hz, 1H, H-3), 7.25 (dd, J= 8.5, 7.6 Hz, 1H, H-7), 7.59 (d, J= 8.5 Hz, 1H, H-4), 7.72 (d, J= 8.5 Hz, 1H, H-8); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 55.6, 103.5, 113.1, 114.3, 117.4, 124.4, 125.3, 125.4, 128.3, 148.4, 155.5

การสังเคราะห์ 1-hydroxy-5-methoxy-2-methynaphthalene (89)

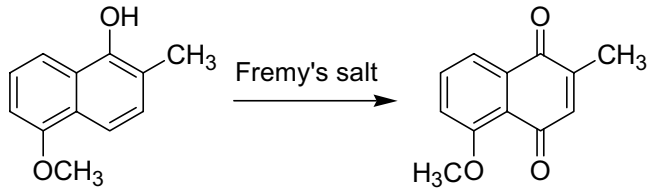


(**88**) (**89**)

กวนของผสมของสารประกอบ **88** (89 mg, 0.33 mmol), Pd/C (34 mg) ในสารละลายเมทานอล (2 ml) ภายใต้ $H_2(g)$ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง กรองและนำไประเหยภายใต้ความดันต่ำและทำสารให้บริสุทธิ์โดยเทคนิค column chromatography (silica gel, 15:1 Hexane : EtOAc) ได้สารประกอบ 1-hydroxy-5-methoxy-2-methylnaphthalene (**89**) (41 mg, 67% yield); m.p. 107-110 ºC (lit[44] 107-108 ºC); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.40, (s, 3H, CH_3), 3.98 (s, 3H, $ArOCH_3$), 6.77 (d, J= 7.6 Hz, 1H, H-6), 7.26 (d, J= 8.5 Hz, 1H, H-3), 7.37 (dd, J= 8.5, 7.6 Hz, 1H, H-7), 7.69 (d, J= 8.5 Hz, 1H, H-4), 7.77 (d, J= 8.5 Hz, 1H, H-8); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 15.7, 55.5, 103.5, 113.0, 114.2, 117.2, 125.2, 125.2, 125.4, 125.5, 128.2, 148.39, 155.5

มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์

การสังเคราะห์ 5-methoxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (83)

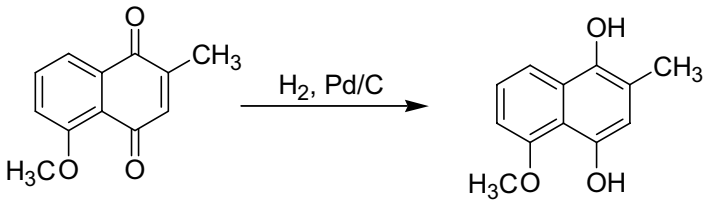


(**89**) (**83**)

1-hydroxy-5-methoxy-2-methylnaphthalene (**89**) (0.28 g, 1.50 mmol) ละลายใน (3:1) MeOH : DMF (24 ml) จากนั้นเติมสารละลายของ Fremy's salt (1.59 g, 5.98 mmol) ใน H_2O (52 ml) และ 1M aqueous NaOAc (2.5 ml) กวนเป็นเวลา 14 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง แล้วนำของผสมมาสกัดด้วย ether (3x20 ml) ล้างชั้น ether ด้วย brine (30 ml) ทำให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 และระเหยภายใต้ความดันต่ำ ให้สาร 5-methoxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**83**) เป็นของแข็งสีเหลือง (0.24 g, 80% yield); m.p. 96-98 ºC (lit[44] 99 ºC);

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.06 (d, J= 1.4 Hz, 3H, CH_3), 3.90 (s, 3H, $ArOCH_3$), 6.66 (q, J= 1.4 Hz, 1H, H-3), 7.21 (dd, J= 9.0, 1.1 Hz, 1H, H-6), 7.58 (dd, J= 9.0, 7.8 Hz, 1H, H-7), 7.68 (dd, J= 7.8, 1.1 Hz, 1H, H-8); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 15.7, 56.4, 117.7, 119.3, 119.9, 134.3, 134.6, 137.8, 145.4, 159.4, 184.4, 185.7

การสังเคราะห์ 1,4-dihydroxy-5-methoxy-2-methylnaphthalene (90)

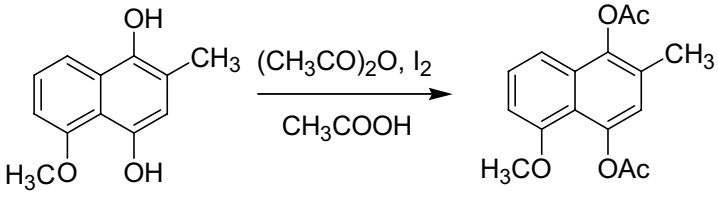


(**83**) (**90**)

ทำของผสมของสารประกอบ **83** (76 mg, 0.38 mmol), Pd/C (38 mg) ในสารละลายเมทานอล (1.2 ml) กวนภายใต้ H_2(g) เป็นเวลา 24 ชั่วโมง แล้วกรองและนำไประเหยภายใต้ความดันต่ำและทำสารให้บริสุทธิ์โดยเทคนิค column chromatography (silica gel, 15:1 Hexane : EtOAc) ได้สารประกอบ **90** เป็นของหนืดสีน้ำตาลเข้ม (45 mg, 75% yield); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.06 (d, J= 1.5 Hz, 3H, CH_3), 3.92 (s, 3H, $ArOCH_3$), 6.66 (d, J= 1.5 Hz, 1H, H-3), 7.20 (d, J= 9.3 Hz, 1H, H-6), 7.58 (t, J= 7.8 Hz, 1H, H-7), 7.68 (dd, J= 7.8, 1.2 Hz, 1H, H-8)

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี ลิขสิทธิ์

การสังเคราะห์ 1,4-diacetyloxy-5-methoxy-2-methylnaphthalene (91)

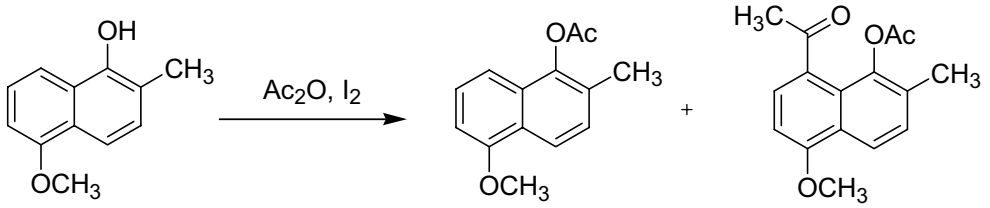


(**90**) (**91**)

ผสม **90** (65 mg, 0.32 mmol), I_2 (0.064 mmol) และ acetic anhydride (1 ml) แล้วนำไปให้ความร้อนภายใต้ reflux ที่ 65 ^{o}C เป็นเวลา 20 นาที จากนั้นเติมน้ำ (30 ml) กวน

ทิ้งไว้ 10 นาที แล้วสกัดด้วย CH_2Cl_2 (20 ml) ล้างชั้น CH_2Cl_2 ด้วย sat. $NaHCO_3$ (2x20 ml) และทำชั้น CH_2Cl_2 ให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 นำไประเหยภายใต้ความดันต่ำ ได้สาร **91** เป็นของหนืดสีเหลือง (54 mg, 59% yield); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.09 (s, 3H, $COCH_3$), 2.27 (s, 3H, $COCH_3$), 3.72 (s, 3H, $ArOCH_3$), 6.62 (dd, J= 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-6), 6.79 (s, 1H, H-3), 7.14 (dd, J= 8.4, 1.2 Hz, 1H, H-8), 7.19 (dd, J= 8.4, 7.5 Hz, 1H, H-7)

การสังเคราะห์ 1-acetyloxy-5-methoxy-2-methylnaphthalene (94)



(89) (94) (95)

ผสม 1-hydroxy-5-methoxy-2-methylnaphthalene (**89**) (0.34 g, 1.80 mmol), I_2 (45 mg, 0.18 mmol) และ acetic anhydride (0.85 ml, 9 mmol) แล้วนำไปให้ความร้อน reflux ที่ 65 $^{\circ}$C เป็นเวลา 20 นาที จากนั้นเติมน้ำ (50 ml) กวนทิ้งไว้ 10 นาที แล้วสกัดด้วย CH_2Cl_2 (3x15 ml) ล้างชั้น CH_2Cl_2 ด้วย sat. $NaHCO_3$ (2x20 ml) และทำชั้น CH_2Cl_2 ให้แห้งด้วย anh.Na_2SO_4 นำไประเหยภายใต้ความดันต่ำ และทำสารให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography (silica gel, 13:1 Hexane : EtOAc) ได้สาร 1-acetyloxy-5-methoxy-2-methylnaphtalene (**94**) และ 8-acetyl-1-acetyloxy-5-methoxy-2-methylnaphthalene (**95**)

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

สารประกอบ 94 (0.20 g, 48% yield); m.p. 75-78 ºC; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.22 (s, 3H, $COCH_3$), 2.35 (s, 3H, CH_3), 4.00 (s, 3H, $ArOCH_3$), 6.82 (dd, J= 6.8, 1.5 Hz, 1H, H-6), 7.39-7.49 (m, 3H, H-3, H-7, H-8), 8.19 (d, J= 8.6 Hz, 1H, H-4); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 16.4, 20.6, 55.6, 103.6, 113.0, 120.1, 125.4, 126.8, 127.1, 127.9, 128.2, 144.2, 155.7, 169.1

สารประกอบ 95 (0.12 g, 26% yield); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.19 (s, 3H, $COCH_3$), 2.22 (s, 3H, CH_3), 2.46 (s, 3H, $-OCOCH_3$), 3.86 (s, 3H, $ArOCH_3$), 6.61 (d, J=7.9 Hz, 1H,

H-6), 7.14 (d, J= 7.9 Hz, 1H, H-7), 7.29 (d, J= 8.6 Hz, 1H, H-3), 8.03 (d, J= 8.6 Hz, 1H, H-4)

ปฏิกิริยาออกซิเดชันของอนุพันธ์ naphthalene โดยใช้ selenium dioxide (SeO_2)

naphthalene derivatives (**89**, **90**, **91**, **94**) (0.26 mmol) ถูกละลายใน DMSO (0.24 ml) และ SeO_2 (0.022 mmol) กวนที่อุณหภูมิ 150 ^{o}C เป็นเวลา 4 ชั่วโมง จากนั้นปล่อยให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง เติมน้ำ แล้วกรองภายใต้ความดันต่ำ แล้วพิสูจน์โครงสร้างของของแข็งด้วย จากข้อมูล ^{1}H-NMR spectrum พบเพียงสารตั้งต้น naphthalene derivatives (**89**, **90**, **91**, **94**) อย่างเดียว

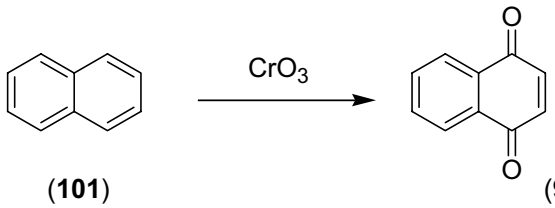
แต่เมื่อใช้สาร 8-acetyl-1-acetyloxy-5-methoxy-2-methylnaphthalene (**95**) เป็นสารตั้งต้นของปฏิกิริยาออกซิเดชัน พบว่าหลังจาก workup นำของผสมแยกด้วยเทคนิค column chromatography (silica gel, 99.5% CH_2Cl_2: MeOH) พบสารประกอบ **96** และ **97** ในปริมาณที่น้อยมาก

มหาวิทยาลัยศิลปากร ศูนย์วิทยทรัพยากร

สารประกอบ 96; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.54 (s, 3H, CH_3), 4.11 (s, 3H, OCH_3), 7.04 (d, J= 8.5Hz, 1H, H-6), 7.39 (d, J= 8.6 Hz, 1H, H-3), 8.01 (d, J= 8.6 Hz, 1H, H-4), 8.5(d, J= 8.5 Hz, 1H, H-7)

สารประกอบ 97; ^{1}H-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 2.44 (s, 3H, $COCH_3$), 4.01 (s, 3H, $ArOCH_3$), 7.00 (d, J= 7.9 Hz, 1H, H-6), 7.26 (d, J= 8.5 Hz, 1H, H-3 หรือ H-4), 7.6 (d, J= 8.6 Hz, 1H, H-4 หรือ H-3), 8.01 (d, J= 7.9 Hz, 1H, H-7)

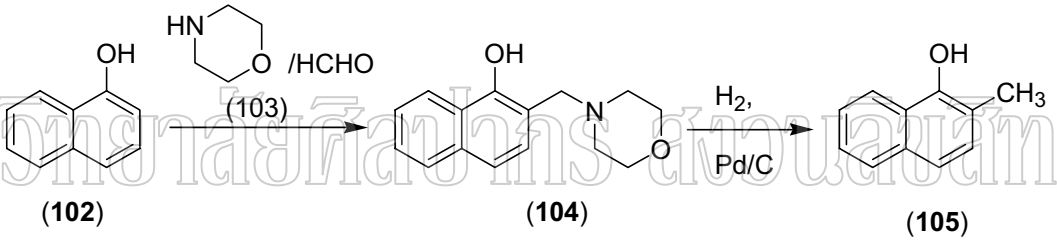
การสังเคราะห์ 1,4- naphthoquinone (98)



(**101**) (**98**)

เตรียมสารละลาย CrO_3 (6.0 g, 36 mmol) ใน 80% aqueous acetic acid (7.5 ml) ที่ 0 °C แล้วเติมสารละลายของ naphthalene (3.2 g, 25 mmol) ใน glacial acetic acid (30 ml) กวนที่ 10-15 °C เป็นเวลา 2-3 ชั่วโมง จากนั้นทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง (สังเกตเห็นเป็นสารละลายสีเขียว) แล้วเทของผสมลงในน้ำ (50-60 ml) แล้วสกัดด้วย CH_2Cl_2 (3x20 ml) ล้างชั้น CH_2Cl_2 ด้วย sat. $NaHCO_3$ (2×20ml) ทำให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 นำไประเหยภายใต้ความดันต่ำ ทำสารให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography (silica gel, 10:1 Hexane : EtOAc) ให้ 1,4-naphthoquinone (**98**) เป็นผลึกสีเหลือง (1.21 g, 30.4% yield); m.p. 125-126 ºC (lit[55] 126 ºC); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (s, 2H, H-2 และ H-3), 7.74-7.80 (m, 2H, H-6 และ H-7), 8.07-8.12 (m, 2H, H-5 และ H-8)

การสังเคราะห์ 1-hydroxy-5-methoxy-2-methynaphthalene (105)

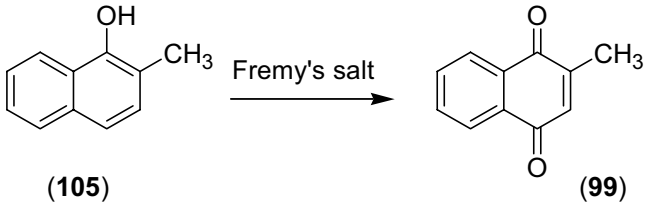


(**102**) (**104**) (**105**)

มหาวิทยาลัยศิลปากร ศรีนครินทร์

ละลาย 1-naphthol (**102**) (1 g, 6.94 mmol) ในเมทานอล (13 ml) ภายใต้บรรยากาศ Ar(g) จากนั้นเติม morpholine (0.73 ml, 8.33 mmol) และ 37% formaldehyde (0.23 ml, 8.33 mmol) กวนเป็นเวลา 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง ได้สาร 2-(morpholinomethyl) naphthalene-1-ol (**104**) แล้วนำไปเติม Pd/C (38 mg) ในสารละลายเมทานอล (1.5 ml) กวนภายใต้ H_2(g) เป็นเวลา 24 ชั่วโมง แล้วกรองและนำไประเหยภายใต้ความดันต่ำและทำสารให้บริสุทธิ์โดยเทคนิค column chromatography (silica gel, 15:1 Hexane : EtOAc ได้สารประกอบ 105 (0.31 g, 28% yield จากสาร 102); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.38 (s, 3H, CH_3), 5.55 (brs, 1H, OH), 7.30 (d, J= 8.1 Hz, 1H, H-3), 7.50 (d, J= 8.1 Hz, 1H, H-4), 7.53-7.59 (m, 2H, H-6 และ H-7), 7.89 (ddd, J= 9.3, 2.7, 0.9 Hz, 1H, H-5), 8.29 (ddd, J= 9.6, 1.8, 0.9 Hz, 1H, H-8); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 15.9, 117.4, 120.7, 121.3, 124.9, 125.6, 125.7, 128.0, 129.4, 133.7, 148.8,

การสังเคราะห์ 2-methyl-1,4-naphthoquinone (vitamin K_3) (99)

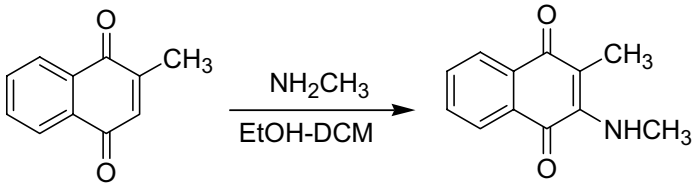


(**105**) (**99**)

ละลาย 1-hydroxy-2-methylnaphthalene (**105**) (1 g, 6.32 mmol) ใน (3:1) MeOH :DMF (100 ml) จากนั้นเติมสารละลายของ Fremy's salt (12.5 g, 47 mmol) ใน H_2O (400 ml) และ 1M aqueous NaOAc (8.9 ml) กวนเป็นเวลา 14 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง แล้วนำของผสมมาสกัดด้วย ether (3x30 ml) ล้างชั้น ether ด้วย brine (40 ml) ทำให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 และระเหยภายใต้ความดันต่ำ ให้สาร **99** เป็นของแข็งสีเหลือง (0.95 g, 88% yield); m.p. 104-107 ºC; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.19 (d, J= 1.5 Hz, 3H, CH_3), 6.83 (q, J= 1.5 Hz, 1H, H-3), 7.70-7.74 (m, 2H, H-6 และ H-7), 8.02-8.09 (m, 2H, H-5 และ H-8)

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

ปฏิกิริยาของ 2-methyl-1,4-naphthoquinone (99) กับ 33% methylamine ในเอทานอล

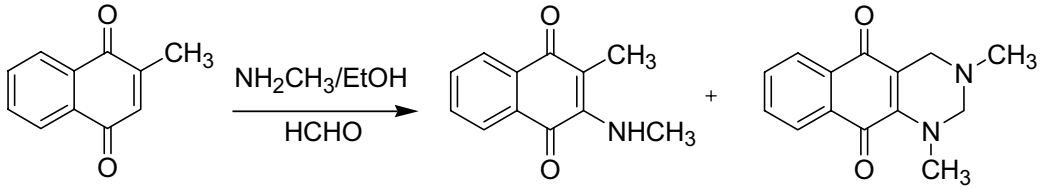


(**99**) (**106**)

ค่อยๆเติมสารละลาย 33% methylamine ในเอทานอล (0.054 ml, 12 mmol) ลงใน 2-methyl-1,4-naphthoquinone (50 mg, 0.25 mmol) กวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นระเหยภายใต้ความดันต่ำ เติมน้ำ (15 ml) สกัดด้วย CH_2Cl_2 (2×10 ml) ล้างด้วย 10% Na_2CO_3 (20 ml) ทำให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 ระเหยภายใต้ความดันต่ำ ทำสารให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography (silica gel, 6:1 Hexane : EtOAc) ให้สาร 2-methyl-3-methylamino-1,4-naphthoquinone (**106**) เป็นของแข็งสีแดง (30 mg, 64% yield); m.p. 132-133 ºC (lit.[47] 133 ºC); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.28 (s, 3H, CH_3), 3.24 (d, J= 4.7 Hz, 3H, NCH_3), 5.83 (brs, 1H, NH), 7.56 (dt, J= 7.6, 1.3 Hz, 1H, H-6 หรือ H-7), 7.67 (dt, J=7.6, 1.3 Hz, 1H, H-7 หรือ H-6), 7.97 (dd, J= 7.6, 1.3 Hz, 1H, H-5 หรือ H-8), 8.08 (dd,

J= 7.6, 1.3 Hz, 1H, H-8 หรือ H-5); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 10.9, 32.8, 111.9, 125.9, 126.2, 130.2, 131.8, 133.5, 134.3, 146.9, 182.5, 183.6

ปฏิกิริยาของ 2-methyl-1,4-naphthoquinone (99) กับ 33% methylamine ในเอทานอล และ 37% formaldehyde



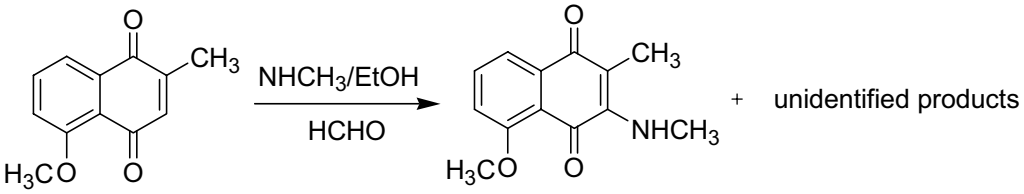
(**99**) (**106**) (**108**)

วิธีที่ 1 : ค่อยๆเติมสารละลาย 33% methylamine ในเอทานอล (0.054 ml, 12 mmol) ลงใน 2-methyl-1,4-naphthoquinone (**99**) (50 mg, 0.25 mmol) แล้วเติม 37% formaldehyde (0.44 ml, 5.23 mmol) ลงไปในปฏิกิริยาข้างต้น ในสภาวะเปิด พร้อมกับทำการกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง ผ่านขบวนการ air oxidation เติมน้ำ (15 ml) สกัดด้วย CH_2Cl_2 (2×10 ml) ล้างด้วย 10% Na_2CO_3 (20 ml) ทำให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 ระเหยภายใต้ความดันต่ำ ทำสารให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography (silica gel, 4:1 Hexane : EtOAc) ได้สาร (**106**) ในปริมาณ (14 mg, 24% yield) และเกิดเป็นสารประกอบวงวิวิธพันธ์ **108** เป็นของแข็งสีแดง (10 mg, 17.8% yield); m.p. 131-133 ºC (lit.[47] 131-132 ºC); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.51 (s, 3H, NCH_3), 3.38 (s, 3H, NCH_3), 3.76 (s, 2H, CH_2), 3.99 (s, 2H, -NCH_2N-), 7.58-7.69 (m, 2H, H-5 และ H-8), 7.98-8.20 (m, 2H, H-6 และ H-7)

วิธีที่ 2 : เตรียมของผสมของสาร **99** (50 mg, 0.25 mmol), 33% methylamine ในเอทานอล (0.054 ml, 12 mmol), และ 37% formaldehyde (0.44 ml, 5.23 mmol) ทำปฏิกิริยาโดยใช้ microwave reactor ที่ 850 W เป็นเวลา 3 นาที เติมน้ำ (15 ml) สกัดด้วย CH_2Cl_2 (2×10 ml) ล้างด้วย 10% Na_2CO_3 (20 ml) ทำให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 ระเหยภายใต้ความดันต่ำ ทำสารให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography (silica gel, 6:1 Hexane: EtOAc) ได้สาร (**106**) ในปริมาณ (17.5 mg, 30% yield) และเกิดเป็นสาร 2,3-dimethyl-1,4-naphthoquinone (**109**) ในปริมาณ (10 mg, 20% yield); m.p.125-128 ºC; ^{1}H-NMR (300

MHz, $CDCl_3$) δ 2.18 (s, 6H, CH_3), 7.69 (dd, J= 9.0, 2.4 Hz, 2H, H-6 และ H-7), 8.08 (dd, J= 9.0, 2.4 Hz, 2H, H-5 และ H-8); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 12.9, 126.3, 132.2, 133.3, 143.5, 184.9

ปฏิกิริยาของ 5-methoxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (83) กับ 33% methylamine ในเอทานอล

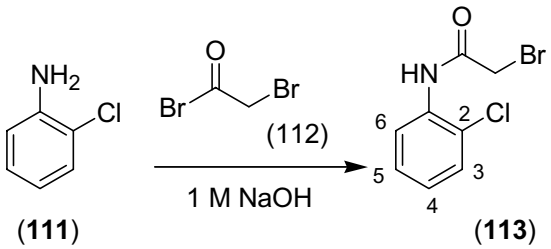


(**83**) (**110**)

ค่อยๆ เติมสารละลาย 33% methylamine ในเอทานอล (1.37 ml, 12 mmol) ลงใน 2-methyl-1,4-naphthoquinone (70 mg, 0.346 mmol) กวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นระเหยภายใต้ความดันต่ำ เติมน้ำ (15 ml) สกัดด้วย CH_2Cl_2 (2×10 ml) ล้างด้วย 10% Na_2CO_3 (20 ml) ทำให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 ระเหยภายใต้ความดันต่ำ ทำสารให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography (silica gel, 6:1 Hexane : EtOAc) ให้สาร **110** เป็นของแข็งสีแดง (16.9 mg, 21% yield)); m.p. 202-206 ºC; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.19 (s, 3H, CH_3), 3.16 (d, J= 5.6 Hz, 3H, NCH_3), 3.92 (s, 3H, $ArOCH_3$), 7.07 (dd, J= 8.5, 1.0 Hz, 1H, H-6), 7.55 (dd, J= 8.5, 7.7 Hz, 1H, H-7), 7.71 (dd, J=7.7, 1.0 Hz, 1H, H-8); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 10.7, 32.9, 56.4, 109.9, 115.6, 117.9, 119.1, 135.5, 135.9, 148.0, 159.6, 181.0, 183.2

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ลิขสิทธิ์

การสังเคราะห์ 2-bromo-*N*-(2-chloro-phenyl)-acetamide (113)

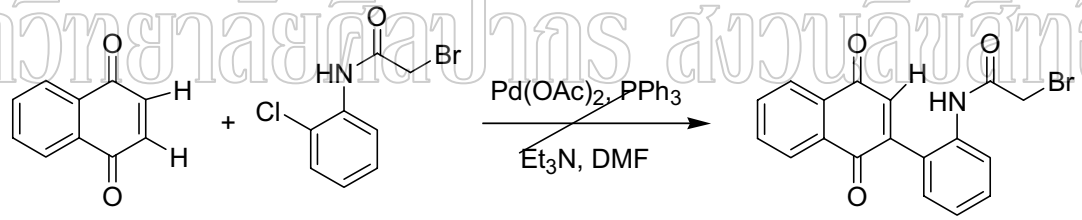


(**111**) (**113**)

ละลาย 2-chloroaniline (**111**) (1.1 ml, 10 mmol) ใน 1M NaOH (2.2 ml) นำไปแช่ในอ่างน้ำแข็ง จากนั้นค่อยๆ เติมสารละลายของ bromoacetyl bromide (0.75 ml, 8.60 mmol) ใน diethyl ether (0.45 ml) กวนต่ออีก 1.5 ชั่วโมง แล้วทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง 3 ชั่วโมง สกัดด้วย diethyl ether (10 ml) นำชั้นน้ำปรับให้เป็นกรด (pH=1) ด้วย 5M HCl สกัดชั้นน้ำด้วย $CHCl_3$ (10 ml) แล้วนำไปรวมกับชั้น diethyl ether ทำให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 นำไประเหยภายใต้ความดันต่ำ (ไม่ต้องระเหยออกหมด) รอตกผลึก ล้างผลึกด้วย hexane ได้สาร 113 เป็นของแข็งสีขาว (2.60 g, 50% yield); m.p. 88-90 °C; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.07 (s, 2H, CH_2), 7.09 (dt, J= 7.8, 1.5 Hz, 1H, H-5), 7.29 (dt, J= 7.8, 1.3 Hz, 1H, H-4), 7.39 (dd, J= 8.0, 1.5 Hz, 1H, H-3), 8.33 (dd, J= 8.3, 1.3Hz,1H, H-6), 8.80 (brs, 1H, NH); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 29.6, 121.2, 123.5, 125.5, 127.8, 129.2, 133.9, 163.4

ปฏิกิริยาระหว่าง 1,4-naphthoquinone (98) กับ 2-bromo-*N*-(2-chloro-phenyl)-acetamide (113) โดยใช้ Heck coupling

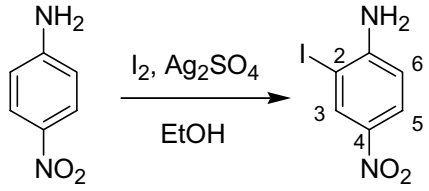
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์



(**98**) (**113**) (**114**)

ผสม 1-4-naphthoquinone (**98**) (0.10 g, 0.63 mmol), 2°amine (0.19 g, 0.76 mmol), $Pd(OAc)_2$ (8.20 mg, 0.036 mmol), PPh_3 (35.14 mg, 0.13 mmol), K_3CO_3 (0.26 g, 1.90 mmol) ใน DMF (2.47 ml) กวนภายใต้ Ar(g) 30 นาที จากนั้น reflux ที่ 120°C เป็นเวลา 15 ชั่งโมง เติมน้ำ (20 ml) สกัดด้วย EtOAc (2x10 ml) ทำให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 นำไประเหยภายใต้ความดันต่ำ ทำสารให้บริสุทธิ์โดยเทคนิค column chromatography (silica gel, hexane : EtOAc (5:1)) จากข้อมูลทาง ^{1}H-NMR spectrum พบโครงสร้างของสารตั้งต้นคือ 1,4-naphthoquinone (**98**) และ 2-chloroaniline (**111**); 2-chloroaniline (**111**); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.60-6.67 (m, 2H, H-6 และ H-4), 7.00 (dt, J= 7.3, 1.4 Hz, 1H, H-5), 7.20 (dd, J= 7.8, 1.4 Hz, 1H, H-3)

การสังเคราะห์ 2-iodo-4-nitroaniline (116)

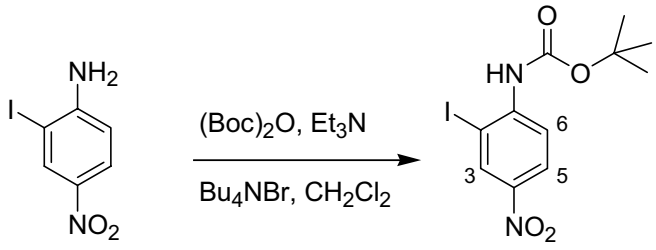


(**115**) (**116**)

ละลาย I_2 (5.10 g, 20 mmol) ในเอทานอล (100 ml) แล้วเติม Ag_2SO_4 (6.20 g, 20 mmol) และ *p*-nitroaniline (**115**) (2.76 g, 20 mmol) กวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วระเหยตัวทำละลายออก เติม CH_2Cl_2 (50 ml) สกัดด้วย aqueous $Na_2S_2O_3$ ทำให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 นำไประเหยภายใต้ความดันต่ำ ได้ 2-iodo-4-nitroaniline (**116**) เป็นผลึกสีเหลือง (5 g, 95% yield); m.p. 108-111 ºC; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.90 (brs, 1H, NH), 6.72 (d, J= 8.9 Hz, 1H, H-5), 8.04 (dd, J= 8.9, 2.5 Hz, 1H, H-6), 8.54 (d, J= 2.5 Hz, 1H, H-3); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 80.5, 112.3, 125.7, 135.5, 139.1, 152.5

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

การสังเคราะห์ (2-iodo-4-nitro-phenyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (117)

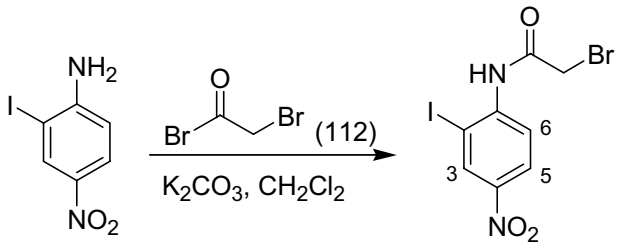


(**116**) (**117**)

ละลายสาร **116** (1.5 g, 5.68 mmol), $(Boc)_2O$ (2.48 g, 11.36 mmol), tetrabutyl-ammonium bromide (1.83 g, 5.68 mmol) ใน CH_2Cl_2 (14 ml) แล้วเติม Et_3N (1.58 ml, 11.36 mmol) กวนภายใต้ Ar(g) ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง สกัดด้วยน้ำ (2x20 ml) นำชั้น CH_2Cl_2 ทำให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 นำไประเหยภายใต้ความดันต่ำ ได้สาร **117** ของแข็งสีเหลือง (0.88 g, 43% yield); m.p. 115-118 °C; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9H, CH_3), 7.11 (brs, 1H, NH), 8.10 (dd, J= 9.3, 2.4 Hz, 1H, H-5), 8.24 (d, J= 9.3

Hz, 1H, H-6), 8.52 (d, J= 2.4 Hz, 1H, H-3); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 26.2, 80.6, 83.9, 115.7, 122.9, 132.4, 140.6, 142.7, 149.7

การสังเคราะห์ 2-bromo-*N*-(2-iodo-4-nitro-phenyl)-acetamide (118)

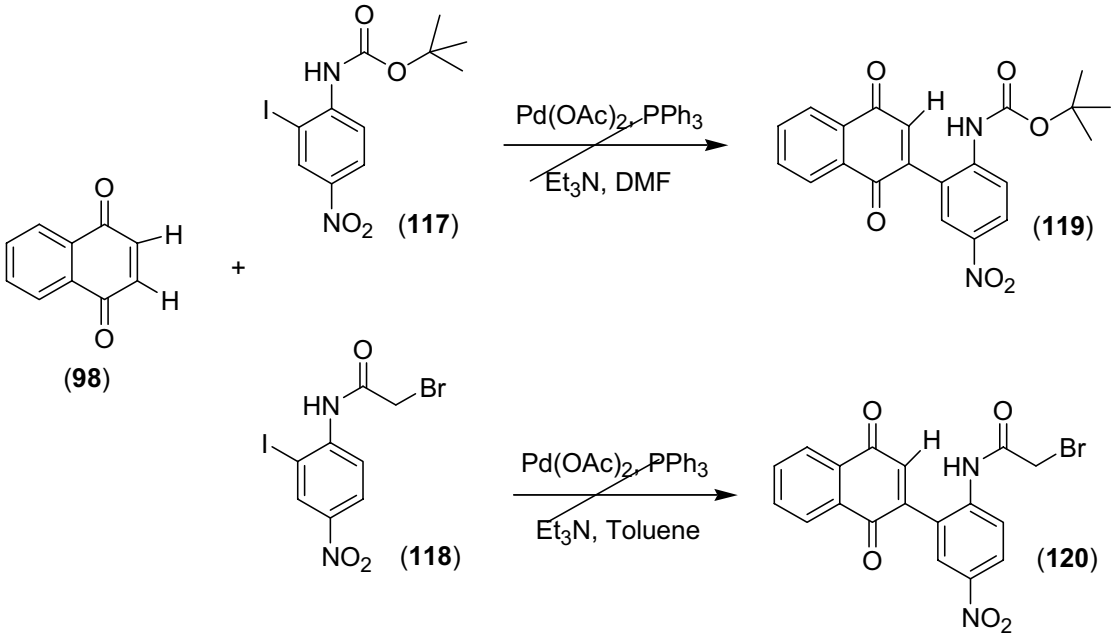


(**116**) (**118**)

ละลายสาร **116** (2 g, 7.58 mmol), K_2CO_3 (1.78g, 12.89 mmol) ใน CH_2Cl_2 (50 ml) แช่ในอ่างน้ำแข็งที่ 0-5°C จากนั้นเติมสารละลาย bromoacetyl bromide (0.99 ml, 11.37 mmol) ใน CH_2Cl_2 (34 ml) กวนที่ 0-5°C เป็นเวลา 30 นาที แล้วปล่อยที่อุณหภูมิห้อง 15 ชั่วโมง สกัดด้วยน้ำ (50 ml) นำชั้น CH_2Cl_2 ทำให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 ระเหยภายใต้ความดันต่ำได้สาร **118** เป็นของแข็งสีเหลือง (1.87 g, 64% yield); m.p. 114-117 °C; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.12 (s, 2H, CH_2), 8.26 (dd, J= 9.2, 2.5 Hz, 1H, H-5), 8.54 (d, J= 9.2 Hz, 1H, H-6), 8.69 (d, J= 2.5 Hz, 1H, H-3), 8.96 (brs, 1H, N-H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 29.5, 119.6, 124.9, 134.4, 143.1, 144.1, 164.2

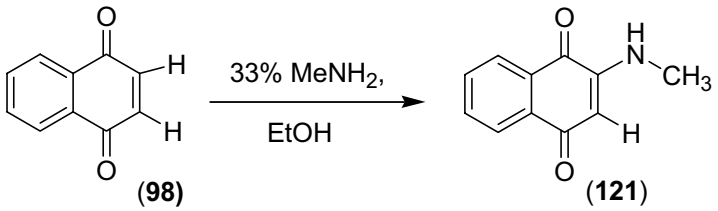
มหาวิทยาลัยศิลปากร ศูนย์วิทยทรัพยากร

ปฏิกิริยาระหว่าง 1,4-naphthoquinone (98) กับ สาร 117,118 โดยใช้ Heck coupling



เตรียม 1,4-naphthoquinone (0.1g, 0.63 mmol), 2° amine (0.76 mmol), $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), PPh_3 (15 mol%), Et_3N (0.95 mmol) ใน DMF หรือ toluene (2.5 ml) ภายใต้ Ar(g) reflux ที่อุณหภูมิ 120°C เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นทิ้งให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง แล้วสกัดด้วยน้ำ (20 ml), CH_2Cl_2 (2x10 ml) นำชั้น CH_2Cl_2 ทำให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 ระเหยภายใต้ความดันต่ำแยกสารด้วยวิธี column chromatrography (silica gel, 6:1 Hexane : EtOAc) จากข้อมูลทาง ^{1}H-NMR spectrum พบว่า พันธะ amide ของสาร **117** และ **118** ได้แตกออกได้สารตั้งต้น 2-iodo-4-nitroanline (**116**) และ 1,4-naphthoquinone (**98**) กลับคืนมา

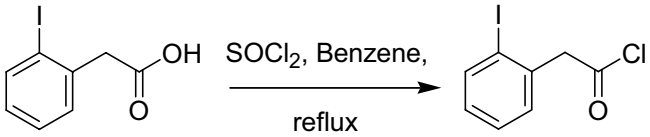
การสังเคราะห์ 2-methylamino-1,4-naphthoquinone (121)



ละลาย 1,4-naphthoquinone (**98**) (0.2, 1.26 mmol) ใน CH_2Cl_2 (0.3 ml) จากนั้นเติม 33% $MeNH_2$ ในเอทานอล (0.86 ml, 6.3 mmol) ให้ความร้อนโดยใช้ microwave reactor

ทำปฏิกิริยาเป็นเวลา 3 นาที ที่ 850 W แล้วกรองแบบลดความดัน ได้สาร 2-methylamino-1,4-naphthoquinone (**121**) เป็นของแข็งสีแดง (0.18 g, 76% yield); m.p. 216-219 °C; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.93 (d, J= 5.4 Hz, 3H, NCH_3), 5.72 (s, 1H, H-3), 5.98 (brs, 1H, NH), 7.61 (t, J= 7.5 Hz, 1H, H-6 หรือ H-7), 7.73 (t, J= 7.5 Hz, 1H, H-7 หรือ H-6), 8.03 (d, J= 7.5, 1H, H-5 หรือ H-8), 8.10 (d, J= 7.5 Hz, 1H, H-8 หรือ H-5); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 29.2, 100.6, 126.2, 130.5, 131.9, 133.7, 134.8, 148.9, 182.9

การสังเคราะห์ (2-iodo-phenyl)-acetyl chloride

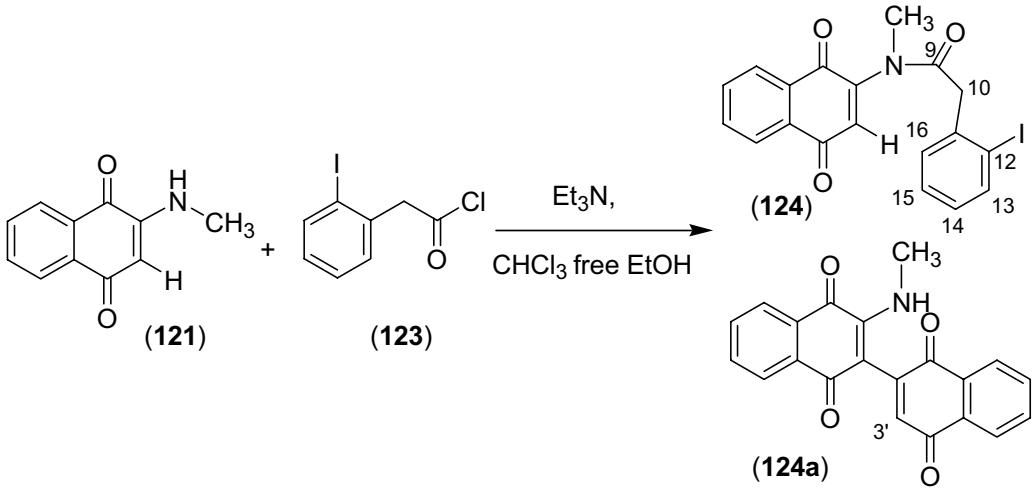


(**122**) (**123**)

reflux ของผสมของ 2-iodo phenylacetic acid (**122**) (0.3 g, 1.14 mmol), thionyl chloride (0.33 ml, 4.58 mmol) ใน benzene (1.5 ml) เป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วนำไประเหยภายใต้ความดันต่ำได้สาร acid chloride (**123**) เป็นของเหลวสีเหลืองใส (0.32 g, 100 %yield); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.33 (s, 2H,CH_2), 7.03 (dt, J= 8.1, 1.8 Hz, 1H, H-4), 7.28 (dd, J= 7.5, 1.8 Hz, 1H, H-6), 7.36 (dt, J= 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-5), 7.88 (dd, J= 8.1, 1.2 Hz, 1H, H-3)

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

การสังเคราะห์ amide (124)



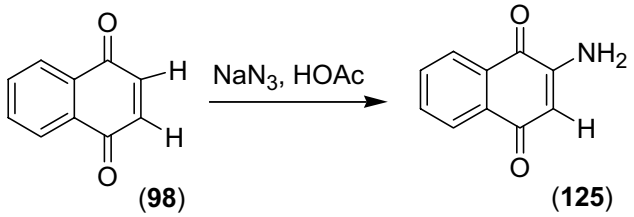
ผสม (**121**) (0.13 g, 0.71 mmol), Et_3N (0.49 ml, 3.56 mmol) ใน $CHCl_3$ free EtOH แล้วนำไปแช่ในอ่างน้ำแข็ง จากนั้นค่อยๆเติม acid chloride (123) เมื่อเติมหมดเอาอ่างน้ำแข็งออกแล้วกวนต่อที่อุณหภูมิห้อง 3 ชั่วโมง เทลงในน้ำเย็น (30 ml) เขย่าแยกชั้น $CHCl_3$ ล้างชั้น $CHCl_3$ ด้วย 3 N HCl (20 ml), H_2O (20 ml) และ 5% $NaHCO_3$ (20 ml) ทำชั้น $CHCl_3$ ให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 นำไประเหยภายใต้ความดันต่ำ ทำสารให้บริสุทธิ์โดยเทคนิค column chromatography (silica gel, 15:1 Hexane : EtOAc) ได้ amide **124** และสาร (**124a**)

มหาวิทยาลัยศิลปากร ศูนย์วิทยทรัพยากร

สารประกอบ amide 124 (10 mg, 3.3% yield); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.27 (s, 2H, CH_2), 4.82 (s, 3H, NCH_3), 7.42 (dt, J= 7.5, 1.5 Hz, 1H, H-14), 7.52 (dd, J= 7.8, 1.5, 1H, H-16), 7.68-7.72 (m, 2H, H-13 และ H-15), 7.96 (dt, J= 7.8, 1.2 Hz, 2H, H-6 และ H-7), 8.18-8.22 (m, 2H, H-5 และ H-8)

สารประกอบ 124a (30 mg, 12% yield); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.25 (s, 3H, NCH_3), 6.09 (s, 1H, H-3'), 7.09 (dd, J= 7.9, 0.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.22 (dt, J= 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.27-7.35 (m, 2H, Ar-H), 7.46 (dd, J= 7.5, 1.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.53 (dd, J= 7.5, 1.1 Hz, 1H, Ar-H), 8.03 (dd, J= 7.9, 0.7 Hz, 1H, Ar-H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 26.1, 98.1, 105.0, 126.3, 127.6, 128.9, 129.2, 130.1, 130.3, 130.7, 130.9, 132.7, 134.3, 134.9, 136.6, 139.7, 152.6, 168.4x2C, 184.0x2C

การสังเคราะห์ 2-amino-1,4-naphthoquinone (125)

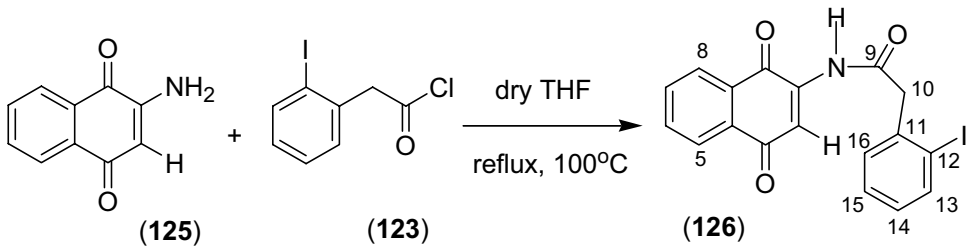


(**98**) (**125**)

ละลาย 1,4-naphthoquinone (**98**) (1g, 6.32 mmol) ใน glacial acetic acid (32 ml) แล้วเติมสารละลาย NaN_3 (0.82 g, 12.64 mmol) ในน้ำ (2.53 ml) กวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 48 ชั่วโมง จากนั้นเทใส่ลงในน้ำ (100 ml) ปรับให้เป็นเบสด้วย $NaHCO_3$ สกัดด้วย CH_2Cl_2 (2x40 ml) นำชั้น CH_2Cl_2 ล้างด้วย sat. $NaHCO_3$ (100 ml) และ brine (100 ml) ทำชั้น CH_2Cl_2 ให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 นำไประเหยภายใต้ความดันต่ำได้สารประกอบ 2-amino-1,4-naphthoquinone (**125**) เป็นผลึกสีส้มแดง (0.82 g, 75% yield); m.p. 189-193 °C; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.21 (brs, 1H, N-H), 6.00 (s, 1H, H-3), 7.64 (dd, J= 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-6 หรือ H-7), 7.73 (dd, J= 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-7 หรือ H-6), 8.07 (dd, J= 7.5, 1.2 Hz, 2H, H-5 และ H-8); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 105.1, 126.1, 126.8, 132.3, 132.4, 134.6, 134.8, 148.3, 183.8

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

การสังเคราะห์ amide (126)

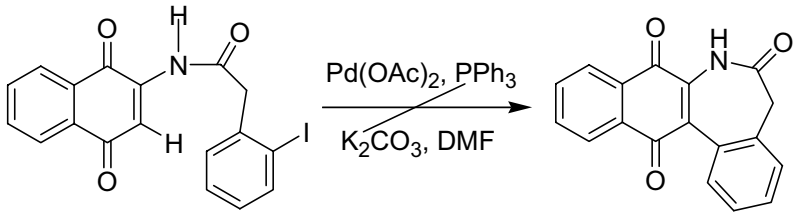


(**125**) (**123**) (**126**)

ผสม 2-amino-1,4-naphthoquinone (**125**) (0.2 g, 1.15 mmol), acid chloride (**123**) (0.54g, 1.91 mmol) ใน dry THF ให้ความร้อนภายใต้ reflux ที่อุณหภูมิ 100°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นเทใส่ลงในน้ำเย็น (30 ml) เขย่าแล้วเติม CH_2Cl_2 (20ml) แยกชั้น CH_2Cl_2 ทำให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 นำไประเหยภายใต้ความดันต่ำ ได้สาร **126** เป็นของแข็งสีเหลือง (0.18g, 19% yield); m.p. 184-187°C; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.91 (s, 2H, CH_2), 6.79-7.03 (m, 1H, H-16), 7.34-7.36 (m, 2H, H-15 และ H-14) 7.62 (dd, J= 7.5, 1.5

Hz, 1H, H-6 หรือ H-7), 7.70 (dd, J= 7.5, 1.5 Hz, 1H, H-7 หรือ H-6), 7.78 (s, 1H, H-3), 7.68 (d, J=7.9 Hz, 1H, H-13), 7.93-8.03 (m, 2H, H-5 และ H-8), 8.41 (brs, 1H, N-H); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 53.4, 101.03, 117.4, 126.4, 126.6, 126.9, 129.2, 129.9, 130.9, 132.1, 133.3, 134.9, 136.9, 139.7, 140.1, 168.9, 180.9, 185.2

ปฏิกิริยา Intramolecular cyclisation โดยใช้ปฏิกิริยา Heck coupling ของสาร 126

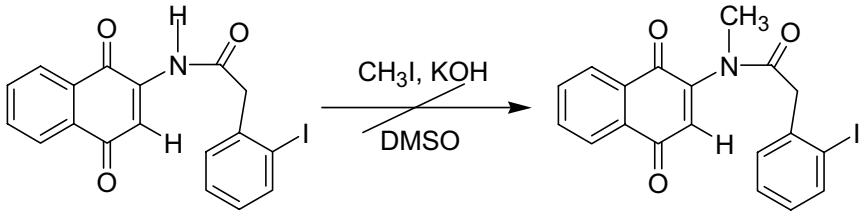


(**126**) (**127**)

ผสมสาร **126** (62 mg, 0.15 mmol), $Pd(OAc)_2$ (3.4 mg, 10 mol%), PPh_3 (7.79 mg, 20 mol%), K_2CO_3 (51 mg, 0.37 mmol) ใน DMF (2 ml) ภายใต้บรรยากาศ Ar(g) แล้วให้ความร้อนภายใต้ reflux เป็นเวลา 2 ชั่วโมง กรองด้วย celite นำไประเหยภายใต้ความดันต่ำ แยกสารด้วยวิธี column chromatography (silica gel, 10:1 Hexane : EtOAc) จากข้อมูลทาง ^{1}H-NMR spectrum พบว่าพันธะ amide แตกออก ได้เป็น 2-amino-1,4-naphthoquinone (**125**) ซึ่งข้อมูลได้มีรายงานไว้แล้วข้างต้น

มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์

ปฏิกิริยา methylation ของ amide (126)

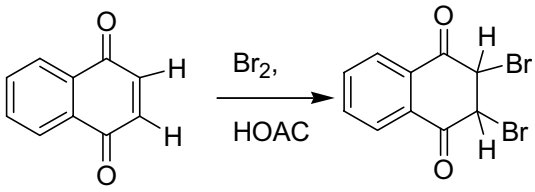


(**126**) (**128**)

ละลาย KOH (8 mg, 0.14 mmol) ใน DMSO (0.2 ml) เติมลงในสารละลายของสาร **126** (40 mg, 0.11 mmol) ใน DMSO (0.2 ml) กวน 15 นาทีในอ่างน้ำแข็ง แล้วเติม MeI (8.9,μl, 0.14 mmol) ลงไป กวนต่ออีก 1 ชั่วโมง จากนั้นสกัดด้วยน้ำ (2x20 ml), CH_2Cl_2 (10

ml) ทำให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 นำไประเหยภายใต้ความดันต่ำ จากข้อมูลทาง ^{1}H-NMR ยืนยันได้ว่าพบโครงสร้างของสาร 2-amino-1,4-naphthoquinone (**125**) ซึ่งได้มีรายงานไว้แล้ว

การสังเคราะห์ 2,3-dibromo-2,3-dihydro-1,4-naphthoquinone (129)

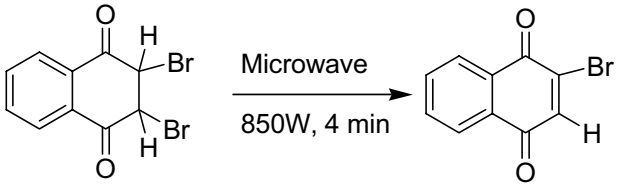


(**98**) (**129**)

เติมสารละลายโบรมีนในกรดอะซิติก (12.75 ml) (Br_2 1 ml ใน CH_3COOH 33 ml) ลงใน 1,4-naphthoquinone (1 g, 6.32 mmol) ในที่มืด กวนเป็นเวลา 40 นาที แล้วเทใส่ในน้ำแข็งกวนต่ออีกเป็นเวลา 10 นาที สกัดด้วย EtOAc (30 ml) ล้างชั้น EtOAc ด้วย sat. $NaHCO_3$ (3×40 ml) และ brine (50 ml) ทำชั้น EtOAc ให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 นำไประเหยภายใต้ความดันต่ำ ได้สาร **129** ของเหลวสีเหลืองที่ไม่เสถียร (1.84 g, 92% yield); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.00 (s, 2H, H-2 และ H-3), 7.86 (dd, J= 9.3, 2.4 Hz, 2H, H-6 และ H-7), 8.13 (dd, J= 9.3, 2.4 Hz, 2H, H-5 และ H-8)

มหาวิทยาลัยศิลปากร ศูนย์วิทยทรัพยากร

การสังเคราะห์ 2-bromo-1,4-naphthoquinone (130)

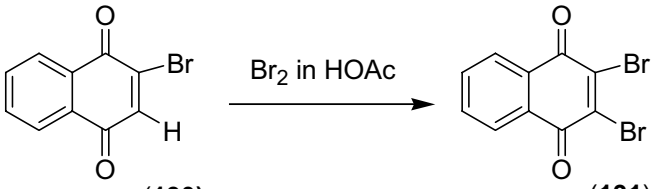


(**129**) (**130**)

ละลายสาร **129** (1.84 g, 5.79 mmol) ในเอทานอล (100 ml) ให้ความร้อนโดยใช้ microwave reactor 850W เป็นเวลา 4 นาที ปล่อยให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง กรองภายใต้ความดันต่ำ ได้สาร 2-bromo-1,4-naphthoquinone (**130**) เป็นของแข็งสีเหลือง (0.98 g, 72% yield); m.p. 134-139 ºC; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (s, 1H, H-3), 7.79 (m, 2H, H-6 และ

H-7), 8.09 (ddd, J= 9.0, 2.4, 0.9 Hz, 1H, H-5 หรือ H-8), 8.19 (ddd, J= 9.0, 2.4, 0.9 Hz, 1H, H-8 หรือ H-5)

การสังเคราะห์ 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone (131)

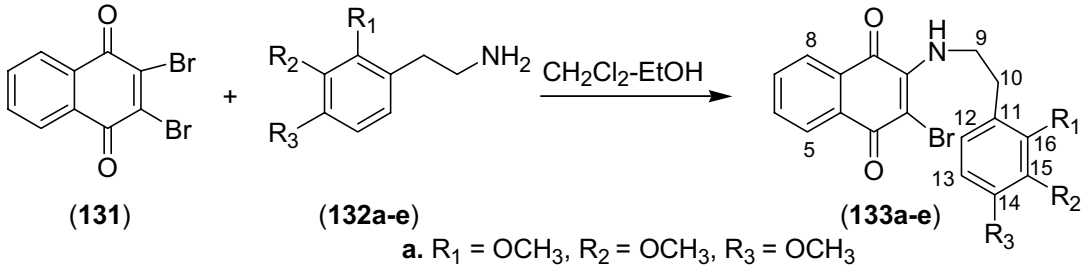


(**130**) (**131**)

เติมสารละลายโบรมีนในกรดอะซิติก (6.38 ml) (Br_2 1 ml ใน CH_3COOH 33 ml) ลงในสาร **19** (0.75 g, 3.16 mmol) ในที่มืด กวนเป็นเวลา 40 นาที แล้วเทใส่ในน้ำแข็งกวนต่ออีกเป็นเวลา 10 นาที สกัดด้วย EtOAc (20 ml) ล้างชั้น EtOAc ด้วย sat. $NaHCO_3$ (3×20 ml) และ brine (20 ml) ทำชั้น EtOAc ให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 นำไประเหยภายใต้ความดันต่ำ ได้สาร **131** ของผลึกสีเหลือง (0.80 g, 80% yield); m.p. 218-222 ºC ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (dd, J= 9.0, 2.4 Hz, 2H, H-6 และ H-7), 8.13 (dd, J= 9.0, 2.4 Hz, 2H, H-5 และ H-8)

มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์

การสังเคราะห์ 2-substitutedamino-3-bromo-1,4-naphthoquinones (133a-e)



(**131**) (**132a-e**) (**133a-e**)

a. $R_1 = OCH_3$, $R_2 = OCH_3$, $R_3 = OCH_3$
b. $R_1 = H$, $R_2 = OCH_3$, $R_3 = OCH_3$
c. $R_1 = H$, R_2, R3 = $-OCH_2O-$
d. $R_1 = H$, $R_2 = OCH_2Ph$, $R_3 = OCH_3$
e. $R_1 = H$, $R_2 = OCH_3$, $R_3 = H$

ละลาย 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone (**131**) (0.5 g, 1.60 mmol) ใน CH_2Cl_2 (2 ml) จากนั้นเติมสารละลายของ 1ºamines (**132a-132e**) (2.08 mmol) ในเอทานอล (2ml) กวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 15 ชั่วโมง ได้สาร **133a**, **133d** ต้องนำไประเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ทำสารให้บริสุทธิ์โดยเทคนิค column chromatography (silica gel, 6:1 Hexane : EtOAc) ส่วน **133b, 133c**, **133e** สามารถกรองแล้วล้างผลึกด้วยเอทานอลเย็น

สารประกอบ 133a (R_1= OCH_3, R_2= OCH_3, R_3= OCH_3) เป็นของหนืดสีแดงเข้ม (0.34 g, 49% yield); IR (CH_2Cl_2) : 3429 (NH), 1735 (C=O), 1638 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.93 (t, J= 6.6 Hz, 2H, C-CH_2), 3.83 (s, 3H, ArOCH_3), 3.86 (s, 3H, ArOCH_3), 3.93 (s, 3H, ArOCH_3), 4.05-4.13 (m, 2H, N-CH_2), 6.61 (d, J= 8.4 Hz, 1H, H-13), 6.87 (d, J= 8.4 Hz, 1H, H-12), 7.60 (dt, J= 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-6 หรือ H-7), 7.69 (dt, J= 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-7 หรือ H-6), 7.99 (d, J= 7.5 Hz, H-8 หรือ H-5), 8.13 (d, J= 7.5 Hz, 1H, H-5 หรือ H-8); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 29.9, 45.5, 54.9, 59.8, 89.9, 106.4, 122.8, 123.5, 125.7, 125.9, 128.9, 131.2, 131.7, 133.7, 133.9, 141.2, 146.1, 150.9, 141.9, 175.4, 179.1; HR-ESIMS m/z: Calcd. for $C_{21}H_{21}BrNO_5$, 446.0603. Found, 446.0685 $(M+H)^+$.

มหาวิทยาลัยศิลปากร ส่งวนลิขสิทธิ์

สารประกอบ 133b (R_1= H, R_2= OCH_3, R_3= OCH_3) เป็นของแข็งสีแดง (0.61 g, 66% yield); m.p. 154-158°C; IR (CH_2Cl_2) : 3423 (NH), 1735 (C=O), 1679 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.93 (t, J= 6.9 Hz, 2H, C-CH_2), 3.85 (s, 3H, ArOCH_3), 3.88 (s, 3H, ArOCH_3), 4.13 (t, J= 6.9 Hz, 2H, N-CH_2), 6.75-6.83 (m, 3H, H-12, H-13, H-16), 7.62 (dd, J= 7.5, 1.5 Hz, 1H, H-6 หรือ H-7), 7.71 (dd, J=7.5, 1.2 Hz, 1H, H-7 หรือ H-6), 8.00 (dd, J= 7.5, 1.5 Hz, 1H, H-8, หรือ H-5), 8.14 (dd, J= 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-5 หรือ H-8); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 36.6, 46.4, 55.8, 55.9, 111.5, 112.1, 120.9, 126.8, 126.9, 129.8, 130.2x2C, 132.3, 132.4, 134.8, 146.6, 147.9, 149.2, 176.3, 179.9; HR-ESIMS m/z: Calcd. for $C_{20}H_{19}BrNO_4$, 416.0497. Found, 416.0574 $(M+H)^+$.

สารประกอบ 133c (R_1= H, R_2, R_3= -OCH_2O-) เป็นของแข็งสีแดง (0.19 g, 75% yield); m.p. 145-178°C, IR (CH_2Cl_2) : 3414 (NH), 1734 (C=O), 1608 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.82 (t, J= 7.0 Hz, 2H, C-CH_2), 4.00 (apparent q, J= 6.8 Hz, 2H, N-CH_2), 5.84 (s, 2H, OCH_2O), 5.97 (brs, 1H, N-H), 6.59-6.68 (m, 3H, H-12, H-13, H-16), 7.53 (t, J=

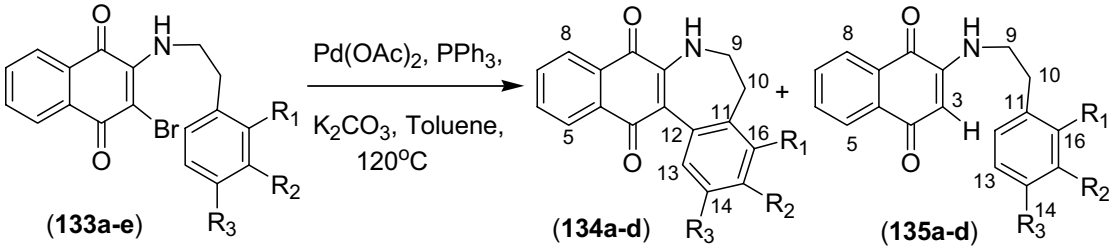
7.5 Hz, H-6 หรือ H-7), 7.62 (t, J= 7.5 Hz, 1H, H-7 หรือ H-6), 7.90 (d, J= 7.5 Hz, 1H, H-8 หรือ H-5), 8.04 (d, J= 7.5 Hz, 1H, H-5 หรือ H-8); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 32.8, 45.4, 99.9, 107.5, 108.0, 120.9, 125.8, 126.0, 126.2, 130.3, 130.9, 131.3, 131.4, 131.7, 133.8, 146.5, 146.9, 175.4, 179.0; HR-ESIMS m/z: Calcd. for $C_{19}H_{15}BrNO_4$, 400.0184. Found, 400.0252 $(M+H)^+$.

สารประกอบ 133d (R_1= H, R_2= OCH_2Ph, R_3= OCH_3) เป็นของหนืดสีแดงเข้ม (0.51 g, 36% yield); IR (CH_2Cl_2) : 3427 (NH), 1734 (C=O), 1604 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.86 (t, J= 6.9 Hz, 2H, C-CH_2), 3.86 (s, 3H, ArOCH_3), 4.04 (dt, J=6.9, 6.6 Hz, 1H, N-CH_2), 5.15 (s, 2H, O-CH_2), 6.06 (brs, 1H, NH), 6.77-6.83 (m, 3H, H-12, H-13, H-16), 7.24-7.44 (m, 5H, Ar-H), 7.62 (dt, J= 7.5, 1.5 Hz, 1H, H-6 หรือ H-7), 7.71 (dt, J= 7.5, 1.5 Hz, H-7 หรือ H-6), 8.00 (d, J= 7.5 Hz, 1H, H-8 หรือ H-5), 8.14 (d, J= 7.5 Hz, 1H, H-5 หรือ H-8); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 36.5, 46.3, 56.1, 71.1, 112.2, 114.9, 121.6, 126.8, 127.0, 127.3(x 2C), 127.5, 127.8, 127.9, 128.5 (x2C), 130.1, 132.4, 134.8, 137.0, 146.6, 148.3, 148.7, 149.9, 176.4, 179.3; HR-ESIMS m/z: Calcd. for $C_{21}H_{21}BrNO_5$, 492.0810. Found, 492.0909 $(M+H)^+$.

มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์

สารประกอบ 133e (R_1= H, R_2= OCH_3, R_3= H) เป็นของแข็งสีแดง (0.22 g, 60% yield); m.p. 137-139 °C; IR (CH_2Cl_2) : 3427 (NH), 1735 (C=O), 1682 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.89 (dd, J= 7.2, 6.9 Hz, 2H, C-CH_2), 3.72 (s, 3H, ArOCH_3), 4.07 (apparent q, J= 6.9 Hz, 2H, N-CH_2), 6.04 (brs, 1H, NH), 6.71-6.78 (m, 3H, H-12, H-14, H-16), 7.15-7.20 (m, 1H, H-13), 7.55 (dt, J=7.5, 0.9 Hz, 1H, H-7 หรือ H-6), 7.64 (dt, J= 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-6, หรือ H-7), 7.93 (d, J= 7.5 Hz, 1H, H-5 หรือ H-8), 8.07 (d, J= 7.5 Hz, 1H, H-8 หรือ H-5); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 37.1, 46.2, 55.2, 112.2, 114.6, 121.2, 126.9, 127.0, 128.2, 129.9, 132.4, 134.5, 134.8, 139.3, 142.6, 146.5, 159.9, 176.4, 180.0

การสังเคราะห์ seven-membered heterocyclic naphthoquinones (139a-e)



เตรียมของผสมของสาร **133a** (52.3 mg, 0.12 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2.7 mg, 0.012 mmol), PPh_3 (6.3 mg, 0.024 mmol), K_2CO_3 (48.6 mg, 0.35 mmol) ใน toluene (1.5 ml) ใส่ใน seal tube ภายใต้บรรยากาศ Ar(g) ให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 120°C เป็นเวลา 36 hr. ปล่อยให้เย็นที่อุณหภูมิห้องแล้วเทใส่น้ำ (20 ml) สกัดด้วย EtOAc (2x10 ml) ทำให้แห้งด้วย anh. Na_2SO_4 ระเหยภายใต้ความดันต่ำ แยกของผสมที่ได้ด้วยวิธี column chromatography (Silica gel; 6:1 Hexane: EtOAc)

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

สารประกอบ 134a (R_1=OCH_3, R_2=OCH_3, R_3=OCH_3) เป็นของหนืดสีม่วง (7.7 mg, 18% yield); IR (CH_2Cl_2) : 3429 (NH), 1733 (C=O), 1635 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.12-3.14 (m, 2H, C-CH_2), 3.81-3.84 (m, 2H, N-CH_2), 3.87 (s, 3H, ArOCH_3) 3.89 (s, 3H, ArOCH_3), 3.94 (s, 3H, ArOCH_3), 6.57 (brs, 1H, N-H), 6.94 (s, 1H, H-13), 7.65 (dd, J= 7.6, 1.3 Hz ,1H, H-6 หรือ H-7), 7.77 (dd, J= 7.6, 1.3 Hz, 1H, H-7 หรือ H-6), 8.09 (d, J=7.6 Hz, 1H, H-8 หรือ H-5), 8.22 (d, J=7.6 Hz, 1H, H-5 หรือ H-8); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 25.3, 51.9, 56.0, 60.9, 61.6, 112.4, 113.1, 125.9, 126.9, 128.2, 128., 130.2, 132.1, 133.9, 134.8, 141.7, 146.7, 149.6, 150.9, 182.2, 182.3; HR-ESIMS m/z: Calcd. for $C_{21}H_{20}NO_5$, 366.1341. Found, 366.1415 $(M+H)^+$.

สารประกอบ 135a (R_1= OCH_3, R_2= OCH_3, R_3= OCH_3) เป็นของแข็งสีเหลืองส้ม (13.3 mg, 31% yield); m.p. 142-145 °C; IR (CH_2Cl_2) : 3388 (NH), 1735 (C=O), 1679 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.93 (dd, J= 6.9, 6.6 Hz, 2H, C-CH_2), 3.36 (t, J= 6.9 Hz, 1H, N-CH*H*), 3.40 (t, J= 6.6 Hz, 1H, N-CH*H*), 3.85 (s, 3H, ArOCH_3), 3.89 (s, 3H, ArOCH_3), 3.98 (s, 3H, ArOCH_3), 5.78 (s, 1H, H-3), 6.33 (brs, 1H, N-H), 6.63 (d, J= 8.4 Hz, 1H, H-12 หรือ H-13), 6.85 (d, J= 8.4 Hz, 1H, H-13 หรือ H-12), 7.60 (dt, J= 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-6 หรือ H-7), 7.71 (dt, J= 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-7 หรือ H-6), 8.02 (dd, J=7.5, 1.2

Hz, 1H, H-8 หรือ H-5), 8.09 (dd, J=7.5, 1.2 Hz, 1H, H-5 หรือ H-8); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 28.8, 43.7, 56.0, 60.8, 61.0, 100.7, 107.4, 123.9, 124.3, 126.1, 126.2, 130.6, 131.8, 133.7, 134.6, 142.3, 148.2, 141.9, 152.9, 181.8, 182.9; HR-ESIMS m/z: Calcd. for $C_{21}H_{22}NO_5$, 368.1498. Found, 368.1579 $(M+H)^+$.

สารประกอบ 134b (R_1= H, R_2= OCH_3, R_3= OCH_3) เป็นของหนืดสีม่วงแดง, (11.5 mg, 7.3% yield); IR (CH_2Cl_2) : 3426 (NH), 1734 (C=O); 1606 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.96-3.00 (m, 2H, C-CH_2), 3.83-3.87 (m, 2H, N-CH_2), 3.90 (s, 3H, $ArOCH_3$), 3.91 (s, 3H, $ArOCH_3$), 6.54 (brs, 1H, N-H), 6.61 (s, 1H, H-16), 7.15 (s, 1H, H-13), 7.63 (dt, J= 7.6, 1.3 Hz, 1H, H-6 หรือ H-7), 7.74 (dt, J= 7.6, 1.3 Hz, 1H, H-7 หรือ H-6), 8.07 (d, J= 7.6 Hz, 1H, H-8 หรือ H-5), 8.20 (d, J= 7.6 Hz, 1H, H-5 หรือ H-8); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 34.9, 51.8, 55.9, 56.0, 110.9, 113.3, 116.3, 124.9, 125.9, 126.8, 130.2, 132.0, 133.9, 134.4, 134.7, 143.5, 146.7, 148.6, 182.3, 182.5; HR-ESIMS m/z: Calcd. for $C_{20}H_{18}NO_4$, 336.1236. Found, 336.1301 $(M+H)^+$.

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

สารประกอบ 135b (R_1= H, R_2= OCH_3, R_3= OCH_3) เป็นของแข็งเหลืองส้ม (36.8 mg, 28% yield); m.p. 140-142 ºC; IR (CH_2Cl_2) : 3427 (NH), 1733 (C=O), 1605 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.83 (dd, J= 7.2, 6.9 Hz, 2H, C-CH_2), 3.33 (apparent q, J= 6.9 Hz, 2H, N-CH_2), 3.77 (s, 3H, $ArOCH_3$), 3.78 (s, 3H, $ArOCH_3$), 5.68 (s, 1H, H-3), 5.91 (brs, 1H, N-H), 6.64-6.75 (m, 3H, H-12, H-13, H-16), 7.50 (dt, J= 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-6 หรือ H-7), 7.61 (dt, J= 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-7 หรือ H-6), 7.90 (dd, J= 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-8 หรือ H-5), 7.96 (dd, J= 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-5 หรือ H-8); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 33.9, 13.7, 55.9 x 2C, 100.9, 111.8, 120.6, 126.1, 126.2, 130.3, 130.5, 131.9, 133.6, 134.7, 147.7, 148.0, 149.2, 181.7, 182.9; HR-ESIMS m/z: Calcd. for $C_{20}H_{20}NO_4$, 338.1392. Found, 338.1456 $(M+H)^+$.

สารประกอบ 134c (R_1= H, R_2, R_3= -OCH_2O-) เป็นของแข็งสีม่วงแดง (5 mg, 5% yield); m.p. 275-279 ºC; IR (CH_2Cl_2) : 3418 (NH), 1734 (C=O), 1606 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.94-2.98 (t, 2H, C-CH_2), 3.83-3.90 (m, 2H, N-CH_2), 5.99 (s, 2H, OCH_2O), 6.51 (brs, 1H, N-H), 6.62 (s, 1H, H-16), 7.05 (s, 1H, H-13), 7.65 (dt, J= 7.5, 1.3 Hz, 1H, H-6 หรือ H-7), 7.77 (dt, J= 7.5, 1.3 Hz, 1H, H-7 หรือ H-6), 8.08 (dd, H= 7.5, 1.3 Hz, 1H, H-8 หรือ H-5), 8.21 (dd, J= 7.5, 1.3 Hz, 1H, H-5 หรือ H-8); ^{13}C-NMR (75

MHz, $CDCl_3$) δ 33.8, 50.9, 100.1, 106.9, 107.4, 111.9, 112.5, 125.0, 125.9, 129.2, 131.1, 132.9, 133.8, 134.6, 142.4, 144.9, 146.3, 180.1, 181.3; HR-ESIMS m/z: Calcd. for $C_{19}H_{14}NO_4$, 320.0923. Found, 320.0984 $(M+H)^+$.

สารประกอบ 135c (R_1= H, R_2, R_3= -OCH_2O-) เป็นของแข็งเหลืองส้ม (27.5 mg, 26% yield); m.p. 150-153 ºC; IR (CH_2Cl_2) : 3391 (NH), 1732 (C=O), 1609 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.78 (t, J= 7.0 Hz, 1H, C-CH_2), 3.30 (apparent q, J=7.0 Hz, 2H, N-CH_2), 5.66 (s, 1H, H-3), 5.82 (s, 2H, OCH_2O), 5.93 (brs, 1H, N-H), 6.55-6.59 (m, 2H, H-13 หรือ H-16), 6.65 (d, J= 7.8 Hz, 1H, H-12), 7.49 (dt, J= 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-6 หรือ H-7), 7.61 (dt, J= 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-7 หรือ H-6), 7.89 (dd, J= 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-8 หรือ H-5), 7.98 (dd, J=7.5, 1.2 Hz, 1H, H-5 หรือ H-8); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 32.9, 42.7, 99.5, 99.9, 107.4, 108.0, 120.6, 125.1, 125.2, 129.4, 130.5, 130.9, 132.5, 133.7, 145.5, 146.7, 146.9, 180.7, 181.9; HR-ESIMS m/z: Calcd. for $C_{19}H_{15}NO_4$, 322.1079. Found, 322.1148 $(M+H)^+$.

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

สารประกอบ 134d (R_1= H, R_2= OCH_2Ph, R_3= OCH_3) เป็นของแข็งสีม่วงแดง (18 mg, 14% yield); m.p. 194-196 ºC; IR (CH_2Cl_2) : 3429 (NH), 1735 (C=O), 1635 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.88-2.92 (m, 2H, C-CH_2), 3.79-3.82 (m, 2H, N-CH_2), 3.91 (s, 3H, $ArOCH_3$), 5.76 (s, 2H, OCH_2), 6.52 (brs, 1H, N-H), 6.62 (s, 1H, H-16), 7.17 (s, 1H, H-13), 7.30-7.34 (m, 5H, Ar-H), 7.63 (t, J= 7.5 Hz, 1H, H-6 หรือ H-7), 7.75 (t, J= 7.5 Hz, 1H, H-7 หรือ H-6), 8.06 (d, J=7.5 Hz, 1H, H-8 หรือ H-5), 8.20 (d, J=7.5 Hz, 1H, H-5 หรือ H-8); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 33.7, 50.7, 55.2, 70.0, 112.2, 112.6, 115.9, 124.5, 124.9, 125.8, 162.2(x2C), 126.8, 127.5(x2C), 129.2, 130.9, 132.9, 133.3, 133.7, 136.1, 142.5, 146.4, 146.8, 181.3, 181.4; HR-ESIMS m/z: Calcd. for $C_{26}H_{22}NO_4$, 412.1549. Found, 412.1634 $(M+H)^+$.

สารประกอบ 135d (R_1= H, R_2= OCH_2Ph, R_3= OCH_3) เป็นของแข็งสีม่วงแดง (30 mg, 23% yield)**;** m.p. 136-138 ºC; IR (CH_2Cl_2) : 3391 (NH), 1733 (C=O), 1609 (C=O) cm^{-1}; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.85 (dd, J= 7.2, 6.9 Hz, 1H, C-CH_2), 33.4 (dt, J= 6.9, 6.6 Hz, 1H, N-CH_2), 3.87 (s, 3H, $ArOCH_3$), 5.14 (s, 2H, O-CH_2), 5.74 (s, 1H, H-3), 5.91 (brs, 1H, N-H), 6.74-6.78 (m, 2H, H-13 หรือ H-16), 6.85 (d, J= 8.1 Hz, 1H, H-12), 7.25-7.28 (dt, J= 8.1, 1.2 Hz, 5H, Ar-H), 7.34 (dt, J= 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-6 หรือ H-7), 7.71 (dt, J=

7.5, 1.2 Hz, 1H, H-7 หรือ H-6), 8.00 (d, J= 7.5 Hz, H-8 หรือ H-5), 8.10 (s, J= 7.5 Hz, 1H, H-5 หรือ H-8); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 33.7, 43.6, 53.4, 71.2, 100.9, 112.2, 114.7, 121.4, 126.4, 126.2, 127.3 (x2C), 127.9, 128.5 (x2C), 130.2, 130.5, 132.0, 133.6, 134.8, 137.0, 147.7, 148.4, 148.8, 181.7, 182.9; HR-ESIMS m/z: Calcd. for $C_{26}H_{24}NO_4$, 414.1705. Found, 414.1787 $(M+H)^+$.

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

บรรณานุกรม

1. Tandon, V. K.; Chhor, R. B.; Singh, R. V.; Rai, S.; Yadav, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 1079-1089.
2. Tandon, V. K.; Singh, R. V.; Yadav, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2901-2904.
3. Kim, J. S.; Lee, II. J.; Suh, M. E.; Choo, II. Y. P.; Lee, S. K.; Park, II. J.; Lee, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2004,** 12, 3683-3686.
4. Lee, E. J.; Lee, II. J.; Park, II. J.; Min, II. Y.; Suh, M. E.; Chung, II. J.; Lee, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2004,** 14, 5175-5178.
5. Lien, J. C.; Iluang, L. J.; Wang, J. P.; Teng, C. M.; Lee, K. II.; Kuo, S. C. *Chem. Pharm. Bull.* **1996,** 44, 1181-1187.
6. Dos Santos, E. V. M.; Carneiro, J. W. D. M.; Ferreira, V. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2004**, 12, 87-90.
7. Ryu, C. K.; Ilan, J. Y.; Jung, O. J.; Lee, S. K.; Lee, J. Y.; Jeing, S. II. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 679-682.
8. Parimala, R.; Sachdanandam, P. *Molecular and Cellular Biochemistry.* **1993**, 12(1), 59-63.
9. Durga, R.; Sridhar, P.; Polasa, H. *J. Med. Chem*. **1990,** 91, 18-20.
10. Melo, AM.; Jardim, ML.; Santana, CF. DE.; Lacet Y.; Filho, JL.; Lima, I.; Leoncio, OG. *Rev. Inst. Antibiot.* **1979**, 14, 9-14.
11. Likhitwitayawuid, K.; Kaewamatawong, R.; Ruangrungsi, N.; Krungkrai, J. *Planta Medica.* **1998,** 64(3), 237-241.
12. Tandon, V. K.; Singh, R. V.; Rai, S.; Yadav, D. B.; Chaturvedi, A. K.; Shukla, P. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2004**, 14, 1079-.
13. Miguel del Corral, J. M.; Castro, M. A.; Gordaliza, M.; Luz Martin, M.; Gamito, A. M.; Cuevas, C.; Feliciano, A. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 14, 2816-2827.
14. http://en.wikipedia.org/wiki/juglone
15. Lim, M. Y.; Jeon, J. H.; Eomg, E. Y. ; Lee, C. H. ; Lee, H. S. *Food Chemistry* **2007,** 100, 1254-1258.
16. http://www.geocities.com/vitamin/Menacion.htm
17. Ham, S. W.; Park, H. J.; Lim, D. H. *Bioorganic Chem*. **1997**, 25, 33-36.

มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์

18. Misono, Y.; Ishikawa, Y.; Yumamoto, Y.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Ishibashi, M. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66(7), 999-1001.
19. Ishikawa, Y.; Ishibashi, M.; Yamamoto, Y.; Hayashi, M.; Komiyama, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2002,** 50, 1126-1127.
20. Kittakoop, P.; Punya, J.; Kongsaeree, P.; Lertwerawat, Y.; Jintasirikul, A. *Phytochemistry* **1999**, 52, 4533-4536.
21. Naoe, A.; Ishibashi, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **2003,** 59, 3433-3435.
22. Alive, T. M. A.; Kloos, H.; Zani, C. L. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. **2003,** 98(5), 709-712.
23. Ozgen, U.; Coskun, M.; Kazaz, C.; Secen, H. T. *Turk. J. Chem*. **2004**, 28, 451-454.
24. Eyong, K. O.; Krohn, K.; Hussain, H.; Folefoc, G. N.; Nkenfack, A. E.; Sehulz, B.; Hu, Q. *Chem. Pharm. Bull*. **2005**, 53(6), 616-619.
25. Zhang, Y.; Li, X. M.; Wang, C. Y.; Wang, B. G. *Chinese Chem. Lett.* **2007**, 18(8), 951-953.
26. Tuntiwachwuttikul, P.; Butsuri, Y.; Sukkoet, P.; Prawat, U.; Taylor, W. C. *J. Nat. Prod.* **2008**, 22, 962-968.
27. Oliveira, C. G. T.; Miranda, F. F.; Ferreira, V. F.; Freitas, C. C.; Rabello, R. F.; Carballida, J. M.; Correa, L. C. D. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 339-345.
28. Tandon, V. K.; Yadav, D. B.; Singh, R. V.; Chaturvedi, A. K.; Shukla, P. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 5324-5328.
29. Stasiauskaite, I.; Baltriukien, D.; Kazamekaite, M.; Razumas, V.; Bukelskienev. *BIOLOGIJA.* **2006**, 2, 104-108.
30. Perez, A. L.; Lamoureux, G.; Kopper, A. S. *Tetrahedron Lett*. **2007**, 48, 3735-3738.
31. Bolognesi, M. L.; Lizzi, F.; Perozzo, R.; Brun, R.; Cavalli, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008,** 18, 2272-2276.
32. Tandon, V. K.; Yadav, D. B.; Chaturvedi, A. K. Shukla, P. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2005**, 15, 3288-3291.
33. Kobayashi, K.; Uchida, M.; Uneda, T.; Yoneda, K.; Tanmatsu, M.; Morikawa, O.; Konishi, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001,** 2977-2982.
34. Knolker, H. J.; Sullivan, N. O'. *Tetrahedron* **1994,** 5O, 10893-10908.
35. Bernardo, P. H.; Chai, C. L. L.; Guen, M. L.; Smith, G. D.; Waring, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 82-85.

มหาวิทยาลัยศิลปากร ส่งวนลิขสิทธิ์

36. Valderrama, J. A.; Leiva, H.; Rodriquez, J. A.; Theoduloz, C.; Schemeda-Hirsdmann, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2008,** 16, 3687-6393.

37. Wang, X. L.; Zheng, X. F.; Liu, R. H.; Reiner, J.; Chang, J. B. *Tetrahedron* **2007**, 63, 3389-3394.

38. Camara, C. A.; Pinto, A. C.; Vargas, M. D.; Zukerman-Schpector, J. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6135-6140.

39. Fonteneau, N.; Martin, P.; Mondon, M.; Ficheux, H.; Gesson, J.-P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9131-9135.

40. Gupta, M.; Paul, S.; Gupta, R.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4957-4960.

41. Remias, J.; Sen, A. *J. Mol. Cat. A* **2003**, *201*, 63-70.

42. Bell, K. H.; McCoffery, L. F. *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 731-737.

43. Hannan, R. L.; Barber,R. B.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1979,** 44(13), 2153-2157.

44. Mohrle, H.; Folttmonn, H. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1988**, 321, 259-261.

45. Bell, K. H.; Folttmonn, H. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1988**, *321*, 167-170.

46. Salmon-Chemin, L.; Buisine, E.; Yardley, V.; Kohler, S.; Debreu, M.-A.; Landry, V.; Sergheraert, C.; Croft, S. L.; Krauth-Siegel, L.; Davioud-Charvet, E. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 548-565.

47. Ohta, S.; Hinata, Y.; Yanashita, M.; Kawasaki, I.; Junda, Y.; Herie, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 1730-1735.

48. Van, T. N.; Kimpe, N. D. *Tetrahedron* **2003,** 59, 5941-5946.

49. Littke, A. F.; Fu, *Organic Syntheses*. **2005,** 81, 63.

50. Lien, J. -C.; Huang, L. -J., Wang. J. -P.; Teng, C. -M.; Lee, K. -H.; Kuo, S. -C. *Bioorg. Med. Chem*. **1997**, 5(12). 2111-2120.

51. Parker, K. A.; Sworin, M. E. *J.Org. Chem.* **1981**, 46(16), 3218-3223.

52. Bakare, O. Ashendel, C. L.; Peng, H.; Zalkow, L. H.; Burgess, E. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2003,** 11, 3165-3170.

53. Kapadia, N. S.; Isarani, S. A.; Shah, M. B. *Pharm. Bio.* **2005**, *43*, 551-553.

54. Tobinaga, S.; Takeya, T.; Kajiyama, M.; Nakamura, C. *Chem. Pharm. Bull*. **1999**, 47(2), 209.

55. Yamazaki, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3355-3357

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

ภาคผนวก

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

ภาคผนวก ก

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

DMSO = dimethyl sulfoxide

EtOAc = ethyl acetate

THF = tetrahydrofuran

DMF = dimethylformamide

Hex = hexane

H_2SO_4 = sulfuric acid

CH_2Cl_2 = dichloromethane

MeOH = methanol

EtOH = ethanol

CH_3CN = acetonitile

Ac = acetyl

Boc = *tert*-butyloxycarbonyl

g = gram

NMR = Nuclear Magnetic Resonance

$CDCl_3$ = deuterochloroform

δ = chemical shift relative to tetramethylsilane(TMS)

มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์

q = quartet

s = singlet

brs = broad singlet

m = multiple

t = triplet

d = doublet

dd = doublets of doublet

J = coupling constant

Hz = hertz

IR = Infrared

MIC = Minimum Inhibitory Concentration

MHz = megahertz

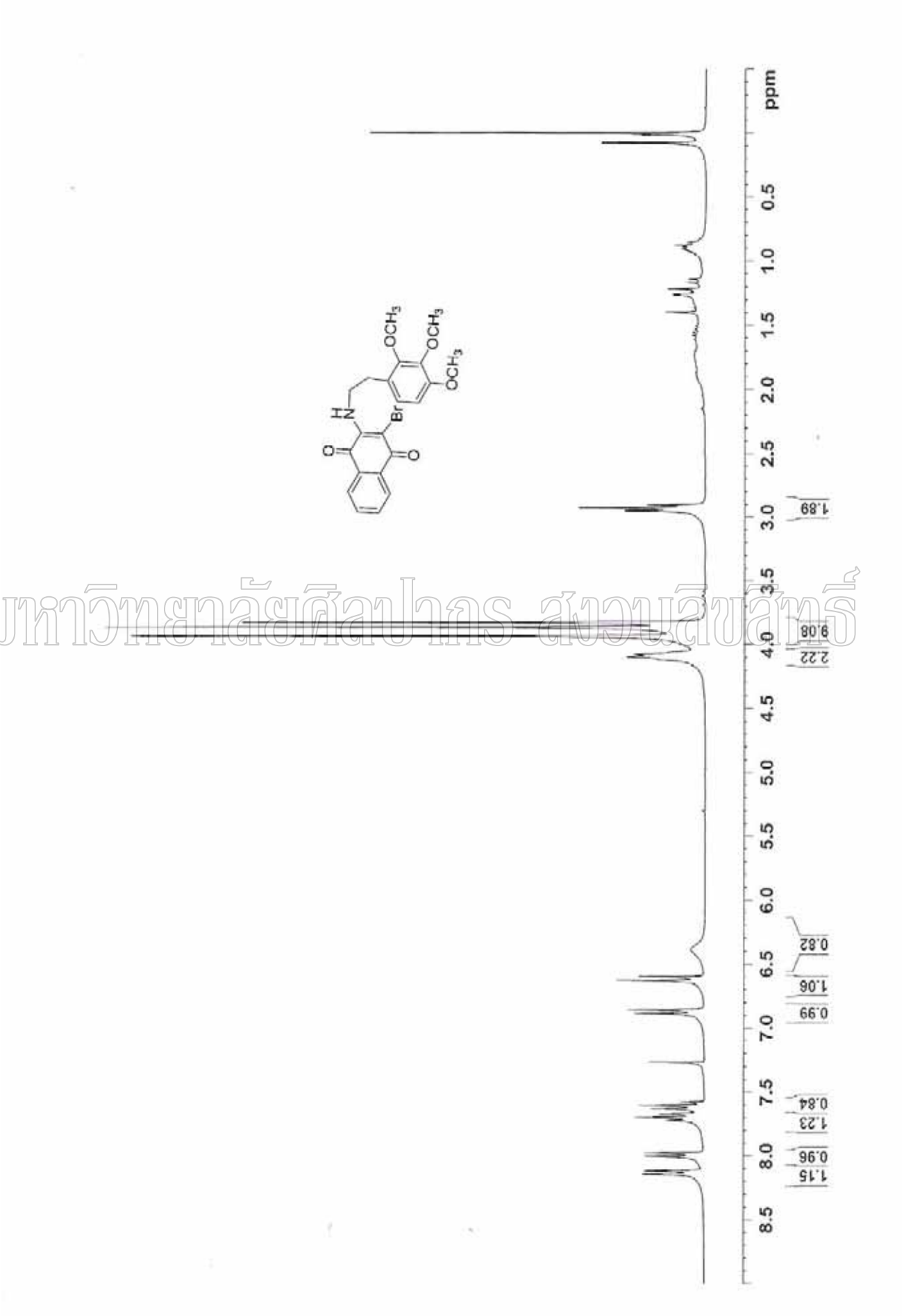
mg = milligram

mL = milliliter

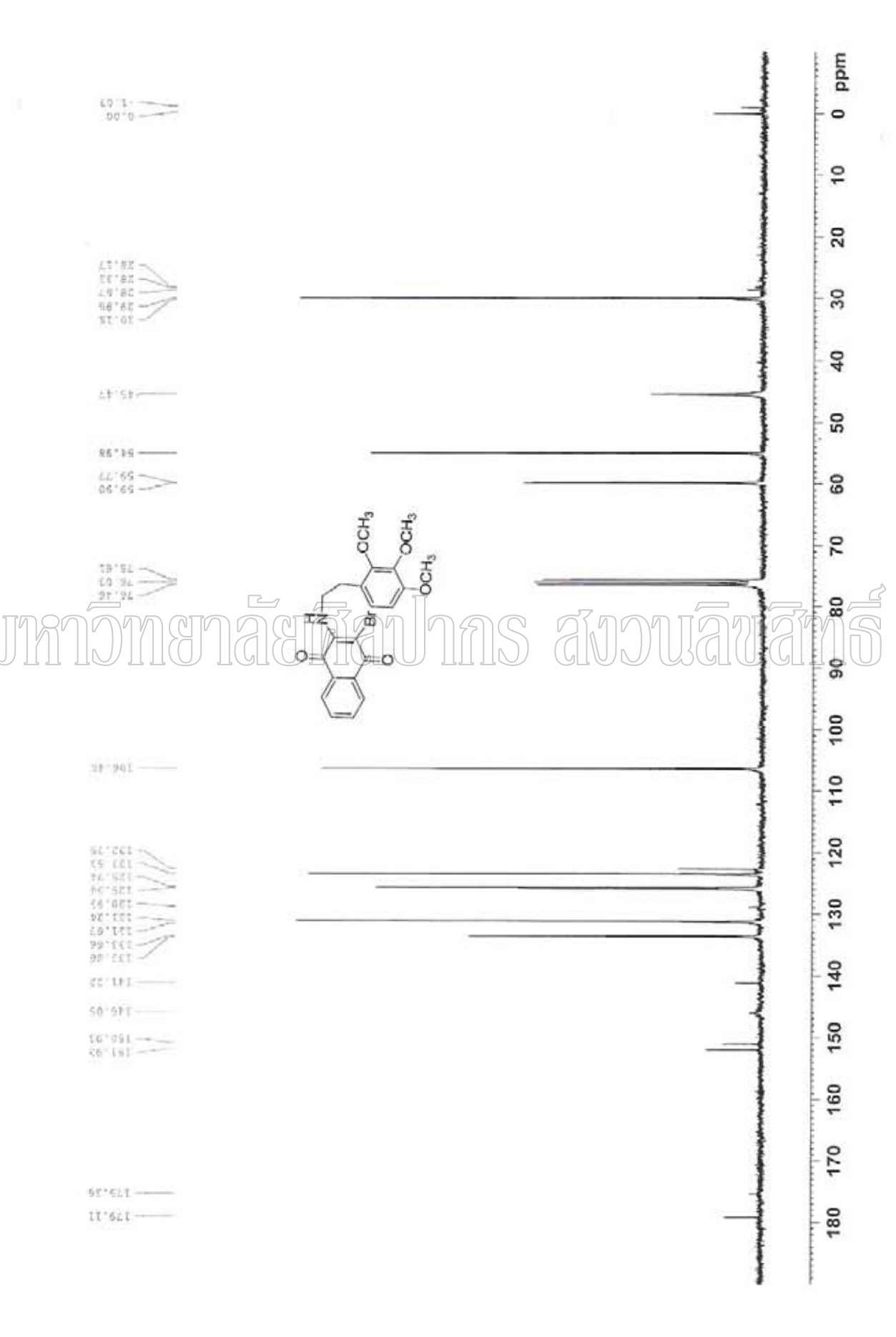
ppm = part per milion

ภาคผนวก ข

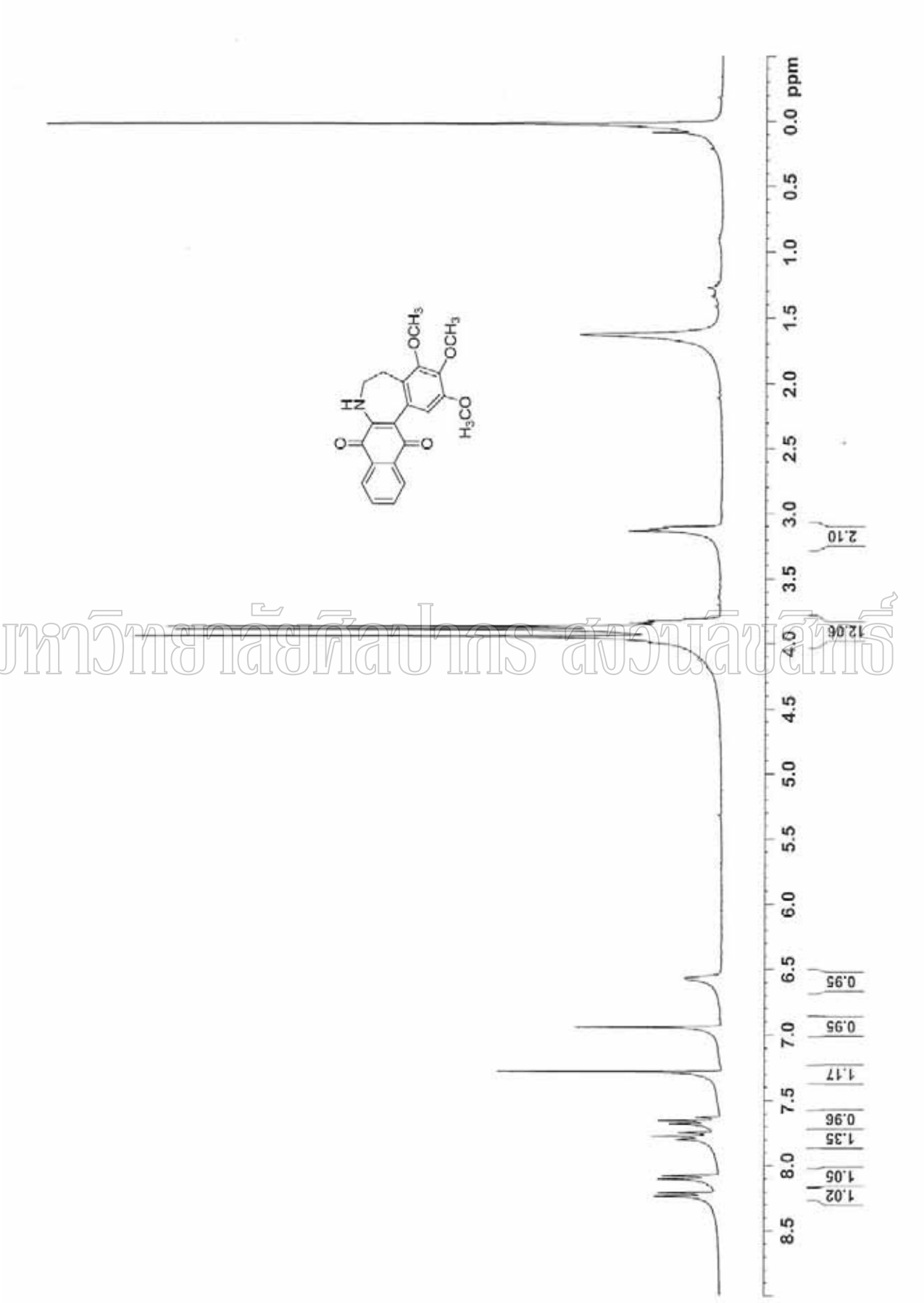
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์



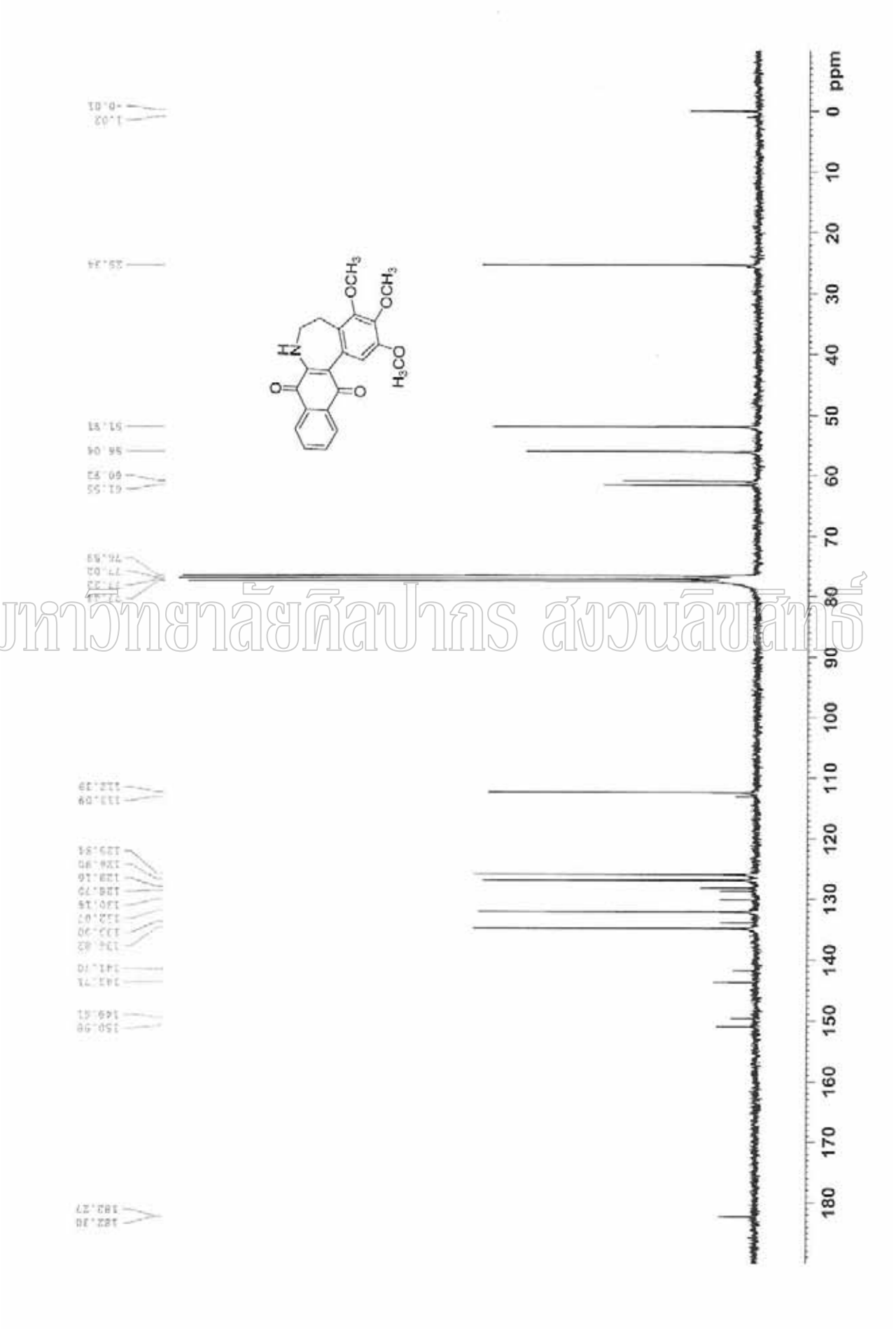
มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์



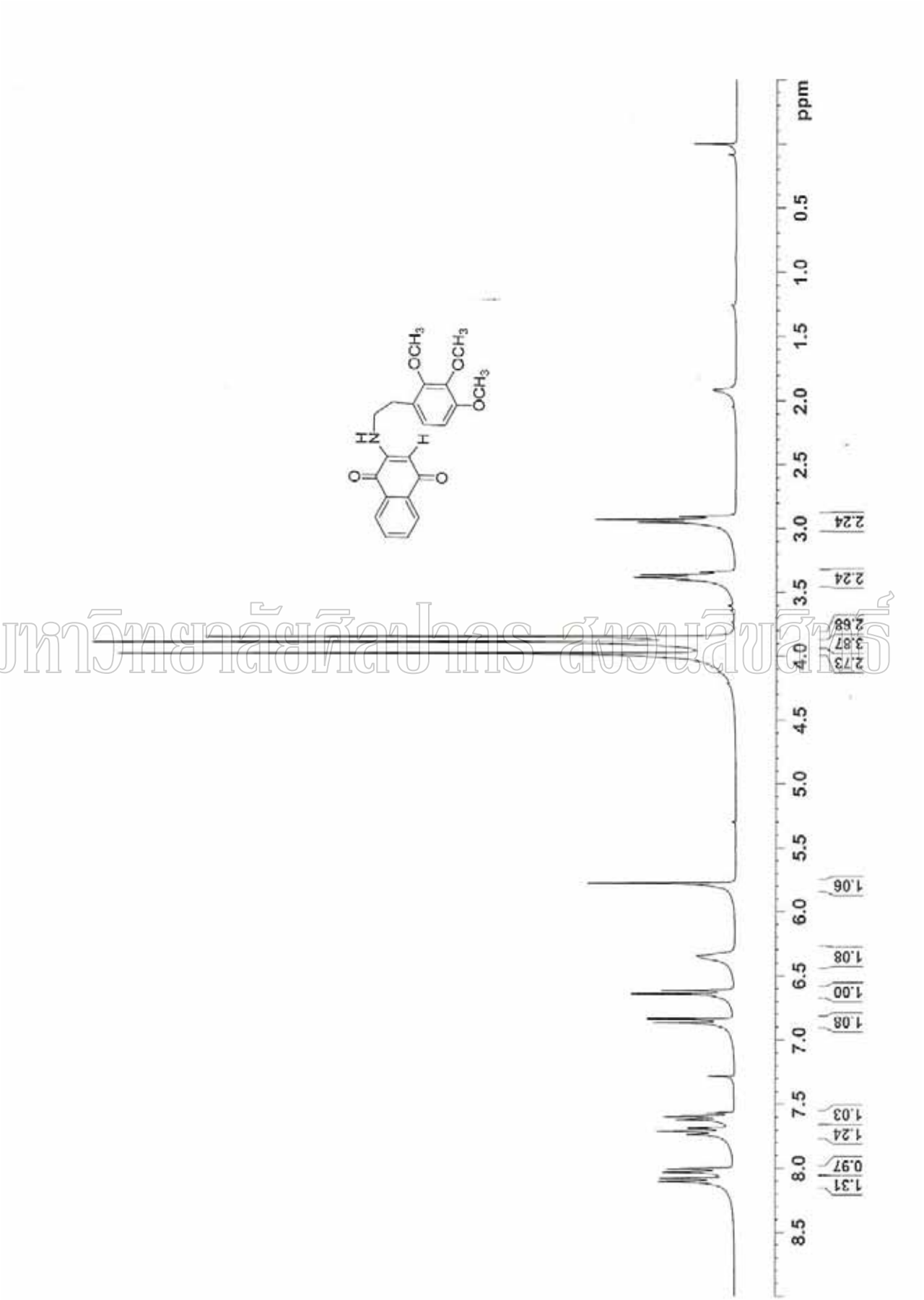
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์



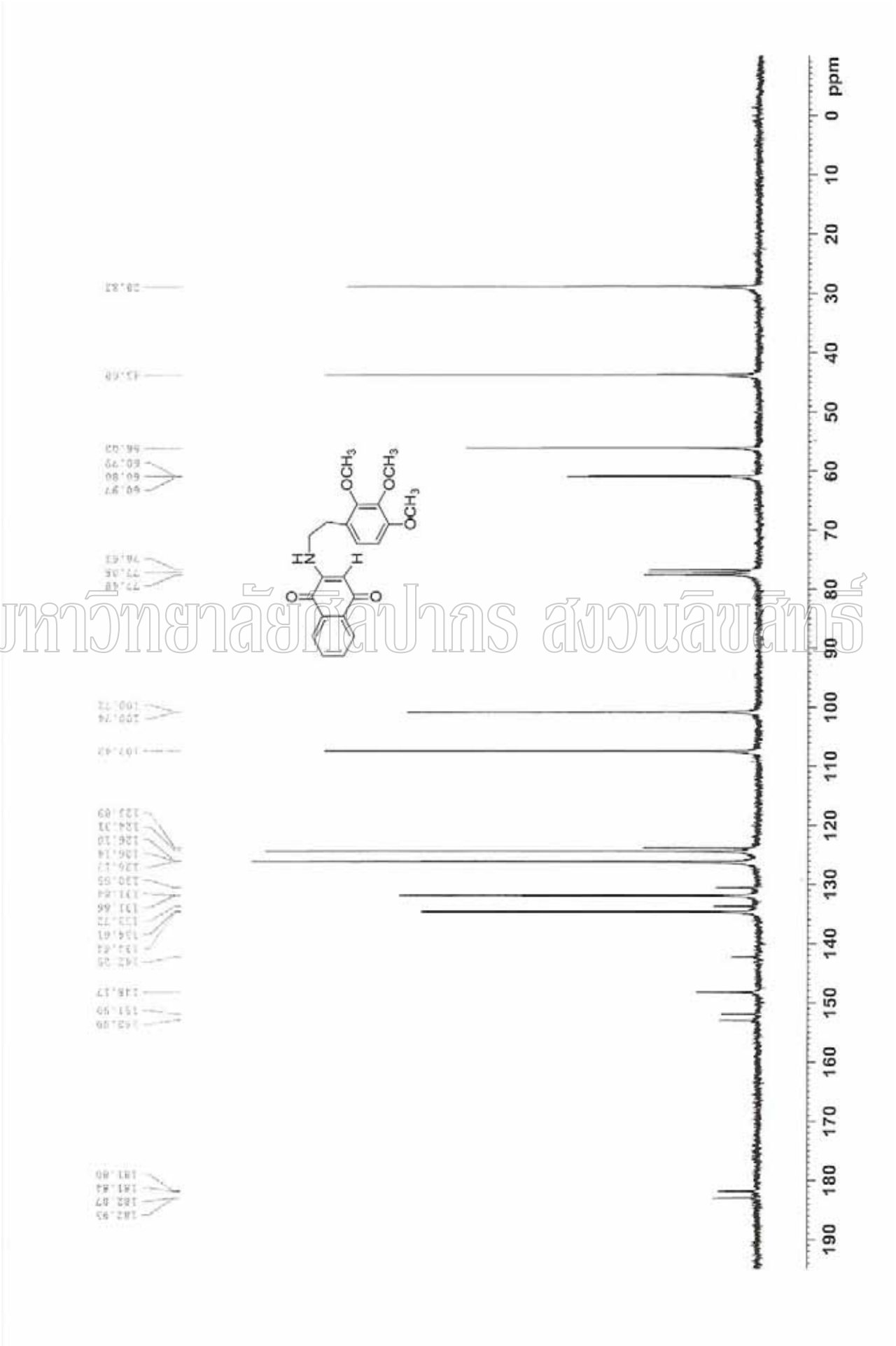
มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์



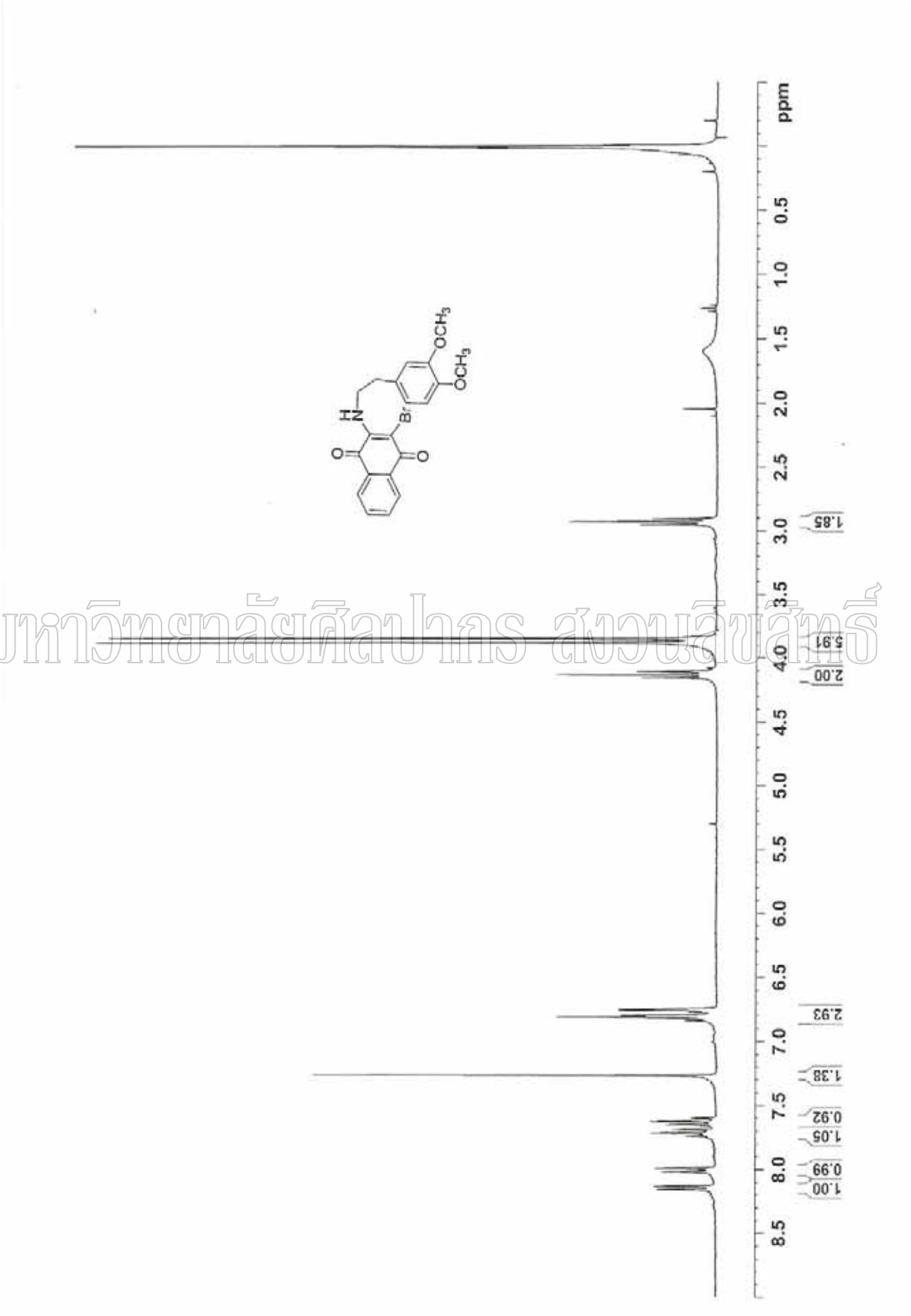
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์



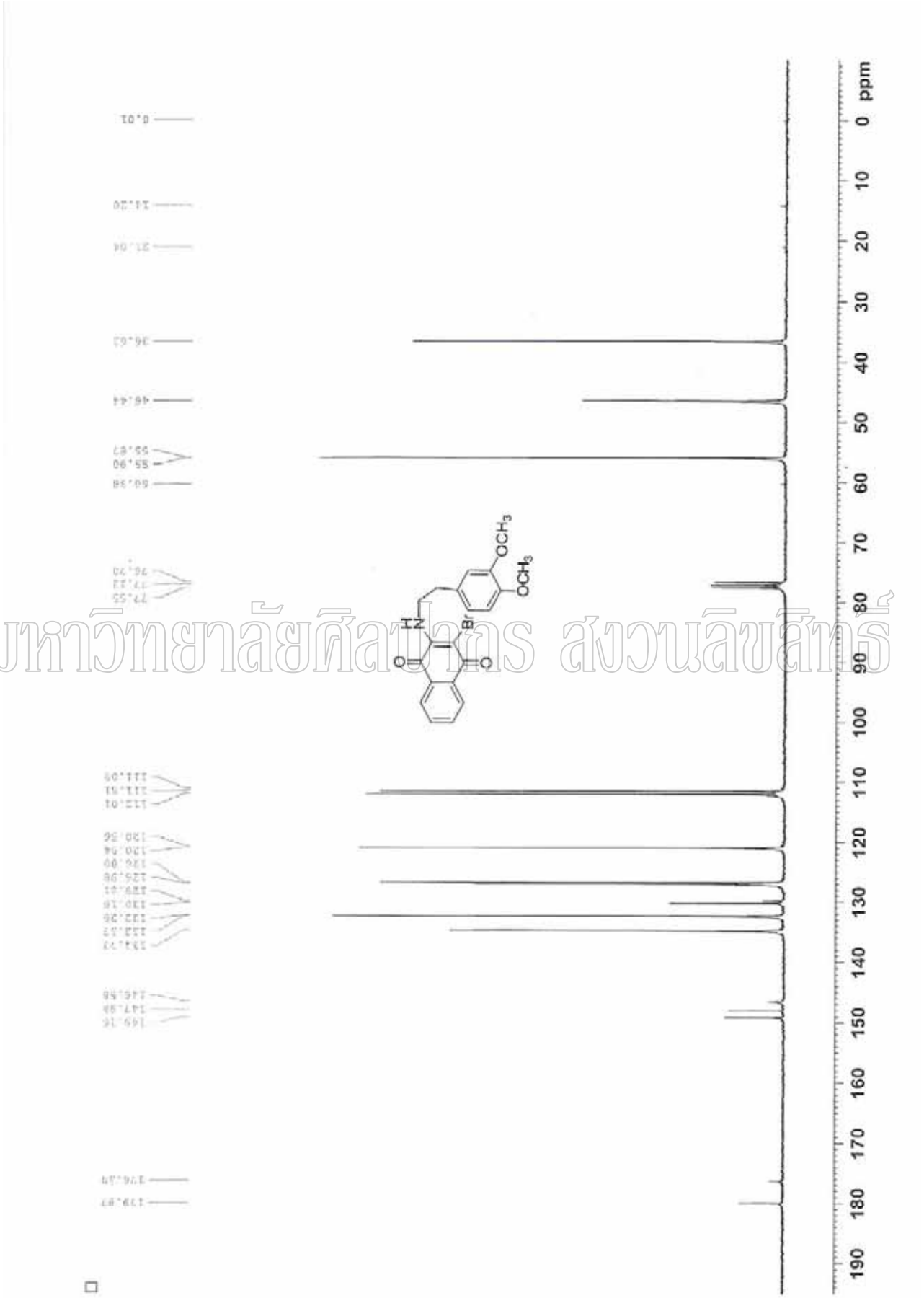
มหาวิทยาลัยศิลปากร ห้องสมุดกลาง



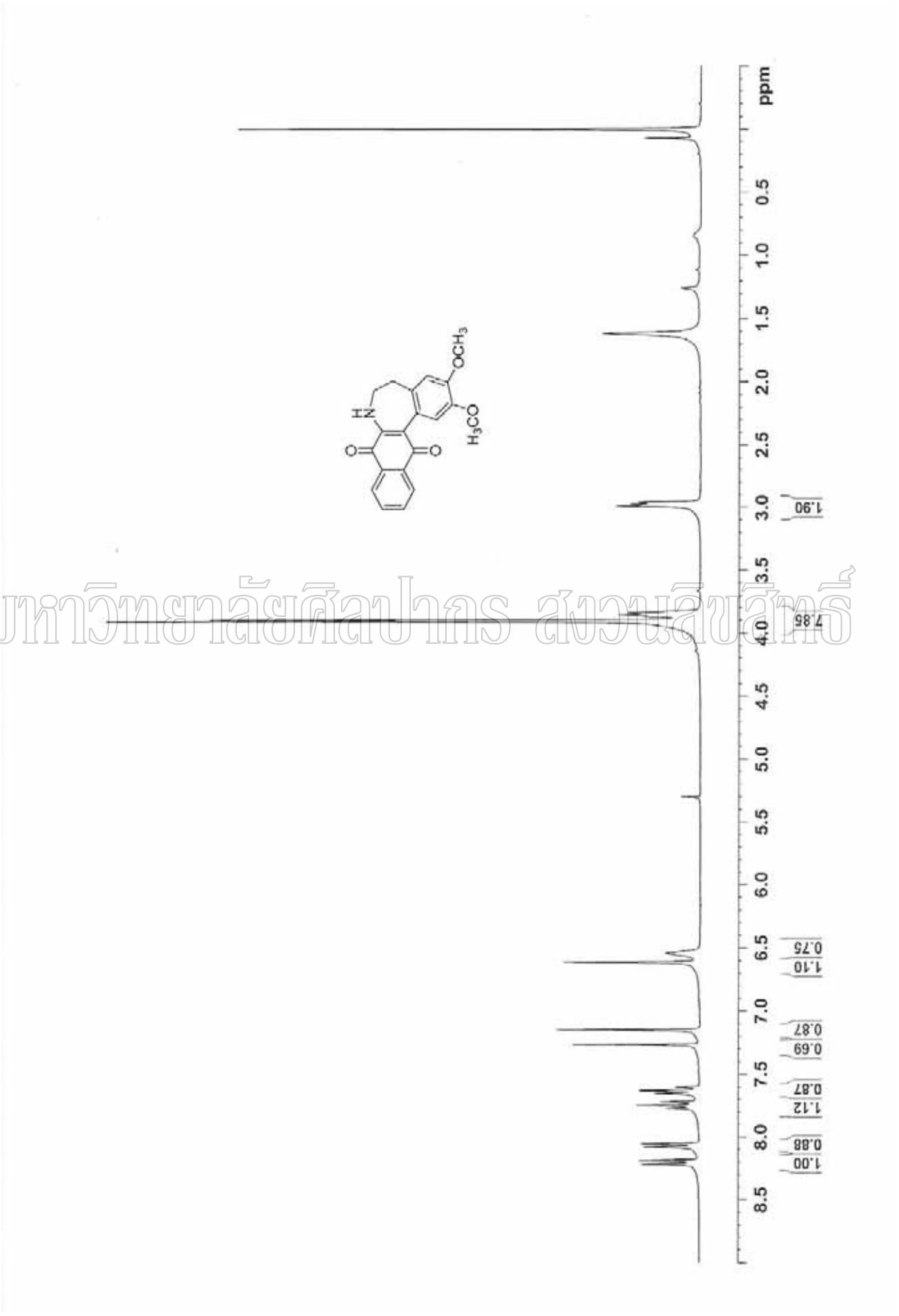
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์



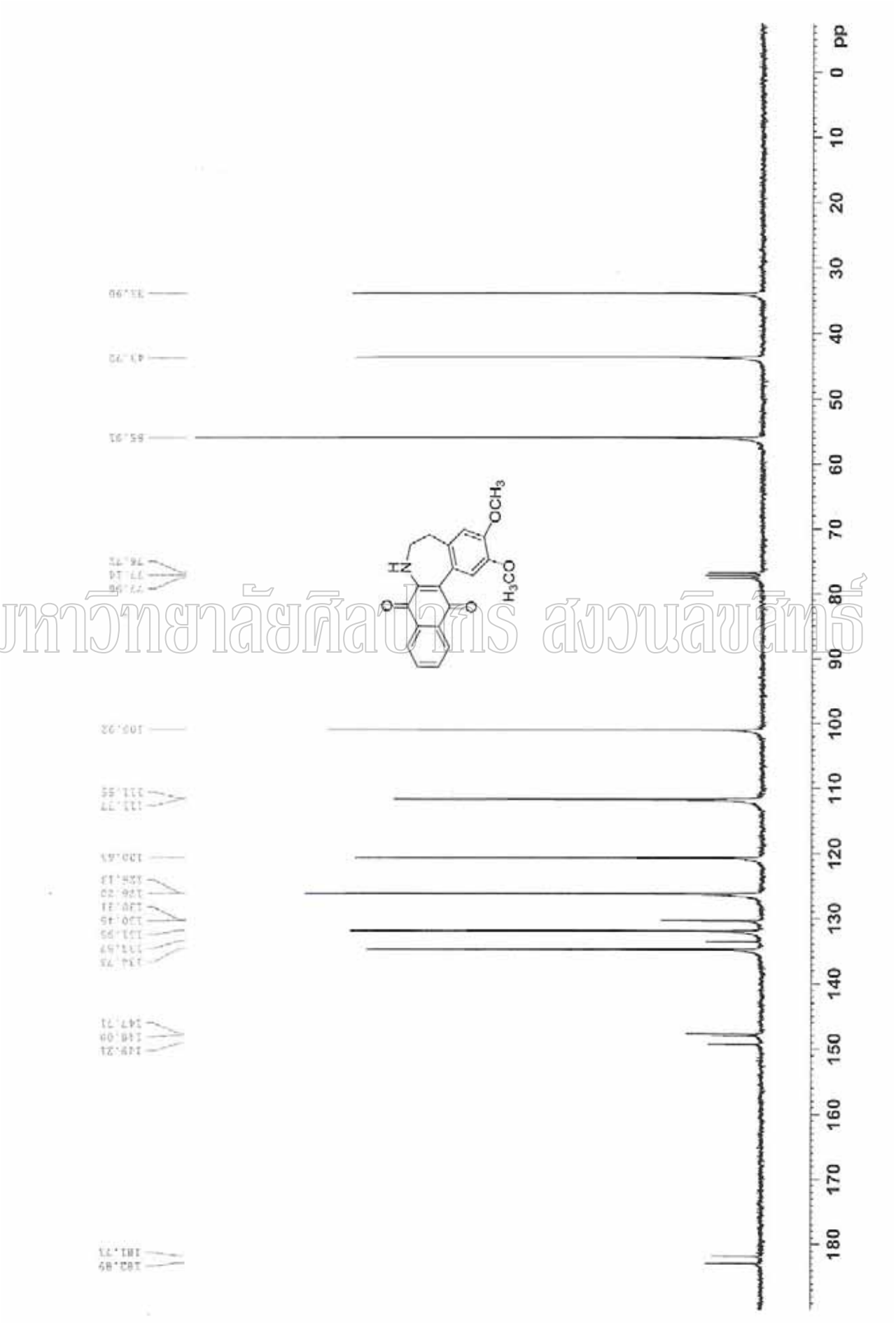
มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์



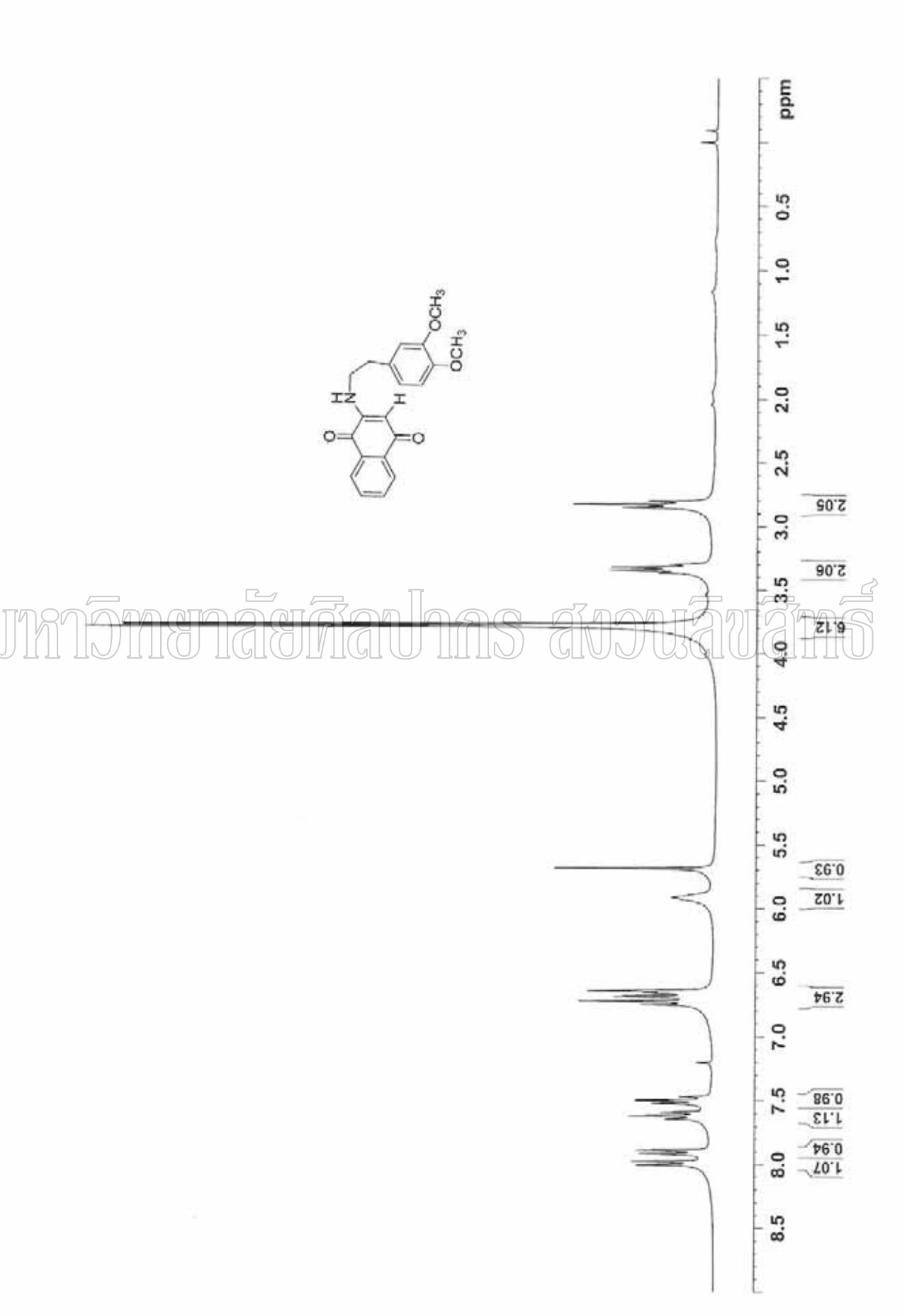
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์



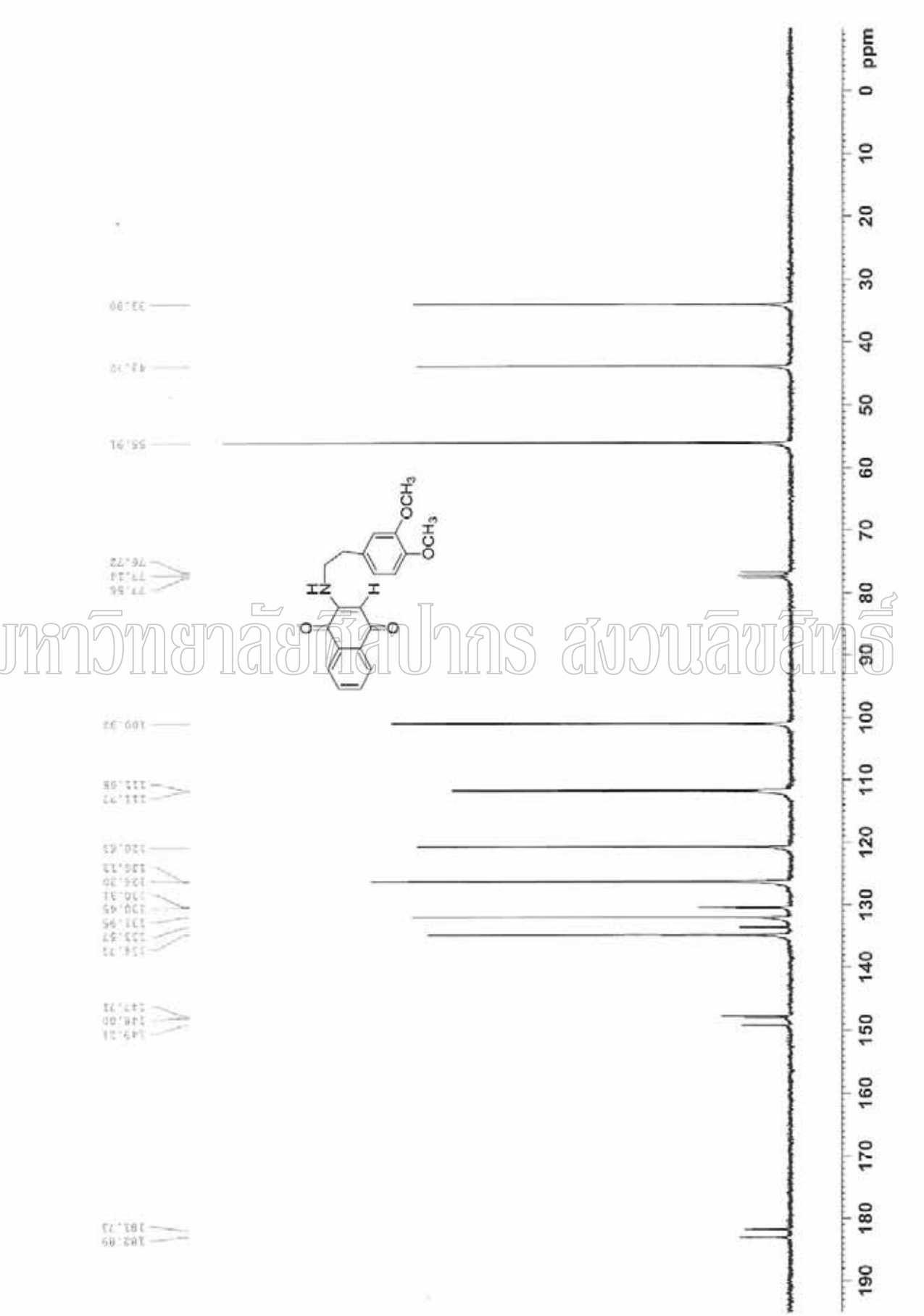
มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์



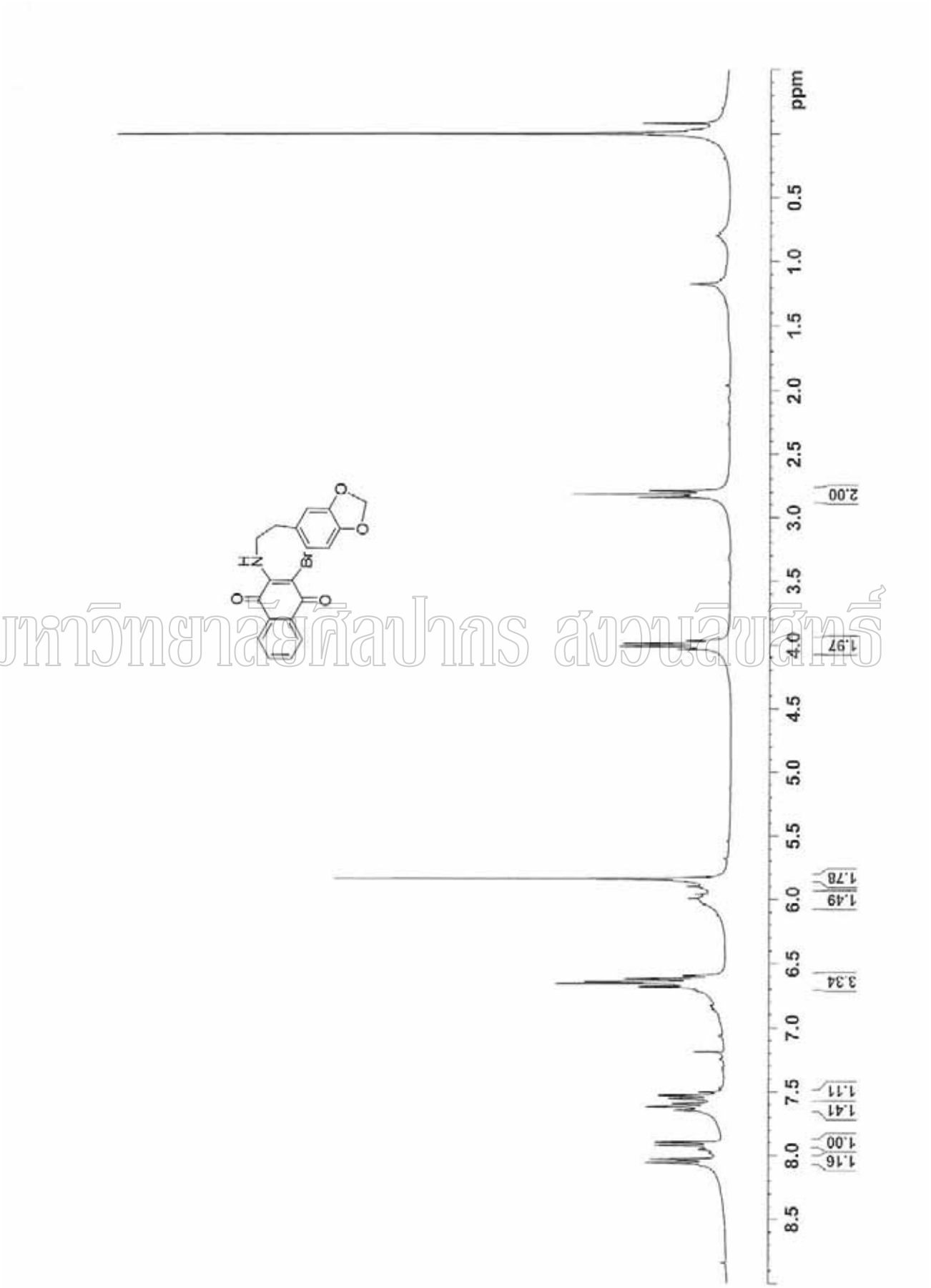
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์



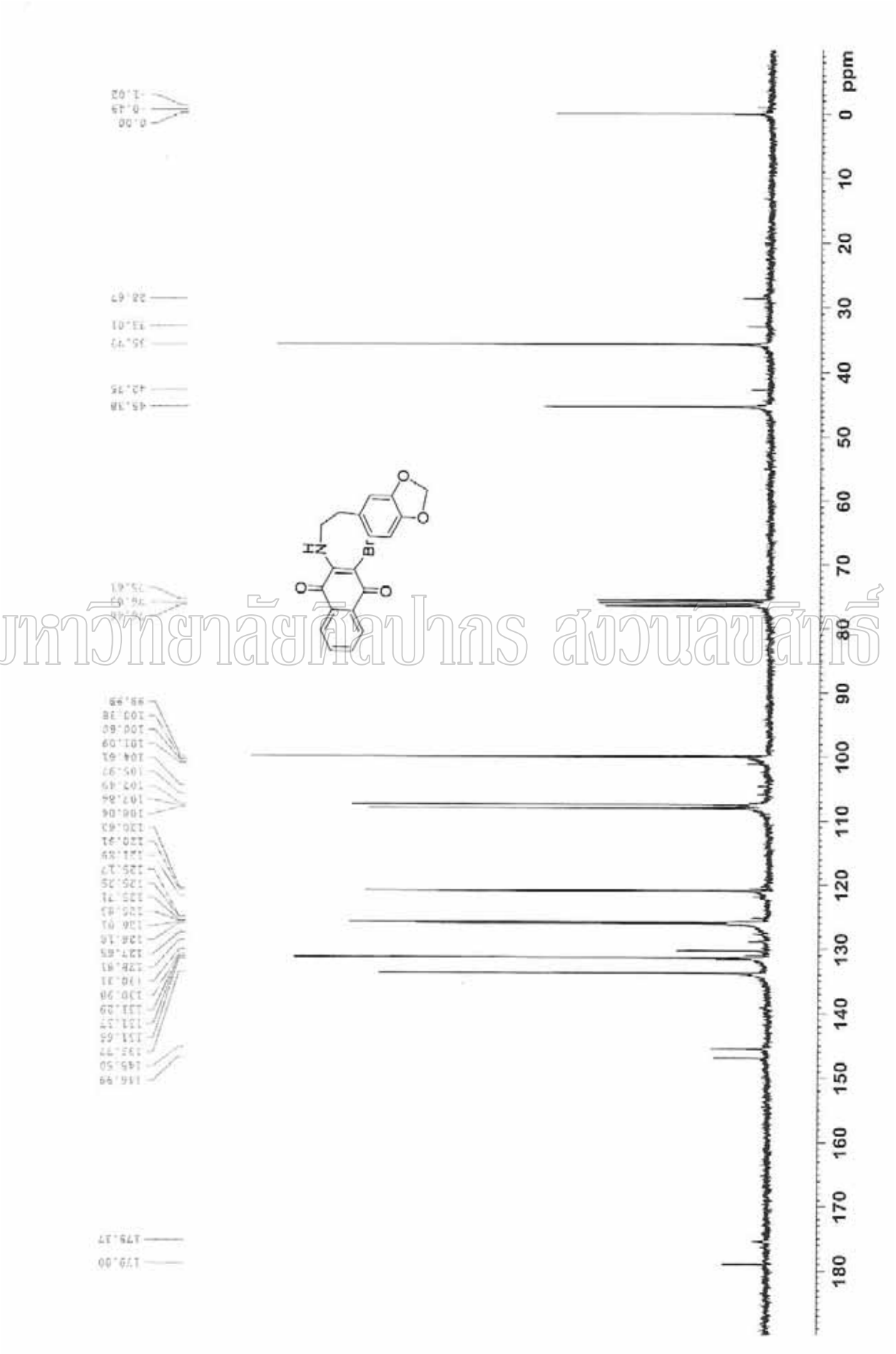
มหาวิทยาลัยศิลปากร ศูนย์วิทยทรัพยากร



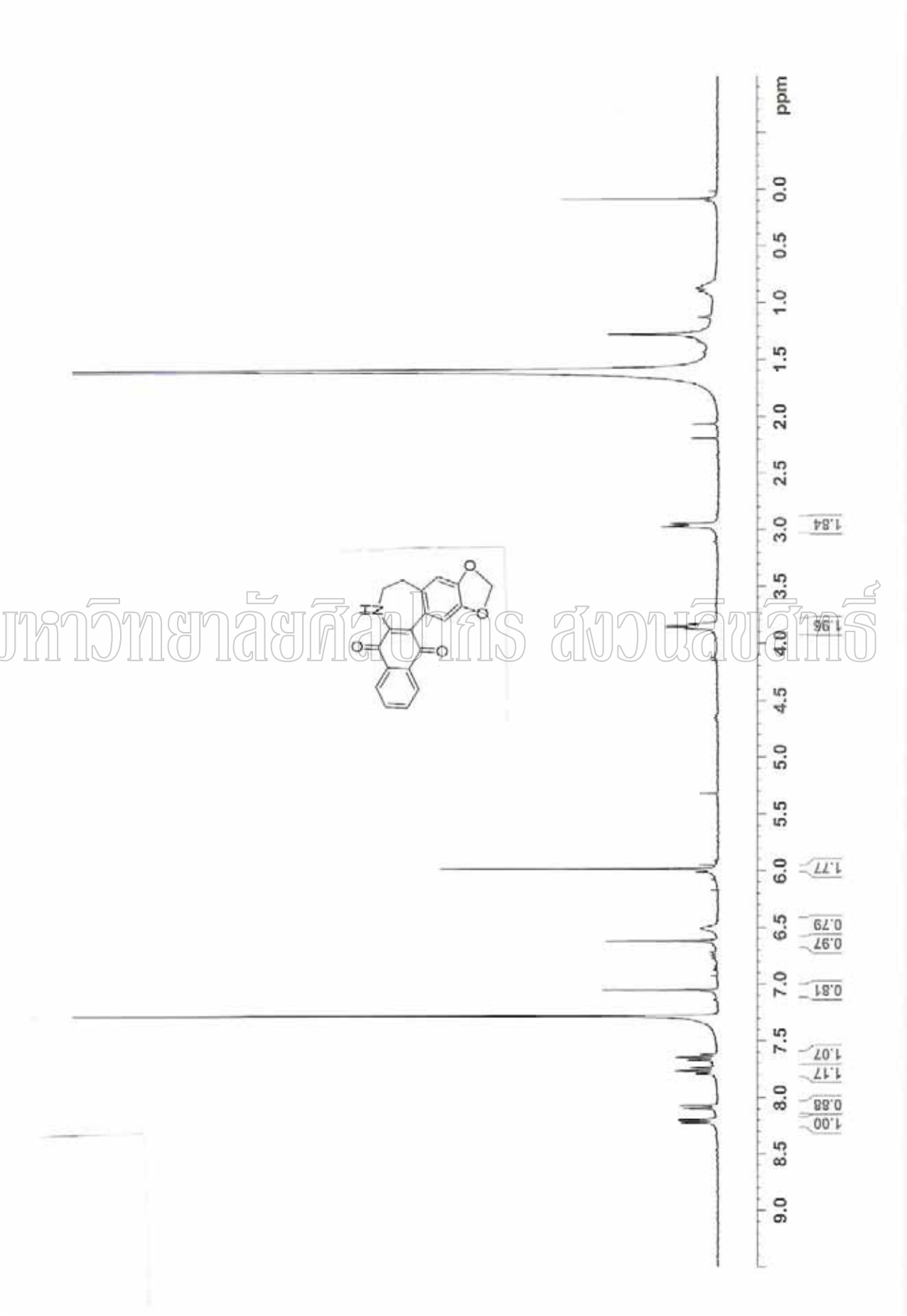
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์



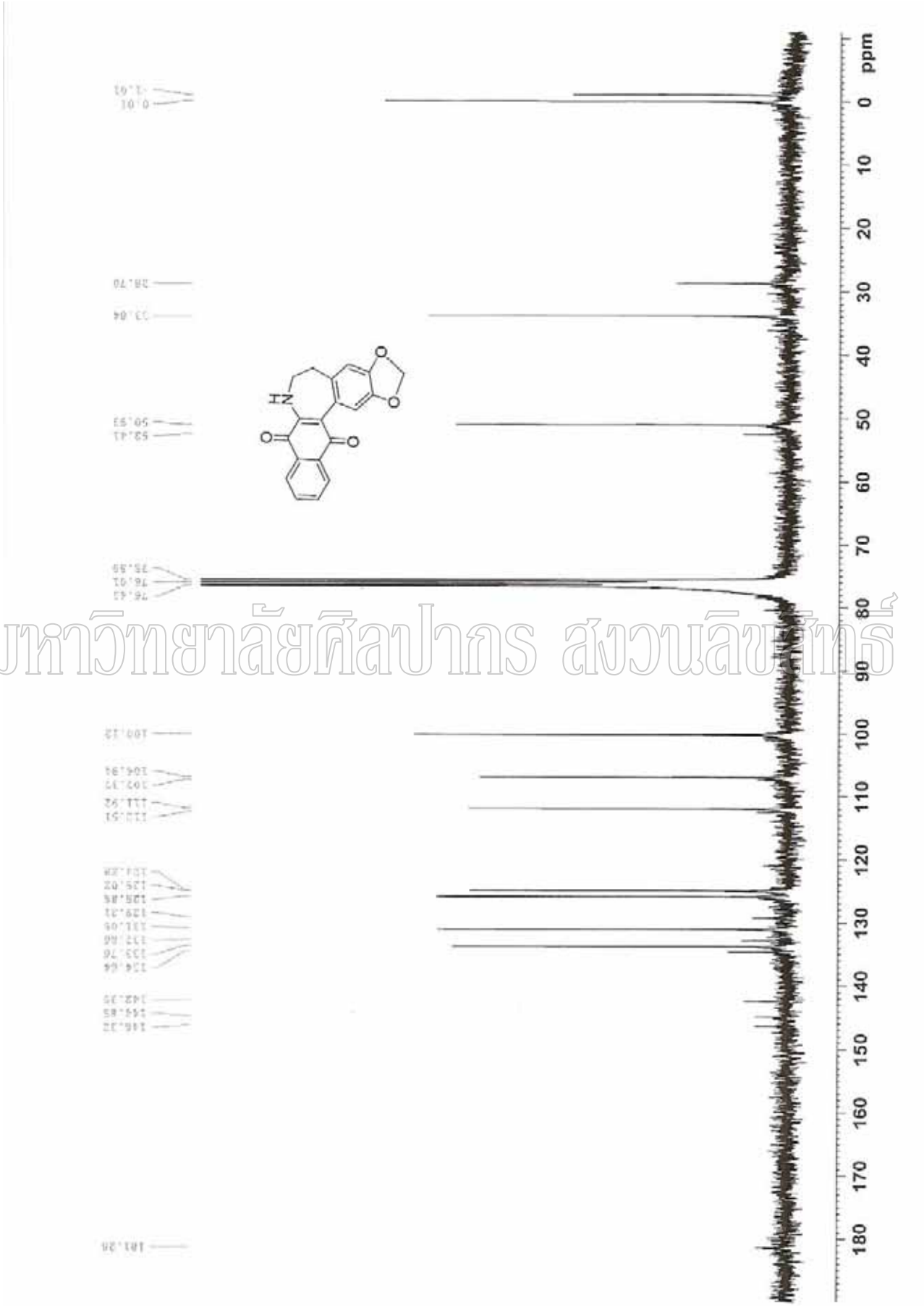
มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์



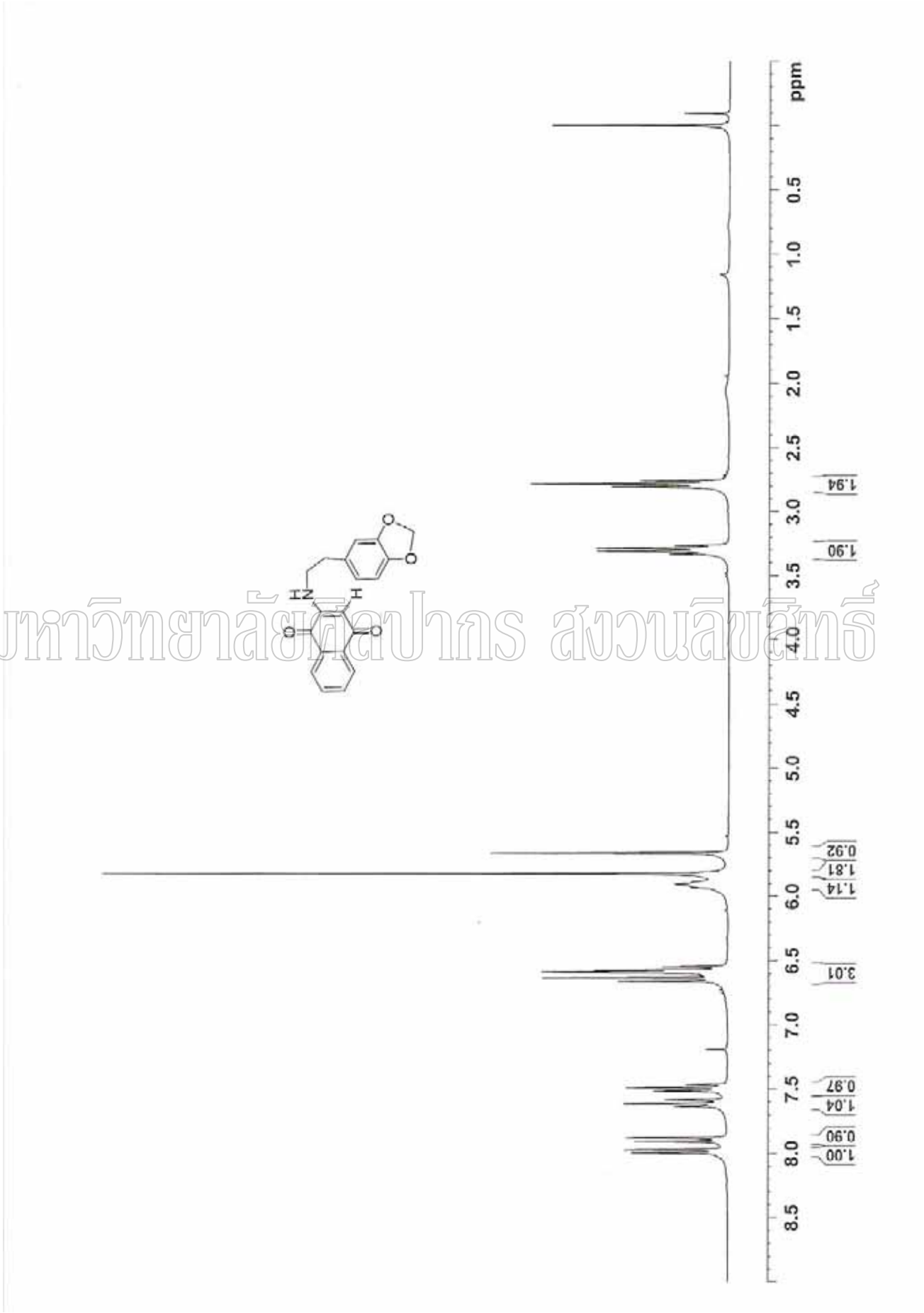
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์



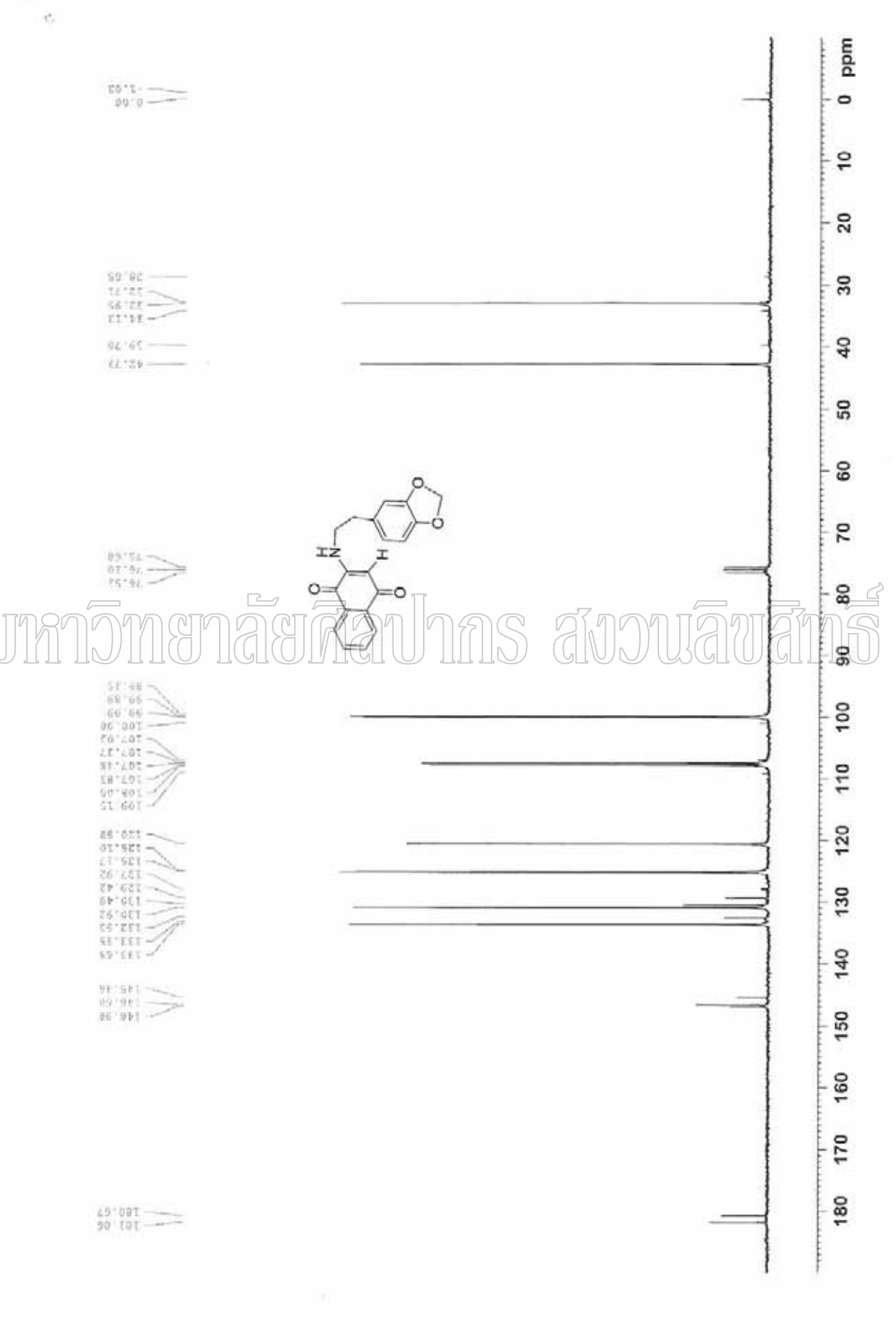
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์



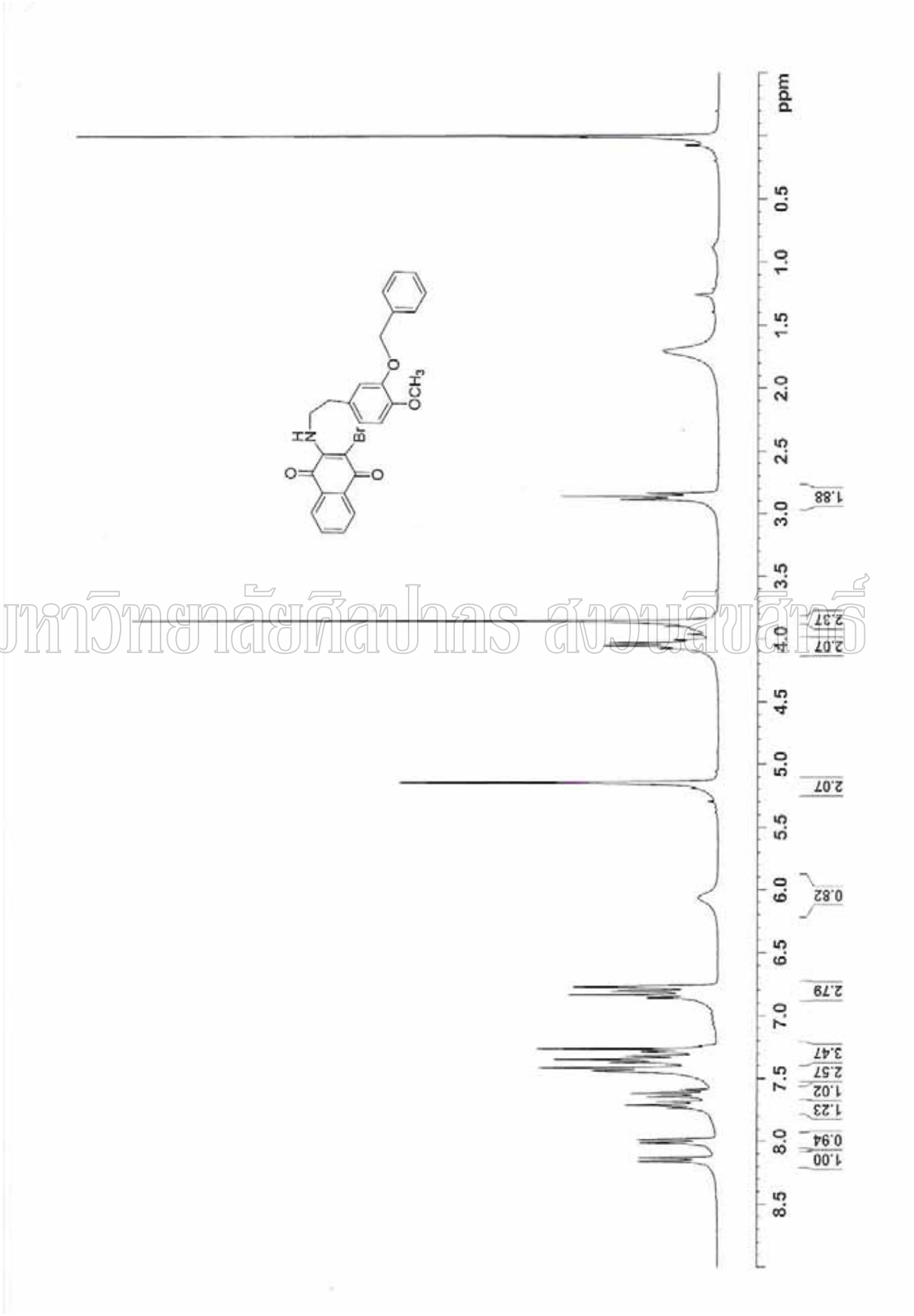
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์



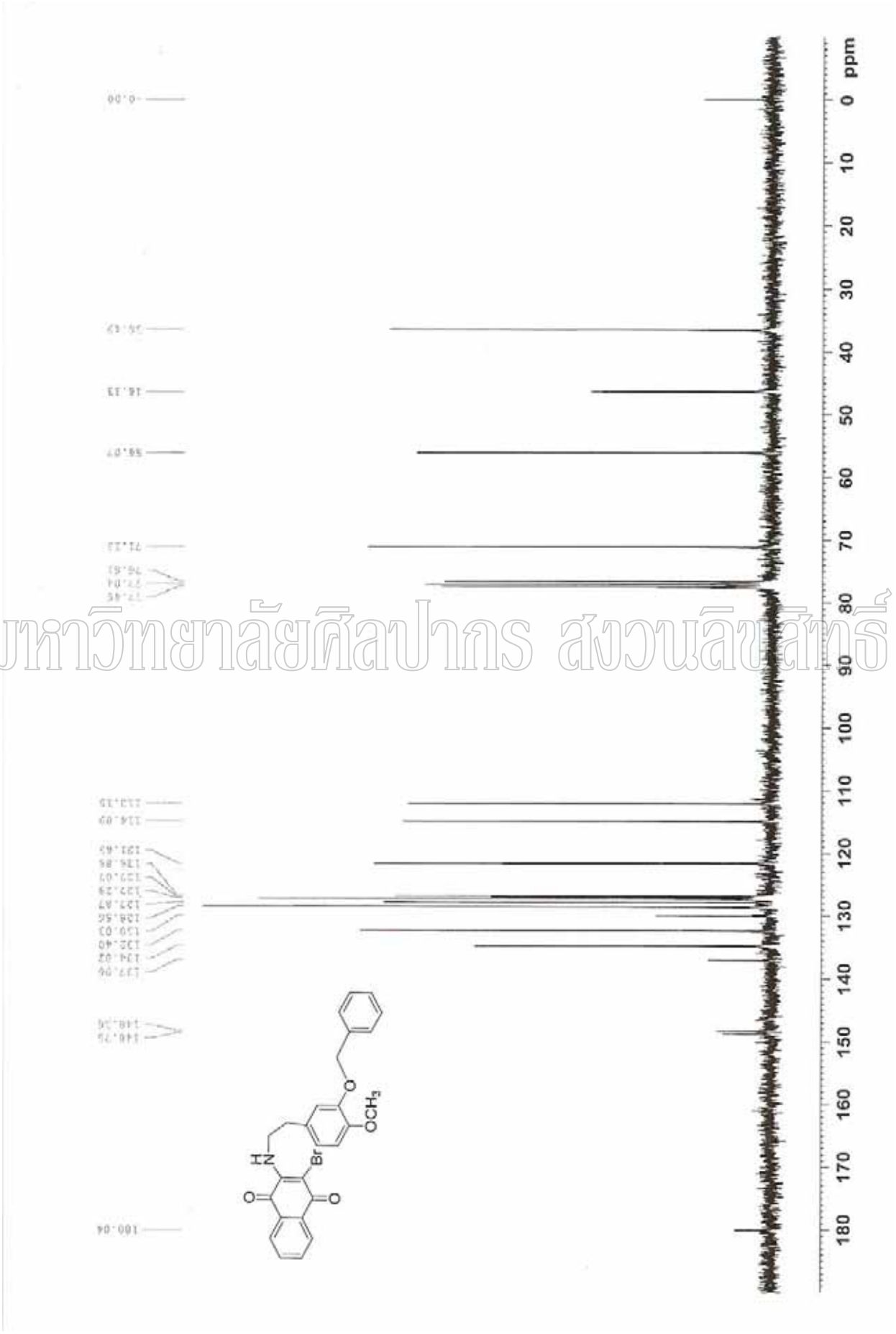
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์



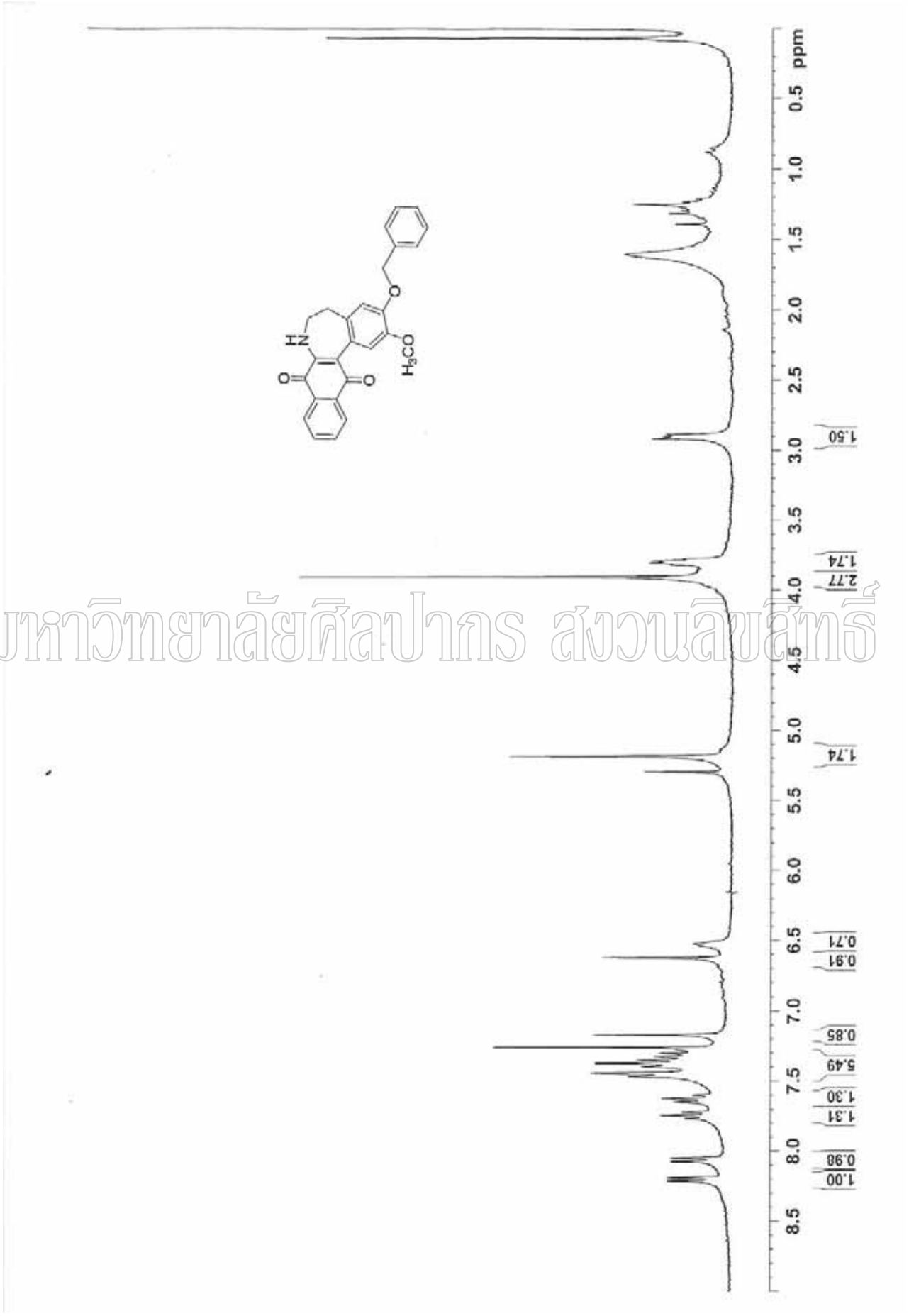
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์



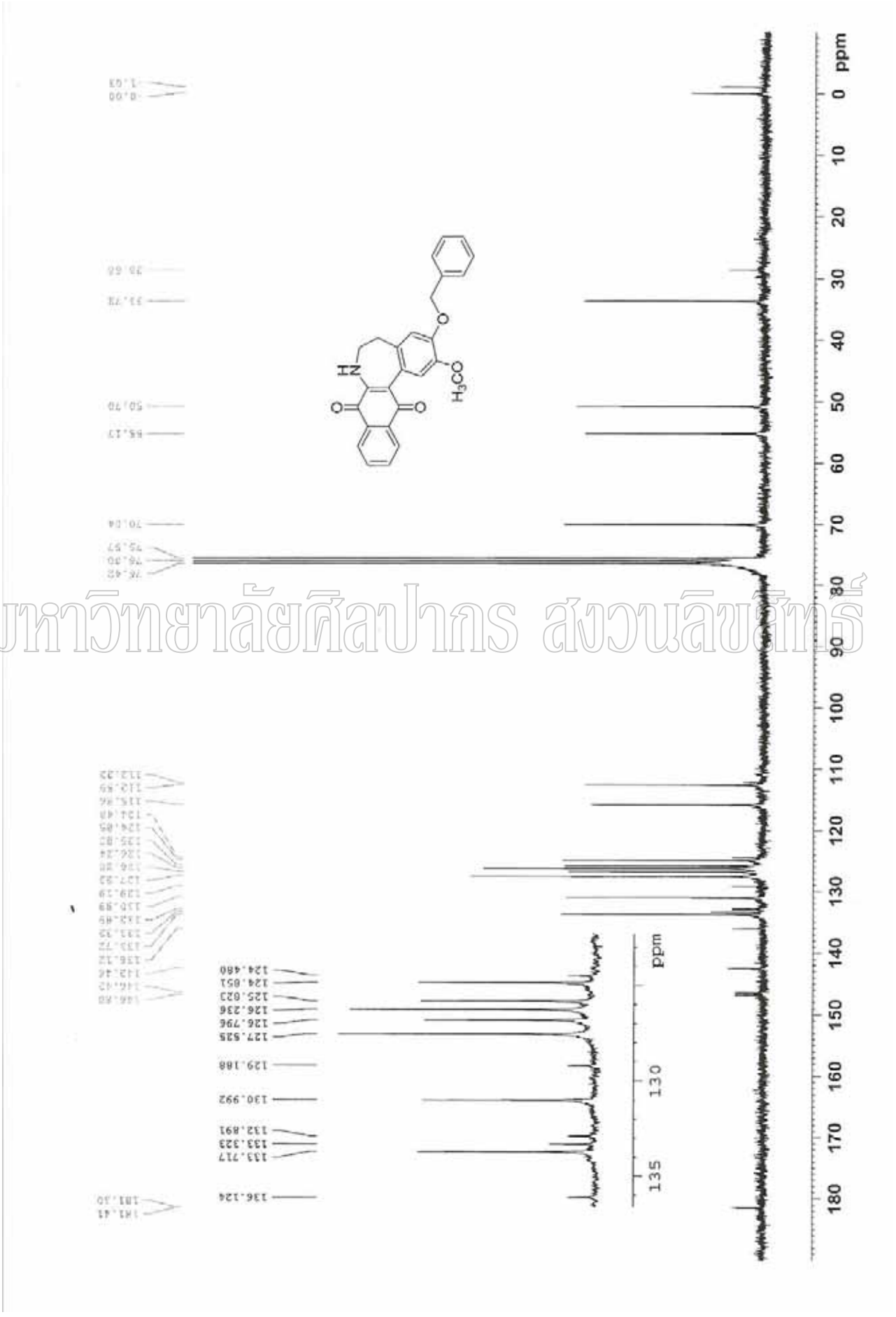
มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์



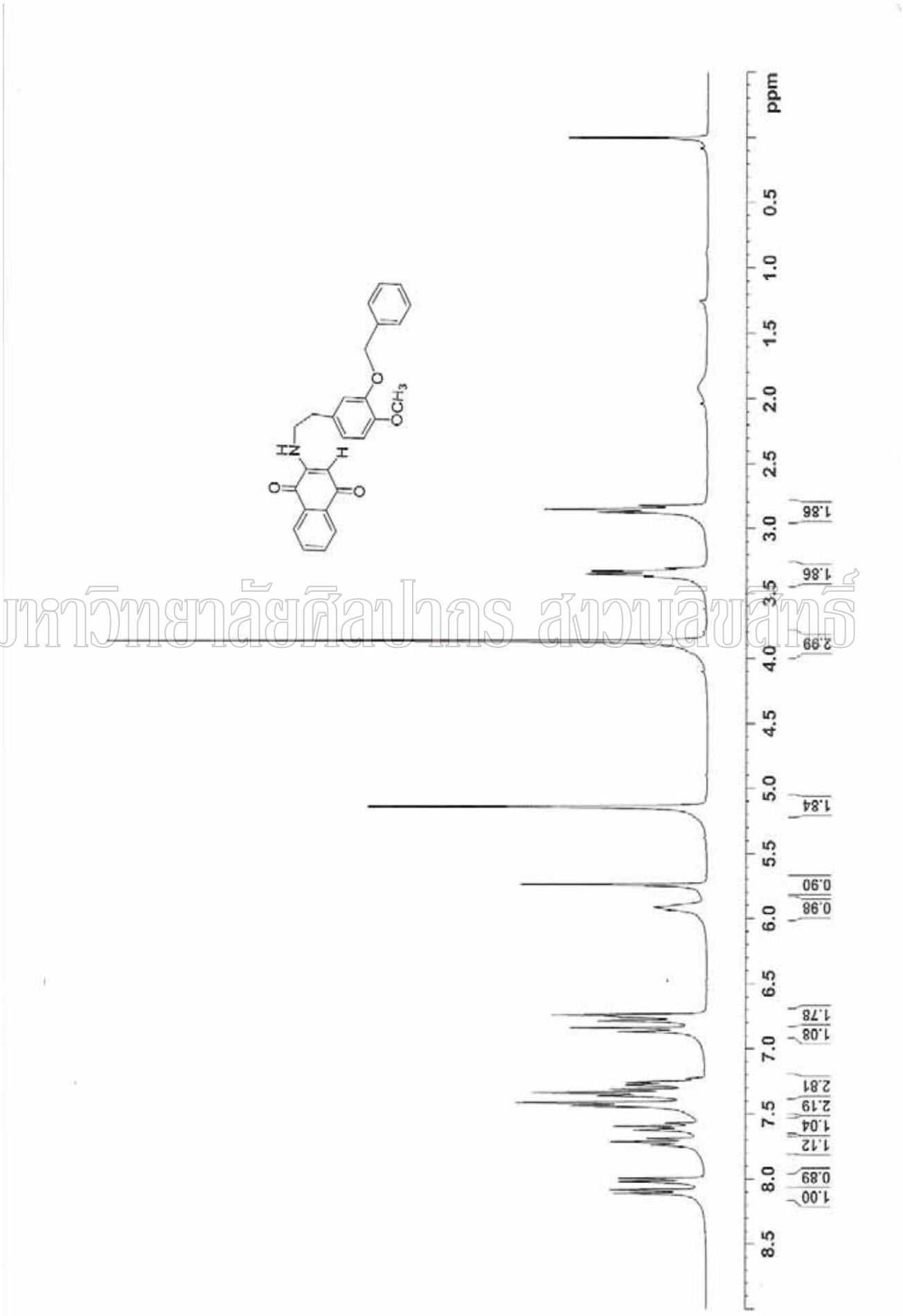
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์



มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์



มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์



มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

ภาคผนวก ค

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

วิธีการตรวจสอบฤทธิ์การยับยั้งเชื้อแบคทีเรียของสาร naphthoquinone

สิ่งที่ควรรู้

- Nutrient broth เรียกย่อๆว่า NB คือ อาหารเลี้ยงเชื้อชนิดที่เป็นของเหลว
- Nutrient agar เรียกย่อๆว่า NA คือ อาหารเลี้ยงเชื่อที่นำเอา Nutrient broth มาผสม agar ลงไป ตามต้องการ โดยจะเติมลงไปเป็นเปอร์เซ็น เช่น 1% NA , 1.5% NA เป็นต้น

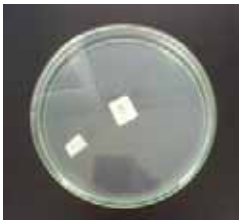
วัสดุอุปกรณ์

- Nutrient broth (NB)
- 1% Nutrient agar(1% NA)
- 1.5% Nutrient agar (1.5% NA)
- เชื้อแบคทีเรียที่ต้องการทดสอบ ได้แก่
    - Bacillus Cereus
    - Staphylococcus aureus
    - Micrococcus luteus
    - Salmonella
    - Escherichia coli
- สารประกอบวงวิวิธพันธ์เจ็ดเหลี่ยมของแนพโทควิโนนที่สังเคราะห์ได้ 10 ตัว
- Paper disk (บรรจุสารได้ปริมาณ 50 μl)
- $CHCl_3$, 50% $CHCl_3$: EtOH

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

วิธีตรวจสอบ

1. นำอุปกรณ์ทุกชิ้นที่จะใช้ไปอบฆ่าเชื้อที่อุณหภูมิ 120 ˚C
2. นำอาหาร 1.5% NA มาเทลง pad รอให้แข็ง โดยทำทั้งหมดจำนวน 52 pad



3. เขี่ยเชื้อจุลินทรีย์ที่ต้องการทดสอบจาก stock มาเลี้ยงในอาหาร 1.5% NA ที่เทเตรียมไว้ ชนิดละ 1 pad รวมเป็น 5 pad เพราะเราทดสอบเชื้อแบคทีเรีย 5 ชนิด
4. บ่มเชื้อในข้อ 3 เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 37 ˚C

มหาวิทยาลัยศิลปากร ลิขสิทธิ์

Bacillus Cereus *Staphylococcus aureus*

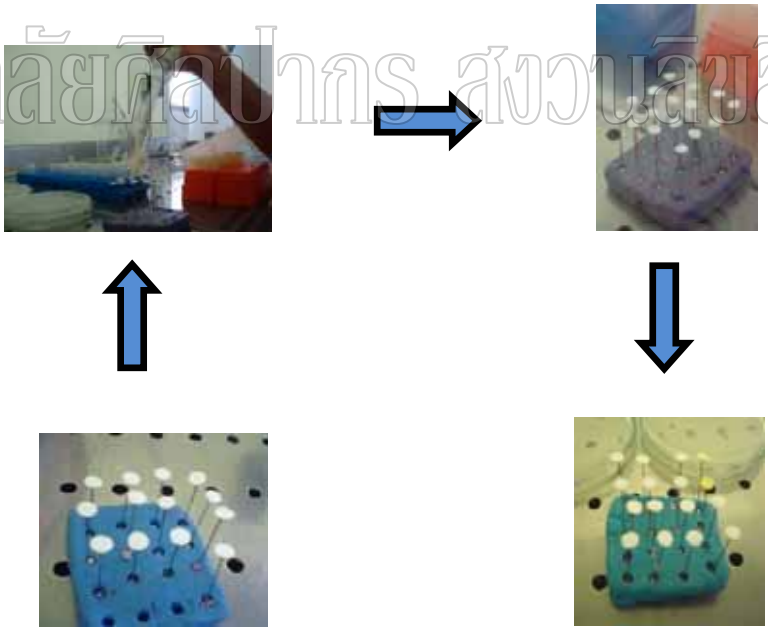
5. นำ NB มาใส่หลอดทดลองเตรียมเอาไว้หลอดละ 8 ml จำนวน 5 หลอด และ 1% NA หลอดละ 9.9 ml จำนวน 52 หลอด แล้วนำไปอบฆ่าเชื้อโรคที่อุณหภูมิ 120 ˚C แล้วนำไปเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 5 ˚C เพื่อเก็บใช้ในขั้นต่อไป
6. เขี่ยเชื้อแบคทีเรียบน pad ที่เลี้ยงไว้ในข้อ 4 ลงใน NB ที่เตรียมไว้ในข้อ 5 นำไปบ่มที่อุณหภูมิ 37˚C อีก 24 ชั่วโมง จะสังเกตได้ว่าเชื้อเจริญหรือโดยดูจากการที่ NB จะเปลี่ยนจากใสๆ เป็นขุ่นๆ นั่นก็แสดงว่าเชื้อได้เจริญเติบโตขึ้นมาแล้ว สามารถนำไปทำการตรวจสอบในขั้นต่อไปได้

ก่อนบ่ม **หลังบ่ม**

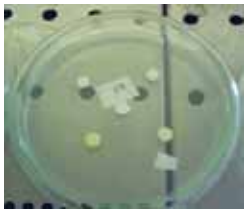
7. เจือจางสาร naphthoquinone แต่ละชนิดเป็นความเข้มข้นต่างๆ ดังนี้ 1000, 500,250, 100 μg/ml โดยใช้ $CHCl_3$ บริสุทธิ์เป็นตัวทำละลาย

8. ใช้ micropipette ดูดสารที่เตรียมไว้ ความเข้มข้นต่างๆ หยดลง peper disk แผ่นละ 50 μl และ ดูด $CHCl_3$ อย่างเดียวหยดไว้ด้วย เพื่อเอาไว้เทียบกันเพื่อแสดง ethanol มีผลในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียหรือไม่ ทิ้งไว้ให้แห้งสนิท

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

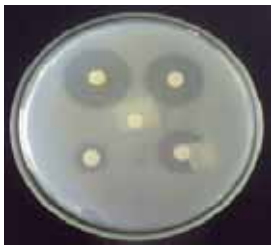


9. นำ peper disk ที่หยดสารแล้ว มาเรียงบน pad โดยภายใน 1 pad จะประกอบด้วย ใน naphthoquinone 1 ตัว แต่ทั้ง 4 ความเข้มข้น และ $CHCl_3$ บริสุทธิ์ที่ใช้เป็นตัวทำละลายอีก 1 ตัว รวมเป็น peper disk ทั้งหมด 5 แผ่น ดังภาพด้านล่างนี้



10. นำ 1% NA ที่เตรียมไว้ในข้อ 5 มาต้มให้ละลายก่อน แล้วนำมาอุ่นไว้ในอ่างน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 55˚C เพื่อรอที่จะนำไปผสมกับเชื้อในขั้นต่อไป แต่ที่ต้องทำให้ อุณหภูมิลดลงเหลือ 55 ˚C เพราะถ้าสูงกว่านี้จะทำให้เชื้อตายได้ แต่ถ้าน้อยกว่านี้ก็จะทำให้ NA แข็งตัวได้ ดังนั้นจึงต้องควบคุมอุณหภูมิให้เหมาะสม
11. ดูดเชื้อแบคทีเรียที่เลี้ยงไว้ใน NB ในข้อ 6 มา 100 µl มาผสมกับ 1% NA ในข้อ 10 แล้วเทลงไปบน peper disk ที่เรียงไว้ในข้อ 9 ตั้งทิ้งไว้ให้แห้ง
12. นำไปบ่มที่อุณหภูมิ 37 ˚C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง
13. เก็บผลการทดลองดูว่า สารเราสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียได้หรือไม่ ถ้ายับยั้งได้ที่บริเวณรอบๆ peper disk ของสารตัวนั้น จะเกิดเป็นวงดังภาพด้านล่างนี้ เรียกว่า inhibition zone

มหาวิทยาลัยศิลปากร ศูนย์วิทยทรัพยากร



ประวัติผู้วิจัย

ชื่อ นางสาวเกษศิรินทร์ เอกสินิทธ์กุล

ที่อยู่ 77/1 หมู่ 8 ตำบลบ้านแพ้ว อำเภอบ้านแพ้ว
จังหวัดสมุทรสาคร 74120

ประวัติการศึกษา

2006 สำเร็จการศึกษาปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต
วิชาเอกเคมี จากมหาวิทยาลัยศิลปากร

2008 สำเร็จการศึกษาปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเคมีอินทรีย์ บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์