

สำนักหอสมุด

อภิธานการ

# รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

## โครงการ การสังเคราะห์ยูนอลและอนุพันธ์

โดย จตุรงค์ สุภาพพร้อม และคณะ

สำนักหอสมุด มหาวิทยาลัยขอนแก่น

วันลงทะเบียน..... 8 มิ.ย. 2011.....

เลขทะเบียน..... 5676299.....

เลขเรียกหนังสือ.....

เดือน ปี ที่เสร็จโครงการ กุมภาพันธ์ 2552

# รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

## โครงการ การสังเคราะห์ยูจีนอลและอนุพันธ์

คณะผู้วิจัย

สังกัด

1. จตุรงค์ สุภาพพร้อม ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
2. ประดิษฐ์ ปิงกัน ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
3. ฐิติพงษ์ คำเคน สำนักวิชาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี สาขาเคมี มหาวิทยาลัยนเรศวร พะเยา

สนับสนุนโดย คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยเรื่องการสังเคราะห์ยีนโคลและอนุพันธ์ สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความร่วมมือและช่วยเหลือจากหลายฝ่าย ขอขอบคุณคณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ที่ได้ให้ทุนสนับสนุนโครงการวิจัยนี้ ตามโครงการวิจัยทุนรายได้คณะวิทยาศาสตร์ ประจำปี 2551 ขอขอบคุณคณะผู้วิจัย ทั้งจากภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร และสำนักวิชาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี สาขาเคมี มหาวิทยาลัยนเรศวร พะเยา โดยเฉพาะอย่างยิ่ง นายประดิษฐ์ ปิงกัน และนายรัฐติพงษ์ คำเคน นิสิตระดับปริญญาตรี ชั้นปีที่ 4 ที่ได้ช่วยดำเนินการวิจัยนี้ด้วยความวิริยะอุตสาหะเป็นอย่างยิ่ง รวมทั้งนิสิตปริญญาตรีชั้นปีที่ 3 ที่ได้มาช่วยเหลืองานวิจัยมากบ้างน้อยบ้างตามแต่โอกาสและเวลา ได้แก่ นางสาวกุสุมา รอดภัย นางสาวพัชรี เสงี่ยม นางสาววนิส ปันรัมย์ และนางสาวมยุรี เพ็งจันทร์ งานวิจัยคงจะดำเนินไปอย่างล่าช้าถ้าหากไม่ได้รับความช่วยเหลือต่างๆ จากนิสิตเหล่านี้ ขอขอบคุณ รศ.ดร. อธิยุทธ วิไลวัลย์ ดร. อุทัย วิชัย ดร. อนุสรณ์ วรสิงห์ และผศ.ดร. เมธา รัตนกรพิทักษ์ ที่เอื้อเฟื้ออุปกรณ์และสารเคมีบางชนิด และคำแนะนำที่มีประโยชน์ต่องานวิจัย รวมทั้งบุคคลอีกหลายท่านที่ไม่ได้เอ่ยนามไว้ในที่นี้ สุดท้ายนี้ขอขอบคุณภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ที่ได้เอื้อเฟื้อเวลาในการทำวิจัย สถานที่ เครื่องมือวิทยาศาสตร์ อุปกรณ์และสารเคมี และสาธารณูปโภคต่างๆ ที่จำเป็น

## บทคัดย่อ

โครงการวิจัยนี้เป็นการศึกษาแนวทางการสังเคราะห์ยูจีนอล (4-allyl-2-methoxyphenol) ซึ่งเป็นน้ำมันหอมระเหยที่เป็นองค์ประกอบหลักในน้ำมันกานพลู และมีรายงานว่าสามารถใช้เป็นยาชาเฉพาะที่หรือยาสลบในสัตว์น้ำได้ แนวทางการสังเคราะห์เริ่มจากปฏิกิริยาแอลดีเลชันที่คาร์บอนอะตอมของกวาเอคอลล โดยทำปฏิกิริยากับแอลดีลโบรไมด์ และโพแทสเซียมคาร์บอเนต ในอะซิโตนหรือไดเมทิลฟอร์มาไมด์ ที่ 50 องศาเซลเซียส พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ที่มีการเติมหมู่แอลดีลที่ออกซิเจนอะตอมของกวาเอคอลล ร้อยละ 88.9 และ 27.6 ตามลำดับ หลังจากนั้นจึงนำผลิตภัณฑ์ที่ได้มาให้ความร้อนที่ 180 องศาเซลเซียส ในไดเมทิลฟอร์มาไมด์ เพื่อให้เกิดปฏิกิริยา [3,3]-ซิกมาโทรปิก แบบไคลเซน พบว่าเกิดผลิตภัณฑ์ที่เกิดการจัดเรียงตัวใหม่ผ่านปฏิกิริยา [3,3]-ซิกมาโทรปิก แบบไคลเซนที่ตำแหน่งออร์โทเพียงร้อยละ 0.04 เท่านั้น และเมื่อทำปฏิกิริยากับไซเดียมไฮดรอกไซด์น้ำ ที่อุณหภูมิห้อง พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการร้อยละ 20

คำสำคัญ: ยูจีนอล ปฏิกิริยาแอลดีเลชัน ปฏิกิริยาไคลเซน

E-mail Address: [chaturongs@nu.ac.th](mailto:chaturongs@nu.ac.th)



## Abstract

Eugenol is an essential oil extracted from clove (*Eugenia caryophyllus* Bullock & Harrison MYRTACEAE) which performs the local anesthetic properties in aquatic animals. Synthetic route of eugenol were studied *via* allylation reaction of guaiacol with allyl bromide and potassium carbonate in acetone or dimethylformamide at 50°C which provided percent yield of O-allylation product 88.9% and 27.6% respectively. The O-allylation product was further reacted [3,3]-sigmatropic reaction as known as Claisen rearrangement by heated around 180 °C in dimethylformamide to give the rearrangement product in ortho-position only 0.04%. When the same reaction proceeds with aqueous NaOH at RT, the desire product obtained 20% yield.

Keyword: Eugenol, allylation reaction, Claisen rearrangement

E-mail Address: [chaturongs@nu.ac.th](mailto:chaturongs@nu.ac.th)



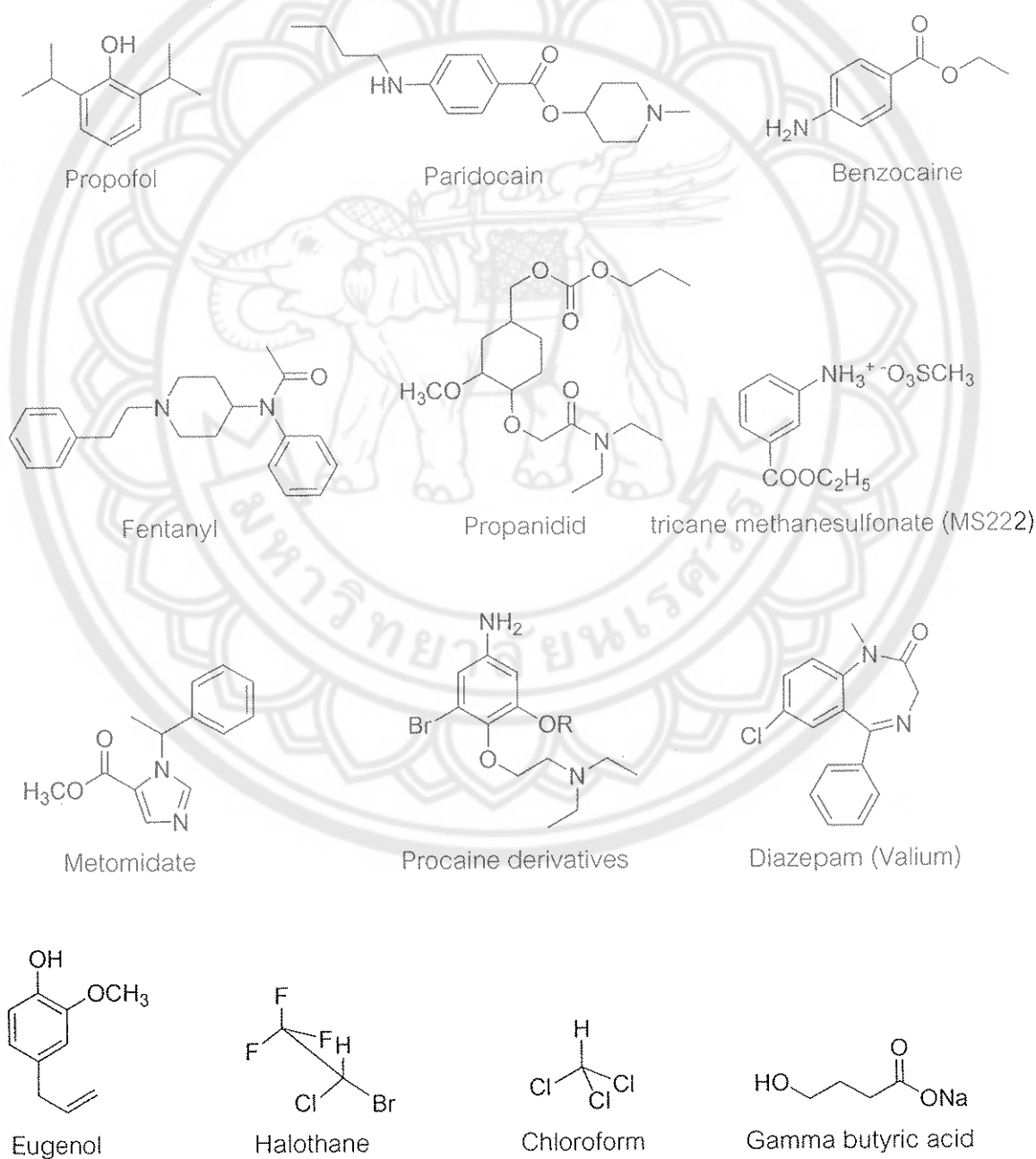
# บทที่ 1

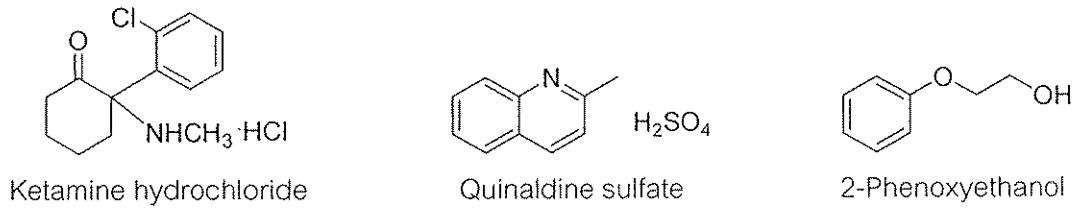
## บทนำ

### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา

อุตสาหกรรมการส่งออกสัตว์น้ำ ไม่ว่าจะเป็นกุ้งสด ปลาสด สัตว์น้ำประเภทคริสต์เตีย ปลาสวยงาม หรือพันธุ์ปลาต่างๆ นับเป็นอุตสาหกรรมหนึ่งที่มีความสำคัญ โดยข้อมูลจากศูนย์เทคโนโลยีสารสนเทศและการสื่อสาร โดยความร่วมมือจากกรมศุลกากร ได้รายงานมูลค่าการส่งออกสินค้าสำคัญในปี 2551 ได้แก่ ปลาสด แช่เย็น แช่แข็ง 8,953 ล้านบาท กุ้งสด แช่เย็น แช่แข็ง 42,755 ล้านบาท ปลาหมึกสด แช่เย็น แช่แข็ง 12,531 ล้านบาท สัตว์น้ำประเภทคริสต์เตีย 3420 ล้านบาท ปลามีชีวิตและพันธุ์ปลา 894 ล้านบาท [1] การส่งออกดังกล่าวในเชิงพาณิชย์ต้องคำนึงถึงคุณภาพของสินค้าทั้งในด้านกายภาพและชีวภาพ เพื่อตอบสนองความต้องการของผู้บริโภค เช่น สภาพความสดใหม่ของสินค้าปลอดจากโรคและสารปนเปื้อน มีคุณภาพผ่านมาตรฐานที่ประเทศคู่ค้ากำหนด ในปัจจุบัน การส่งออกสัตว์น้ำมีชีวิตและพันธุ์ปลาสวยงามหรือปลาหายาก ไม่ว่าจะเป็นเพื่อการบริโภค หรือเพื่อการเพาะเลี้ยง เป็นทางเลือกหนึ่งที่ได้รับคามนิยมเพิ่มมากขึ้น ในกรณีเพื่อการบริโภค เชื่อว่าสัตว์น้ำมีชีวิตจะสามารถรักษาคุณภาพความสดและโภชนาการของสินค้า และมีรสชาติดีกว่าสินค้าแช่เย็น แช่แข็ง อย่างไรก็ตาม ด้วยกระบวนการต่างๆ เช่น การคัดเลือกคุณภาพ การให้วัคซีนหรือยาบางชนิด รวมทั้งกระบวนการขนส่ง อาจทำให้เกิดภาวะเครียดอันไม่พึงประสงค์ขึ้นในสัตว์น้ำได้ ซึ่งมีผลทำให้สัตว์ดังกล่าว ไม่มีชีวิตชีวา อ่อนแอ มีความต้านทานโรคต่ำลง จนกระทั่งเจ็บป่วยและเสียชีวิตได้ แนวทางในการแก้ไขแนวทางหนึ่งคือการใช้สารที่ออกฤทธิ์เป็นสารบรรเทาความเจ็บปวด ยาชาหรือยาสลบ เพื่อลดสภาวะเครียดให้ลดน้อยลงในระหว่างกระบวนการขนส่ง ตัวอย่างสารประเภทนี้บางชนิด ได้แก่ tricaine methanesulfonate (Finquel หรือ MS222), metomidate, benzocaine, ketamine hydrochloride, quinaldine sulfate, propanidid, phenoxyethanol และ clove oil ถูกนำมาใช้เป็นยาชาหรือยาสลบในสัตว์น้ำบางชนิด เช่น ปลาเรนโบว์เทราท์ (rainbow trout) [2], ปลาแซลมอนแอตแลนติก (atlantic salmon) [3], ปลาซิลเวอร์เพิร์ช (silver perch) [4], ปลาไน (common carp) [5], ปลา fathead minnows [6], และปลาหมึก (common octopus) [7] เป็นต้น โดยเฉพาะ MS222 เป็นสารที่ผ่านการรับรองโดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (FDA) ส่วนสารชนิดอื่นๆ ที่ใช้นั้นยังไม่มีรายงานการรับรองดังกล่าว ในขณะที่ยูจีนอล (2-methoxy-4-(2-propenyl)phenol) นั้นเป็นน้ำมันหอมระเหยที่สกัดได้จากพืชธรรมชาติ เป็นองค์ประกอบหลักในน้ำมันที่สกัดได้จากดอกกานพลู (*Eugenia caryophyllus* Bullock & Harrison MYRTACEAE) ซึ่งมีรายงานว่ามฤกษีเป็นยาชาเฉพาะที่ (local anesthetic) [2-7]

ในตำรายาไทยใช้ดอกตูมแห้งแก้ปวดฟัน โดยใช้ดอก 5-8 ดอกแช่เหล้าเอาลำลีซุบอุดรูฟัน นอกจากนี้ยังใช้ผสมในยาอมบ้วนปาก ดับกลิ่นปาก [8] และได้รับการรายงานว่าเป็นสารที่มีความปลอดภัย (generally regarded as safe) [9] ดังนั้นผู้วิจัยจึงเห็นว่ายูจีนอลน่าจะเป็นทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจ ในการประยุกต์ใช้เป็นยาชาเฉพาะที่หรือยาสลบในสัตว์น้ำ เนื่องจากยูจีนอลเป็นสารสกัดจากธรรมชาติมีความปลอดภัยต่อมนุษย์และสัตว์ สามารถหาได้ง่ายในประเทศไทย และมีโครงสร้างที่ไม่ซับซ้อนจึงน่าจะทำการสังเคราะห์ยูจีนอล และอนุพันธ์ของมันได้ไม่ยากนัก โดยคาดว่าจะการปรับปรุงโครงสร้าง บางส่วนของยูจีนอลจะได้อนุพันธ์ที่มีผลต่อสมบัติการเป็นสารบรรเทาความเจ็บปวด ยาชาเฉพาะที่ หรือ ยาสลบต่อสัตว์น้ำที่ให้ประสิทธิภาพแตกต่างกัน





ภาพ 1 ตัวอย่างโครงสร้างของยาชาเฉพาะที่ หรือยาสลบบางชนิด

งานวิจัยนี้ได้ศึกษาการสังเคราะห์ยูจีนอล จากอนุพันธ์ของฟีนอล โดยทำปฏิกิริยากับแอลดีไฮด์ ในตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดต่างๆ โดยคาดว่าสารประเภทนี้ น่าจะสามารถนำไปใช้เป็นสารออกฤทธิ์เป็นยาเฉพาะที่ในอุตสาหกรรมการขนส่งสัตว์น้ำมีชีวิตได้ ซึ่งผลเบื้องต้นนี้สามารถนำไปต่อยอดในงานวิจัยเพื่อหาฤทธิ์ในการใช้เป็นยาชาหรือยาสลบในสัตว์น้ำต่อไป ถ้าได้ผลของการออกฤทธิ์ที่ยาวนานขึ้น ก็จะสามารถลดต้นทุนในการนำเข้ายาชาหรือยาสลบจากต่างประเทศ หรือผลิตเป็นสารสำคัญในเชิงพาณิชย์ต่อไปได้

## 1.2 ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับกานพลู [10]

กานพลู เป็นสมุนไพรที่มีกลิ่นหอมเฉพาะ เป็นพืชที่ชอบความชื้นสูง ขึ้นในป่าดงดิบ เป็นพืชประจำถิ่นของประเทศฟิลิปปินส์ ปัจจุบันประเทศแทนซาเนียเป็นผู้ผลิตกานพลูส่งออกมากที่สุดประมาณร้อยละ 80 ของปริมาณที่มีการใช้ในโลก ที่เหลือผลิตส่วนใหญ่จะได้จากอินโดนีเซีย ศรีลังกา บราซิล และอินเดียตะวันตก ส่วนที่ใช้เป็นยาของกานพลูที่นิยมกันมากคือดอกตูม มีการใช้ทั้งส่วนที่เป็นดอกตูมแห้งกับส่วนที่เป็นน้ำมันที่ได้จากการกลั่นดอกตูม มีบันทึกการใช้ดอกตูมของกานพลูเป็นยามาตั้งแต่ก่อนคริสต์ศักราชคือในสมัยราชวงศ์ฮั่น จักรพรรดิฉินจะอมดอกกานพลูไว้ในปากเพื่อดับกลิ่นปาก หมอจีนได้นำกานพลูมาใช้เป็นยาอย่างยาวนาน โดยใช้เป็นยาช่วยย่อย แก้ท้องเสีย แก้ไล่เลื้อน แก้กลากเกลื้อน และฮ่องกงฟุต เช่นเดียวกับหมออายุรเวทของอินเดีย ที่มีการใช้ดอกตูมของกานพลูมาอย่างยาวนานเช่นกัน โดยใช้ในโรคระบบทางเดินหายใจและช่วยย่อยอาหาร

ต่อมา กานพลูแพร่เข้าไปในยุโรป ประมาณคริสต์ศตวรรษที่ 4 ซึ่งขณะนั้นดอกกานพลูเป็นของมีค่าและหายากอย่างยิ่ง ให้เป็นส่วนประกอบในยารักษาโรคเกาต์ของหมอชาวเยอรมัน ความต้องการในดอกกานพลูและเครื่องเทศอื่นๆ ของเอเชียกระตุ้นให้เกิดยุคแห่งการสำรวจและค้นหาดินแดนนอกทวีปยุโรป

ในปี ค.ศ. 1512 มีชาวสเปนผู้หนึ่งนำกานพลูกลับมา หลังจากการสำรวจ จึงเกิดการใช้กานพลูกันอย่างแพร่หลายในยุโรป ซึ่งการใช้ไม่ต่างจากในจีนและอินเดียนัก คือมีการใช้กานพลูในการช่วยย่อย แก้



ท้องอืดท้องเฟ้อ แก้กลิ้นไล่อาเจียน แก้ก้องเสีย ทั้งยังใช้ในการช่วยแก้ไข รักษาอาการเป็นหมัน แก้กุด แก้กกลากเกลื้อน แก้มแผล แก้วปวดฟัน

ประมาณ คริสต์ศตวรรษที่ 19 กานพลูแพร่เข้าไปในอเมริกา มีการสั่งใช้ในหมู่หมอโฮมิโอพาธีเพื่อช่วยย่อยอาหารและผสมลงไปในการผสมเพื่อช่วยกลบรส กลุ่มหมอล้านนี้ได้พัฒนาการกลั่นน้ำมันจากกานพลูจนได้เป็นน้ำมันกานพลู หรือที่เรียกกันว่า clove oil ใช้ในการรักษาโรคเหงือกและใช้แก้ปวดฟัน

ต่อมาน้ำมันกานพลู ก็เป็นที่แพร่หลายในหมู่หมอฟัน มีการใช้น้ำมันกานพลูแก้ปวดฟัน โดยใช้สำลีพันก้านชุบน้ำมันกานพลูแล้วทาไปบนฟันและเหงือกรอบฟันที่มีอาการปวด และนอกจากนี้ น้ำมันกานพลูยังใช้ผสมในผลิตภัณฑ์สมัยใหม่เกี่ยวกับเหงือกและฟันหลายชนิด นอกจากนี้ช่วยบรรเทาอาการปวดโดยมีฤทธิ์เป็นยาชาแล้ว น้ำมันกานพลูยังเป็นยาฆ่าเชื้อได้ดี

### 1.2.1 ลักษณะทางพฤกษศาสตร์ [11]



กานพลู

ภาพ 2 ต้นกานพลู

ที่มา; <http://www.thairath.com/news.php>



ภาพที่ 3 ดอกกานพลู

ที่มา; [www.panyathai.or.th](http://www.panyathai.or.th)

ชื่อวิทยาศาสตร์ : *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L.M.Perry

ชื่อพ้อง : *Eugenia caryophyllata* Thunb., *Eugenia caryophyllus* (Spreng.) Bullock & Harrison, *Eugenia aromatica* Kuntze

ชื่อสามัญ : Clove Tree

วงศ์ : Myrtaceae

ไม้ต้น สูง 9-12 เมตร อาจสูงได้ถึง 20 เมตร เรือนยอดเป็นรูปกรวยคว่ำ แตกกิ่งต่ำ ลำต้นตั้งตรง เปลือกเรียบ สีเทา ใบเดี่ยว เรียงตรงข้าม รูปใบหอก รูปรี หรือรูปไข่กลับแคบๆ กว้าง 8-11 เซนติเมตร ยาว 32-37 เซนติเมตร ปลายแหลมหรือเรียวแหลม โคนสอบแคบ ขอบเรียบ แผ่นใบด้านบนเป็นมัน มีต่อม

น้ำมันมาก เส้นแขนงใบข้างละ 15-20 เส้น ปลายเส้นโค้งจรดกับเส้นถัดไปก่อนถึงขอบใบ ก้านใบยาว 1.0-2.5 เซนติเมตร ช่อดอกแบบช่อเชิงหลั่น ออกที่ปลายยอดยาวประมาณ 5 เซนติเมตร ก้านช่อดอกสั้นมาก แต่อาจยาวได้ถึง 1 เซนติเมตร ใบประดับรูปสามเหลี่ยม ยาว 2-3 มิลลิเมตร กลีบเลี้ยง 4 กลีบ โคนติดกัน เป็นหลอดยาว 5-7 มิลลิเมตร เมื่อเป็นผลขยายออกเป็นรูปกรวยยาวประมาณ 1 เซนติเมตร ปลายแยกเป็น แฉกรูปไข่ ยาว 3-4 มิลลิเมตร กลีบดอก 4 กลีบ รูปขอบขนานหรือกลม ยาว 7-8 มิลลิเมตร มีต่อมน้ำมัน มาก ร่วงง่าย เกสรเพศผู้จำนวนมาก ร่วงง่าย ก้านชูอับเรณูยาวประมาณ 7 มิลลิเมตร ก้านเกสรเพศเมียยาว ประมาณ 4 มิลลิเมตร ผลรูปไข่กลับกามรูปรี ยาว 2-2.5 เซนติเมตร แก่จัดสีแดง มี 1 เมล็ด

กานพลูเป็นพรรณไม้พื้นเมืองของหมู่เกาะโมลุกกะ นำไปปลูกในเขตร้อนทั่วโลก ในประเทศไทยนำมา ปลูกบ้างแต่ไม่แพร่หลาย ชอบขึ้นในดินร่วนซุย การระบายน้ำดี ความชื้นสูง ฝนตกชุก ขึ้นได้ดีบนพื้นที่ราบ ถึงที่สูงจากระดับน้ำทะเล 800-900 เมตร

### ส่วนที่ใช้

เปลือกต้น ใบ ดอกตูม ผล น้ำมันหอมระเหยกานพลู

### สรรพคุณ

เปลือกต้น แก้ปวดท้อง แก้ลม คุมธาตุ

ใบ แก้ปวดมวน

ดอกตูม รับประทานขับลม ใช้แต่งกลิ่น ดอกกานพลูแห้ง ที่ยังไม่ได้สกัดเอาน้ำมันออก และมีกลิ่นหอมจัด มีน้ำมันหอมระเหยมาก รสเผ็ด ช่วยขับลม แก้อาการท้องอืด ท้องเฟ้อ ปวดท้อง และแน่น จุกเสียด แก้อุจจาระพิการ แก่โรคเหน็บชา แก่หืด แก่ไอ แก่น้ำเหลืองเสีย แก่เลือดเสีย ขับ น้ำคาวปลา แก่ลม แก่ธาตุพิการ บำรุงธาตุ ขับเสมหะ แก่เสมหะเหนียว ขับผายลม ขับลมในลำไส้ แก่ท้องเสียในเด็ก แก่ปากเหม็น แก่เลือดออกตามไรฟัน แก่ร่ามะนาด ดับกลิ่นเหม็น แก่ปวดฟัน ผล ใช้เป็นเครื่องเทศ เป็นตัวช่วยให้มีกลิ่นหอม

### วิธีและปริมาณที่ใช้

แก้อาการท้องขึ้น ท้องอืดเฟ้อ ขับลม และปวดท้อง ใช้ดอกกานพลูโตเต็มที่ ที่ยังตูมอยู่ 4-6 ดอก หรือ 0.25 g

ในผู้ใหญ่ ใช้ทุบให้เข้า ชงน้ำดื่มครั้งละครึ่งถ้วยแก้ว

ในเด็ก ใช้ 1 ดอก ทุบแล้วใส่ลงในขวดนมเด็กอ่อน หรือใช้ 1 ดอก ทุบใส่ในกระตักน้ำที่ไว้ชงนม ช่วยไม่ให้เด็กท้องขึ้นท้องเฟ้อได้

## ยาแก้ปวดฟัน

ใช้น้ำมันจากการกลั่นดอกตูมของดอกกานพลู 4-5 หยด ใช้สำลีพันปลายไม้จุ่มน้ำมันจิ้มในรูฟันที่ปวดจะทำให้อาการปวดทุเลาลง และใช้แก้โรครำมะนาดก็ได้หรือจะใช้ทั้งดอกเคี้ยว แล้วอมไว้ตรงบริเวณที่ปวดฟันเพื่อระงับอาการปวด หรือใช้ดอกกานพลูตำพอกแผล ผสมกับเหล้าขาวเพียงเล็กน้อยพอและใช้จิ้มหรืออุดฟันที่ปวด

## ระงับกลิ่นปาก

ใช้ดอกตูม 2-3 ดอก อมไว้ในปาก จะช่วยทำให้ระงับกลิ่นปากลงได้บ้าง

## สารเคมีที่พบ

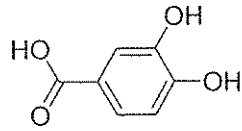
Eugenol, Cinnamic aldehyde Vanillin น้ำมันหอมระเหย Caryophylla

### 1.2.2 ข้อมูลทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยา [11]

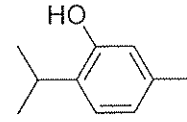
ในปี ค.ศ. 1950 H.A. Sober [12] ได้ทำการศึกษาความเป็นพิษของยูจีนอลพบว่า ขนาดที่ทำให้สัตว์ทดลองตายครั้งหนึ่งในหนูขาว หนูตะเภา และหนูถีบจักร เท่ากับ 2.68, 2.13 และ 3 g/kg ตามลำดับ ส่วนขนาดที่ทำให้สัตว์ทดลองตายครั้งหนึ่งในหนูขาว เท่ากับ 1.8 cm<sup>3</sup> หรือ 1.93 g/kg เมื่อป้อนให้หนูขาว อาการเป็นพิษที่พบ คือ มีอาการเป็นอัมพาต โดยเริ่มที่ขาหลังและกรามล่าง ส่วนอาการเป็นอัมพาตที่ขาหน้าจะเป็นเมื่ออาการโคมาหรือเหนื่อยมากๆ อาจมีอาการปัสสาวะเป็นเลือด ระบบไหลเวียนของโลหิตล้มเหลว มีอาการคัน

ในปี ค.ศ. 1974 H. Ishioka และคณะ [13] ได้ทำการศึกษาฤทธิ์เป็นยาชาเฉพาะที่ พบว่ากานพลูมีสาร eugenol มีฤทธิ์เป็นยาชาเฉพาะที่ มีการใช้น้ำมันกานพลูเป็นส่วนผสมในตำรับยาเพื่อลดอาการปวด และในปี ค.ศ. 1997 P. L. Munday และคณะ [14] พบว่าสารยูจีนอลในน้ำมันกานพลูออกฤทธิ์เป็นยาสลบในปลาหลายชนิด

ในปี ค.ศ. 1976 S. Burstein และคณะ [15] ได้ทำการศึกษายาสมุนไพรเพื่อรักษาโรคติดเชื้อและการอักเสบ พบว่าสารสกัดด้วยน้ำจากดอกกานพลู ความเข้มข้นร้อยละ 2.5 และร้อยละ 5.0 สารสกัดด้วยเฮกเซนจากผลความเข้มข้น 50 µg/mL สารสกัดด้วยเมทานอลจากเปลือกต้น สารสกัดด้วยเมทานอลจาก cortex ความเข้มข้น 10 µg/mL และน้ำมันกานพลู มีฤทธิ์ลดการอักเสบ โดยไปยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandin, cyclooxygenase และ inducible nitric oxide synthase สารออกฤทธิ์ได้แก่ 3,4-dihydroxybenzoic acid จากใบกานพลู และสารยูจีนอล



ภาพ 4 โครงสร้างของ 3,4-dihydroxybenzoic acid



ภาพ 5 โครงสร้างของ thymol

ในปี ค.ศ.1982 S. Ueda และคณะ [16] ได้ทำการศึกษาฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียอันเป็นสาเหตุของอาการแน่นจุกเสียด พบว่าสารสกัดด้วยเอทานอลจากดอกที่กลั่นเอาน้ำมันหอมระเหยออกแล้ว สารสกัดด้วยเมทานอลจากดอก สารสกัดด้วยน้ำจากดอก สารสกัดด้วยเอทานอลต่อน้ำ (3 ต่อ 1) และน้ำมันกานพลู มีฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุอาการแน่นจุกเสียด ได้แก่ *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *S. typhosa*, *S. enteritidis*, *S. paratyphi*, *Shigella*, *Sh. Paradyenteriae*, *Sh. Dysenteriae*, *Sh. Flexneri*, *Bacillus anthracis*, *B. subtilis*, *B. mesentericus*, *B. cereus*, *Proteus vulgaris*, *Rabbit Cholera*, *Vibrio comma*, *V. cholera*, *V. parahemolyticus*, *Helicobacter pylori* และ *Clostridium botulinum* สารสำคัญในการออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียอันเป็นสาเหตุอาการแน่นจุกเสียด คือ eugenol และ thymol แต่สารสกัดด้วยแอลกอฮอล์จากดอก ความเข้มข้น 20 g/100 mL มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *S. typhimurium* และ *P. vulgaris* ต่ำ และสารสกัดด้วยน้ำและสารสกัดด้วยเฮกเซนจากดอก ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อทั้งสองชนิด

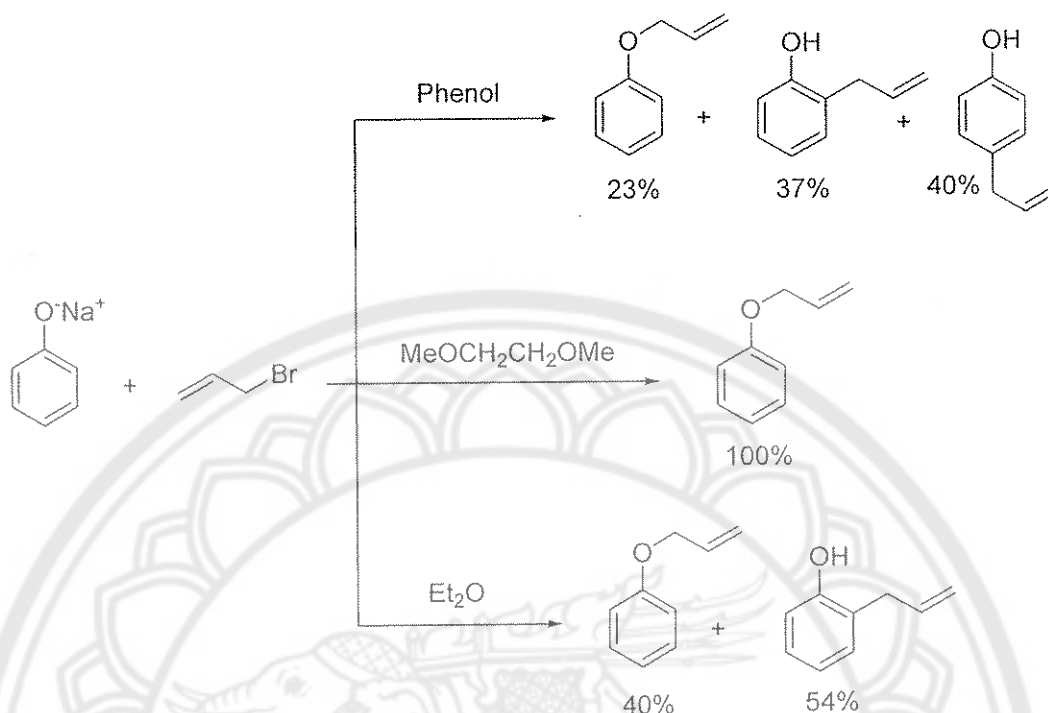
ในปี ค.ศ. 2001 J. Im Lee และคณะ [17] ได้ทำการศึกษาฤทธิ์ความเป็นพิษในปลา *Danio rerio* (Hamilton) พบว่าการฉีดยูจีนอลเข้าระบบไหลเวียนโลหิตโดย ทำให้ความดันโลหิต และการเต้นของหัวใจลดลงชั่วคราว โดยไม่ทำให้อัตราการเต้นเปลี่ยนแปลง การฉีดยูจีนอลเข้าหลอดเลือดแดงทำให้เลือดมาเลี้ยงบริเวณนั้นมากกว่าปกติ ยูจีนอลทำให้โปรตีนในเซลล์ของกล้ามเนื้อเยื่ออ่อนในปากถูกทำลาย การจับตัวของเซลล์ลดลง บวมและเกิดเป็นไต ชันได้ผิวหนังชั้นนอกบวม กล้ามเนื้ออ่อนแอ และความเข้มข้นของสาร ยูจีนอลที่ทำให้ปลา *Danio rerio* (Hamilton) ตายร้อยละ 50 เท่ากับ 21 ppm

### 1.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ยูจีนอลส่วนใหญ่จะเป็นปฏิกิริยา C-allylation ของอนุพันธ์ของฟีนอล โดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดต่างๆ ดังต่อไปนี้

ในปี ค.ศ.1962 N. Kornblum และคณะ [18] ได้ทำการศึกษาตัวทำละลายที่มีผลต่อการเกิดปฏิกิริยา alkylation ของ ambident anion จากการศึกษาจะใช้ sodium phenoxide ทำปฏิกิริยากับ allyl bromide หรือ allyl chloride ใน phenol พบว่า สามารถสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ที่เป็น C-allylation ที่ตำแหน่ง *ortho* ร้อยละ 37 และที่ตำแหน่ง *para* ร้อยละ 40 และเมื่อใช้ตัวทำละลายเป็น 1,2-dimethoxyethane จะ

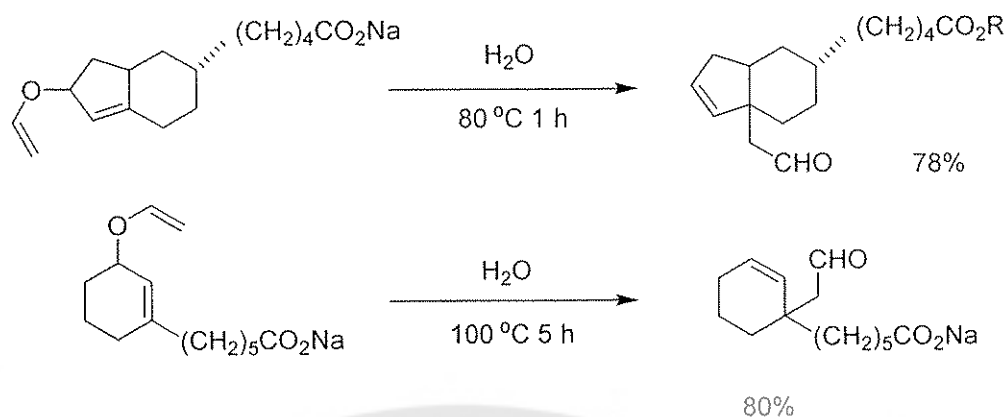
ได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น O-allylation และเมื่อใช้ diethyl ether เป็นตัวทำละลายจะได้ O-allylation ร้อยละ 40 และ C-allylation ที่ตำแหน่ง *para* ร้อยละ 54 ดังภาพที่ 6



ภาพ 6 ปฏิกิริยา alkylation ของ sodium phenoxide ของ Kornblum และคณะ

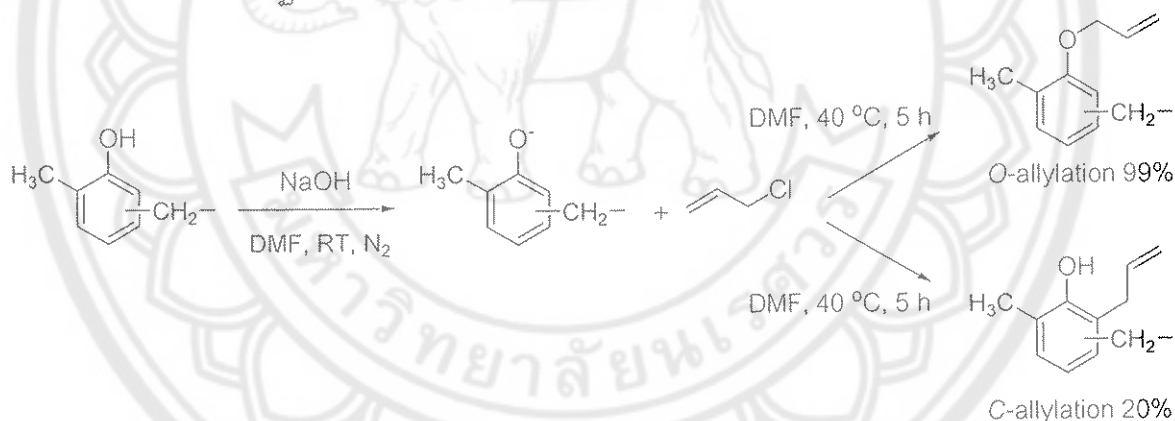
ในปี ค.ศ.1979 S. Akaboli และคณะ [19] ได้ทำการศึกษาปฏิกิริยา allylation ของ sodium phenoxide โดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาเป็น crown ethers และ polymers บางชนิด เช่น 18-crown-6-benzo-18-crown-6, benzo-15-crown-5, poly(vinylmonobenzo-15-crown-5) และ poly(vinyl-monobenzo-18-crown-6) และพบว่าเมื่อใช้ poly(vinylmonobenzo-15-crown-5) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาสามารถสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ที่เป็น C-allylation ร้อยละ 7 และ O-allylation ร้อยละ 93 ในขณะที่เมื่อใช้ benzo-15-crown-5 เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาสามารถสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ที่เป็น C-allylation ร้อยละ 17 และ O-allylation ร้อยละ 73 ซึ่งในการศึกษานี้จะให้ sodium phenoxide ทำปฏิกิริยากับ allyl chloride ในตัวทำละลายน้ำ

ในปี ค.ศ. 1989 P. A. Grieco และคณะ [20] ได้ทำการศึกษาการปรับปรุงโครงสร้างด้วยปฏิกิริยา Claisen rearrangement ในตัวทำละลายอินทรีย์ พบว่าน้ำและตัวทำละลายอินทรีย์มีอิทธิพลต่ออัตราการเกิดปฏิกิริยา Claisen rearrangement ซึ่งในการสังเคราะห์ต้องใช้อุณหภูมิ 80 ถึง 100 °C และได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น C-allylation ร้อยละ 78 และ 80 ตามลำดับ ดังภาพที่ 7



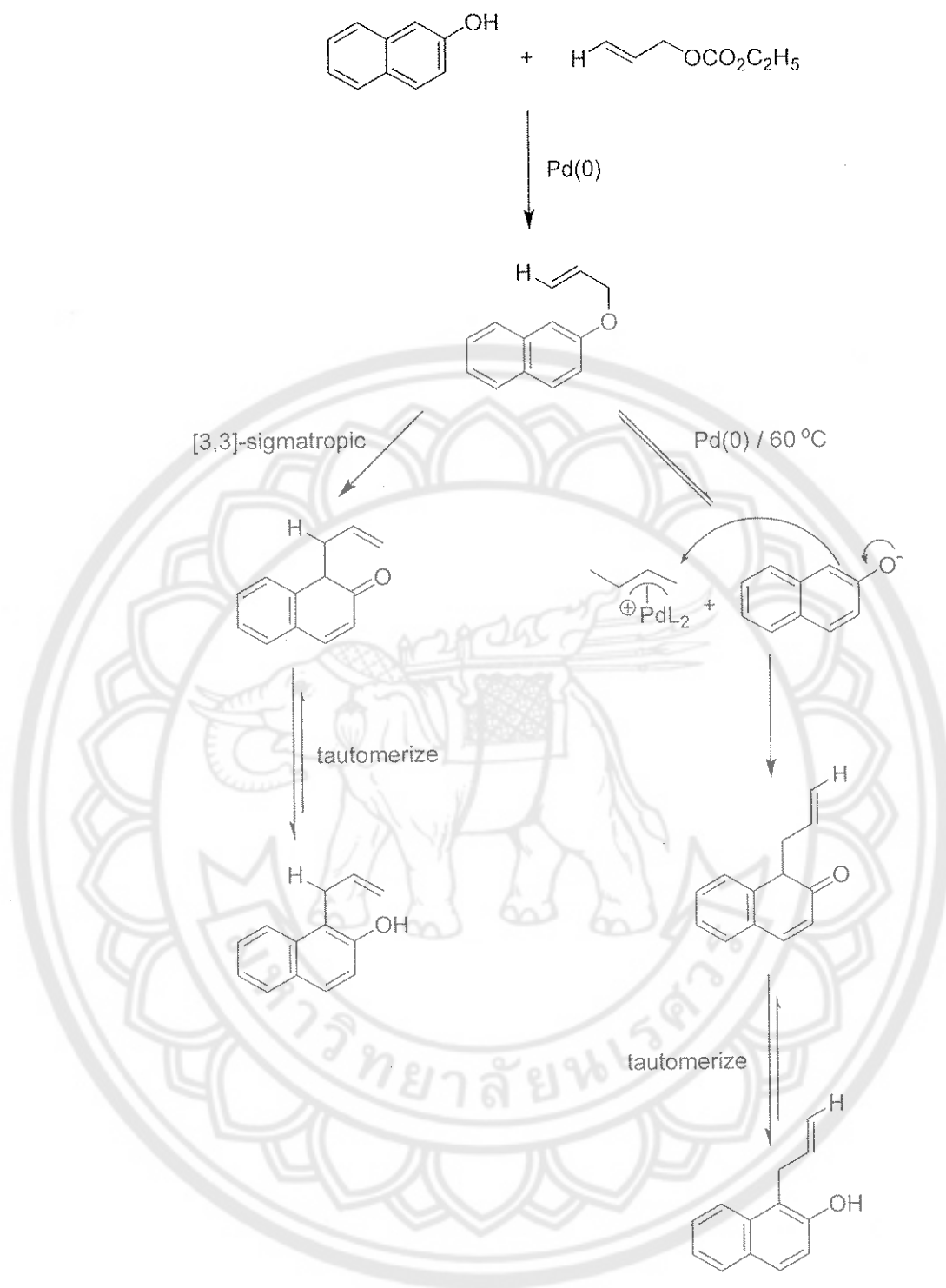
ภาพ 7 ปฏิกริยา Claisen rearrangement โดย Paul A. Grieco และคณะ

ในปี ค.ศ. 1989 Z. K. Liao และคณะ [21] ได้ทำการศึกษาปฏิกริยา polyallylation ของ *o*-cresol novolac เพื่อศึกษา regioselectivity ในการเปรียบเทียบผลิตภัณฑ์ระหว่าง *O*-allylation กับ *C*-allylation พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น *O*-allylation ของ *o*-cresol novolac ได้ร้อยละ 99 เมื่อเปรียบเทียบกับ *C*-allylation ได้ร้อยละ 20 ซึ่งในการสังเคราะห์จะใช้ *o*-cresol novolac ทำปฏิกริยากับ sodium hydroxide ใน DMF ที่อุณหภูมิประมาณ 45-50 °C ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน เพื่อให้ได้ polyphenoxides เป็นสารตั้งต้น จากนั้นนำมาทำปฏิกริยากับ allyl chloride เป็นเวลา 5 ชั่วโมง ดังภาพที่ 8



ภาพ 8 ปฏิกริยา polyallylation ของ *o*-cresol novolac ของ Z. K. Liao และคณะ

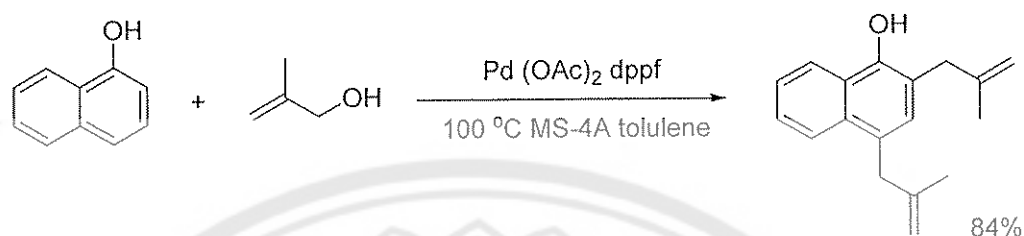
ในปี ค.ศ. 1995 C. Goux และคณะ [22] ได้ทำการศึกษาผลของ stereoselectivity และ regioselectivity ในการเตรียมปฏิกริยา allylic etherification โดยใช้พาลลาเดียม (palladium) เป็นตัวเร่งปฏิกริยา พบว่าเกิดการแทนที่ของหมู่ allyl ที่ตำแหน่ง *ortho* ของ 1-allylnaphthalen-2-ol โดยผ่านปฏิกริยา Claisen rearrangement ซึ่งการเกิดปฏิกริยาต้องใช้อุณหภูมิที่สูงและถูกควบคุมโดย stereo-selectivity เนื่องจากมีอิทธิพลจาก steric effect และ electronic factor



ภาพ 9 ปฏิกิริยา allylation โดยใช้ Pd เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ของ Catherine Goux และคณะ

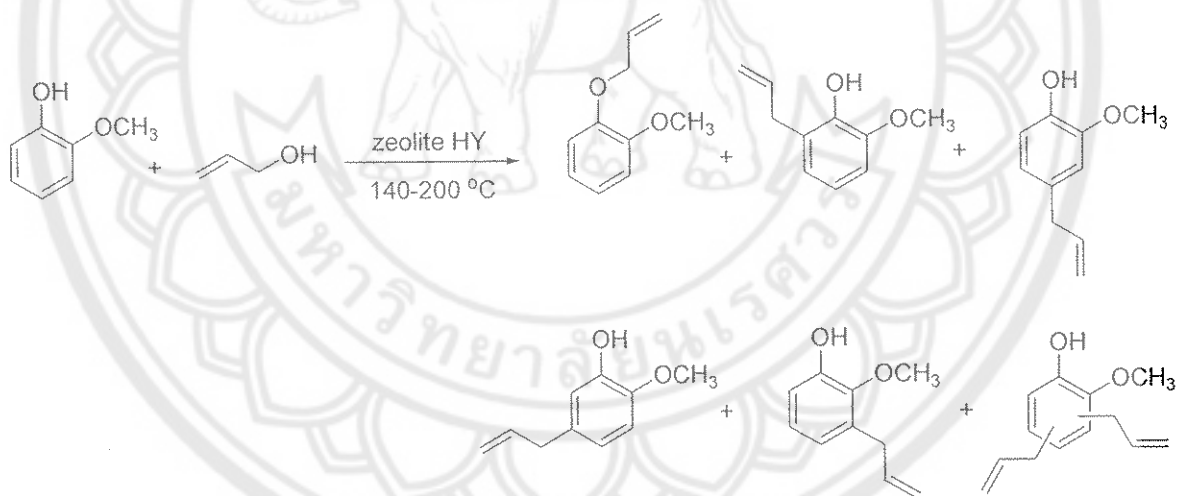
ในปี ค.ศ. 1996 Y. Tada และคณะ [23] ได้ทำการศึกษาปฏิกิริยา C-allylation ของ  $\alpha$ -naphthols ทำปฏิกิริยากับ allylic alcohol โดยใช้ palladium acetate และ 1,1'-Bis(diphenyl-phosphino)ferrocene (dppf) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาใน toluene ภายใต้สภาวะที่กึ่งกลาง พบว่าสามารถสังเคราะห์ได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น

C-allylation ของ 1- และ 2-naphthol โดยมีการแทนที่ของหมู่แอลคิลที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 และ 4 นอกจากนี้ยังมีการประยุกต์ใช้ 2,6-dihydroxynaphthalene ทำปฏิกิริยากับ allyl alcohol ได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น C-allylation เช่นกัน



ภาพ 10 ปฏิกิริยา 1-และ 2-naphthol กับ allylic alcohol ของ Yuzuki Tada

ในปี ค.ศ. 2005 S. M. Kumbar และคณะ [24] ได้ศึกษาการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่ไม่ใช่พาลลาเดียม ได้แก่ zeolite ชนิดต่างๆ ในการสังเคราะห์ monoallyl guaiacol โดยใช้ allyl alcohol กับ guaiacol อัตราส่วน 1 ต่อ 4 ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน และอุณหภูมิสูงประมาณ 140-200 °C พบว่าเมื่อใช้ zeolite HY ทำให้เกิดผลิตภัณฑ์สูงสุดถึงร้อยละ 46 เมื่อเปรียบเทียบกับ zeolite H-beta ร้อยละ 28 H-mordenite ร้อยละ 15 และ HZSM-5 ร้อยละ 4

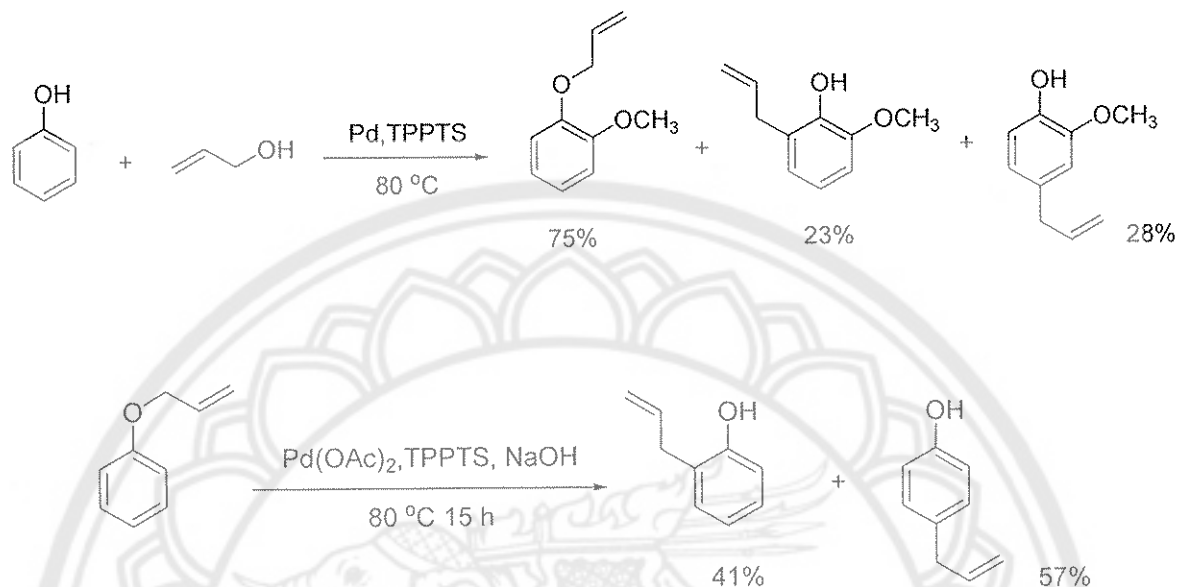


ภาพ 11 ปฏิกิริยาที่ใช้ zeolite ชนิดต่างๆ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ของ S.M. Kumbar และคณะ

ในปี ค.ศ. 2006 E. Kuntz และคณะ [25] ได้ทำการศึกษาปฏิกิริยา C-allylation ของ phenol guaiacol โดยใช้ allyl alcohol ในตัวทำละลายน้ำ แทนการใช้ allyl halide โดยใช้ palladium-(m-sulfonatophenyl)phosphine trisodium salt complex (Pd(0)TPPTS) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่าสามารถสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ที่เป็น C-allylation ของ electron-rich phenol หรือ guaiacol มากกว่า O-allylation

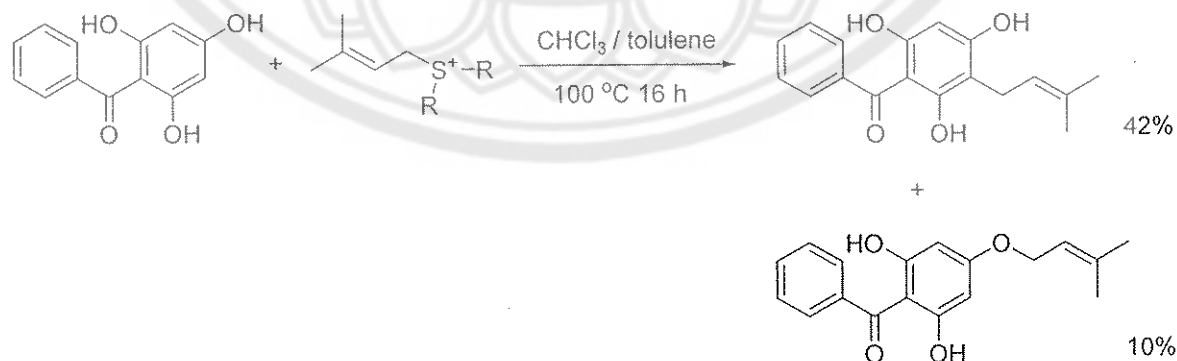


อย่างจำเพาะเจาะจง และได้ศึกษาการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาเดียวกันร่วมกับ NaOH และ allyl aryl ether ในปฏิกิริยาไอโซเมอไรเซชันของ O-allylation product ให้เปลี่ยนเป็น C-allylation product โดยผ่าน Claisen rearrangement จะให้เปอร์เซ็นต์ conversion ที่สูง



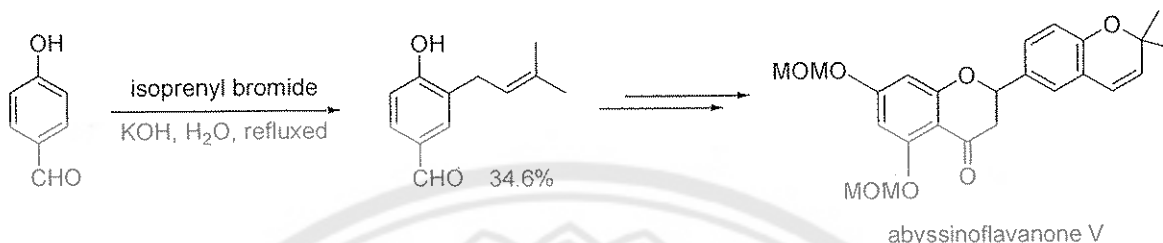
ภาพ 12 ปฏิกิริยา allylation ของ phenol กับ allyl alcohol และปฏิกิริยา Claisen rearrangement ของ Emile Kuntz

ในปี ค.ศ. 2007 S. Brajeul และคณะ [26] ได้ศึกษาการใช้ allyl source ชนิดอื่นๆ นอกเหนือจาก allyl halide หรือ allyl alcohol คือ dihexyl(3-methylbut-2-enyl)sulfonium ซึ่งในการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ benzoylphloroglucinol โดยใช้ sulfonium salts เช่น prenyl, geranyl และ iso-lavandulyl ในตัวทำละลายผสมของ toluene และ chloroform พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น C-prenylation ร้อยละ 42 และ O-prenylation ร้อยละ 10



ภาพ 13 ปฏิกิริยา allylation ของ Solenn Brajeul และคณะ

และในปี ค.ศ. 2008 Jin Hui Yang และคณะ [27] ได้ทำการศึกษาการสังเคราะห์สาร abyssinoflavanone V โดยเริ่มจาก 4-hydroxybenzaldehyde และ 2,4,6-trihydroxy-acetophenone พบว่าสามารถได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น C-prenylation ได้ถึงร้อยละ 34.6 ดังภาพที่ 14



ภาพ 14 ปฏิกริยา allylation ในการสังเคราะห์ abyssinoflavanone V ของ Jin Hui Yang

จากงานวิจัยที่กล่าวมาทั้งหมด จะเห็นว่าในปฏิกริยา allylation ของอนุพันธ์ของเบนซีนนั้น มีการใช้ตัวเร่งปฏิกริยาหลายชนิด เช่น palladium catalyst, zeolite HY, potassium hydroxide, sulfonium salt derivatives และ basic catalysts เป็นต้น พบว่าผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นมักจะเป็น O-allylation มากกว่า C-allylation แสดงให้เห็นถึง chemoselectivity ของปฏิกริยาดังกล่าว ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาการสังเคราะห์ยูจีนอลโดยเริ่มจากอนุพันธ์ของฟีนอลกับ allyl halide หรือ allyl alcohol โดยใช้ตัวเร่งปฏิกริยาชนิดต่างๆ และคาดหวังให้เกิดผลิตภัณฑ์ชนิด C-allylation เป็นผลิตภัณฑ์หลักเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์เป้าหมายเป็นยูจีนอล และจะใช้เป็นปฏิกริยาดังกล่าวเป็นต้นแบบในการศึกษาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอลต่อไป

#### วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาวิธีการสังเคราะห์ยูจีนอล และนำมาประยุกต์ใช้ในการสังเคราะห์อนุพันธ์ของยูจีนอล และทำการพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารที่สังเคราะห์ได้ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR และ  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy

#### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทราบถึงวิธีการสังเคราะห์ยูจีนอล และแยกผลิตภัณฑ์ยูจีนอลที่ได้ให้บริสุทธิ์ เพื่อใช้เป็นปฏิกริยาต้นแบบในการดัดแปลงโครงสร้างของยูจีนอลให้เป็นอนุพันธ์ชนิดต่างๆ

## เอกสารอ้างอิงบทที่ 1

- [1] ข้อมูลกรมส่งเสริมการส่งออก, สืบค้นเมื่อวันที่ 2 เมษายน 2552, จาก [http://www2.ops3.moc.go.th/export/recode\\_export\\_rank/report.asp](http://www2.ops3.moc.go.th/export/recode_export_rank/report.asp).
- [2] Guenette, S. A.; Uhland, F. C.; Helie, P.; Beaudry, F.; Vachon, P.; Pharmacokinetics of eugenol in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), *Aquaculture*, 2007, 266, 262-265.
- [3] Iversen, M.; Finstad, B.; McKinley, R. S.; Eliassen, R. A.; The efficacy of metomidate, clove oil, AQUI-S<sup>TM</sup> and Benzoak<sup>®</sup> as anaesthetics in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) smolts and their potential stress-reducing capacity, *Aquaculture*, 2003, 221, 549-566.
- [4] Kildea, M. A.; Allan, G. L.; Kearney, R. E.; Accumulation and clearance of the anaesthetics clove oil and AQUI-S<sup>TM</sup> from the edible tissue of silver perch (*Bidyanus bidyanus*), *Aquaculture*, 2004, 232, 265-277.
- [5] Velisek, J.; Svobodova, Z.; Piackova, V.; Groch, L.; Nepejchalova, L.; Effects of clove oil anaesthesia on common carp (*Cyprinus carpio* L.), *Vet. Med. – Czech*, 2005, 50(6), 269-275.
- [6] Palic, D.; Herolt, D. M.; Andreasen, C. B.; Menzel, B. W.; Roth, J. A.; Anesthetic efficacy of tricaine methanesulfonate, metomidate and eugenol: Effects on plasma cortisol concentration and neutrophil function in fathead minnows (*Pimephales promelas* Rafinesque, 1820), *Aquaculture*, 2006, 254, 675-685.
- [7] Seol, Dong-Won; Lee, Jinhwan; Im, Soo-Yeon; Park, In-Seok; Clove oil as an anesthetic for common octopus (*Octopus minor*, Sasaki); *Aquaculture Res.*, 2007, 38, 45-49.
- [8] วุฒิ วุฒิธรรมเวช, สารานุกรมสมุนไพร รวมหลักเภสัชกรรมไทย, สำนักพิมพ์โอเดียนสโตร์, กรุงเทพฯ, 2540, 102.
- [9] U.S. Department of health and human services, Food and drug administration, Center for veterinary medicine, Concerns related to the use of clove oil as an anesthetic for fish, 2007.
- [10] ปัญญาไทย (ม.ป.ป.). สมุนไพรกานพลู. สืบค้นเมื่อวันที่ 25 กุมภาพันธ์ 2552, จาก <http://www.panyathai.or.th/wiki/index.php>
- [11] มหาวิทยาลัยมหิดล (ม.ป.ป.). ข้อมูลทางพฤกษศาสตร์. สืบค้นเมื่อ 25 กุมภาพันธ์ 2552, จาก <http://www.medplant.mahidol.ac.th>

- [12] Sober, H. A.; Hollander, F.; Sober, E. K. Toxicity of eugenol: Determination of LD<sub>50</sub> on rats. *Proc Soc Exptl Biol Med*, 1950, 73(1), 148-151.
- [13] Ishioka, H.; Fukuhara, O.; Sakaguchi, S.; Studies on the anesthetic effects of eugenol to kurumsa prawn juveniles. *Nasei Kaiku Suisan Kenkyusho Kenkyo Hokoku*, 1974, 7-31.
- [14] Munday, P. L.; Wilson, S. K.; Comparative efficacy of clove oil and other chemicals in anesthetization of *Pomacentrus amboinensis*, a coral reef fish. *Journal Fish Biol*, 1997, 51(5), 931-938.
- [15] Burstein, S.; Taylor, P.; EL-Feraly, F. S.; and Tumer, C.; Prostaglandins and cannabis: V. Identification of p-vinylphenol as a potent inhibitor of prostaglandin synthesis. *Biochem. Pharmacol.*, 2003, 25, 17-24.
- [16] Ueda, S.; Yamashita, H.; Kuwabara, Y.; Inhibition of *Clostridium botulinum* and *Bacillus* sp. by spices and flavoring compounds. *Nippon Shokuhin Kogyo Gakkaishi*, 1982, 29(7), 389-392.
- [17] Im Lee, J.; Sun Lee, H.; Jin Jun, W.; Purification and characterization of antithrombotics from *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24(2), 181-187.
- [18] Kornblum, N.; Berrigan, P. J.; Le Noble, W. J.; Solvation as a Factor in the Alkylation of Ambident Anions: The Importance of the Hydrogen Bonding Capacity of the Solvent, 1962, 85, 1141-1147.
- [19] Akabori, S.; Miyamoto, S.; Tanabe, H.; Allylation of Phenoxides by Crown Ethers and their Polymers. *Journal of Polymer Science*, 1979, 17, 3933-3987.
- [20] Grieco, P. A.; Brandes, E. B.; McCann, S.; Cjark, J. D.; Water as a Solvent for the Claisen Rearrangement: Practical Implication for Synthesis Organic Chemistry. *Journal Organic Chemistry*, 1989, 54, 5849-5851.
- [21] Liao, Z. K.; Wang, C. S.; The study of the polyallylation reaction of *o*-cresol novolac and the regioselectivity of *O*-allylation vs *C*-allylation. *Polymer Bulletin*, 1989, 22, 9-14.
- [22] Goux, C.; Massacret, M.; Lhoste, P.; Sinou, D.; Stereo-and Regioselectivity in Palladium-Catalyzed Allylic Etherification. *Organometallics*, 1995, 14, 4585-4593.
- [23] Tada, Y.; Satake, A.; Shimizu, I.; Yamamoto, A.; Palladium-Catalyzed *C*-allylation of Naphthols by Direct Use of Allylic Alcohols under Neutral Conditions. *Chemistry Letters*, 1996, 1021-1022.

- [24] Kumber, S. M.; Shanbhag, G. V.; Halligudi, S. B.; Synthesis of monoallyl guaiacol *via* allylation using HY zeolite. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2005, 244, 278-282.
- [25] Kuntz, E.; Amgoune, A.; Lucas, C.; Godard, G.; Palladium TPPTS catalyst in water: C-allylation of phenol and guaiacol with allyl alcohol and novel isomerisation of allyl ethers of phenol and guaiacol. *Journal of molecular catalysis*, 2005, 244, 124-138.
- [26] Brajeul, S.; Delpech, B.; Marazano, C.; Sulfonium salts as prenyl, geranyl and isolavandulyl transfer agents towards benzoylphloroglucinol derivatives. *Tetrahedron Letters*, 2007, 48, 5597-5600.
- [27] Yang, J. H.; Zhao, Y. M.; Bin Ji, C.; First total synthesis of ( $\pm$ )-abyssinoflavanone V. *Chinese Chemical Letter*, 2008, 19, 658-660.



## บทที่ 2

### วิธีการทดลอง

#### 2.1 เครื่องมือ อุปกรณ์ และสารเคมีที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องแก้วที่ใช้ในการตั้งปฏิกิริยา ให้นำไปอบให้แห้งก่อนใช้ ในตู้อบที่อุณหภูมิ 120 °C

ตู้อบ ยี่ห้อ Memmert รุ่น UM100

แผ่นทินแลย์โครมาโทกราฟี (TLC) ยี่ห้อ Merck รุ่น D.C. Silica gel 60 F<sub>254</sub> 0.2 mm precoated aluminium plates cat. No. 1.05554 และส่องด้วยแสงยูวี (UV light) ที่ความยาวคลื่น 254 nm ในการติดตามการเกิดปฏิกิริยา

ซิลิกาเจล ขนาด 70-230 mesh สำหรับทำโครมาโทกราฟีแบบคอลัมน์

เครื่องชั่ง 4 ตำแหน่ง ยี่ห้อ Sartorius รุ่น BS224S

เครื่องคนสารแบบแม่เหล็ก (magnetic stirrer) ยี่ห้อ Fisher scientific รุ่น 810T0076

เครื่องระเหยตัวทำละลายภายใต้สภาวะสุญญากาศ (rotary evaporator) ชนิด diaphragm pump ยี่ห้อ Buchi รุ่น UM100

ปั๊มสุญญากาศสมรรถนะสูง (high vacuum pump) ยี่ห้อ Edwards รุ่น serial E2M5 53954

เครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ (Nuclear Magnetic Resonance: NMR) ยี่ห้อ Bruker/ Avance 400 ความถี่ 400 MHz สำหรับ <sup>1</sup>H และ 100 MHz สำหรับ <sup>13</sup>C

เครื่องให้ความร้อน (Heating Block)

สารเคมีทุกชนิดที่ใช้ในปฏิกิริยาชนิด AR grade จากบริษัท Merck, Fluka, Aldrich หรือ Acros Chemicals นำมาใช้โดยไม่ผ่านการทำให้บริสุทธิ์

ตัวทำละลาย Commercial grade สำหรับทำโครมาโทกราฟีของบริษัท เวชกิจเคมีภัณฑ์ และ Italmar นำมากลั่นก่อนใช้

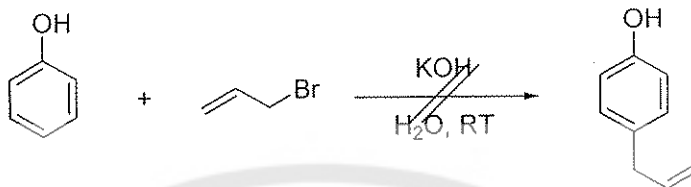
ตัวทำละลายชนิด AR grade จากบริษัท JT Baker และ Merck นำมาใช้โดยไม่ผ่านการกลั่น

โทลูอีน (Toluene) ทำให้ปราศจากน้ำโดยการกลั่นกับแคลเซียมไฮไดรด์ (CaH<sub>2</sub>)

เตตระไฮโดรฟูแรน (tetrahydrofuran, THF) ทำให้ปราศจากน้ำโดยการกลั่นกับโลหะโซเดียม (Na metal) และเบนโซฟีโนน (benzophenone)

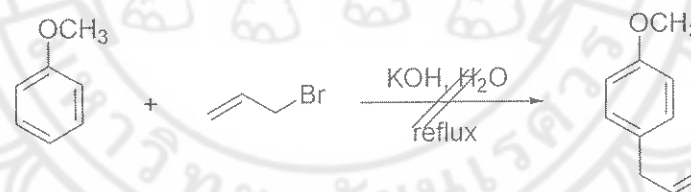
## 2.2 วิธีการทดลอง

ปฏิกิริยาแอลคิลเลชันของฟีนอล โดยใช้โพแทสเซียมไฮดรอกไซด์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา



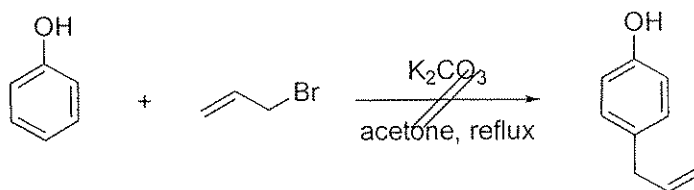
ชั่งโพแทสเซียมไฮดรอกไซด์ 0.12 g (2.0 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 25 mL ละลายด้วยน้ำ 5.0 mL หลังจากนั้นเปิดฟีนอล 0.08 mL (1.0 mmol) และแอลคิลโบรไมด์ 0.09 mL (1.1 mmol) ลงในสารละลาย นำไปคนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็ก ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 7 ชั่วโมง จากนั้นติดตามผลของปฏิกิริยาด้วย TLC โดยใช้เอทิลอะซิเตตและเฮกเซน (EtOAc:hexane) ในอัตราส่วน 1 ต่อ 8 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่ายังมีสารตั้งต้นเหลืออยู่และไม่เกิดสารผลิตภัณฑ์ขึ้น

ปฏิกิริยาแอลคิลเลชันของอะนิซอล โดยใช้โพแทสเซียมไฮดรอกไซด์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา



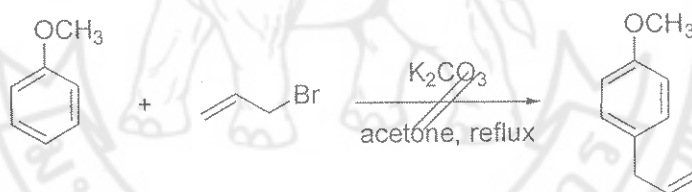
ชั่งโพแทสเซียมไฮดรอกไซด์ 0.23 g (4.0 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 25 mL ละลายด้วยน้ำ 10.0 mL หลังจากนั้นเปิดอะนิซอล 0.11 mL (1.0 mmol) และแอลคิลโบรไมด์ 0.13 mL (1.5 mmol) นำไปคนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็กและรีฟลักซ์ เป็นเวลา 30 ชั่วโมง จากนั้นติดตามผลของปฏิกิริยาด้วย TLC โดยใช้เอทิลอะซิเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 5 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่ายังมีสารตั้งต้นเหลืออยู่และไม่เกิดสารผลิตภัณฑ์ขึ้น

ปฏิกิริยาแอลคิลเลชันของฟีนอล โดยใช้โพแทสเซียมคาร์บอเนตเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา [1]



ชั่งโพแทสเซียมคาร์บอเนต 0.28 g (2.0 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 25 mL ละลายด้วยอะซิโตน 5.0 mL หลังจากนั้นเปิดฟีนอล 0.08 mL (1.0 mmol) และแอลคิลโบรไมด์ 0.09 mL (1.1 mmol) นำไปคนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็กและรีฟลักซ์ เป็นเวลา 16 ชั่วโมง จากนั้นติดตามผลของปฏิกิริยาด้วย TLC โดยใช้เอทิลอะซีเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 8 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่ายังมีสารตั้งต้นเหลืออยู่และไม่เกิดสารผลิตภัณฑ์ขึ้น

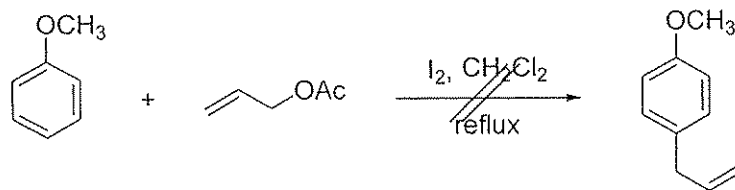
ปฏิกิริยาแอลคิลเลชันของอะนิซอล โดยใช้โพแทสเซียมคาร์บอเนตเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา [1]



ชั่งโพแทสเซียมคาร์บอเนต 0.28 g (2.0 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 25 mL ละลายด้วยอะซิโตน 5.0 mL หลังจากนั้นเปิดอะนิซอล 0.11 mL (1.0 mmol) และแอลคิลโบรไมด์ 0.10 mL (1.1 mmol) นำไปคนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็กและรีฟลักซ์ เป็นเวลา 30 ชั่วโมง จากนั้นติดตามผลของปฏิกิริยาด้วย TLC โดยใช้เอทิลอะซีเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 5 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่ายังมีสารตั้งต้นเหลืออยู่และไม่เกิดสารผลิตภัณฑ์ขึ้น

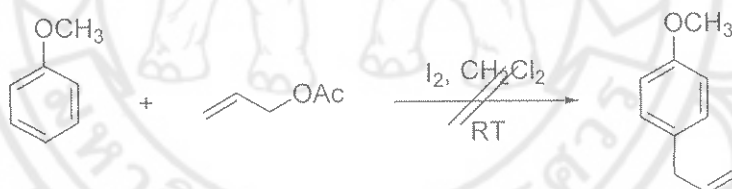


ปฏิกิริยาแอลลิลเลชันของอะนิซอล โดยใช้ไอโอดีนเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา [2]



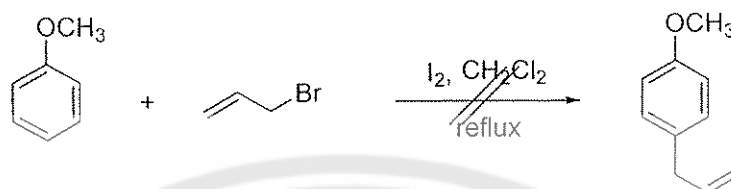
ชั่งไอโอดีน 0.30 g (1.0 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 25 mL ละลายด้วยไดคลอโรมีเทน 5.0 mL หลังจากนั้นปิเปตอะนิซอล 0.10 mL (1.0 mmol) และแอลลิลอะซิเตตมา 0.11 mL (1.1 mmol) นำไปคนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็กและรีฟลักซ์ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นติดตามผลของปฏิกิริยาด้วย TLC โดยใช้เอทิลอะซิเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 5 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่ายังมีสารตั้งต้นเหลืออยู่และไม่เกิดสารผลิตภัณฑ์ขึ้น

ปฏิกิริยาแอลลิลเลชันของอะนิซอลกับแอลลิลอะซิเตต โดยใช้ไอโอดีนเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา [2]



ชั่งไอโอดีน 0.25 g (1.0 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 25 mL ละลายด้วยไดคลอโรมีเทน 5.0 mL หลังจากนั้นปิเปตอะนิซอล 0.54 mL (5.0 mmol) และแอลลิลอะซิเตต 0.59 mL (5.5 mmol) นำไปคนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็กที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 30 ชั่วโมง จากนั้นติดตามผลของปฏิกิริยาด้วย TLC โดยใช้เอทิลอะซิเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 5 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่ายังมีสารตั้งต้นเหลืออยู่และไม่เกิดสารผลิตภัณฑ์ขึ้น

ปฏิกิริยาแอลลิลเลชันของอะนิซอลกับแอลลิลโบรไมด์ โดยใช้ไอโอดีนเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา [2]



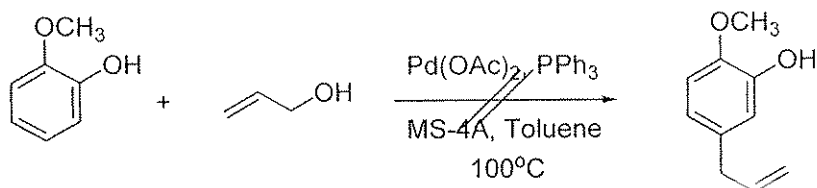
ชั่งไอโอดีน 0.26 g (1.0 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 25 mL ละลายด้วยไดคลอโรมีเทน 5.0 mL หลังจากนั้นปิเปตอะนิซอล 0.54 mL (5 mmol) และแอลลิลโบรไมด์ 0.43 mL (5.0 mmol) นำไปคนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็กและรีฟลักซ์ เป็นเวลา 16 ชั่วโมง จากนั้นติดตามผลของปฏิกิริยาด้วย TLC โดยใช้เอทิลอะซีเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 5 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่ายังมีสารตั้งต้นเหลืออยู่และไม่เกิดสารผลิตภัณฑ์ขึ้น

ปฏิกิริยาแอลลิลเลชันของควาเอคอลล โดยใช้โพแทสเซียมไฮไดรด์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา [2]



ชั่งโพแทสเซียมไฮไดรด์ 1.67 g (10.0 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 25 mL ละลายด้วย DMF 5.0 mL หลังจากนั้นปิเปตควาเอคอลล 0.55 mL (5.0 mmol) และแอลลิลโบรไมด์ 0.43 mL (5.0 mmol) นำไปคนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็กและให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 70 °C เป็นเวลา 30 ชั่วโมง จากนั้นติดตามผลของปฏิกิริยาด้วย TLC โดยใช้เอทิลอะซีเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 5 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่ายังมีสารตั้งต้นเหลืออยู่และไม่เกิดสารผลิตภัณฑ์ขึ้น

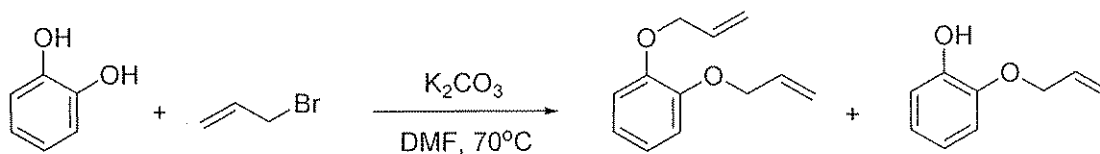
ปฏิกิริยาแอลคิลเลชันของกวาเอคอลลโดยใช้แพลลาเดียมอะซีเตตและไตรฟีนิลฟอสฟิน  
เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา [3]



ซึ่งแพลลาเดียมอะซีเตต 0.01 g (5% mol) และไตรฟีนิลฟอสฟิน 0.05 g (20% mol) ลงในขวด  
ก้นกลมขนาด 25 mL ละลายด้วยโทลูอีน 5.0 mL หลังจากนั้นบีบตอกวาเอคอลล 0.11 mL (1 mmol) และ  
แอลคิลแอลกอฮอล์ 0.07 mL (1.0 mmol) นำไปให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 100 °C ภายใต้บรรยากาศ  
ไนโตรเจน เป็นเวลา 20 ชั่วโมงจากนั้นติดตามผลปฏิกิริยาด้วย TLC โดยใช้เอทิลอะซีเตตและเฮกเซน ใน  
อัตราส่วน 1 ต่อ 7 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่ายังมีสารตั้งต้นเหลืออยู่และไม่เกิดสารผลิตภัณฑ์



ปฏิกิริยาแอลคิลเลชันของไพโรแคทีคอลโดยใช้โพแทสเซียมคาร์บอเนตเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา[2]

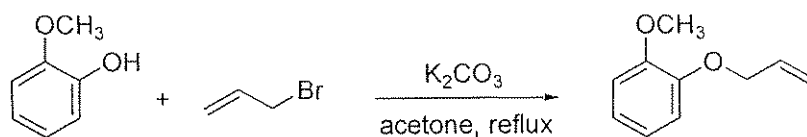


ซังโพแทสเซียมคาร์บอเนต 5.53 g (40.0 mmol) และไพโรแคทีคอล 2.20 g (20.0 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 50 mL ละลายด้วย DMF 10 mL หลังจากนั้นปิเปตแอลคิลโบรไมด์ 0.43 mL (20.0 mmol) นำไปคนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็กและให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 70 °C เป็นเวลา 28 ชั่วโมง จากนั้นติดตามผลของปฏิกิริยาด้วย TLC โดยใช้เอทิลอะซีเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 5 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่าเกิดจุดสารผลิตภัณฑ์ขึ้น หลังจากนั้นเติมน้ำกลั่น 20 mL แล้วสกัดสารละลายที่ได้ด้วยเอทิลอะซีเตต (20 mLx3) เก็บชั้นเอทิลอะซีเตต นำมาทำเจนน้ำด้วยไซเดียมซัลเฟต แอนไฮดรัส (sodium sulfate anhydrous, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) นำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยตัวทำละลายแบบลดความดัน แล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์โดยโครมาโตกราฟีแบบคอลัมน์ โดยใช้ตัวทำละลายระหว่างเอทิลอะซีเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 5 เป็นเฟสเคลื่อนที่ เก็บสารละลายที่ R<sub>f</sub> เท่ากับ 0.82 (di-O-allyl pyrocatechol) และ 0.67 (mono-O-allyl pyrocatechol) นำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลายและทำให้แห้งด้วยเครื่องปั๊มสุญญากาศ ผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็น di-O-allyl pyrocatechol และ mono-O-allyl pyrocatechol มีลักษณะเป็นของเหลวหนืด สีเหลืองเข้ม น้ำหนัก 0.55 g (18.0% yield) และ 0.83 g (27.7%yield) ตามลำดับ

di-O-allyl pyrocatechol; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 4.617 [dt, 2H, J=5.2, 1.5 Hz, OCH<sub>2</sub> allylic] 5.287 [dq, 1H, J=10.5, 1.4 Hz, cis-CH<sub>2</sub> terminal alkene] 5.440 [dq, 1H, J=17.2, 1.6 Hz, trans-CH<sub>2</sub> terminal alkene] 6.098 [m, 1H, CH vinyl] 6.907 [m, 4H, CH benzene]

mono-O-allyl pyrocatechol; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 4.614 [dt, 2H, J=5.5, 1.5 Hz, OCH<sub>2</sub> allylic] 5.335 [dq, 1H, J=10.4, 1.3 Hz, cis-CH<sub>2</sub> terminal alkene] 5.434 [dq, 1H, J=17.2, 1.3 Hz, trans-CH<sub>2</sub> terminal alkene] 6.077 [m, 1H, CH vinyl] 6.862 [m, 4H, CH benzene]

ปฏิกิริยาแอลคิลเลชันของกวาเควคอล โดยใช้โพแทสเซียมคาร์บอเนตเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา  
[2]



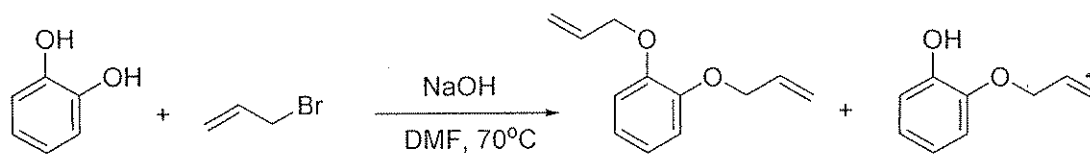
ซึ่งโพแทสเซียมคาร์บอเนต 5.52 g (40.0 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 50 mL ละลายด้วยอะซิโตน 20.0 mL หลังจากนั้นเปิดกวาเควคอล 2.20 mL (20.0 mmol) และแอลคิลโบรไมด์ 1.80 mL (20.0 mmol) นำไปคนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็กและรีฟลักซ์ เป็นเวลา 30 ชั่วโมง จากนั้นติดตามผลของปฏิกิริยาด้วย TLC โดยใช้เอทิลอะซีเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 5 เป็นเฟสเคลื่อนที่พบว่าเกิดสารผลิตภัณฑ์ขึ้น หลังจากนั้นเติมน้ำกลั่น 20 mL แล้วสกัดสารละลายที่ได้ด้วยเอทิลอะซีเตต (20 mLx3) เก็บชั้นเอทิลอะซีเตต นำมากำจัดน้ำด้วยโซเดียมซัลเฟต แอนไฮดรัส นำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยตัวทำละลายแบบลดความดัน แล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์โดยโครมาโตกราฟีแบบคอลัมน์ โดยใช้ตัวทำละลายระหว่างเอทิลอะซีเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 5 เป็นเฟสเคลื่อนที่ เก็บสารละลายที่  $R_f$  เท่ากับ 0.62 นำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลาย และทำให้แห้งด้วยเครื่องปั๊มสุญญากาศ ผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็น O-allyl guaiacol มีลักษณะเป็นของเหลวหนืด สีเหลือง เข้ม น้ำหนัก 2.88 g (88.9% yield)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  3.871 [s, 3H,  $\text{OCH}_3$  methyl] 4.619 [dt, 2H,  $J=5.4$  Hz, 1.5 Hz,  $\text{OCH}_2$  allylic] 5.292 [dq, 1H,  $J=10.4$ , 1.3 Hz, *cis*- $\text{CH}_2$  terminal alkene] 5.383 [dq, 1H,  $J=17.2$ , 1.5 Hz, *trans*- $\text{CH}_2$  terminal alkene] 6.081 [m, 1H, CH vinyl] 6.895 [m, 4H, CH benzene]



ปฏิกิริยาแอลคิลเลชันของไพโรแคทีคอล โดยใช้โซเดียมไฮดรอกไซด์ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

สำนักหอสมุด



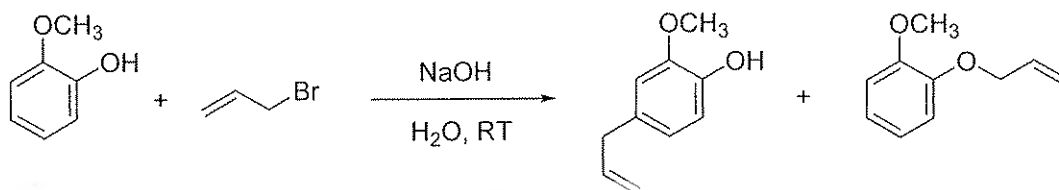
8 JUL 2011

5636299

ซังโซเดียมไฮดรอกไซด์ 0.40 g (10.0 mmol) และไพโรแคทีคอล 0.55 g (5.0 mmol) ลงในขวด  
 ก้นกลมขนาด 25 mL ละลายด้วย DMF 5.0 mL หลังจากนั้นเปิดแอลคิลโบรไมด์ 0.43 mL (5.0  
 mmol) นำไปคนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็กและให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 70 °C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง  
 จากนั้นติดตามผลของปฏิกิริยาด้วย TLC โดยใช้เอทิลอะซีเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 5 เป็นเฟส  
 เคลื่อนที่ พบว่าเกิดสารผลิตภัณฑ์ขึ้น หลังจากนั้นเติมน้ำกลั่น 20.0 mL แล้วสกัดสารละลายที่ได้ด้วย  
 เอทิลอะซีเตต (20 mLx3) เก็บชั้นเอทิลอะซีเตต นำมากำจัดน้ำด้วยโซเดียมซัลเฟต แอนไฮดรัส นำ  
 สารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยตัวทำละลายแบบลดความดัน แล้วนำมาทำให้  
 บริสุทธิ์โดยโครมาโตกราฟีแบบคอลัมน์ โดยใช้ตัวทำละลายระหว่างเอทิลอะซีเตตและเฮกเซน อัตราส่วน  
 1 ต่อ 5 เป็นเฟสเคลื่อนที่ เก็บสารละลายที่  $R_f$  เท่ากับ 0.80 (di-O-allyl pyrocatechol) และ 0.65 (mono-  
 O-allyl pyrocatechol) นำสารละลายที่ได้ไปทำให้แห้งด้วยเครื่องปั๊มสุญญากาศ ผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็น di-  
 O-allyl pyrocatechol และ mono-O-allyl pyrocatechol มีลักษณะเป็นของเหลวหนืด สีเหลืองเข้ม  
 น้ำหนัก 0.13 g (24.5% yield) และ 0.14 g (24.6% yield) ตามลำดับ โดยผลิตภัณฑ์ที่ได้ไม่ได้พิสูจน์  
 เอกลักษณะทาง NMR โดยเปรียบเทียบกับค่า  $R_f$  ด้วยวิธี TLC กับผลิตภัณฑ์ในปฏิกิริยาก่อนหน้านี้ โดย  
 ใช้เอทิลอะซีเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 5 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่าได้ค่า  $R_f$  ที่ใกล้เคียงกัน



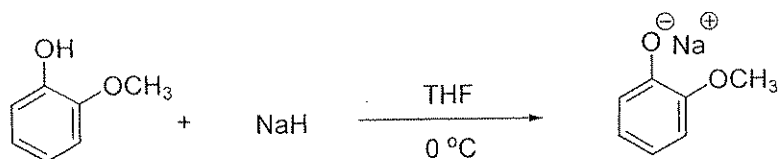
ปฏิกิริยาแอลคิลเลชันของกวาเควคอล โดยใช้โซเดียมไฮดรอกไซด์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในน้ำ  
[4]



ซิงโซเดียมไฮดรอกไซด์ 0.80 g (20.0 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 50 mL ละลายด้วยน้ำ 5.0 mL หลังจากนั้นเปิดกวาเควคอล 2.20 mL (20.0 mmol) นำไปคนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็กเป็นเวลา 30 นาที จากนั้นเปิดแอลคิลโบรไมด์ 1.73 mL (20.0 mmol) ทำปฏิกิริยาภายใต้สภาวะไนโตรเจน ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 48 ชั่วโมง จากนั้นติดตามผลปฏิกิริยาด้วย TLC โดยใช้เอทิลอะซีเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 8 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่าเกิดสารที่เป็นผลิตภัณฑ์ หลังจากนั้นเติมน้ำกลั่น 20 mL แล้วสกัดสารละลายที่ได้ด้วยเอทิลอะซีเตต (20 mLx3) เก็บชั้นเอทิลอะซีเตต นำมากำจัดน้ำด้วยโซเดียมซัลเฟต แอนไฮดรัส นำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยตัวทำละลายแบบลดความดัน แล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์โดยโครมาโตกราฟีแบบคอลัมน์ โดยใช้ตัวทำละลายระหว่างเอทิลอะซีเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 8 เป็นเฟสเคลื่อนที่ เก็บสารละลายที่  $R_f$  เท่ากับ 0.30 (C-allyl guaiacol) และ 0.45 (O-allyl guaiacol) นำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลาย และทำให้แห้งด้วยเครื่องปั๊มสุญญากาศ ผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็น C-allyl guaiacol มีลักษณะเป็นของเหลวหนืด สีเหลืองใส น้ำหนัก 0.28 g (9% yield) และ O-allyl guaiacol มีลักษณะเป็นของเหลวหนืด สีเหลืองเข้ม น้ำหนัก 0.32 g (10% yield)

C-allyl guaiacol;  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  3.329 [d, 2H,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}_2$  methylene] 3.881 [s, 3H,  $\text{OCH}_3$  methyl] 5.069 [m, 1H, *cis*-CH terminal alkene] 5.111 [q, 1H,  $J=3.5, 1.6$  Hz *trans*-CH terminal alkene] 5.544 [s, 1H, OH] 5.964 [m, 1H, CH vinyl] 6.706 [m, 1H, CH benzene] 6.855 [d, 2H,  $J=8.4$  Hz CH benzene];  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  39.974 [ $\text{CH}_2$  aliphatic] 55.923 [ $\text{OCH}_3$  methyl] 111.268, 114.408, 121.277 [3C, CH benzene] 115.552 [ $\text{CH}_2$  terminal alkene] 131.996 [ $\text{CCH}_2$  ethylene] 137.925 [CH vinyl] 144.002 [COH] 146.573 [COCH<sub>3</sub>]

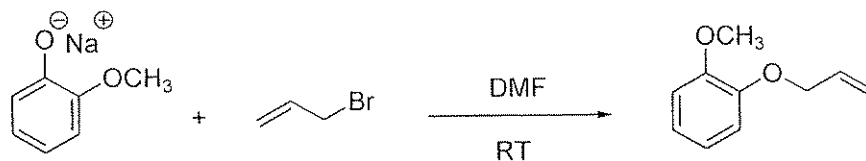
ปฏิกิริยาการเตรียม sodium 2-methoxyphenolate [5]



ซึ่งใช้เตรียมไฮโดรด์ 0.72 g (30.0 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 50 mL ล้างด้วยเฮกเซนแล้วทำให้แห้งด้วยการผ่านแก๊สไนโตรเจน จากนั้นซึ่งกวาเคคอลล 2.48 g (20.0 mmol) เติม dried THF ปริมาตร 10 mL โดยผ่านทาง syringe นำไปคนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็ก ทำปฏิกิริยาภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนที่อุณหภูมิ 0 °C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำสารที่ได้ไปเติมไดเอทิลอีเทอร์ 30 mL จะได้ตะกอนสีขาว นำไปกรองแบบสุญญากาศ จะได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็นของแข็งสีขาว (sodium 2-methoxyphenolate) น้ำหนัก 2.5 g (88.3% yield) และนำไปใช้ทำปฏิกิริยาในขั้นตอนต่อไป โดยไม่ผ่านการทำให้บริสุทธิ์และพิสูจน์เอกลักษณ์

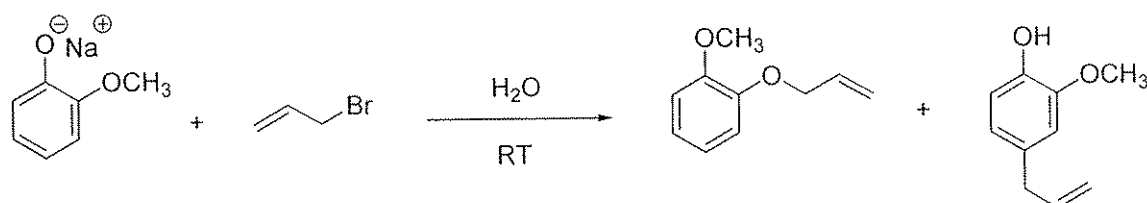


ปฏิกิริยาแอลคิลเลชันของ sodium 2-methoxyphenolate โดยใช้ตัวทำละลายเป็น DMF [5]



ซึ่ง sodium 2-methoxyphenolate มา 0.30 g (2.0 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 25 mL ละลายด้วย DMF ปริมาตร 10.0 mL หลังจากนั้นบีบเปิดแอลคิลโบรไมด์ 0.17 mL (2.0 mmol) นำไปคนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็กที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 5 ชั่วโมง จากนั้นติดตามผลปฏิกิริยาด้วย TLC โดยใช้เอทิลอะซีเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 8 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่าเกิดสารที่เป็นผลิตภัณฑ์ที่เป็นจุดเดียว หลังจากนั้นเติมน้ำกลั่น 20 mL แล้วสกัดสารละลายที่ได้ด้วยเอทิลอะซีเตต (20 mLx3) เก็บชั้นเอทิลอะซีเตต นำมากำจัดน้ำด้วยโซเดียมซัลเฟต แอนไฮดรัส และนำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยตัวทำละลายแบบลดความดัน แล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์โดยโครมาโตกราฟีแบบคอลัมน์ โดยใช้ตัวทำละลายระหว่างเอทิลอะซีเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 8 เป็นเฟสเคลื่อนที่ เก็บสารละลายที่ R<sub>f</sub> เท่ากับ 0.57 นำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลายและทำให้แห้งด้วยเครื่องปั๊มสุญญากาศ ผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็น O-allyl guaiacol มีลักษณะเป็นของเหลวหนืด สีเหลืองเข้ม น้ำหนัก 0.25 g (93.3% yield) โดยผลิตภัณฑ์ที่ได้ไม่ได้พิสูจน์เอกลักษณ์ทาง NMR โดยเปรียบเทียบกับค่า R<sub>f</sub> ด้วยวิธี TLC กับผลิตภัณฑ์ก่อนหน้านี้โดยใช้เอทิลอะซีเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 8 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่าได้ค่า R<sub>f</sub> ที่ใกล้เคียงกัน

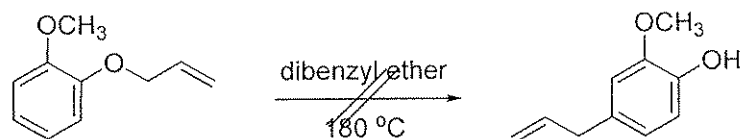
ปฏิกิริยาแอลคิลเลชันของ sodium 2-methoxyphenolate โดยใช้ตัวทำละลายเป็นน้ำ [6]



ชั่ง sodium 2-methoxyphenolate มา 0.73 g (5.0 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 25 mL ละลายด้วยน้ำ 10 mL หลังจากนั้นปิเปตแอลคิลโบรไมด์ 0.60 mL (5.0 mmol) นำไปคนด้วยเครื่องคนสารชนิดแม่เหล็กที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 5 ชั่วโมง จากนั้นติดตามผลปฏิกิริยาด้วย TLC โดยใช้เอทิลอะซีเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 8 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่าเกิดสารที่เป็นผลิตภัณฑ์ หลังจากนั้นเติมน้ำกลั่น 20 mL แล้วสกัดสารละลายที่ได้ด้วยเอทิลอะซีเตต (20 mLx3) เก็บชั้นเอทิลอะซีเตต นำมากำจัดน้ำออกด้วยโซเดียมซัลเฟต แอนไฮดรัส นำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยตัวทำละลายแบบลดความดัน แล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์โดยโครมาโตกราฟีแบบคอลัมน์ ใช้ตัวทำละลายระหว่างเอทิลอะซีเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 8 เป็นเฟสเคลื่อนที่ เก็บสารละลายที่ R<sub>f</sub> เท่ากับ 0.47 (C-allyl guaiacol) และ 0.57 (O-allyl guaiacol) นำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลายและทำให้แห้งด้วยเครื่องปั๊มสุญญากาศ ผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็น C-allyl guaiacol มีลักษณะเป็นของเหลวหนืด สีเหลืองใส น้ำหนัก 0.16 g (20.0% yield) และ O-allyl guaiacol มีลักษณะเป็นของเหลวหนืด สีเหลืองเข้ม น้ำหนัก 0.20 g (25.6% yield)

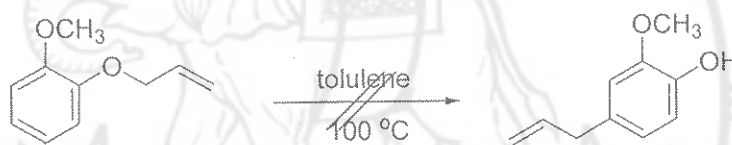
C-allyl guaiacol; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 3.322 [*d*, 2H, *J*=6.6 Hz, CH<sub>2</sub> methylene] 3.879 [*s*, 3H, OCH<sub>3</sub> methyl] 5.062 [*m*, 1H, *cis*-CH terminal alkene] 5.104 [*q*, 1H, *J*=3.4,1.7, *trans*-CH terminal alkene] 5.527 [*s*, 1H, OH] 5.956 [*m*, CH vinyl] 6.700 [*m*, 1H, CH benzene] 6.847 [*d*, 2H, *J*=8.4 Hz CH benzene]; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 39.974 [CH<sub>2</sub> aliphatic] 55.923 [OCH<sub>3</sub> methyl] 111.268, 114.408, 121.277 [3C, CH benzene] 115.552 [CH<sub>2</sub> terminal alkene] 131.996 [CCH<sub>2</sub> ethylene] 137.925 [CH vinyl] 144.002 [COH] 146.573 [COCH<sub>3</sub>]

ปฏิกิริยา Claisen Rearrangement โดยใช้ตัวทำละลายเป็นไดเบนซิลอีเทอร์ [7]



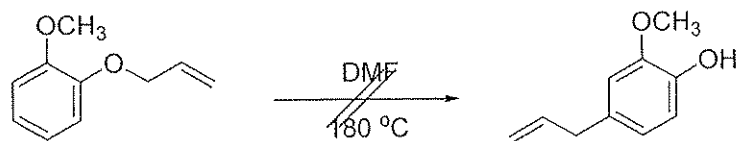
ซึ่ง O-allyl guaiacol 0.82 g (5.0 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 25 mL เต็มไดเบนซิลอีเทอร์ 10 mL นำไปให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 180 °C ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน เป็นเวลา 168 ชั่วโมง จากนั้นติดตามผลปฏิกิริยาด้วย TLC โดยใช้เอทิลอะซิเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 7 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่ายังมีสารตั้งต้นเหลืออยู่และไม่เกิดสารผลิตภัณฑ์

ปฏิกิริยา Claisen Rearrangement โดยใช้ตัวทำละลายเป็นโทลูอีน [4]



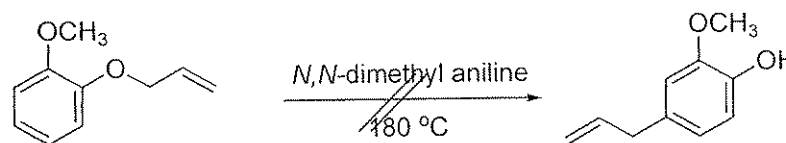
ซึ่ง O-allyl guaiacol มา 0.86 g (5.0 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 25 mL เต็มโทลูอีน 10 mL นำไปให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 100 °C ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน เป็นเวลา 168 ชั่วโมง จากนั้นติดตามผลปฏิกิริยาด้วย TLC โดยใช้เอทิลอะซิเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 8 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่ายังมีสารตั้งต้นเหลืออยู่และไม่เกิดสารผลิตภัณฑ์

ปฏิกิริยา Claisen Rearrangement โดยใช้ตัวทำละลายเป็นไดเมทิลฟอร์มาไมด์ [4]



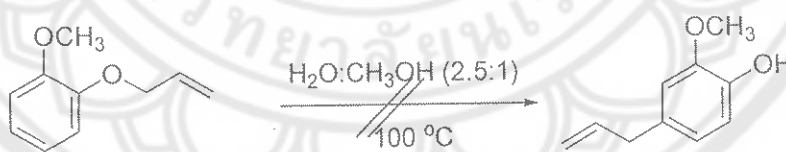
ซึ่ง O-allyl guaiacol มา 0.82 g (5.0 mmol) ลงในขวดก้นกลม เติม DMF 10 mL นำไปให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 180 °C ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน เป็นเวลา 168 ชั่วโมง จากนั้นติดตามผลปฏิกิริยาด้วย TLC โดยใช้เอทิลอะซีเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 10 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่าเกิดสารที่เป็นผลิตภัณฑ์ หลังจากนั้นเติมน้ำกลั่น 20.0 mL แล้วสกัดสารละลายที่ได้ด้วยเอทิลอะซีเตต 20.0 mL จำนวน 3 ครั้ง เก็บชั้นเอทิลอะซีเตต นำมากำจัดน้ำด้วยโซเดียมซัลเฟต แอนไฮดรัส นำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยตัวทำละลายลดความดัน จากนั้นนำมาทำให้บริสุทธิ์โดยโครมาโตกราฟีแบบคอลัมน์ โดยใช้ตัวทำละลายระหว่างเอทิลอะซีเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 10 เป็นเฟสเคลื่อนที่ เก็บสารละลายที่ R<sub>f</sub> เท่ากับ 0.62 นำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลายและทำให้แห้งด้วยเครื่องปั๊มสุญญากาศ ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีลักษณะเป็นของเหลวหนืด สีเหลืองเข้ม แต่เมื่อนำไปพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วย <sup>1</sup>H-NMR แล้วพบว่าไม่ได้ผลิตภัณฑ์ตามต้องการ

ปฏิกิริยา Claisen Rearrangement โดยใช้ตัวทำละลายเป็น *N,N*-dimethyl aniline [4]



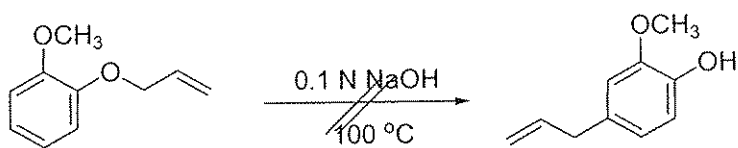
ซึ่ง O-allyl guaiacol มา 0.88 g (5.0 mmol) เติม *N,N*-dimethyl aniline 10.0 mL นำไปให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 180 °C ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน เป็นเวลา 168 ชั่วโมง จากนั้นติดตามผลปฏิกิริยาด้วย TLC โดยใช้เอทิลอะซีเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 7 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่าเกิดสารที่เป็นผลิตภัณฑ์ หลังจากนั้นเติมน้ำกลั่น 20 mL แล้วสกัดสารละลายที่ได้ด้วยเอทิลอะซีเตต (20 mLx3) เก็บชั้นเอทิลอะซีเตต นำมากำจัดน้ำด้วยโซเดียมซัลเฟต แอนไฮดรัส นำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยตัวทำละลายแบบลดความดัน แล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์โดยโครมาโตกราฟีแบบคอลัมน์ โดยใช้ตัวทำละลายเฮกเซน 100 % เป็นเฟสเคลื่อนที่ เก็บสารละลายที่  $R_f$  เท่ากับ 0.37 นำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลายออกและทำให้แห้งด้วยเครื่องปั๊มสุญญากาศ ผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็นของเหลวหนืด สีเหลืองส้ม แต่เมื่อนำไปพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วย  $^1\text{H-NMR}$  แล้วพบว่าไม่ได้ผลิตภัณฑ์ตามต้องการ

ปฏิกิริยา Claisen Rearrangement โดยใช้ตัวทำละลายเป็นน้ำและเมทานอล [4]



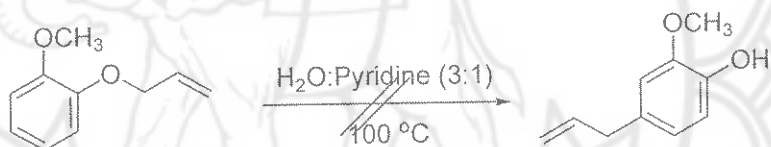
ซึ่ง O-allyl guaiacol มา 0.85 g (5.0 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 25 mL เติมเมทานอลและน้ำ ในอัตราส่วน 1 ต่อ 2.5 ปริมาตร 10 mL นำไปให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 100 °C ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน เป็นเวลา 168 ชั่วโมง จากนั้นติดตามผลปฏิกิริยาด้วย TLC โดยใช้เอทิลอะซีเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 7 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่ามียังสารตั้งต้นเหลืออยู่และไม่เกิดสารผลิตภัณฑ์

ปฏิกิริยา Claisen Rearrangement โดยใช้ตัวทำละลายเป็นสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ [4]



ชั่ง O-allyl guaiacol มา 0.85 g (5.0 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 25 mL เติมสารละลาย 0.1 N โซเดียมไฮดรอกไซด์ 10.0 mL นำไปให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 100 °C ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน เป็นเวลา 168 ชั่วโมง จากนั้นติดตามผลปฏิกิริยาด้วย TLC โดยใช้เอทิลอะซิเตตและเฮกเซน อัตราส่วน 1 ต่อ 7 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่ายังมีสารตั้งต้นเหลืออยู่และไม่เกิดสารผลิตภัณฑ์

ปฏิกิริยา Claisen Rearrangement โดยใช้ตัวทำละลายเป็นน้ำและไพริดีน [4]



ชั่ง O-allyl guaiacol มา 0.87 g (5.0 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 25 mL เติมน้ำและไพริดีน ในอัตราส่วน 3 ต่อ 1 ปริมาตร 10.0 mL นำไปให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 100 °C ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน เป็นเวลา 168 ชั่วโมง จากนั้นติดตามผลปฏิกิริยาด้วย TLC โดยใช้เอทิลอะซิเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 7 เป็นเฟสเคลื่อนที่ พบว่ายังมีสารตั้งต้นเหลืออยู่และไม่เกิดสารผลิตภัณฑ์

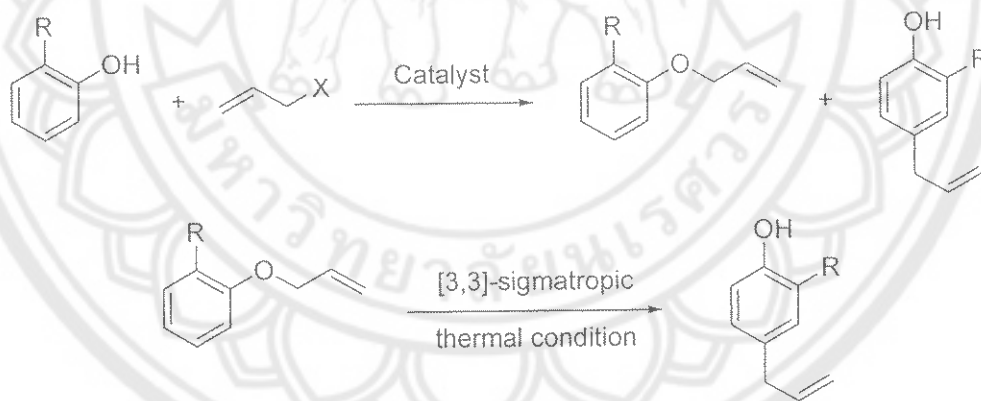
## เอกสารอ้างอิงบทที่ 2

- [1] Yang, J. H.; Zhao, Y. M.; Bin Ji, C.; First total synthesis of ( $\pm$ )-abyssinoflavanone V. *Chinese Chemical Letter*, 2008, 19, 658-660.
- [2] Allen, C. F. H.; Gates, J. W.; Synthesis of 2-allyl-6-methoxyphenol. *Organic Synthesis*, 1945, 25-49.
- [3] Goux, C.; Massacret, M.; Lhoste, P.; Sinou, D.; Stereo-and Regioselectivity in Palladium-Catalyzed Allylic Etherification. *Organometallics*, 1995, 14, 4585-4593.
- [4] Akabori, S.; Miyamoto, S.; Tanabe, H.; Allylation of Phenoxides by Crown Ethers and their Polymers. *Journal of Polymer Science*, 1979, 17, 3933-3987.
- [5] Velisek, J.; Svobodova, Z.; Piackova, V.; Effects of clove oil anaesthesia on rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Acta Veterinaria Brno*, 2005, 74(1), 139-146.
- [6] Kornblum, N.; Berrigan, P. J.; Le Noble, W. J.; Solvation as a Factor in the Alkylation of Ambident Anions: The Importance of the Hydrogen Bonding Capacity of the Solvent, 1962, 85, 1141-1147.
- [7] Zhe, L.; Liu, L.; Shafiq, Z.; Wu, Y. C.; Wang, D.; Chen, Y. J.; Iodine Catalyzed allylation and propargylation of indoles with allylic and propargylic acetates. *Tetrahedron Letters*, 2007, 48, 3963-3967.

### บทที่ 3

#### ผลการทดลองและวิเคราะห์ผลการทดลอง

ในงานวิจัยนี้ได้ศึกษาการสังเคราะห์ยูจีนอล (4-allyl-2-methoxyphenol) เพื่อนำไปใช้เป็นปฏิกิริยาต้นแบบในการดัดแปลงโครงสร้างของยูจีนอลให้เป็นอนุพันธ์ชนิดต่างๆ โดยการสังเคราะห์จะใช้สารตั้งต้นประเภทอนุพันธ์ของฟีนอล ได้แก่ ฟีนอล ไพรอแคทีคอล และกวาเคคอล ทำปฏิกิริยากับแอลิลเฮไลด์หรือแอลิลแอลกอฮอล์ ในตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดต่างๆ และหาสภาวะที่เหมาะสม ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจะเรียกว่าปฏิกิริยาแอลิลเลชัน (allylation) ซึ่งมีสองลักษณะขึ้นอยู่กับสภาวะ โดยจะเกิดการแทนที่ของหมู่แอลิลได้ที่ตำแหน่งคาร์บอนอะตอม (C-allylation) หรือที่ตำแหน่งออกซิเจนอะตอม (O-allylation) จากงานวิจัยที่กล่าวในบทที่ 2 ปฏิกิริยาส่วนใหญ่จะเกิดการแทนที่ของหมู่แอลิลที่ออกซิเจนอะตอม จึงได้ศึกษาการนำผลิตภัณฑ์ที่เป็น O-allylation product มาทำปฏิกิริยาภายใต้ความร้อน (thermal condition of pericyclic reaction) เพื่อให้เกิดปฏิกิริยา [3,3]-sigmatropic แบบไคลเซน (Claisen rearrangement) เป็นไปตามแผนภาพการสังเคราะห์ทั่วไป ดังต่อไปนี้



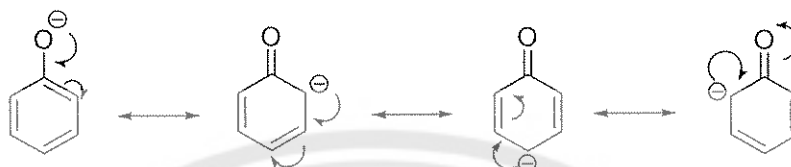
ภาพที่ 3.1 แผนการสังเคราะห์ยูจีนอล

#### 3.1 ปฏิกิริยา allylation

ในปฏิกิริยาการสังเคราะห์ยูจีนอล จะเกิดปฏิกิริยาแบบ S<sub>N</sub>Ar (nucleophilic substitution of aromatic) โดยเบสจะทำหน้าที่ดึงฟีนอลิกโปรตอน (phenolic proton) เกิดเป็นฟีนอลเลตไอออน และเกลือฟีนอลเลตไอออนที่เกิดขึ้นนั้น จะมีลักษณะเป็น ambident nucleophile คือพบว่าทั้งคาร์บอนอะตอมที่

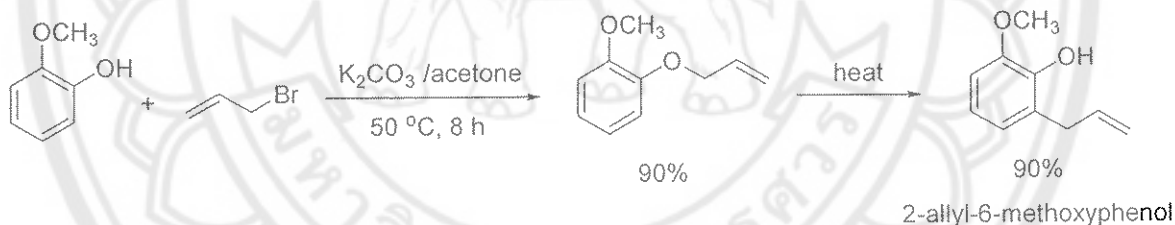


ตำแหน่ง 1, 3 และ 5 และออกซิเจนอะตอม จะสามารถเป็นนิวคลีโอไฟล์ได้ทั้ง 2 ตำแหน่ง จากโครงสร้างเรโซแนนซ์ (resonance) ดังแสดงในภาพที่ 3.2 ดังนั้น การเกิดปฏิกิริยา  $S_NAr$  ดังกล่าว จึงสามารถเกิดการแทนที่ได้ทั้งแบบ O-attack และ C-attack



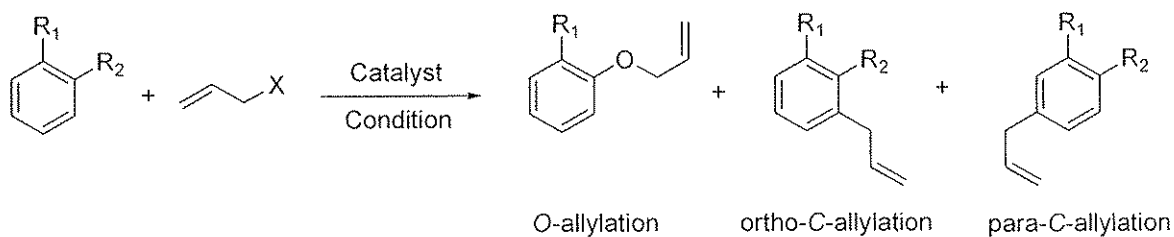
ภาพที่ 3.2 การเกิดโครงสร้างเรโซแนนซ์ของ ambident nucleophile

จากรายงานในเอกสารอ้างอิง [1] การสังเคราะห์ 2-allyl-6-methoxyphenol โดยใช้กวาคอลเป็นสารตั้งต้นทำปฏิกิริยากับแอลิลโบรไมด์ และใช้โพแทสเซียมคาร์บอเนตเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา มีตัวทำละลายเป็นอะซิโตนที่อุณหภูมิ 50 °C เป็นเวลา 8 ชั่วโมง ได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น O-allyl guaiacol ร้อยละ 90 จากนั้นนำผลิตภัณฑ์ที่ได้มาให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 120 °C เพื่อให้เกิดปฏิกิริยา [3,3]-sigmatropic ที่ตำแหน่งออร์โทจะได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น C-allyl guaiacol (2-allyl-6-methoxyphenol) ร้อยละ 90



ภาพที่ 3.3 ปฏิกิริยา allylation ในการสังเคราะห์ 2-allyl-6-methoxyphenol

ผู้ทดลองจึงได้ทดลองทำปฏิกิริยา allylation ดังกล่าวโดยใช้สารตั้งต้นเป็นอนุพันธ์ของฟีนอล ได้แก่ ฟีนอล อะนิซอล ไพโรแคทีคอล และกวาคอล ทำปฏิกิริยากับ allylic sources ชนิดต่างๆ ได้แก่ แอลิลโบรไมด์ แอลิลแอลกอฮอล์ และแอลิลอะซิเตต โดยใช้เบส หรือตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดต่างๆ ในสภาวะต่างๆ ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 3.1



ภาพที่ 3.4 แผนภาพการทดลองในการสังเคราะห์ยูจีนอล

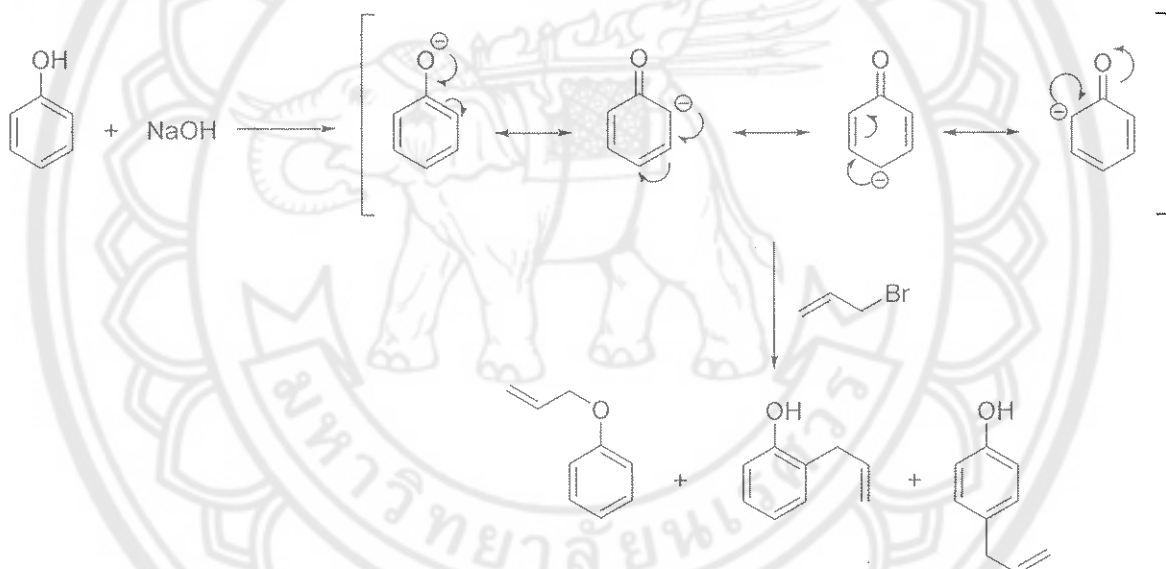
ตารางที่ 3.1 ผลของการทำปฏิกิริยาในสภาวะต่างๆ

วิธีที่	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	catalyst	condition	เวลา (hr.)	Product		
							O-allylation		C-allylation
							Mono	Di	
1	OH	H	Br	KOH	H <sub>2</sub> O, RT	7	-	-	-
2	OCH <sub>3</sub>	H	Br	KOH	H <sub>2</sub> O, 80 °C	30	-	-	-
3	OH	H	Br	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Acetone, reflux	16	-	-	-
4	OCH <sub>3</sub>	H	Br	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Acetone, reflux	30	-	-	-
5	OCH <sub>3</sub>	H	OAc	I <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT	30	-	-	-
6	OCH <sub>3</sub>	H	OAc	I <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , reflux	24	-	-	-
7	OCH <sub>3</sub>	H	Br	I <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , reflux	16	-	-	-
8	OCH <sub>3</sub>	OH	Br	KI	DMF, 70 °C	30	-	-	-
9	OCH <sub>3</sub>	OH	OH	Pd(OAc) <sub>2</sub> , PPh <sub>3</sub>	Toluene, 100 °C, N <sub>2</sub>	20	-	-	-
10	OH	OH	Br	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF, 70 °C	28	27.7	18.0	-
11	OCH <sub>3</sub>	OH	Br	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Acetone, 50 °C	30	88.9	-	-
12	OH	OH	Br	NaOH	DMF, 70 °C	24	24.6	24.5	-

จากผลการทดลองที่แสดงในตารางที่ 3.1 พบว่าปฏิกิริยาทั้งหมด (วิธีที่ 1-12) ไม่เกิดผลิตภัณฑ์ที่เป็น C-allylation โดยปฏิกิริยาส่วนใหญ่จะยังมีสารตั้งต้นเหลืออยู่ (ไม่เกิดปฏิกิริยา) ส่วนปฏิกิริยาที่เกิด

ผลิตภัณฑ์ใหม่มี 3 ปฏิกิริยา ได้แก่ วิธีที่ 10, 11 และ 12 โดยเกิดเป็นผลิตภัณฑ์ที่เป็น O-allylation ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

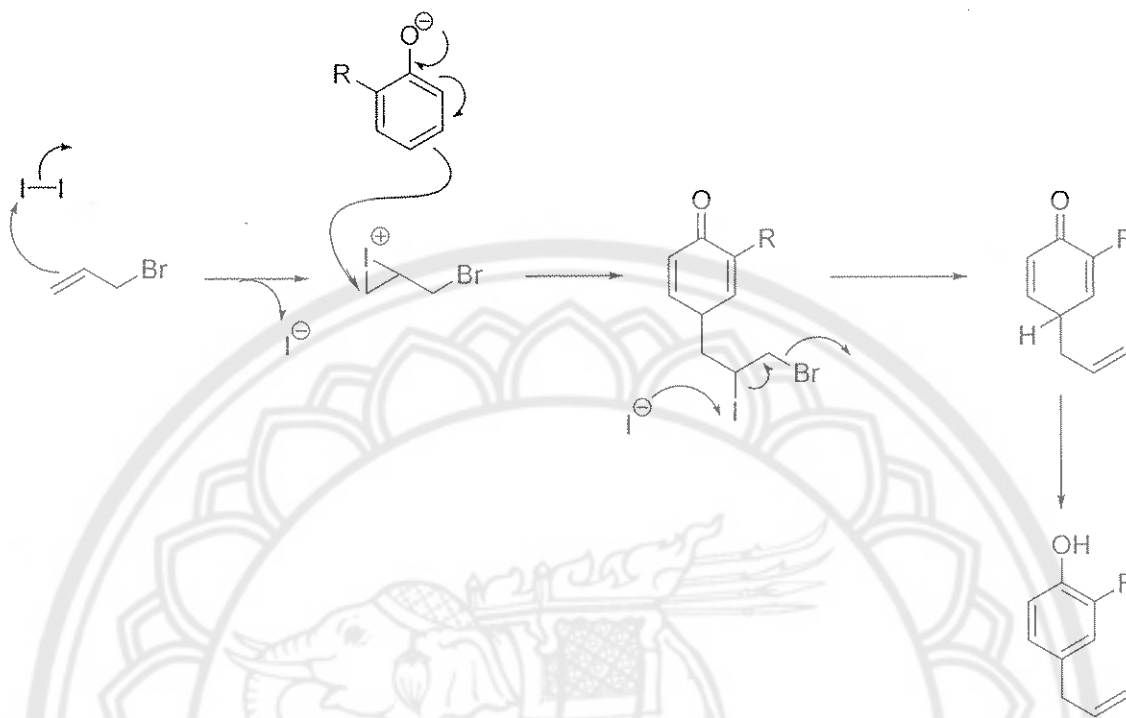
จากวิธีที่ 1 และ 2 ที่ใช้โพแทสเซียมไฮดรอกไซด์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา โดยใช้น้ำเป็นตัวทำละลายที่สภาวะแตกต่างกัน โดยคาดหวังให้โพแทสเซียมไฮดรอกไซด์ไปดึงฟีนอลิกโปรตอนของฟีนอล เพื่อให้เกิดเป็นฟีนอเลตไอออน โดยที่หมู่  $-OCH_3$  (methoxy) และ  $-OH$  ที่ต่อกับวงเบนซีน เป็นหมู่แทนที่ประเภทแอคติเวตติ้ง (activating substituents) ที่เหนี่ยวนำให้เกิดปฏิกิริยาในตำแหน่งออร์โทและพารา แต่การเกิดปฏิกิริยาในตำแหน่งออร์โท หรือพารานั้น ขึ้นอยู่กับอิทธิพลจากสเตอริก (steric effect) ดังแสดงกลไกในภาพที่ 3.5 และพบว่าไม่เกิดปฏิกิริยา ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากสภาวะที่ใช้อาจจะยังไม่เหมาะสมที่จะทำให้เกิดปฏิกิริยา โดยอาจจะใช้อุณหภูมิที่สูง หรือต่ำเกินไปจนทำให้ฟีนอเลตไอออนไปจับโปรตอน แล้วเกิดเป็นสารตั้งต้นดั้งเดิม โดยที่ไม่ทำปฏิกิริยากับแอลิลโบรไมด์ตามที่ต้องการ



ภาพที่ 3.5 กลไกการเกิดปฏิกิริยา allylation ในวิธีที่ 1 และ 2

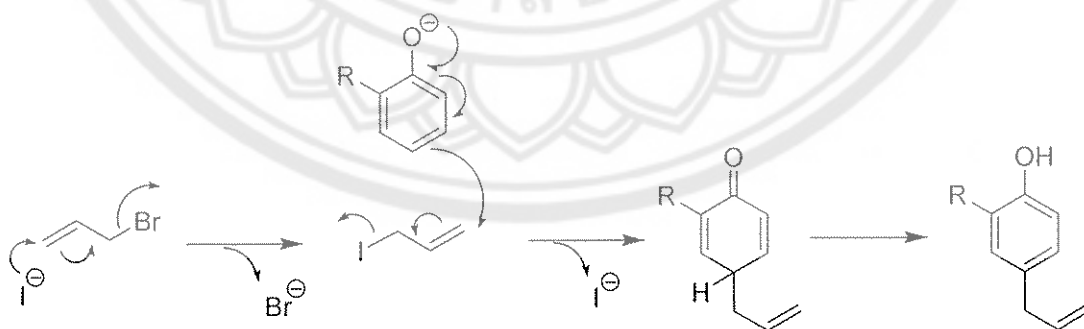
ดังนั้นผู้ทำการทดลองจึงได้เปลี่ยนเป็นวิธีที่ 11 โดยใช้โพแทสเซียมคาร์บอเนตเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาแทน และใช้อะซิโตนเป็นตัวทำละลาย จากเอกสารอ้างอิง [1] โดยใช้สารตั้งต้นเป็นควาเคคอล และใช้ตัวทำละลายเป็นอะซิโตนที่อุณหภูมิ  $50^{\circ}\text{C}$  พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น O-allylation ร้อยละ 88.9 อย่างไรก็ตามในการทดลอง ในวิธีที่ 3 และ 4 ที่ใช้ฟีนอลและอะนิซอลเป็นสารตั้งต้นแต่ทำที่อุณหภูมิรีฟลักซ์ จะพบว่าไม่เกิดปฏิกิริยา ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากอุณหภูมิอาจจะสูงเกินไปจนทำให้เกิดการระเหยของตัวทำละลาย

จากนั้นผู้วิจัยได้ใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาเป็นไอโอดีน [2] ในวิธีที่ 5 ถึง 7 เพื่อเพิ่มความเป็น electrophilic ให้กับหมู่แอลคิล โดยมีกลไกที่น่าจะเกิดขึ้น ดังภาพที่ 3.6 อย่างไรก็ตาม พบว่าไม่เกิดปฏิกิริยา



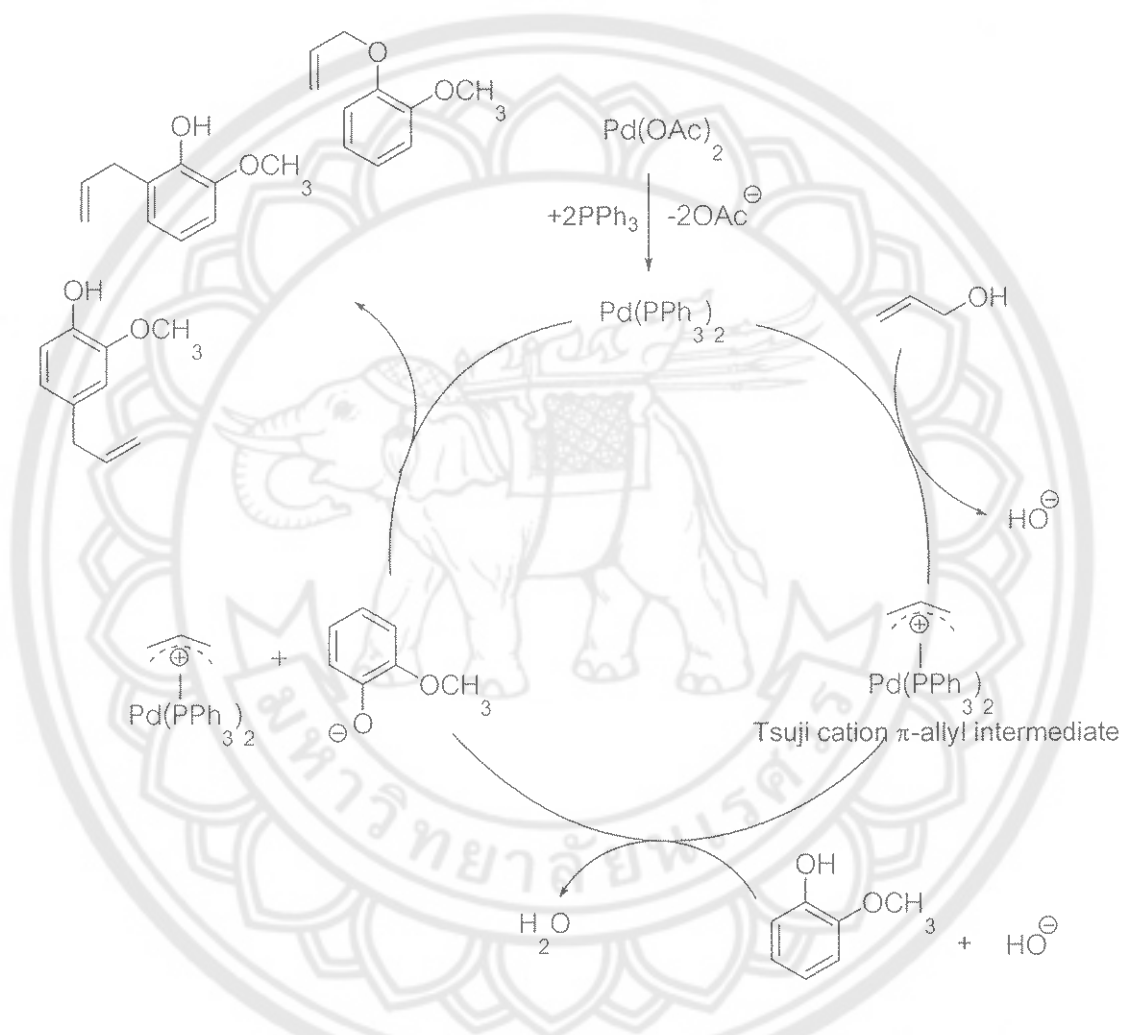
ภาพที่ 3.6 กลไกการเกิดปฏิกิริยา allylation โดยใช้ไอโอดีนเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

ส่วนปฏิกิริยาที่ใช้โพแทสเซียมไอโอไดด์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ในวิธีที่ 8 นั้นคาดว่าจะเกิด halide exchange เพื่อเปลี่ยนแอลคิลโบรไมด์ให้เป็นแอลคิลไอโอไดด์ ซึ่งไอโอไดด์ จะเป็น leaving group ที่ดีกว่าโบรไมด์แสดงกลไกในภาพที่ 21 แต่พบว่าไม่เกิดปฏิกิริยาเช่นกัน



ภาพที่ 3.7 กลไกการเกิดปฏิกิริยา allylation โดยใช้โพแทสเซียมไอโอไดด์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

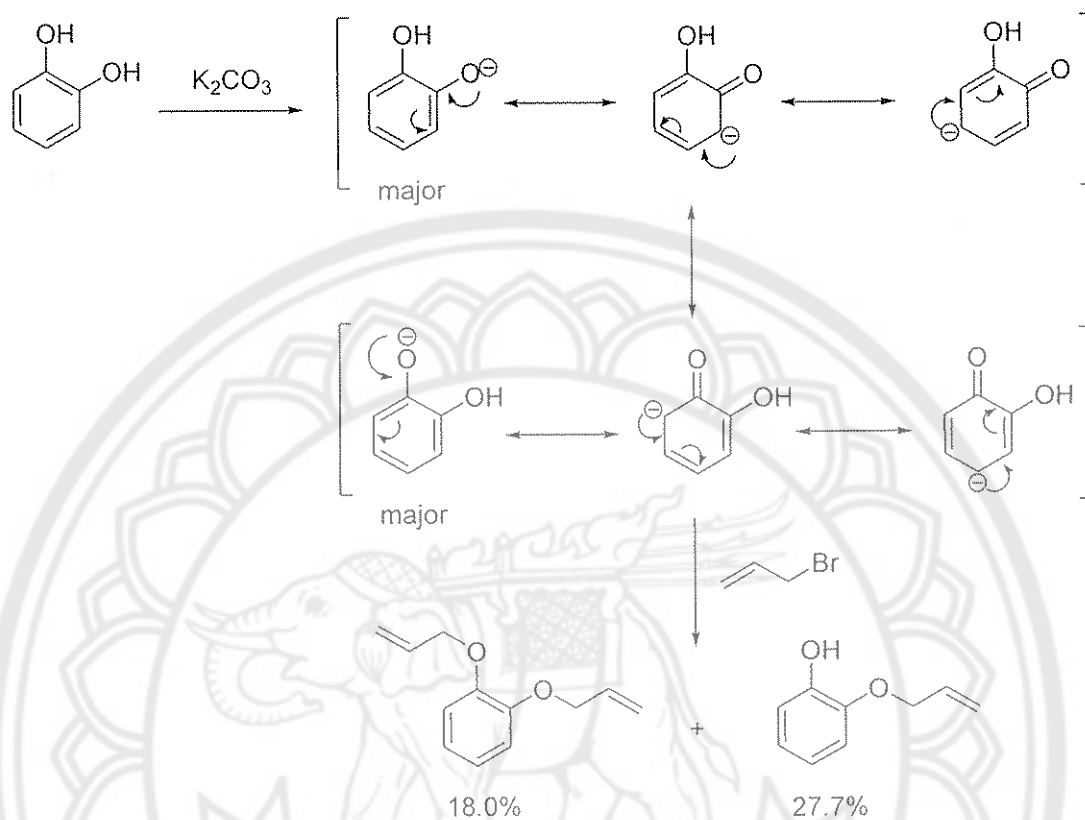
อย่างไรก็ตามจากงานวิจัยของ Kuntz และคณะ [3] ได้ใช้ palladium (m-sulfonatophenyl) phosphine triodium salt complex เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่าสามารถสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ที่เป็น C-allylation ของฟีนอล หรือ กวาเอคอลลได้มากกว่า O-allylation ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้ทดลองใช้แพลลาเดียมอะซีเตต  $[Pd(OAc)_2]$  และไตรฟีนิลฟอสฟีน ( $PPh_3$ ) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ดังในวิธีที่ 9 โดยคาดว่าจะเกิดผลิตภัณฑ์เป็น C-allylation ซึ่งน่าจะมีกลไกดังภาพที่ 3.8 แต่พบว่าไม่เกิดปฏิกิริยา



ภาพที่ 3.8 กลไกการเกิดปฏิกิริยา allylation โดยใช้แพลลาเดียมอะซีเตต และไตรฟีนิลฟอสฟีนเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

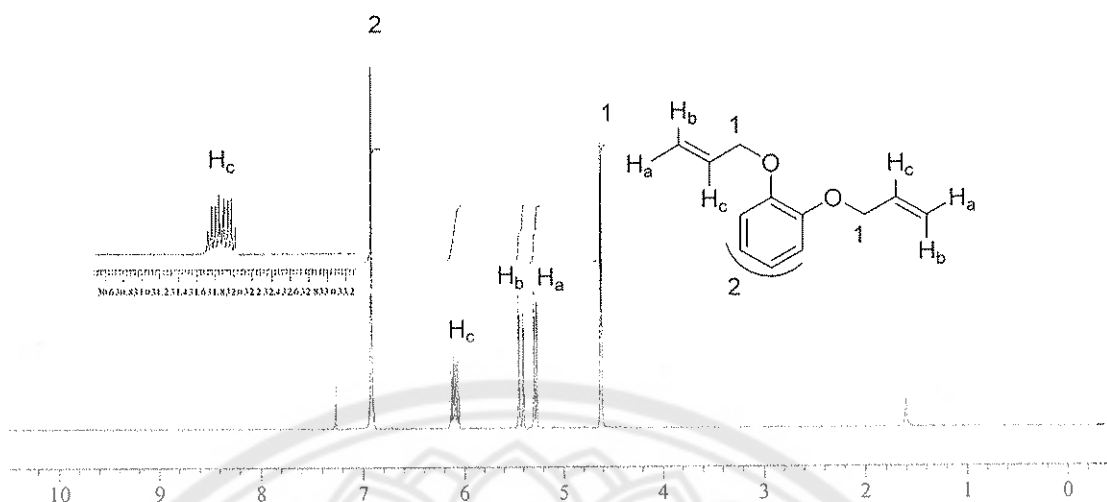
อย่างไรก็ตามจากการทดลองในวิธีที่ 1 ถึง 9 พบว่าไม่เกิดปฏิกิริยาขึ้น ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากสภาวะที่ใช้อาจไม่เหมาะสม จากวิธีที่ 10 ในตารางที่ 3.1 ที่ใช้ไพโรแคทิกคอลเป็นสารตั้งต้นกับแอลคิลโบรไมด์ โดยใช้โพแทสเซียมคาร์บอเนตเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ในตัวทำละลาย DMF ที่อุณหภูมิ  $70\text{ }^{\circ}C$  จากการทดลอง

พบว่าเกิดผลิตภัณฑ์ที่เป็นแบบ O-allylation (ซึ่งมีทั้ง di-O-allyl pyrocatechol และ mono-O-allyl pyrocatechol) เนื่องจากสารตั้งต้นมีหมู่ไฮดรอกซี 2 หมู่ ซึ่งมีกลไกการเกิดปฏิกิริยา ดังภาพที่ 3.9



ภาพที่ 3.9 กลไกการเกิดปฏิกิริยาของไพโรแคทิกคอล โดยใช้โพแทสเซียมคาร์บอเนตเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

จาก  $^1\text{H-NMR}$  สเปกตรัมสามารถยืนยันโครงสร้างของ di-O-allyl pyrocatechol ที่ได้ โดยมีค่า chemical shift ( $\delta_{\text{H}}$ ) ปรากฏพีคที่ 4.61 ppm ของ  $\text{OCH}_2$  ของหมู่แอลลิลิก จะมีลักษณะเป็น doublet of triplet ( $dt$ ) พีคที่ 5.28 ppm ของ  $\text{H}_a$  ของหมู่เทอร์มินอลแอลคีน จะมีลักษณะเป็น doublet of quartet ( $dq$ ) พีคที่ 5.44 ppm ของ  $\text{H}_b$  ของหมู่เทอร์มินอลแอลคีน จะมีลักษณะเป็น doublet of quartet พีคที่ 6.09 ppm ของ  $\text{H}_c$  ของหมู่แอลลิลิก จะมีลักษณะเป็น multiplet และพีคที่ 6.90 ของ  $\text{CH}$  ของวงเบนซีน จะมีลักษณะเป็น singlet โดยค่า integration ของพีคที่ 1 และ 2 จะเป็น 1:1 (4H:4H) ดังแสดงในภาพที่ 3.10

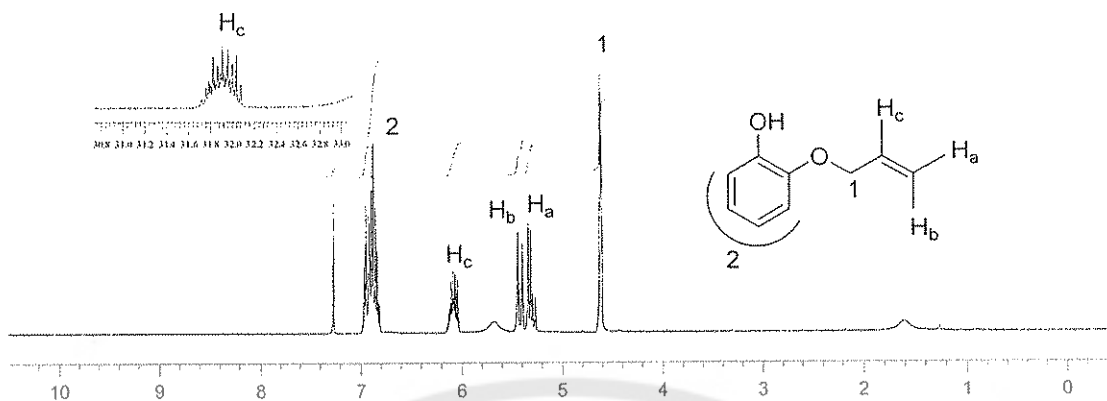


ภาพที่ 3.10  $^1\text{H-NMR}$  สเปกตรัมของ di-O- allyl pyrocatechol

ตารางที่ 3.2 ค่า chemical shift ( $\delta_{\text{H}}$ ) ของ di-O- allyl pyrocatechol

ตำแหน่ง	ชนิดของโปรตอน	$\delta_{\text{H}}$ (ppm)	splitting	$J$ (Hz)
$\text{H}_a$	<i>cis</i> -CH terminal alkene	5.28	dq	10.5, 1.4
$\text{H}_b$	<i>trans</i> -CH terminal alkene	5.44	dq	17.2, 1.6
$\text{H}_c$	CH vinyl	6.09	m	-
1	$\text{OCH}_2$ allylic	4.61	dt	5.2, 1.5
2	CH benzene	6.90	m	-

และจาก  $^1\text{H-NMR}$  สเปกตรัมสามารถยืนยันโครงสร้างของ mono-O-allyl pyrocatechol ที่ได้ โดยมีค่า chemical shift ( $\delta_{\text{H}}$ ) ปรากฏพีคที่ 4.61 ppm ของ  $\text{OCH}_2$  ของหมู่แอลลิลิก จะมีลักษณะเป็น doublet of triplet พีคที่ 5.33 ppm ของ  $\text{H}_a$  ของหมู่เทอร์มินอลแอลคีน จะมีลักษณะเป็น doublet of quartet พีคที่ 5.43 ppm ของ  $\text{H}_b$  ของหมู่เทอร์มินอลแอลคีน จะมีลักษณะเป็น doublet of quartet พีคที่ 6.07 ppm ของ  $\text{H}_c$  ของหมู่ไวนิล จะมีลักษณะเป็น multiplet และพีคที่ 6.86 ของ CH ของวงเบนซีน จะมีลักษณะเป็น multiplet ดังแสดงในภาพที่ 3.11



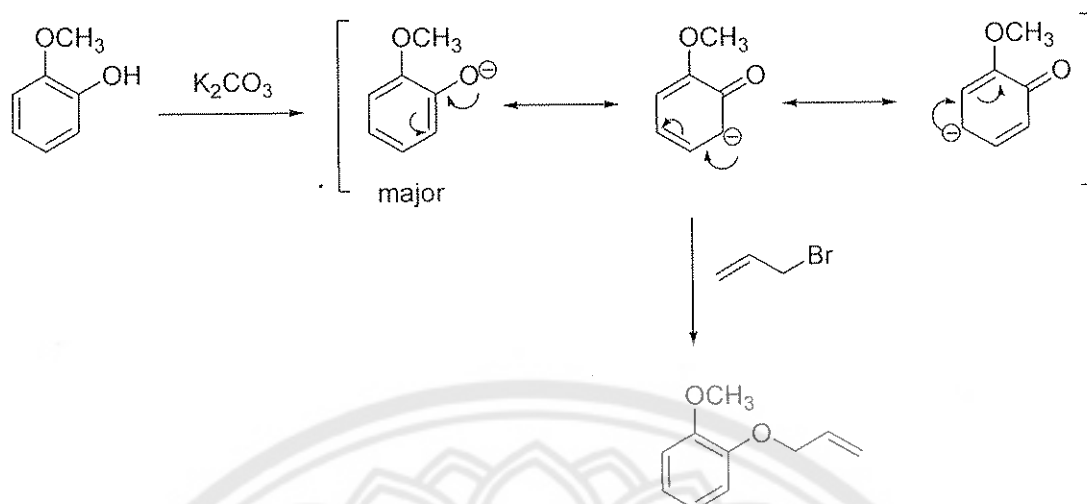
ภาพที่ 3.11  $^1\text{H-NMR}$  สเปกตรัมของ mono-O- allyl pyrocatechol

ตารางที่ 3.3 ค่า chemical shift ( $\delta_{\text{H}}$ ) ของ mono-O- allyl pyrocatechol

ตำแหน่ง	ชนิดของโปรตอน	$\delta_{\text{H}}$ (ppm)	splitting	$J$ (Hz)
H <sub>a</sub>	<i>cis</i> -CH terminal alkene	5.33	dq	10.4, 1.3
H <sub>b</sub>	<i>trans</i> -CH terminal alkene	5.43	dq	17.2, 1.3
H <sub>c</sub>	CH vinyl	6.07	m	-
1	OCH <sub>2</sub> allylic	4.61	dt	5.5, 1.5
2	CH benzene	6.86	m	-

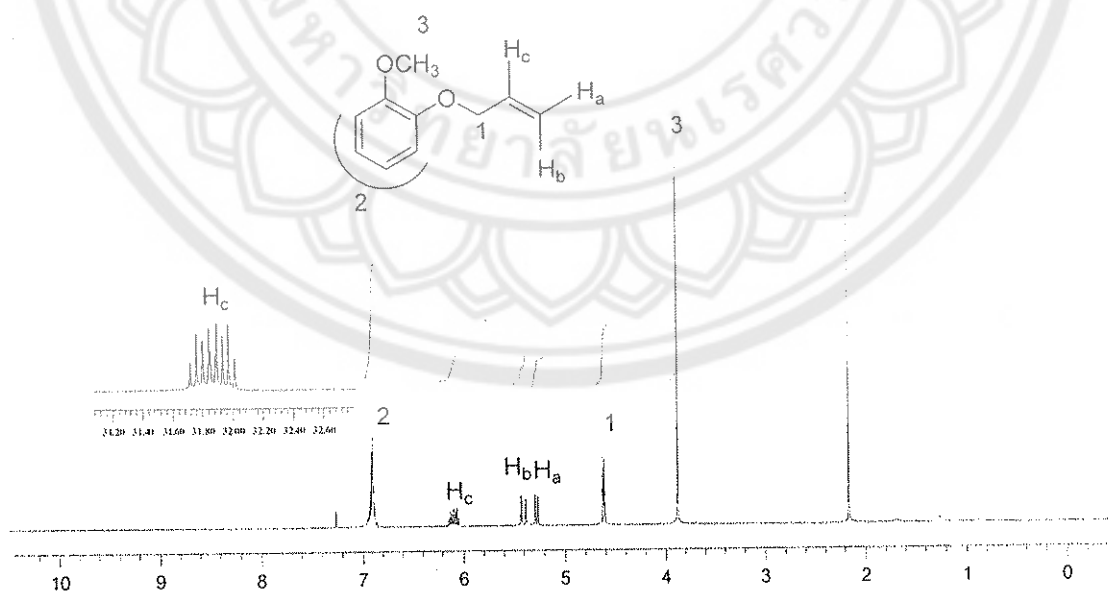
จากการทดลองในวิธีที่ 10 พบว่าผลผลิตร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่ได้นั้นค่อนข้างน้อย จึงได้ลองปรับสภาวะโดยใช้อะซีโตนแทน ดังในวิธีที่ 11 โดยใช้กวาคอลเป็นสารตั้งต้นทำปฏิกิริยากับแอลิลโบรไมด์ ที่อุณหภูมิ 50 °C จากการทดลองพบว่าเกิดผลิตภัณฑ์เป็นแบบ O-allylation (O- allyl guaiacol) ถึงร้อยละ 88.9 ซึ่งสันนิษฐานว่าตัวทำละลายอะซีโตนอาจทำให้เกิด ion pair ระหว่าง phenolate anion กับ allyl cation ได้ง่าย ซึ่งเป็นไปได้ว่ากลไกจะเป็นแบบ unimolecular nucleophilic substitution ( $\text{S}_{\text{N}}1$ ) มากกว่าที่จะเกิดเป็น nucleophilic substitution of aromatic ( $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ ) ซึ่งมีกลไกการเกิดปฏิกิริยา ดังภาพที่ 3.12





ภาพที่ 3.12 กลไกการเกิดปฏิกิริยาของกวาเอดอล โดยใช้โพแทสเซียมคาร์บอเนตเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

จาก  $^1H-NMR$  สเปกตรัมสามารถยืนยันโครงสร้างของ O-allyl guaiacol ได้ โดยมีค่า chemical shift ( $\delta_H$ ) ปรากฏพีคที่ 3.87 ppm ของหมู่เมทอกซี ( $OCH_3$ ) จะมีลักษณะเป็น singlet พีคที่ 4.61 ppm ของหมู่แอลลิลิก ( $OCH_2$ ) จะมีลักษณะเป็น doublet of triplet พีคที่ 5.29 ppm ของ cis-CH ของหมู่เทอร์มินอลแอลคีน จะมีลักษณะเป็น doublet of quartet พีคที่ 5.38 ppm ของ trans-CH ของหมู่เทอร์มินอลแอลคีน จะมีลักษณะเป็น doublet of quartet พีคที่ 6.08 ของ CH ของไวนิล จะมีลักษณะเป็น multiplet และพีคที่ 6.89 ของ CH ของวงเบนซีน จะมีลักษณะเป็น multiplet ดังภาพที่ 3.13



ภาพที่ 3.13  $^1H-NMR$  สเปกตรัมของ O-allyl guaiacol

ตารางที่ 4 ค่า chemical shift ( $\delta_H$ ) ของ O-allyl guaiacol

ตำแหน่ง	ชนิดโปรตอน	$\delta_H$ (ppm)	splitting	J (Hz)
H <sub>a</sub>	cis-CH terminal alkene	5.29	dq	10.4, 1.3
H <sub>b</sub>	trans-CH terminal alkene	5.38	dq	17.2, 1.5
H <sub>c</sub>	CH vinyl	6.08	m	-
1	OCH <sub>2</sub> allylic	4.61	dt	5.4, 1.5
2	CH benzene	6.89	m	-
3	OCH <sub>3</sub> methyl	3.87	s	-

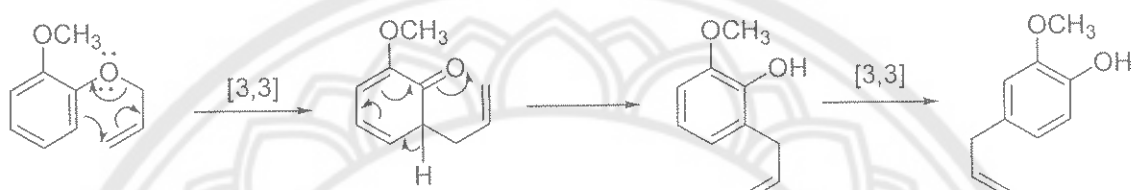
จากผลการทดลองในวิธีที่ 10 ที่เกิดเป็นผลิตภัณฑ์เป็น di-O-allylation และ mono-O-allylation จากนั้นจึงได้เปลี่ยนสภาวะโดยใช้โซเดียมไฮดรอกไซด์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในวิธีที่ 12 พบว่าเกิดผลิตภัณฑ์เป็นแบบ di-O-allylation และ mono-O-allylation เช่นกัน ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบในวิธีที่ 10 หรือ 12 กับวิธีที่ 11 จะพบว่าในวิธีที่ 10 หรือ 12 จะเกิดผลิตภัณฑ์เป็น di-O-allylation และ mono-O-allylation ส่วนวิธีที่ 11 เกิดเป็น mono-O-allylation เพียงอย่างเดียว ทั้งนี้เป็นเพราะในวิธีที่ 10 และ 11 ใช้สารตั้งต้นเป็นไพโรแคทีคอล ซึ่งมีหมู่ให้อิเล็กตรอนถึงสองหมู่ ดังนั้นจึงมีโอกาสที่เกิดเป็น di-O-allylation ได้ ส่วนในวิธีที่ 3 และ 4 ที่ใช้อะซีโตนเป็นตัวทำละลาย ที่อุณหภูมิ 80 °C นั้น ไม่เกิดปฏิกิริยา

อย่างไรก็ตาม จากผลการทดลองพบว่า ผลิตภัณฑ์ที่ได้จะเป็น O-allylation โดยไม่เกิดผลิตภัณฑ์ที่เป็น C-allylation ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากออกซิเจนอะตอมมี electronegativity สูงกว่าคาร์บอนอะตอม ฉะนั้นประจุลบในฟีนอลเดอนไอออนจะอยู่ที่ออกซิเจนอะตอมเป็นส่วนใหญ่ และจะทำให้โอกาสในการเกิดปฏิกิริยาที่ออกซิเจนอะตอมมีมากกว่าที่คาร์บอนอะตอม

#### 4.2 ปฏิกิริยา Claisen Rearrangement

หลังจากที่ทำปฏิกิริยาหลายๆ วิธีที่ผ่านมาดังที่กล่าวมาในหัวข้อแรกนั้นจะได้ผลิตภัณฑ์เป็น O-allylation ในขั้นต่อมาจึงนำผลิตภัณฑ์ O-allylation ที่เตรียมได้ มาทำปฏิกิริยา rearrangement ให้เป็น C-allylation

จากรายงานเอกสารอ้างอิง [4] ในปี ค.ศ.1989 P.A. Grieco และคณะได้ทำการศึกษาปฏิกิริยา Claisen rearrangement ในตัวทำละลายอินทรีย์และสารละลายน้ำ พบว่าตัวทำละลายมีอิทธิพลต่อการเกิดปฏิกิริยา ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้ทดลองนำผลิตภัณฑ์ที่เป็น O-allylation (O-allyl guaiacol) ไปให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 100 ถึง 180 °C ในตัวทำละลายชนิดต่างๆ ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน เพื่อให้เกิดปฏิกิริยา [3,3]-sigmatropic แบบ Claisen ดังกลไกการเกิดปฏิกิริยา



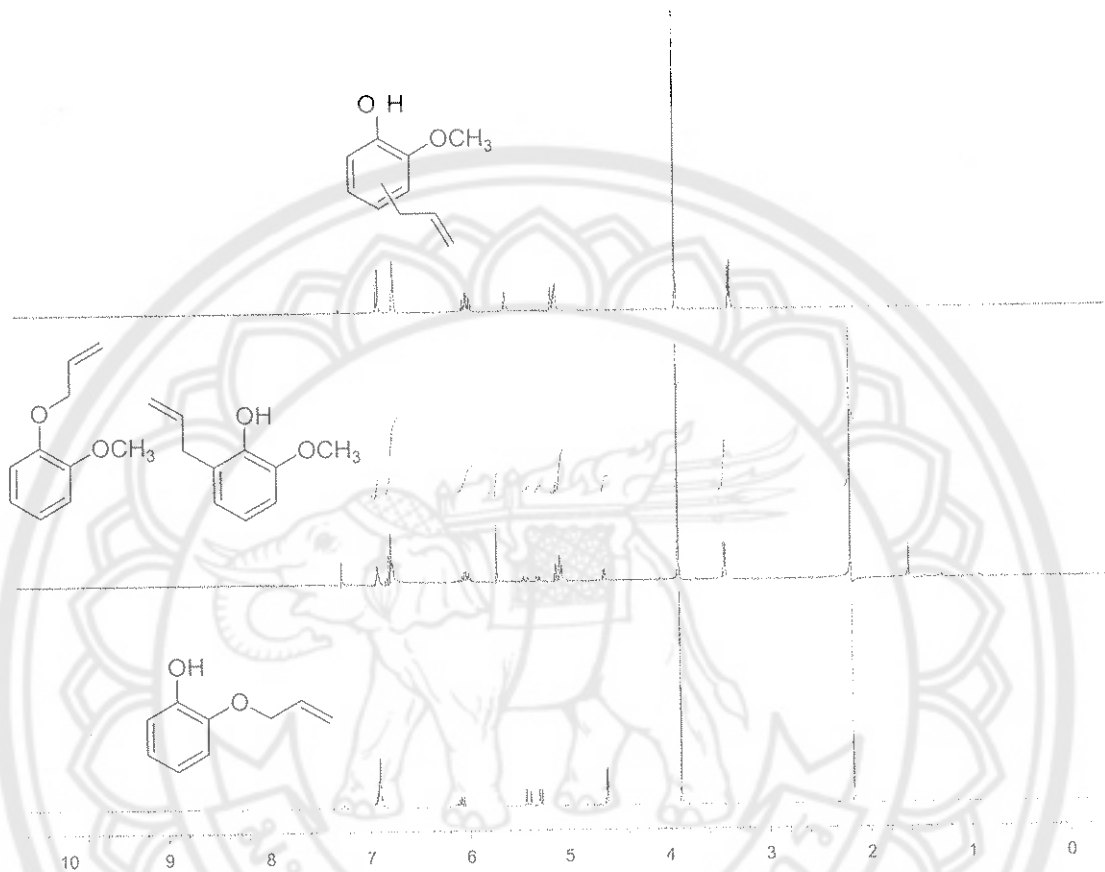
ภาพที่ 3.14 กลไกการเกิดปฏิกิริยา [3,3]-sigmatropic

ตารางที่ 5 ผลการทำปฏิกิริยา [3,3]-sigmatropic ของ O-allyl guaiacol

วิธีที่	Solution/Condition	Time (h)	Product
			% Yield C-allylation
1	Dibenzyl ether, 180 °C	168	ไม่เกิดผลิตภัณฑ์
2	DMF, 180 °C	168	เกิดผลิตภัณฑ์เป็นสารผสม
3	Toluene, 100 °C	168	ไม่เกิดผลิตภัณฑ์
4	<i>N,N</i> -dimethyl aniline, 180 °C	168	ไม่เกิดผลิตภัณฑ์
5	H <sub>2</sub> O:MeOH (2.5:1), 100 °C	168	ไม่เกิดผลิตภัณฑ์
6	0.1 N NaOH, 100 °C	168	ไม่เกิดผลิตภัณฑ์
7	H <sub>2</sub> O:pyridine (3:1), 100 °C	168	ไม่เกิดผลิตภัณฑ์

จากผลการทดลองพบว่าเกิดปฏิกิริยานั้นเกิดค่อนข้างยาก และมักจะเกิดแค่ที่ตำแหน่งออร์โทก่อนการที่จะให้เกิดเป็นปฏิกิริยา Claisen rearrangement 2 ขั้นตอน จึงเป็นไปได้ยาก ซึ่งต้องใช้เครื่องมือที่ให้ความร้อนอย่างต่อเนื่องและคงที่ ในระบบปิดที่เหมาะสม ในวิธีที่ 2 จากตารางที่ 5 ซึ่งใช้ DMF เป็นตัวทำละลาย ที่อุณหภูมิ 180 °C เมื่อนำสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ไปพิสูจน์เอกลักษณ์โดย <sup>1</sup>H-NMR พบว่าไม่ได้สาร

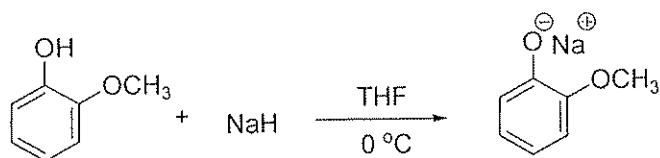
ผลิตภัณฑ์ตามที่ต้องการ โดยสเปกตรัมมีลักษณะเป็นสารผสมปนกันอยู่มาก ซึ่งสันนิษฐานว่าเกิดจากการผสมกันระหว่าง O-allylation และ C-allylation ที่ตำแหน่งออร์โท ซึ่งไม่สามารถแยกออกจากกันได้ด้วยวิธีโครมาโตกราฟีแบบคอลัมน์ ดังภาพที่ 3.15



ภาพที่ 3.15  $^1\text{H-NMR}$  สเปกตรัมของสารผสมระหว่าง C-allylation และ O-allylation

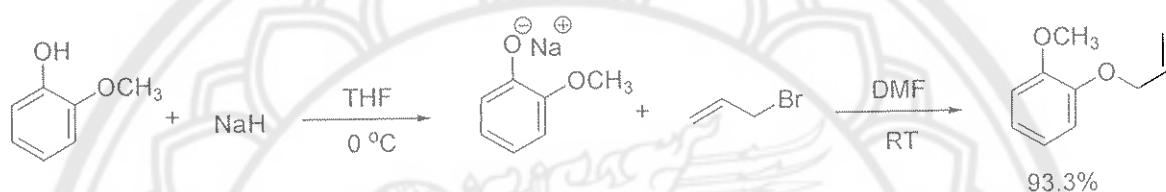
#### 4.3 ปฏิกริยา allylation โดยผ่านเกลือโซเดียมฟีนอล

จากผลการทดลองของในหัวข้อ 4.1 และ 4.2 พบว่าไม่สามารถสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ที่เป็น C-allylation ได้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้เปลี่ยนวิธีการทดลอง โดยจากเอกสารอ้างอิง [5] ในปี ค.ศ.1962 ของ N. Kornblum และคณะ พบว่าสามารถสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ที่เป็น C-allylation ที่ตำแหน่งออร์โท ได้ร้อยละ 37 และที่ตำแหน่งพารา ร้อยละ 40 โดยการเตรียมฟีนอลให้อยู่ในรูปเกลือโซเดียมก่อนแล้วจึงทำปฏิกริยากับแอลิลไฮไดรด์ ผู้วิจัยได้ทดลองเตรียมเกลือโซเดียมของกวาเอคอล โดยให้ทำปฏิกริยากับโซเดียมไฮไดรด์ใน THF ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน ที่อุณหภูมิ  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  พบว่าจะได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็นของแข็งสีขาวของเกลือโซเดียมฟีนอกไซด์ (Sodium 2-methoxyphenolate) ร้อยละ 88.3 ดังภาพที่ 3.16



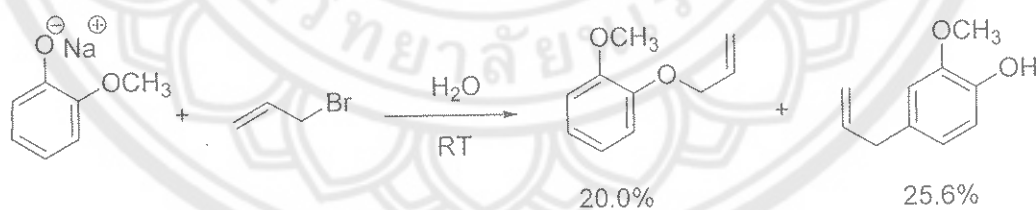
ภาพที่ 3.16 ปฏิกริยาของการเตรียมเกลือโซเดียมของโหระพาเอคคอด

จากปฏิกริยานี้จะสามารถสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ที่เป็นเกลือของโหระพาเอคคอด จากนั้นจึงได้นำผลิตภัณฑ์ที่ได้มาทำปฏิกริยากับแอลคิลโบรไมด์ ใน DMF ที่อุณหภูมิห้อง จากผลการทดลองพบว่า ผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นน่าจะเป็น O-allylation จากการทดสอบด้วย TLC ดังภาพที่ 3.17



ภาพที่ 3.17 ปฏิกริยาของ Sodium 2-methoxyphenolate ใน DMF

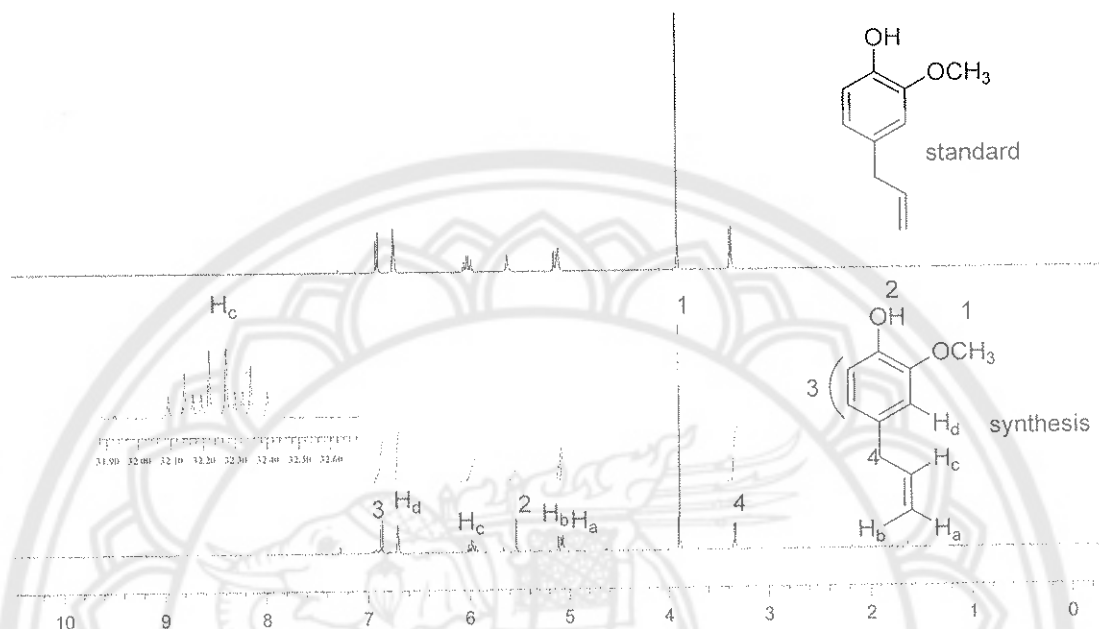
อย่างไรก็ตามได้เปลี่ยนสภาวะการทดลอง โดยใช้เกลือของโหระพาเอคคอดทำปฏิกริยากับแอลคิลโบรไมด์ ในน้ำ ที่อุณหภูมิห้อง [5] ได้สารผลิตภัณฑ์ที่มีสเปกตรัมมีลักษณะเหมือน eugenol ที่ต้องการ ซึ่งปรากฏพีคที่ชัดเจน ดังภาพที่ 3.18 และสเปกตรัมในภาพที่ 3.19



ภาพที่ 3.18 ปฏิกริยาของ Sodium 2-methoxyphenolate ในน้ำ

จาก  $^1\text{H-NMR}$  สเปกตรัมสามารถยืนยันโครงสร้างของ C-allyl guaiacol ได้ โดยมีค่า chemical shift ( $\delta$ ) ปรากฏพีคที่ 3.32 ppm ของ  $\text{CH}_2$  ของหมู่เมทิลีน จะมีลักษณะเป็น doublet พีคที่ 3.87 ppm ของ  $\text{OCH}_3$  ของหมู่เมทิล จะมีลักษณะเป็น singlet พีคที่ 5.06 ppm ของ  $\text{H}_a$  ของหมู่เทอร์มินอลแอลคีน จะมีลักษณะเป็น multiplet พีคที่ 5.10 ppm ของ  $\text{H}_b$  ของหมู่เทอร์มินอลแอลคีน จะมีลักษณะเป็น quartet พีค

ที่ 5.52 ของ OH จะมีลักษณะเป็น singlet พีคที่ 5.95 ของ H<sub>C</sub> ของหมู่ไวนิล จะมีลักษณะเป็น multiplet  
พีคที่ 6.70 ppm ของ H<sub>D</sub> ของวงเบนซีน จะมีลักษณะเป็น multiplet และพีคที่ 6.84 ppm ของ CH ของวง  
เบนซีน จะมีลักษณะเป็น doublet ดังแสดงในภาพที่ 3.19



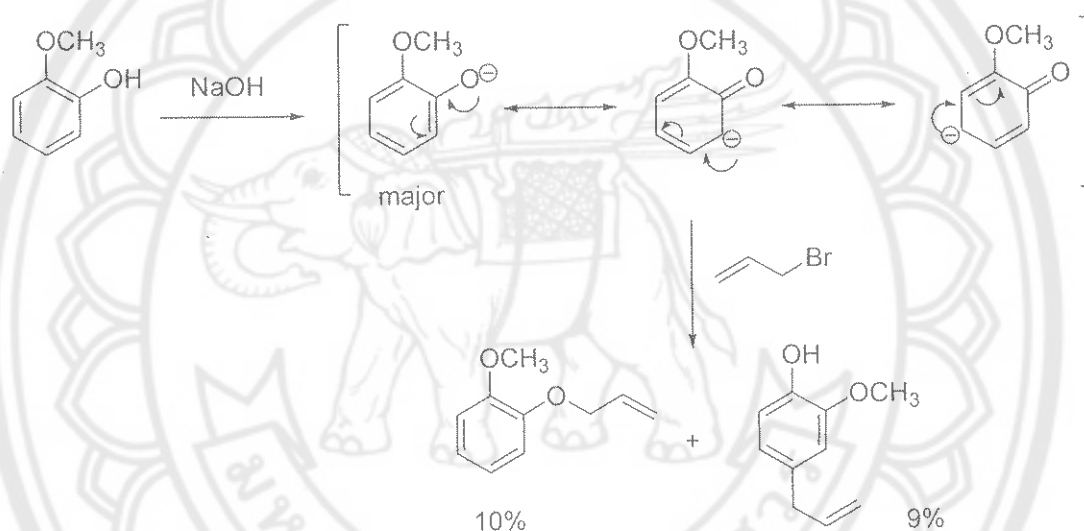
ภาพที่ 3.19 <sup>1</sup>H-NMR สเปกตรัมของ C-allyl guaiacol ในน้ำ

ตารางที่ 6 ค่า chemical shift ( $\delta_H$ ) ของ C-allyl guaiacol

ตำแหน่ง	ชนิดของโปรตอน	( $\delta_H$ ) (ppm)	splitting	J (Hz)
H <sub>a</sub>	<i>cis</i> -CH terminal alkene	5.06	m	-
H <sub>b</sub>	<i>trans</i> -CH terminal alkene	5.10	q	3.4, 1.7
H <sub>c</sub>	CH vinyl	5.95	m	-
H <sub>d</sub>	CH benzene	6.70	m	-
1	OCH <sub>3</sub> methyl	3.87	s	-
2	OH	5.52	s	-
3	CH benzene	6.84	d	8.4
4	CH <sub>2</sub> methylene	3.32	d	6.6

#### 4.4 ปฏิกิริยา allylation โดยใช้ NaOH เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

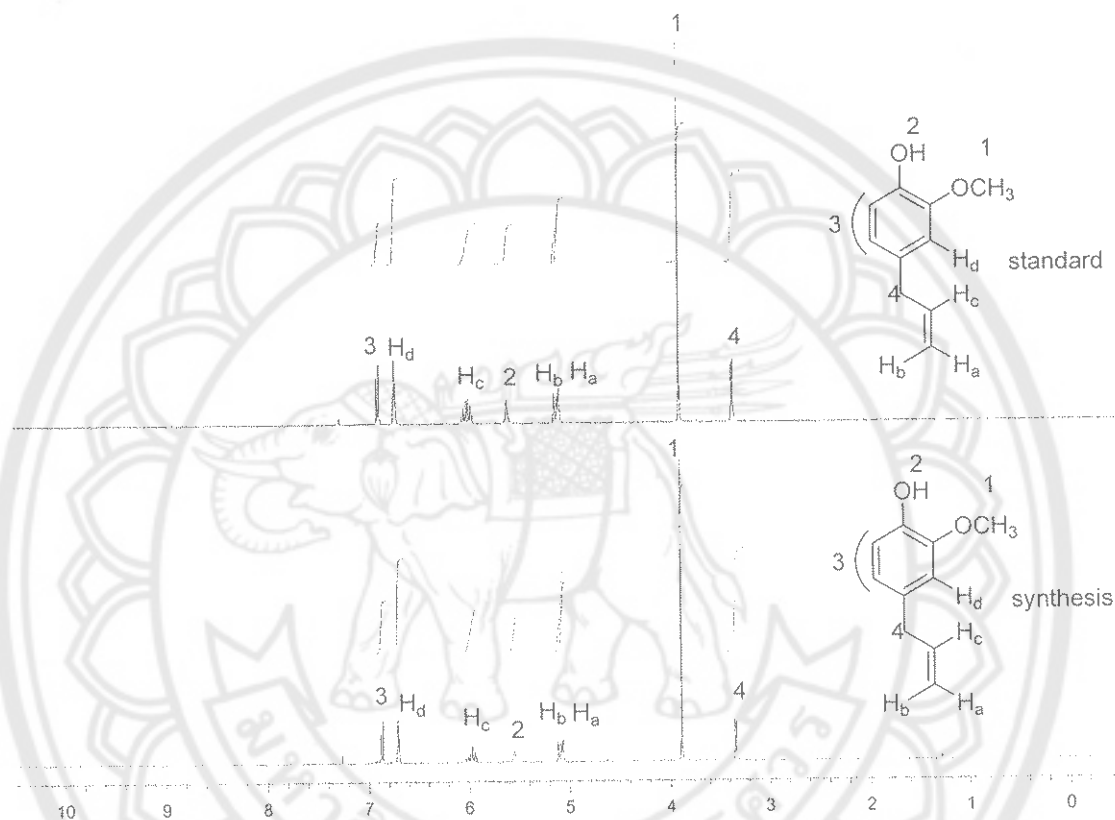
จากผลการทดลองของปฏิกิริยาแอลคิลเลชันจากการเตรียมไซเดียมฟีนอกไซด์ เพื่อเปลี่ยนให้เกิดการแทนที่ของหมู่แอลคิลที่ตำแหน่งคาร์บอนอะตอมของกวาเอคอลล พบว่าได้สารผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่บริสุทธิ์เท่าที่ควร อย่างไรก็ตามผู้วิจัยจึงทำการเปลี่ยนวิธีเป็นการทำปฏิกิริยาในลักษณะ one-pot reaction โดยใช้กวาเอคอลลเป็นสารตั้งต้นทำปฏิกิริยากับแอลคิลโบรไมด์ โดยใช้โซเดียมไฮดรอกไซด์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในน้ำ ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน ที่อุณหภูมิห้อง และเมื่อนำสารผลิตภัณฑ์ที่ผ่านการทำให้บริสุทธิ์ไปพิสูจน์เอกลักษณ์โดย  $^1\text{H-NMR}$  พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น C-allyl guaiacol ร้อยละ 9.0 และ O-allyl guaiacol ร้อยละ 10.0 ดังภาพที่ 3.20



ภาพที่ 3.20 กลไกปฏิกิริยาของกวาเอคอลล โดยใช้โซเดียมไฮดรอกไซด์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในน้ำ

จาก  $^1\text{H-NMR}$  สเปกตรัมสามารถยืนยันโครงสร้างของ C-allyl guaiacol ได้ โดยมีค่า chemical shift ( $\delta_{\text{H}}$ ) ปรากฏพีคที่ 3.32 ppm ของ  $\text{CH}_2$  ของหมู่เมทิลีน จะมีลักษณะเป็น doublet พีคที่ 3.88 ppm ของ  $\text{OCH}_3$  ของหมู่เมทิล จะมีลักษณะเป็น singlet พีคที่ 5.06 ppm ของ  $\text{H}_a$  ของหมู่เทอร์มินอลแอลคีน จะมีลักษณะเป็น multiplet พีคที่ 5.11 ppm ของ  $\text{H}_b$  ของหมู่เทอร์มินอลแอลคีน จะมีลักษณะเป็น quintet พีคที่ 5.54 ของ  $\text{OH}$  จะมีลักษณะเป็น singlet พีคที่ 5.96 ของ  $\text{H}_c$  ของหมู่ไวเนิล จะมีลักษณะเป็น multiplet พีคที่ 6.70 ppm ของ  $\text{H}_d$  ของวงเบนซีน จะมีลักษณะเป็น multiplet และพีคที่ 6.85 ppm ของ  $\text{CH}$  ของวงเบนซีน จะมีลักษณะเป็น doublet ดังแสดงในภาพที่ 3.21 และจาก  $^{13}\text{C-NMR}$  สเปกตรัม สามารถยืนยัน

โครงสร้างของ C-allyl guaiacol ได้ โดยมีค่า chemical shift ( $\delta_c$ ) ปรากฏพีคที่ 39.94 ppm ของ  $\text{CH}_2$  ของหมู่แอลเคน พีคที่ 55.92 ppm ของ  $\text{OCH}_3$  ของหมู่เมทิล พีคที่ 111.28, 114.40, 121.27 ppm ของ  $\text{CH}$  ของวงเบนซีน พีคที่ 115.55 ของ  $\text{CH}_2$  ของหมู่เทอร์มินอลแอลคีน พีคที่ 131.99 ppm ของ  $\text{CCH}_2$  ของหมู่เอทิลีน พีคที่ 137.92 ของ  $\text{CH}$  หมู่ไวนิล พีคที่ 114.02 ของ  $\text{COH}$  ของวงเบนซีน และพีคที่ 146.57 ของ  $\text{COCH}_3$  ของวงเบนซีน ดังภาพที่ 3.22



ภาพที่ 3.21  $^1\text{H-NMR}$  สเปกตรัมของ C-allyl guaiacol เปรียบเทียบเทียบกับสารมาตรฐานยูจีนอล

ตารางที่ 7 ค่า chemical shift ( $\delta_H$ ) ของ C-allyl guaiacol

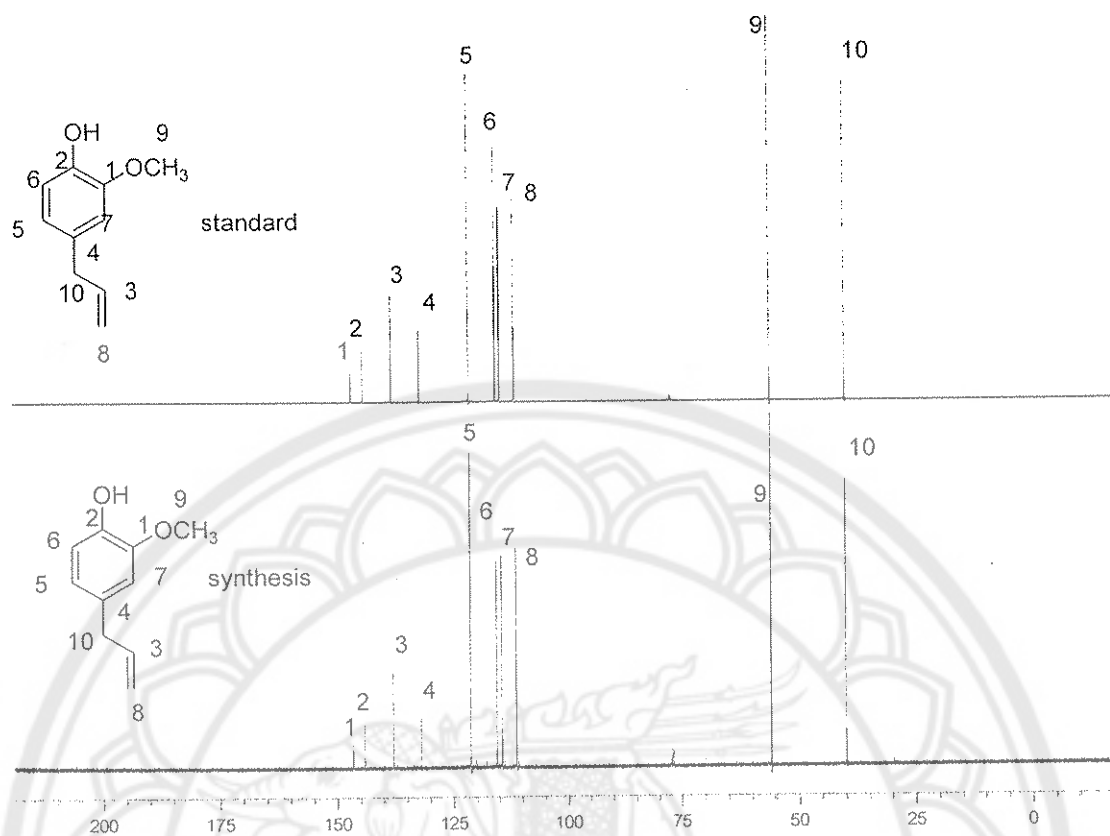
ตำแหน่ง	ชนิดของโปรตอน	( $\delta_H$ ) (ppm)	splitting	J (Hz)
$\text{H}_a$	<i>cis</i> - $\text{CH}$ terminal alkene	5.06	m	-
$\text{H}_b$	<i>trans</i> - $\text{CH}$ terminal alkene	5.11	q	3.5, 1.7
$\text{H}_c$	$\text{CH}$ vinyl	5.96	m	-
$\text{H}_d$	$\text{CH}$ benzene	6.70	m	-



ตำแหน่ง	ชนิดโปรตอน	( $\delta_H$ ) (ppm)	splitting	$J$ (Hz)
1	OCH <sub>3</sub> methyl	3.88	s	-
2	OH	5.54	s	-
3	CH benzene	6.85	d	8.4
4	CH <sub>2</sub> methylene	3.32	d	6.6

ตารางที่ 8 ค่า chemical shift ( $\delta_H$ ) ของสารมาตรฐานยูจีนอล

ตำแหน่ง	ชนิดโปรตอน	( $\delta_H$ ) (ppm)	splitting	$J$ (Hz)
H <sub>a</sub>	<i>cis</i> -CH terminal alkene	5.07	m	-
H <sub>b</sub>	<i>trans</i> -CH terminal alkene	5.12	q	3.5, 1.6
H <sub>c</sub>	CH vinyl	5.97	dq	6.7, 3.4
H <sub>d</sub>	CH benzene	6.71	m	-
1	OCH <sub>3</sub> methyl	3.88	s	-
2	OH	5.59	s	-
3	CH benzene	6.86	d	8.4
4	CH <sub>2</sub> methylene	3.33	d	6.6



ภาพที่ 3.22  $^{13}\text{C}$ -NMR สเปกตรัมของ C-allyl guaiacol เปรียบเทียบเทียบกับสารมาตรฐานยูจีนอล

ตารางที่ 9 ค่า chemical shift ( $\delta_c$ ) ของ C-allyl guaiacol

ตำแหน่ง	ชนิดของโปรตอน	chemical shift ( $\delta_c$ ) (ppm)	
		synthesis	standard
1	$\text{COCH}_3$ benzene	146.57	146.60
2	$\text{COH}$ benzene	144.02	144.03
3	$\text{CH}$ vinyl	137.99	137.91
4	$\text{CCH}_2$ ethylene	131.99	131.94
5	$\text{CH}$ benzene	121.27	121.26
6	$\text{CH}$ benzene	114.40	115.49
7	$\text{CH}$ benzene	114.26	114.46
8	$\text{CH}_2$ terminal alkene	111.55	111.28

ตำแหน่ง	ชนิดของโปรตอน	chemical shift ( $\delta_c$ ) (ppm)	
		synthesis	standard
9	OCH <sub>3</sub> methyl	55.92	55.84
10	CH <sub>2</sub> alkane	39.79	39.92



## เอกสารอ้างอิงบทที่ 3

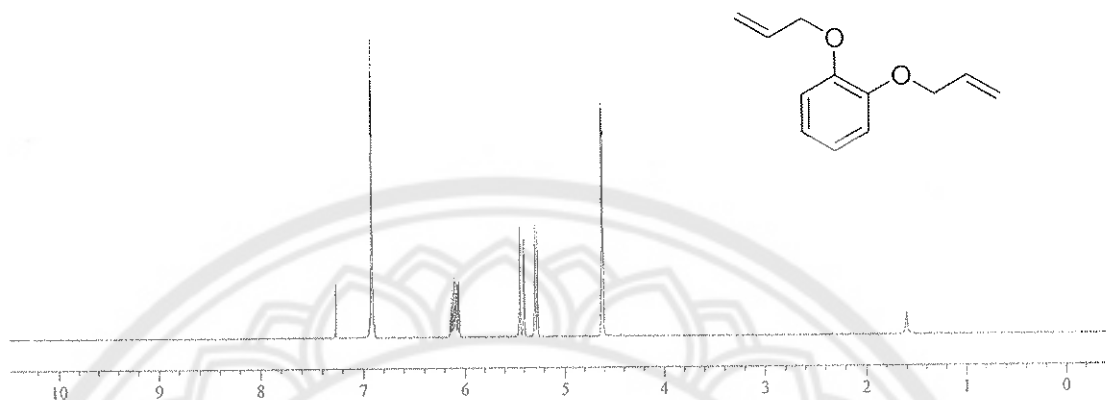
- [1] Allen, C. F. H.; Gates, J. W.; Synthesis of 2-allyl-6-methoxyphenol. *Organic Synthesis*, 1945, 25-49.
- [2] Zhe. L.; Liu, L.; Shafiq, Z.; Wu, Y. C.; Wang, D.; Chen, Y. J.; Iodine Catalyzed allylation and propargylation of indoles with allylic and propargylic acetates. *Tetrahedron Letters*, 2007, 48, 3963-3967.
- [3] Kuntz, E.; Amgoune, A.; Lucas, C.; Godard, G.; Palladium TPPTS catalyst in water:C-allylation of phenol and guaiacol with allyl alcohol and novel isomerisation of allyl ethers of phenol and guaiacol. *Journal of molecular catalysis*, 2005, 244, 124-138.
- [4] Grieco, P. A.; Brandes, E. B.; McCann, S.; Cjark, J. D.; Water as a Solvent for the Claisen Rearrangement: Practical Implication for Synthesis Organic Chemistry. *Journal Organic Chemistry*, 1989, 54, 5849-5851.
- [5] Kornblum, N.; Berrigan, P. J.; Le Noble, W. J.; Solvation as a Factor in the Alkylation of Ambident Anions: The Importance of the Hydrogen Bonding Capacity of the Solvent, 1962, 85, 1141-1147.

## บทที่ 5

### สรุปผลการทดลอง

ในงานวิจัยนี้ได้ทำการสังเคราะห์ยูจีนอล เพื่อใช้เป็นปฏิกิริยาต้นแบบในการดัดแปลงโครงสร้างของยูจีนอล แนวทางในการสังเคราะห์จะให้สารตั้งต้นเป็นประเภทอนุพันธ์ของฟีนอล มาทำปฏิกิริยากับแอลิลเฮไลด์หรือแอลิลแอลกอฮอล์ ในตัวเร่งปฏิกิริยาและสภาวะที่เหมาะสม โดยเริ่มการสังเคราะห์จากไพโรแคทิกคอลเป็นสารตั้งต้นกับแอลิลโบรไมด์ ใน DMF ที่อุณหภูมิ 70 °C ได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็นแบบ O-allylation คือ di-O-allyl pyrocatechol ร้อยละ 18.0 และ mono-O-allyl pyrocatechol ร้อยละ 27.7 และเมื่อใช้ไซเตียมไฮดรอกไซด์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็นแบบ O-allylation คือ di-O-allyl pyrocatechol ร้อยละ 24.5 และ mono-O-allyl pyrocatechol ร้อยละ 24.6 เช่นกัน เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้กวาเอคอลลกับแอลิลโบรไมด์เป็นสารตั้งต้น โดยใช้โพแทสเซียมคาร์บอเนตเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ในอะซิโตน ที่อุณหภูมิ 50 °C พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น mono-O-allyl guaiacol ร้อยละ 88.9 แล้วเมื่อนำผลิตภัณฑ์ที่ได้มาให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 100 ถึง 180 °C ในตัวทำละลายชนิดต่างๆ เพื่อให้เกิดปฏิกิริยา [3,3]-sigmatropic (Claisen rearrangement) พบว่าไม่เกิดผลิตภัณฑ์ตามต้องการสำหรับปฏิกิริยาที่เกิดผ่านกลไกของไซเตียมทำปฏิกิริยากับแอลิลโบรไมด์ที่อุณหภูมิห้อง เมื่อใช้ DMF เป็นตัวทำละลาย ทำให้เกิดผลิตภัณฑ์ที่เป็น O-allyl guaiacol ร้อยละ 93.3 และเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้น้ำเป็นตัวละลาย พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น C-allyl guaiacol ร้อยละ 20.0 และ O-allyl guaiacol ร้อยละ 25.6 ซึ่งพบว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้ยังไม่บริสุทธิ์เท่าที่ควร และเมื่อเปลี่ยนมาใช้กวาเอคอลลกับแอลิลโบรไมด์เป็นสารตั้งต้น และใช้ไซเตียมไฮดรอกไซด์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในน้ำ ที่อุณหภูมิห้อง สามารถสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ที่เป็น C-allyl guaiacol ได้ร้อยละ 9.0 จากการทดลองสรุปได้ว่า ตัวเร่งปฏิกิริยาและสภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ยูจีนอล คือการเตรียมเกลือไซเตียมของกวาเอคอลลแล้วนำไปทำปฏิกิริยากับแอลิลโบรไมด์ในน้ำที่อุณหภูมิห้องจะได้ยูจีนอล ร้อยละ 20.0 เมื่อนำไปพิสูจน์เอกลักษณ์โดยอาศัยข้อมูลทาง <sup>1</sup>H-NMR พบว่าจากสัญญาณที่เกิดขึ้นของสารที่สังเคราะห์ได้นั้นมีสัญญาณตรงกับสารมาตรฐานยูจีนอล

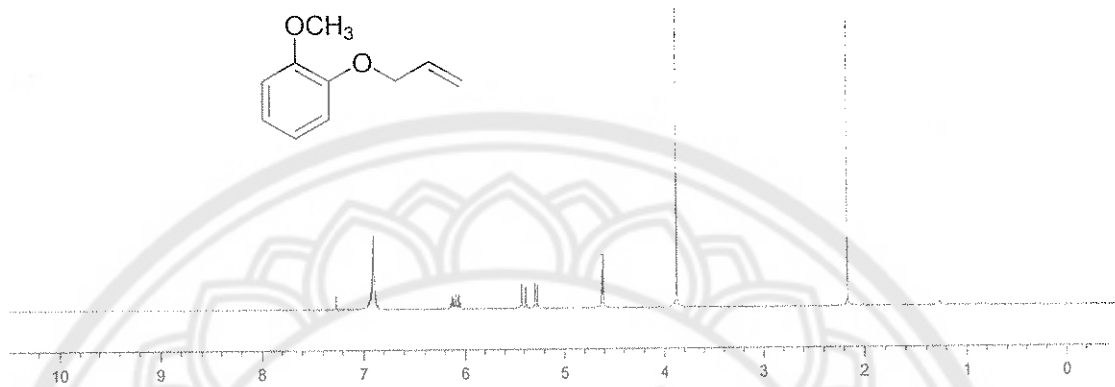




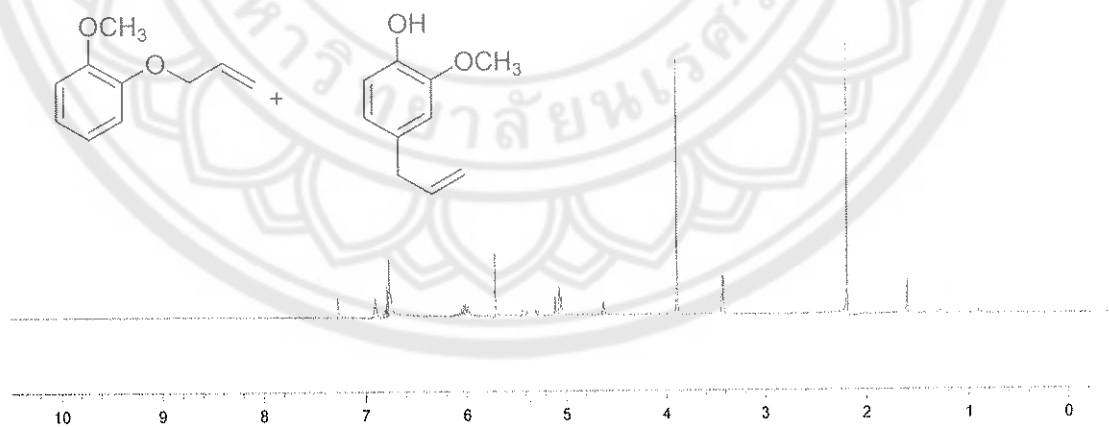
ภาพ <sup>1</sup>H-NMR สเปกตรัมของ di-O- allyl pyrocatechol



ภาพ <sup>1</sup>H-NMR สเปกตรัมของ mono-O- allyl pyrocatechol

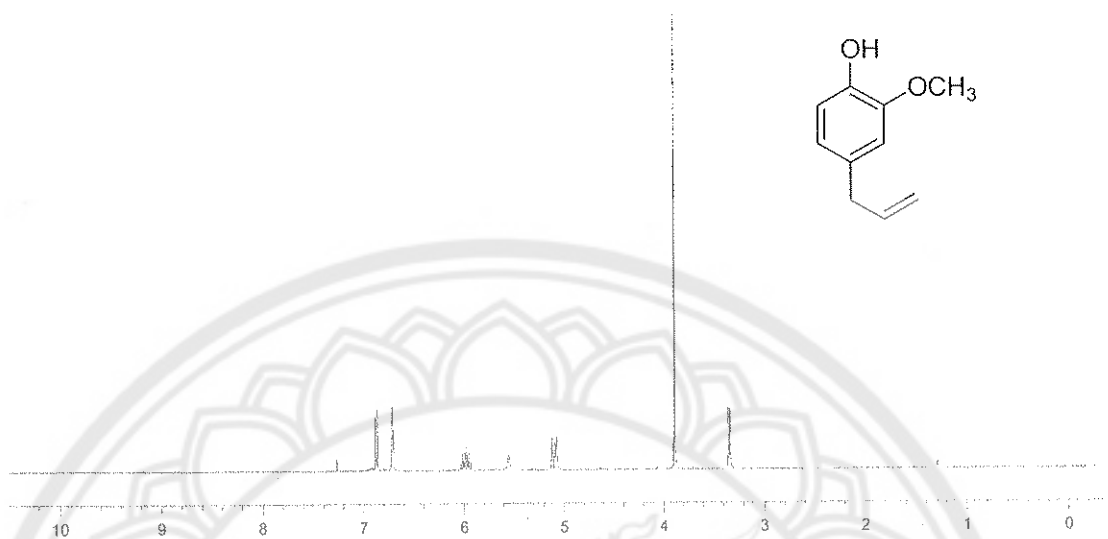


ภาพ  $^1\text{H-NMR}$  สเปกตรัมของ O-allyl guaiacol

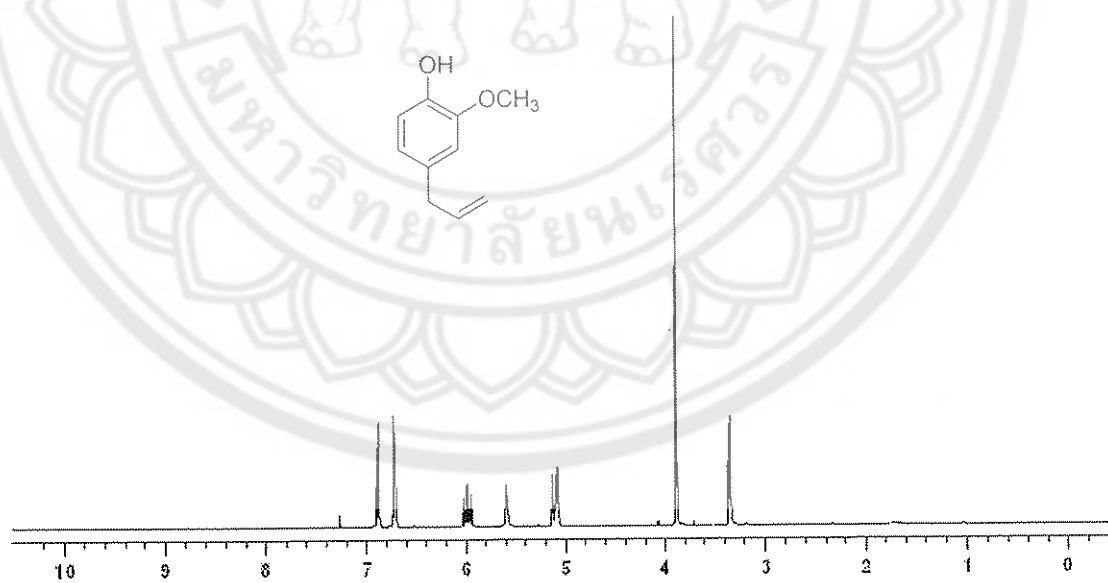


ภาพ  $^1\text{H-NMR}$  สเปกตรัมของสารผสมระหว่าง C-allylation และ O-allylation

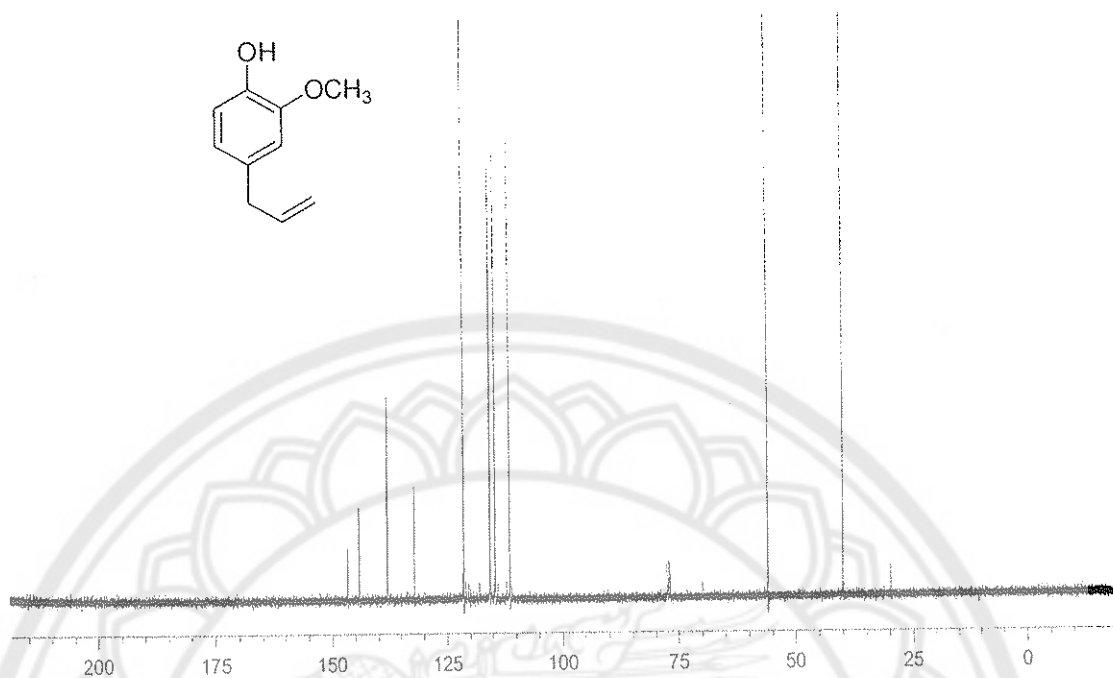




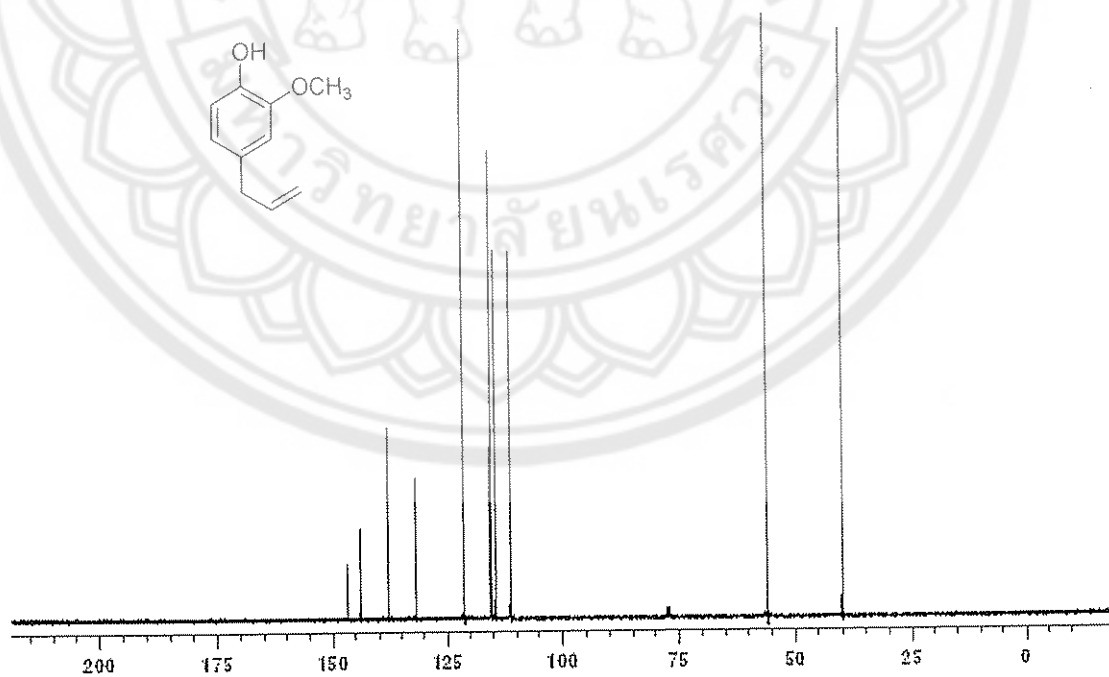
ภาพ  $^1\text{H-NMR}$  สเปกตรัมของ C-allyl guaiacol ที่สังเคราะห์ได้



ภาพ  $^1\text{H-NMR}$  สเปกตรัมของสารมาตรฐานยูจีนอล



ภาพ  $^{13}\text{C-NMR}$  สเปกตรัมของ C-allyl guaiacol



ภาพที่ 45  $^{13}\text{C-NMR}$  สเปกตรัมของสารมาตรฐานยูจีนอล