การสังเคราะห์สารเลียนแบบเปลาไนทอลจากเจอรานิออล

นางสาวปุณฑริก รุจิราภา

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเคมี ภาควิชาเคมี
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2541

ISBN 974-332-225-6

SYNTHESIS OF PLAUNOTOL ANALOGUES FROM GERANIOL

Miss Puntharik Ruchirabha

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Chemistry
Department of Chemistry
Graduate School
Chulalongkorn University
Academic Year 1998

ISBN 974-332-225-6

Thesis Title	SYNTHESIS OF PLAUNOTOL ANALOGUES FROM GERANIOL
By	Miss Puntharik Ruchirabha
Department	Chemistry
Thesis Advisor	Associate Professor Dr. Sophon Roengsumran
Thesis Co-advisor	Dr. Nattaya Ngamrojanavanich

.....

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

..... Dean of Graduate School

(Professor Supawat Chutivongse, M.D.)

Thesis Committee

..... Chairman

(Associate Professor Udom Kokpol, Ph.D.)

..... Thesis Advisor

(Associate Professor Sophon Roengsumran, Ph.D.)

..... Thesis Co-advisor

(Nattaya Ngamrojanavanich, Ph.D.)

..... Member

(Assistant Professor Amorn Petsom, Ph.D.)

..... Member

(Tirayut Vilaivan, D.Phil.)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

ปุณฑริก รุจิราภา : การสังเคราะห์สารเลียนแบบเปลาโนทอลจากเจอรานิออล
(SYNTHESIS OF PLAUNOTOL ANALOGUES FROM GERANIOL)
อาจารย์ที่ปรึกษา : รศ. ดร. โสภณ เริงสำราญ, อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม :
อ. ดร. นาตยา งามโรจนวณิชย์ ; 201 หน้า. ISBN 974-332-225-6

สังเคราะห์สารเลียนแบบเปลาโนทอลชนิดใหม่ 12 ชนิด โดยเริ่มต้นจากเจอรานิออล โดยมีขั้นตอนแบ่งตามโครงสร้างของสารได้ 2 แนวทาง การสังเคราะห์สารประกอบ 2,6-Dimethyl-2,6-octadien-1,8-diol (4) มีขั้นตอนที่สำคัญคือ ปฏิกิริยาไฮดรอกซิเลชัน โดยใช้ selenium dioxide การสังเคราะห์สารประกอบชนิดใหม่ตัวอื่นๆ ประกอบด้วย ปฏิกิริยาอัลคิลเลชันของมาโลเนตเอสเทอร์ด้วยเจอรานิลคลอไรด์ จากนั้นทำปฏิกิริยาอัลคิลเลชันครั้งที่สองกับสารประกอบฮาโล-เอสเทอร์ นำผลิตภัณฑ์ที่ได้มาทำปฏิกิริยาดีคาร์บอกซิเลชันในสภาวะที่เป็นกลาง และรีดิวซ์ด้วยลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ได้สารประกอบแอลกอฮอล์ นำสารประกอบแอลกอฮอล์ที่ได้ทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพโดยใช้ cAMP phosphodiesterase สารประกอบบางชนิดมีฤทธิ์ยับยั้ง cAMP phosphodiesterase ปานกลาง มีสารประกอบชนิดใหม่เพียง 4 ชนิดที่สามารถหาค่า IC_{50} ได้

ภาควิชา เคมี ลายมือชื่อนิสิต นางสาวปุณฑริก รุจิราภา
สาขาวิชา เคมี ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ปีการศึกษา 2541 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม นาตยา งามโรจนวณิชย์

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

3971076023: MAJOR CHEMISTRY
KEY WORD: PLAUNOTOL / PLAUNOTOL ANALOGUES / GERANIOL
PUNTHARIK RUCHIRABHA : SYNTHESIS OF PLAUNOTOL ANALOGUES FROM GERANIOL. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. SOPHON ROENGSUMRAN, Ph.D. THESIS CO-ADVISOR : NATTAYA NGAMROJANAVANICH, Ph.D. 201 pp.
ISBN 974-332-225-6

Twelve new plaunotol analogues were synthesized from commercially available geraniol which were separated in two pathways according to their structures. 2,6-Dimethyl-2,6-octadien-1,8-diol (4) has been synthesized by selenium dioxide hydroxylation as the key step. The synthesis of another new compounds composed of alkylation of malonateesters with geranyl chloride in the presence of base then second alkylation was carried out with halo-esters. The alkylation products were decarboxylated with neutral condition and reduced with lithium aluminium hydride to obtain corresponding alcohols. These compounds have been tested for their biological activity using cAMP phosphodiesterase. Some of these compounds showed modest inhibition of cAMP. Only four new compounds had enough activity to be able to determine their IC_{50} values.

ภาควิชา เคมี ลายมือชื่อนิสิต นายสาย ปุณฑริก รุจิรภา

สาขาวิชา เคมี ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

ปีการศึกษา 2541 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม นตพน งามโรจนวนิช

ACKNOWLEDGEMENTS

I wish to express my deepest gratitude to my advisor and co-advisor, Associate Professor Sophon Roengsumran, Ph.D. and Nattaya Ngamrojanavanich, Ph.D., for their kindness, guidance, suggestion and encouragement througout the course of this research. I greatly appreciated Assistant Professor Amorn Petsom, Ph.D. and Tirayut Vilaivan, D. Phil. for helping and guiding during the research work. In addition, I wish to thank Associate Professor Udom Kokpol, Ph.D. and Roderick W. Bates, Ph.D. for their valuable suggestions.

I am gratefully acknowledged the National Science and Technology Development Agency (NSTDA) for the financial support.

Finally, the special thank is due to Pailin Sittiwicheanwong for the test of compounds on cAMP phosphodiesterase. After that, I wish to record my greatest indebtedness to my family and my friends for their encourangement and understanding througout the entire course of study.

CONTENTS

page

page

page

page

LIST OF FIGURES

page

page

page

page

page

page

page

page

page

page

LIST OF TABLES

page

page

LIST OF SCHEMES

page

LIST OF ABBREVIATIONS

^{13}C NMR	Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance
cm^{-1}	unit of wavenumber
d	doublet (NMR)
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
^{1}H NMR	Proton Nuclear Magnetic Resonance
m	multiplet (NMR)
M^{+}	Molecular ion in mass spectrum
MS	Mass spectrometry
ppm	parts per million
Rf	Retention factor in chromatography
s	singlet (NMR)
TLC	Thin Layer Chromatography
δ	Chemical shift
Hz	Hertz
t	triplet (NMR)
q	quatet (NMR)
m/z	mass to charge ratio
ν_{max}	the frequency at maximum absorption
br	broad (IR)
s	strong (IR)
m	medium (IR)
w	weak (IR)
°C	degree celsius
ml	milliliter (s)
mg	milligram