



## โครงการ

# การเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์

**ชื่อโครงการ** การสังเคราะห์ฟิวโรฟิวแรนลิแกนจากซามินโดยผ่านปฏิกิริยาการสร้างพันธะคาร์บอน-คาร์บอน

Synthesis of furofuranlignans from samin through carbon-carbon bond formation

**ชื่อนิสิต** นางสาวกันติชา หวังเอื้ออัสตชน

**ภาควิชา** เคมี

**ปีการศึกษา** 2559

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การสังเคราะห์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนนจากซามินโดยผ่านปฏิกิริยาการสร้าง  
พันธะคาร์บอน-คาร์บอน

Synthesis of furofuranlignans from samin through  
carbon-carbon bond formation

โดย

นางสาวกัณติชา หวังเอื้ออรรถชน

รายงานนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2559

โครงการ การสังเคราะห์ฟิวโรฟิวแรนลิแกนจากซามินโดยผ่านปฏิกิริยาการสร้างพันธะคาร์บอน-คาร์บอน

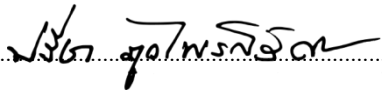
โดย นางสาวกัณติชา หวังเอื้ออัติตชน

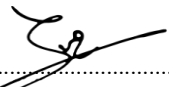
ได้รับอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาเคมี

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบโครงการ

..........ประธานกรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.เสาวรักษ์ เฟื่องสวัสดิ์)

..........อาจารย์ที่ปรึกษา  
(รองศาสตราจารย์ ดร.ปรีชาภูไพโรศิริศาล)

..........กรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ ดร.ไพฑูรย์ รัชตะสาคร)

รายงานฉบับนี้ได้รับความเห็นชอบและอนุมัติโดยหัวหน้าภาควิชาเคมี

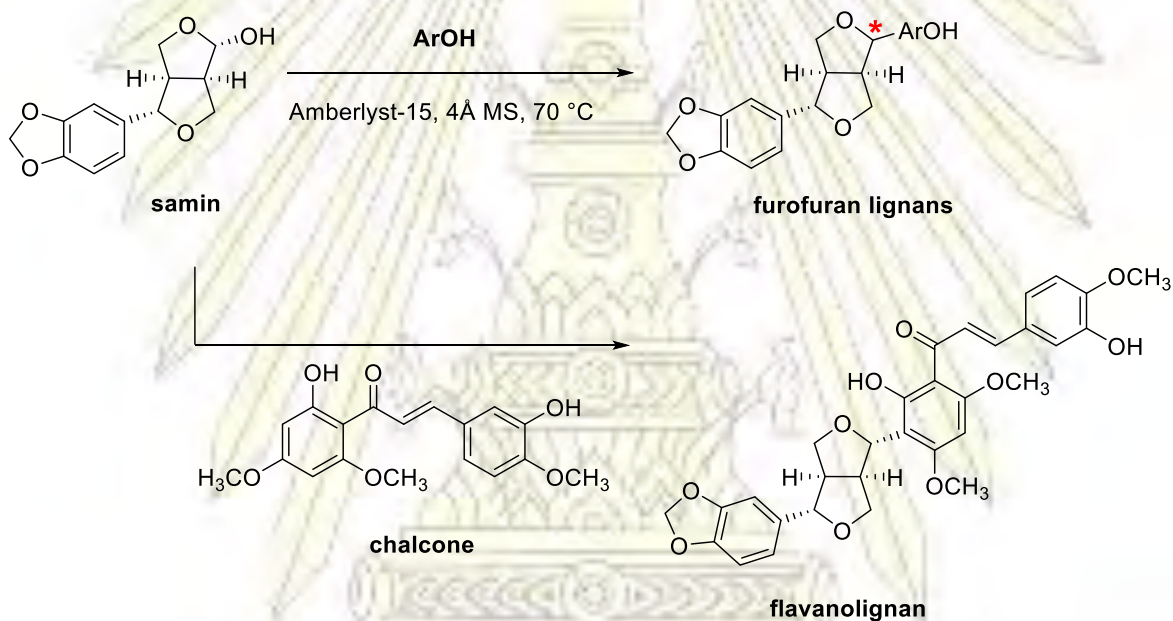
.....หัวหน้าภาควิชาเคมี  
(รองศาสตราจารย์ ดร.วุฒิชัย พาราสุข)  
วันที่.....เดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2560

คุณภาพของการเขียนรายงานเล่มนี้อยู่ในระดับ  ดีมาก  ดี  พอใช้

ชื่อโครงการ การสังเคราะห์ฟิวโรฟิวแรนลิแกนจากซามินโดยผ่านปฏิกิริยาการสร้างพันธะคาร์บอน-คาร์บอน  
 ชื่อในสื่อนโครงการ นางสาวกันติชา หวังเอื้ออรรถชน เลขประจำตัว 5633056623  
 ชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ ดร.ปรีชา ภูไพบรศิริศาล  
 ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2559

### บทคัดย่อ

ฟิวโรฟิวแรนลิแกนเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลายโดยเฉพาะมีฤทธิ์ในการต้านสารอนุมูลอิสระ แต่ในปัจจุบันการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างสารกับการออกฤทธิ์ทางชีวภาพของสารกลุ่มนี้ยังมีน้อยเนื่องจากการขาดวิธีการสังเคราะห์ที่เหมาะสมเพื่อให้ได้มาซึ่งสารฟิวโรฟิวแรนลิแกนที่หลากหลาย ดังนั้นจึงเป็นเหตุจูงใจให้ผู้วิจัยสนใจศึกษาการสังเคราะห์สารฟิวโรฟิวแรนลิแกนหลากหลายชนิด ด้วยปฏิกิริยาเพียงขั้นตอนเดียว โดยวิธีการสังเคราะห์นี้จะเกี่ยวกับการสร้างพันธะคาร์บอน-คาร์บอน ระหว่างสารตั้งต้นซามินทำปฏิกิริยากับฟีนอลิกที่มีความหนาแน่นอิเล็กตรอนสูง โดยมีกรดเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ทำให้สามารถสังเคราะห์สารฟิวโรฟิวแรนลิแกนที่หลากหลายชนิดได้ในเปอร์เซ็นต์ผลผลิตที่สูงสุด นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้นำวิธีการสังเคราะห์นี้ไปประยุกต์ใช้กับการสังเคราะห์สารฟลาโวนอลิแกนชนิดใหม่ได้ ซึ่งสารชนิดใหม่นี้สังเคราะห์มาจากซามินทำปฏิกิริยากับสารซาลิโคเน ฟลาโวนอยด์

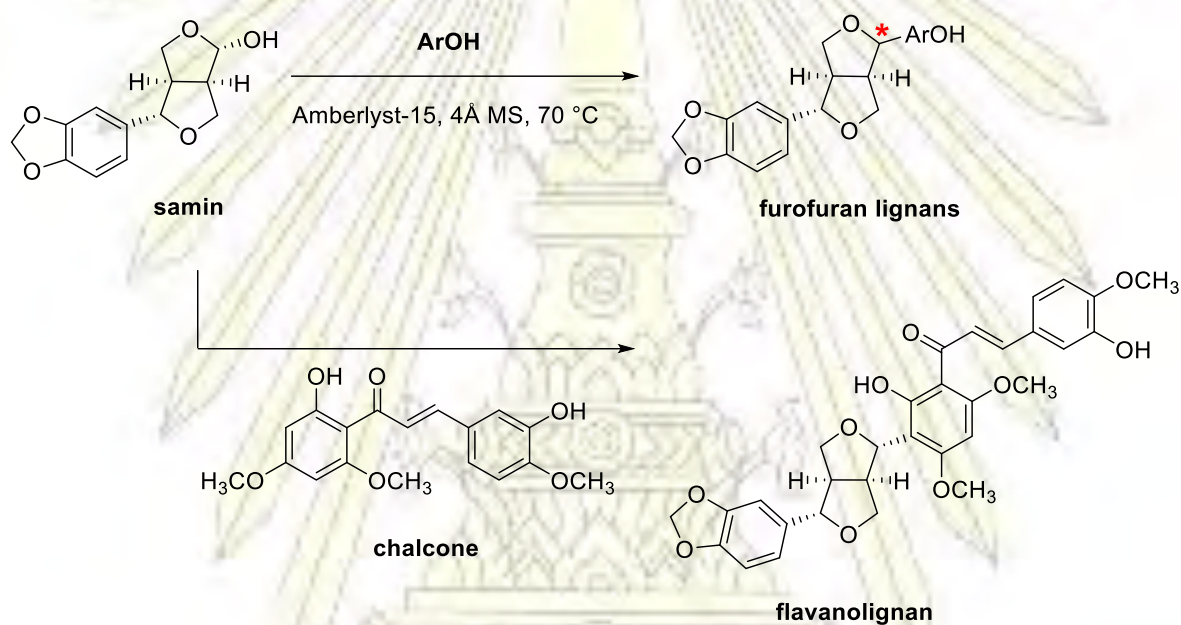


คำสำคัญ: ฟิวโรฟิวแรนลิแกน, ซามิน, ปฏิกิริยาการสร้างพันธะคาร์บอน-คาร์บอน

Title Synthesis of furofuranlignans from samin through carbon-carbon bond formation  
Student name Miss Kanticha Wangaeattachon ID 5633056623  
Advisor name Associate Professor Dr. Preecha Phuwapraisirisan  
Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Academic Year 2016

### Abstract

Furofuran lignans are well known to possess broad range biological activities, particularly antioxidant. However, to date the structure-activity relationship has not been studied owing to the lack of a practical synthetic route for producing diverse furofuran lignans. Herein, we investigated a single-step synthesis of furofuran lignans starting from samin. This synthetic strategy involved the C-C bond formation between samin and electron-rich phenolics under acidic condition to generate the target products in good yields. Moreover, this synthetic strategy was applied to the synthesis of new flavanolignan, which was prepared from samin and chalcone flavonoid.



Keywords: furofuranlignans, samin, C-C bond formation reaction

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยและรายงานฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วย ความกรุณาและช่วยเหลือเป็นอย่างดี ขอขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษาโครงการ รองศาสตราจารย์ ดร.ปรีชา ภูวไพโรศิรศาล ที่กรุณาเสียสละเวลาให้คำแนะนำแนวทางในการทำวิจัย ให้ความรู้ความช่วยเหลือ ตลอดจนแก้ไขปรับปรุงข้อบกพร่องต่างๆในรายงานฉบับนี้

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.เสาวรักษ์ เฟื่องสวัสดิ์ และรองศาสตราจารย์ ดร.ไพฑูรย์ รัชตะสาคร ที่ยินดีเสียสละเวลา และกรุณาให้เกียรติเป็นประธานและกรรมการสอบงานวิจัยในครั้งนี้ รวมถึงให้คำแนะนำและตรวจสอบแก้ไขรายงานฉบับนี้ให้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น

ขอขอบคุณ ดร. วิศุขญา วระฉลย นางสาวนันทพร สุรัชชยธวัฒน์ และ นางสาวฐิติฤทัย ดวงวิจิตรกุล นิสิตปริญญาโท ภาควิชาเคมี ที่ให้ความรู้คำปรึกษา แนะนำแนวทางการวิจัยและเทคนิคต่างๆ เอื้อเพื่ออุปกรณ์และสารเคมี รวมถึงตรวจสอบปรับปรุงรายงานฉบับนี้ให้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น

ขอขอบคุณโครงการการเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์ คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ให้ทุนสนับสนุนในการดำเนินการงานวิจัยในครั้งนี้

ขอขอบคุณกำลังใจ และการสนับสนุนจากบิดา มารดา เพื่อนๆ พี่ๆ และน้องๆ ภาควิชาเคมี ผู้วิจัยขอระลึกในความกรุณาของทุกท่านที่ได้กล่าวมาข้างต้น และบุคคลที่มีได้เอื้อนามไว้ ณ โอกาสนี้

ผู้วิจัย

# สารบัญ

บทคัดย่อ	ค
Abstract	ง
กิตติกรรมประกาศ	จ
สารบัญรูปประกอบ	ช
สารบัญตาราง	ญ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและมูลเหตุจูงใจ	1
1.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	4
1.2.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนนแบบ total synthesis	4
1.2.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนนแบบ semisynthesis	6
1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย	8
1.4 ขอบเขตของงานวิจัย	8
1.5 ประโยชน์ที่จะได้จากการวิจัย	8
บทที่ 2 การสกัดเซซาโมลินจากน้ำมันงา	9
2.1 หลักการ	9
2.2 การทดลอง	10
2.2.1 การหาค่าสะaponนิฟิเคชันนัมเบอร์ (saponification number)	10
2.2.2 การสกัดแยกเซซาโมลินออกจากน้ำมันงา ด้วยปฏิกิริยาสะaponนิฟิเคชันและเทคนิคโครมาโทกราฟี	11
2.3 ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง	11
2.3.1 การหาค่าสะaponนิฟิเคชันนัมเบอร์ (saponification number)	11
2.3.2 สกัดแยกเซซาโมลินออกจากน้ำมันงา ด้วยปฏิกิริยาสะaponนิฟิเคชันและโครมาโทกราฟี	12
บทที่ 3 การสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนนจากซามิน	14
3.1 หลักการ	14
3.2 การทดลอง	16
3.2.1 การสังเคราะห์ซามินจากเซซาโมลิน	16
3.2.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนนจากซามิน	17
3.3 ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง	20
3.3.1 การสังเคราะห์ซามินจากเซซาโมลิน	20
3.3.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนนจากซามิน	21
บทที่ 4 สรุปผลการทดลอง	25

4.1	สรุปผลการทดลอง	25
4.2	ข้อเสนอแนะเกี่ยวกับงานวิจัยขึ้นไป	26
4.3	ประโยชน์ในการประยุกต์ผลงานวิจัยที่ได้	26
	เอกสารอ้างอิง	27
	ภาคผนวก	29
	ประวัติผู้วิจัย	38





## สารบัญรูปประกอบ

รูปที่ 1.1	โครงสร้างของฟิวโรฟิวแรนลิกแนน	1
รูปที่ 1.2	โครงสร้างสารกลุ่มฟิวโรฟิวแรนลิกแนนที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ	1
รูปที่ 1.3	โครงสร้างของ sesamol (1)	2
รูปที่ 2.1	แผ่นTLCจำลองแสดง เซซาโมลิน และเซซามินหลังแยกด้วยเทคนิคคอลัมน์ โครมาโทกราฟี	13
รูปที่ 3.1	สารประกอบฟีนอลิกที่ใช้ในงานวิจัย	15
รูปที่ 3.2	แผ่นTLCจำลองแสดง เซซาโมลิน เซซามอล และเซซามิน หลังแยกด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี	20
รูปที่ 3.3	สารประกอบฟีนอลิกที่มีหมู่ให้อิเล็กตรอนบริเวณ <i>meta</i> -	22
รูปที่ 3.4	ความหนาแน่นของอิเล็กตรอนบนวงอะโรมาติกของ 3,4-dimethoxyphenol	22
รูปที่ 3.5	สารประกอบฟีนอลิก และบริเวณที่เข้าทำปฏิกิริยา (*)	23
รูปที่ 3.6	$^1\text{H}$ NMR pattern ที่ขยายในช่วง 3-5 ppm ของ <b>5d</b> และ <i>epi-5d</i>	24
รูปที่ 3.7	โครงสร้าง 3 มิติ และ Newman projection ของสาร <i>epi-5d</i>	24
รูปที่ 4.1	อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรน (5) ที่สังเคราะห์ได้	25
รูปที่ 5.1	$^1\text{H}$ NMR spectrum of <b>5a</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	29
รูปที่ 5.2	$^{13}\text{C}$ NMR spectrum of <b>5a</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	29
รูปที่ 5.3	$^1\text{H}$ NMR spectrum of <i>epi-5a</i> ( $\text{CDCl}_3$ )	30
รูปที่ 5.4	$^{13}\text{C}$ NMR spectrum of <i>epi-5a</i> ( $\text{CDCl}_3$ )	30
รูปที่ 5.5	$^1\text{H}$ NMR spectrum of <b>5b</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	31
รูปที่ 5.6	$^{13}\text{C}$ NMR spectrum of <b>5b</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	31
รูปที่ 5.7	$^1\text{H}$ NMR spectrum of <i>epi-5b</i> ( $\text{CDCl}_3$ )	32
รูปที่ 5.8	$^{13}\text{C}$ NMR spectrum of <i>epi-5b</i> ( $\text{CDCl}_3$ )	32
รูปที่ 5.9	$^1\text{H}$ NMR spectrum of <b>5c</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	33
รูปที่ 5.10	$^{13}\text{C}$ NMR spectrum of <b>5c</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	33
รูปที่ 5.11	$^1\text{H}$ NMR spectrum of <i>epi-5c</i> ( $\text{CDCl}_3$ )	34
รูปที่ 5.12	$^{13}\text{C}$ NMR spectrum of <i>epi-5c</i> ( $\text{CDCl}_3$ )	34
รูปที่ 5.13	$^1\text{H}$ NMR spectrum of <b>5d</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	35
รูปที่ 5.14	$^{13}\text{C}$ NMR spectrum of <b>5d</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	35
รูปที่ 5.15	$^1\text{H}$ NMR spectrum of <i>epi-5d</i> ( $\text{CDCl}_3$ )	36
รูปที่ 5.16	$^{13}\text{C}$ NMR spectrum of <i>epi-5d</i> ( $\text{CDCl}_3$ )	36
รูปที่ 5.17	$^1\text{H}$ NMR spectrum of <b>5e</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	37
รูปที่ 5.18	$^{13}\text{C}$ NMR spectrum of <b>5e</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	37

## สารบัญแผนภาพ

แผนภาพที่ 1.1	การสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนน (5) โดยตั้งต้นจากเซซาโมลิน (1)	3
แผนภาพที่ 1.2	การสังเคราะห์samin (3) จาก allylic alcohol (6)	4
แผนภาพที่ 1.3	การสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนน (20) จาก $\beta$ -vinyl- $\gamma$ -butyrolactone (13)	5
แผนภาพที่ 1.4	การสังเคราะห์ <i>epi</i> -sesamolol (23) จาก sesamolol (1)	6
แผนภาพที่ 1.5	การสังเคราะห์ sesamolol (24) และ <i>epi</i> -sesamolol (25) จาก sesamolol (1)	7
แผนภาพที่ 1.6	ขอบเขตการสังเคราะห์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนนที่ใช้ในงานวิจัยนี้ โดยตั้งต้นจากซามิน (3)	7
แผนภาพที่ 2.1	ปฏิกิริยาสะปอนนิฟิเคชัน (saponification reaction) ของไตรกลีเซอไรด์	9
แผนภาพที่ 2.2	วิธีการสกัดเซซาโมลินจากน้ำมันงา	13
แผนภาพที่ 3.1	แนวทางการสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนน	14
แผนภาพที่ 3.2	การสังเคราะห์ซามิน (3)	20
แผนภาพที่ 3.3	%isolated yield ของสารฟิวโรฟิวแรนลิกแนนที่สังเคราะห์ได้	21
แผนภาพที่ 3.4	โครงสร้าง 3 มิติ ของซามิน ออกโซคาร์บิเนียมไอออน และการเข้าทำปฏิกิริยาของสารประกอบฟีนอลิก	23

## สารบัญตาราง

ตารางที่ 2.1 ค่าสะท้อนนิพิตะชันนัมเบอร์ของน้ำมันที่ได้จากการทดลอง

12

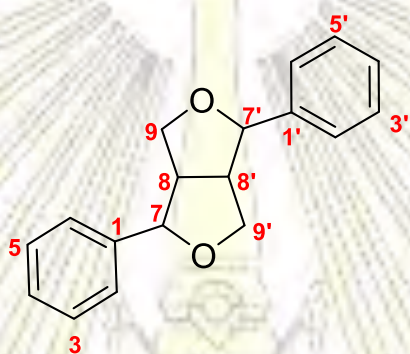


# บทที่ 1

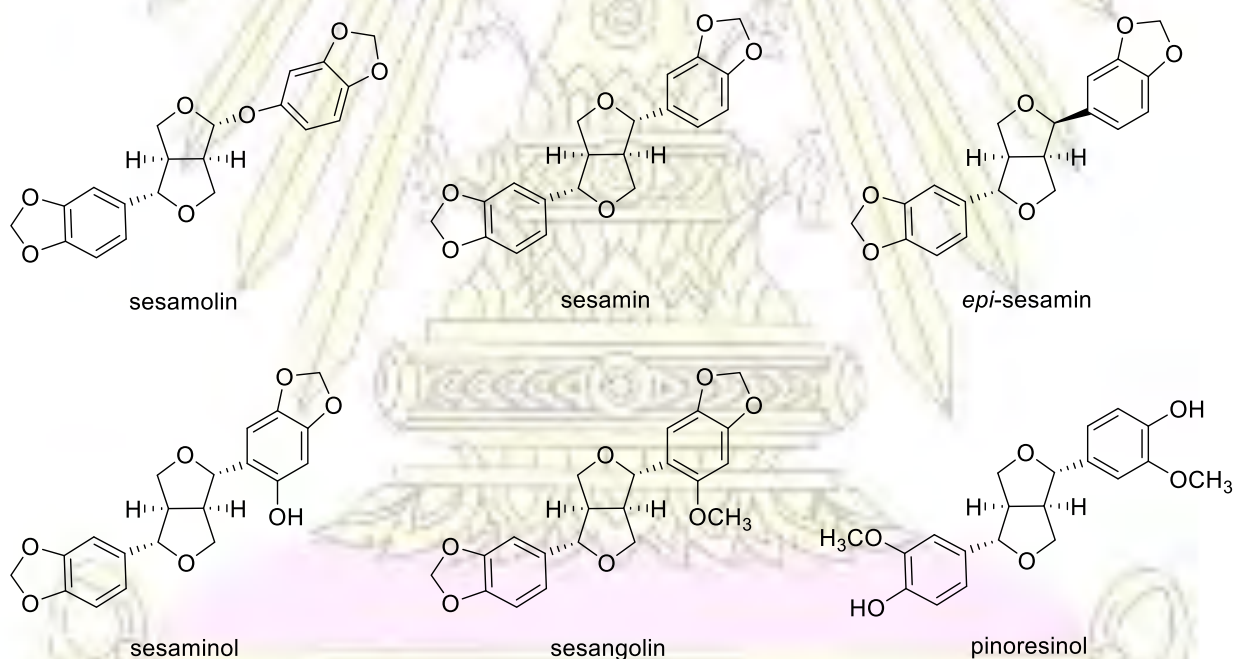
## บทนำ

### 1.1 ความเป็นมาและมูลเหตุจูงใจ

ฟิวโรฟูแรนลิแกน (furofuranlignan) จัดเป็นสารกลุ่มลิแกน<sup>1-3</sup> ที่พบได้มากในพืช ซึ่งโครงสร้างประกอบไปด้วย bistetrahydrofurans ต่อกับหมู่ phenyl ที่ตำแหน่ง C-7 และ C-7' (รูปที่ 1.1) สารกลุ่มฟิวโรฟูแรนลิแกนนี้มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย เช่น ต้านอนุมูลอิสระ ต้านไวรัส ช่วยลดความดันโลหิต และลดการก่อให้เกิดมะเร็ง<sup>4-12</sup> ตัวอย่างโครงสร้างสารที่มีฤทธิ์ดังกล่าวได้แสดงในรูปที่ 1.2



รูปที่ 1.1 โครงสร้างของฟิวโรฟูแรนลิแกน

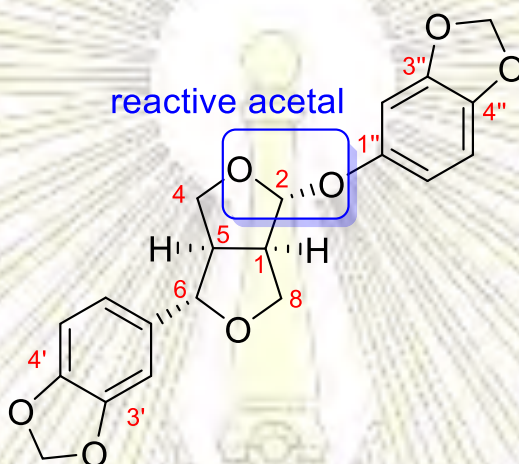


รูปที่ 1.2 โครงสร้างสารกลุ่มฟิวโรฟูแรนลิแกนที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ

จากคุณสมบัติในการออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่โดดเด่นของสารกลุ่มฟิวโรฟูแรนนี้ ทำให้นักวิจัยหลายกลุ่มสนใจสังเคราะห์สารกลุ่มนี้<sup>13-15</sup> เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างสารกับการออกฤทธิ์ทางชีวภาพ (Structure-activity relationship, SAR)

แต่งานวิจัยในลักษณะดังกล่าวยังมีน้อย<sup>17</sup> เนื่องจากการขาดวิธีการสังเคราะห์ที่เหมาะสมไม่ซับซ้อน ที่จะทำให้ได้สารหลากหลายชนิด และมีขั้นตอนการสังเคราะห์น้อย

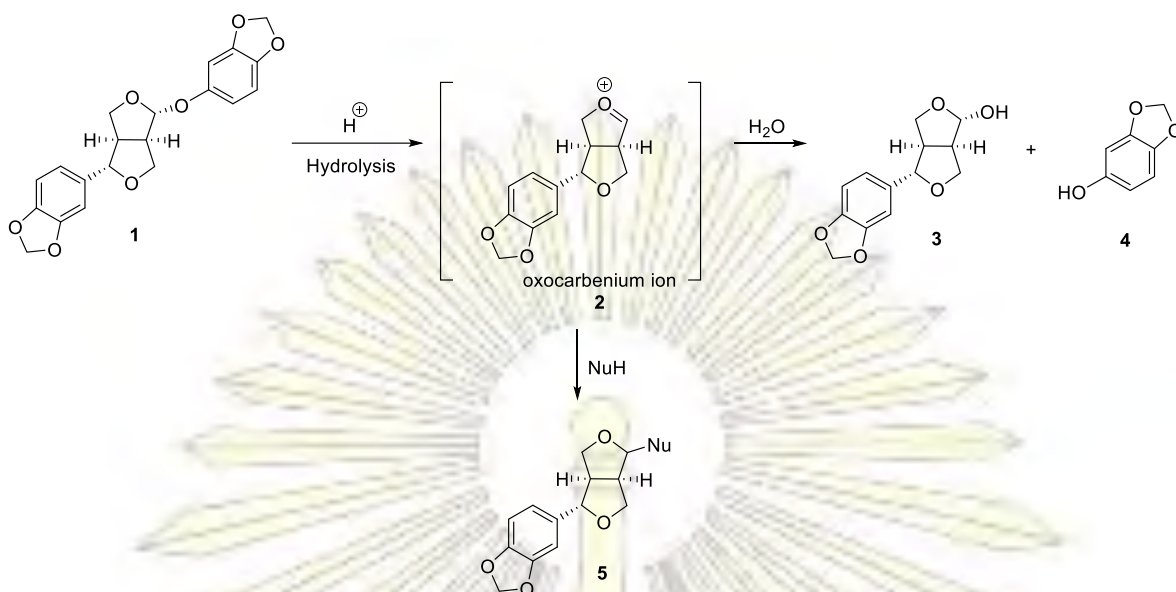
ในปัจจุบันได้มีการรายงานการสังเคราะห์ฟิวโรฟิวแรนลิแกนโดยใช้เซซาโมลิน (sesamol) เป็นสารตั้งต้น<sup>18-19</sup> ซึ่งมีข้อดีคือ เป็นการสังเคราะห์แบบ semisynthesis โดยเริ่มสังเคราะห์จากสารตั้งต้นที่มีโครงสร้างใกล้เคียงกับผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ และทำการปรับเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชันของสารตั้งต้นเหล่านั้น ทำให้มีขั้นตอนในการสังเคราะห์เพียงไม่กี่ขั้นตอน ได้ผลิตภัณฑ์หลากหลายชนิดอีกทั้งยังได้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณที่สูงซึ่งแตกต่างจากวิธี Total synthesis ที่สังเคราะห์ผลิตภัณฑ์โดยเริ่มจากสารตั้งต้นที่มีโครงสร้างขนาดเล็ก ทำให้ต้องใช้ขั้นตอนในการสังเคราะห์มาก



รูปที่ 1.3 โครงสร้างของ sesamol (1)

เมื่อพิจารณาโครงสร้างของsesamol (1) จะพบว่า เซซาโมลินมีบริเวณที่เรียกว่า อะซีทัล เป็นบริเวณที่มีอะตอมออกซิเจนเพิ่มขึ้นมาระหว่างคาร์บอนตำแหน่งที่ 2 และ 1'' (รูปที่ 1.3) อะซีทัลเป็นหมู่ที่ว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสเมื่อมีกรดเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

จากแผนภาพที่ 1.1 เมื่อเซซาโมลิน (1) ทำปฏิกิริยากับกรดจะได้สารอินเทอมีเดียตออกโซคาบิเนียม ไอออน (2) และหลังจากนั้นเมื่อนำมาทำปฏิกิริยากับสาร 2 จะได้สารซามิน (3) และเซซามอล (4) ในทำนองเดียวกันหากมีสารที่ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ตัวอื่นมาทำปฏิกิริยากับสาร 2 จะส่งผลให้ได้อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิแกน (5) ตามต้องการ



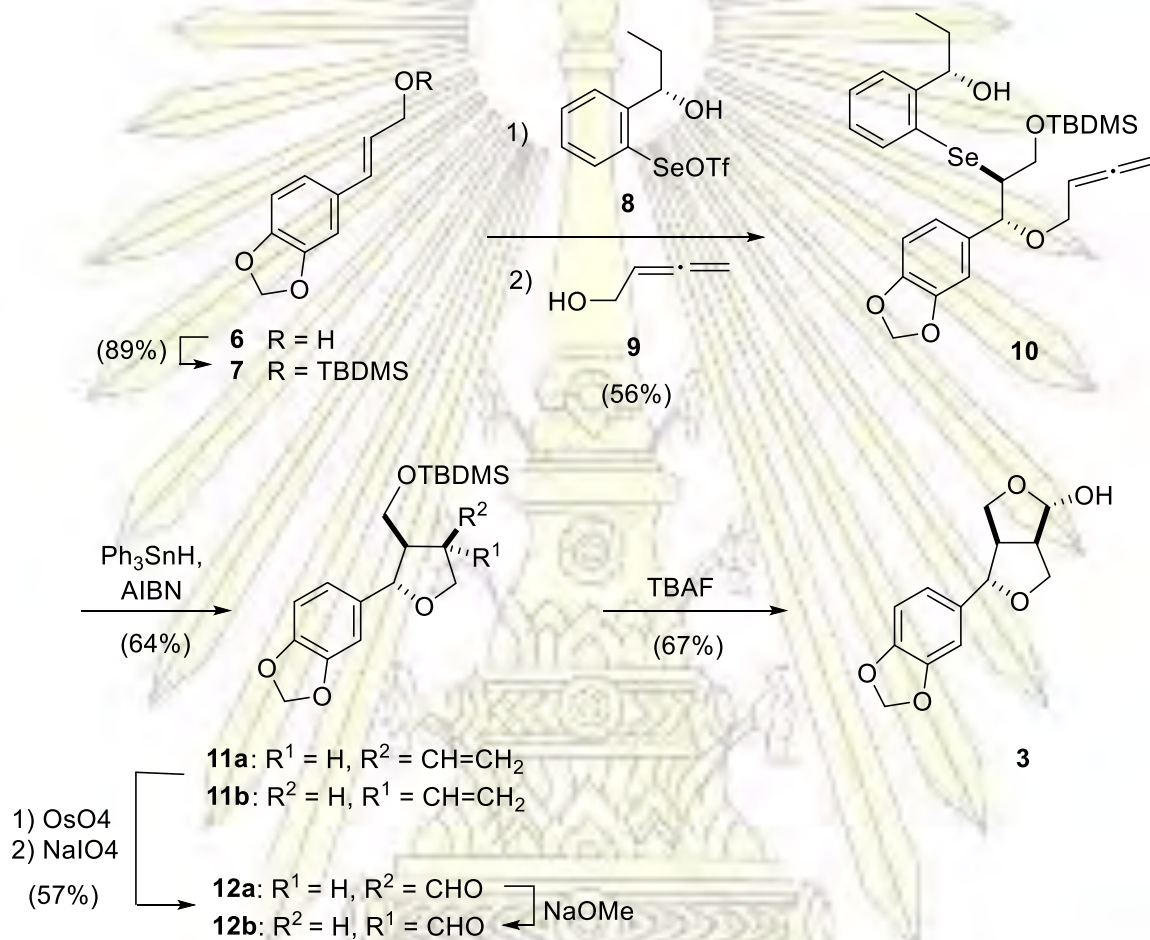
แผนภาพที่ 1.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรไพวแรนลิกแนน (5) โดยตั้งต้นจากเซซาโมลิน (1)

ในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรไพวแรนลิกแนน โดยเลือกใช้สารประกอบฟีนอลิกเป็นนิวคลีโอไฟล์ในการเกิดปฏิกิริยาการสร้างพันธะคาร์บอน-คาร์บอน โดยผู้วิจัยคาดว่าจะสามารถสังเคราะห์ฟิวโรไพวแรนชนิดใหม่ที่มีความหลากหลายของชนิดหมู่แทนที่ได้

## 1.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

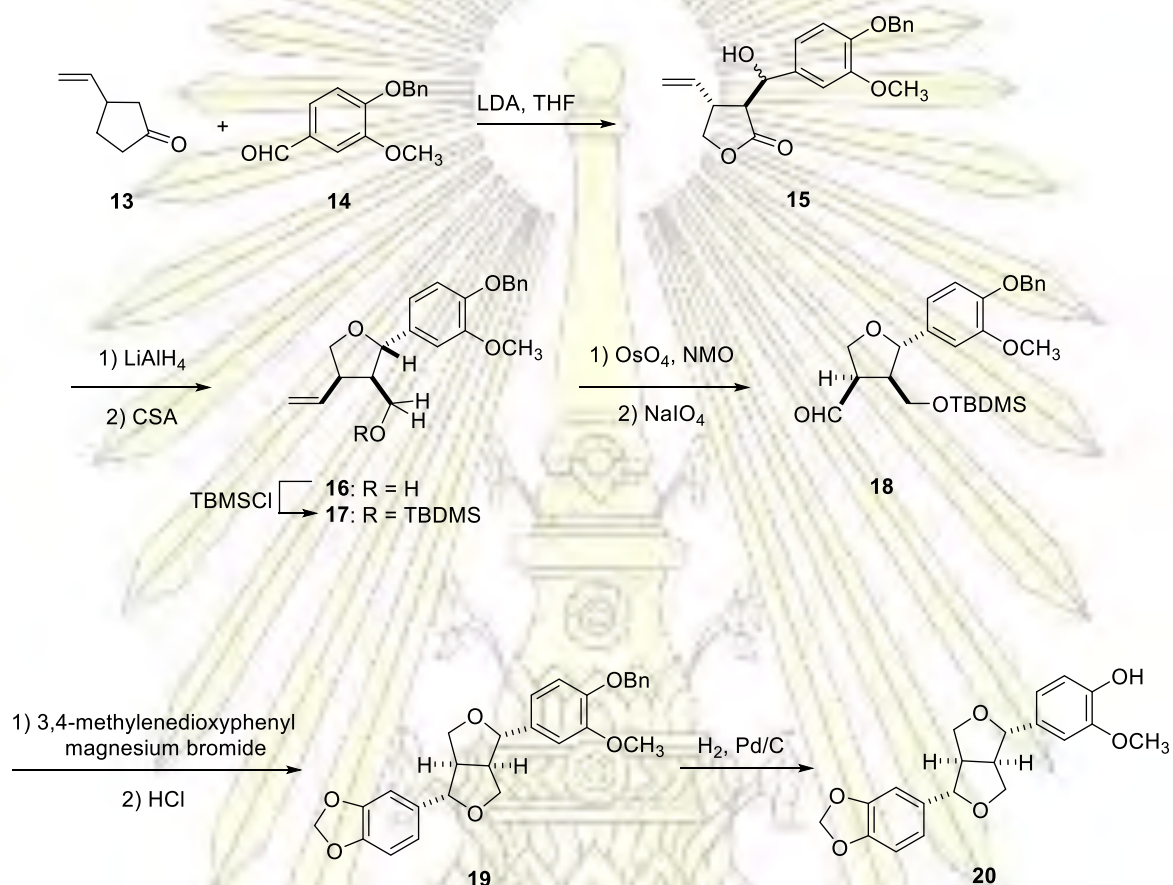
### 1.2.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิแกนแบบ total synthesis

ในปี 1996 Wirth และคณะ<sup>16</sup> ได้ทำการสังเคราะห์ samin (3) โดยเริ่มต้นจาก allylic alcohol (6) นำไป protect ด้วย TBDMS group (*tert*-butyldimethylsilyl ether) จะได้สาร 7 และทำปฏิกิริยา addition กับ selenium 8 และ alkene 9 เกิดเป็นผลิตภัณฑ์ 10 ที่นำไปทำปฏิกิริยากับ triphenyltinhydride และ AIBN (azobisisobutyronitrile) เพื่อให้เกิดวง tetrahydrofuran (11) ต่อมาสาร 11 ทำปฏิกิริยา dihydroxylation ด้วย OsO<sub>4</sub> และตามด้วย NaIO<sub>4</sub> ได้สาร aldehyde 12 ซึ่งในสภาวะที่เป็นเบสของ sodium methoxide สาร 12a จะเกิดปฏิกิริยา isomerization ไปอยู่ในรูปที่เสถียรกว่า 12b หลังจากนั้น 12b จะเกิดการปิดวงฟิวแรนอีกครั้งหลังจากเกิดปฏิกิริยา deprotection ของหมู่ TBDMS ด้วย TBAF และได้สาร samin (3) ในปริมาณ 67% yield (แผนภาพที่ 1.2)



แผนภาพที่ 1.2 การสังเคราะห์ samin (3) จาก allylic alcohol (6)

ในปี 2004 Yamauchi และคณะ<sup>17</sup> ได้สังเคราะห์ฟิวโรฟิวแรนลิแกน (20) โดยเริ่มต้นจาก  $\beta$ -vinyl- $\gamma$ -butyrolactone (13) ทำปฏิกิริยา aldol condensation กับสาร 4-benzyloxy-3-methoxybenzaldehyde (14) ในสภาวะเบส จะได้ lactone 15 ในปริมาณ 77% yield จากนั้นสาร 15 ทำการเปิดวง lactone ด้วยปฏิกิริยา reduction โดยใช้ LiAlH<sub>4</sub> เป็น reducing agent และทำการปิดวงอีกครั้งด้วยกรด จะได้วง furan 16 ซึ่งถูก protect หมู่ไฮดรอกซิลด้วย TBMDS (tert-butyl dimethylsilyl chloride) จะได้สาร alkene 17 ต่อมา alkene 17 ทำปฏิกิริยา dihydroxylation ด้วย OsO<sub>4</sub> และต่อด้วยปฏิกิริยา diol cleavage ด้วย NaIO<sub>4</sub> จะได้ aldehyde 18 จากนั้นสาร 18 ทำปฏิกิริยา addition ด้วย 3,4-methylenedioxyphenyl magnesium bromide และปิดวง furan ด้วยกรด จะได้ furofuran lignan 19 ซึ่งต่อมาถูก deprotect หมู่ benzyl ด้วย H<sub>2</sub> จะได้ furofuran lignan 20 ตามต้องการ (แผนภาพที่ 1.3)

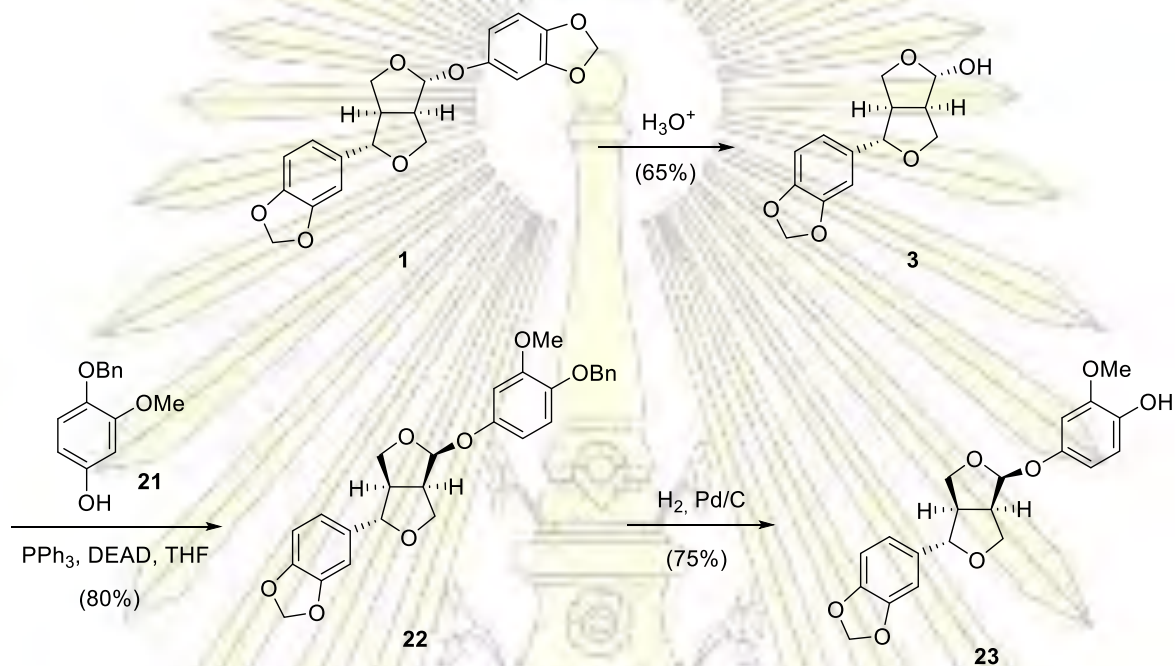


แผนภาพที่ 1.3 การสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิแกน (20) จาก  $\beta$ -vinyl- $\gamma$ -butyrolactone (13)



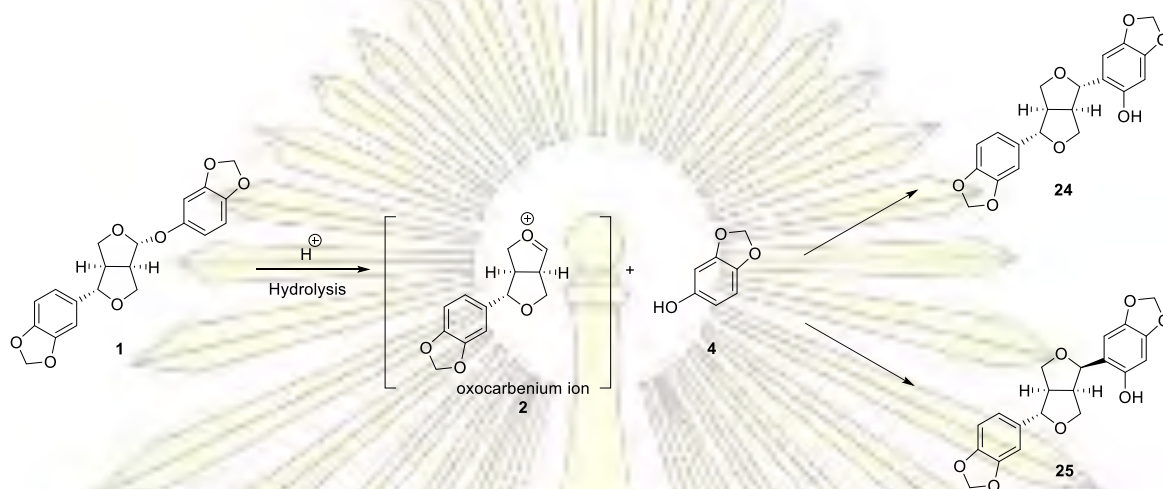
### 1.2.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิแกนแบบ semisynthesis

ในปี 1997 Marchand และคณะ<sup>18</sup> ได้ทำการสังเคราะห์ฟิวโรฟิวแรนลิแกน (23) จากสารตั้งต้น sesamolol โดยเริ่มจาก นำ sesamolol (1) มาทำปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสในสภาวะกรด จะได้ผลิตภัณฑ์ saminiol (3) จากนั้น 3 ทำปฏิกิริยา nucleophilic substitution กับสาร 21 โดยใช้  $\text{PPh}_3$  และ DEAD (diethyl azodicarboxylate) จะได้ furofuran lignan 22 และสุดท้ายเกิดปฏิกิริยา deprotection ของหมู่ benzyl โดยใช้  $\text{H}_2/\text{Pd/C}$  จะได้ *epi*-sesamolol (23) ตามต้องการ ในปริมาณ 75% yield (แผนภาพที่ 1.4)



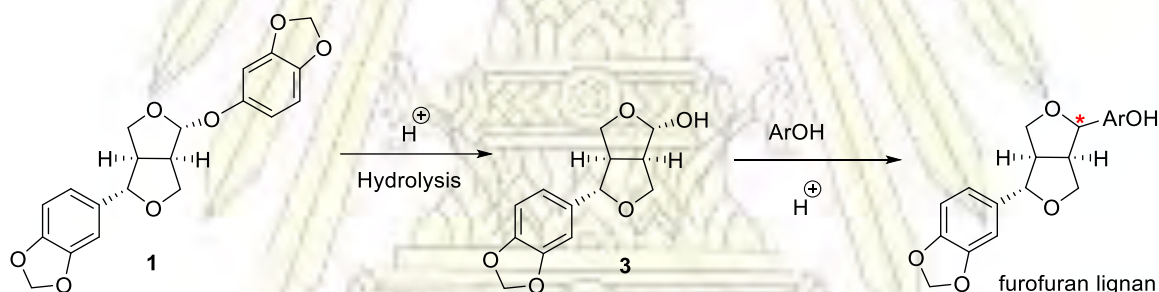
แผนภาพที่ 1.4 การสังเคราะห์ *epi*-sesamolol (23) จาก sesamolol (1)

ในปี 2012 Huang และคณะ<sup>19</sup> ได้ทำการสังเคราะห์ sesaminol (24) และ *epi*-sesaminol (25) ตั้งต้นจาก sesamol (1) ขั้นแรกเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสโดยใช้ acidic resin เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา เกิดเป็นสารอินเทอร์มีเดียต oxocarbenium ion (2) และ sesamol (4) หลังจากนั้นเกิดปฏิกิริยา nucleophilic addition ระหว่าง 2 และ 4 เกิดเป็นผลิตภัณฑ์ sesaminol (24) และ *epi*-sesaminol (25) (แผนภาพที่ 1.5)



แผนภาพที่ 1.5 การสังเคราะห์ sesaminol (24) และ *epi*-sesaminol (25) จาก sesamol (1)

จากงานวิจัยที่กล่าวมาข้างต้น จะเห็นได้ว่าวิธีการสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิแกนแบบ total synthesis นั้นต้องผ่านปฏิกิริยาหลายขั้นตอนเมื่อเทียบกับวิธีสังเคราะห์แบบ semisynthesis ที่มีเพียงไม่กี่ขั้นตอน ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงได้เลือกวิธีการสังเคราะห์แบบ semisynthesis ในการศึกษาครั้งนี้ และนอกจากนี้เมื่อพิจารณาจากงานวิจัยในปี 2012 ของ Huang และคณะ พบว่าหากเริ่มต้นจาก sesamol จะทำให้ได้สาร sesaminol และ *epi*-sesaminol ร่วมด้วย จึงทำให้ผู้วิจัยคิดออกแบบการสังเคราะห์ที่ทำให้ได้อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิแกนที่หลากหลายและในปริมาณที่สูง โดยใช้ซามิน (3) เป็นสารตั้งต้นทำปฏิกิริยากับสารกลุ่มฟีนอลิก ดังแสดงในแผนภาพที่ 1.6



แผนภาพที่ 1.6 ขอบเขตการสังเคราะห์ฟิวโรฟิวแรนลิแกนที่ใช้ในงานวิจัยนี้ โดยตั้งต้นจากซามิน (3)

และใช้อนุพันธ์ของฟีนอล (ArOH) เป็นนิวคลีโอไฟล์

### 1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

สังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนนจากซามิน โดยใช้สารประกอบฟีนอลิกเป็นนิวคลีโอไฟล์ ผ่านปฏิกิริยาการสร้างพันธะคาร์บอน-คาร์บอน

### 1.4 ขอบเขตของงานวิจัย

สังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนนที่มีความหลากหลาย ด้วยการนำเซซาโมลินที่สกัดแยกได้จากน้ำมันงา มาทำปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสเพื่อเปลี่ยนเป็นซามินและทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ประเภทสารประกอบฟีนอลิกได้แก่ 3,4,5-trimethoxyphenol, 3,4-dimethoxyphenol, 3,5-dimethoxyphenol, *m*-cresol และ 2',3-dihydroxy-4,4',6'-trimethoxychalcone

### 1.5 ประโยชน์ที่จะได้จากการวิจัย

สามารถสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนนชนิดใหม่ที่หลากหลาย และสามารถเพิ่มฤทธิ์ทางชีวภาพ





## 2.2 การทดลอง

### เครื่องมือและอุปกรณ์

- เครื่องชั่งไฟฟ้าทศนิยม 4 ตำแหน่ง AB204-S, Mettler Toledo
- เครื่องกวนแม่เหล็กแบบให้ความร้อน (Hotplate and Stirer), JENWAY 1000
- เครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุน (Rotary evaporator) รุ่น B-480, BUCHI Rotavapor
- หลอดยวี่
- แผ่น TLC Silica gel aluminum sheet, Merck
- เครื่องแก้ววิทยาศาสตร์ ได้แก่ ขวดก้นกลมกรวยแยก คอลัมน์

### สารเคมี

- น้ำมันงาสกัดเย็นจากบริษัทสวนป่า-นะ ในปี 2559
- Potassium hydroxide (KOH), Sigma-Aldrich
- Methanol (MeOH), Hexane (C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>), Ethyl acetate (C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>), Dichloromethane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), Commercial reagent grade, RCI Labscan
- Hydrochloric acid (HCl)
- Phenolphthalein
- Silica gel 60 (0.063-0.200 mm), Merck

### วิธีการทดลอง

#### 2.2.1 การหาค่าสะaponนิฟิเคชันนัมเบอร์ (saponification number)

ชั่งน้ำมันงาน้ำหนักแน่นอนในช่วง 1.0 กรัมใส่ขวดก้นกลม ปิดโป๊พแทสเซียมไฮดรอกไซด์ความเข้มข้นใกล้เคียง 0.5 โมลาร์ที่ละลายด้วยเมทานอล ปริมาตร 10.00 มิลลิลิตรลงในขวดก้นกลม เพื่อเป็นตัวทำละลาย ใส่แท่งแม่เหล็กกวนสาร และทำการตั้งรีฟลักซ์ที่อุณหภูมิประมาณ 70 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 3 ชั่วโมง ทั้งให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง หลังจากนั้นทำการไทเทรตกับ 0.5 โมลาร์กรดไฮโดรคลอริก โดยมีฟีนอล์ฟทาเลอินเป็นอินดิเคเตอร์ บันทึกปริมาตรของกรดไฮโดรคลอริกที่ใช้ ทำการทดลองเช่นเดียวกันอีกสามครั้งเพื่อหาค่าเฉลี่ยของปริมาตรกรดไฮโดรคลอริกที่ใช้

בלגค์ที่ใช้สำหรับการเปรียบเทียบ เตรียมโดยใส่ 0.5 โมลาร์โพแทสเซียมไฮดรอกไซด์ที่ละลายด้วยเมทานอล ปริมาณ 10 มิลลิลิตรลงในขวดก้นกลม ใส่แท่งแม่เหล็กกวนสาร และทำการตั้งรีฟลักซ์ที่อุณหภูมิประมาณ 70 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 3 ชั่วโมง ทั้งให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง หลังจากนั้นทำการไทเทรตกับ 0.5 โมลาร์กรดไฮโดรคลอริก โดยมีฟีนอล์ฟทาเลอินเป็นอินดิเคเตอร์ บันทึกปริมาตรของกรดไฮโดรคลอริกที่ใช้

นำข้อมูลที่บันทึกได้มาคำนวณหาค่าสะaponนิฟิเคชันนัมเบอร์จากสูตร เพื่อทราบปริมาณโพแทสเซียมไฮดรอกไซด์ที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาสะaponนิฟิเคชันกับน้ำมันงาได้พอดี

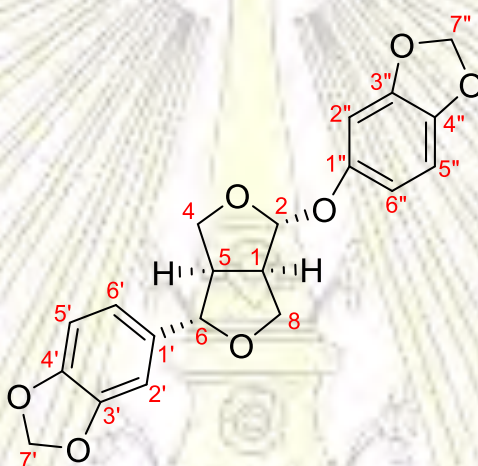
$$\text{Saponification number} = \frac{\text{Molarity of KOH (mol/1000ml)} \times \text{Molecular weight of KOH (g/mol)} \times \text{volume of KOH in test (ml)}}{\text{weight of sesame oil (g)}}$$

## 2.2.2 การสกัดแยกเซซาโมลินจากน้ำมันงา ด้วยปฏิกิริยาสะaponนิฟิเคชันและเทคนิคโครมาโทกราฟี

ซังโพแทสเซียมไฮดรอกไซด์ในหน่วยมิลลิกรัมประมาณ 1.2 เท่าของค่าสะaponนิฟิเคชันน้ำมันเบอร์ที่คำนวณได้ ละลายโพแทสเซียมไฮดรอกไซด์ด้วยเมทานอลปริมาณ 150 มิลลิลิตร ใส่สารละลายโพแทสเซียมไฮดรอกไซด์ที่เตรียมได้ลงในขวดก้นกลมที่มีน้ำมันงาที่ซังมาแล้วประมาณ 200 กรัม ใส่แท่งแม่เหล็กกวนสาร และทำการตั้งรีฟลักซ์ที่อุณหภูมิประมาณ 70 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 5 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง หลังจากนั้นระเหยตัวทำละลายเมทานอลด้วยเครื่องระเหยแบบสูญญากาศจนได้ของแข็งสีขาวคล้ายสบู ใส่สารลงในบีกเกอร์ละลายด้วยน้ำ และใช้เครื่องกวนแม่เหล็กช่วยในการละลายจนได้ของเหลวใส นำไปสกัดแยกกับเอทิลอะซิเตต ในอัตราส่วน 1:1 เก็บชั้นเอทิลอะซิเตตที่ได้ และทำการสกัดแยกชั้นน้ำที่เหลือซ้ำอีกสองครั้ง

นำชั้นเอทิลอะซิเตตที่เก็บได้มาทำการแยกเซซาโมลินด้วยวิธีคอลัมน์โครมาโทกราฟี โดยมีวัฏภาคหนึ่งคือ ซิลิกาเจลและวัฏภาคเคลื่อนที่ คือ เฮกเซน และเอทิลอะซิเตต ในอัตราส่วน 95:5, 90:10, 85:15 และ 80:20 ตามลำดับ

ข้อมูล  $^1\text{H}$  NMR ของเซซาโมลิน (1)



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.87 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H, H-2'), 6.82 (dd,  $J = 1.2, 7.8$  Hz, 1H, H-6'), 6.78 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-5'), 6.70 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H-5''), 6.62 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, H-2''), 6.50 (dd,  $J = 2.5, 8.5$  Hz, 1H, H-6''), 5.95 (s, 2H, H-7''), 5.91 (s, 2H, H-7'), 5.49 (s, 1H, H-2), 4.39 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H-6), 4.43 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H-8), 4.12 (dd,  $J = 9.1, 8.5$  Hz, 1H, H-4), 3.96 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H, H-4), 3.63 (dd,  $J = 8.5, 9.0$  Hz, 1H, H-8), 3.30 (q,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H-1), 2.94 (q,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H-5)

## 2.3 ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง

### 2.3.1 การหาค่าสะaponนิฟิเคชันน้ำมันเบอร์ (saponification number)

การหาค่าสะaponนิฟิเคชันน้ำมันเบอร์ (saponification number) เพื่อให้ทราบปริมาณของโพแทสเซียมไฮดรอกไซด์ในหน่วยมิลลิกรัม ที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาสะaponนิฟิเคชันกับน้ำมันงาปริมาณ 1 กรัม และเกิดผลิตภัณฑ์กลีเซอรอลและสบู่ได้อย่างสมบูรณ์ จากการทดลอง สามารถหาค่าสะaponนิฟิเคชันน้ำมันเบอร์ของน้ำมันงาได้ดังแสดงในตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.1 ค่าสะaponนิฟิเคชันน้ำมันงาที่ได้จากการทดลอง

ขวดที่	ปริมาณน้ำมันงา (g)	ปริมาตร HCL ที่ใช้ (ml)	ปริมาตร KOHที่ใช้ทำปฏิกิริยา saponification ( $V_{\text{blank}} - V_{\text{HCl}}$ ) (ml)	ค่าสะaponนิฟิเคชัน (mg/1g oil)
blank	-	9.80	-	-
1	1.2575	2.70	7.10	160.3363
2	1.0083	3.90	5.90	166.1667
3	1.5247	2.40	7.40	137.8253
4	1.3614	2.90	6.90	143.9279
			เฉลี่ย	152.06405

ค่า Molarity ของ KOHที่หาจากการไทเทรต= 0.5071 M

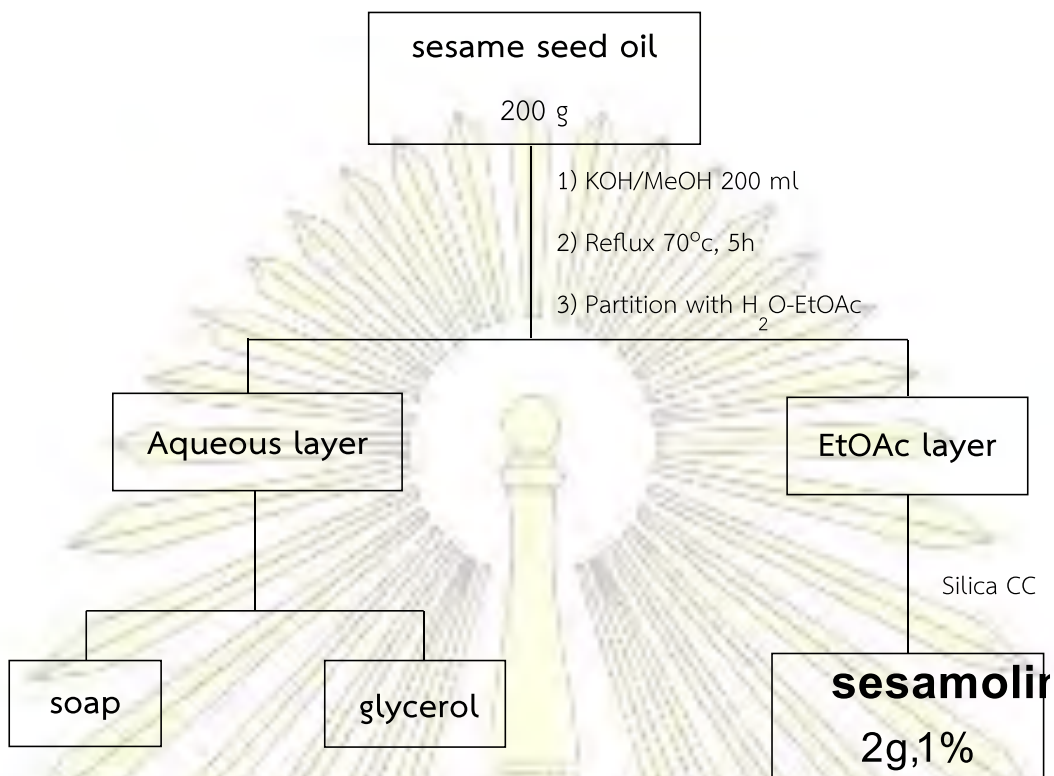
### 2.3.2 สกัดแยกเซซาโมลินออกจากน้ำมันงา ด้วยปฏิกิริยาสะaponนิฟิเคชันและโครมาโตกราฟี

การทำปฏิกิริยาสะaponนิฟิเคชันเพื่อแยกเซซามิน และเซซาโมลินออกจากกลีเซอรอล และสบู่ก่อนนั้นสามารถช่วยลดเวลาในการแยก เมื่อเทียบกับการนำน้ำมันงามาแยกเซซาโมลินด้วยวิธีคอลัมน์โครมาโทกราฟีโดยตรง เนื่องจากต้องทำการแยกเซซาโมลินให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์ที่มีขนาดยาว และทำการแยกด้วยคอลัมน์หลายครั้ง ทำให้เกิดการสูญเสียเซซาโมลินไปกับการแยกเหล่านั้น อีกทั้งวิธีการใช้คอลัมน์โครมาโทกราฟีโดยตรงยังทำให้สิ้นเปลืองซิลิกาเจล และใช้เวลานาน

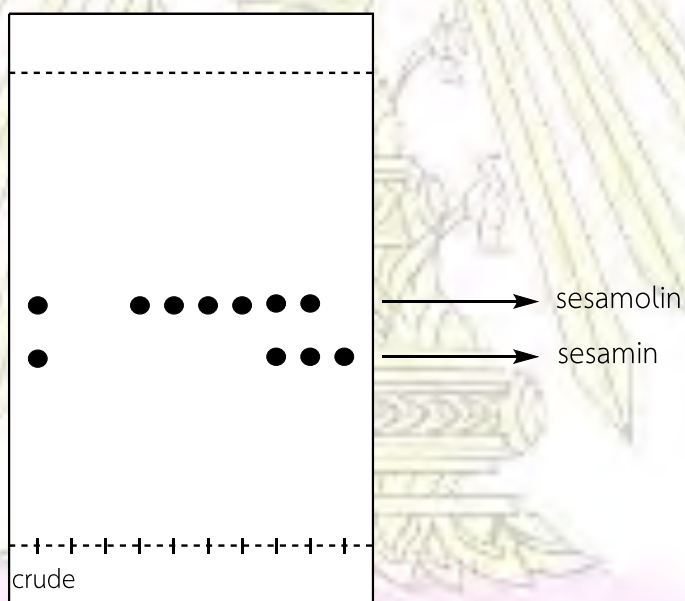
การใส่โพแทสเซียมไฮดรอกไซด์ในปริมาณ 1.2 เท่าของค่าปริมาณโพแทสเซียมไฮดรอกไซด์ที่คำนวณได้จากค่าสะaponนิฟิเคชันนั้นเพื่อให้แน่ใจว่าผลิตภัณฑ์กลีเซอรอล และสบู่ที่เกิดขึ้นจะเกิดได้อย่างสมบูรณ์ ทำให้สามารถกำจัดส่วนที่ไม่ต้องการได้ทั้งหมด

หลังจากนั้นทำการสกัดแยกเซซามินและเซซาโมลินออกจากกลีเซอรอลและสบู่ ด้วยวิธีการสกัดแยกด้วยตัวทำละลาย (liquid-liquid extraction) โดยใช้น้ำและเอทิลอะซิเตท ในอัตราส่วน 1:1 ทำการเก็บชั้นเอทิลอะซิเตท เนื่องจากเซซามินและเซซาโมลินนั้นมีสมบัติไม่ละลายน้ำจึงอยู่ในชั้นนี้

เมื่อได้เซซามินและเซซาโมลินแล้ว ทำการแยกสารทั้งสองชนิดด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี โดยมีซิลิกาเจลเป็นวัฏภาคนิ่ง (stationary phase) ใช้เฮกเซนและเอทิลอะซิเตทเป็นวัฏภาคเคลื่อนที่ (mobile phase) ในอัตราส่วน 95:5 จนถึง 80:20 โดยที่เซซาโมลินจะผ่านคอลัมน์ออกมาก่อนเซซามิน เนื่องจากเซซาโมลินมีสภาพขั้วต่ำกว่าเซซามินทำให้ผ่านคอลัมน์ออกมาพร้อมกับวัฏภาคเคลื่อนที่ได้ดีกว่าเซซามิน ทำการตรวจสอบสารที่ผ่านคอลัมน์ด้วยเทคนิคทินแลร์โครมาโทกราฟี (Thin Layer Chromatography, TLC) เทียบกับเซซาโมลินตัวอย่างที่ทำการยืนยันโครงสร้างแล้ว หลังจากนั้นทำการยืนยันอีกครั้งโดยนำ TLC ไปทดสอบกับ Anisaldehyde/EtOH ด้วยการ dipping จะพบว่า บริเวณที่เป็นเซซาโมลินจะปรากฏสีแดง รายละเอียดของการทดลอง สรุปลงไว้ในแผนภาพที่ 2.2



แผนภาพที่ 2.2 วิธีการสกัดเซซาโมลินจากน้ำมันงา



รูปที่ 2.1 แผ่นTLCจำลองแสดง เซซาโมลิน และเซซามินหลังแยกด้วยเทคนิคคอลัมน์ โครมาโทกราฟี

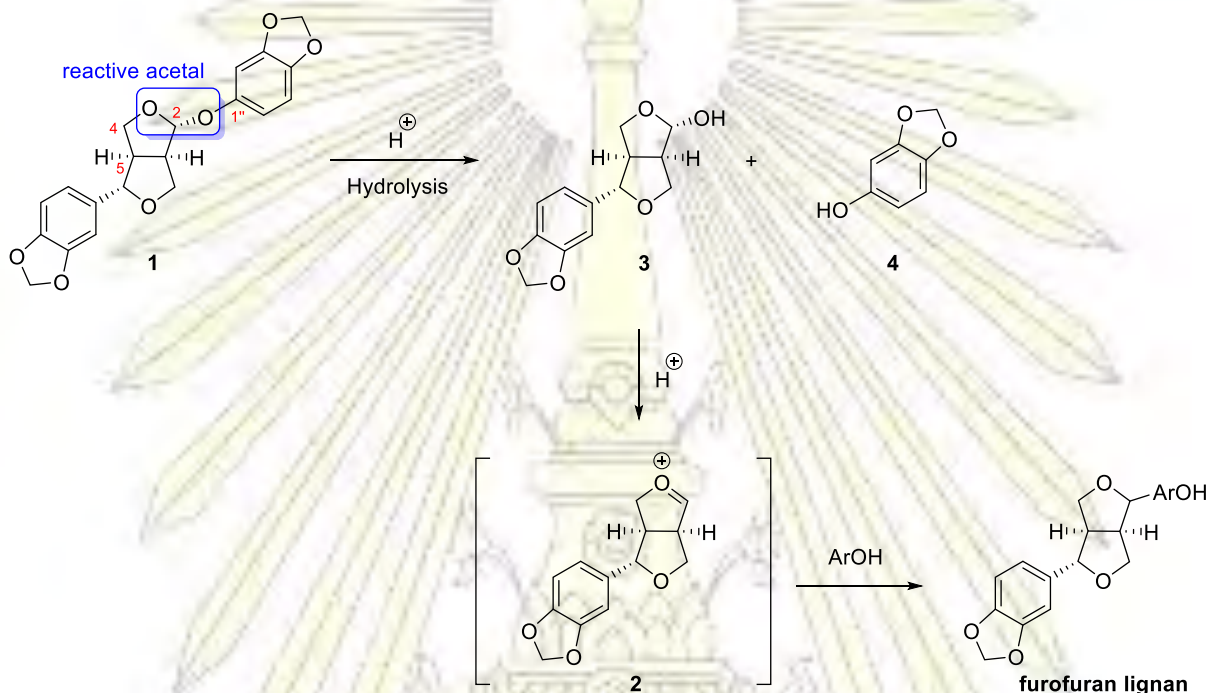


### บทที่ 3

## การสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิแกนจากซามิน

### 3.1 หลักการ

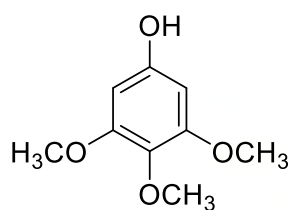
เมื่อพิจารณาโครงสร้างเซซามอลิน (1) พบว่ามีอะตอมออกซิเจนเชื่อมระหว่างบริเวณคาร์บอนตำแหน่งที่ 2 และคาร์บอนตำแหน่งที่ 1" เรียกบริเวณนี้ว่า อะซิทัลซึ่งเป็นบริเวณที่มีความไวต่อการเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส โดยมีกรดเป็นตัวเร่ง หลังจากเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสเซซามอลินจะถูกเปลี่ยนรูปให้มาอยู่ในรูปซามิน (3) และเซซามอล (4)



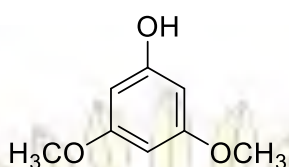
แผนภาพที่ 3.1 แนวทางการสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิแกน

ซามิน (3) ในสภาวะกรดสามารถเกิดปฏิกิริยาดีไฮเดรชัน เกิดสารอินเทอร์มีเดียตที่เรียกว่า ออกโซคาร์บีเนียม ไอออน (2) ซึ่งสามารถเกิดปฏิกิริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ ทำให้สังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิแกนได้ (แผนภาพที่ 3.1) แต่เซซามอล (4) ก็สามารถเกิดปฏิกิริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์กับออกโซคาร์บีเนียม ไอออน (2) ได้ผลิตภัณฑ์ข้างเคียงคือ sesaminol ดังนั้นจึงต้องแยกซามินและเซซามอลออกจากกันเสียก่อน ด้วยวิธีคอลัมน์โครมาโทกราฟี

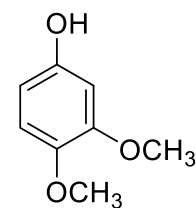
ในงานวิจัยนี้เลือกใช้นิวคลีโอไฟล์คือ กลุ่มสารประกอบฟีนอลิก ที่มีหมู่ให้อิเล็กตรอน เช่น -OH, -OCH<sub>3</sub> และ CH<sub>3</sub> จัดเรียงแบบ *meta*- ได้แก่ 3,4,5-trimethoxyphenol, 3,5-dimethoxyphenol, 3,4-dimethoxyphenol, *m*-cresol และ 2',3-dihydroxy-4,4',6'-trimethoxychalcone ดังแสดงในรูปที่ 3.1



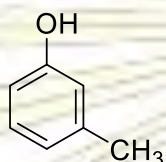
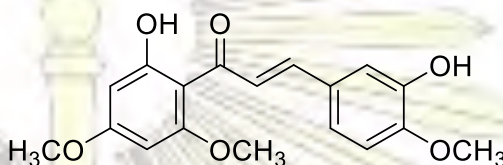
3,4,5-trimethoxyphenol (a)



3,5-dimethoxyphenol (b)



3,4-dimethoxyphenol (c)

*m*-cresol (d)

2',3-dihydroxy-4,4',6'-trimethoxychalcone (e)

รูปที่ 3.1 สารประกอบฟีนอลิกที่ใช้ในงานวิจัย

เมื่อพิจารณาสารประกอบฟีนอลิกที่เลือกใช้นั้น จะพบว่าหมู่ให้อิเล็กตรอนอยู่ในตำแหน่ง *meta*- บนวงอะโรมาติก เนื่องจากหมู่ให้อิเล็กตรอนในตำแหน่ง *meta*- นี้จะส่งเสริมให้บริเวณตำแหน่ง *ortho*- และ *para*- มีความหนาแน่นอิเล็กตรอนที่เพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาการสร้างพันธะคาร์บอน-คาร์บอนกับซามีนได้ดียิ่งขึ้น และเมื่อพิจารณาความหนาแน่นอิเล็กตรอนแต่ละตำแหน่งบนวงอะโรมาติกร่วมกับการพิจารณาความเกะกะของโมเลกุลแล้ว ทำให้สามารถทำนายตำแหน่งการเข้าแทนที่ของนิวคลีโอไฟล์ได้

อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนนทั้งหมดที่สังเคราะห์ได้มีความสัมพันธ์ทางโครงสร้างแบบ diastereomer ซึ่งสามารถแยกโครงสร้างทั้งสองได้จาก splitting pattern และค่า coupling constant ของ H-4

## 3.2 การทดลอง

### เครื่องมือและอุปกรณ์

- เครื่องชั่งไฟฟ้าทศนิยม 4 ตำแหน่ง AB204-S, Mettler Toledo
- เครื่องกวนแม่เหล็กแบบให้ความร้อน (Hotplate and Stirer), JENWAY 1000
- เครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุน (Rotary evaporator) รุ่น B-480, BUCHI Rotavapor
- หลอดยวี่
- แผ่น TLC Silica gel aluminum sheet, Merck
- เครื่องแก้ววิทยาศาสตร์ ได้แก่ ขวดก้นกลมคอลัมน์หลอดทดลอง

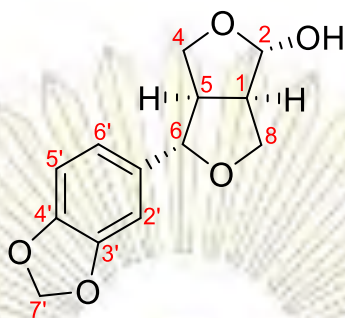
### สารเคมี

- Amberyst®-15 dry resin, Fluka
- molecular sieve (4Å), Sigma-Aldrich
- acetonitrile (CH<sub>3</sub>CN), Isocratic grade for liquid chromatography, Merck
- silica gel 60 (0.063-0.200 mm), Silica gel plate 60 PF 254, Merck
- hexane (C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>), ethyl acetate (C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>), dichloromethane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), commercial reagent grade, RCL Labscan
- 3,4,5-trimethoxyphenol, 3,4-dimethoxyphenol, 3,5-dimethoxyphenol, *m*-cresol, 2',3-dihydroxy-4,4',6'-trimethoxychalcone, Sigma-Aldrich

### วิธีการทดลอง

#### 3.2.1 การสังเคราะห์ชามินจากเซซาโมลิน

ชั่งเซซาโมลิน 500 มิลลิกรัมลงในขวดก้นกลม ใส่กรด amberlyst-15 resin เติม acetonitrile และน้ำ 50 มิลลิลิตร ในอัตราส่วน 9:1 ใส่แท่งแม่เหล็กกวนสาร และทำการตั้งรีฟลักซ์ที่อุณหภูมิประมาณ 70 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 5 ชั่วโมง ตรวจสอบว่าเกิดผลิตภัณฑ์ชามินอย่างสมบูรณ์แล้วด้วยเทคนิค TLC เมื่อเกิดชามินอย่างสมบูรณ์แล้ว ทั้งสารให้เยนที่อุณหภูมิห้อง แยกชามินและ amberlyst-15 resin ออกจากกันโดยใช้พาสเจอร์ปีเปต หลังจากนั้นระเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยแบบสุญญากาศ และทำการแยกชามินออกจากเซซาโมลด้วยวิธีคอลัมน์โครมาโตกราฟี โดยมีวัฏภาคหนึ่งคือ ซิลิกาเจลและวัฏภาคเคลื่อนที่ คือ เฮกเซนและเอทิลอะซิเตต ในอัตราส่วน 100:0, 95:5, 90:10, 85:15 และ 80:20 ตามลำดับ

ข้อมูล  $^1\text{H}$  NMR ของซามิน (3)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6.85 (s, 1H, H-2'), 6.80-6.75 (m, 2H, H-5' and H-6'), 5.94 (s, 2H, H-7'), 5.36 (s, 1H, H-2), 4.35 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, H-6 and H-8), 4.16 (dd,  $J = 9.2, 6.0$  Hz, 1H, H-4), 3.89 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H-4), 3.56 (dd,  $J = 8.8, 7.2$  Hz, 1H, H-8), 3.25 (brs, 1H, -OH), 3.05 (m, 1H, H-1), 2.86 (m, 1H, H-5)

## 3.2.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนนจากซามิน

วิธีการทั่วไปสำหรับสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนนมีดังนี้ ซังซามิน 50 มิลลิกรัม (1 eq) ลงในขวดก้นกลม ใส่ 3,4,5-trimethoxyphenol 73.6 มิลลิกรัม (2 eq) amberlyst-15resin และ molecular sieve เต็มตัวทำละลาย acetonitrile 2 มิลลิลิตรใส่แท่งแม่เหล็กกวนสาร และทำการตั้งรีฟลักซ์ที่อุณหภูมิประมาณ 70 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 5 ชั่วโมง ตรวจสอบว่าเกิดอนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนนอย่างสมบูรณ์แล้วด้วยเทคนิค TLC เมื่อเกิดผลิตภัณฑ์อย่างสมบูรณ์แล้ว ingsสารให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง และแยก amberlyst-15 resin ออกโดยใช้ฟาสเจอร์ปีเปต หลังจากนั้นระเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยแบบสูญญากาศ และทำการแยกอนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนนออกจาก 3,4,5-trimethoxyphenol ที่เหลือจากการทำปฏิกิริยาด้วยวิธีคอลัมน์โครมาโตกราฟี โดยมีวัฏภาคนิ่งคือ ซิลิกาเจลและวัฏภาคเคลื่อนที่ คือ เฮกเซน และเอทิลอะซิเตต ในอัตราส่วน 100:0, 95:5, 90:10, 85:15 และ 80:20 ตามลำดับ อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนน (5a) ที่ได้ นำไปทำให้บริสุทธิ์อีกครั้งด้วยเทคนิค Preparative TLC (Prep-TLC) ซังปริมาณสารที่ได้ คำนวณหา % isolated yield นำไปพิสูจน์สตรูคเจอร์ไอเคมีและโครงสร้างของอนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนนที่สังเคราะห์ได้ด้วยวิธีโปรตอน และคาร์บอน นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนนชนิดอื่น โดยเปลี่ยนสารประกอบฟีนอลิกเป็น 3,4-dimethoxyphenol, 3,5-dimethoxyphenol, *m*-cresol และ 2',3-dihydroxy-4,4',6'-trimethoxychalcone จะได้ผลิตภัณฑ์ 5b, 5c, 5d และ 5e ตามลำดับและอาจได้ epimer ด้วยในบางกรณี

ข้อมูล  $^1\text{H}$  NMR และ  $^{13}\text{C}$  NMR ของอนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนนที่สังเคราะห์ได้

**5a:**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.58 (brs, 1H, -OH), 6.82-6.77 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.83 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.49 (dd,  $J = 8.4, 8.4$  Hz, 1H), 4.13 (dd,  $J = 9.6, 2.8$  Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J = 9.2, 6.8$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.80 (m, 1H), 3.79 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.22 (m, 1H), 3.03 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  153.9, 152.1, 150.9, 148.2, 147.3, 135.2, 134.7, 119.5, 109.1, 108.4, 106.8, 101.2, 97.0, 84.4, 84.2, 72.9, 70.8, 61.1, 60.9, 56.0, 54.7, 53.7

**epi-5a:**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.87 (brs, 1H, -OH), 6.87 (s, 1H), 6.83-6.77 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.15 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.18 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.90 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.79 (m, 1H), 3.78 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.48-3.43 (m, 2H), 2.90 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  153.8, 152.6, 150.2, 148.2, 147.5, 135.0, 134.8, 119.8, 108.3, 106.7, 105.7, 101.2, 96.8, 87.5, 82.0, 71.4, 70.3, 61.1, 60.9, 55.9, 53.8, 50.2

**5b:**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.96 (brs, 1H, -OH), 6.82-6.77 (m, 3H), 6.06 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.01 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.21 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 4.81 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.47 (dd,  $J = 9.2, 8.4$  Hz, 1H), 4.13 (dd,  $J = 9.2, 2.8$  Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J = 9.2, 6.8$  Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.76 (s, 6H,  $-\text{OCH}_3$  (x2)), 3.19 (m, 1H), 3.01 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  161.0, 158.0, 157.6, 148.2, 147.3, 134.9, 119.5, 108.3, 106.7, 105.0, 101.2, 94.6, 91.0, 84.2, 84.2, 72.7, 71.0, 55.5, 55.5, 54.8, 53.7

**epi-5b:**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9.15 (brs, 1H, -OH), 6.87-6.77 (m, 3H), 6.07 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.00 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.17 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.17 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.91 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 3.81 (dd,  $J = 9.6, 6.4$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.76 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.51-3.42 (m, 2H), 2.87 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  160.9, 158.1, 157.4, 148.2, 147.5, 134.9, 119.8, 108.3, 106.8, 101.7, 101.2, 94.3, 90.8, 87.5, 81.9, 71.4, 70.3, 55.7, 55.4, 53.7, 49.6

**5c:**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.71 (brs, 1H, -OH), 6.84-6.79 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.82 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.78 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.36 (dd,  $J = 8.8, 7.2$  Hz, 1H), 4.16 (dd,  $J = 9.6, 6.4$  Hz, 1H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.84 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.21-3.14 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  150.3, 150.1, 148.2, 147.4, 142.6, 134.8, 125.2, 119.5, 111.2, 108.4, 106.7, 102.1, 101.3, 86.7, 85.6, 72.6, 70.8, 57.2, 56.1, 53.6, 53.2

**epi-5c:**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.05 (brs, 1H, -OH), 6.87-6.77 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.19 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.98 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.85 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.49 (dd,  $J = 8.4, 9.2$  Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.91 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  150.1, 149.8, 148.2, 147.5, 142.7, 134.8, 125.2, 119.8, 110.5, 108.4, 106.7, 101.9, 101.2, 87.7, 84.6, 71.9, 70.1, 57.0, 56.0, 53.7, 50.8

**5d:**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.89 (brs, 1H, -OH), 6.92 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-6"), 6.83-6.78 (m, 3H, H-2', H-5', and H-6'), 6.71 (s, 1H, H-3"), 6.67 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-5"), 5.95 (s, 2H, H-7'), 4.87 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, H-2), 4.78 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, H-6), 4.34 (dd,  $J = 9.2, 7.6$  Hz, 1H, H-4), 4.15 (dd,  $J = 9.2, 6.8$  Hz, 1H, H-8), 3.92-3.85 (m, 2H, H-4 and H-8), 3.21 (m, 1H, H-1), 3.14 (m, 1H, H-5), 2.29 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  155.5, 148.2, 147.4, 139.8, 134.8, 126.8, 120.9, 120.9, 119.5, 117.9, 108.4, 106.7, 101.3, 86.7, 85.6, 72.5, 70.9, 53.6, 53.1, 21.2

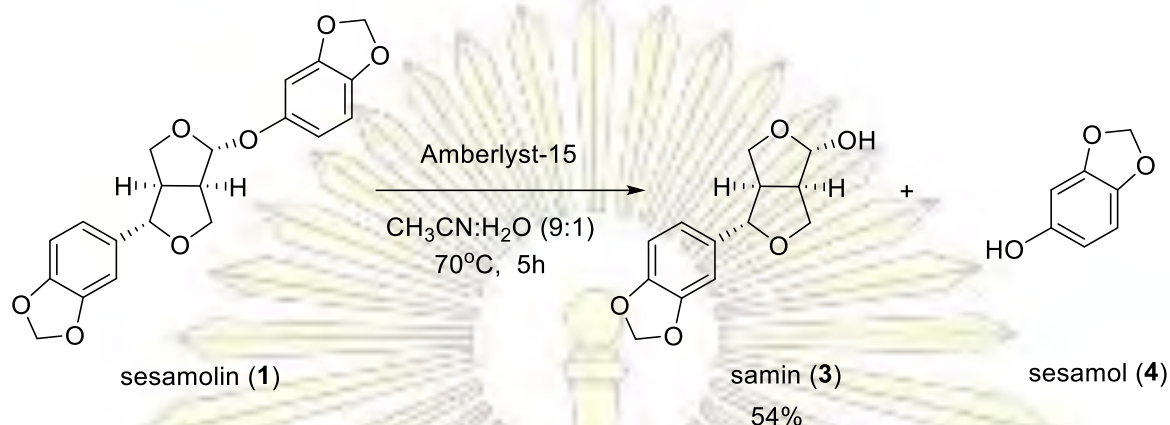
**epi-5d:**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.85 (brs, 1H, -OH), 6.92 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-6"), 6.86-6.80 (m, 3H, H-2', H-5', and H-6'), 6.71 (s, 1H, H-3"), 6.67 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-5"), 5.97 (s, 2H, H-7'), 4.85 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H-2), 4.55 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-6), 4.11 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, H-4), 3.90 (dd,  $J = 8.4, 7.6$  Hz, 1H, H-8), 3.82 (dd,  $J = 9.6, 6.0$  Hz, 1H, H-4), 3.38-3.28 (m, 2H, H-1 and H-8), 3.04 (m, 1H, H-5), 2.29 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  155.5, 147.9, 146.9, 139.8, 132.0, 126.9, 121.2, 120.8, 118.8, 118.0, 108.4, 106.5, 101.2, 88.6, 82.0, 70.7, 70.2, 53.4, 49.9, 21.3

**5e:**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.89 (brs, 1H, -OH), 6.92 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-6''), 6.83-6.78 (m, 3H, H-2', H-5', and H-6'), 6.71 (s, 1H, H-3''), 6.67 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-5''), 5.95 (s, 2H, H-7'), 4.87 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, H-2), 4.78 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, H-6), 4.34 (dd,  $J = 9.2, 7.6$  Hz, 1H, H-4), 4.15 (dd,  $J = 9.2, 6.8$  Hz, 1H, H-8), 3.92-3.85 (m, 2H, H-4 and H-8), 3.21 (m, 1H, H-1), 3.14 (m, 1H, H-5), 2.29 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  155.5, 148.2, 147.4, 139.8, 134.8, 126.8, 120.9, 120.9, 119.5, 117.9, 108.4, 106.7, 101.3, 86.7, 85.6, 72.5, 70.9, 53.6, 53.1, 21.2



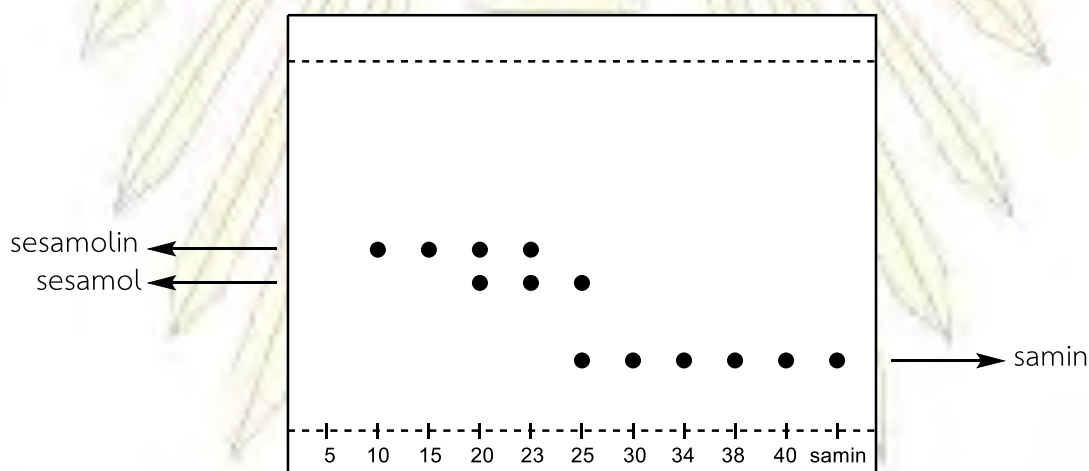
### 3.3 ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง

#### 3.3.1 การสังเคราะห์ซามินจากเซซาโมลิน



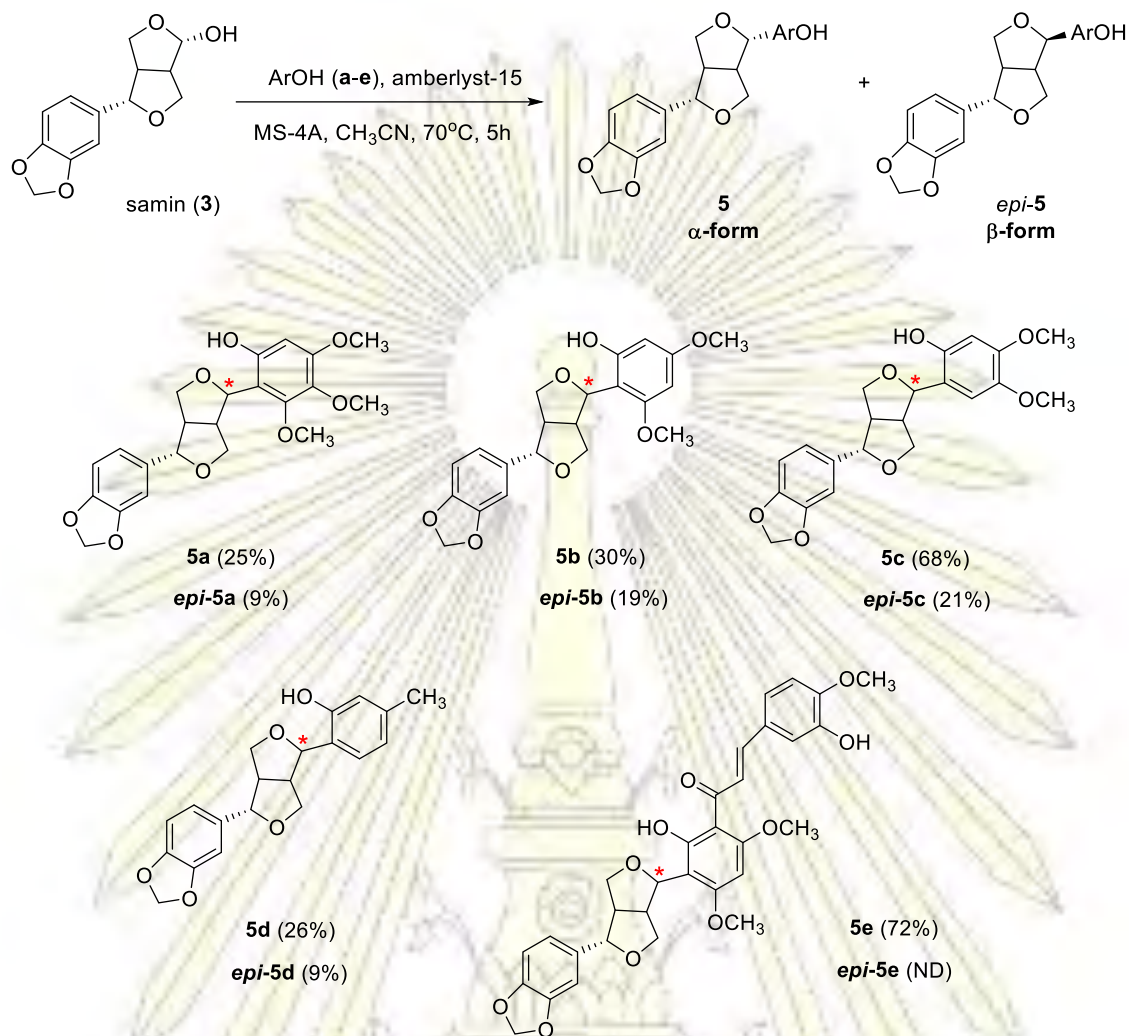
แผนภาพที่ 3.2 การสังเคราะห์ซามิน (3)

เซซาโมลินถูกไฮโดรไลซ์โดย amberlyst-15 ทำหน้าที่เป็น acid catalyst และน้ำทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ ได้ผลิตภัณฑ์เป็นซามิน และเซซามอล จากนั้นแยกซามินและเซซามอลออกจากกันด้วยเทคนิคคอลัมน์ โครมาโทกราฟี โดยมีซิลิกาเจลเป็นวัสดุภาคหนึ่ง เฮกเซนและเอทิลอะซิเตตเป็นวัสดุภาคเคลื่อนที่ โดยที่เซซาโมลินที่ยังเหลือจากการทำปฏิกิริยาจะออกจากคอลัมน์ก่อน เซซามอลและซามินจะออกจากคอลัมน์ตามลำดับ เนื่องจากซามินมีขั้วสูงที่สุดจึงออกจากคอลัมน์ช้าที่สุด ตรวจสอบเพื่อเก็บสารซามินด้วยเทคนิค TLC เทียบกับซามินมาตรฐาน



รูปที่ 3.2 แผ่นTLCจำลองแสดงเซซาโมลิน เซซามอล และซามิน หลังแยกด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี

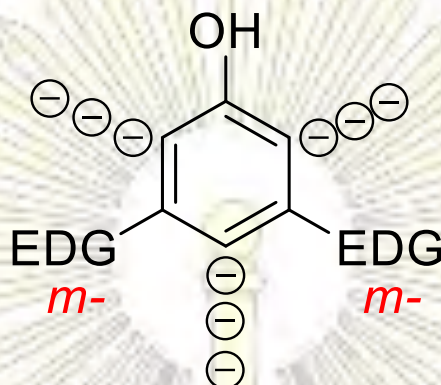
### 3.3.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิแกนจากซามิน



แผนภาพที่ 3.3 อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิแกนที่สังเคราะห์ได้พร้อม %isolated yield

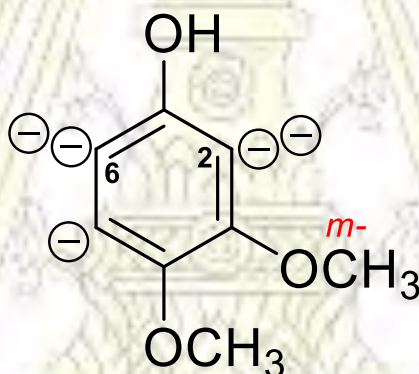


การสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนน เริ่มจากซามินถูกไฮโดรไลซ์ โดยมี amberlyst-15 เป็นกรดตัวเร่ง ทำให้ซามินเปลี่ยนมาอยู่ในรูป ออกโซคาร์บิเนียมไอออน ที่มีความเป็นอิเล็กโตรไฟล์ และเกิดปฏิกิริยาแทนที่ด้วยสารประกอบฟีนอลิกที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ ซึ่งสารประกอบฟีนอลิกที่ใช้จะมีหมู่ให้อิเล็กตรอนอยู่ที่ตำแหน่ง *meta*- บนวงอะโรมาติกที่จะช่วยส่งเสริมให้บริเวณ *ortho*- และ *para*- มีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนมากขึ้น (รูปที่ 3.3)



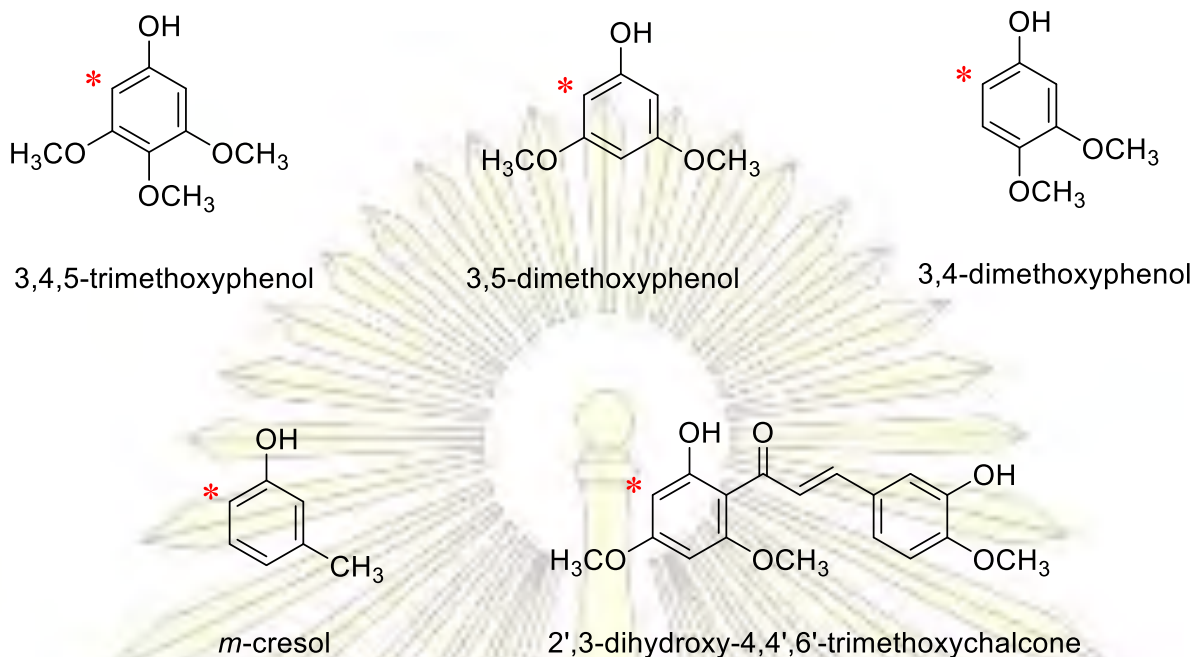
รูปที่ 3.3 สารประกอบฟีนอลิกที่มีหมู่ให้อิเล็กตรอนบริเวณ *meta*-

ความหนาแน่นของอิเล็กตรอนบริเวณ *ortho*- และ *para*- ทำให้บริเวณนี้มีโอกาสเกิดพันธะคาร์บอน-คาร์บอนกับอิเล็กโตรไฟล์ ออกโซคาร์บิเนียมไอออนได้มากขึ้น เมื่อพิจารณาความหนาแน่นของอิเล็กตรอนร่วมกับความเกะกะของสารประกอบฟีนอลิก ทำให้สามารถทำนายตำแหน่งการเข้าทำปฏิกิริยาของนิวคลีโอไฟล์ได้



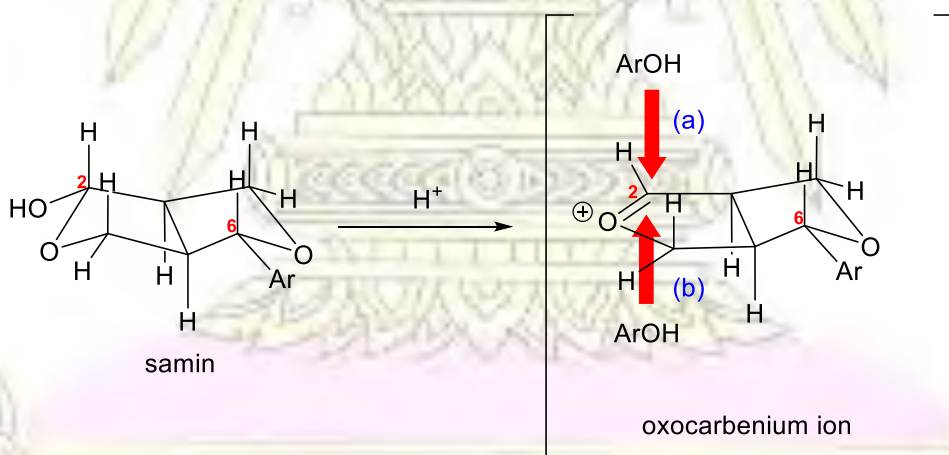
รูปที่ 3.4 ความหนาแน่นของอิเล็กตรอนบนวงอะโรมาติกของ 3,4-dimethoxyphenol

3,4-dimethoxyphenol มีหมู่ให้อิเล็กตรอนคือ หมู่เมทอกซี (methoxy) ที่บริเวณ *meta*- กับหมู่ไฮดรอกซิล ซึ่งทำให้บริเวณ *ortho*- และ *para*- มีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนมากขึ้น (รูปที่ 3.4) จึงมีโอกาสที่ตำแหน่งที่ 2 และ 6 จะเป็นตำแหน่งที่เข้าทำปฏิกิริยา แต่เมื่อพิจารณาทั้งสองตำแหน่งจะเห็นว่า บริเวณตำแหน่งที่ 6 มีความเกะกะน้อยกว่า ดังนั้นคาร์บอนตำแหน่งที่ 6 จึงเป็นตำแหน่งที่เข้าทำปฏิกิริยา สำหรับนิวคลีโอไฟล์ชนิดอื่น สามารถใช้เกณฑ์เดียวกันในการทำนายตำแหน่งที่เข้าทำปฏิกิริยาได้ดังแสดงในรูปที่ 3.5



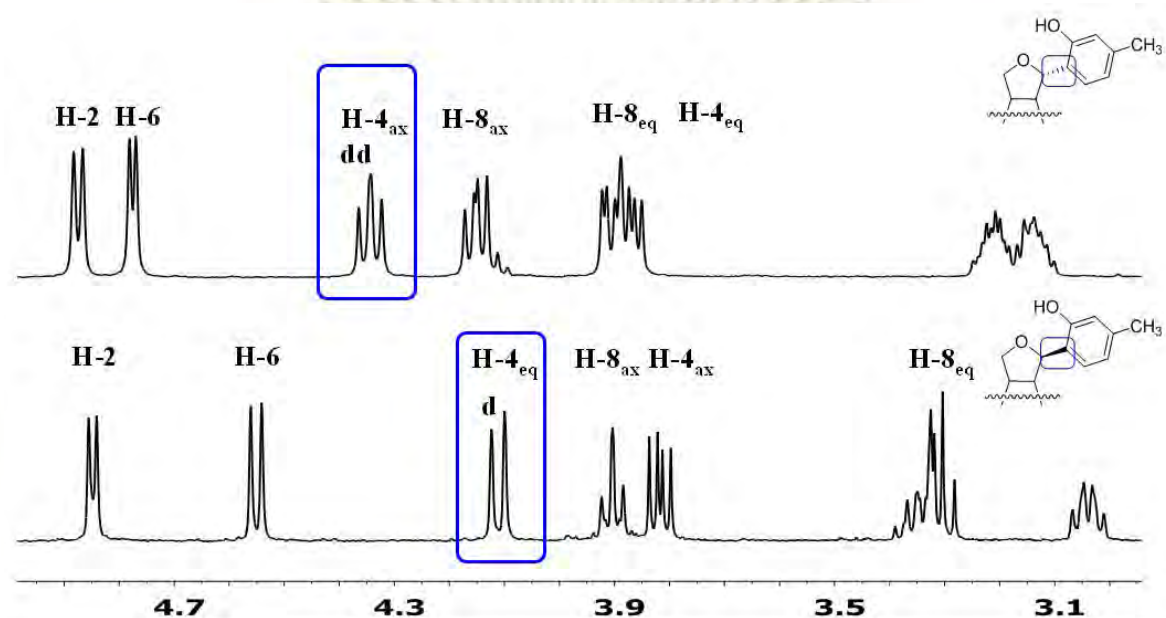
รูปที่ 3.5 สารประกอบฟีนอลิก และบริเวณที่เข้าทำปฏิกิริยา (\*)

ผลิตภัณฑ์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนนที่สังเคราะห์ได้ทั้งสองชนิดที่มีความสัมพันธ์ทางโครงสร้างกันแบบ diastereomer นั้นนำไปแยกออกจากสารประกอบฟีนอลิกที่เหลือจากการทำปฏิกิริยา ด้วยเทคนิค silica gel column chromatography แต่อุ่นพันธ์ทั้งสองชนิดมีสภาพขั้วที่ใกล้เคียงกันมากจึงต้องทำการแยกสารให้บริสุทธิ์อีกครั้ง ด้วยเทคนิค Prep-TLC และคำนวณ % isolated yield พบว่าอนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนนที่มีโครงสร้างแบบ  $\alpha$ -form มี % isolated yield มากกว่าแบบ  $\beta$ -form และการสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิกแนนที่ใช้ 2',3-dihydroxy-4,4',6'-trimethoxychalcone เป็นนิวคลีโอไฟล์นั้นได้ผลิตภัณฑ์ที่มีโครงสร้างแบบ  $\alpha$ -form เพียงแบบเดียว อาจเนื่องมาจากโครงสร้างของซามิน ที่เป็นแบบ *exo-exo* หรือ boat conformation เมื่อถูกไฮโดรไลซ์เป็นออกโซคาร์บีนเนียมไอออน นิวคลีโอไฟล์จึงเข้าทำปฏิกิริยาจากทางด้านล่างของโครงสร้างได้ง่ายกว่า ดังแสดงในแผนภาพที่ 3.4



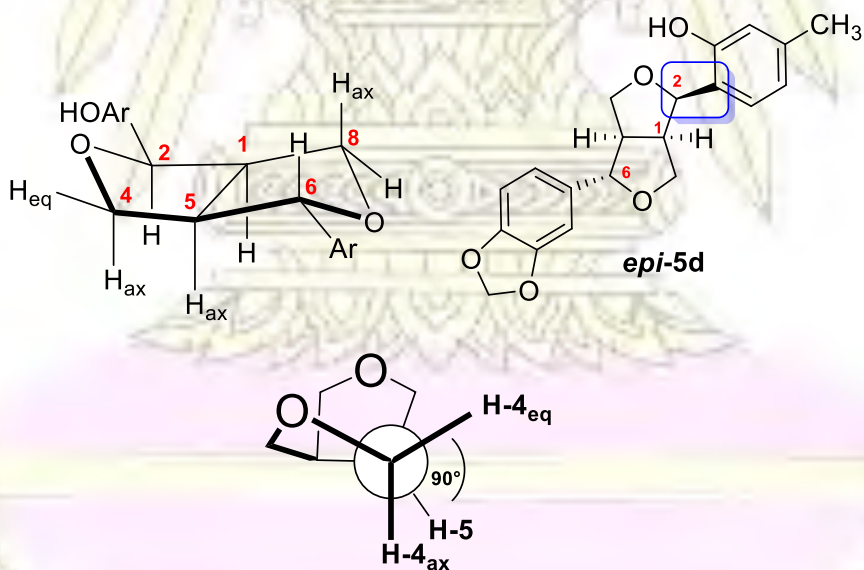
แผนภาพที่ 3.4 โครงสร้าง 3 มิติ ของซามิน ออกโซคาร์บีนเนียมไอออน และการเข้าทำปฏิกิริยาของสารประกอบฟีนอลิก ในทิศทางเหนือระนาบ (a) จะได้ผลิตภัณฑ์ที่มีโครงสร้างแบบ  $\beta$ -form และในทิศทางใต้ระนาบ (b) จะได้ผลิตภัณฑ์ที่มีโครงสร้างแบบ  $\alpha$ -form

อนุพันธ์ฟิวโรพิวแรนลิแกนด์ที่สังเคราะห์ได้ทำการพิสูจน์ทราบโครงสร้างด้วยเทคนิค NMR (1D และ 2D NMR) และสำหรับการแยกความแตกต่างระหว่างผลิตภัณฑ์ที่เป็น  $\alpha$ -form และ  $\beta$ -form นั้นอาศัยความแตกต่างของ splitting pattern ของสัญญาณโปรตอนที่ตำแหน่ง 4 กล่าวคือ สำหรับ  $\alpha$ -form สัญญาณ H-4<sub>ax</sub> จะแสดง splitting pattern แบบ doublet of doublet (dd) (รูปที่ 3.6 ด้านบน) ในทางตรงกันข้ามสำหรับ  $\beta$ -form สัญญาณ H-4<sub>eq</sub> จะแสดง splitting pattern แบบ doublet (d) ดังแสดงในรูปที่ 3.6 ด้านล่าง



รูปที่ 3.6  $^1\text{H}$  NMR pattern ที่ขยายในช่วง 3-5 ppm ของ 5d และ *epi*-5d

การที่ H-4<sub>eq</sub> ของ  $\beta$ -form แสดง doublet นั้นเนื่องจาก H-4<sub>eq</sub> ทำมุมตั้งฉากกับ H-5 (รูปที่ 3.7) จึงส่งผลให้มีค่า coupling constant เป็นศูนย์ จึงทำให้ H-4<sub>eq</sub> แสดง doublet แทนที่จะเป็น doublet of doublet



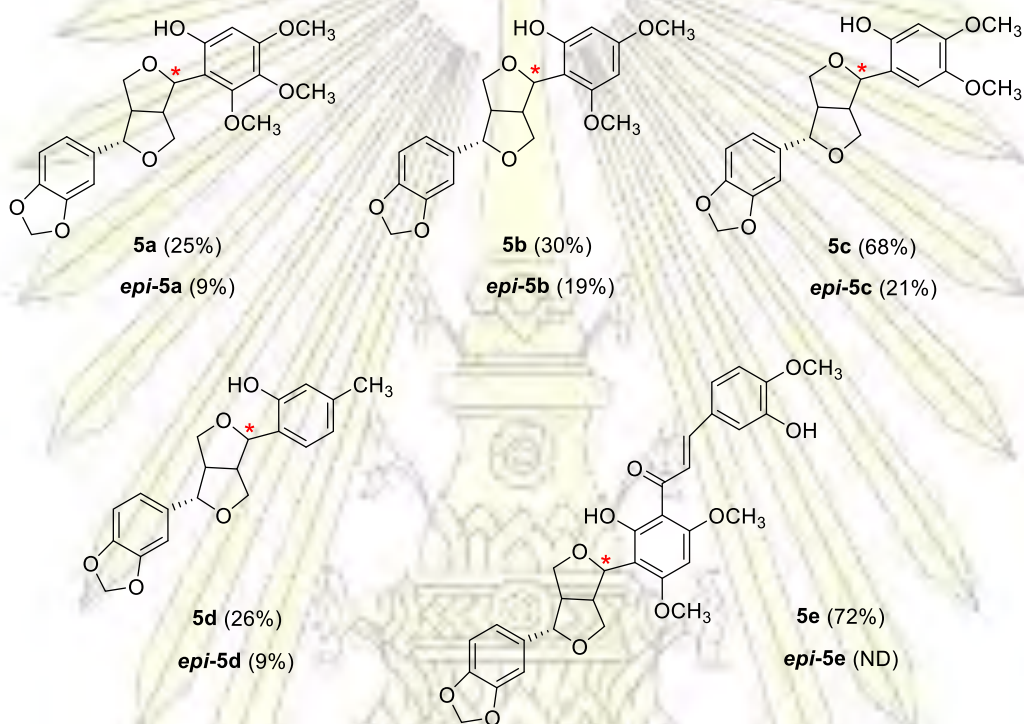
รูปที่ 3.7 โครงสร้าง 3 มิติ และ Newman projection ของสาร *epi*-5d

## บทที่ 4

### สรุปผลการทดลอง

#### 4.1 สรุปผลการทดลอง

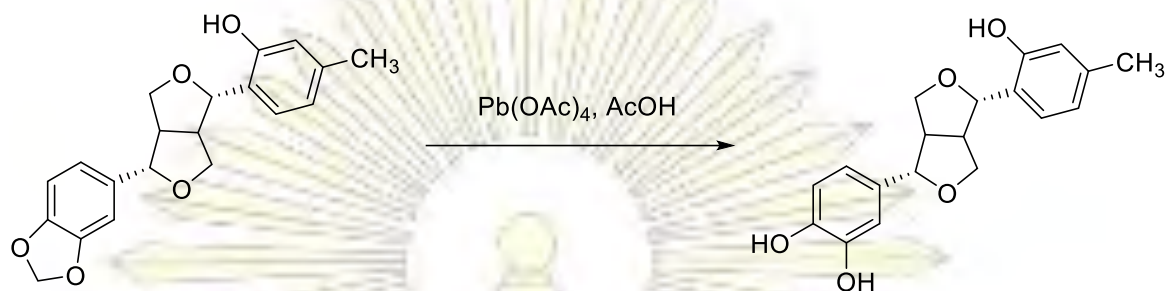
ในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยสามารถสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิโรฟิวแรนลิแกนชนิดใหม่ได้ทั้งหมด 9 ชนิด (รูปที่ 4.1) โดยเริ่มต้นจากชามินทำปฏิกิริยาการสร้างพันธะคาร์บอน-คาร์บอน กับสารฟีนอลิกที่มีความหนาแน่นอิเล็กตรอนสูง ภายใต้สภาวะที่เป็นกรด โดยวิธีการสังเคราะห์นี้เป็นวิธีการที่ง่าย มีเพียงไม่กี่ขั้นตอน ก็สามารถสังเคราะห์อนุพันธ์ของฟิโรฟิวแรนลิแกนให้มีความหลากหลายได้ ซึ่งจะเป็นข้อดีในการนำไปใช้ในการศึกษา SAR ต่อไป และนอกจากวิธีการดังกล่าวนี้ยังนำไปประยุกต์ใช้กับการสังเคราะห์สารกลุ่มใหม่ที่มีชื่อว่า flavonolignan (5e) ได้



รูปที่ 4.1 อนุพันธ์ฟิโรฟิวแรน (5) ที่สังเคราะห์ได้

#### 4.2 ข้อเสนอแนะเกี่ยวกับงานวิจัยขั้นต่อไป

1. นำอนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิแกนที่สังเคราะห์ได้ ไปทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ
2. เพิ่มหมู่ไฮดรอกซิลให้กับอนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิแกน เพื่อเพิ่มฤทธิ์ทางชีวภาพ



โดยอ้างอิงจากงานวิจัยของ Urata และคณะ<sup>20</sup>

3. สังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิแกนชนิดใหม่ โดยการเปลี่ยนชนิดนิวคลีโอไฟล์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพอื่นๆ เพื่อให้ได้อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิแกนที่มีความหลากหลายมากขึ้น

#### 4.3 ประโยชน์ในการประยุกต์ผลงานวิจัยที่ได้

สามารถสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิแกนได้ง่าย ไม่กี่ขั้นตอน ได้อนุพันธ์ฟิวโรฟิวแรนลิแกนที่มีความหลากหลาย สามารถสังเคราะห์สารฟลาวาโนลิแกนได้ และมี %yield สูง

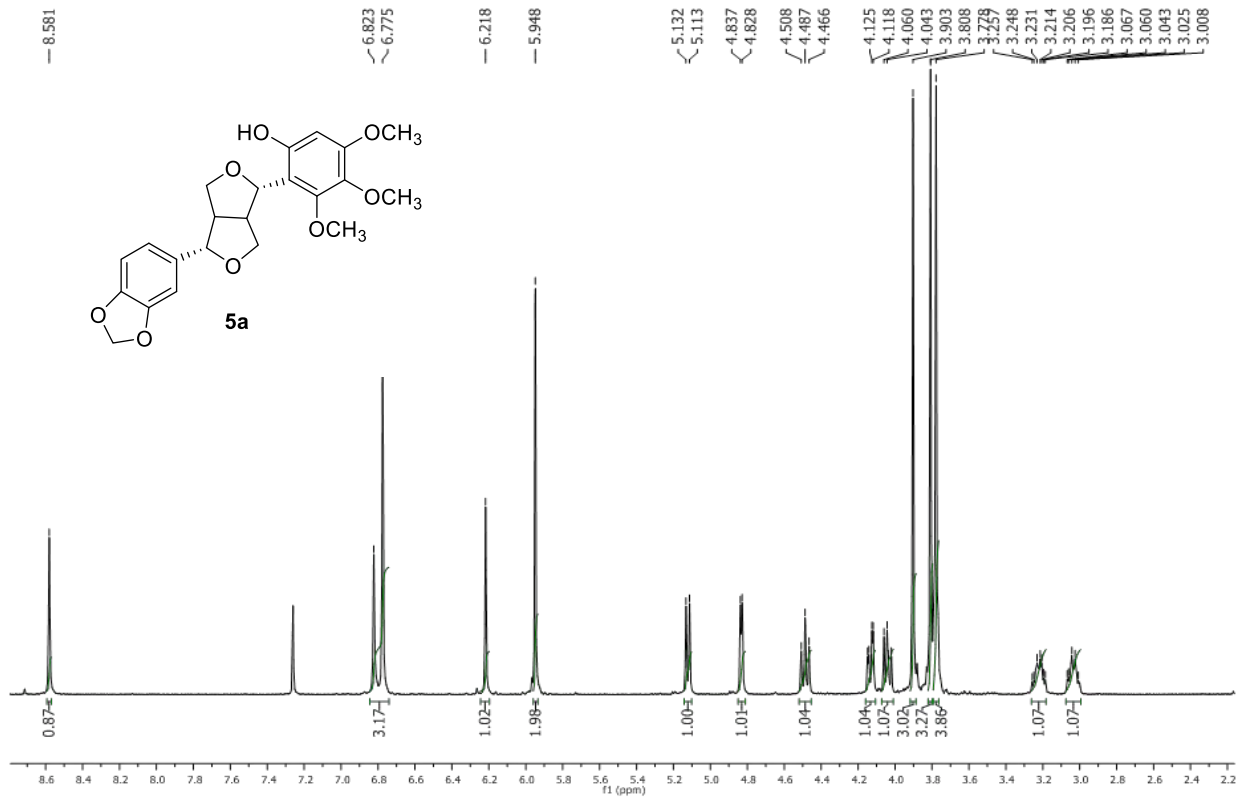
## เอกสารอ้างอิง

1. Umezawa, T. Diversity in lignin biosynthesis. *Phytochemistry*. **2003**, *2*, 371-390.
2. Cunha, W. R.; Silva, M. L. A.; Veneziani, R. C. e. S.; Ambrásio, S. R.; Basto, J. K. Lignans: chemical and biological properties. In *Phytochemistry- A Global Perspective of Their Role in Nutrition and Health*; Rao, V., Ed.; InTech, 2012; p 371-390.
3. Suzuki, S.; Umezawa, T. Biosynthesis of lignans and norlignans. *J Wood Sci*. **2007**, *53*, 273-284.
4. Yasumoto, S. S.; Katsuta, M.; Okuyama, Y.; Takahashi, Y.; Ide, T. Effect of sesame seeds rich in sesamin and sesamol on fatty acid oxidation in rat liver. *J. Agric. Food Chem*. **2001**, *49*, 2647-2651.
5. Dachtler, M.; Put, F. H. M.; Stijn, F. V.; Beindorff, C. M.; Fritsche, J. On-line LC-NMR-MS characterization of sesame oil extracts and assessment of their antioxidant activity. *Eur. J. Lipid Sci. Technol*. **2003**, 488-496.
6. Miyake, Y.; Fukumoto, S.; Okada, M.; Sakaida, K.; Nakamura, Y.; Osawa, T. Antioxidant catechol lignans converted from sesamin and sesaminol triglucoside by culturing with *Aspergillus*. *J. Agric. Food Chem*. **2005**, *53*, 22-27.
7. Ouyang, M. A.; Wein, Y. S.; Zhang, Z. K.; Kuo, Y. H. Inhibitory activity against tobacco mosaic virus (TMV) replication of pinoresinol and syringaresinol lignans and their glycoside from the root of *rhus javanica var. roxburghiana*. *J. Agric. Food Chem*. **2007**, *55*, 6460-6465.
8. Visavadiya, N. P.; Narasimhacharya, A. V. R. L. Sesame as a hypocholesteremic and antioxidant dietary component. *Food Chem Toxicol*. **2008**, *46*, 1889-1895.
9. Ide, T.; Lim, J. S.; Odbayar, T. O.; Nakashima, Y. Comparative study of sesame lignans (sesamin, episesamin and sesamol) affecting gene expression profile and fatty acid oxidation in rat liver. *J. Nutr. Sci. Vitaminol*. **2009**, *55*, 31-43.
10. Kuo, P. C.; Lin, M. C.; Chen, G. F.; Yiu, T. J.; Tzen, J. T. C. Identification of methanol soluble compounds in sesame and evaluation of antioxidant potential of its lignans. *J. Agric. Food Chem*. **2011**, *59*, 3214-3219.
11. Grougnet, R.; Magiatis, P.; Laborie, H.; Lazarou, D.; Papadopoulos, A.; Skaltsounis, A. L. Sesamolol glucoside, disaminyl ether, and other lignans from sesame seeds. *J. Agric. Food Chem*. **2012**, *60*, 108-111.
12. Katayama, S.; Sugiyama, H.; Kushimoto, S.; Uchiyama, Y.; Hirano, M.; Nakamura, S. Effect of sesamol feeding on brain A $\beta$  accumulation in a senescence-accelerated mouse-prone 8. *J. Agric. Food Chem*. **2016**, *64*, 4908-4913.
13. Aldous, D. J.; Dalencon, A. J.; Steel, P. G. A short synthesis of ( $\pm$ )-episarinin. *Org. Lett*. **2002**, *4*, 1159-1162.
14. Swain, N. A.; Brown, R. C. D.; Bruton, G. A versatile stereoselective synthesis of endo,exo-furofuranones: application to the enantioselective synthesis of furofuran lignans. *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 122-129.
15. Jung, J. C.; Kim, J. C.; Moon, H. I.; Park, O. S. Stereoselective total synthesis of furofuran lignans through dianion aldol condensation. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 6433-6437.
16. Wirth, T.; Kulicke, K. J.; Fragale, G. Chiral diselenide in the total synthesis of (+)-samin. *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 2688-2689.
17. Yamaguchi, S.; Ina, T.; Kirikihana, T.; Masuda, T. Synthesis and antioxidant activity of oxygenated furofuran lignans. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. **2004**, *68*, 183-192.
18. Marchand, P. A.; Zajicek, J.; Lewis, N. G. Oxygen insertion in *sesamum indicum* furofuran lignans. diastereoselective syntheses of enzyme substrate analogues. *Can. J. Chem*. **1997**, *75*, 840-849.

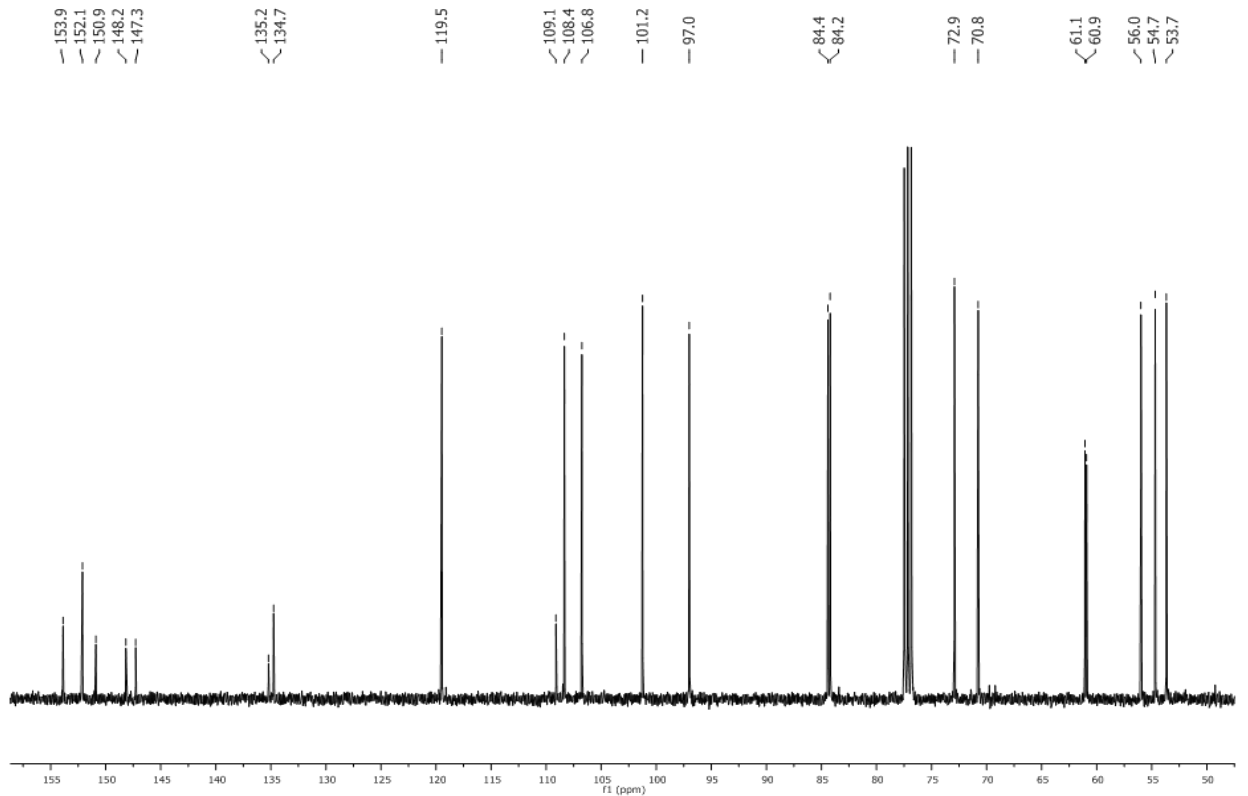
19. Huang, J.; Song, G.; Zhang, L.; Sun, Q.; Lu, X. A novel conversion of sesamol to sesaminol by acidic cation exchange resin. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2012**, *114*, 842-848.
20. Urata, H.; Nishioka, Y.; Tobashi, T.; Matsumura, Y.; Tommori, N. First chemical synthesis of antioxidative metabolites of sesamin. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1611-1612.



ภาคผนวก

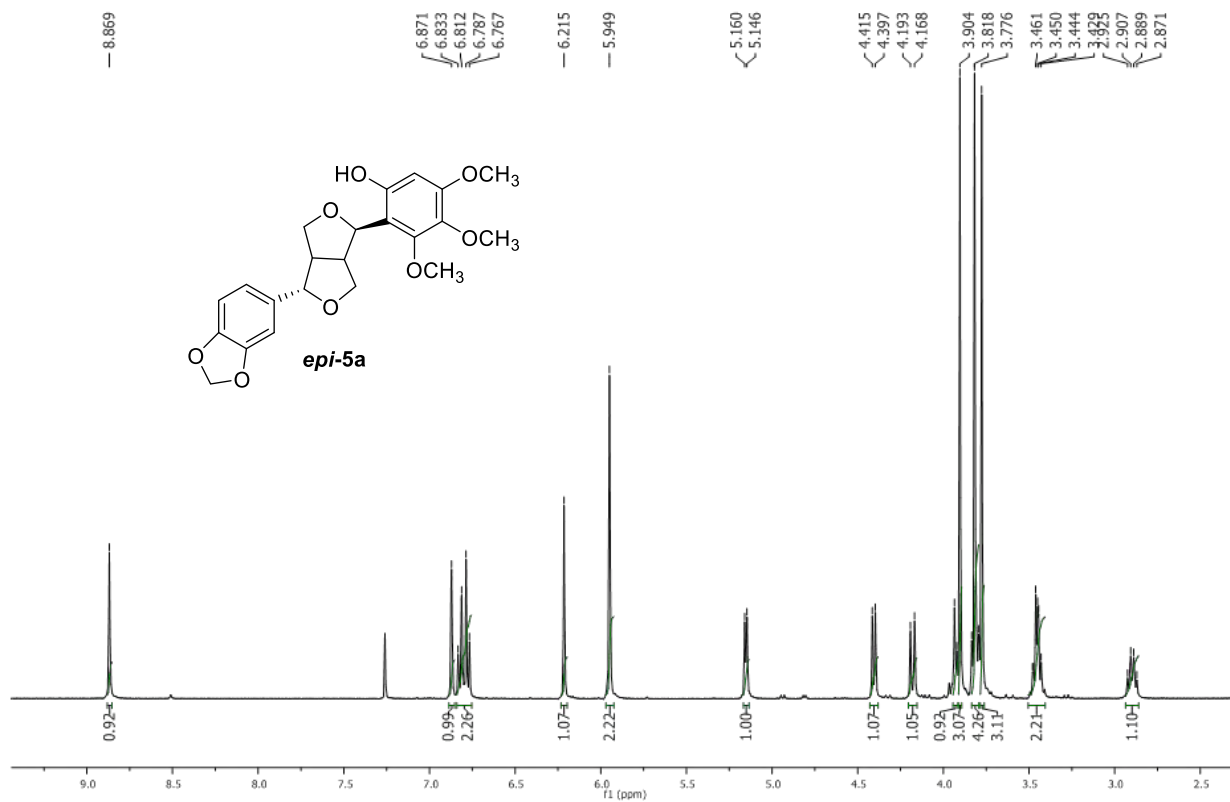


รูปที่ 5.1 <sup>1</sup>H NMR spectrum of 5a (CDCl<sub>3</sub>)

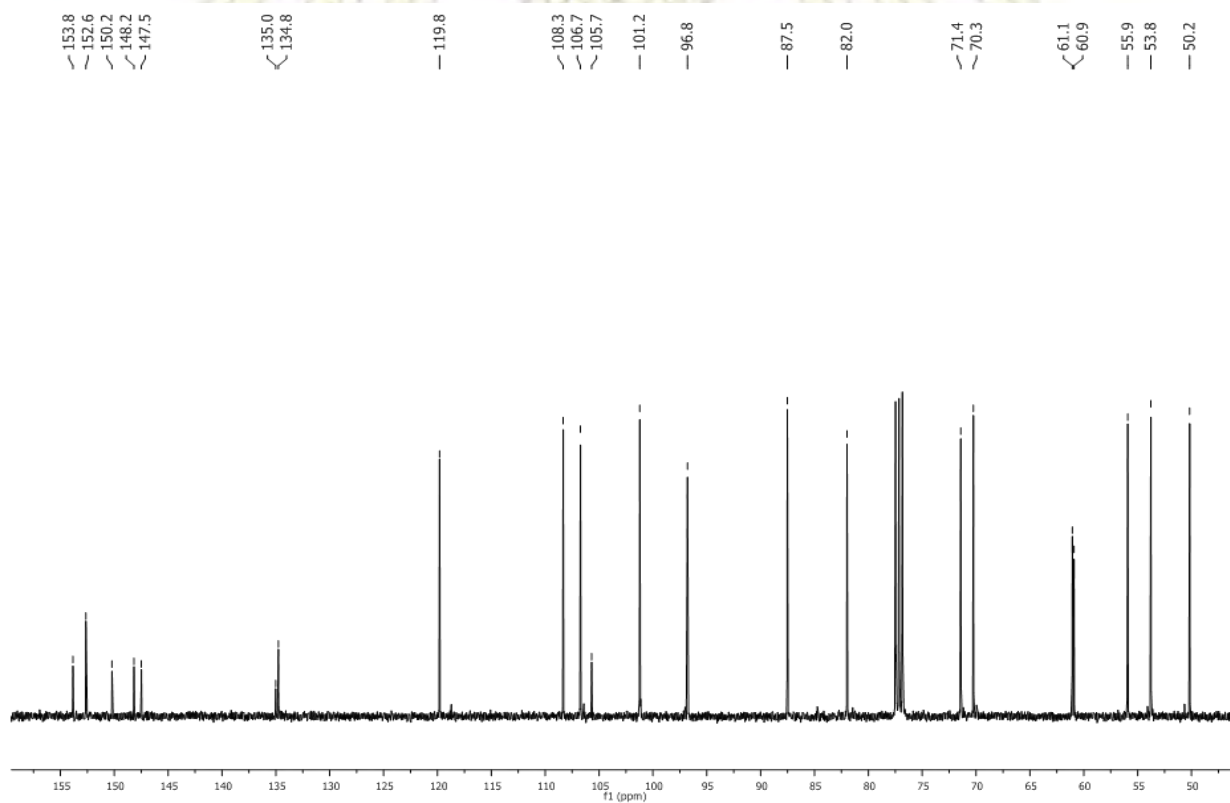


รูปที่ 5.2 <sup>13</sup>C NMR spectrum of 5a (CDCl<sub>3</sub>)

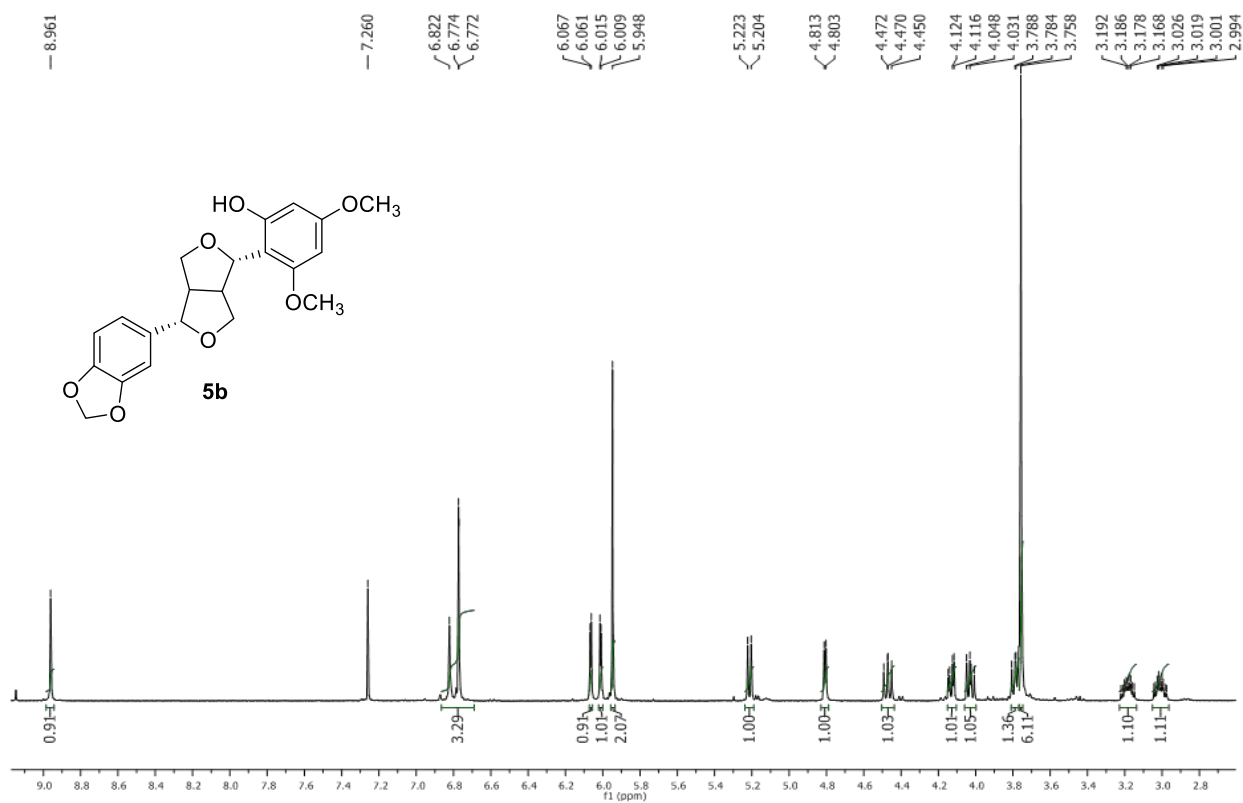




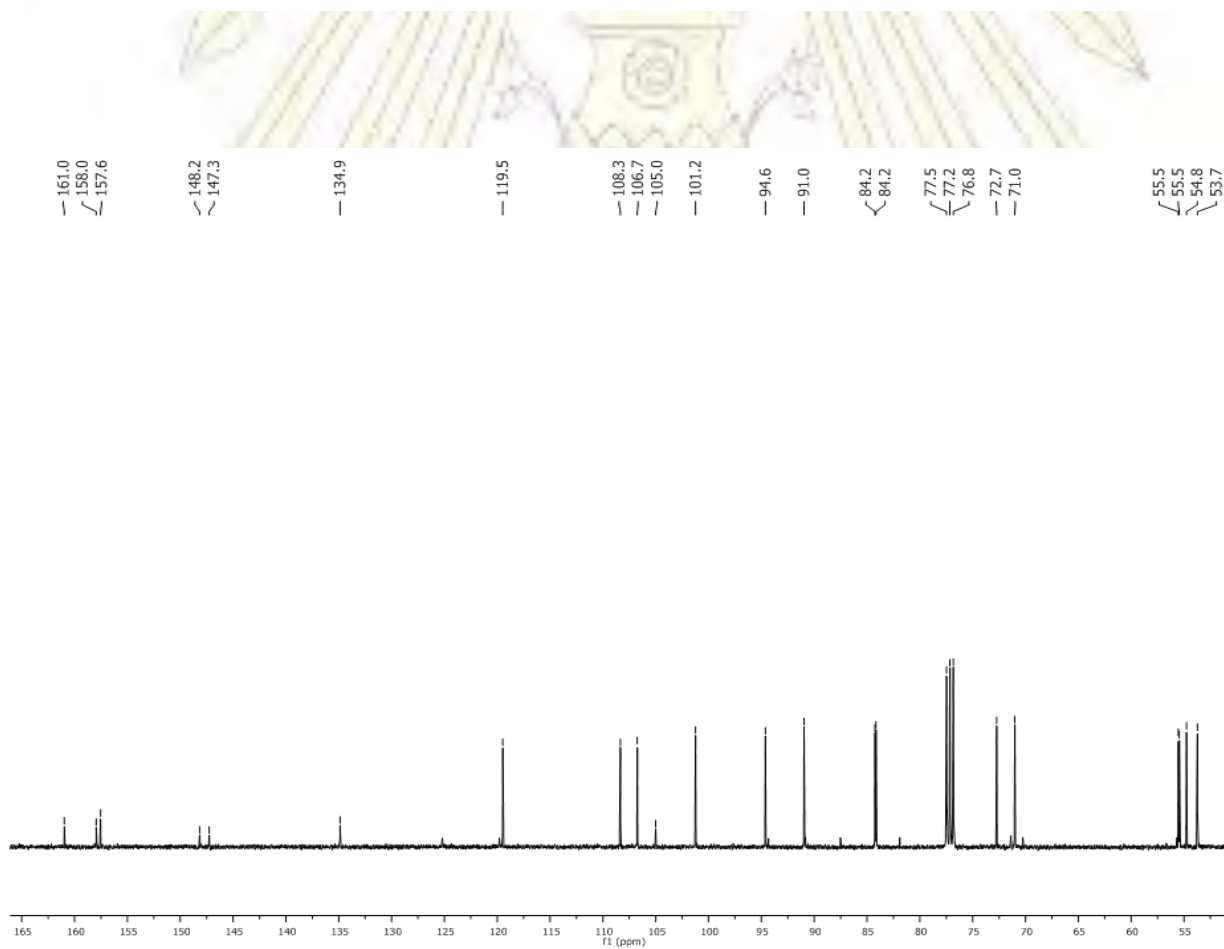
รูปที่ 5.3  $^1\text{H}$  NMR spectrum of *epi-5a* ( $\text{CDCl}_3$ )



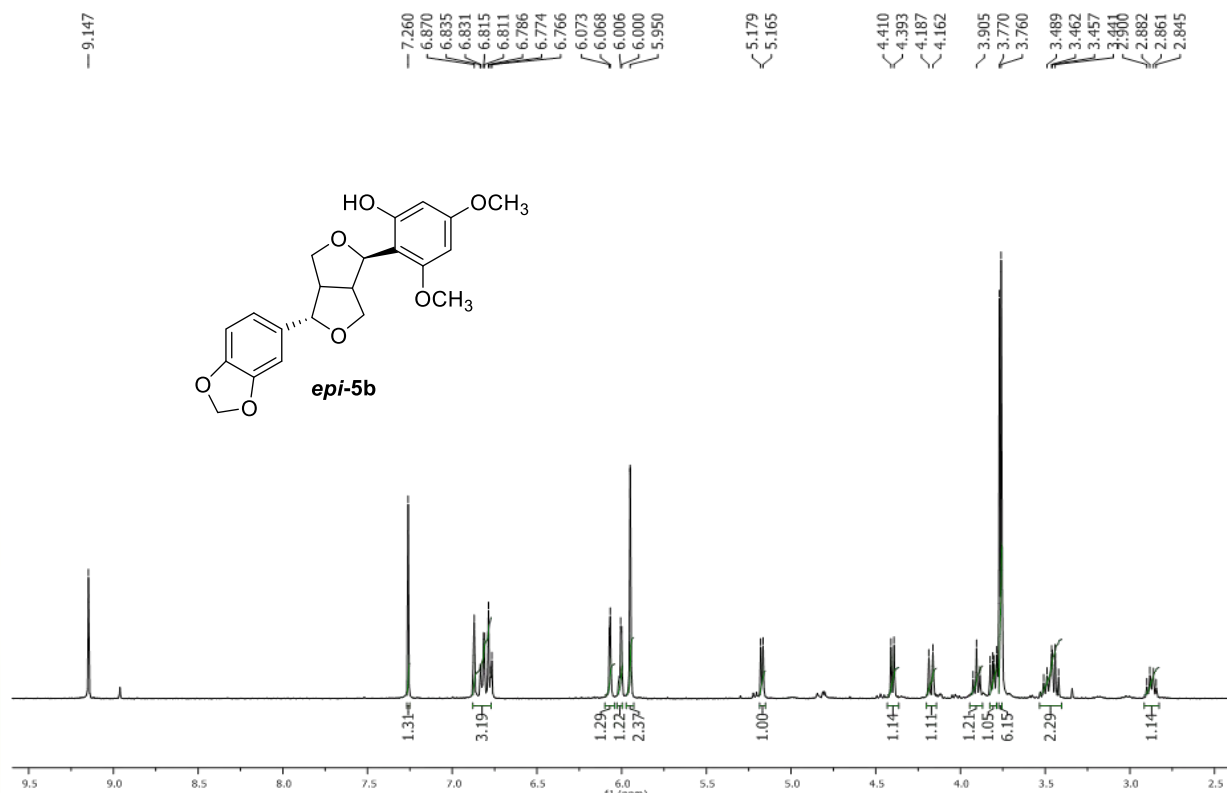
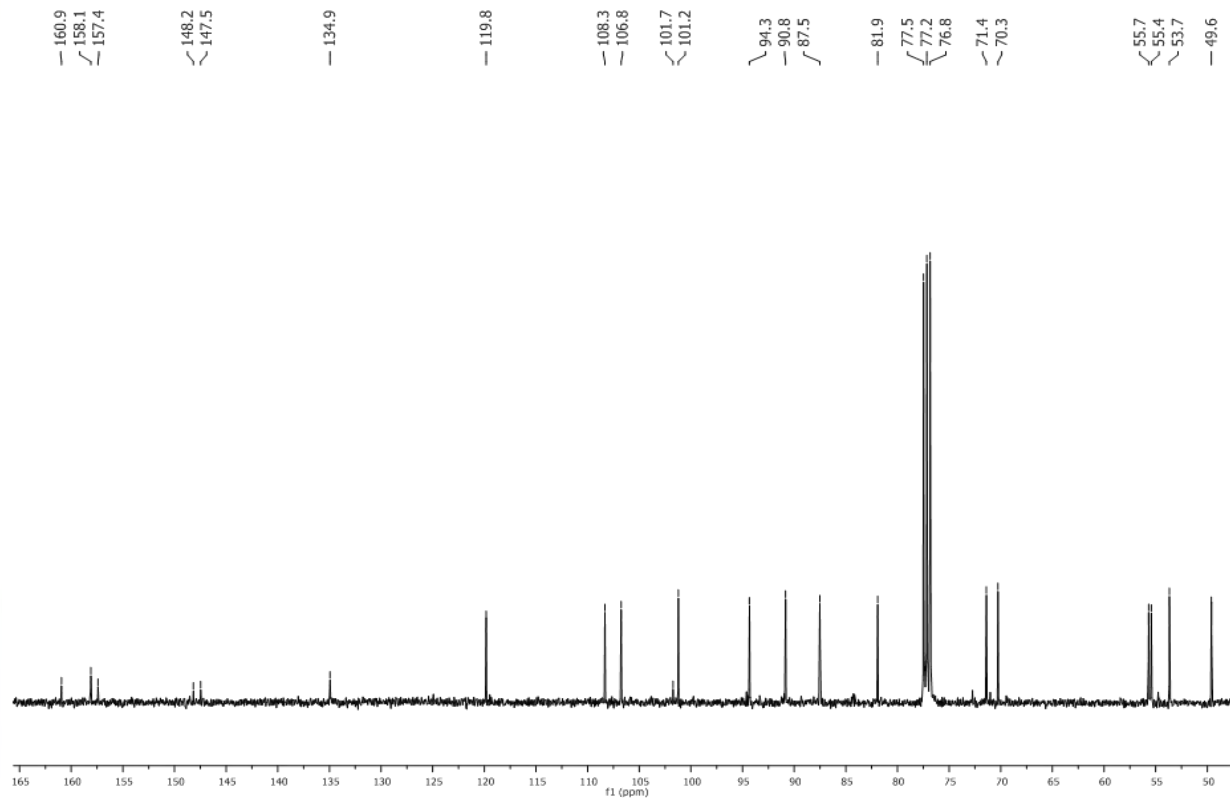
รูปที่ 5.4  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of *epi-5a* ( $\text{CDCl}_3$ )

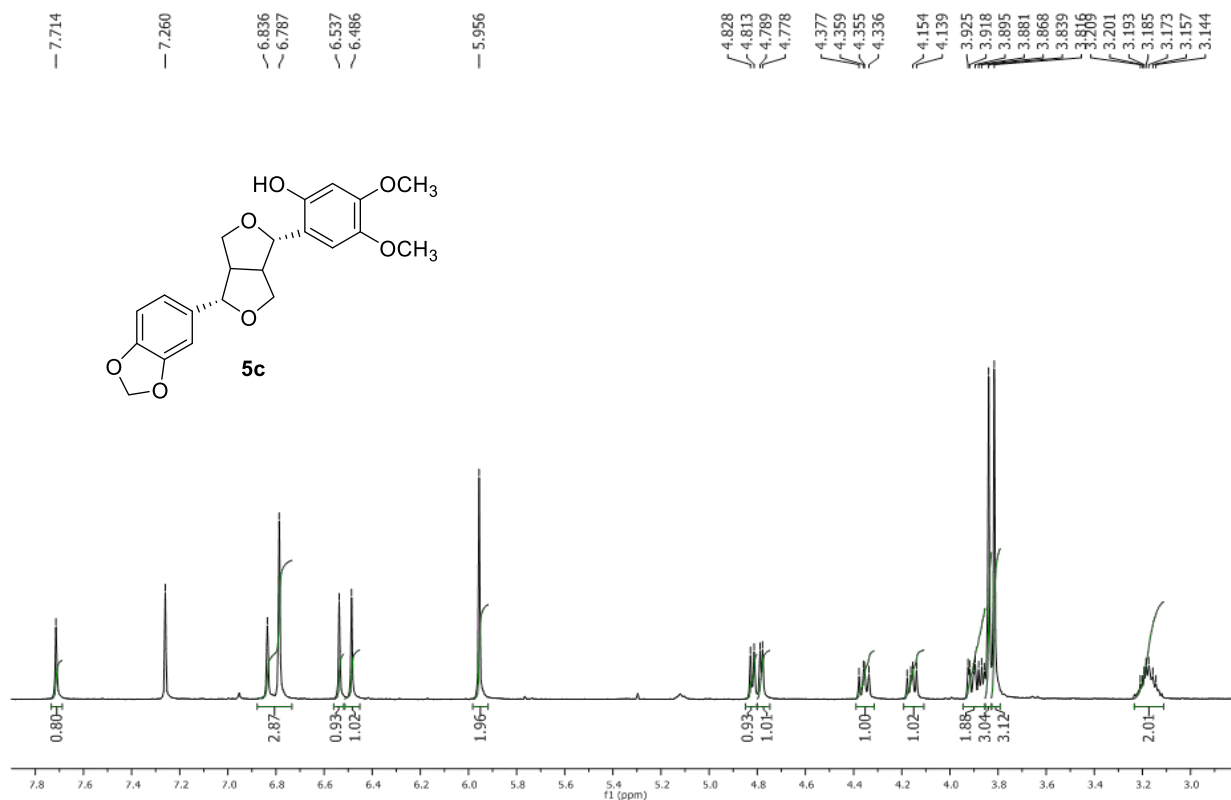


รูปที่ 5.5  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **5b** ( $\text{CDCl}_3$ )

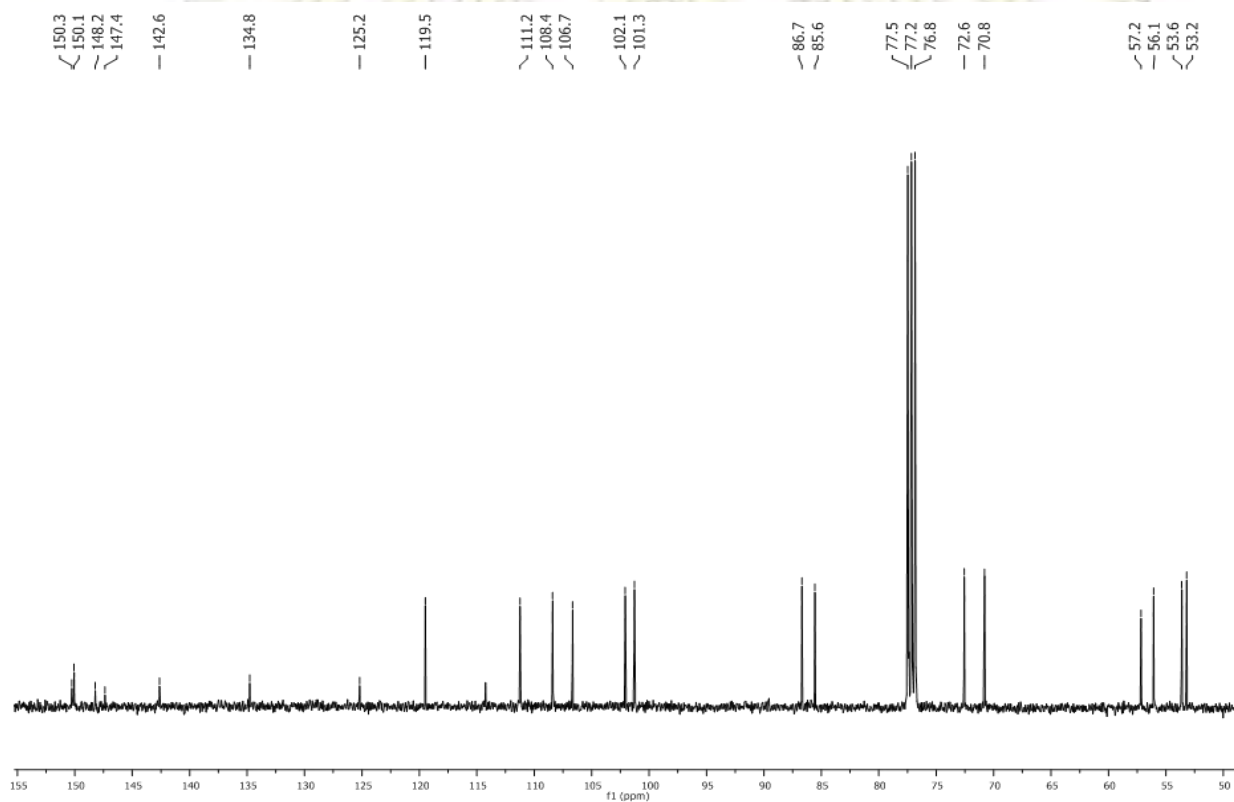


รูปที่ 5.6  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **5b** ( $\text{CDCl}_3$ )

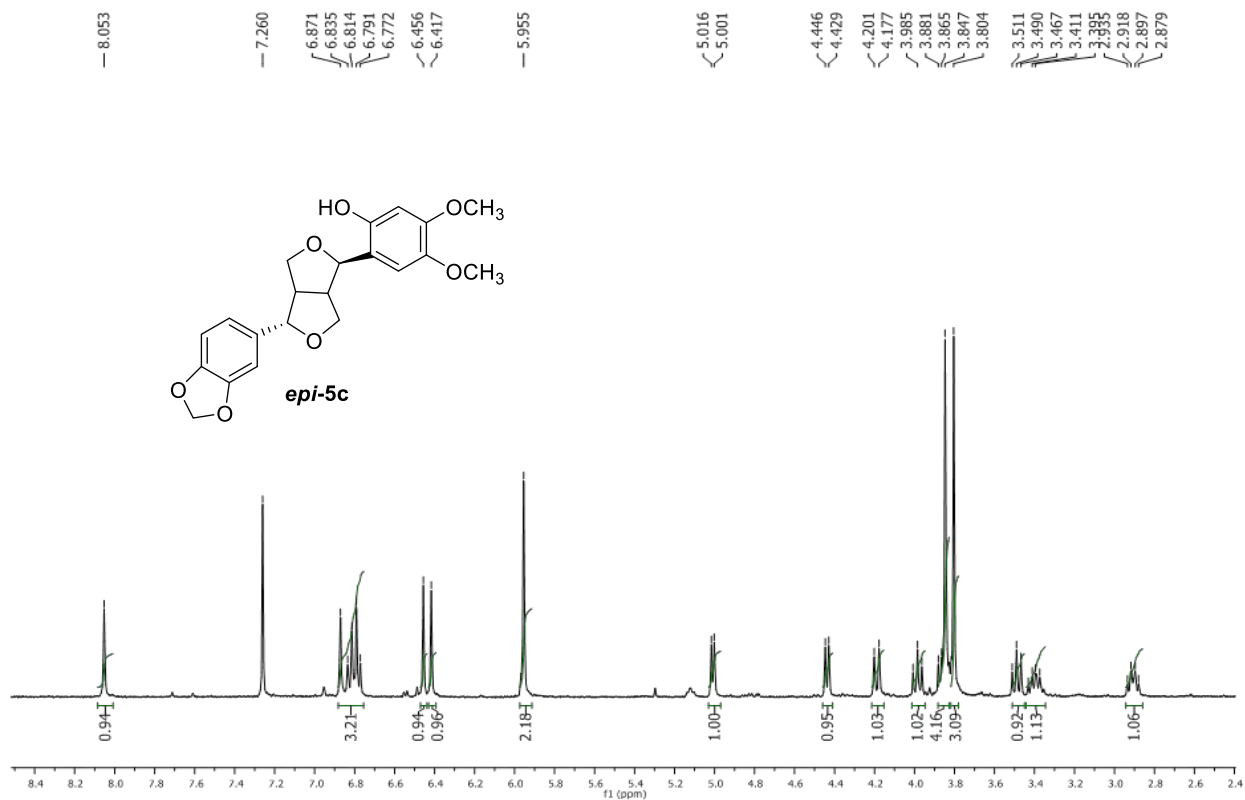
รูปที่ 5.7  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **epi-5b** ( $\text{CDCl}_3$ )รูปที่ 5.8  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **epi-5b** ( $\text{CDCl}_3$ )



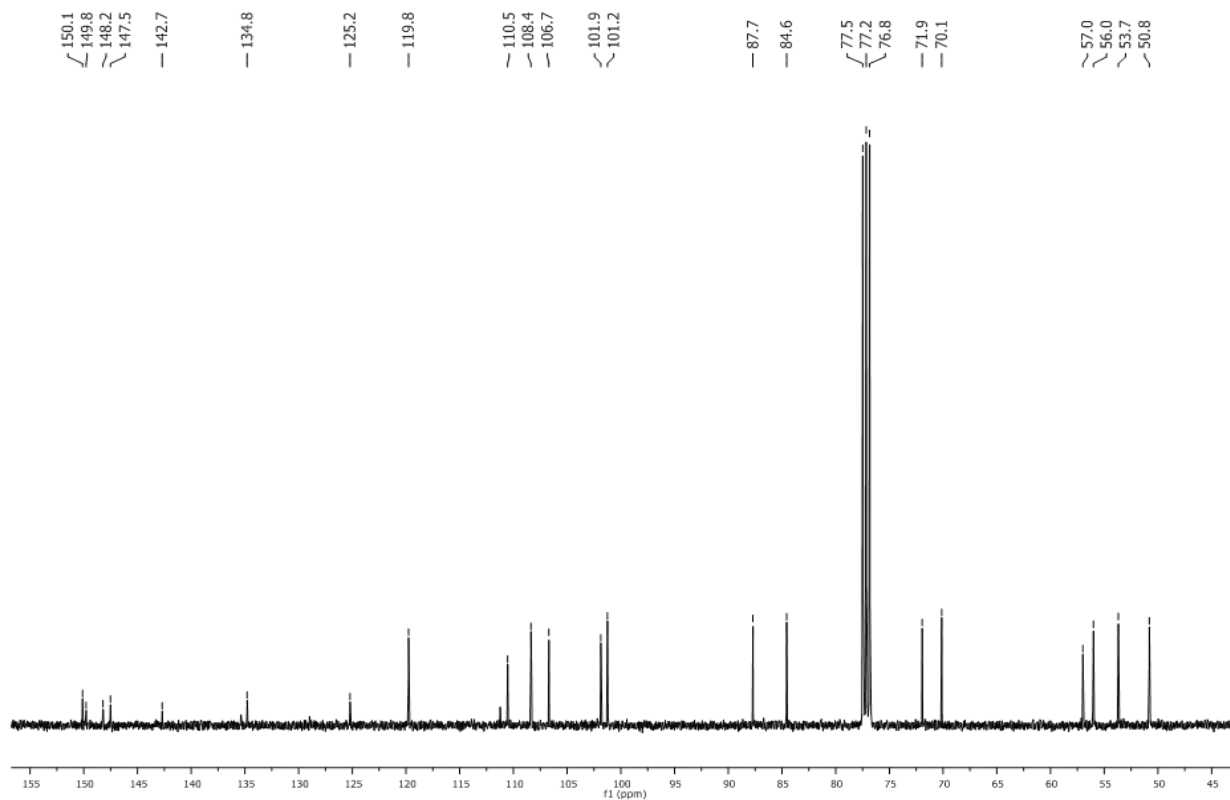
รูปที่ 5.9  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **5c** ( $\text{CDCl}_3$ )



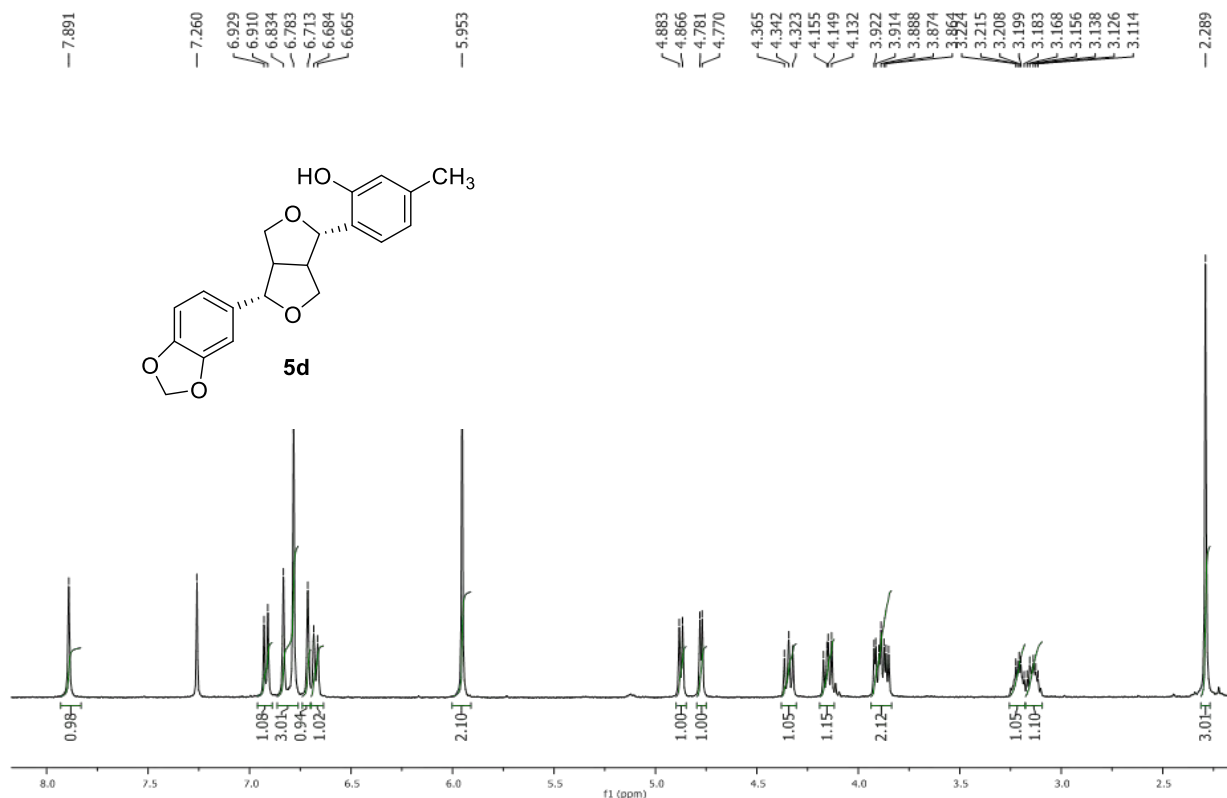
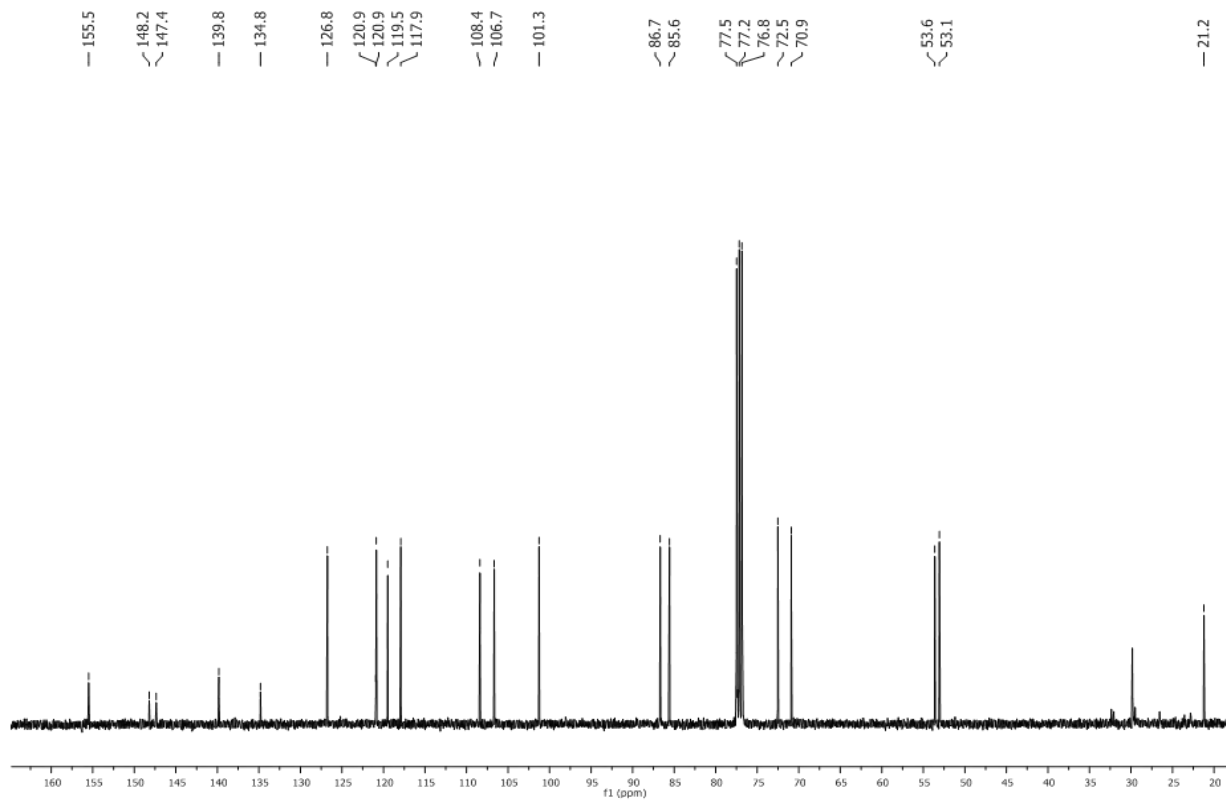
รูปที่ 5.10  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **5c** ( $\text{CDCl}_3$ )

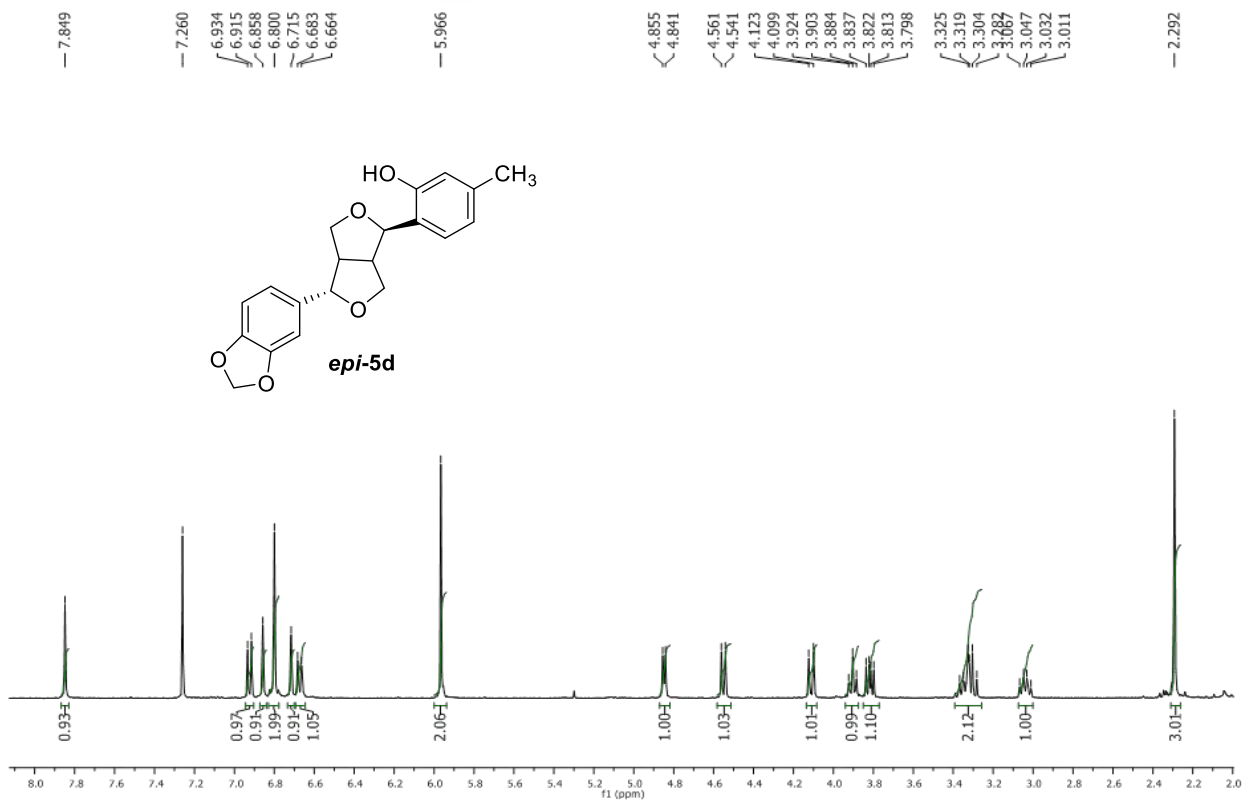


รูปที่ 5.11  $^1\text{H}$  NMR spectrum of *epi-5c* (CDCl<sub>3</sub>)

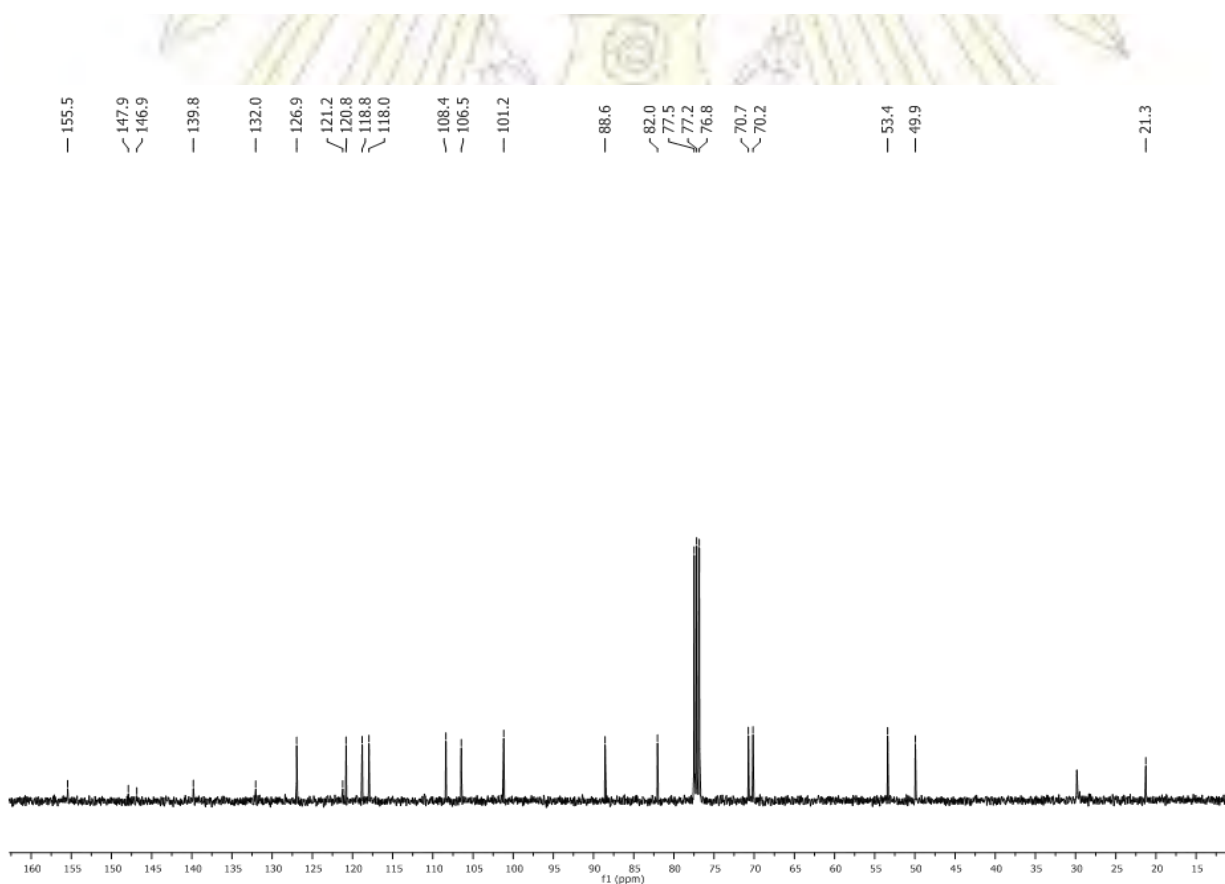


รูปที่ 5.12  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of *epi-5c* (CDCl<sub>3</sub>)

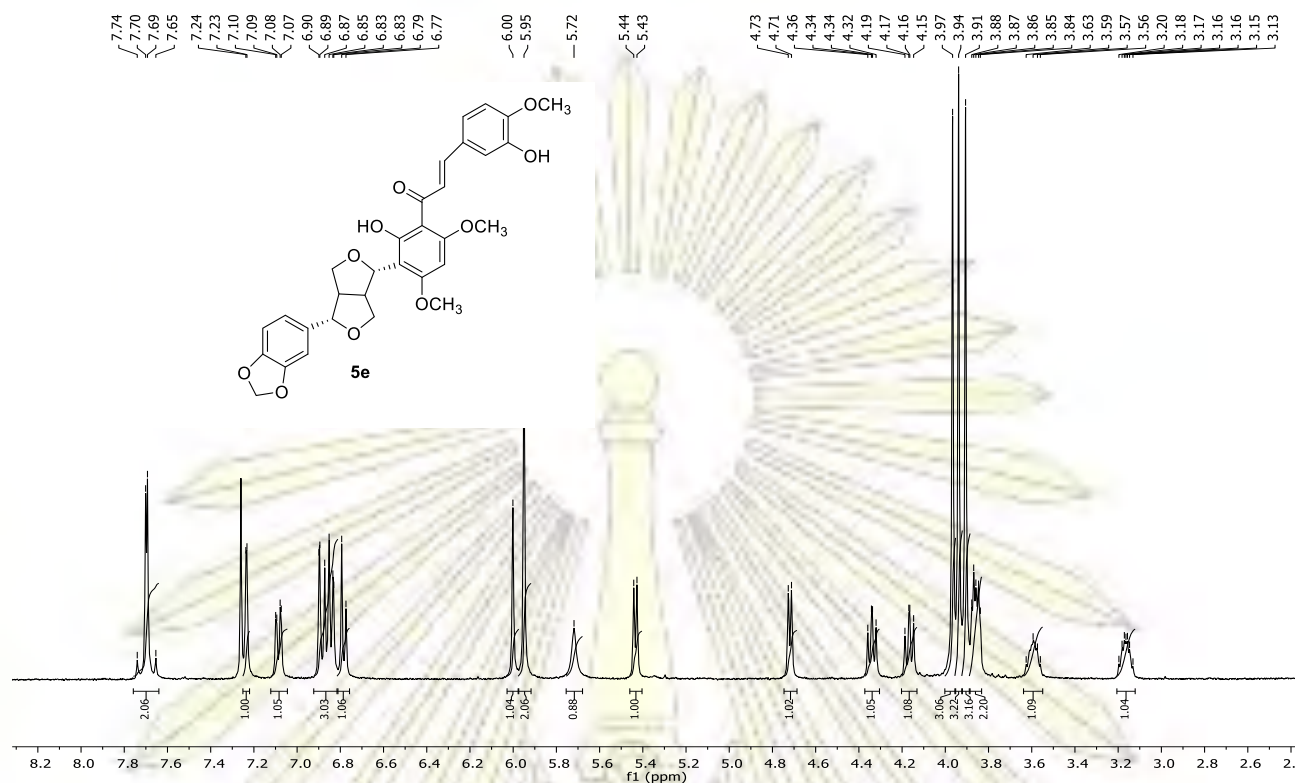
รูปที่ 5.13  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **5d** ( $\text{CDCl}_3$ )รูปที่ 5.14  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **5d** ( $\text{CDCl}_3$ )



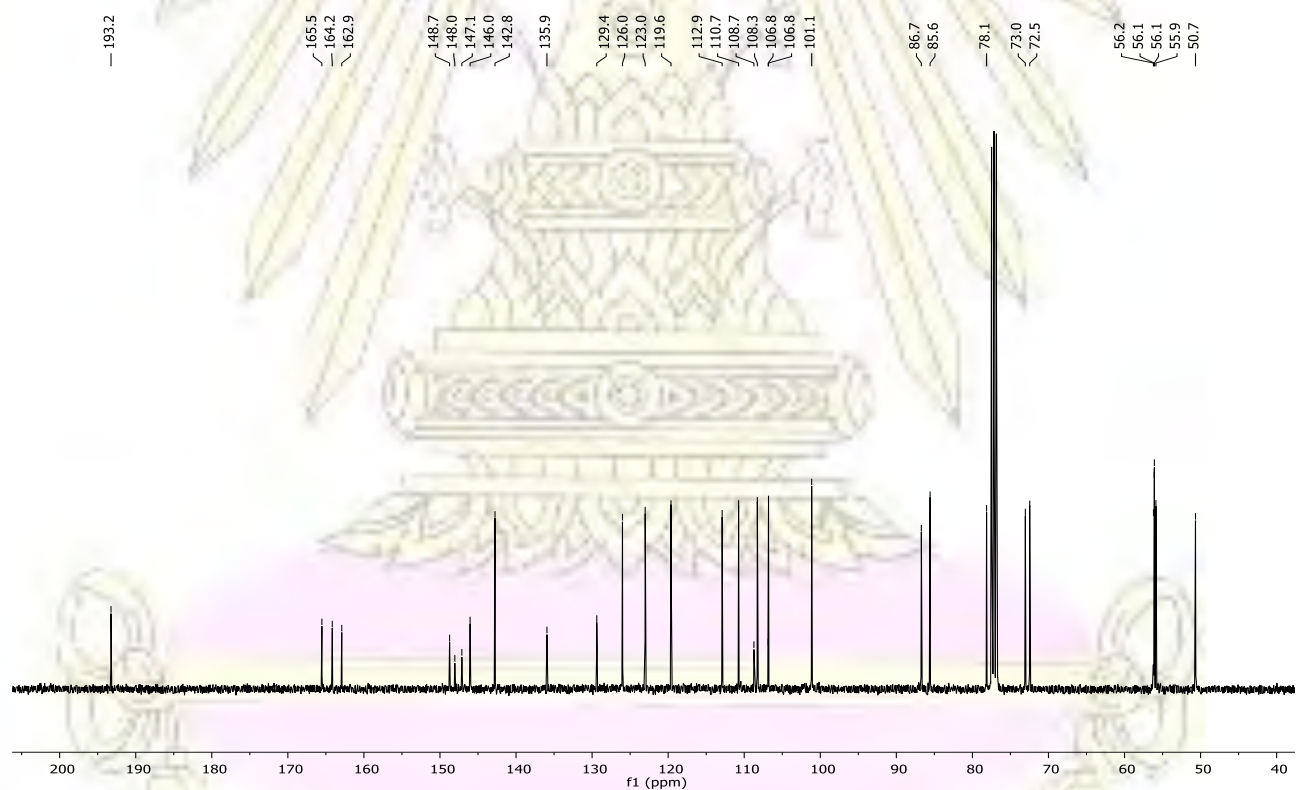
รูปที่ 5.15  $^1\text{H}$  NMR spectrum of *epi-5d* ( $\text{CDCl}_3$ )



รูปที่ 5.16  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of *epi-5d* ( $\text{CDCl}_3$ )



รูปที่ 5.17 <sup>1</sup>H NMR spectrum of 5e (CDCl<sub>3</sub>)



รูปที่ 5.18 <sup>13</sup>C NMR spectrum of 5e (CDCl<sub>3</sub>)



## ประวัติผู้วิจัย

นางสาวกันติชา หวังเอื้ออรรถชน เกิดเมื่อวันที่ 10 เดือน พฤศจิกายน พ.ศ. 2536 ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาตอนปลายจากโรงเรียนอัสสัมชัญศึกษา จังหวัดกรุงเทพมหานคร เข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2556 ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้ บ้านเลขที่ 51/226 หมู่บ้านนิสาซอยเพชรเกษม 69 แขวงบางแค เขตบางแค จังหวัดกรุงเทพมหานคร รหัสไปรษณีย์ 10160 อีเมล oilkanti@hotmail.com

