

รายงานการวิจัย



การสังเคราะห์แบบอสมมาตร ของ สไปโรไดคีโตน โดย
เทคนิคคีเลชันเอฟเฟค

Asymmetric Synthesis of Spirodiketone by Chelation
Effect Technique

โดย

นายยงยุทธ ตัณฑุลเวสส

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัย จากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ
ประจำปี 2537

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์
มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
ประสานมิตร

๕๕ ก.ช. 2543

ใบแจ้งผลการพิจารณารายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการวิจัยเรื่อง "การสังเคราะห์แบบอสมมาตรของสไปโรไดคีโตน โดยเทคนิคดีเลชันเอฟเฟค"

ผู้วิจัย นายยงยุทธ ตันทุลเวสส

ทุนอุดหนุนการวิจัยประเภททั่วไป ประจำปี 2537 จำนวนเงิน 214,600 บาท

ความคิดเห็นทางวิชาการที่มีต่อรายงานการวิจัย บทคัดย่อและสรุปผลการวิจัย

ก. รายงานการวิจัย เป็นการสังเคราะห์สารพวงสไปโรไดคีโตนชนิดที่มี High enantiomeric purity โดยเทคนิคดีเลชันเอฟเฟค ได้ดำเนินการตามข้อเสนอของโครงการวิจัยและบรรลุตามวัตถุประสงค์ที่วางไว้ ค้นพบการใช้ enzyme ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาได้ผลตามต้องการ เป็นข้อมูลพื้นฐานที่สามารถนำไปประยุกต์ใช้ต่อไปได้ หน่วยงานที่จะให้ประโยชน์เช่น มหาวิทยาลัย สถาบันวิจัยต่าง ๆ ฯลฯ

ข. บทคัดย่อ สมบูรณ์

ค. สรุปผลการวิจัย เพื่อเผยแพร่ต่อสาธารณชน

- เผยแพร่ได้

ความเห็นที่มีต่อการเผยแพร่รายงานการวิจัย

- เผยแพร่ได้

ความเห็นสรุป

- เป็นรายงานการวิจัยที่สมบูรณ์ ระดับดี



(นายจิรพันธ์ อรรถจินดา)

เลขาธิการคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ

คำนำ

งานวิจัยจัดเป็นภาระกิจหลักที่สำคัญในสถาบันอุดมศึกษาในระดับมหาวิทยาลัย เป็น การ ค้นหา นวัตกรรมใหม่ให้แก่สังคมและเป็นกลไกด้านหนึ่งที่น่าไปสู่ความเป็นเลิศทางวิชาการ การวิจัยเชิงบริสุทธิ์โดยเฉพาะสาขาทางวิทยาศาสตร์บริสุทธิ์ (Pure Science) มักเป็นสาขาที่สังคมให้ ความสำคัญน้อยกว่าสาขาวิจัยเชิงประยุกต์ (Applied Research) เพราะสามารถ พัฒนาไปสู่ความเป็นอุตสาหกรรมได้ง่ายอันเป็นผลให้เกิดขบวนการผลิต แต่อย่างไรก็ตามคุณค่าของการวิจัยในสาขาทางวิทยาศาสตร์บริสุทธิ์ นี้จัดเป็นความรู้ชั้นพื้นฐานที่มักจะอยู่เบื้องหลังความสำเร็จในงานเชิงประยุกต์ทั้งหลาย ซึ่งในประเทศอุตสาหกรรมที่เป็นเจ้าของกิจการ ข้ามชาติให้ความสำคัญมาก เพราะผลการวิจัยมักจะเป็นพื้นฐานในการนำไปประยุกต์ใช้ในการ เป็นผู้นำและเจ้าของในด้าน เทคโนโลยี

การวิจัยนี้จัดเป็นงานวิจัยสาขาทางวิทยาศาสตร์บริสุทธิ์เป็นการศึกษาเทคนิคศิลปะชั้นเอฟเฟคในสารประกอบตระกูล สไปโรที่เป็นสารตั้งต้นที่สำคัญในการสังเคราะห์สารที่เป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีค่าตอบที่สำเร็จในตัวเอง สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการสังเคราะห์ ยาสำเร็จรูปที่มีโครงสร้างใกล้เคียงกัน ผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าผลการวิจัยนี้ได้บรรลุตามเจตนารมณ์ที่วางไว้ทุกประการ และหากประโยชน์และส่วนความดีใดๆที่เกิดจากผลงานวิจัยนี้ ขออุทิศความดีนี้ แก่ ครู อาจารย์ ทางเคมีทุกท่าน และความผิดพลาดใดที่เกิดขึ้น ผู้วิจัยขอน้อมรับไว้แก้ไข และกราบขอ อภัยมา ณ ที่นี้

ผศ.ดร.ยงยุทธ ดันทุลเวสส

ผู้วิจัย

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยเรื่อง "การสังเคราะห์แบบอสมมาตรของสไปโรไดคีโตน โดยเทคนิค
คีเลชันเอฟเฟกต์"(Asymmetric Synthesis of Spirodiketone by Chelation Effect Technique)
ได้รับเงินทุนอุดหนุนการวิจัยจากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ประเภททุน ทั่วไป
ประจำปี 2537 ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณอย่างสูงมา ณ โอกาสนี้

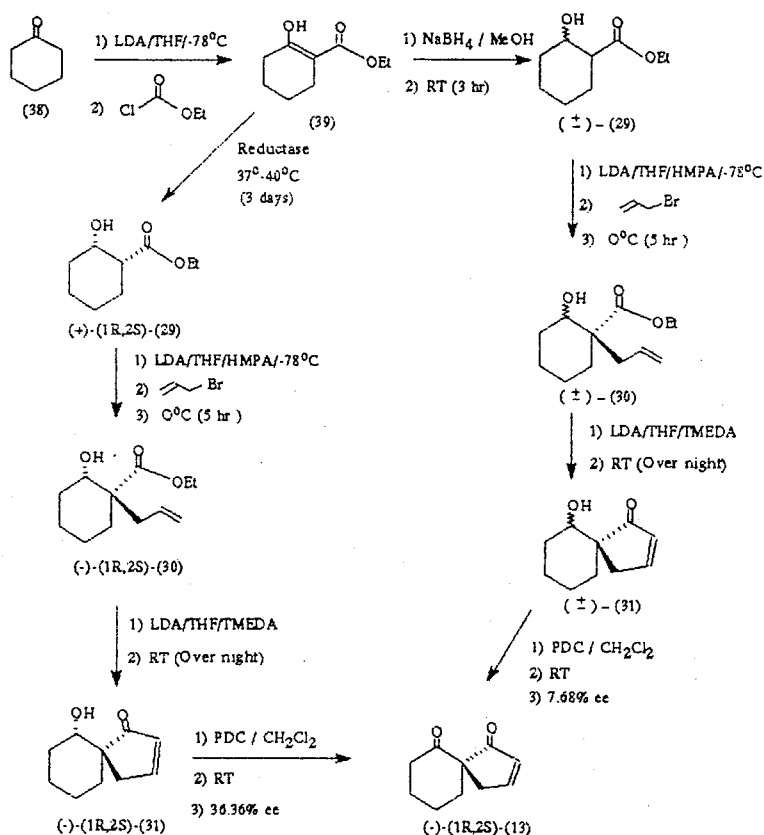
ขอกราบขอบพระคุณ ศ.ดร.ยอดนัย เทพรานนท์ ศ.ดร.วิชัย รุ่งตระกูล และ
รศ.ดร.สมศักดิ์ รุจิวัฒน์ แห่งมหาวิทยาลัยมหิดล และสถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ ที่ช่วยสนับสนุนข้อ
เสนอแนะที่มีประโยชน์ อย่างสูงตลอดจนการอนุเคราะห์ในการใช้เครื่องมือในการวิเคราะห์
ข้อมูลต่อผู้วิจัย

การวิจัยครั้งนี้จะไม่มีโอกาสบรรลุถึงวัตถุประสงค์ตามที่คาดหวังได้ ถ้าปราศจากการร่วม
มือ อย่างดียิ่ง จากมหาวิทยาลัยนครสวรรค์ จังหวัดพิษณุโลก ในการใช้สถานที่และเครื่องพื้นฐานที่
จำเป็นสำหรับการวิจัย บริการการตรวจวัดด้วยเครื่องมือที่ทันสมัยจากศูนย์วิจัยเครื่องมือ
วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยเฉพาะอย่างยิ่งเจ้าหน้าที่ทุกท่านแห่ง
สถาบันต่าง ๆ ที่ได้เอื้อนนามในการมีส่วนร่วมช่วยให้งานวิจัยนี้ลุล่วงลงด้วยดี จึงขอกราบขอบพระ
คุณอย่างสูงมา ณ โอกาสนี้

ผศ.ดร.ยงยุทธ ดันทุลเวสส

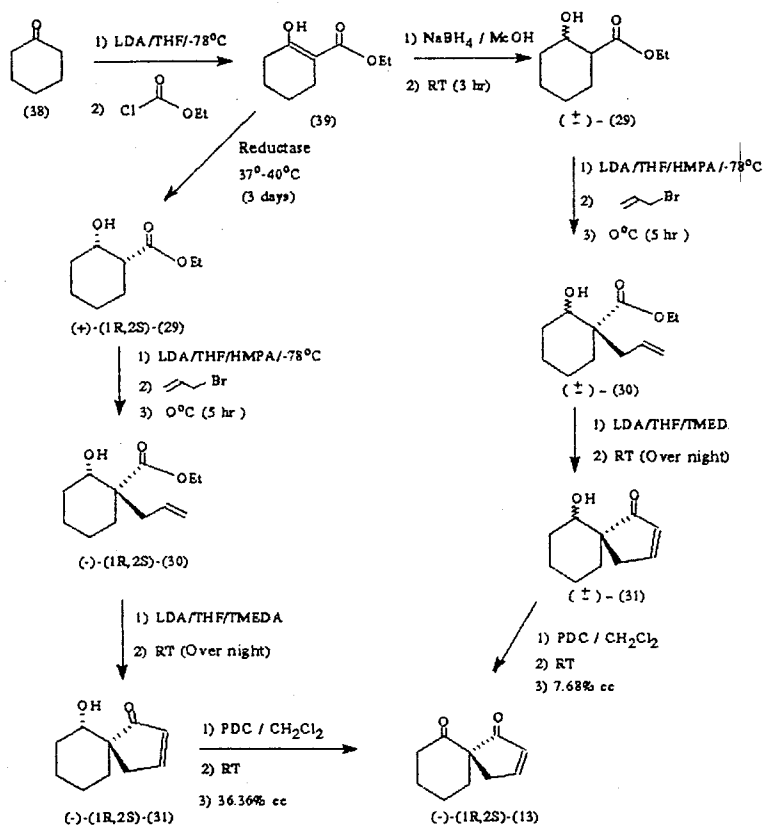
บทคัดย่อ

การสังเคราะห์แบบอสมมาตร ของ สไปโรไดคีโตน โดย เทคนิคคีเลชันเอฟเฟค ในขั้นตอนการเกิดปฏิกิริยา อัลคาล์ชัน เมื่อใช้สารตั้งต้น เบ-ต้า-ไฮดรอกซีเอสเตอร์ ที่ได้จากการรีดิวซ์ด้วยเอนไซม์ รีดักเตส และ โซเดียมโบโรไฮไดรด์ เกิดผลิตภัณฑ์เมื่อผ่านการปัดวงแหวนแล้ว ผลการศึกษาการทำ รีโซลูชันโดยเครื่อง ^1H NMR (500 MHz) การศึกษาครั้งนี้ได้ สารออกผลิตภัณฑ์ลงไป พบว่าเกิดผลิตภัณฑ์ (-)-(S)-Spiro[4.5]dec-2-ene-1,6-dione(13) ที่มีค่า 36.36% ee และ 7.68% eeตามลำดับผลการศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นถึงอิทธิพลของการเหนี่ยวนำ(แบบ คีเลชันนี้) หมู่ที่จะเข้ามาใหม่มีแนวโน้มไปในทิศทางที่ทำให้เกิดไอโซเมอร์ที่มีค่า คอนฟิเกอเรชัน ไปในทิศทางแบบ (-)-(S)มากกว่าคอนฟิเกอเรชัน ในทิศทางแบบ (+)-(R) อย่างเห็นได้ชัด ดังปรากฏในแผนภาพ



Abstract

The Asymmetric Synthesis of Spirodiketone by Chelation Effect Technique in the alkylation step by using the β -hydroxy ester as the starting material. The enzyme reductase and Sodium borohydride yield different β -hydroxy ester as the starting material to employ (-)-(S)-Spiro[4.5]dec-2-ene-1,6-dione(13) in 36.36% ee and 7.68% ee respectively. The resolution was resolved by ^1H NMR(500 MHz) The result show that Chelation effect trend to induce the new group to give the (-)-(S)-configuration more than (+)-(R)-configuration as show below.



สารบัญเรื่อง

หน้า

คำนำ

กิตติกรรมประกาศ

บทคัดย่อ

Abstract

บทที่ 1 บทนำ

1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย	1
2 วัตถุประสงค์ของโครงการ	6
3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย	6

บทที่ 2 การตรวจเอกสาร 8

บทที่ 3 อุปกรณ์และวิธีการทดลอง

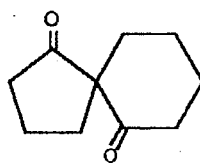
1 อุปกรณ์	14
2. สารเคมี	14
3 วิธีการทดลอง	15
3.1 การเตรียมสารละลายเบส Lithium diisopropylamide (LDA)	15
3.2. การเตรียม Dry TMEDA หรือสารตั้งต้นอื่นๆในขั้นตอนที่ปราศจากความชื้น	15
3.3 เตรียม Ethyl-(cyclohexen-2-ol)-1-yl-formate(39)	16
3.4 เตรียม (±)-Ethyl-2-hydroxycyclohexanecarboxylate(29)	17
3.5 เตรียม (+)-(1R,2S)-cis-Ethyl-2-hydroxycyclohexane(29)	18

3.6 การศึกษาโมเดลการเตรียม(±)-Ethyl-1-(2-propenyl)-2-hydroxy cyclohexanecarboxylate(30)จากสาร(±)-Ethyl-2-hydroxy cyclohexane carboxylate(29)	19
3.7 การเตรียม(-)-(1R,2S)-Ethyl-1-(2-propenyl)-2-hydroxy cyclohexanecarboxylate(30)จากสาร(+)-(1R,2S)-cis-Ethyl-2- hydroxycyclohexane(29)	20
3.8 การศึกษาโมเดลการปิดวงแหวน (±)-6-Hydroxyspiro[4.5]dec- 2-ene-1-one(31)	21
3.9 การเตรียม(-)-(1R,2S)-6-Hydroxyspiro[4.5]dec-2-ene -1-one(31)	22
3.10 (-)-(S)-Spiro[4.5]dec-2-ene-1,6-dione(13) ที่สังเคราะห์มาจาก (±)-6-Hydroxyspiro[4.5]dec-2-ene-1-one(31)	24
3.11 (-)-(S)-Spiro[4.5]dec-2-ene-1,6-dione(13) ที่สังเคราะห์มาจาก (-)-(1R,2S)-6-Hydroxyspiro[4.5]dec-2-ene-1-one(31)	25
บทที่ 4 ผลการทดลองและวิจารณ์	27
บรรณานุกรม	37
ภาคผนวก	38

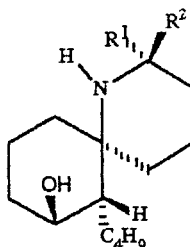
บทนำ

1. ความสำคัญและที่มาของหัวข้อการวิจัย

สารประกอบสไปโร [4,5]เดคเคน-1,6-ไดโอน (1) จัดเป็นสารตั้งต้นที่สำคัญในการ สังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ และยาแผนปัจจุบันหลายชนิดโดยเฉพาะอย่างยิ่งการสังเคราะห์สารประกอบเปอริไฮโดรฮิสทรีโอนิโคท็อกซิน (Perhydrohistrionicotoxin)(2) และออกตะไฮโดรฮิสทรีโอนิโคท็อกซิน (Octahydrohistrionicotoxin)(3)



(1)



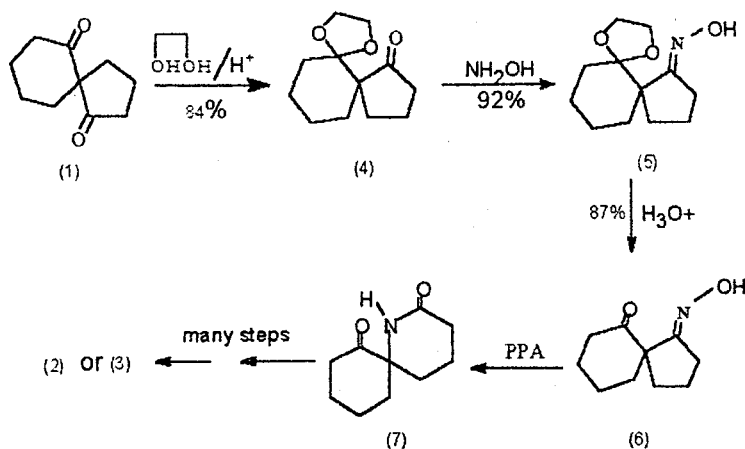
$R^1 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$, $R^2 = \text{H}$; Perhydrohistrionicotoxin (2)

$R^1 = \text{H}$, $R^2 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$; Octahydrohistrionicotoxin (3)

จากโครงสร้างทั้งสองซึ่ง บอนด์และคณะ (Bond and et.al. 1975) ได้ทดลองใช้สารประกอบ สไปโร [4,5]เดคเคน-1,6-ไดโอน (1) เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ สารประกอบ ชื่อ 1-เอซาสไปโร [5,5]อันเดเคน-2,7-ไดโอน (7) ซึ่งจัดเป็นสารมัธยันต์ที่สำคัญที่ กิจและคณะ(Kishi and et. al.,1975).ใช้สังเคราะห์ สารประกอบ เปอริไฮโดรฮิสทรีโอนิโคท็อกซิน (2)และออกตะไฮโดรฮิสทรีโอนิโคท็อกซิน (3) ดังแผนภาพที่ 1

สารประกอบ สไปโร [4,5]เดคเคน-1,6-ไดโอน(1)นี้ และถ้าเป็นสารประกอบที่มีคุณสมบัติ ออฟติคัลลี แอคทีฟ(optically active) ด้วยแล้วเมื่อนำมาทำการสังเคราะห์โดยปฏิกิริยาการจัดเรียงตัวใหม่ แบบเบคแมน (Beckmann rearrangement) ก็ช่วยให้การสังเคราะห์สารประกอบ 1-เอซาสไปโร[5,5] อันเดเคน-2,7-ไดโอน(7)ที่มีคุณสมบัติเป็น ออฟติคัลลี แอคทีฟ(optically active) ด้วย

แผนภาพที่ 1

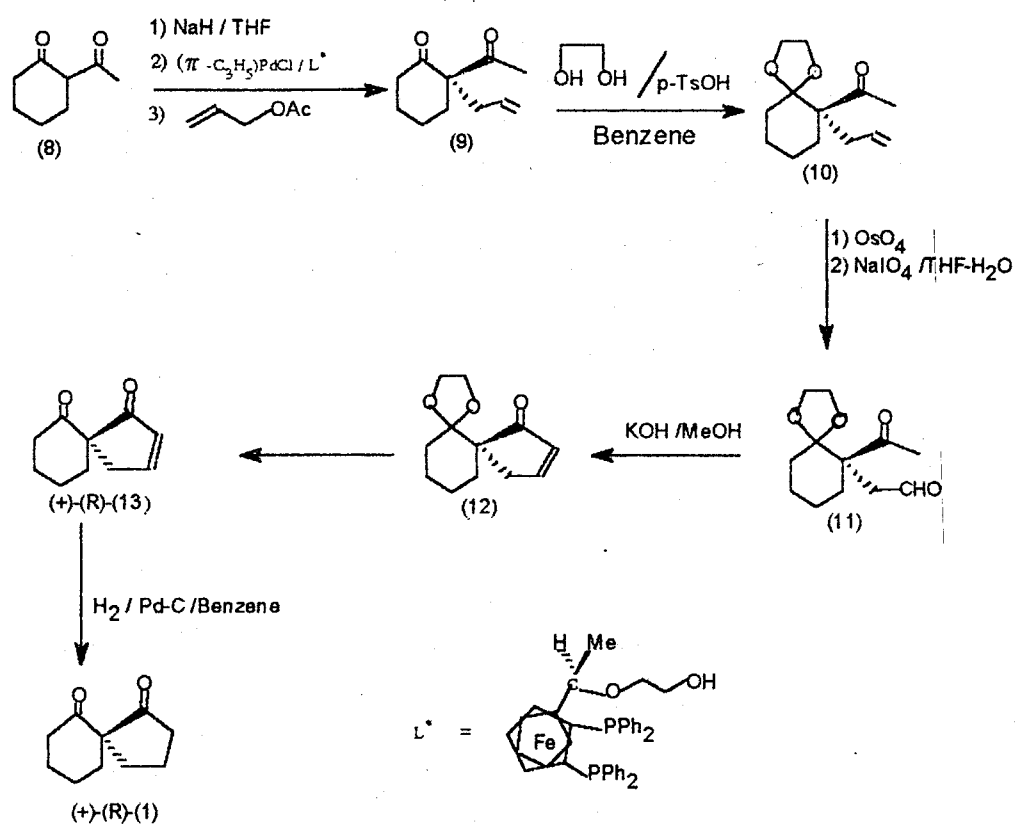


มีนักเคมีที่สำคัญหลายกลุ่มที่พยายามสังเคราะห์สารประกอบที่มีโครงสร้างแบบ(1)ที่มีคุณสมบัติเป็นออปติคัลแอคทีฟ (optically active) เช่น กลุ่มของ ฮายาชิ (Hayashi and et.al., 1989) ใช้วิธีการสังเคราะห์แบบอสมมาตรโดยใช้เทคนิคการอัลลาลิชั่น (Allylation) ด้วยสารพาราเดียมคอมเพล็กซ์ที่ลิแกนด์มีคุณสมบัติ ออปติคัลแอคทีฟ (optically active) พบว่าได้สารประกอบ สไปโร [4.5] เดคเคน-1,6-ไดโอน (1) ที่มีคุณสมบัติ ออปติคัลแอคทีฟ (optically active) ถึง 73% ee (enantiomeric excess) แต่วิธีนี้ค่อนข้างแพงและลำบากต่อการกระทำดังแผนภาพที่ 2

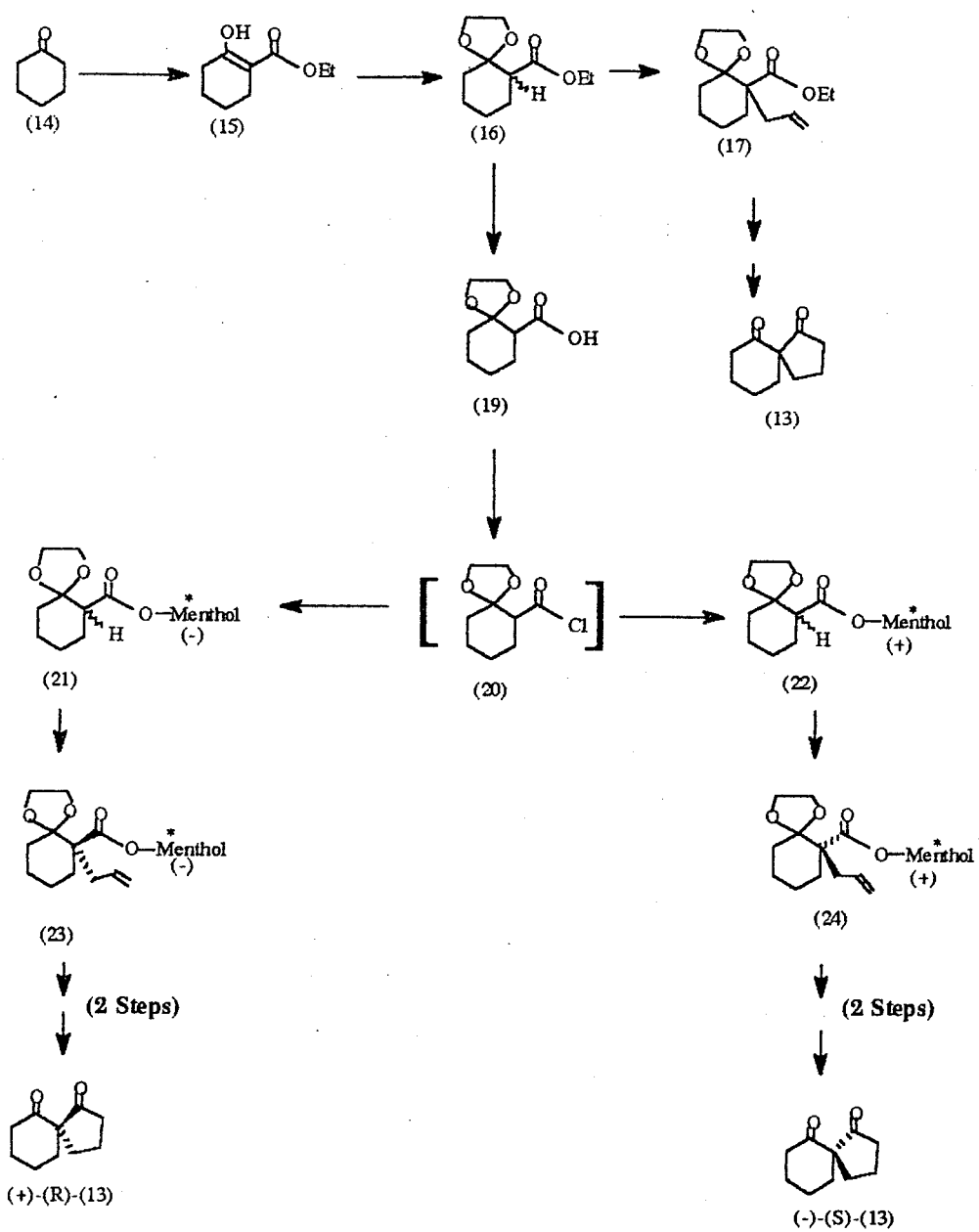
ศ.ดร.ยอดนัย เทพรานนท์และคณะ(1991)ได้นำวิธีการสังเคราะห์แบบอสมมาตรโดยใช้สารประกอบที่มีในธรรมชาติและมีคุณสมบัติ ออปติคัลแอคทีฟ (optically active) ของ เมนธอลทั้งสองฟอร์มคือ (+)-(1S, 2R, 5S)-menthol และ (-)-(1R, 2S, 5R)-menthol เป็น ไครัล เทมเพลต(chiral templates) เพื่อเหนี่ยวนำโมเลกุลให้เกิดคุณสมบัติออปติคัลแอคทีฟ (optically active) ผลของการศึกษาพบว่าได้สารประกอบ สไปโร [4.5] เดค-2-อิน-1,6-ไดโอน (13) ที่มีคุณสมบัติ ออปติคัลแอคทีฟ (optically active) ประมาณ 46% ee (enantiomeric excess) ทั้งสองฟอร์มเกิดในทิศทางที่สอดคล้องกันดังแผนภาพที่ 3 ซึ่งสารประกอบ สไปโร [4.5] เดค-2-อิน-1,6-ไดโอน (13) สามารถถูกไฮโดรจีเนชัน(hydrogenation)ให้เกิดเป็นสารประกอบ สไปโร [4.5] เดคเคน-1,6-ไดโอน (1) ได้อย่างง่ายและให้เปอร์เซ็นต์การเกิดสูงมากวิธีนี้มีข้อดีคือเป็นวิธีที่กระทำได้ง่ายและมีราคาถูกเหมาะสมกับการใช้งานแต่ % ee (enantiomeric excess) ยังต่ำ

ด้วยเหตุนี้ นักเคมีกลุ่มต่างๆ จึงมุ่งศึกษาสังเคราะห์สารประกอบสไปโร [4.5] เดค-2-อิน-1,6-ไดโอน (13) กันเป็นส่วนมากโดยพยายามให้มี สเตอริโอซีเลกทีฟ (stereoselective) มากๆ เพื่อให้ % ee (enantiomeric excess) สูงมากขึ้น

แผนภาพที่ 2

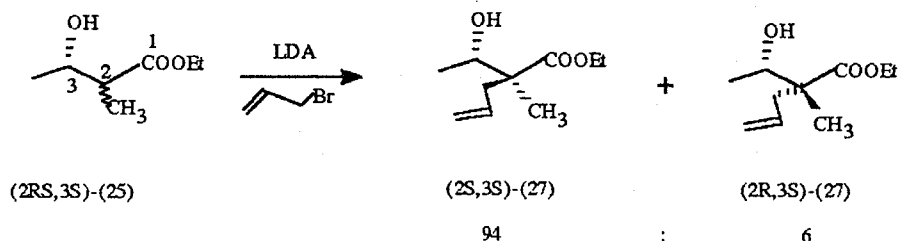


แผนภาพที่ 3

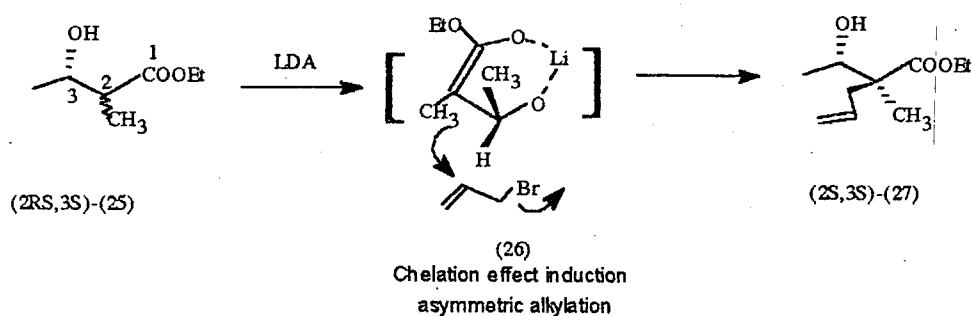


อีวาน (Evan; 1984) พบว่าสารประกอบ β -hydroxyester (25) สามารถเกิดโครงสร้างแบบ เซลลิก-รีจิด-อีโนเลต (rigid cyclic enolate) (26) ซึ่งจะนำไปสู่การเกิด chelation สามารถเหนี่ยวนำให้เกิด อัลคิเลชัน (alkylation) เป็นแบบ สเตอริโอสเปคิฟิค (stereospecific) ดังแผนภาพที่ 4 และ แผนภาพที่ 5

แผนภาพที่ 4

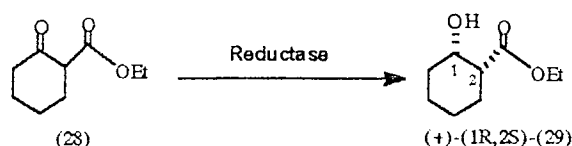


แผนภาพที่ 5



จากสารตั้งต้น ethyl cyclohexanone-2-carboxylate (28) สามารถเปลี่ยนเป็น β -hydroxyester (29) ได้โดยอาศัยการรีดิวส์ (reduce) ด้วยเอ็นไซม์ รีดักเตส (reductase) ซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองของ ฟราเตอร์ (Frater, 1980) เพื่อให้เกิดโครงสร้างที่มีค่า ออปติคัลลี แอคทีฟ (optically active) ของ (1R, 2S)-(+)-cis-2-hydroxy-cyclohexanecarboxylates (29) ซึ่งจัดเป็นสารประกอบตระกูล β -hydroxyester ด้วยแบบหนึ่งดังแผนภาพที่ 6

แผนภาพที่ 6



เมื่อได้ β -hydroxyester ของ (1R, 2S)-(+)-cis-2-hydroxy-cyclohexanecarboxylates (29) โดยคาดหวังว่าสารประกอบนี้น่าจะเกิดคีเลชัน เอฟเฟค(chelation effect) ดัง สารมัธยันต์ (intermediate) ที่ (30) อันจะนำไปสู่การเหนี่ยวนำให้เกิดการอัลคิลเลชันแบบอสมมาตร (asymmetric alkylation) น่าจะนำไปสู่การเกิดสาร (-)-(1S, 2S)-(31) และ(+)-(1R, 2S)-(31) ซึ่งเป็น diastereomer ซึ่งกันและกันด้วยวิธีการทางกายภาพตามปกติได้ และเมื่อนำ (31)ทั้งสองไปปิโตรวณวนก็สามารถนำไปสู่การเกิดสารประกอบสไปโร [4.5] เดค-2-อิน-1,6-ไดโอน (13) ที่มี % ee (enantiomeric excess) สูงขึ้นดังแผนภาพที่ 7 (หน้า 7)

1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการ

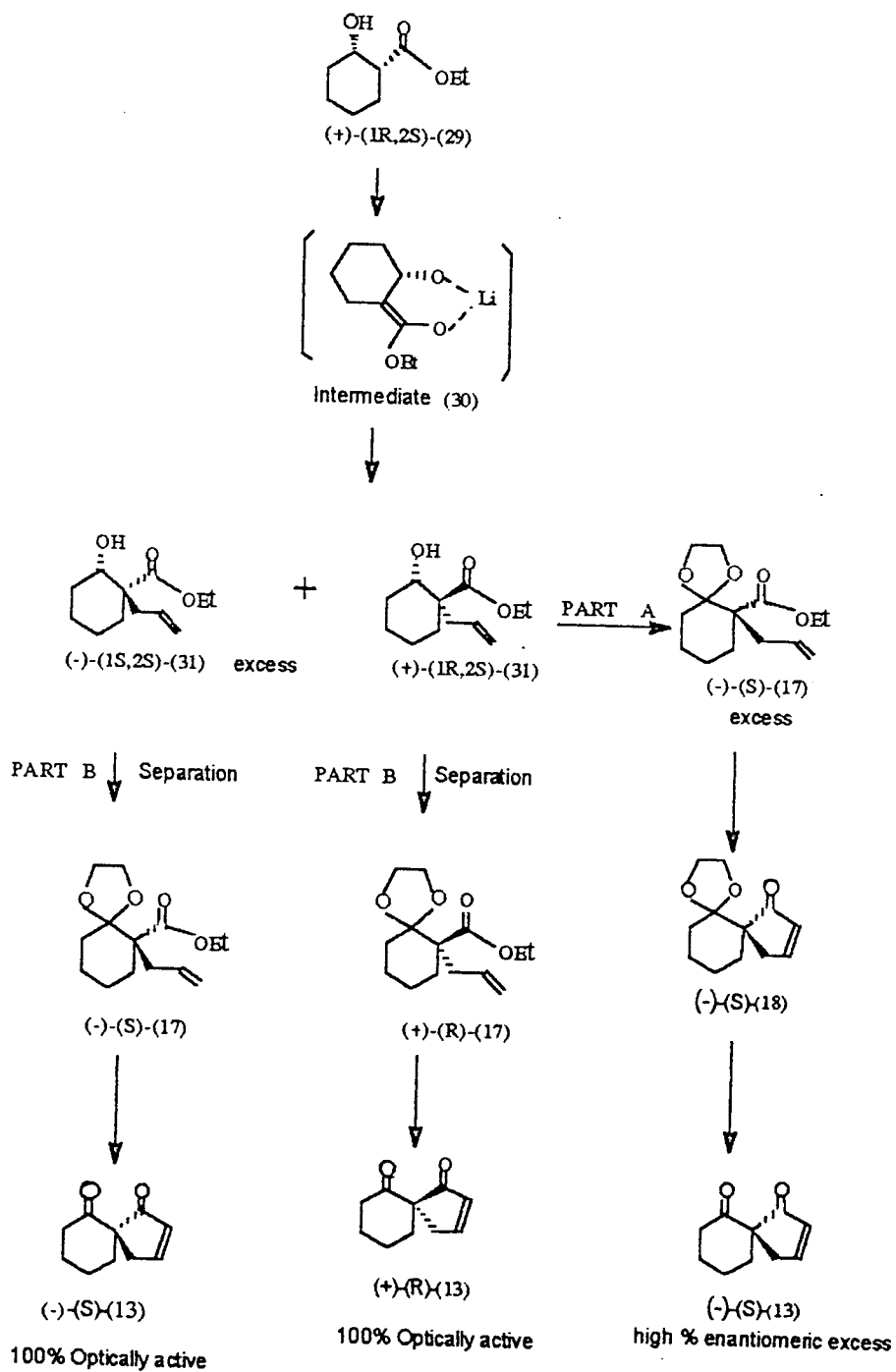
1. เพื่อให้ได้มาซึ่งวิธีใหม่ในการสังเคราะห์แบบอสมมาตร
2. เพื่อศึกษากลไกและสามารถเสนอกลไกของปฏิกิริยาลอดการทดลองได้
3. สามารถได้สารใหม่มีประโยชน์และเป็นสารตั้งต้นที่ใช้ในการสังเคราะห์สารที่เป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีคุณสมบัติ ออฟติคัล ที่บริสุทธิ์ (optically purity) สูงขึ้น
4. สามารถตีพิมพ์ในวารสารเพื่อเป็นการเผยแพร่เกียรติคุณของนักวิจัย
5. เป็นพื้นฐานในการสังเคราะห์ขบวนการทางยาในแผนปัจจุบันสมัยใหม่ที่มุ่งเน้นในเรื่องการ สังเคราะห์แบบอสมมาตรเพื่อให้ได้มาซึ่งสารประกอบที่มีทิศทางการจัดโมเลกุลที่แน่นอนตามที่คาดหวัง
6. เป็นการเตรียมความพร้อมของห้องปฏิบัติการทางอินทรีย์เคมีสังเคราะห์
7. เพื่อหาสารที่มีคุณสมบัติที่มีความเหมาะสมราคาถูกที่ใช้ในการสังเคราะห์

1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

1. สามารถได้โมเลกุลใหม่ที่เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติตระกูลสไปโรไดคีไตอนที่มีคุณสมบัติ ออฟติคัล ที่บริสุทธิ์(optically purity) สูงขึ้น
2. สามารถเสนอกลไกของปฏิกิริยาลอดการทดลองและสภาวะที่เหมาะสมของการเกิดปฏิกิริยาแต่ละขั้นตอน
3. สามารถตีพิมพ์ลงในวารสาร

4. กระตุ้นให้เกิดการวิจัยในระดับภาควิชาและมีทีมงานในระดับก้าวหน้าสำหรับ
อาจารย์ นิสิต และนักวิจัยของมหาวิทยาลัย

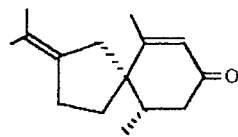
แผนภาพที่ 7



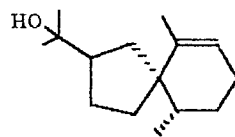
บทที่ 2

การตรวจเอกสาร

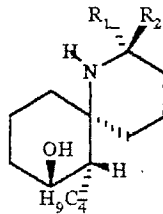
สารประกอบตระกูลสไปโร (เครปโซ; Kyapso, 1976) มีคุณสมบัติทางชีวเคมีหลายชนิด ตัวอย่างเช่น β -vetivone(32)(มาร์แซล; 1970) β -vetispiene(33) (แอนเดอร์สัน และคณะ; 1970) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง สารประกอบสไปโร [4,5]เดคเคน-1,6-ไดโอน (1) จัดเป็นสารตั้งต้นที่สำคัญในการสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ และยาแผนปัจจุบันหลายชนิดตัวอย่างเช่นการสังเคราะห์ สารประกอบเปอร์ไฮโดรฮิสทรีโอนิโคทอกซิน (Perhydrohistrionicotoxin) (2) และออกตะไฮโดรฮิสทรีโอนิโคทอกซิน (Octahydrohistrionicotoxin) (3)



β -Vetivone(32)



β -Vetispiene(33)

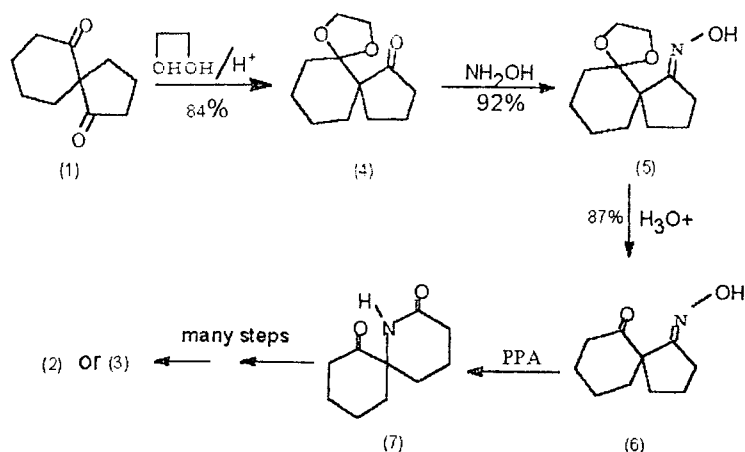


$R^1 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$, $R^2 = \text{H}$; Perhydrohistrionicotoxin (2)

$R^1 = \text{H}$, $R^2 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$; Octahydrohistrionicotoxin (3)

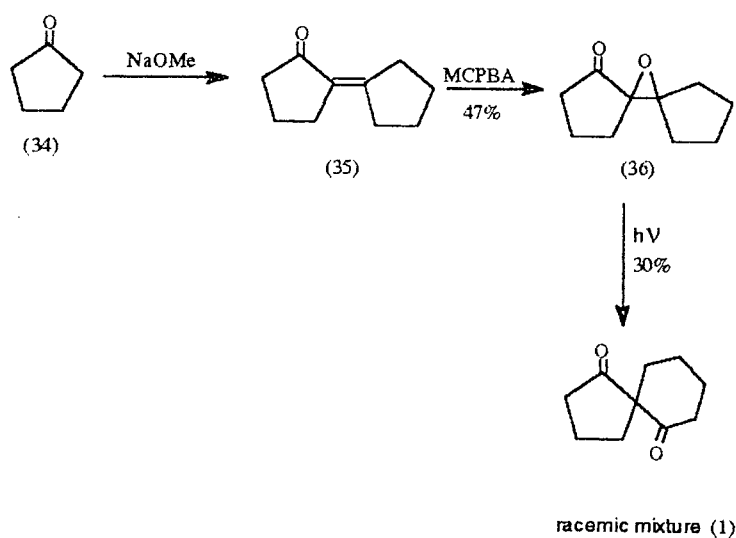
จากโครงสร้างทั้งสองซึ่ง บอนด์และคณะ (Bond and et.al. 1975) ได้ทดลองใช้สารประกอบ สไปโร [4,5] เดคเคน-1,6-ไดโอน(1) เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ สารประกอบ ชื่อ 1-เอซาสไปโร [5,5] อันเดคเคน-2,7-ไดโอน(7) ซึ่งจัดเป็นสารมัธยันต์ที่สำคัญที่ กิจและคณะ(Kishi and et. al., 1975) ใช้สังเคราะห์ สารประกอบ เปอร์ไฮโดรฮิสทรีโอนิโคทอกซิน(2) และออกตะไฮโดรฮิสทรีโอนิโคทอกซิน(3) ดังแผนภาพที่ 1

แผนภาพที่ 1



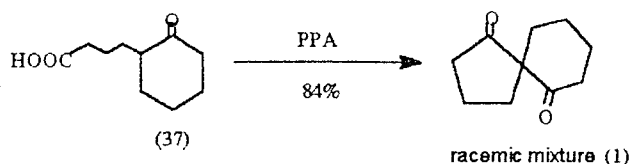
สารประกอบ สไปโร [4.5]เดคะน-1,6-ไดโอน(1)นี้ และถ้าเป็นสารประกอบที่มีคุณสมบัติ ออปติคัลลี แอคทีฟ(optically active) ด้วยแล้วเมื่อนำมาทำการสังเคราะห์โดยปฏิกิริยาการจัดเรียงตัวใหม่ แบบเบคแมน (Beckmann rearrangement) ก็ช่วยให้การสังเคราะห์สารประกอบ 1-เอซาสไปโร[5.5]อันเดเคน-2,7-ไดโอน(7) ที่มีคุณสมบัติเป็นออปติคัลลี แอคทีฟ(optically active) ด้วยมีนักเคมีที่สำคัญหลายกลุ่มที่พยายามสังเคราะห์สารประกอบที่มีโครงสร้างแบบ(1)นี้ ที่ผ่านมา(วิลเลียม,William;1971) มีการสังเคราะห์แล้วแต่เป็นของผสมแบบราซีมิก(racemic mixture)ทั้งสิ้นโดยอาศัยวิธีการสังเคราะห์โดยใช้แสงเป็นส่วนสำคัญในการเกิดปฏิกิริยา (Photosynthesis) (William, 1972) ดังแผนภาพที่ 8

แผนภาพที่ 8



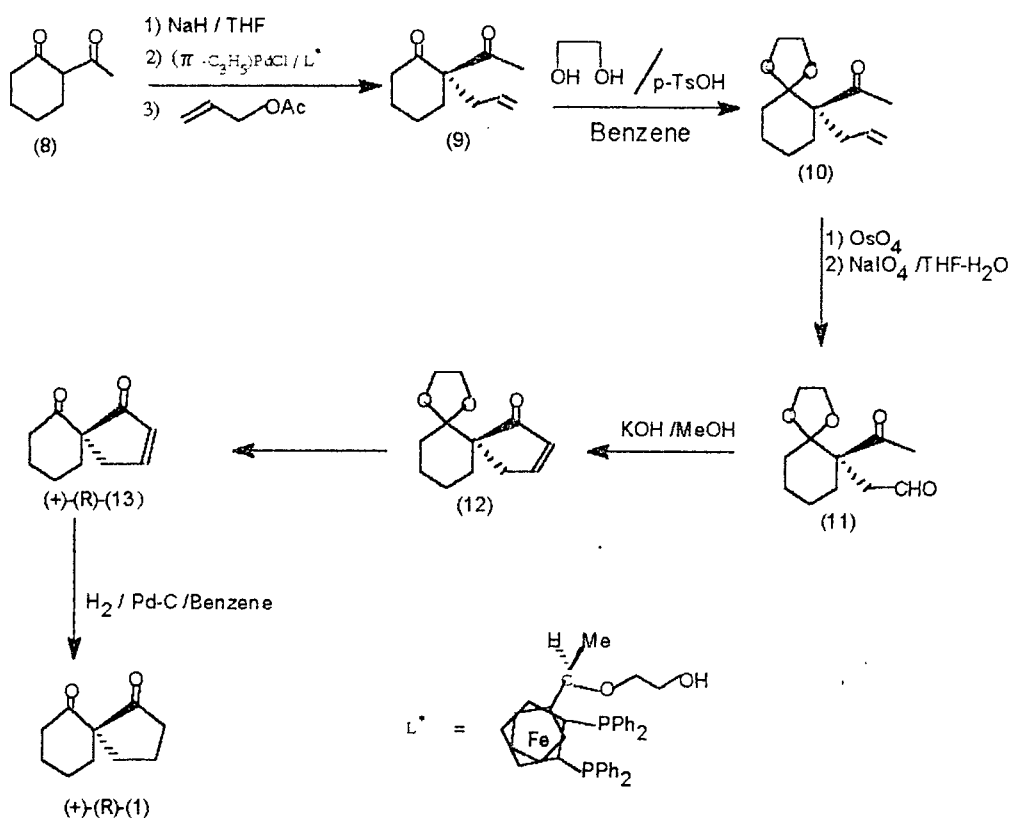
เจอร์ลาช และ มุลเลอร์(Gerlach and Muller;1972)ได้ทดลองใช้วิธีการปิดวงแหวนโดยเริ่มต้นจากสารตั้งต้น δ -keto acid ด้วยวิธีการใช้ โฟสโฟลิก แอซิด เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเกิดผลิตภัณฑ์ ประเภทของผสมแบบราซีมิก(racemic mixture)เช่นเดียวกันดังแผนภาพที่ 9

แผนภาพที่ 9



มีความพยายามที่จะสังเคราะห์สารประกอบ สไปโร [4.5]เดคเคน-1,6-ไดโอน(1)นี้ และถ้าเป็น สารประกอบที่มีคุณสมบัติเป็นออปติคัลลี แอคทีฟ(optically active) ในความพยายามนี้ กลุ่มของ ฮายาชิ (Hayashi and et.al.,1989)ใช้วิธีการสังเคราะห์แบบอสมมาตรโดยใช้เทคนิคการอัลลาเลชั่น (Allylation)ด้วยสารพาราเตียมคอมเพล็กซ์ที่มีลิแกนด์ที่มีคุณสมบัติเป็นออปติคัลลี แอคทีฟ(optically active)ผลจากการสังเคราะห์ตามวิธีนี้พบว่าได้สารประกอบ สไปโร [4.5]เดคเคน-1,6-ไดโอน (1) ที่มีคุณสมบัติเป็นออปติคัลลี แอคทีฟ(optically active)ถึง 73% ee (enantiomeric excess) แต่วิธีนี้ค่อนข้างแพงและลำบากต่อการกระทำการทำดังแผนภาพที่ 2

แผนภาพที่ 2

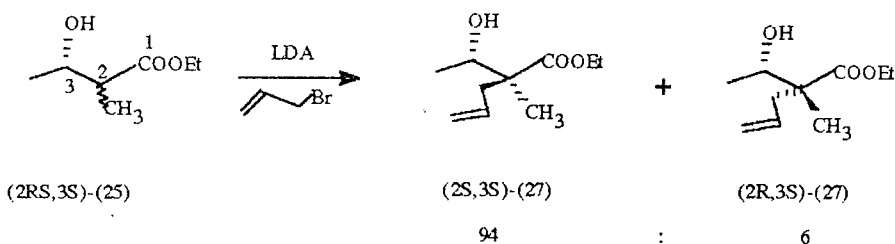


ศ.ดร.ยอดนัย เทพรานนท์และคณะ (1991)ได้นำวิธีการสังเคราะห์แบบบอสมมาตร โดยการใช้สารประกอบที่มีในธรรมชาติและมีคุณสมบัติออปติคัลส์ แอคทีฟ(optically active)ของ เมนธอลทั้งสองฟอร์มคือ (+)-(1S, 2R, 5S)-menthol และ (-)-(1R, 2S, 5R)-menthol เป็น ไครัล เทมเพลต(chiral template) เพื่อเหนี่ยวนำโมเลกุลให้เกิดคุณสมบัติ ออปติคัลส์ แอคทีฟ(optically active) ผลของการศึกษาพบว่าได้สารประกอบ สไปโร[4.5]เดค-2-อิน-1,6-ไดโอน(13) ที่มีคุณสมบัติออปติคัลส์ แอคทีฟ(optically active)ประมาณ 46% ee (enantiomeric excess)ทั้งสองฟอร์มเกิดในทิศทางที่สอดคล้องกันดังแผนภาพที่ 3(หน้า 2) ซึ่งสารประกอบ สไปโร [4.5] เดค-2-อิน-1,6-ไดโอน (13) สามารถถูกไฮโดรจีเนชันให้เกิดเป็นสารประกอบ สไปโร [4.5] เดคเคน-1,6-ไดโอน(1) ได้อย่างง่ายและให้เปอร์เซ็นต์การเกิดสูงมากวิธีนี้มีข้อดีคือเป็นวิธีที่ กระทำได้ง่ายและมีราคาถูกเหมาะสมกับการใช้งานแต่ % ee (enantiomeric excess)ยังต่ำ

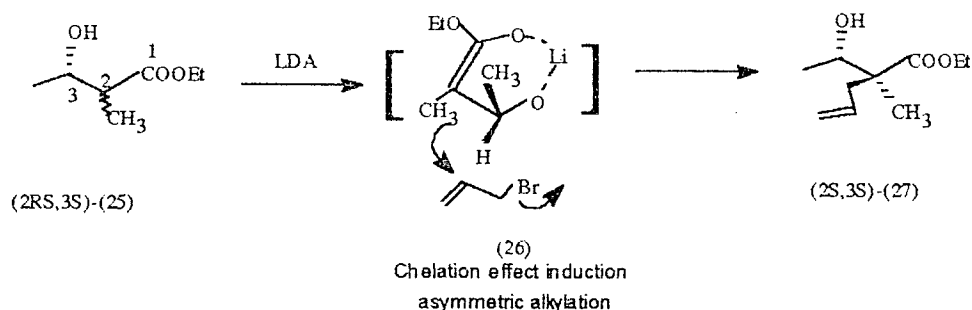
ด้วยเหตุนี้ นักเคมีกลุ่มต่างๆจึงมุ่งศึกษาสังเคราะห์สารประกอบ สไปโร[4.5]เดค-2-อิน-1,6-ไดโอน(13) กันเป็นส่วนมากโดยพยายามให้มี สเตอริโอซีเลคทีฟ (stereoselective)ดีขึ้นเพื่อให้ % ee(enantiomeric excess) สูงขึ้นจากเดิม

อีวาน (Evan; 1984)พบว่าสารประกอบ β -hydroxyester (25)สามารถเกิดโครงสร้าง ประจุลบแบบเป็นวงที่ถูกยึดด้วยประจุบวกของโลหะลิเทียมเรียกโครงสร้างแบบนี้ว่ารีจิดไซคลิก อีโนเลต(rigid cyclic enolate)(26) ซึ่งจะนำไปสู่การเกิด คีเลชัน(chelation) สามารถเหนี่ยวนำให้ การเกิด อัลคิเลชัน (alkylation) เป็นแบบ สเตอริโอ สเปคซิฟิค(stereospecific) ดังแผนภาพที่ 4 และ แผนภาพที่ 5

แผนภาพที่ 4

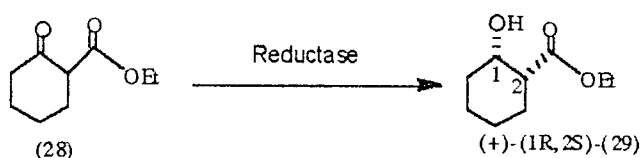


แผนภาพที่ 5



จากสารตั้งต้น ethyl cyclohexanone-2-carboxylate (28) สามารถเปลี่ยนเป็น β -hydroxyester (29) ได้โดยอาศัยการรีดิวส์ด้วยเอ็นไซม์ รีดักเตส(reductase) ซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองของ ฟราเตอร์ (Frater, 1980) เพื่อให้เกิดโครงสร้างออปติคัลแอคทีฟ(optically active) ของ (1R, 2S)-(+)-cis-2-hydroxy-cyclohexanecarboxylates(29) ซึ่งจัดเป็นสารประกอบตระกูล β -hydroxyester ด้วยแบบหนึ่งดังแผนภาพที่ 6

แผนภาพที่ 6



เมื่อได้ β -hydroxyester ของ (1R, 2S)-(+)-cis-2-hydroxy-cyclohexanecarboxylates (29) โดยคาดหวังว่าสารประกอบนี้น่าจะเกิดคีเลชัน เอฟเฟค(chelation effect) ดัง สารมัธยันต์(intermediate) (30) อันจะนำไปสู่การเหนี่ยวนำให้เกิดการอัลคิเลชันแบบอสมมาตร(asymmetric alkylation) น่าจะนำไปสู่การเกิดสาร (-)-(1S,2S)-(31) และ(+)-(1R, 2S)-(31) ซึ่งเป็นไดแอสเตอริโอเมอร์(diastereomer) ซึ่งกันและกันน่าจะแยกความบริสุทธิ์ด้วย

วิธีการทางกายภาพตามปกติได้ และเมื่อนำ สารประกอบ(31)ทั้งสองไปปิดวงแหวนก็น่าจะสามารถนำไปสู่การเกิดสารประกอบสไปโร [4.5] เดค-2-อิน-1,6-ไดโอน(13)ได้ ดังแผนภาพที่ 7 (หน้า 7)

จากสมมุติฐานดังแผนภาพที่ 7 พบว่าสารตั้งต้นที่ใช้คือ β -hydroxyester ของ (1R, 2S)-(+)-cis-2-hydroxy-cyclohexanecarboxylates (29) สามารถสังเคราะห์ได้จาก Ethyl Cyclohexanone-2-carboxylate(28) โดยการทำงานของเอ็นไซม์รีดักเตส (Fraster;1980) จะได้สารตั้งต้น (+)-(1R,2S)- β -hydroxy-ester- (29) ดังแผนภาพที่ 6 แต่ปัญหาที่น่าติดตามคือศึกษาพฤติกรรมการเกิด คีเลชันเอฟเฟค (chelation effect) อันเป็นผลมาจากอิทธิพลของหมู่ไฮดรอกซีที่มีลักษณะเป็น ไครัล (chiral) แบบ (+)-(1R,2S)- β -hydroxyของสารประกอบเอสเทอร์ (ester)(29)

บทที่ 3

อุปกรณ์และวิธีการทดลอง

1. อุปกรณ์

- 1.1 เครื่องแก้วชุดสังเคราะห์ภายใต้ความดันบรรยากาศ ก๊าซไนโตรเจน
- 1.2 ชุดเครื่องกลั่นตัวทำละลายภายใต้ภาวะสุญญากาศ
- 1.3 เข็มฉีดยาขนาดพิเศษภายใต้บรรยากาศ ก๊าซไนโตรเจน
- 1.4 เครื่องระเหยตัวทำละลายภายใต้ภาวะสุญญากาศ (Rotary Evaporator)
- 1.5 ชุด ดินสตกแฑ็บ(Dean Stark Trap)
- 1.6 หลอด NMR
- 1.7 ชุดเก็บความเย็นสำหรับน้ำแข็งแห้ง
- 1.8 เครื่องวัดการดูดกลืนแสงช่วงคลื่นใต้แดง Infrared Spectrophotometer (IR) รุ่น Jasco A-302
- 1.9 เครื่องตรวจสอบ ชนิด และปริมาณของโปรตอน แบบนิวเคลียร์แม็กเนติกเรโซแนนซ์ [Nuclear Magnetic Resonance (NMR); ^1H -NMR (60 MHz)] รุ่น Varian EM-360L Spectrometer โดยใช้ Tetramethylsilane (TMS) เป็น Internal Standard
- 1.10 เครื่องหามวลโมเลกุล[Mass Spectrometer (MS)]รุ่น Dupont 21-409B GC-MS Instrument
- 1.11 เครื่องวิเคราะห์ธาตุ คาร์บอน ไฮโดรเจน ไนโตรเจน และ อ็อกซิเจน Elemental Analysis (CHN Analysis) โดยการใช้บริการจากศูนย์เครื่องมือวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- 1.12 เครื่องปั๊มสุญญากาศสมรรถนะสูง ระบบน้ำมันหล่อลื่น
- 1.13 การทำ รีโซลูชัน(Resolution) และออฟดิชิฟ(Optishift) ด้วยเครื่อง ^1H -NMR (500 MHz) โดยการใช้บริการจากศูนย์เครื่องมือวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ เครื่อง ^1H -NMR (400 MHz) ณ.สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์

2. สารเคมี

- 2.1 ตัวทำละลายชนิดต่างๆ hexane, dichloromethane, ethylacetate, chloroform, ethanol, tetrahydrofuran (THF), benzene, acetone
- 2.2 Cyclohexanone
- 2.3 น้ำแข็งแห้ง
- 2.4 Diisopropylamine
- 2.5 Ethyl chloroformate
- 2.6 n-Butyl lithium
- 2.7 ตัวดูดซับชนิด Silica gel และ Celite สำหรับ plate และ column
- 2.8 แมกนีเซียมซัลเฟต (MgSO_4)
- 2.9 Para-toluenesulfonic acid (p-TsOH)

- 2.10 Allyl bromide
- 2.11 N,N,N',N',N'',N''-hexamethylphosphotriamide (HMPA)
- 2.12 N,N,N',N'-tetramethyl-ethylenediamine (TMEDA)
- 2.13 โซเดียมโบโรไฮไดรด์[Sodium borohydride (NaBH_4)]
- 2.14 ตัวทำละลายที่ปราศจาก โปรตอน Deuteriochloroform (CDCl_3) และ Carbon tetrachloride (CCl_4)
- 2.15 Pyridine chlorochromate (PCC)
- 2.16 Optishift reagent Tris[3-(trifluoromethylhydroxymethylene)-d-camforato]europium(III)
- 2.17 Calcium hydride (CaH_2)
- 2.18 ethyl chloroformate
- 2.19 benzophenone
- 2.20 NH_4Cl
- 2.21 กรดเกลือ

3. วิธีการทดลอง

3.1 การเตรียมสารละลายเบส Lithium diisopropylamide (LDA)

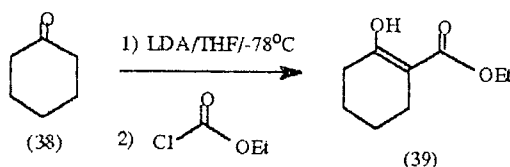
เตรียม ขวดก้นกลม(round-bottom flask) แบบ ควิก ฟิต(quick fit) ขนาด 100 มล. ที่อบแห้งขณะร้อนโดยอบพร้อมกับแท่งแม่เหล็กสำหรับกวนหรือคน(magnetic bar) ปราศจากความชื้นที่ อุณหภูมิ 110-120°C เป็นเวลานานไม่น้อยกว่า 1 ชม. ปิดด้วยสตัดอปค็อกค์(Three ways stopcock) แบบสามทาง และทางออกด้านบนปิดทับด้วย ยาง(septum cap) นำปลายด้านหนึ่งไปต่อเข้ากับปั๊มสุญญากาศ ปั๊มหรือสูบลำอากาศและความชื้นออก ปิดทับรอยต่อทุกจุดด้วย พาราฟิล์มจนกระทั่งชุดเครื่องมือ(เครื่องแก้วชุดสังเคราะห์)เย็นลงจนถึงอุณหภูมิห้อง ปิดสตัดอปค็อกค์ แบบสามทางไปทางด้านที่ให้อากาศไนโตรเจนไหลเข้าสู่ชุดดังกล่าว(เพื่อให้ชุดเครื่องมือสังเคราะห์นี้อยู่ภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน) ดูดสารละลาย THF ที่แห้งสนิทปราศจากความชื้น[กลั่นเหนือโลหะโซเดียม และมี เบนโซฟีโนนเป็นอินดิเคเตอร์; Na/benzophenone; ถ้าปราศจากความชื้นจะปรากฏเป็นสี น้ำเงินเข้ม]จำนวน 30 มล. จัดลงในของผสมนี้อย่างช้าๆ จากนั้นนำของผสมนี้เข้าอุณหภูมิขึ้นไปที่ อุณหภูมิ 0°C .(น้ำแข็ง)เป็นเวลานานครึ่งชั่วโมง (ก่อนนำไปใช้ทุกครั้ง)

3.2 การเตรียม Dry TMEDA หรือสารตั้งต้นอื่นๆในขั้นตอนที่ปราศจากความชื้น

นำ TMEDA หรือสารตั้งต้น(ที่ต้องการกำจัดความชื้น) มา รี-ฟลักซ์ กับ CaH_2 ปิดทับด้วยชุดป้องกันความชื้น[gaurd-tube(fill with dry Silica gel or CaH_2)] เป็นเวลานาน 2 ชม.กลั่นแล้วเก็บในขวดก้นกลมใบใหม่ที่อบแห้งปราศจากความชื้น ปิดปากขวดด้วย ยาง(septum cap) นำไปสูบล

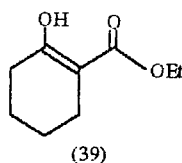
หรือป้อนอากาศเหนือขวดกันกลมหักแล้วไล่ด้วยก๊าซไนโตรเจนลงไปแทนที่ เวลาจะใช้จะดูดออกด้วยเข็มฉีดยาภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจนทุกครั้ง

3.3 เตรียม Ethyl-(cyclohexen-2-ol)-1-yl-formate(39)



ดูด cyclohexanone(38) จำนวน 10 มล. (0.096 โมล) ลงไปในสารละลายเบส LDA (0.10 โมล คือ LDA ใน THF จำนวน 90 มล. ที่เตรียมไว้ตามข้อ 3.1) ที่อุณหภูมิ -78°C นำของผสมนี้เข้าอุณหภูมิขึ้นไปที่ อุณหภูมิ 0°C คนของผสมตลอดเวลาด้วย เครื่องสำหรับคนที่ควบคุมด้วยระบบแม่เหล็ก(magnetic stirrer)เพื่อให้ไซโคลเฮกซانون(cyclohexanone) เปลี่ยนไปเป็น อีโนเลต คาร์แบนไอออน(enolate carbanion)มากที่สุดนำของผสมนี้ให้เย็นที่ อุณหภูมิ -78°C . อีกครั้งแล้วฉีด ethyl chloroformate จำนวน 11.06 มล. (0.12 โมล) ลงไปในของผสมนี้ ณ. อุณหภูมิดังกล่าว จากนั้นเราของผสมสุดท้ายนี้ขึ้นไปที่อุณหภูมิ 0°C เป็นเวลา 1 ชม. แล้วเราขึ้นไปที่อุณหภูมิห้องทิ้งไว้ในบรรยากาศของก๊าซไนโตรเจนตลอดหนึ่งคืน

หยุดปฏิกิริยาทั้งหมดด้วยสารละลายที่อิ่มตัวด้วย NH_4Cl ณ. อุณหภูมิ 0°C . สะกัดของผสมนี้ด้วยตัวทำละลาย dichloromethane หลาย ๆ ครั้งแยกด้วยกรวยแยกนำสารละลาย dichloromethane มาเติมตัวดูดความชื้น แมกนีเซียมซัลเฟต (MgSO_4) กรอง นำของผสมไประเหยด้วยเครื่องกลั่นระเหยแบบลดความดันนำของเหลวที่เหลือ(ผลิตภัณฑ์) ไปกลั่นภายใต้ ระบบ สูญญากาศ แบบ เป้า-ทุ-เป้า(bulb-to-bulb) ได้ของเหลวสีเหลืองอ่อน Ethyl-(cyclohexen-2-ol)-1-yl-formate(39) จำนวน 10.47 กรัม (64%)



IR(neat) 3200, 1740, 1720, 1650, 1400, 1365, 1180 cm^{-1} .

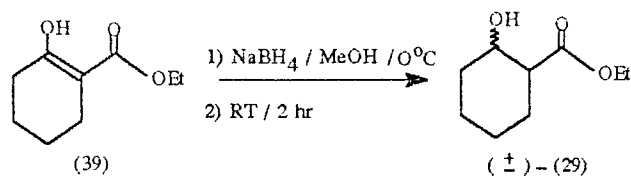
NMR(CCl_4) δ = 1.26, t(J=7Hz), 3H, Me

1.46-2.5, m, 8H,

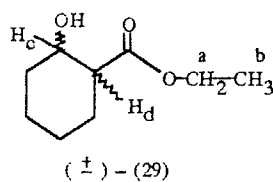
4.15, q (J=7Hz), 2H, Ha

12.15, s, 1H, OH(disappeared with D_2O)

3.4 เตรียม (±)-Ethyl-2-hydroxy cyclohexanecarboxylate (29)



ละลาย Ethyl-(cyclohexen-2-ol)-1-yl-formate(39) จำนวน 10.0 กรัม (58.75 มล.โมล.) ในเมธิลแอลกอฮอล์จำนวน 20 มล.ค่อยๆเติมลงในของผสมระหว่าง โซเดียมโบโรไฮไดรด์ (NaBH_4) 2.5 กรัม (65 มล.โมล). ในเมธิลแอลกอฮอล์ 20 มล.และ THF จำนวน 10 มล. ที่แช่ไว้ที่ อุณหภูมิ 0°C อย่างช้าๆ คนอย่างต่อเนื่องด้วย เครื่องสำหรับคนที่ควบคุมด้วยระบบแม่เหล็ก ที่ อุณหภูมิ 0°C เสร็จอุณหภูมิขึ้นไปที่อุณหภูมิห้อง 2 ชม. หยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลายกรดเกลือ เจือจาง 1 M จำนวน 5 มล.อาจใช้มากกว่านี้ได้ถ้าจำเป็นสังเกตได้จากเมื่อเติมสารละลายกรดเกลือแล้วไม่เกิด ฟองก๊าซไฮโดรเจน สะกัดของผสมนี้ด้วยตัวทำละลาย dichloromethane จำนวน 20-25 มล.หลายๆ ครั้งเติมสารดูด ความชื้น แมกนีเซียมซัลเฟต (MgSO_4) กรอง นำของผสมไประเหยด้วยเครื่องกลั่น ระเหยแบบลดความดันนำของเหลวที่เหลือนำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วย คลอลัมโครมาโตกราฟที่มีตัวดูดซับ เป็นซิลิกา-เจล(silica gel) และตัวชะเป็นของผสม 5% ($\text{EtOAc}:\text{Hexane}$) ได้ของเหลวสีเหลืองอ่อน นำ มากลับเข้าแบบลดความดัน ได้ของเหลวไร้สีของ(±)-Ethyl-2-hydroxy cyclohexane carboxylate (29) 8.6 กรัม (85 %, 49.93 มล.โมล)



IR(neat) 3450, 2498, 1730, 1470, 1180, 1120, cm^{-1}

NMR(CCl_4) δ = 1.11-2.02, m, 8H,

1.28, t, (J = 7 Hz), 3H, H_c

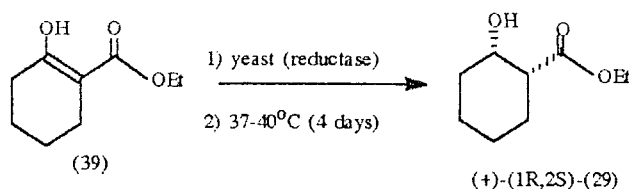
2.29-2.58, m, 1H, H_d .

3.19, s, 1H, OH (disappeared with D_2O).

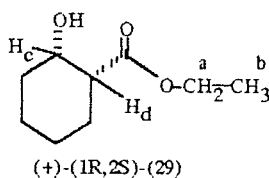
4.14, m, (J = 7 Hz), 1H, H_b

4.16, q, (J = 7 Hz), 2H, H_a

3.5 เตรียม (+)-(1R,2S)-cis-Ethyl-2-hydroxy cyclohexanecarboxylate (29)

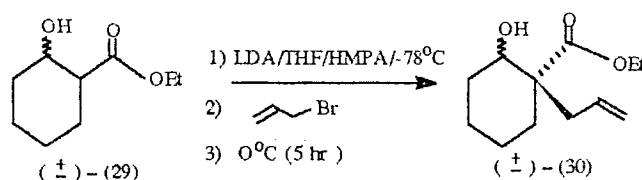


ละลายน้ำตาลซูโครส จำนวน 500 กรัม ในน้ำกลั่นที่ต้มจนเดือดปริมาตร 1 ลิตร ที่อุณหภูมิประมาณ 37-40°C เติมน้ำยีสต์ขนมปัง 200 กรัมลงไปคนอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอ ปิดด้วยสำลีที่ผ่านการฆ่าเชื้อแล้วหุ้มทับด้วยกระดาษ อลูมิเนียมฟรอยด์อย่างหลวมๆ เมื่อเกิดฟองจากการทำงานของยีสต์ เปิดส่วนที่ ปิด ออกค่อยๆ เติมน้ำ Ethyl-(cyclohexen-2-ol)-1-yl-formate (39) จำนวน 10.0 กรัม (58.75 มล.โมล.) ลงไปช้าๆ ปิดด้วยสำลีและกระดาษฟรอยด์ชุดเดิม คนต่อเนื่องทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 48 ชม. ค่อยๆ เติมน้ำตาลละลาย ซูโครสที่ต้มไว้และทิ้งไว้ให้เย็นแล้วจำนวนเท่าเดิม ปิดด้วยสำลีและกระดาษฟรอยด์ใหม่ที่ผ่านการฆ่าเชื้อแล้ว เช่นเดียวกันคนคนทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 48 ชม. เติมน้ำซิลิกา [Celite (80 กรัม)] ลงไป กรองผ่าน ซินเตอร์-กลาส-ฟิลเตอร์ [Sintered glass filter (G4 12cm)] เติมน้ำตาลละลายเกลือแกงที่ต้มตัวลงไปจำนวน 500 มล. สะกัดด้วย EtOAc หลายๆ ครั้ง ถ้าสารละลาย ยังเป็น อิมัลชันอาจเติม เมธิลแอลกอฮอล์ลงไปในขบวนการสะกัดด้วย เติมน้ำกรด ความเข้มข้นแก๊สซีเมนต์ซัลเฟต (MgSO₄) กรองน้ำไประเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ นำของเหลวที่เหลือนำมา ทำให้บริสุทธิ์ด้วย คลอลัมโครมาโตกราฟีที่มีตัวดูดซับเป็นซิลิกา-เจล (silica gel) และตัวชะเป็นของผสม 5% (EtOAc:Hexane) ได้ของเหลวสีเหลืองอ่อน นำมากลั่นซ้ำแบบลดความดัน ได้ของเหลวไร้สีของ (+)-(1R,2S)-cis-Ethyl-2-hydroxy cyclohexane carboxylate (29) 3.73 กรัม (37%, 21.65 มล.โมล)



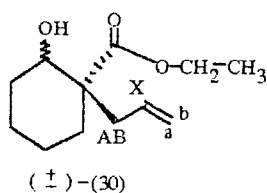
IR(neat)	3450, 2498, 1730, 1470, 1180, 1120, cm ⁻¹
NMR(CCl ₄)	δ = 1.11-2.02, m, 8H, 1.28, t, (J = 7 Hz), 3H, H _c 2.29-2.58, m, 1H, H _d 3.19, s, 1H, OH, (disappeared with D ₂ O) 4.14, q, (J = 7 Hz), 1H, H _b 4.16, q, (J = 7 Hz), 2H, H _a

3.6 การศึกษาโมเดลการเตรียม (±)-Ethyl-1-(2-propenyl)-2-hydroxycyclohexane carboxylate(30)จากสาร(±)-Ethyl- 2-hydroxy-cyclohexanecarboxylate (29)



จัดสารละลาย (±)-Ethyl-2-hydroxy-cyclohexanecarboxylate(29) 8 กรัม (46.44 มล.โมล)ลงในสารละลายเบส LDA (97 มล.โมล คือ LDA 97 มล.โมล ใน THF 50 มล)ที่อุณหภูมิ -78°C นำของผสมนี้เข้าอุณหภูมิขึ้นไปที่ อุณหภูมิ 0°C คนของผสมตลอดเวลาด้วย เครื่องสำหรับคนที่ควบคุมด้วยระบบแม่เหล็ก เป็นเวลา 1 ชม. (เพื่อให้ (±)-Ethyl-2-hydroxy cyclohexanecarboxylate(29) เปลี่ยนไปเป็น อีโนเลต คาร์แบนไอออน(enolate carbanion) มากที่สุด)ทำของผสม นี้ให้เย็นที่ อุณหภูมิ -78°C.อีกครั้งแล้วฉีด allyl bromide จำนวน 10 มล.(มากเกินไป) และตามด้วย HMPA จำนวน 5 มล.ลงไปของผสมนี้ ณ.อุณหภูมิดังกล่าว จากนั้นเราของผสมสุดท้ายนี้ขึ้นไปที่อุณหภูมิ 0°C เป็นเวลา 2 ชม. แล้วเราขึ้นไปที่อุณหภูมิห้องทิ้งไว้ในบรรยากาศของก๊าซไนโตรเจนตลอดเป็น เวลา 5 ชม.

หยุดปฏิกิริยาทั้งหมดด้วยสารละลายที่อิ่มตัว NH_4Cl ณ.อุณหภูมิ 0°C.สกัดของผสมนี้ด้วยตัวทำละลาย dichloromethane หลายๆครั้งแยกด้วยกรวยแยกนำสารละลาย dichloromethane มาเติมตัวดูดความชื้น แมกนีเซียมซัลเฟต (MgSO_4) กรอง นำของผสมไประเหยด้วยเครื่องกลั่นระเหยแบบลดความดันนำของเหลวที่เหลือ(ผลิตภัณฑ์)ไปแยกด้วย คลอลัมโครมาโตกราฟี ที่มีตัวดูดซับเป็น ซิลิกา-เจล(silica gel)และตัวชะเป็นของผสม 5% ของ EtOAc:Hexane ได้ของเหลวสีเหลืองอ่อน นำมากลั่นซ้ำแบบลดความดัน ได้ของเหลวไร้สีของ (±)-Ethyl-1-(2-propenyl)-2-hydroxy cyclohexane carboxylate(30)หนัก 7.8 กรัม (80 %,36.79 มล.โมล)



Anal.Cal.	%C = 67.90,	%H = 9.50
Found	%C = 67.53,	%H = 9.7
IR(neat)	3510, 3100 ,2955, 2870, 1730, 1640, 1380, 1075, 1045, cm^{-1}	
NMR(CCl_4)	δ = ,1.28, t,(J = 7 Hz, 3H, Me)	
	1.28-1.95, m ,(10H,),	
	3.34, br,1H, OH,(disappeared with D_2O)	

4.15, q, 1H, ($J = 7$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$)

4.77-5.27, ABX system, ($J_{AB} = 14$ Hz, $J_{AX} = 8$ Hz, $J_{BX} = 6$ Hz)

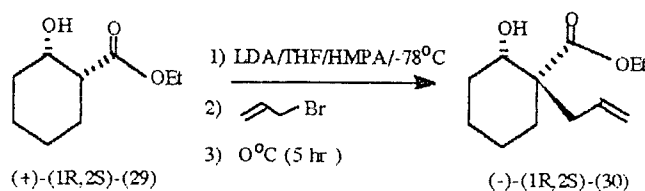
, 3H, H_A , H_B , H_X

5.37-6.17, ABX system, ($J_{AB} = 2$ Hz, $J_{AX} = 14$ Hz, $J_{BX} = 6$ Hz)

2H, H_a , and H_b ,

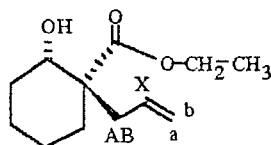
MS m/z (% relative intensity) 212(M^+ , 21.3%), 194(11%), 184 (17.7%), 179(5%), 149(20%), 141(100%), 121(63%), 113(95%), 79(90%), 67(94%), 55(70%)

3.7 การเตรียม (-)-(1R,2S)-Ethyl-1-(2-propenyl)-2-hydroxy cyclohexane carboxylate(30)จากสาร(+)-(1R,2S)cis-Ethyl-2-hydroxycyclohexane carboxylate (29)



ฉีดสารละลาย (+)-(1R,2S)-cis-Ethyl-2-hydroxy cyclohexanecarboxylate (29) 5 กรัม (29.03 มล.โมล)ลงในสารละลายเบส LDA (72 มล.โมล คือ LDA 72 มล.โมล ใน THF 35 มล.)ที่อุณหภูมิ -78°C นำของผสมนี้เข้าอุณหภูมิขึ้นไปที่ อุณหภูมิ 0°C คนของผสมตลอดเวลาด้วยเครื่องสำหรับคนที่ควบคุมด้วยระบบแม่เหล็ก เป็นเวลา 1 ชม. (เพื่อให้ (+)-(1R,2S)-cis-Ethyl- 2-hydroxy cyclohexanecarboxylate (29) เปลี่ยนไปเป็นอีโนเลต คาร์แบนอีออน(enolate carbanion) มากที่สุด)ทำของผสมนี้ให้เย็นที่ อุณหภูมิ -78°C.อีกครั้งแล้วฉีด allylbromide จำนวน 9 มล.(มากเกินไป) และตามด้วย HMPA จำนวน 5 มล.ลงไปของผสมนี้ ณ.อุณหภูมิดังกล่าว จากนั้นนำของผสมสุดท้ายนี้ขึ้นมาที่อุณหภูมิ 0°C เป็นเวลา 2 ชม. แล้วเราขึ้นมาที่อุณหภูมิห้องทิ้งไว้ในบรรยากาศของก๊าซไนโตรเจนตลอดเป็นเวลา 5 ชม.

หยุดปฏิกิริยาทั้งหมดด้วยสารละลายที่อิ่มตัว NH_4Cl ณ.อุณหภูมิ 0°C.สกัดของผสมนี้ด้วยตัวทำละลาย dichloromethane หลายๆครั้งแยกด้วยกรวยแยกนำสารละลายdichloromethane มาเติมตัวดูดความชื้น แมกนีเซียมซัลเฟต (MgSO_4) กรอง นำของผสมไประเหยด้วยเครื่องกลั่นระเหยแบบลดความดันนำของเหลวที่เหลือ(ผลิตภัณฑ์)ไปแยกด้วย คลอลัมโครมาโตกราฟีที่มีตัวดูดซับเป็นซิลิกา-เจล(silica gel) และตัวชะเป็นของผสม 5% ของ EtOAc:Hexane ได้ของเหลวสีเหลืองอ่อน นำมากลั่นซ้ำแบบลดความดัน ได้ของเหลวไร้สีของ (-)-(1R,2S)-Ethyl-1-(2-propenyl)-2-hydroxy cyclohexanecarboxylate(30)หนัก 5.3 กรัม (86%,25.1 มล.โมล)

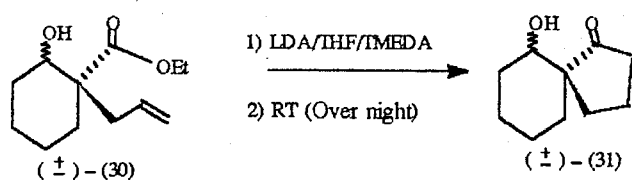


(-)-(1R,2S)-(30)

Anal.Cal.	%C = 67.90,	%H = 9.50
Found	%C = 67.65,	%H = 9.40
IR(neat)	3510, 3110, 2955, 2870, 1730, 1640, 1380, 1075, 1045, 1035, cm^{-1}	
NMR(CCl_4)	δ = 1.28, t, (J = 7 Hz, 3H, Me)	
	1.28-1.95, m, (10H)	
	3.34, br, 1H, OH, (disappeared with D_2O)	
	4.15, q, 1H, (J = 7 Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$)	
	4.77-5.27, ABX system, (J _{AB} = 14Hz, J _{AX} = 8 Hz, J _{BX} = 6Hz), 3H, H _A , H _B , H _X	
	5.37-6.17, ABX system, (J _{AB} = 2Hz, J _{AX} = 14 Hz, J _{BX} = 6Hz), 2H, H _a , and H _b	
MS m/z(% relative intensity)	212(M ⁺ , 5.19%), 194(3.45%), 184(14.74%), 179(1.5%), 149(10.19%), 141(84.29%), 121(39.42%), 113(93.91%), 95(93.11%), 79(78.12%), 67(100%), 55(74.60%)	

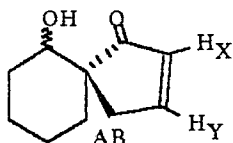
3.8 การศึกษาโมเดลการปิดวงแหวน (±)-6-Hydroxy-spiro[4.5]dec-2-ene-1-one

(31)



เตรียมสารละลายเบส LDA(98.04 มล.โมล)ในตัวทำละลาย THF จำนวน 85 มล. จืด สารละลาย(±)-Ethyl-1-(2-propenyl)-2-hydroxy cyclohexanecarboxylate(30)หนัก 6.3 กรัม (29.7 มล.โมล)ในตัวทำละลาย THF จำนวน 10 มล.ที่ อุณหภูมิ -78°C.นำของผสมนี้คนอย่างต่อเนื่องและเฝ้า อุณหภูมิขึ้นไปที่อุณหภูมิห้องให้ปฏิกิริยาเป็นไปอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 8-9 ชม. นำของผสมนี้ให้เย็นที่ อุณหภูมิ 0°C.อีกครั้งเพื่อป้องกันความร้อนที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการหยุดปฏิกิริยาด้วยหยุดปฏิกิริยา ทั้งหมดด้วยสารละลายที่อิ่มตัว NH_4Cl ณ.อุณหภูมิ 0°C.สะกัดของผสมนี้ด้วยตัวทำละลาย

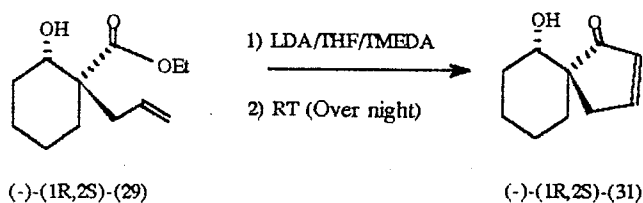
dichloromethane หลายๆ ครั้งแยกด้วยกรวยแยกนำสารละลาย dichloromethane ล้างชั้น dichloromethane หลายๆ ครั้งด้วยน้ำและสารละลายอิมิดของเกลือแกง ไซเก็บชั้น dichloromethane นำมาเติมตัวดูดความชื้น แมกนีเซียมซัลเฟต (MgSO_4) กรองตัวดูดความชื้น แมกนีเซียมซัลเฟต (MgSO_4) ออก นำของผสมในชั้น dichloromethane ไประเหยด้วยเครื่องกลั่นระเหยแบบลดความดัน นำของเหลวที่เหลือ(ผลิตภัณฑ์)ไปแยกด้วย คลอลัมโครมาโตกราฟีที่มีตัวดูดซับเป็น (silica gel) และ ตัวชะเป็นของผสม 40% ของ EtOAc:Hexane ได้ของเหลวสีเหลืองอ่อน นำมากลั่นซ้ำแบบลดความดัน ได้ของเหลวไร้สีของ (±)-6-Hydroxy spiro[4.5]dec-2-ene-1-one (31)หนัก 3.2 กรัม (64.9%, 19.27 มล.โมล, จะของแข็ง-ของเหลว เมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4°C)



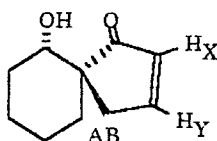
(±) - (31)

Anal.Cal.	%C = 72.26,	%H = 8.49
Found	%C = 72.64,	%H = 8.53
IR(CHCl_3)	3470, 3010, 2865, 1690, 1595, 1455, 1440, 1360, 1170, 1095, 980 cm^{-1}	
NMR(CDCl_3)	δ = 0.83-2.30, m, 9H,	
	2.50, 2.60, dt, 2H, (J = 2.5 Hz, 1H, H_{AB})	
	3.63, br, 1H, ($-\text{CH}-\text{OH}$)	
	4.05, (1H, br, ($-\text{CH}_2-\text{OH}$), disappeared with D_2O)	
	6.15, dt, (J = 6Hz, J = 2.5 Hz,), 1H, H_X	
	7.73, dt, (J = 6Hz, J = 2.5 Hz,), 1H, H_Y	
MS m/z(% relative intensity)	166(M^+ , 10.3%), 148(21.4%), 133(7.4%), 120(9.2%), 111(10.5%), 107(7.2%), 95(100%), 82(26.9%), 79(14.6%), 77(15.8%), 67(27.06%), 65(13.42%), 55(22.0%)	

3.9 การเตรียม (-)-(1R,2S)-6-Hydroxy spiro[4.5]dec-2-ene-1-one (31)



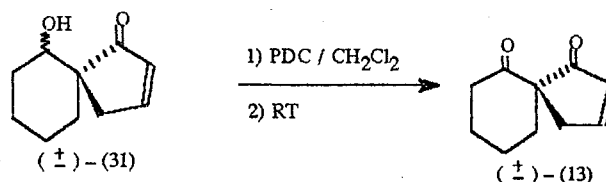
เตรียมสารละลายเบส LDA(32 มล.โมล)ในตัวทำละลาย THF จำนวน 25 มล. จีดสารละลาย (-)-(1R,2S)-Ethyl-1-(2-propenyl)-2-hydroxy cyclohexanecarboxylate(30)หนัก 2.1กรัม (9.95 มล.โมล)ในตัวทำละลาย THF จำนวน 30 มล.ที่อุณหภูมิ -78°C.นำของผสมนี้คนอย่างต่อเนื่อง และเร้าอุณหภูมิขึ้นไปที่อุณหภูมิห้องให้ ปฏิกิริยาเป็นไปอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 8-9 ชม. นำของผสมนี้ให้เย็นที่ อุณหภูมิ 0°C.อีกครั้งเพื่อป้องกันความร้อนที่อาจเกิดขึ้นระหว่างทำการหยุดปฏิกิริยาด้วยหยุดปฏิกิริยาทั้งหมดด้วยสารละลายที่อิ่มตัว NH₄Cl ณ.อุณหภูมิ 0°C.สกัดของผสมนี้ด้วยตัวทำละลาย dichloromethane หลายๆครั้งแยกด้วยกรวยแยกน้ำสาร ละลาย dichloromethane ล้างชั้น dichloromethane หลายๆครั้งด้วยน้ำและสารละลายอิ่มตัวของเกลือแกง โซเก็บชั้น dichloromethane นำมาเติมตัวดูดความชื้น แมกนีเซียมซัลเฟต (MgSO₄) กรองตัวดูดความชื้น แมกนีเซียมซัลเฟต (MgSO₄)ออก นำของผสมในชั้น dichloromethane ไประเหยด้วยเครื่องกลั่นระเหยแบบลดความดันนำของเหลวที่เหลือ(ผลิตภัณฑ์)ไปแยกด้วย คลอลัมโครมาโตกราฟที่มีตัวดูดซับเป็นซิลิกา-เจล (silica gel) และตัวชะเป็นของผสม 40% ของ EtOAc:Hexane ได้ของเหลวสีเหลืองอ่อน นำมากลั่นซ้ำแบบลดความดัน ได้ของเหลวไร้สีของ(-)-(1R,2S)-6-Hydroxyspiro[4.5]dec-2-ene-1-one (31)หนัก 1.01 กรัม (67%, 6.07 มล.โมล, จะของแข็ง-ของเหลว เมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4°C)



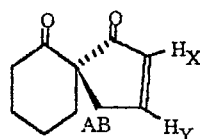
(-)-(1R,2S)-(31)

Anal.Cal.	%C = 72.26,	%H = 8.49
Found	%C = 72.44,	%H = 8.73
IR(CHCl ₃)	3470, 3010, 2865, 1690, 1595, 1455, 1440, 1360, 1170, 1095, 980 cm ⁻¹	
NMR(CDCl ₃)	δ = ,0.83-2.30, m, 9H, 2.50, 2.60, dt, 2H, (J = 2.5 Hz, 1H, H _{AB}) 3.63, br, 1H, (-CH-OH) 4.05, (1H, br, (-CH ₂ -OH, disappeared with D ₂ O) 6.15, dt, (J = 6Hz, J = 2.5 Hz,), 1H, H _X 7.73, dt, (J = 6Hz, J = 2.5 Hz,), 1H, H _Y	
MS m/z(% relative intensity)	166(M ⁺ , 6.92%), 148(18.93%), 133(6.06%), 120(8.59%), 111(10.05%), 107(10.10%), 95(100%), 82(24.73%), 79(22.95%), 77(17.78%), 67(27.06%), 65(13.42%), 55(27.45%)	

3.10 (-)-(S)-Spiro[4.5]dec-2-ene-1,6-dione (13) ที่สังเคราะห์มาจาก (±)
-6-Hydroxy spiro[4.5]dec-2-ene-1-one (31)



ละลาย (±)-6-Hydroxy spiro[4.5]dec-2-ene-1-one (31) จำนวน 2.5 กรัม (15.01 มล.โมล) ในตัวทำละลาย dichloromethane จำนวน 15 มล. ค่อยๆ หยดลงไปในการละลาย chlorochromate (PCC) จำนวน 5.59 กรัม (25.83 มล.โมล) ที่ละลายอยู่ใน dichloromethane จำนวน 15 มล. เช่นเดียวกันซึ่งทำให้เย็นที่อุณหภูมิ 0°C และคนอยู่ตลอดเวลา เมื่อหยุดเรียบร้อยแล้ว นำของผสมนี้เข้าอุณหภูมิขึ้นไปที่อุณหภูมิห้องให้ปฏิกิริยาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 8-9 ชม. นำของผสมนี้กรองผ่านคอลัมน์ขนาดเล็กโดยใช้ ซีลิต (Celite) เป็นตัวดูดซับ ของผสมนี้ด้วย dichloromethane หลายๆ ครั้ง นำส่วนที่กรองได้ไประเหยด้วยเครื่องกลั่นระเหยแบบลดความดัน นำของเหลวที่เหลือ (ผลิตภัณฑ์) ไปแยกด้วย thin layer chromatography ที่มีตัวดูดซับเป็นซิลิกา-เจล (silica gel) และตัวชะเป็นของผสม 40% ของ EtOAc:Hexane ได้ของเหลวสีเหลืองอ่อน นำมากลั่นซ้ำแบบลดความดัน ได้ของเหลวไร้สีของ (-)-Spiro[4.5]dec-2-ene-1,6-dione (13) น้หนัก 1.16 กรัม (47%, 7.08 มล.โมล)



Anal. Cal. %C = 73.17, %H = 7.92

Found %C = 72.93, %H = 7.64

IR (neat) 2925, 2850, 1720, 1690, 1345, 1455, 1310, 1165, 925 cm^{-1} .

NMR (60 MHz, CCl_4) δ = 1.25-3.15, m, 9H,

3.53, dt, (J = 18 Hz, J = 2.5 Hz,) 1H, H_A

5.92, dt, (J = 6 Hz, J = 2.5 Hz,) 1H, H_Y

7.63, dt, (J = 6 Hz, J = 2.5 Hz,) 1H, H_X

MS m/z (% relative intensity) 164 (M^+ , 33.38%), 136 (100%), 108 (72.22%), 94 (17.14%),

80 (20.05%), 65 (12.09%), 41 (19.02%),

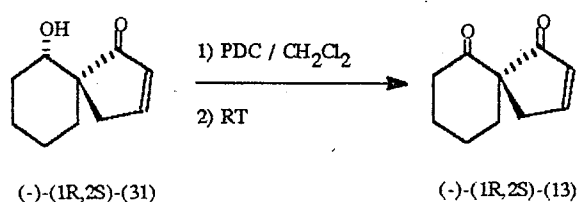
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 1.61-1.86, m, 3H.

2.06-2.17, m, 2H.

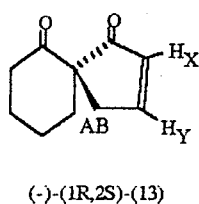
2.23, dt, (J = 19.2 Hz, J = 2.4 Hz,) 1H, H_A or H_B

2.28-2.39, m, 1H, H_S or H_T
 2.45, ddt, [two sets of double triplets ($J = 14\text{Hz}$, $J = 3.6\text{Hz}$, $J = 1.2\text{Hz}$)] 1H, H_N or H_M
 2.89, ddd, ($J = 14.4\text{Hz}$, $J = 12.1\text{Hz}$, $J = 6\text{Hz}$) 1H, H_M or H_N
 3.62, dt, ($J = 19.2\text{Hz}$, $J = 2.4\text{Hz}$, $J = 6\text{Hz}$) 1H, H_A or H_B
 5.95, dt, ($J = 5.9\text{Hz}$, $J = 2.4\text{Hz}$) 1H, H_Y
 7.68, dt, ($J = 5.9\text{Hz}$, $J = 2.1\text{Hz}$) 1H, H_X

3.11 (-)-(S)-Spiro[4.5]dec-2-ene-1,6-dione(13)ที่สังเคราะห์มาจาก(-)-(1R,2S)-6-Hydroxy-spiro[4.5]dec-2-ene-1-one (31)



ละลาย(-)-(1R,2S)-6-Hydroxy-spiro[4.5]dec-2-ene-1-one(31)จำนวน 0.79 กรัม (4.75 มล.โมล)ในตัวทำละลาย dichloromethane จำนวน 5 มล. ค่อยๆหยดลงไปในส่วนละลาย pyridinium chlorochromate (PCC) จำนวน 1.77 กรัม (8.175 มล.โมล)ที่ละลายอยู่ใน dichloromethane จำนวน 5 มล.เช่นเดียวกันซึ่งทำให้เย็นที่อุณหภูมิ 0°C และคนอยู่ตลอดเวลา เมื่อหยดเรียบร้อยแล้ว.นำของผสมนี้เข้าอุณหภูมิขึ้นไปที่อุณหภูมิห้องให้ปฏิกิริยาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 8-9 ชม. นำของผสมนี้กรองผ่านคอลัมน์ขนาดเล็กโดยใช้ซีลิต์(Celite) เป็นตัวดูดซับ ชะของผสมนี้ด้วย dichloromethane หลายๆครั้งนำส่วนที่กรองได้ไประเหยด้วยเครื่องกลั่นระเหยแบบลดความดันนำของเหลวที่เหลือ(ผลิตภัณฑ์)ไปแยกด้วย ทินเลเยอร์โครมาโตกราฟที่มีตัวดูดซับเป็นซิลิกา-เจล (silica gel) และตัวชะเป็นของผสม 40% ของ EtOAc:Hexane ได้ของเหลวสีเหลืองอ่อน นำมากลั่นซ้ำแบบลดความดัน ได้ของเหลวไร้สีของ(-)-(S)-Spiro[4.5]dec-2-ene-1,6-dione (13)หนัก 0.366 กรัม (46%, 2.24 มล.โมล)



Anal.Cal.	%C = 73.17,	%H = 7.92
Found	%C = 73.03,	%H = 7.75
IR(neat)	2925,2850,1720,1690,1345,1455,1310,1165,925 cm^{-1} .	

NMR(60MHz,CCl₄) δ = 1.25-3.15, m, 9H,

3.53, dt, (J = 18Hz, J = 2.5Hz,) 1H, H_A

5.92, dt, (J = 6Hz, J = 2.5Hz,) 1H, H_Y

7.63, dt, (J = 6Hz, J = 2.5 Hz,) 1H, H_X

MS m/z(% relative intensity) 164(M⁺, 29.2%), 136(100%), 108(65.4%),

94(20.3%), 80(32.52%), 65(14.12%), 41(20.16%),

¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ = 1.61-1.86, m, 3H.

2.06-2.17, m, 2H.

2.23, dt, (J = 19.2Hz, J = 2.4Hz,) 1H, H_A or H_B

2.28-2.39, m, 1H, H_S or H_T

2.45, ddt, [two sets of double triplets(J = 14Hz, J = 3.6Hz,
J = 1.2Hz)] 1H, H_N or H_M

2.89, ddd, (J = 14.4Hz, J = 12.1Hz, J = 6Hz) 1H, H_M or H_N

3.62, dt, (J = 19.2Hz, J = 2.4Hz, J = 6Hz) 1H, H_A or H_B

5.95, dt, (J = 5.9Hz, J = 2.4Hz,) 1H, H_Y

7.68, dt, (J = 5.9Hz, J = 2.1Hz,) 1H, H_X

บทที่ 4

ผลการทดลองและวิจารณ์

4.1-4.2 การเตรียมสารละลายเบส Litium diisopropylamine(LDA)และ Dry TMEDAหรือสารตั้งต้นอื่นๆในขั้นตอนที่ปราศจากความชื้น

การเตรียมสารละลายมาตรฐานเบส LDA ที่ใช้ในการทดลองทุกขั้นตอนจะมีวิธีการเตรียมดังได้แสดงไว้ เหมือน กัน แต่ปริมาณการใช้แต่ละครั้งจะใช้จะแตกต่างกันสุดแล้วแต่สภาพการใช้งานจริง การเตรียมทุกขั้นตอนต้องกระทำภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจนที่ปราศจากความชื้น เนื่องจากปฏิกิริยาที่ต้องใช้เบส LDA นี้มักจะเกี่ยวข้องกับการดึง โปรตอนจาก แอคทีฟโปรตอน(α -H of carbonyl ester & allylic-H) เพื่อให้เกิด คาร์โบ-แอนไอออน(carbocation or carbanion) ซึ่งเป็นขั้นตอนที่สำคัญในการต่อ พันธะระหว่าง คาร์บอน-คาร์บอน ปฏิกิริยาการเกิด คาร์โบแอนไอออน นี้ไวต่อความชื้นแม้เพียงเล็กน้อยปฏิกิริยาไม่สามารถดำเนินไปได้ทันที ดังนั้นตัวทำละลาย THF ที่ใช้จึงต้องดูว่าแห้งปราศจากความชื้น(โดยสังเกตจาก อินดิเคเตอร์ Na/ benzophenoneที่มีสีน้ำเงินตลอดเวลา)การทดลองจึงต้องระมัดระวังทุกขั้นตอน การเตรียมสารตั้งต้นจึงมักจะกระทำในภาวะที่แห้งเช่นเดียวกันเพื่อให้แน่ใจว่า ปฏิกิริยาแต่ละขั้นตอนนั้นสามารถสรุปว่า เป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นหรือไม่นั้นเป็นเพราะปฏิกิริยาเองไม่ใช่เป็นผลมาจากเทคนิคการทดลองที่ผิดพลาด ดังนั้นถ้าสารละลายมาตรฐานเบส LDA นี้เกิดลักษณะที่ผิดปกติเรามากจะเลือกการทำลายทิ้งโดยเริ่มต้นใหม่อยู่เสมอๆ

4.3 การเตรียม Ethyl-(cyclohexen-2-ol)-1-yl-formate(39)

ผลิตภัณฑ์ของขั้นตอนนี้ได้ผลิตภัณฑ์ 10.47 กรัม คิดเป็นร้อยละ 64 ซึ่งสารดังกล่าวมีโครงสร้างเป็นอินอล-ฟอร์ม(enol-form) ของ Ethyl Cyclohexanone-2-carboxylate[keto-form (28)] ซึ่งผลิตขายโดย Fluga [แต่เมื่อศึกษาจาก NMR spectrum พบว่าจะมีโครงสร้างแบบอินอล-ฟอร์ม(enol) และคีโต-ฟอร์ม (keto-form) ผสมกันอยู่]ดังนั้นเมื่อจะใช้งานมักจะกลั่นใหม่ภายใต้ความดันต่ำ แล้วใช้งานทันที การทดลองนี้เตรียมขึ้นใช้เองโดยเริ่มต้นจากสารที่มีราคาถูกกว่า และหาได้ง่าย[cyclohexanone(38)] โดยผลิตภัณฑ์ที่ได้ จากข้อมูลทาง ir-spectrum แสดงหมู่ -OH ที่ 3200 cm^{-1} และยืนยันได้จาก NMR-spectrum พบค่า δ -ที่ 12.15 ppm เป็นซิงเกต (singlet) และสัญญาณโปรตอนของ -OH นี้จะหายไปเมื่อเติม D_2O .(ดัง spectrum ที่แสดงในภาคผนวก)

4.4 การเตรียม (±)-Ethyl-2-hydroxycyclohexane carboxylate(29)

ผลการรีดิวส์ด้วยโซเดียมโบโรไฮไดรด์ [Sodium borohydride(NaBH_4)] ได้ผลิตภัณฑ์ 8.6 กรัม คิดเป็นร้อยละ 85 จากสารตั้งต้น การศึกษาในขั้นนี้เพื่อเตรียมสารที่หาง่าย(กว่า) การรีดิวส์ ด้วยเอ็นไซม์ รีดักเตส(reductase)ซึ่งสะดวกต่อการนำมาทำเป็น โมเดลในการศึกษาเริ่มต้นว่าปฏิกิริยาในการเกิดคีเลชัน เอฟเฟค (chelation effect) ในขั้นตอนการทำอัลคิลเลชัน (alkylation) นี้สูงเพียงใดในระหว่างการสังเคราะห์แบบอสมมาตร(asymmetric synthesis) และนอกจากนี้ผลของการศึกษาสามารถช่วยให้ทราบขั้นตอนในการทำสารให้บริสุทธิ์ อันจะเป็นประโยชน์ต่อขั้นตอนที่ใช้สังเคราะห์กับสาร (+)-(1R,1S)-cis-Ethyl-2-hydroxycyclohexane carboxylate(29) ที่ซึ่งได้จากการหมัก(รีดิวส์ ด้วยเอ็นไซม์รีดักเตส)ด้วย ยีสต์พบว่า เป็นสาร ที่เตรียม ยากกว่า ผลของ ข้อมูลทางสเปกตรัมรังสีได้แดง(ir-spectrum เพื่อความสะดวกในการอภิปรายผลจะขอใช้คำทับศัพท์)ตรวจพบสัญญาณ ที่ 3450, 1120 cm^{-1} และ NMR-spectrum(จะขอใช้คำทับศัพท์เช่นเดียวกัน)ตรวจพบสัญญาณ ที่ δ ที่ 3.19, S, 1H ของ OH ที่สัญญาณนี้จะหายไปเมื่อเติม D_2O แสดงว่าเป็นโปรตอนของแอลกอฮอล์

4.5 การเตรียม (+)-(1R,2S)cis-Ethyl-2-hydroxycyclohexane carboxylate(29)

การรีดิวส์โดยอาศัยการทำงานของเอ็นไซม์ รีดักเตสจากยีสต์ ได้ผลผลิต(ครั้งที่ดีที่สุด) 3.73 กรัม คิดเป็นร้อยละ 37 จัดเป็นครั้งที่ดีที่สุดเมื่อเทียบกับครั้งอื่นๆ ทั้งนี้เนื่องจากขั้นตอนการสังเคราะห์ต้องเลือก อุณหภูมิและจังหวะเวลาของการบ่มให้เหมาะสมกระทำได้อ่อนข้างจำกัด นอกจากนี้สารตั้งต้นที่ใช้เป็น สับสเตรท ที่ใช้ คือ Ethyl-(cyclohexen-2-ol)-1-yl-formate(39) เป็น สับสเตรท ที่ใช้แทนน้ำตาล ซูโครส ซึ่งไม่ใช่สารอาหารที่จำเป็นสำหรับยีสต์ การเกิดผลิตภัณฑ์จึงได้เปอร์เซ็นต์ค่อนข้างต่ำ และมักจะเกิดการบูดเน่าเสมอ ขั้นตอนการสกัดผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการทำงานของเอ็นไซม์ รีดักเตส จะมีลักษณะเป็น อิมัลชันเพราะผลพลอยได้จะมีโปรตีนที่แขวนลอยจำนวนมาก การใช้ตัวทำละลาย EtOAc ในการสกัดจึงกระทำได้อ่อนข้างลำบาก คาดว่าอาจมีบางส่วนสูญเสียไประหว่างขบวนการสกัด

จากการศึกษาค่าทาง ir-spectrum และ NMR-spectrum ได้ผลเหมือนกับ สเปกตรัมจาก (±)-Ethyl-2-hydroxycyclohexane carboxylate(29) และยืนยันได้จากการเตรียมอนุพันธ์ของ(+)-(1R,2S)cis-Ethyl-2-hydroxy cyclohexane carboxylate(29)ด้วย3,5-dinitrobenzoyl chloride เกิดสารอนุพันธ์ (Ethyl cyclohexane-2-carboxyl)-3,5-dinitrobenzoate โดยมี ir-spectrumที่ 3120, 860, 830 (1,3,5-trisubstitution of benzene) และNMR-spectrum ที่ δ = 9.05, m, 3H ของ Aromatic proton และนอกจากนี้สัญญาณของหมู่ -OH ที่ δ = 3.19, S, หายไปจากสารอนุพันธ์แสดงว่า มีหมู่ไฮดรอกซี ที่เกิดจากการรีดิวส์ด้วยเอ็นไซม์ รีดักเตส(ดังสเปกตรัมที่แสดงในภาคผนวก)นอกจากนี้การนำผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการรีดิวส์ด้วย เอ็นไซม์รีดักเตสไปวัดค่าการหมุนแสงทางเดียว (โมโนโคร

มาติค) ได้ค่าการหมุนแสงทางเดียวมีค่า $[\alpha]_D^{25} = (+)12.56^\circ (\text{CHCl}_3; c = 0.83)$ ซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองของฟราเตอร์ (Frater, 1980) ก็ได้ทิศทางไปทาง (+) เช่นเดียวกันแต่ร้อยละของผลผลิตจะได้น้อยกว่า

4.6 การศึกษาโมเดลการเตรียม(±)-Ethyl-1-(2-propenyl)-2-hydroxycyclohexane carboxylate(30)จากสาร(±)-Ethyl-2-hydroxycyclohexane carboxylate(29)

จากผลการทดลองโมเดลในการทำ อัลคิเลชัน(alkylation) เพื่อศึกษาความเป็นไปได้ของ คีเลชันเทคนิค(chelation technique) จากสาร(±)-Ethyl-2-hydroxycyclohexane carboxylate(29)ที่เตรียมได้จากการรีดิวซ์ด้วยโซเดียมโบโรไฮไดรด์ (NaBH_4) ที่หาได้ง่ายกว่า และนอกจากนี้ยังสามารถช่วยให้การพัฒนาเทคนิคต่างๆ โดยไม่ต้องกังวลกับ การสังเคราะห์ในสารที่มีความไม่สมมาตรภายในโมเลกุลของสาร(+)-(1R,2S)cis-Ethyl-2-hydroxycyclohexane carboxylate(29)ซึ่งเตรียมได้ยากแต่มีโครงสร้างโมเลกุลเหมือนกัน ต่างกันแต่สาร(±)-Ethyl-2-hydroxycyclohexane carboxylate(29)เป็นสารที่มีความสมมาตรภายในโมเลกุลไร้ทิศทางเนื่องจากเป็นของผสมแบบราซีมิก(racemic mixture)ของสารที่มีอำนาจการหมุนแสงทางเดียวทั้งสองฟอร์มหักล้างกันหมดนอกจากนี้ผลของ ir-spectrum และ NMR-spectrum ยังช่วยให้การสังเคราะห์สารจริงกระทำได้ง่ายยิ่งขึ้น ผลของปฏิกิริยานี้เกิดผลิตภัณฑ์ (±)-Ethyl-1-(2-propenyl)-2-hydroxycyclohexane carboxylate(30)ร้อยละ 80 จาก NMR-spectrum ที่ $\delta = 4.77-5.27$, ABX system, ($J_{AB}=14\text{Hz}$, $J_{AX}=8\text{Hz}$, $J_{BX}=6\text{Hz}$), 3H และสัญญาณ ที่ $\delta = 5.37-6.17$, ABX system, ($J_{AB}=2\text{Hz}$, $J_{AX}=14\text{Hz}$, $J_{BX}=6\text{Hz}$), 2H, H_a และ H_b แสดงถึงโปรตอนแบบอัลลายด์ (allyl proton) แสดงว่าการทำอัลคิเลชันเกิดขึ้นจริง จากการหามวลโมเลกุลพบค่า m/z (ใช้ค่าทับศัพท์) ของ M^+ ที่ 212 และการวิเคราะห์ธาตุ ได้ %C = 67.53, %H = 9.7 (ตามทฤษฎี %C = 67.90, %H = 9.50) เมื่อคำนวณได้สูตรเอมไพริคัลเป็น $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (ดังสเปกตรัมที่แสดงในภาคผนวก) สอดคล้องกับข้อมูลทาง สเปกโตรสโคปี(spectroscopy) ที่ฟราเตอร์(Frater, 1980)ที่สังเคราะห์สารประกอบนี้โดยวิธีอื่น การเกิดอัลคิเลชันนี้สามารถเกิดขึ้นได้กับสารประกอบตระกูล β -hydroxy ester หรือสารประกอบ 3-hydroxy carbonyl ที่ อีวาน (Evan, 1984) ได้ทำการทดลองไว้สอดคล้องกับผลการทดลองของ อิโตะ (ITO, 1986) ได้ทดสอบการเกิดอัลคิเลชันเพื่อศึกษา คีเลชันเอฟเฟกต์(chelation effect) แต่ทำการทดลองในสารประกอบตระกูล β -hydroxy ester หรือสารประกอบ 3-hydroxy carbonyl ที่ปลายเปิดแต่การทดลองนี้กระทำใน สารตระกูล เดียวกันซึ่งมีลักษณะที่แตกต่างกันคือโมเลกุลเป็นแบบปลายปิด

4.7 การเตรียม(-)-(1R,2S)Ethyl-1-(2-propenyl)-2-hydroxycyclohexane carboxylate (30)จากสาร (+)-(1R,2S)cis-Ethyl-2-hydroxycyclohexane carboxylate(29)

จากผลการทดลองโมเดลในการทำ อัลคาล์ชัน(alkylation) เพื่อศึกษาความเป็นไปได้ของ คีเลชันเทคนิค(chelation technique) จากสาร(+)-(1R,2S)cis-Ethyl-2-hydroxy cyclohexane carboxylate(29)ที่เตรียมได้จากการ รีดิฟด้วย เอ็นไซม์ รีดิคเตส จากการหมักของยีสต์ ที่หาได้ยากกว่า และมีโครงสร้างโมเลกุลเหมือนกัน ต่างกันแต่สาร(+)-(1R,2S)cis-Ethyl-2-hydroxy cyclohexane carboxylate(29)นี้เป็นสารที่ความสมมาตรภายในโมเลกุลที่มีทิศทางชัดเจนคือมีอำนาจการหมุนแสงทางเดียวไปทางบวกแบบออฟดิคัลลี แอคทีฟ(optically active) ผลของปฏิกิริยานี้เกิดผลิตภัณฑ์ (-)-(1R,2S)Ethyl-1-(2-propenyl)-2-hydroxycyclo hexane carboxylate(30)ร้อยละ 86 ซึ่งได้ร้อยละของผลผลิตมากกว่าเล็กน้อยจาก NMR-spectrumที่ $\delta = 4.77-5.27$, ABX system, ($J_{AB}=14\text{Hz}$, $J_{AX}=8\text{Hz}$, $J_{BX}=6\text{Hz}$), 3H และสัญญาณที่ $\delta = 5.37-6.17$, ABX system, ($J_{AB}=2\text{Hz}$, $J_{AX}=14\text{Hz}$, $J_{BX}=6\text{Hz}$), 2H, H_a และ H_b แสดงถึงโปรตอนแบบ อัลลาล์ (allyl proton) ย่อมแสดงว่าการทำอัลคาล์ชันเกิดขึ้นจริง จากการหามวลโมเลกุลพบค่า m/z ของ M^+ ที่ 212 และการวิเคราะห์ธาตุ ได้ %C = 67.65, %H = 9.40 (ตามทฤษฎี %C = 67.90, %H = 9.50) เมื่อคำนวณได้สูตรเอมไพริคัลเป็น $C_{12}H_{20}O_3$ สอดคล้อง กับข้อมูลที่ได้จากการทดลองที่ 3.6 (อภิปรายผล ข้อ 4.6) ทุกประการ การทดลองในขั้นนี้ จะพิสูจน์ผลของ คีเลชันเอฟเฟค(chelation effect) ในขั้นตอนต่อไป(ผลิตภัณฑ์สุดท้าย)

4.8 การศึกษาโมเดลการปิดวงแหวน ($\pm$)-6-Hydroxyspiro[4.5]dec-2-ene-1-one (31)

ปฏิกิริยาการปิดวงแหวนโดยการไล่หมู่ ที่จะหลุดออกไป(Leaving group) ซึ่งคือ OCH_2-CH_3 ในการเกิดปฏิกิริยาแบบปิดวงแหวนจากผลการทดลองพบว่าได้ผลิตภัณฑ์ร้อยละ 64.9 จากผลการทดลองนี้เป็นไปตามสมมุติฐานที่ ดร.ทิวา ศิวภิญโญยศ และ ศ.ดร.ยอดนัย เทพธรานนท์ (1982) เป็นผู้พบปฏิกิริยาแบบนี้เป็นครั้งแรกและได้ขนานนามลักษณะการปิดวงแหวนแบบนี้ว่า "ที-คาร์บอน อันนูละชัน Three carbon annulation" ปฏิกิริยาการปิดวงแหวนนี้เกิดขึ้นโดยสามารถยืนยันได้จาก NMR-spectrum ของผลิตภัณฑ์ เนื่องจากพบสัญญาณที่ $\delta = 1.28$, t, ($J = 7\text{ Hz}$, 3H, $-CH_3$) และที่ 4.15, q, 1H, ($J = 7\text{ Hz}$, 2H, OCH_2-CH_3) หายไปแต่เกิดสัญญาณที่ $\delta = 6.15$, dt, ($J = 6\text{ Hz}$, $J = 2.5\text{ Hz}$, 1H) และที่ 7.73, dt, ($J = 6\text{ Hz}$, $J = 2.5\text{ Hz}$, 1H,) ซึ่งสัญญาณดังกล่าวเป็นสัญญาณของ ไซโคลเพนทีโนน(cyclopentenone, (ดัง spectrum ที่แสดงในภาคผนวก)) การปิดวงแหวนลักษณะนี้สามารถเกิดขึ้นได้ค่อนข้างดีแต่ลักษณะผลิตภัณฑ์รวม(crude product)มีลักษณะหนืดเหมือนเกิดการโพลีเมอไรซ์ (polymerized) ขั้นตอนการทำให้บริสุทธิ์จึงต้องกระทำอย่างระมัดระวังหลังจากใช้วิธีทินเลเยอร์โคร มาโตกราฟีแล้วการกลั่นแบบลดความดันจึงจำเป็น(เพื่อกำจัดสิ่งที่ติดมากับโมเลกุลออกให้หมด)การศึกษาด้วย สเปคโตรสโคปี จึงสามารถทำการศึกษามิเช่นนั้นผลของสเปคตรัมมักเกิดปัญหาความไม่บริสุทธิ์ของผลิตภัณฑ์ นอกจากนี้จากการศึกษา

มวลโมเลกุลพบ m/z โดยมีค่า $M^+=166$, และพบความอุดมของสัญญาณ(relative intensity)ร้อยละ 10.3 และการวิเคราะห์ธาตุพบ %C =72.64 ,% H=8.53(ตามทฤษฎี %C =72.26 ,%H=8.49)เมื่อคำนวณได้สูตร เอ็มไพริกัลเป็น $C_{10}H_{14}O_2$ สอดคล้องข้อมูลทาง สเปกตรัมทุกประการ นอกจากนี้ขั้นตอนการปัดวงแหวนแบบนี้ทำให้ไม่ต้องผ่านการเติมหมู่ป้องกันแบบ คีทาล์[ketal(เป็นการ protect หมู่ ketone ด้วย ethylene glycol)]ตามสมมุติฐานเดิม(โปรดสังเกตแผนภาพที่ 7 หน้า 7)ซึ่งเป็นผลดีต่อขบวนการสังเคราะห์ในครั้งนี้เพราะทำให้ขั้นตอนของการสังเคราะห์ย้อนลงจากขั้นตอนตามสมมุติฐานเดิมลงได้มาก เพราะปฏิกิริยาดังกล่าวผ่าน ไดแอนไอออน(dianion) ของหมู่ อัลคอกไซด์ (alkoxide) และ เอนอเลต แอนไอออน (enolate anion) (โปรดดูแผนภาพที่ 13, สารมัธ-ยันต์(intermediate 30) ประกอบ) ทำให้ โปรตอน ที่ตำแหน่ง อัลฟา (α - โปรตอน)สูญเสียความว่องไว ต่อเบส LDA ลดลงจึงไม่มีผลต่อการอัลคาเลชัน และนอกจากนี้การเกิด คีเลชันเอฟเฟค (chelation effect)ซึ่งเป็นสมมุติฐานเดิมนั้นก็ยังสามารถศึกษาได้โดยไม่ถูกระทบกระเทือนไปจากสมมุติฐานเดิม

4.9 การศึกษาการปัดวงแหวน (-)-(1R,2S)-6-Hydroxyspiro[4.5]dec-2-ene-1-one (31)

ปฏิกิริยา การปัดวงแหวนโดยการไล่ หมู่ -OEt (Leaving group)ออกไป ได้ผลผลิตร้อยละ 67จากผล การทดลองนี้ อาศัยผลการทดลองโมเดลในข้อ 3.8(การอภิปรายผล ข้อ 4.8 ที่ผ่านมา ซึ่งผลิตภัณฑ์นี้เป็น ของผสมแบบราซีมิก ซึ่งหาได้ยากกว่าโดยเหตุผลของการใช้โมเดลนี้เพื่อต้องการศึกษาว่าปฏิกิริยา การ- ปัดวงแหวน สามารถเกิดขึ้นได้จริงจึงจะนำไปทดลองกับสารที่หา หรือเตรียมขึ้นมาได้ ยากลำบาก กว่า)ผลการทดลองเกิดผลิตภัณฑ์ตามเป้าหมายตรงตามโมเดลที่ศึกษาไว้ตามขั้นตอนทุก ประการโดยสามารถยืนยันได้จาก NMR-spectrum ของผลิตภัณฑ์พบสัญญาณที่ $\delta = ,1.28$, t, ($J = 7$ Hz, 3H, $-CH_3$ และที่ 4.15, q, 1H, ($J = 7$ Hz, 2H, OCH_2-CH_3) หายไปแต่เกิดสัญญาณ ที่ $\delta = ,6.15$, dt, ($J = 6$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H) และที่ 7.73, dt, ($J = 6$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H,) ซึ่งสัญญาณดังกล่าวเป็น สัญญาณของ ไชโคเพนทีโนน สอดคล้องกับผลที่เกิดจากการทดลอง ที่3.8 (การอภิปรายผล ข้อ 4.8) เช่นเดียวกัน แต่ผลิตภัณฑ์ตามขั้นตอนนี้ จะมีคอนฟิกเกอร์เรชัน(configuration)เป็นคนละชนิดกับที่ได้จากโมเดล ตามที่กล่าวมาแล้ว ในการทดลองที่ 3.8 การอภิปรายผล ข้อ 4.8 การศึกษามวลโมเลกุลพบ m/z โดยมีค่า $M^+=166$, และพบความของสัญญาณ(relative intensity)ร้อยละ 10.3 และการ วิเคราะห์ธาตุ พบ % C = 72.44 , % H = 8.73 (ตามทฤษฎี % C =72.26 , % H = 8.49) เมื่อคำนวณ ได้สูตรเอมไพริกัล เป็น $C_{10}H_{14}O_2$ สอดคล้องกับข้อมูลทางสเปกตรัมทุกประการ

4.10 การเตรียม(-)-(S)-Spiro[4.5]dec-2-ene-1,6-dione (13) ที่สังเคราะห์มาจาก(±)-6-Hydroxyspiro[4.5]dec-2-ene-1-one(31)

ปฏิกิริยานี้เป็นปฏิกิริยาการ ออซิไดซ์สารประกอบ(±)-6-Hydroxy spiro[4.5]dec-2-ene-1-one(31)จำนวน 2.5 กรัม (15.01 มล.โมล)ในตัวทำละลาย dichloromethane จำนวน 15 มล. ค่อยๆหยดลงไปในส่วนละลาย pyridinium chlorochromate (PCC) จำนวน 5.59 กรัม (25.83 มล.โมล) ที่ละลายอยู่ใน dichloromethane จำนวน 15 มล.เช่นเดียวกันซึ่งทำให้เย็นที่อุณหภูมิ 0°C และคนอยู่ตลอดเวลา เมื่อหยดเรียบร้อยแล้ว.นำของผสมนี้เข้าอุณหภูมิขึ้นมาที่อุณหภูมิห้องให้ปฏิกิริยาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 8-9 ชม. นำของผสมนี้กรองผ่านคอลัมขนาดเล็กโดยใช้ ซีไลต์(Celite) เป็นตัวดูดซับ สะของผสมนี้ด้วย dichloromethane หลายๆครั้งนำส่วนที่กรองได้ไประเหยด้วยเครื่องกลั่นระเหยแบบลดความดันนำของเหลวที่เหลือ(ผลิตภัณฑ์)ไปแยกด้วย ทินเลเยอร์โครมาโตกราฟีที่มีตัวดูดซับเป็น ซิลิกา-เจล(silica gel) และตัวสะเป็นของผสม 40% ของ EtOAc:Hexane ได้ของเหลวสีเหลืองอ่อน นำมากลั่นซ้ำแบบลดความดัน ได้ของเหลวไร้สีของ(-)-Spiro[4.5]dec-2-ene-1,6-dione (13)หนัก 1.16 กรัม (47%, 7.08 มล.โมล) จากผลการศึกษาข้อมูลทาง สเปกโตรสโคปี พบว่า IR(neat) ให้สัญญาณที่ 1720, และ 1690 แสดงว่าเกิดหมู่ คีโตน(ketone) ในตำแหน่งของ วง ไซโคลเฮกซาโนน(cyclohexane) นอกจากนี้สัญญาณที่ 3470, 1170 และ 1095 อันเป็นสัญญาณของหมู่ ไฮดรอกซี(hydroxy) หายไป และ MS-spectrum มีน้ำหนักโมเลกุลที่ m/z (% relative intensity) เท่ากับ 164(M^+ , 33.38%) โดยตรงกับ สูตรเอมไพริคัล $C_{10}H_{12}O_2$ และสอดคล้องกับข้อมูลทาง สเปกตรัม ของ ฮายาชิ(Hayashi, 1989) และ ดร.ยอดนัยเทพอรานนท์ และ คณะ(1991)ที่รายงานไว้ทุกประการ

ผลของการศึกษาการทำ ออปติชิฟ(Optishift) ด้วย 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) จากศูนย์เครื่องมือวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) จาก สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ ได้ค่า δ ของตำแหน่งโปรตอนต่างๆ สอดคล้องกัน เมื่อเติมสาร ออปติชิฟ(Optishift)ชื่อ Tris[3-(trifluoromethylhydroxymethylene)-d-camphorato] europium(III) ทำให้ตำแหน่งโปรตอนที่ $\delta = 5.95$, dt, ($J = 5.9\text{Hz}$, $J = 2.4\text{Hz}$), 1H, H_y เกิดการเลื่อนออกจากเดิม เป็นสองชุด ที่ $\delta = 7.05$ (integration = 1.8 คิดเป็น 46.16%) และที่ $\delta = 6.95$ (integration = 2.1 คิดเป็น 53.84%)ผลการทดลองนี้ชี้ให้เห็นถึงแนวโน้มว่าการเกิด คีเลชัน เอฟเฟค(chelation effect)จากอิทธิพลของหมู่ β -hydroxyที่เกิดจากการรีดิวส์ด้วย โซเดียมโบโรไฮไดรด์($NaBH_4$) นี้เกิดการเหนี่ยวนำให้เกิดไอโซเมอร์ ที่มี คอนฟิกเกอร์เรซันหมุนแสงระนาบเดียวไปในทิศทางที่เป็น (-)-Spiro[4.5]dec-2-ene-1,6-dione (13) มากกว่าไอโซเมอร์ คอนฟิกเกอร์เรซันที่หมุนแสงระนาบเดียวไปในทิศทางที่เป็น (+)-Spiro[4.5]dec-2-ene-1,6-dione (13)อยู่ในอัตราส่วน 1.6:1 คิดเป็น 7.68 % ee สอดคล้องกับค่าอำนาจการหมุนแสงระนาบเดียวมีค่า $[\alpha]_D = (-)19.3^\circ$ ($CHCl_3$, $c = 0.052$)

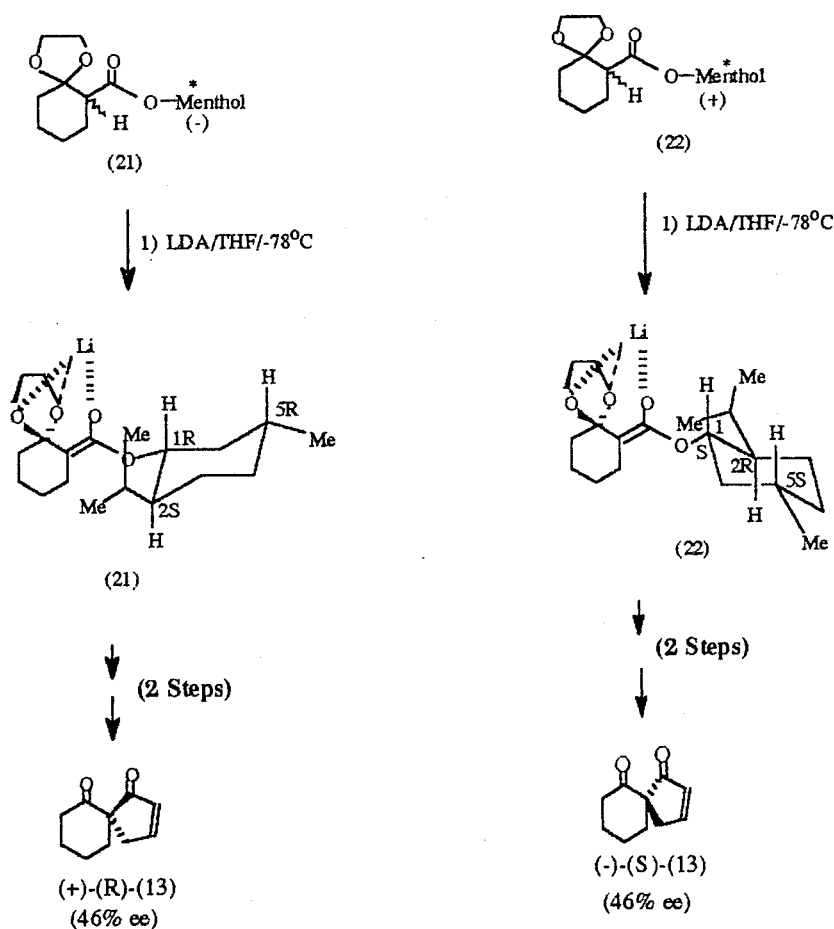
4.11 การเตรียม(-)-(S)-Spiro[4.5]dec-2-ene-1,6-dione (13) ที่สังเคราะห์มาจาก(-)-(1R,2S)-Hydroxyspiro[4.5]dec-2-ene-1-one(31)

ปฏิกิริยานี้เป็นปฏิกิริยาการ ออกซิไดซ์สารประกอบ(-)-(1R,2S)-6-Hydroxyspiro[4.5]dec-2-ene-1-one(31)จำนวน 0.79 กรัม (4.75 มล.โมล)ในตัวทำละลาย dichloromethane จำนวน 5 มล. ค่อยๆหยดลงไปนในสารละลาย pyridinium chlorochromate (PCC) จำนวน 1.77 กรัม 8.175 มล.โมล)ที่ละลายอยู่ใน dichloromethane จำนวน 5 มล.เช่นเดียวกันซึ่งทำให้เย็นที่อุณหภูมิ 0°C และคนอยู่ตลอดเวลา เมื่อหยดเรียบร้อยแล้ว.นำของผสมนี้เข้าอุณหภูมิขึ้นไปที่อุณหภูมิห้องให้ปฏิกิริยาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 8-9 ชม. นำของผสมนี้กรองผ่านคอลัมน์ขนาดเล็กโดยใช้ซีไลต์ (Celite) เป็นตัวดูดซับ ซะของผสมนี้ด้วย dichloromethane หลายๆครั้งนำส่วนที่กรองได้ไประเหยด้วยเครื่องกลั่นระเหยแบบลดความดันนำของเหลวที่เหลือ(ผลิตภัณฑ์)ไปแยกด้วย ทินเล-เยอร์โครมาโตกราฟีที่มีตัวดูดซับเป็น ซิลิกา-เจล (silica gel) และตัวชะเป็นของผสม 40% ของ EtOAc:Hexane ได้ของเหลวสีเหลืองอ่อน นำมากลั่นซ้ำแบบลดความดัน ได้ของเหลวไร้สีของ(-)-Spiro[4.5]dec-2-ene-1,6-dione (13)หนัก 0.366 กรัม (46%, 2.24 มล.โมล) จากผลการศึกษาข้อมูลทาง สเปกโตรสโคปี พบว่า MS-spectrum มีน้ำหนักโมเลกุลที่ m/z(% relative intensity) เท่ากับ 164(M⁺, 29.2%) โดยตรงกับ สูตรเอมไพริคัล C₁₀H₁₂O₂ และสอดคล้องกับ ข้อมูลทางสเปกตรัมเหมือนกับผลิตภัณฑ์ที่เตรียมได้ตามวิธีการทดลอง 3.10(อภิปรายผล ข้อ 4.10) ทุกประการ

ผลของการศึกษาการทำ ออฟติชิฟ(Optishift) ด้วย ¹H NMR(500 MHz,CDCl₃) ได้ค่า δ ของตำแหน่งโปรตอนต่างๆ สอดคล้องกัน เมื่อเติมสารออฟติชิฟ(Optishift) ชื่อ Tris[3-(trifluoromethyl)hydroxymethylene]-d-camphorato]europium(III) ทำให้ตำแหน่งโปรตอน ที่ δ = 5.95, dt, (J = 5.9Hz, J = 2.4Hz,) 1H, H_γ เกิดการ shift ออกจากเดิมเป็นสองชุดที่ δ = 6.80(integration =1.4 คิดเป็น 31.818%) และที่ δ = 6.82 (integration =3.0 คิดเป็น 68.18%,) ผลการทดลองนี้ชี้ให้เห็นถึงแนวโน้มว่าการเกิด คีเลชัน เอฟเฟค (chelation effect) จากอิทธิพลของหมู่ β-hydroxyแบบ (-)-(1R,2S) นี้จากอิทธิพลของหมู่ β-hydroxy นี้เกิดการเหนี่ยวนำให้เกิด ไอโซ-เมอร์ ที่มีคอนฟิกเกอร์เรซันที่หมุนแสงระนาบเดียวไปในทิศทางที่เป็น (-)-Spiro[4.5]dec-2-ene-1,6-dione (13) มากกว่าไอโซเมอร์ที่มีคอนฟิกเกอร์เรซันที่หมุน แสงระนาบเดียวไปในทิศทางที่เป็น (+)-Spiro[4.5]dec-2-ene-1,6-dione (13) อยู่ในอัตราส่วน 2.14:1 คิดเป็น 36.36 % ee (ภาคผนวก) สอดคล้องกับค่าอำนาจการหมุนแสงระนาบเดียวมีค่า [α]_D²⁰ = 21.7° (CHCl₃, c = 0.08) แสดงให้เห็นว่าอิทธิพลการเหนี่ยวนำของหมู่ β-hydroxyแบบ (-)-(1R,2S)ไม่มีความแตกต่างไปจากอิทธิพลของหมู่ β-hydroxyที่เกิดจากการรีดิวส์ด้วยโซเดียมโบโรไฮไดรด์ (NaBH₄) มากมายดัง สมมุติฐานที่ตั้งไว้ นั้นแตกต่างไปจากการเหนี่ยวนำด้วยสาร เมนธอลทั้งสองฟอร์ม (+)-(1S,2R,5S)-menthol และ (-)-(1R,2S,5R)-menthol ตามที่ ศ.ดร.ยอดนัย เทพธรานนท์ และ ผศ.ดร.ยงยุทธ ดันทุลเวสส (1991) ได้ค่าอัตราส่วนของทั้งสอง คอนฟิกเกอร์เรซัน เท่ากับ 3.34:1 หรือคิดเป็น 77% ต่อ 23% ทั้งนี้เพราะว่า หมู่เมนธอล,ทั้งสองฟอร์ม คือ (+)-(1S,2R,5S)-menthol และ (-)-(1R,2S,5R)-menthol มีขนาดใหญและเป็นหมู่ที่อยู่ตำแหน่ง เอสเทอร์ ของแอคทิฟโปรตอน อาจทำให้ อำนาจการเหนี่ยวนำหมู่ที่จะเข้ามาใหม่ระหว่างการ

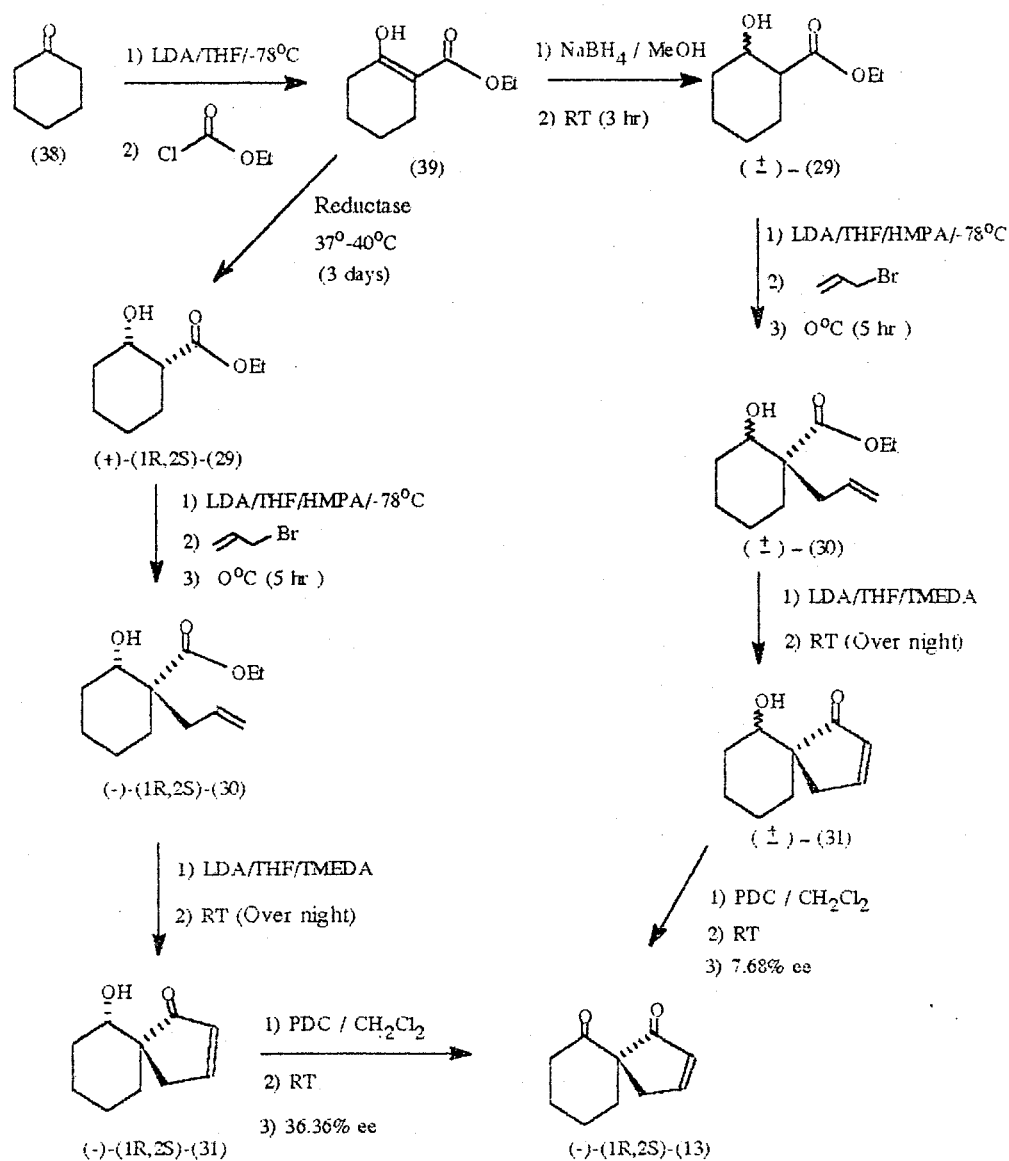
ทำปฏิกิริยา อัลคิเลชัน (alkylation) เกิดการบดบัง ดังแผนภาพที่ 10

แผนภาพที่ 10



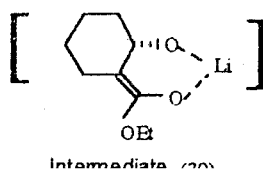
แต่อย่างไรก็ตามการสังเคราะห์โดยวิธีนี้ยุ่งยากและซับซ้อนกว่าเพราะต้องผ่านขั้นตอนการเติมหมู่ป้องกัน และหลังจากนั้นจึงนำหมู่ป้องกันออกทำให้ร้อยละของผลผลิตโดยรวมต่ำกว่า แตกต่างจาก วิธี คีเลชันเอฟเฟค (chelation effect) โดยอาศัยอิทธิพลของหมู่ β -hydroxy สามารถสังเคราะห์ได้ง่ายทำให้ร้อยละของผลผลิตโดยรวมสูงกว่าแต่ค่าอัตราส่วนของทั้งสอง ไอโซเมอร์ต่ำกว่า อย่างไรก็ตามผลของการวิจัยในครั้งนี้สามารถสรุป ได้ดังแผนภาพที่ 11

แผนภาพที่ 11



จากแผนภาพที่ 11 นี้แสดงให้เห็นถึง คีเลชันเอฟเฟกต์(chelation effect) สามารถเกิดได้จริง โดยน่าจะเกิดผ่านสารมัธยันต์(intermediat) ของ ไดอีนโนเลต แอนไอออน(dienolate anion) ดังแผนภาพที่ 12

แผนภาพที่ 12



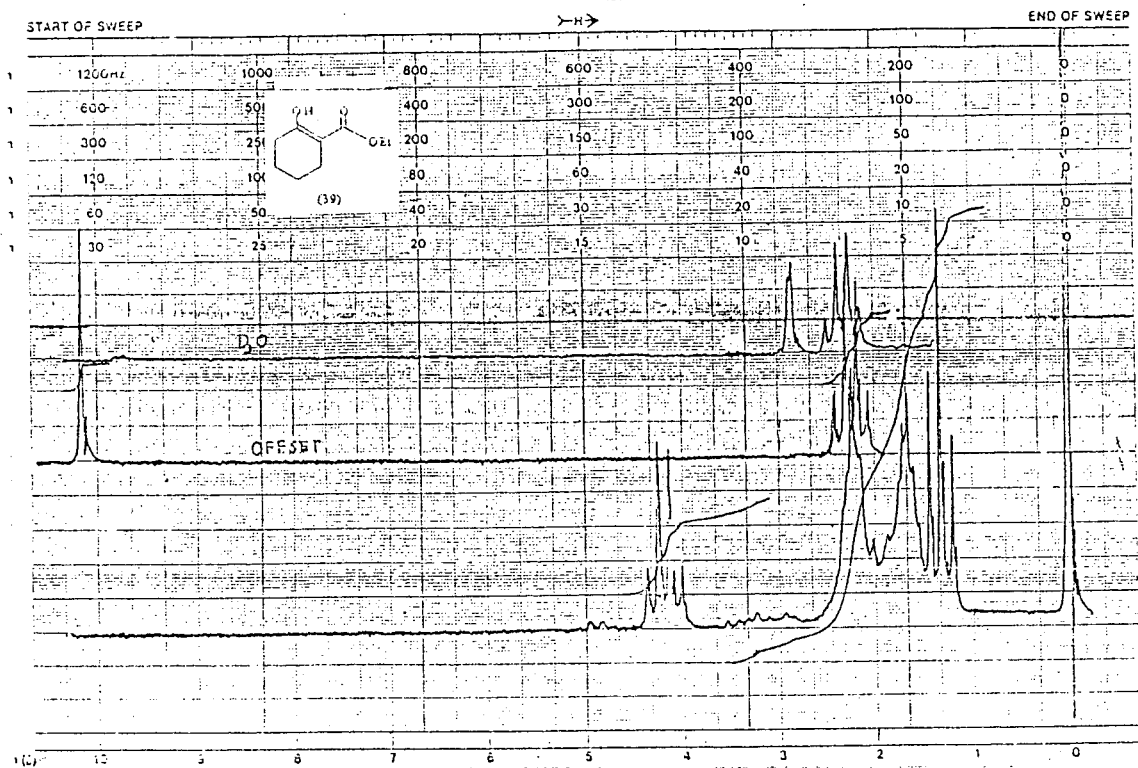
เมื่อหมู่ที่จะเกิดปฏิกิริยาแบบ อัลคิเลชัน(alkylation) ของหมู่ อิเล็กโตรไฟล์(eletrophile)จึงสามารถ ถูกเหนี่ยวนำให้หมู่ที่เข้ามาใหม่นี้มีแนวโน้มที่จะเข้าด้านที่ตรงกันข้ามกับหมู่

β -hydroxyแบบ (-)-(1R,2S)นี้เกิดการเหนี่ยวนำให้เกิด ไอโซเมอร์ ที่หมุนแสงระนาบเดียวไปในทิศทางที่เป็น (-)-Spiro[4.5]dec-2-ene-1,6-dione (13) มากกว่าไอโซเมอร์ ที่มีคอนฟิกเกอร์เรชันที่ หมุนแสงระนาบเดียวไปในทิศทางที่เป็น (+)-Spiro[4.5]dec-2-ene-1,6-dione (13) นอกจากนี้ข้อดีอีกประการหนึ่ง ของ สารมัธยันต์(intermediat) ของ ไดอีนอิลเลต แอนไอออน(dienolate anion)นี้ คือการสังเคราะห์ที่วางแผนไว้เดิม(แผนภาพที่ 7หน้า 7)ต้องผ่านขั้นตอนการเติมหมู่ป้องกัน แบบ คีทาร์ว(ketal)ดังสารประกอบ'(-)-(S)-17 หรือ (+)-(R)-17 ก่อนปฏิกิริยาการปิดวงแหวนและหลังจาก นั้นจึงนำหมู่ป้องกัน เพราะ แอคทีฟเมธิลีนโปรตอนตำแหน่งแอลฟา (α -active methylene proton) ของอีกด้านหนึ่งของสารประกอบ คีโตน (ketone)จะว่องไวต่อ เบส LDAแต่เมื่อผ่าน สารมัธยันต์(intermediat) ของ ไดอีนอิลเลต แอนไอออน(dienolate anion)นี้ ทำให้การเติม หมู่ป้องกันหมดความจำเป็นไป

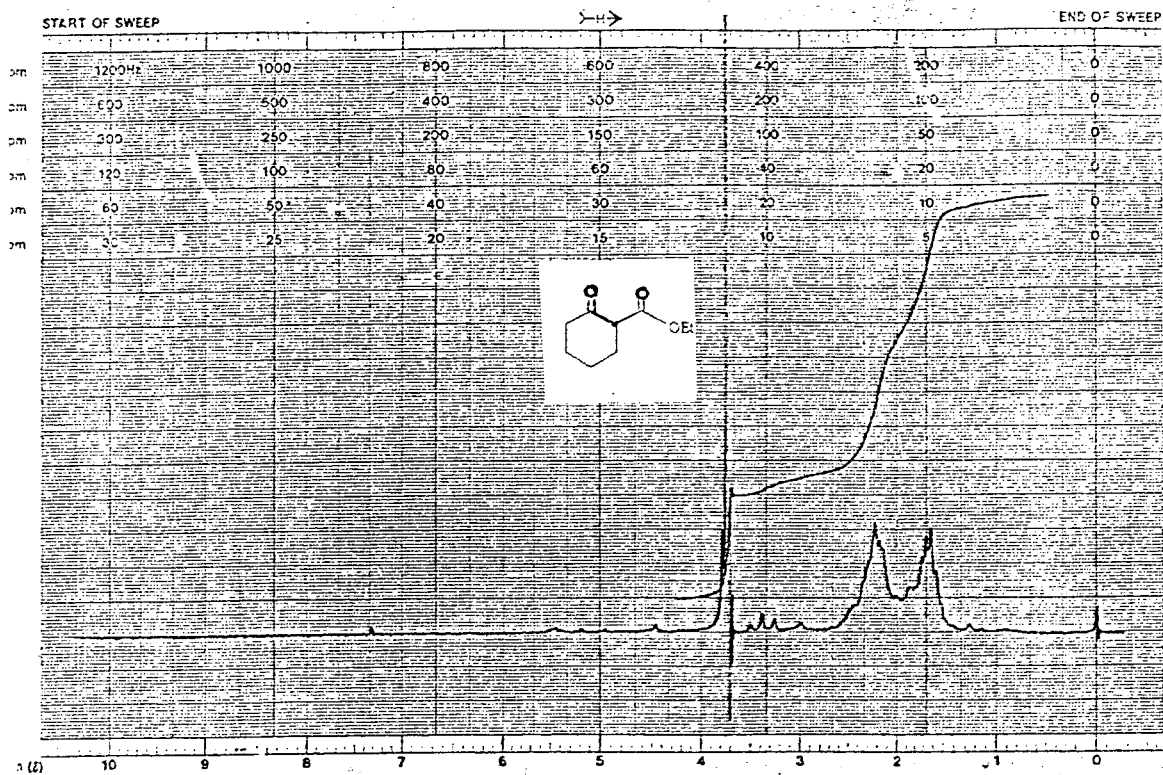
บรรณานุกรม

1. A.P Kyapcho, *Reviews of Spiroannulation* , *Synthesis* ; 1976, 425
2. D.A Evan, *Asymmetric Synthesis V.3;Academic Press Inc* ; 1964, p 14-110
3. F.T.Bond, J.E.Sternbe and D.W.Powell, *Syn.Communi*, 1975,427
4. G.Frater, *Helv.Chim.Acta*; 1960, 63, 1363
5. H.Gerlach and W.Muller, *Helv.Chim.Acta*; 1972, 55, 2277
6. J.L.Karle, *J.Amer.Chem.Soc* , 1973, 4036
7. J.A.Marshall, P.C.Johnson, *J.Org.Chem*; 1970, 35, 192
8. J.R.William and G.M.Sarkisian; *J.Chem.Soc;Chem.Communi* , 1971, 1564
9. J.R.William and G.M.Sarkisian; *J.Org.Chem* , 1972, 4463
10. J.R.William and G.M.Sarkisian, *J.Org.Chem* , 1974, 39, 1028
11. N.H.Anderson, M.S.Falcone, D.D.Syrdal, *Tett.Lett* ,1970 1759
12. S.I'TO, M.Hirama and T.Nakamine', *Chem.Letters*; 1966, 1381
13. T.Hayashi, K.Kanehira, T.Hagihara, and M.Kunada, *J.Org.Chem*; 1968, 33, 113
14. T.Tokuyama, K.Uenoyama, G.Brown, J.W.Daly and B.Witkop, *Helv.Chim.Acta* , 1974, 57, 2597
15. Y.Kishi, M.Aratani, L.V.Dunkerton, *J.Org.Chem*, 1975, 40, 2009
16. Y.Kishi, M.Aratani, L.V.Dunkerton, *J.Org.Chem*; 1975, 40, 2011
17. Y.Thebtaranonth ,M.Kodpinid, T.Siwapinyoyos; *J.Amer.Chem.Soc* ; 1984, 106, 4862
18. Y.Thebtaranonth and T.Siwapinyoyos, *J.Org.Chem* , 1982, 47, 598
19. Y.Tundulawessa, Y.Thebtaranonth; *Ph.D.Thesis (Organic Chemistry),Department of Chemistry,Mahidol University*; 1991

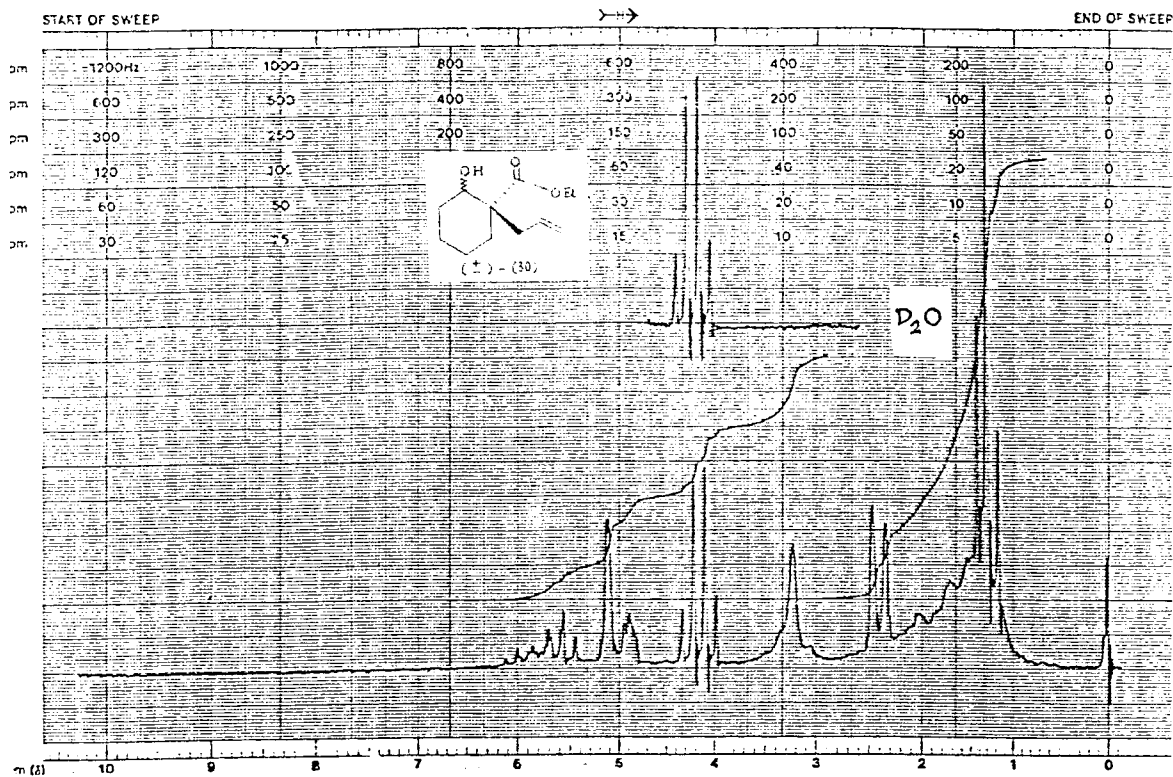
ภาคผนวก



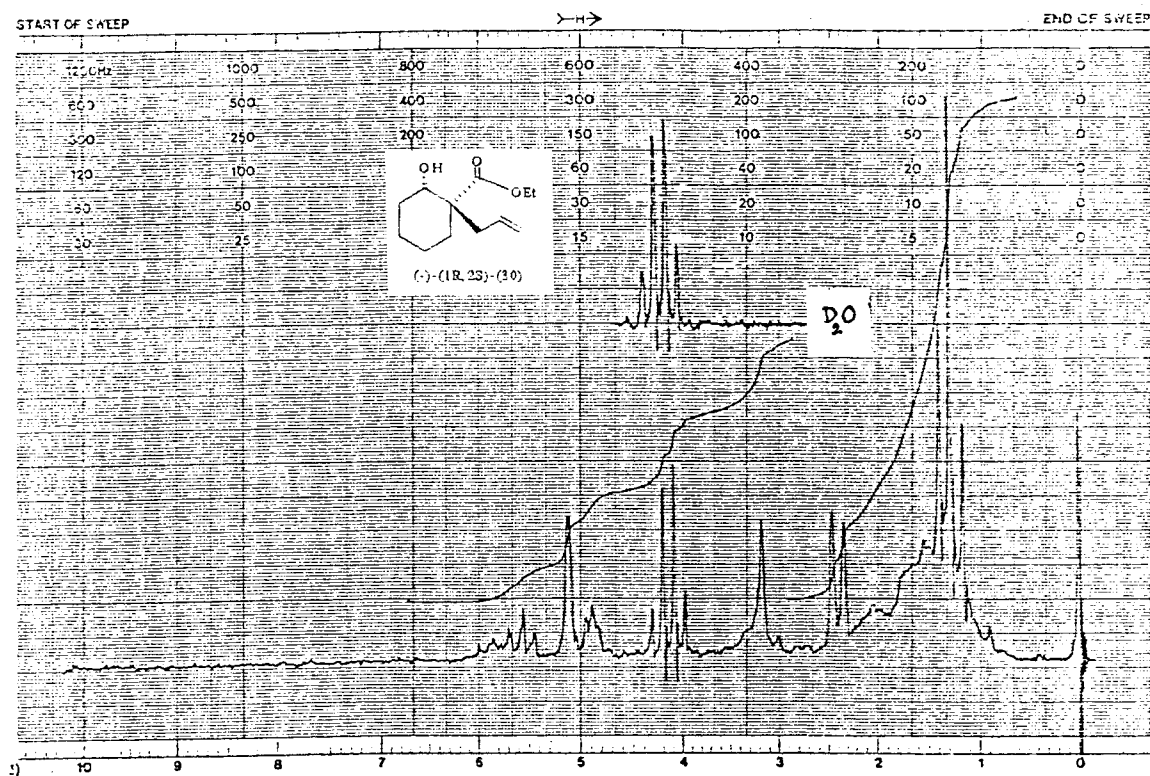
פרק NMR spectrum of Ethyl-(cyclohexen-2-yl)-1-yl-formate(enol-form)



פרק NMR spectrum of Ethyl cyclohexanone-2-carboxylate(keto-form)



פרת NMR spectrum of (±)-Ethyl-1-(2-propenyl)-2-hydroxy
cyclohexane carboxylate



พว NMR spectrum of (-)-(1R,2S)-Ethyl-1-(2-propenyl)-2-hydroxy
cyclohexane carboxylate

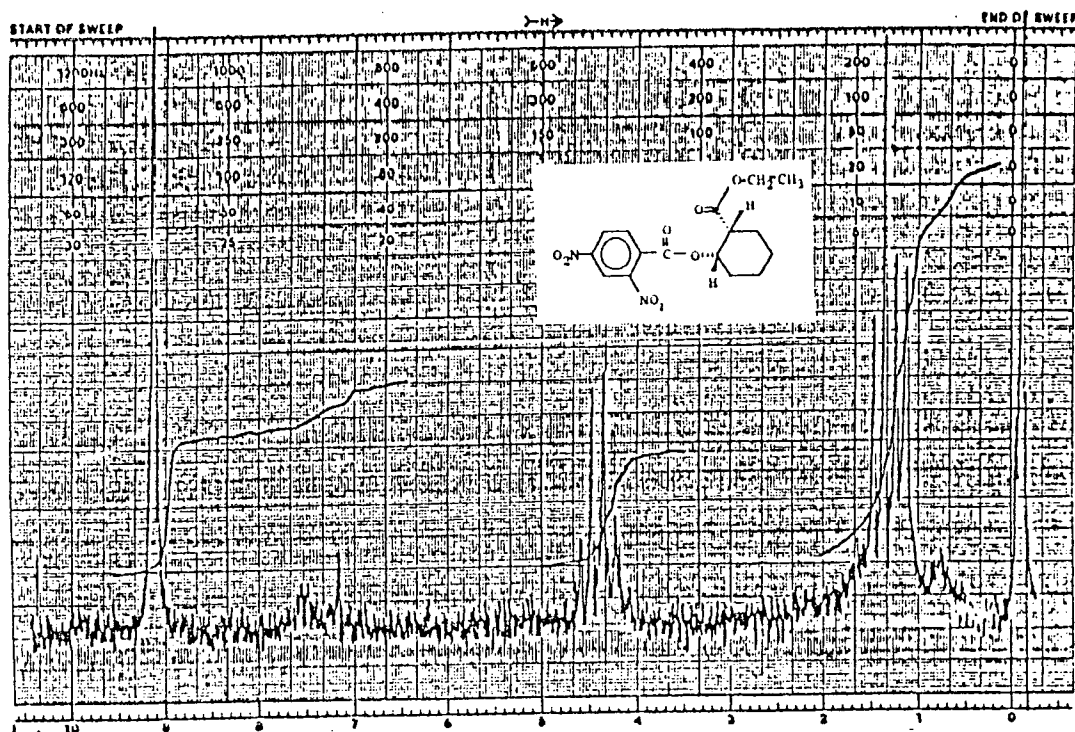
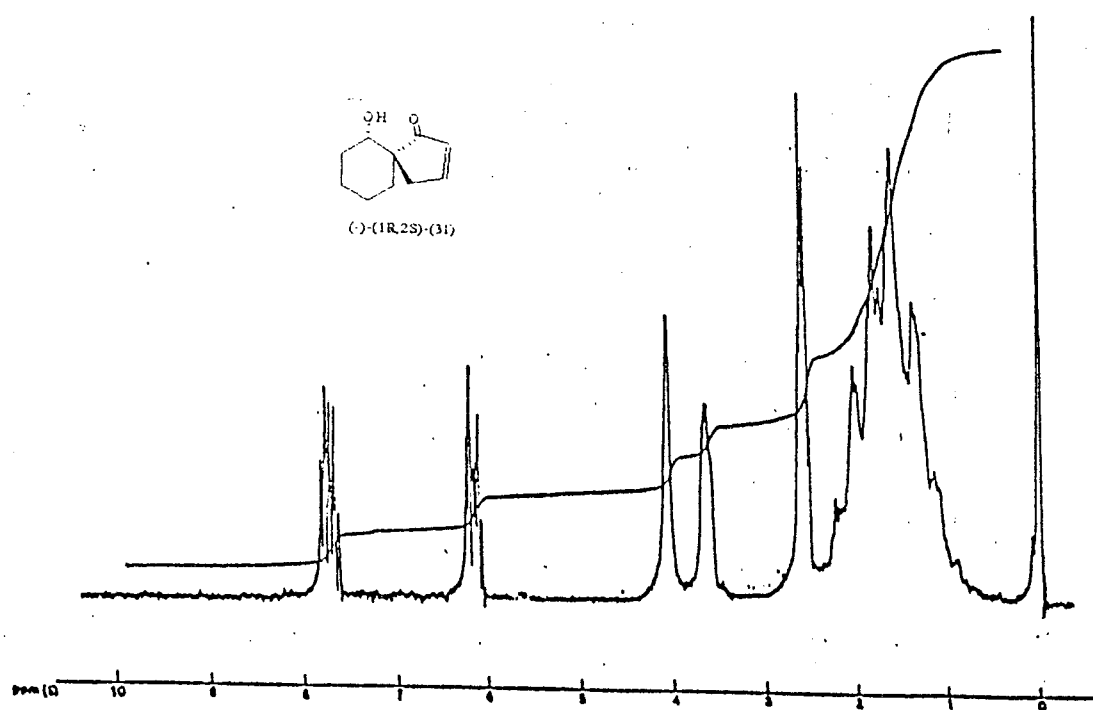
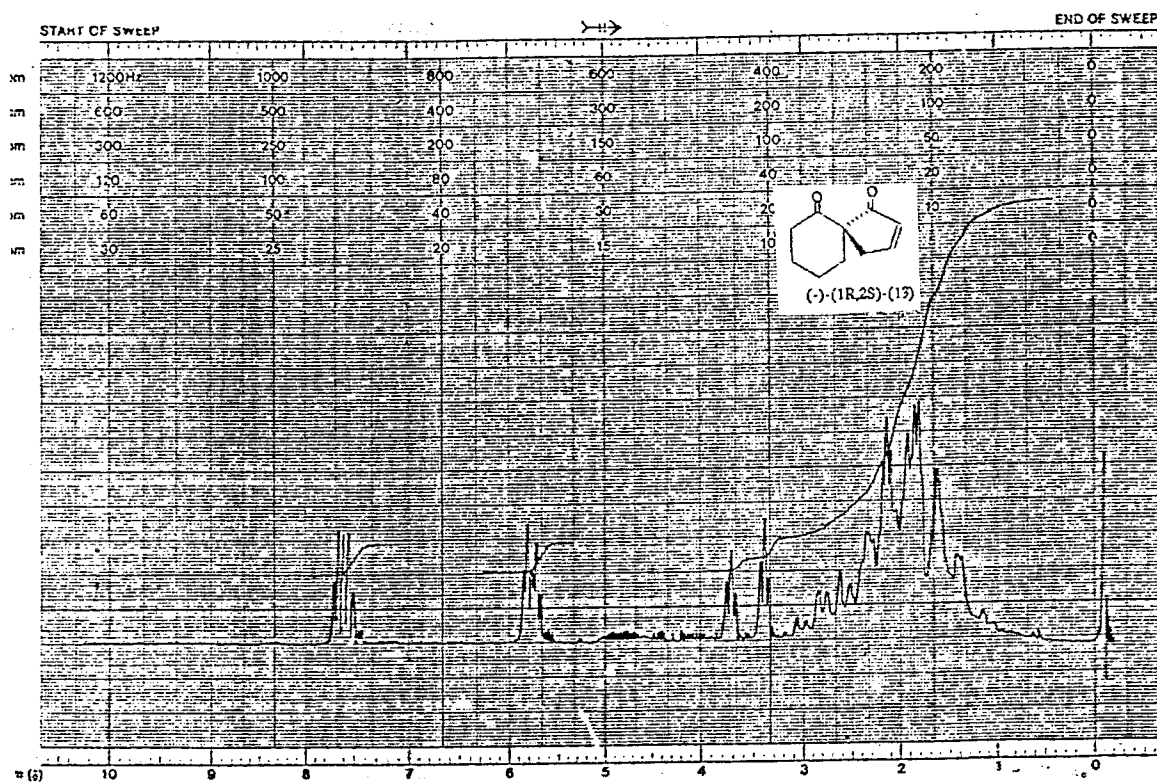


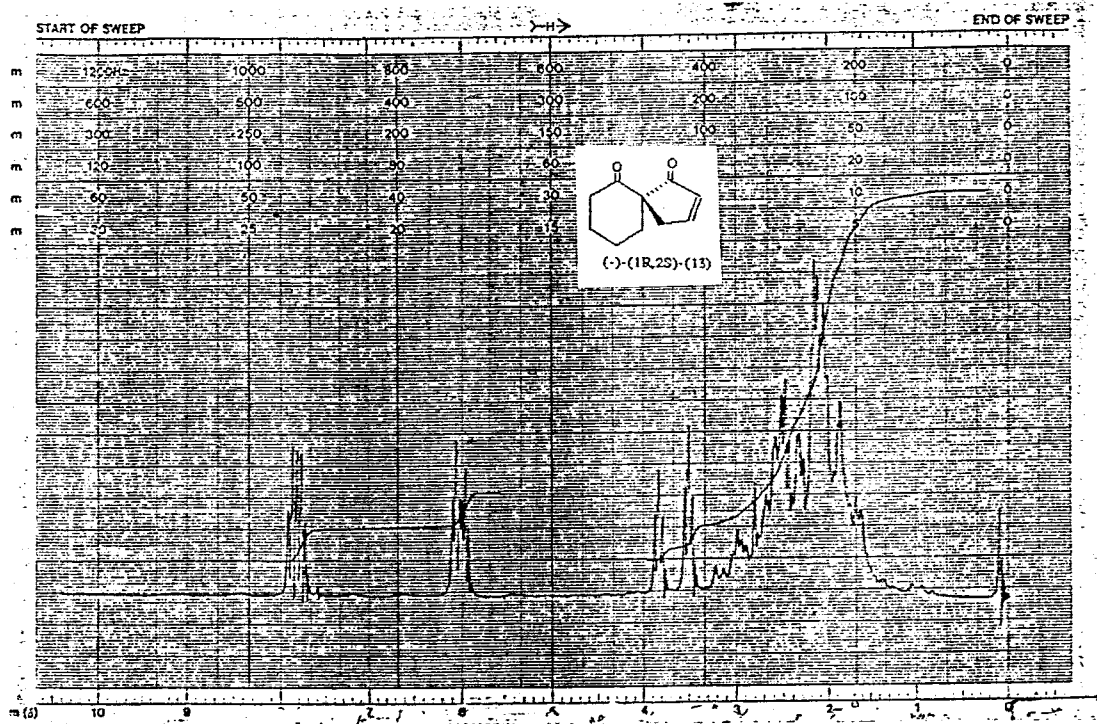
Figure NMR spectrum of Ethyl cyclohexane-2-carboxylate-
3,5-dinitrobenzoate



nmr NMR spectrum of (-)-(1R,2S)-6-Hydroxy spiro[4.5]dec-2-ene-1-one



ภาพ NMR(60 MHz) of (-)-(S)-Spiro[4.5]dec-2-ene-1,6-dione
 ที่เตรียมจาก (-)-(1R,2S)-6-Hydroxy spiro[4.5]dec-2-ene-1-one



ภาพ NMR(60 MHz) of (-)-(S)-Spiro[4.5]dec-2-ene-1,6-dione
 ที่เตรียมจาก ($\pm$)-6-Hydroxy spiro[4.5]dec-2-ene-1-one

YONGSYUT-YFP-1

E-SEP-1994 14:34:12.95

 ▶ CHULALONGKORN UNIVERSITY
 ▶ URM-ASCC

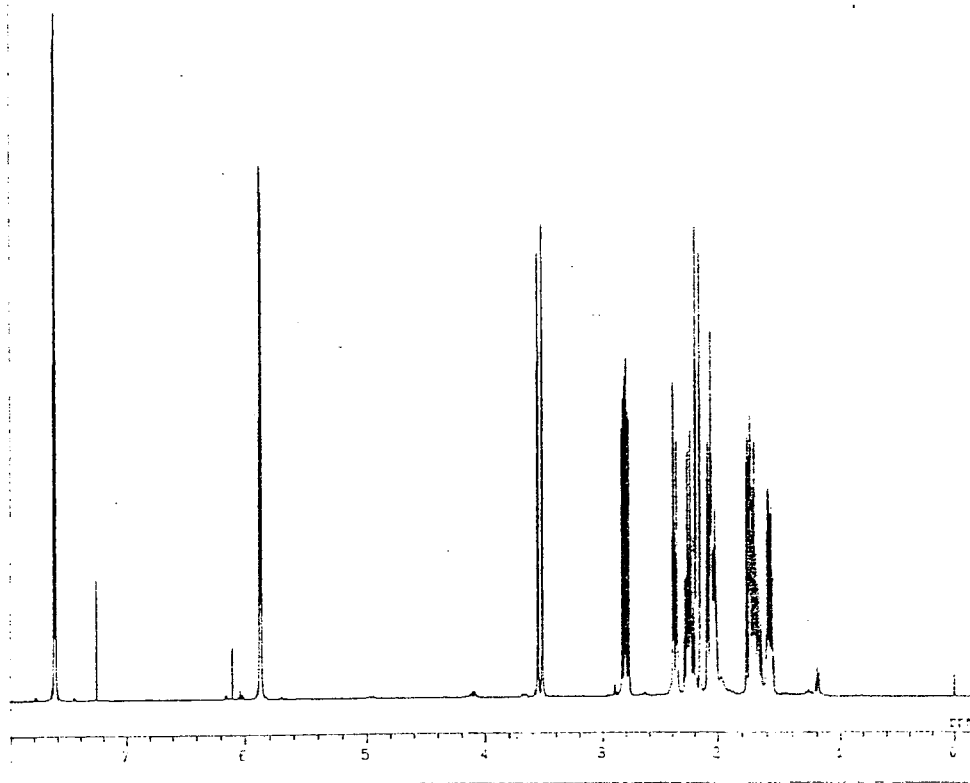
SPFILE : KA-YONGSYUT-YFP-1
 COMNT : YONGSYUT-YFP-1

EXMOD : SINGL
 IRMOD : NOM
 POINT : 32768
 FREQY : 10000.00 MHz
 SCANS : 4
 D.MNY : 4
 ACQTM : 3.5700 sec
 PC : 5.0010 sec
 ASAIN : 12
 PM1 : 5.30 usec
 QENMD : 1H
 QEPFG : 500.00 MHz
 QBSSEY : 162410.00 MHz

IRMOD : 1H
 IRFPG : 500.00 MHz
 IRSET : 162410.00 MHz
 IRATN : 120
 IRATM : 50.0 usec
 IRSP1 : 30
 IRSP2 : 6
 IRANS : 0

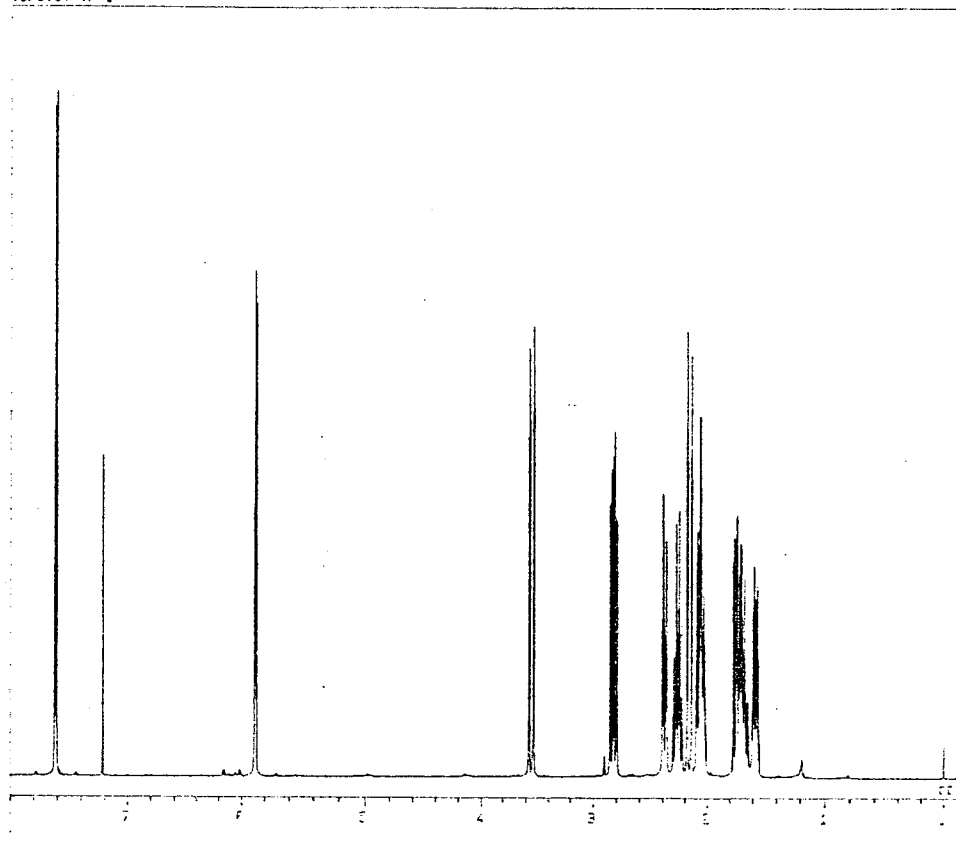
ACBIT : 16
 CTEMP : 28.4 °C
 CRFEC : 12 Hz
 SLANT : 000.0
 RESOL : 0.91 Hz
 RF : 0.10 Hz
 REF1 : 1.00 ppm
 XE : 4100.95 MHz
 XS : 540.15 MHz

OPERATOR :



ภาพแสดง NMR(500 MHz) of (-)-(S)-Spiro[4.5]dec-2-ene-1,6-dione ที่เตรียมจาก (±)-6-Hydroxy spiro[4.5]dec-2-ene-1-one เมื่อเติม

YONGYUT-YP-1



5-SEP-1994 14:13:09.36

 CHULALONGKORN UNIVERSITY
 JMN-A500

STITLE : KA-YONGYUT-YP-1
 COMNT : YONGYUT-YP-1

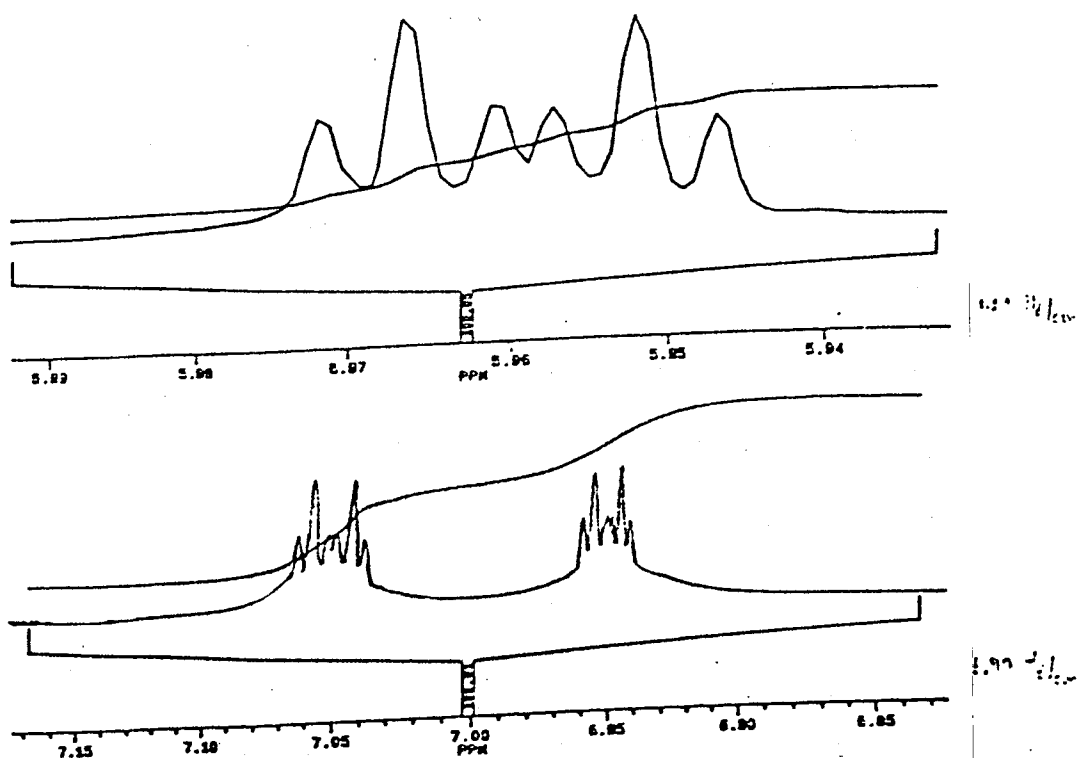
EXMOD : SINGL
 INMOD : NON
 POINT : 32768
 FREQU : 10000.00 Hz
 SCANS : 4
 PASHV : 4
 ACQTM : 3.2758 sec
 PD : 3.0000 sec
 RGAIN : 16
 PV1 : 5.39 usec
 CHMOD : 1H
 CHFRQ : 500.00 MHz
 CHSET : 162410.00 Hz

INMOD : 1H
 INFRQ : 500.00 MHz
 INSET : 162410.00 Hz
 INATH : 120
 INAPW : 50.0 usec
 INAP1 : 30
 INAP2 : 6
 INAP3 : 0

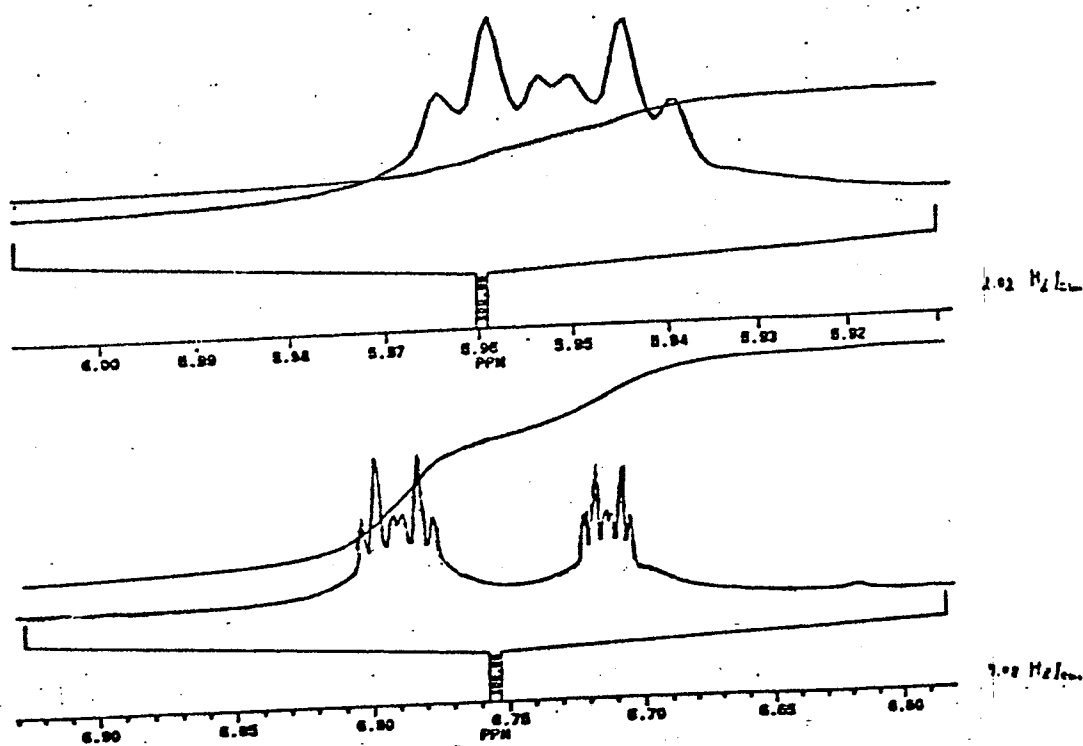
AREIT : 16
 CTEMP : 28.3 c
 CREFR : 13 Hz
 SUNIT : 000L3
 PCELU : 0.31 Hz
 BP : 0.10 Hz
 REFV : 0.00 ppm
 XE : 4100.35 Hz
 XB : 547.27 Hz

OPERATOR :

ภาพแสดง NMR(500 MHz) of (-)-(S)-Spiro[4.5]dec-2-ene-
 1,6-dione ที่เตรียมจาก (-)-(1R,2S)-6-Hydroxy spiro[4.5]dec-2-ene-1-one



ภาพแสดง Resolution NMR (500 MHz) of (-)-(S)-Spiro[4.5]dec-2-ene-1,6-dione ที่เตรียมจาก (±)-6-Hydroxy spiro[4.5]dec-2-ene-1-one เมื่อเติม Tris[3-(trifluoromethyl hydroxymethylene)-d-camphorato]europium(III)



ภาพแสดง Resolution NMR (500 MHz) of (-)-(S)-Spiro[4.5]dec-2-ene-1,6-dione ที่เตรียมจาก (-)-(1R,2S)-6-Hydroxy spiro[4.5]dec-2-ene-1-one ไม่เติม Tris[3-(trifluoromethyl hydroxymethylene)-d-camphorato] europium(III)