

การสังเคราะห์ 4-เมทอกซีซินนามิลแอลกอฮอล์ และอนุพันธ์โดยลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์: การศึกษาการเกิดผลิตภัณฑ์ จากกระบวนการรีดักชัน ด้วยวิธีวิเคราะห์ qNMR

Synthesis of 4-Methoxycinnamyl Alcohol and Its Derivatives via Lithium Aluminium Hydride : Investigation of Reduction Product Formation by qNMR Analysis

ประภากร สมบุญมาก¹ และ เอกธวัช ศรีสุข^{2*}

Prapakorn Sombunmak¹ and Ekaruth Srisook^{2*}

¹ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ประเทศไทย

² หน่วยวิจัย สารธรรมชาติที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพเพื่อการพัฒนาผลิตภัณฑ์ส่งเสริมสุขภาพ ประเทศไทย

¹ Chemistry Department, Faculty of Science, Burapha University, Thailand

² Research Unit of Natural Bioactive Compounds for Healthcare Products Development, Thailand

Received : 24 February 2025, Received in revised form : 16 April 2025, Accepted : 17 April 2025

Available online : 21 May 2025

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์และที่มา : ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติสามารถได้รับการสังเคราะห์ไม่ว่าจะเพื่อเพิ่มปริมาณ หรือปรับปรุงคุณภาพ สาร 4-methoxycinnamyl alcohol ซึ่งพบใน *Etlintera pavieana* (Pierre ex Gagnep.) R.M.Sm. ซึ่งเป็นสารเป้าหมายของการสังเคราะห์ ในงานวิจัยนี้ เพื่อใช้เป็นสารตั้งต้นสำหรับสังเคราะห์ 4-methoxycinnamyl *p*-coumarate (MCC) ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจทั้งในด้านเภสัชกรรมและด้านเครื่องสำอาง แต่ปัญหาที่พบในการสังเคราะห์สาร 4-methoxycinnamyl alcohol ผ่านปฏิกิริยารีดักชันของ 4-methoxycinnamic acid ด้วยลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ นั้นเกิดผลิตภัณฑ์ข้างเคียง เนื่องจากพันธะคู่จะถูกรีดิวซ์ไปด้วย จึงทำให้ได้รับผลิตภัณฑ์หลักน้อย และการทำบริสุทธิ์นั้นเป็นไปได้ยาก ดังนั้นงานวิจัยนี้ จะศึกษาการปรับสภาวะของปฏิกิริยา เพื่อลดการเกิดผลิตภัณฑ์ข้างเคียงรวมถึงการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 4-methoxycinnamyl alcohol ภายใต้สภาวะมาตรฐาน โดยการวิเคราะห์ร้อยละผลิตภัณฑ์ทำโดยเทคนิค quantitative Nuclear Magnetic Resonance (qNMR) ซึ่งมี acetanilide เป็นสารมาตรฐานภายใน

วิธีดำเนินงานวิจัย : ทำการหาสภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์สาร 4-methoxycinnamyl alcohol ควบคุมปัจจัยในการทำปฏิกิริยา ได้แก่ ปริมาณของลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ เวลา และอุณหภูมิ เริ่มต้นที่ปริมาณของลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ เท่ากับ 0.5 equiv. โดยเพิ่มครั้งละ 0.5 equiv. ทำปฏิกิริยาภายใต้แก๊สอาร์กอน อุณหภูมิห้อง ถึง 0°C เป็นเวลา 4 ถึง 24 ชั่วโมง และเมื่อได้สภาวะที่เหมาะสม หรือสภาวะมาตรฐาน ต่อมาจึงนำสภาวะดังกล่าวมาสังเคราะห์อนุพันธ์ โดยเปลี่ยนหมู่แทนที่ของสาร 4-methoxycinnamyl alcohol ที่ตำแหน่ง *para* เป็น hydrogen (H; cinnamic acid), hydroxy group (OH; coumaric

acid) และ O-tetrahydropyranyl group (OTHP; 4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy) cinnamic acid) สุดท้ายทำการวิเคราะห์ร้อยละผลิตภัณฑ์ทั้งผลิตภัณฑ์หลัก และข้างเคียง ผ่านเทคนิค quantitative Nuclear Magnetic Resonance (qNMR) ซึ่งมี acetanilide เป็นสารมาตรฐานภายใน

ผลการวิจัย : จากผลการทดลองพบว่า ณ ที่เวลา และอุณหภูมิเดียวกันเมื่อเพิ่มปริมาณของลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ขึ้นเรื่อย ๆ ทำให้ปฏิกิริยาเกิดไปทางผลิตภัณฑ์ข้างเคียงมากขึ้น จึงทำการเพิ่มเวลาและให้ปริมาณลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์คงที่ 0.2 equiv. ที่อุณหภูมิห้อง พบว่าปฏิกิริยาเกิดไปทางผลิตภัณฑ์ข้างเคียงมากขึ้น ดังนั้น เวลา และปริมาณลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ จึงเป็น 2 ปัจจัยแรกที่เป็นข้อสังเกต ต่อมาจึงทำการลดอุณหภูมิลงเป็น 0°C ให้ปริมาณลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ เท่าเดิม ที่เวลาเริ่มต้น 4 ชั่วโมง พบว่าปฏิกิริยาเกิดไปทางผลิตภัณฑ์หลักมากขึ้น จึงเพิ่มปริมาณลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ เป็น 3.0 equiv. พบว่าร้อยละผลิตภัณฑ์หลักมากขึ้น แต่เมื่อเพิ่มเวลาขึ้นอีกเป็น 8 ชั่วโมง ได้รับร้อยละผลิตภัณฑ์ไม่แตกต่างกันมากนัก อุณหภูมิจึงเป็นอีกปัจจัยที่สำคัญ ดังนั้น ที่ปริมาณลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ 3.0 equiv. อุณหภูมิ 0°C เวลา 4 ชั่วโมง จึงถูกเลือกเป็นสภาวะมาตรฐาน แต่เมื่อนำสภาวะนี้ไปสังเคราะห์อนุพันธ์พบว่า ได้รับร้อยละผลิตภัณฑ์หลักอยู่ในระดับน้อย ถึงปานกลาง โดยมีผลิตภัณฑ์ข้างเคียงปะปนในปริมาณเล็กน้อย ซึ่งเป็นผลจากการเกิด resonance และ steric effect ของหมู่ให้อิเล็กตรอน และโครงสร้างของสาร

สรุปผลการวิจัย : การสังเคราะห์ 4-methoxycinnamyl alcohol ผ่านปฏิกิริยารีดักชันภายใต้บรรยากาศแก๊สอาร์กอน โดยใช้ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ พบว่า การลดอุณหภูมิจะช่วยลดปฏิกิริยารีดักชันที่พันธะคู่แต่จะไม่เพิ่มการเลือกเกิดที่หมู่คาร์บอกซิล อย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่การเพิ่มปริมาณลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ และระยะเวลาจะช่วยเพิ่มการรีดิวซ์ที่หมู่คาร์บอกซิล และร้อยละผลิตภัณฑ์ในทางตรงกันข้ามถ้าเวลานานเกินไป อาจเกิดปฏิกิริยาต่อเนื่องหรือสารตั้งต้น สภาวะที่เหมาะสมที่สุดคือลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ 3.0 equiv. ที่ 0°C นาน 4 ชั่วโมง ซึ่งให้ร้อยละผลิตภัณฑ์หลักระดับปานกลาง และมีผลิตภัณฑ์ข้างเคียงน้อย อย่างไรก็ตาม สภาวะนี้ยังไม่เหมาะสมสำหรับการสังเคราะห์อนุพันธ์เนื่องจากโครงสร้างและหมู่แทนที่มีผลต่อร้อยละผลผลิต ในการศึกษาปัจจัยเพิ่มเติมของงานวิจัยนี้ เช่น การใช้สารรีดิวซ์ทางเลือก หรือกลยุทธ์ในการปกป้องหมู่ฟังก์ชัน อาจช่วยเพิ่มผลผลิตของผลิตภัณฑ์หลัก และลดการเกิดผลิตภัณฑ์ข้างเคียงได้ งานวิจัยนี้ให้ข้อมูลเชิงลึกเกี่ยวกับอิทธิพลของสภาวะปฏิกิริยาต่อการเลือกเกิดปฏิกิริยารีดักชัน ซึ่งสามารถนำไปประยุกต์ใช้กับกระบวนการสังเคราะห์ที่คล้ายกันในด้านเคมีผลิตภัณฑ์ธรรมชาติและเภสัชกรรม

คำสำคัญ : 4-methoxycinnamic acid ; 4-methoxycinnamyl alcohol ; qNMR; ปฏิกิริยารีดักชัน ; ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์

Abstract

Background and Objectives : Natural products can be obtained through synthesis, either to increase quantity or improve quality. 4-methoxycinnamyl alcohol, found in *Etlingera pavieana* (Pierre ex Gagnep.) R.M.Sm. and *Foeniculum vulgare* Mill, is the target compound for synthesis in this research. It serves as a precursor for

synthesizing 4-methoxycinnamyl *p*-coumarate (MCC), a compound with interesting bioactive properties in pharmaceuticals and cosmetics. These properties include anti-inflammatory, antioxidant, and tyrosinase inhibitory effects, making MCC a potential candidate for drug and cosmetic applications. However, a challenge encountered in synthesizing 4-methoxycinnamyl alcohol via the reduction of 4-methoxycinnamic acid with lithium aluminum hydride is the formation of side products due to the reduction of the double bond, leading to a lower yield of the main product and difficulty in purification. This issue arises because lithium aluminum hydride is a strong reducing agent that tends to react with both the carboxyl group and the conjugated double bond, leading to a mixture of reduced products. Therefore, this study aims to investigate reaction conditions to minimize side product formation and to synthesize derivatives of 4-methoxycinnamyl alcohol under optimal conditions. The study also explores the influence of different substituents on the reaction outcome. The product yields were analyzed using quantitative Nuclear Magnetic Resonance (qNMR) with acetanilide as an internal standard.

Methodology: The study began with optimizing the conditions for synthesizing 4-methoxycinnamyl alcohol by controlling key reaction factors, including lithium aluminum hydride quantity, reaction time, and temperature. The initial amount of lithium aluminum hydride was set at 0.5 equiv., increasing in increments of 0.5 equiv. The reaction was conducted under an argon atmosphere at room temperature to 0°C for 4 to 24 hours. Once the optimal conditions were identified, they were applied to synthesizing derivatives of 4-methoxycinnamyl alcohol by modifying the *para*-substituent groups, including hydrogen (H) from cinnamic acid, hydroxy group (OH) from coumaric acid, and O-tetrahydropyranyl group (OTHP) from 4-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy cinnamic acid. These derivatives were selected to examine the effects of electronic and steric factors on the reaction pathway. Finally, the yields of both the main and side products were analyzed using qNMR, with acetanilide as an internal standard.

Main Results: The experimental results revealed that increasing the amount of lithium aluminum hydride at the same reaction time and temperature led to a higher formation of side products. This suggests that excess lithium aluminum hydride promotes non-selective reduction, affecting both the carboxyl and double bond functionalities. Therefore, reaction time was increased while keeping lithium aluminum hydride quantity constant at 0.2 equiv. at room temperature to observe the reaction trend. It was found that significant side product formation persisted, indicating that temperature might be a more influential factor in controlling selectivity. Subsequently, lowering the temperature to 0°C while maintaining the lithium aluminum hydride amount at 0.2 equiv. for 4 hours resulted in a higher yield of the main product. This confirms that temperature plays a crucial role in directing the reduction pathway. Increasing the lithium aluminum hydride quantity to 3.0 equiv. further improved the main product yield, likely due to enhanced reduction efficiency at the carboxyl site. However, extending the reaction time to 8 hours did not significantly change

the yield, suggesting that the reaction reaches equilibrium within 4 hours. Therefore, the optimal conditions for synthesis were determined to be 3.0 equiv. of lithium aluminum hydride at 0°C for 4 hours, balancing high yield and selectivity. However, when these conditions were applied to synthesizing derivatives of 4-methoxycinnamyl alcohol, the yields of the main products remained low to moderate, with minor side product formation. This was attributed to the resonance and steric effects of electron-donating groups and structural factors of the compounds. The presence of hydroxyl groups, for example, influenced the electronic environment, potentially altering the reduction pathway. Similarly, the bulky tetrahydropyranyl group affected steric accessibility, leading to different product distributions.

Conclusions: The synthesis of compound 4-methoxycinnamyl alcohol via reduction under an argon atmosphere using lithium aluminum hydride showed that lowering the temperature reduced double bond reduction but did not significantly enhance selectivity toward the carboxyl group. Increasing the quantity of lithium aluminum hydride and reaction time improved carboxyl reduction and overall yield. However, excessive reaction time could lead to consecutive reactions or degradation of the starting material, highlighting the importance of balancing reaction parameters. The most suitable conditions for synthesis were 3.0 equiv. of lithium aluminum hydride at 0°C for 4 hours, yielding a moderate amount of the main product with minimal side products. Nevertheless, these conditions were not optimal for synthesizing derivatives of 4-methoxycinnamyl alcohol due to the impact of structure and substituent groups on yield. Further investigation in this study, such as the use of alternative reducing agents or protective group strategies, may enhance the yield of the main product and minimize side product formation. This research provides valuable insights into the influence of reaction conditions on reduction selectivity, which can be applied to similar synthetic processes in natural product and pharmaceutical chemistry.

Keywords : 4-methoxycinnamic acid ; 4-methoxycinnamyl alcohol ; qNMR ; reduction reaction ;
lithium aluminium hydride

*Corresponding author. E-mail : ekaruth@go.buu.ac.th

Introduction

ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ (Natural products) นอกจากได้รับจากธรรมชาติ ยังสามารถได้จากการสังเคราะห์ ไม่ว่าจะเพื่อเพิ่มปริมาณ หรือปรับปรุงให้ได้คุณภาพที่ต้องการ และอื่น ๆ ปัจจุบันมีแนวทาง และวิธีมากมายที่จะทำให้บรรลุวัตถุประสงค์ดังกล่าว ซึ่งในบางวิธีต่างก็พบปัญหา เช่น ได้รับผลผลิตน้อย ไม่ได้สารเป้าหมายตามที่ต้องการ จึงต้องมีการศึกษาและแก้ปัญหา ในงานวิจัยนี้เราพบปัญหาการสังเคราะห์ 4-methoxycinnamyl alcohol (**2a**) ตาม Figure เป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่พบใน *Etlingera pavieana* (Pierre ex Gagnep.) R.M.Sm. (Srisook *et al.*, 2017) และ *Foeniculum vulgare* Mill ซึ่งมี

รายงานถึงฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ คือ แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งที่ดี ในเซลล์ MCF-7 HeLa DU145 และ U937 (Lall *et al.*, 2015) อีกทั้งยังเป็นสารตั้งต้นที่สำคัญในการสังเคราะห์สาร 4-methoxycinnamyl *p*-coumarate (MCC) และอนุพันธ์อื่น ๆ ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่สำคัญ ได้แก่ ต้านอนุมูลอิสระ ฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส และมีจุดเด่นในฤทธิ์ต้านการอักเสบ (Srisook *et al.*, 2017) อีกทั้งเป็นงานวิจัยที่กำลังสังเคราะห์รวมถึงการปรับปรุงโครงสร้าง ดังนั้น ผู้วิจัยจึงต้องการสังเคราะห์สาร 2a ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์หลักของงานวิจัยนี้ แต่ปัญหาที่พบในการสังเคราะห์สารดังกล่าวด้วยปฏิกิริยารีดักชันของ 4-methoxycinnamic acid (1a) กับลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ (Hu *et al.*, 2005) นั้นเกิดผลิตภัณฑ์ข้างเคียง คือ 3-(4-Methoxyphenyl)-1-propanol (3a) ที่พันธะคู่ถูกรีดิวซ์ จึงทำให้ได้รับผลิตภัณฑ์หลักน้อย แสดงดัง Figure 1 และทำให้บริสุทธิ์ได้ยาก ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาการสังเคราะห์สาร 2a ผ่านปฏิกิริยารีดักชัน ในสภาวะต่าง ๆ เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่ก่อให้เกิดผลิตภัณฑ์ข้างเคียง และเพิ่มความจำเพาะของปฏิกิริยามากขึ้น นอกจากนี้ ผู้วิจัยยังมีความสนใจในการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารนี้ภายใต้สภาวะมาตรฐานเพิ่มเติมอีกด้วย ส่วนวิธีการตรวจสอบของผลิตภัณฑ์ข้างเคียงที่ปะปนมากับผลิตภัณฑ์หลัก จึงเลือกการตรวจสอบจากร้อยละผลิตภัณฑ์โดยผ่านการวิเคราะห์สเปกตรัม จากเครื่อง Nuclear magnetic resonance (NMR yield%) โดยเทคนิค quantitative ¹H-Nuclear magnetic resonance spectroscopy (qNMR) (Malz & Jancke, 2005), (Amin & Claridge, 2017) ที่มีสารมาตรฐานภายใน (internal standard, IS) เป็น acetanilide

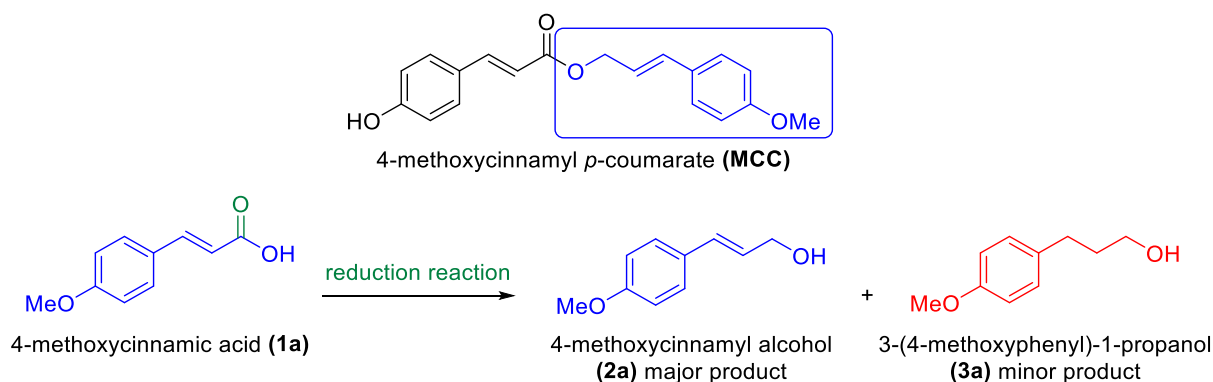


Figure 1 Structures of MCC, the main product 2a, and the side product 3a

Methodology

การยืนยันโครงสร้างของสาร ทำโดยใช้ ¹H และ ¹³C NMR spectroscopy รวมถึงการวิเคราะห์ปริมาณสารด้วย quantitative NMR (qNMR) บนเครื่อง Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer ของ Bruker Avance III HD 400 MHz โดยใช้ deuterated dimethyl sulfoxide deuteration degree min. 99.8% ของบริษัท Sigma Aldrich เป็นตัวทำละลาย และ acetanilide AR grade 99% ของ Merck เป็นสารมาตรฐานภายใน ปฏิกิริยาถูกดำเนินการภายใต้บรรยากาศของ ก๊าซอาร์กอน 99.9945% จาก United Industrial Gases Co., Ltd. (UIG) โดยใช้ 4-methoxycinnamic acid (1a) Purity >98.0 จาก Tokyo

Chemical Industry (TCI) เป็นสารตั้งต้น และ ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ ชนิดสารละลายเข้มข้น 1.0 M ใน tetrahydrofuran ปราศจากน้ำ จาก Sigma Aldrich เป็นสารรีดิวซ์ ตัวทำละลายที่ใช้ได้แก่ tetrahydrofuran ปราศจากน้ำ 99.5%, Extra Dry over Molecular Sieve, Stabilized, AcroSeal™ จาก Thermo Scientific Chemicals

ตอนที่ 1 การหาสภาวะที่เหมาะสมของการสังเคราะห์สาร 2a

ในการหาสภาวะที่เหมาะสม ผู้วิจัยจะศึกษาปฏิกิริยาระหว่าง 1a และ ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ ที่ภายใต้บรรยากาศ แก๊สอาร์กอน ใน dry THF ดัง Figure 2 โดยจะทำการปรับเปลี่ยนปริมาณของ ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ ต่าง ๆ ได้แก่ 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 และ 3.0 equiv. ที่อุณหภูมิห้อง (ประมาณ 30°C) และ 0°C เป็นเวลาดังแต่ 4-24 ชั่วโมง

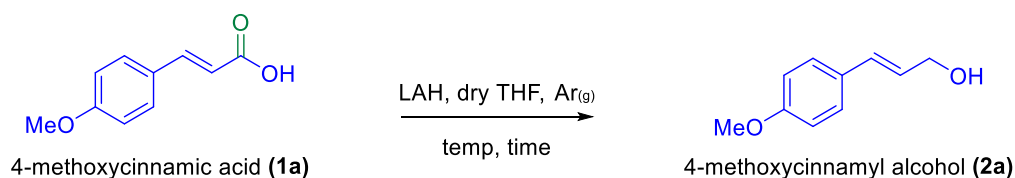


Figure 2 Optimization of reaction conditions for the synthesis of 2a

วิธีการทดลอง

นำขวดก้นกลมขนาด 100 มิลลิลิตร ใส่สาร 1a (1.0 มิลลิโมล 1.0 equiv.) ทำการผ่านแก๊สอาร์กอน ปิดด้วยจุกยาง (septum) เติม dry THF กวนด้วยแท่งกวนแม่เหล็ก จนสารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน ตามด้วยเติมลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ ปริมาตร เวลา และที่อุณหภูมิต่าง ๆ (ปริมาตรสุดท้ายคือ 15 มิลลิลิตร โดยที่ปริมาตรของ dry THF จะลดลงตามปริมาตรของ ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ หลังจากนั้นหยุดปฏิกิริยาโดยการเติมน้ำ 10 มิลลิลิตร ตามด้วยกรดไฮโดรคลอริก 1.0 N ปริมาตร 25 มิลลิลิตร สกัดด้วยไดเอทิลอีเทอร์ ล้างด้วยโซเดียมไฮโดรเจนคาร์บอเนต (NaHCO₃) อิมตัว และน้ำเกลืออิมตัว (brine) ทดสอบ ปฏิกิริยาด้วย โครมาโทกราฟีแบบแผ่นบาง (thin layer chromatography, TLC) ทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography ด้วย 20% เอทิลอะซิเตท ในเฮกเซน เพื่อแยกสารตั้งต้น 1a ที่เหลือออก

ตอนที่ 2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของสาร 2a

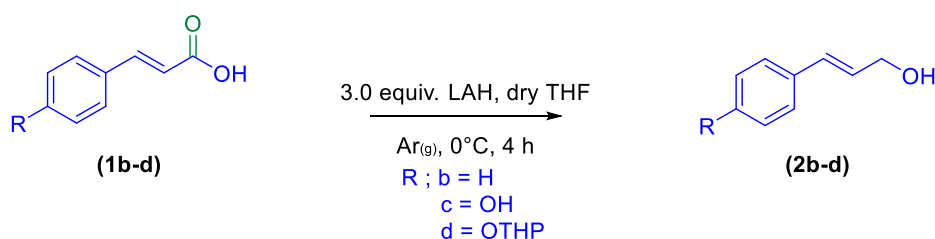


Figure 3 Synthesis of 2a–d derivatives

วิธีการทดลอง

หลังจากได้สภาวะที่เหมาะสมแล้ว ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์อนุพันธ์โดยการเปลี่ยนหมู่แทนที่ของสาร **1a** ที่ตำแหน่ง *para* เป็น hydrogen (H; cinnamic acid (**1b**)), hydroxy group (OH; coumaric acid (**1c**)) และ O-tetrahydropyranyl group (OTHP; 4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy) cinnamic acid (**1d**)) ดัง Figure 3

ตอนที่ 3 การวิเคราะห์หา NMR yield% ผ่านวิธีวิเคราะห์ qNMR

สำหรับ NMR yield% ในงานวิจัยนี้หาจากการเทียบจำนวนโมลของผลิตภัณฑ์หลัก และผลิตภัณฑ์ข้างเคียง ในสารตัวอย่าง จากค่า integration ของพีคของสารทั้งสอง กับ acetanilide ซึ่งเป็นสารมาตรฐานภายใน (internal standard, IS)

วิธีการทดลอง

เตรียมสารตัวอย่างโดยการชั่งสาร ด้วยเครื่องชั่งความละเอียด 5 ตำแหน่ง ผสมกับ acetanilide ที่ทราบน้ำหนักแน่นอน ลงในขวดเก็บสาร (vial) จากนั้นละลายด้วยตัวทำละลายสำหรับการวิเคราะห์ คือ deuterated dimethyl sulfoxide (DMSO- d_6) ปริมาตร 630 ไมโครลิตร ถ่ายสารผสมลงในหลอด NMR นำไปส่งวิเคราะห์ด้วยเทคนิค qNMR และนำมาคำนวณดังสูตรต่อไปนี้

สูตรการคำนวณหาจำนวนโมลของสารตัวอย่าง

$$n_x = \frac{I_x}{I_{IS}} \times \frac{N_{IS}}{N_x} \times n_{IS} \quad (1)$$

เมื่อ	n_x	= จำนวนโมลของสารตัวอย่าง (มิลลิโมล)
	N_x	= จำนวนโปรตอนในพีคที่เลือกจากสารตัวอย่าง
	I_x	= ค่าอินทิกรัลของพีคที่เลือกจากสารตัวอย่าง
	n_{IS}	= จำนวนโมลของสารมาตรฐานภายใน (มิลลิโมล)
	N_{IS}	= จำนวนโปรตอนในพีคที่เลือกจากสารมาตรฐานภายใน
	I_{IS}	= ค่าอินทิกรัลของพีคที่เลือกจากสารมาตรฐานภายใน

สูตรการคำนวณหาจำนวนโมลรวมของสารตัวอย่าง

$$n_{total} = \frac{n_x}{g_{analyts}} \times g_{total} \quad (2)$$

เมื่อ	n_{total}	= จำนวนโมลรวมของสารตัวอย่าง (มิลลิโมล)
	g_{total}	= น้ำหนักของสารตัวอย่างรวมก่อนแบ่งมาวิเคราะห์ (กรัม)
	n_x	= จำนวนโมลของสารตัวอย่าง (มิลลิโมล)
	$g_{analyts}$	= น้ำหนักของสารตัวอย่างที่แบ่งมาวิเคราะห์ (กรัม)

สูตรการหาร้อยละผลิตภัณฑ์

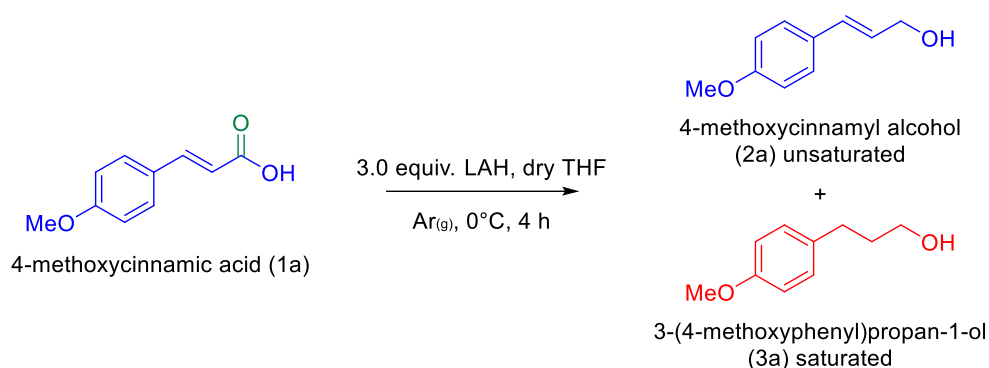
$$\text{yield\%} = \frac{n_{\text{total}}}{n_{\text{theory}}} \times 100 \quad (3)$$

เมื่อ $\text{yield\%}$ = ร้อยละผลิตภัณฑ์ของสารตัวอย่าง
 n_{total} = จำนวนโมลรวมของสารตัวอย่าง (มิลลิโมล)
 n_{theory} = จำนวนโมลของสารตามทฤษฎี (มิลลิโมล)

Results

ตอนที่ 1 ผลการหาสภาวะที่เหมาะสมของการสังเคราะห์สาร 2a

Table 1 Results of optimization for the synthesis of 2a^{*}.



entry	equiv. LAH	temp. (°C)	time (h)	NMR yield%	
				unsaturated	saturated
1	0.5	r.t.	4	16	>1
2	1.0	r.t.	4	18	2
3	1.5	r.t.	4	32	5
4	2.0	r.t.	4	37	12
5	2.5	r.t.	4	11	15
6	3.0	r.t.	4	11	24
7	2.0	r.t.	24	>1	67
8	2.0	0	4	32	3
9	2.0	0	8	30	2
10	3.0	0	4	48	4
11 ¹	3.0	0	8	50	8

4-methoxycinnamic acid (2a) : 0.1782 g (1.0 mmol, 1.0 equiv.), ¹ After 8 hours, it was found that the formation of other side product.,
r.t. : Room temperature is approximately 30°C.

จากการหาสภาวะที่เหมาะสมของการสังเคราะห์สาร **2a** แสดงดัง Table 1 เมื่อเพิ่มปริมาณของ ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ ครึ่งละ 0.5 equiv. เริ่มต้นดำเนินการภายใต้อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 4 ชั่วโมง ดัง รายการที่ 1-6 พบว่าที่ รายการที่ 1 และ 2 เมื่อใช้ปริมาณของ ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์เป็น 0.5 และ 1.0 equiv. ร้อยละผลผลิตภัณฑ์หลัก **2a** ซึ่งตำแหน่ง 2,3 เป็นแบบเป็นแบบไม่อิ่มตัว (unsaturated) เพิ่มขึ้นเล็กน้อยจาก 16% เป็น 18% รวมถึงผลิตภัณฑ์ข้างเคียง **3a** ที่ตำแหน่ง 2,3 เป็นแบบอิ่มตัว (saturated) เช่นกัน จาก น้อยกว่า 1% เป็น 2% จึงทำการเพิ่มปริมาณของ ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ ดัง รายการที่ 3 และ 4 เป็น 1.5 และ 2.0 equiv. ร้อยละผลผลิตภัณฑ์ของ **2a** เพิ่มขึ้นเป็นเท่าตัว คือ 32 และ 37% ส่วน **3a** เพิ่มมากขึ้น คือ 5 และ 12% จึงเพิ่มปริมาณของ ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ เป็น 2.5 และ 3.0 equiv. ร้อยละผลผลิตภัณฑ์ของ **2a** ลดลงเป็น 11% แต่ **3a** เพิ่มขึ้น คือ 15 และ 24% แสดงใน รายการที่ 5, 6 ต่อมาจึงเลือก รายการที่ 4 มาปรับเพิ่มเวลาของการทำปฏิกิริยาจาก 4 เป็น 24 ชั่วโมง แสดงดัง รายการที่ 7 พบว่า ร้อยละผลผลิตภัณฑ์ของ **2a** ลดลงอย่างมาก คือ น้อยกว่า 1% แต่ปฏิกิริยาเกิดไปทาง **3a** มากขึ้น คือ 66.9% ต่อมาจึงดำเนินการปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 0°C เริ่มต้นจาก 2.0 equiv. ของ ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ เป็นเวลา 4 ชั่วโมง ดัง รายการที่ 8 เมื่อเปรียบเทียบกับ รายการที่ 4 พบว่าร้อยละผลผลิตภัณฑ์ของ **2a** ลดลงเล็กน้อย คือ 32% และ **3a** ลดลงอย่างมาก คือ 3% ต่อมาจึงเพิ่มเวลาเป็น 8 ชั่วโมง ดัง รายการที่ 9 พบ ร้อยละผลผลิตภัณฑ์ของ **2a** และ **3a** ลดลงเล็กน้อยซึ่งไม่แตกต่างกันมากนัก คือ 30 และ 2% ตามลำดับ ต่อมาจึงเพิ่มปริมาณของ ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ เป็น 3.0 equiv. ที่เวลา 4 ชั่วโมง ดัง รายการที่ 10 พบร้อยละผลผลิตภัณฑ์ของ **2a** เพิ่มขึ้นเป็น 48% ส่วน **3a** เพิ่มขึ้นเล็กน้อย คือ 4% สุดท้ายเมื่อเพิ่มเวลาเป็น 8 ชั่วโมง ใน รายการที่ 11 พบร้อยละผลผลิตภัณฑ์เพิ่มขึ้นเป็น 50% และ 8% ของ **2a** และ **3a** ตามลำดับ จะเห็นได้ว่า รายการที่ 11 อาจเป็นสภาวะที่ดีที่สุดแต่เมื่อสังเกต spectrum NMR พบว่ามีสารอื่นนอกจากสารที่สนใจปะปนออกนอกนี้ยังมี **3a** เกิดขึ้นอย่างมาก ดังนั้นจึงเลือก รายการที่ 10 เป็นสภาวะมาตรฐานของการสังเคราะห์ **2a** โดยมีลักษณะเป็นแข็งสีขาว ส่วน **3a** จะมีลักษณะเป็นของเหลวสีเหลืองซีด

4-Methoxycinnamyl alcohol (2a) : 48 % ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.84 (s, 3H, OMe), 4.32 (dd, 2H, J = 1.32 Hz, CH₂-1), 6.26 (dt, 1H, J = 5.96 Hz, CH-2), 6.58 (d, 1H, J = 15.9 Hz, CH-3) 6.88 (d, 2H, J = 8.72 Hz, Ar; CH-3, 5), 7.35 (d, 2H, J = 8.72 Hz, Ar; CH-2, 6) ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 55.30 (OMe), 63.92 (CH₂-1), 114.02 (Ar; CH-3, 5), 126.27 (CH-2), 127.68 (Ar; CH-2, 6), 129.43 (CH-3), 130.96 (Ar; C-4), 159.32 (Ar; C-1) HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₀H₁₂O₂ [M+H]⁺ = 165.0915, found 165.0912.

3-(4-Methoxyphenyl)propan-1-ol (saturated, 3a) : 4% ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.84 (quintet, 2H, J = 6.48 Hz, CH₂-2), 2.63 (t, 2H, J = 7.88 Hz, CH₂-3), 3.65 (t, 2H, J = 6.44 Hz, CH₂-1), 3.81 (s, 3H, OMe), 6.81 (d, 2H, J = 8.64 Hz, Ar; CH-3, 5), 7.10 (d, 2H, J = 8.64 Hz, Ar; CH-2, 6) ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 31.16 (CH₂-2), 34.44 (CH₂-3), 59.28 (OMe), 62.11 (CH₂-1), 113.84 (Ar; CH-3, 5), 129.34 (Ar; CH-2, 6), 133.97 (Ar; C-4), 157.77 (Ar; C-1) HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₀H₁₄O₂ [M+H]⁺ = 167.1072, found 167.1072.

ตอนที่ 2 ผลการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 2a

Table 2 Product yield of derivative 2a^{*}

3.0 equiv. LAH, THF dry
Ar(g), 0°C, 4 h
R = H, OH, OTHP

entry	products		NMR yield%	
	unsaturated	saturated	unsaturated	saturated
1	 cinnamyl alcohol (2b)	 3-phenylpropanol (3b)	33	19
2 ¹	 4-hydroxycinnamyl alcohol (2c)	 4-(3-hydroxypropyl)phenol (3c)	6	N.D.
3 ²	 4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy) cinnamyl alcohol (2d)	 4-((3-Phenylpropan-1-yl)oxy) tetrahydro-2H-pyran (3d)	42	2

^{*}1.00 mmol of **1b-d**, ¹The reaction was quenched with 10 mL of water, followed by 25 mL of 2.5 N HCl., ²The reaction was quenched with 10 mL of water, followed by 20 mL of 5% acetic acid., N.D.; Not detected.

หลังจากได้รับสภาวะมาตรฐานสำหรับปฏิกิริยารีดักชันของสาร 2a แล้ว ต่อมาจึงทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ภายใต้สภาวะมาตรฐาน ดัง Table 2 ใน รายการที่ 1 เมื่อนำ 1b ทำปฏิกิริยาได้รับผลิตภัณฑ์หลักคือสาร 2b 33% มีลักษณะเป็นของเหลวใส และผลิตภัณฑ์ข้างเคียงสาร 3b 19% ต่อมาใน รายการที่ 2¹ ได้รับสาร 2c 6% มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลือง แต่ไม่พบสาร 3c สุดท้ายใน รายการที่ 3² ได้รับทั้งสาร 2d ซึ่งมีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว และ 3d คือ 42% และ 2% ตามลำดับ

Cinnamyl alcohol (2b): 33%; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.31 (dd, 2H, J = 1.48 Hz, CH₂-1), 6.35 (dt, 1H, J = 5.72 Hz, CH-2), 6.60 (d, 1H, J = 15.88 Hz, CH-3), 7.25-7.43 (m, 5H, Ar; CH-2, 3, 4, 5, 6) ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 63.60 (CH₂-1), 126.50 (Ar; CH-4), 127.70 (CH-2), 128.56 (Ar; CH-3, 5), 128.63 (Ar; CH-2, 6), 131.06 (CH-3), 136.73 (Ar; C-1). HRMS (ESI) m/z calcd for C₉H₁₀O [M-H]⁺ = 133.0654, found 133.0648.

3-Phenylpropanol (saturated, 3b): 19%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.88 (quintet, 2H, $J = 6.44$ Hz, CH_2 -2), 2.69 (t, 2H, $J = 7.92$ Hz, CH_2 -3), 3.66 (t, 2H, $J = 6.44$ Hz, CH_2 -1), 7.17-7.30 (m, 5H, Ar; CH-2, 3, 4, 5, 6) $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 32.09 (CH_2 -2), 34.20 (CH_2 -3), 62.22 (CH_2 -1), 125.89 (Ar; CH-4), 128.43 (Ar; CH-2, 6), 128.46 (ArCH-3', 5'), 141.87 (Ar; C-1) HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 137.0966, found 137.0969.

4-Hydroxycinnamyl alcohol (2c): 6%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 4.06 (td, 2H, $J = 1.56$ Hz, CH_2 -1), 4.74 (t, 1H, $J = 5.52$ Hz, OH), 6.12 (dt, 1H, $J = 5.40$ Hz, CH-2), 6.41 (d, 1H, $J = 15.96$ Hz, CH-3), 6.70 (d, 2H, $J = 8.56$ Hz, Ar; CH-3, 5), 7.22 (d, 2H, $J = 8.56$ Hz, Ar; CH-2, 6), 9.42 (s, 1H, OH) $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 62.19 (CH_2 -1), 115.83 (Ar; CH-3, 5), 127.60 (CH-2), 127.85 (Ar; CH-2, 6), 128.36 (Ar; C-4), 129.14 (CH-3), 157.27 (Ar; C-1). HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$: 133.0653, found: 133.0651.

4-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)cinnamyl alcohol (2d): 42%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 1.48-1.91 (m, 6H, THP; CH_2 -3, 4, 5), 3.56 (dt, 1H, $J = 4.40$, 10.96 Hz, THP; CH_2 -6), 3.76 (ddd, 1H, $J = 3.68$, 8.64 Hz, THP; CH_2 -6), 4.08 (td, 2H, $J = 1.64$ Hz, CH_2 -1), 4.80 (td, 1H, $J = 1.60$, 6.92 Hz, OH), 5.44 (brt, 1H, $J = 3.44$ Hz, THP; CH-2), 6.22 (dt, 1H, $J = 5.24$, 16.00 Hz, CH-2), 6.48 (d, 1H, $J = 16.00$ Hz, CH-3), 6.96 (d, 2H, $J = 8.72$ Hz, Ar; CH-3, 5), 7.33 (d, 2H, $J = 8.68$ Hz, Ar; CH-2, 6) $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 19.13 (THP; CH_2 -4), 25.16 (THP; CH_2 -5), 30.33 (THP; CH_2 -3), 62.06 (CH_2 -1, THP; CH_2 -6), 96.24 (THP; CH-2), 116.95 (Ar; CH-3, 5), 127.66 (Ar; CH-2, 6), 128.57 (CH_2 -2), 129.18 (CH-3), 130.89 (Ar; C-4), 156.30 (Ar; C-1). HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}]^+$ ($\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_2$): 149.0601, found 149.0601.

4-((3-Phenylpropan-1-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (saturated, 3d): 2%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 1.48-1.91 (m, 6H, THP; CH_2 -3, 4, 5), 1.65-1.70 (m, 2H, CH_2 -2), 2.53 (t, 2H, $J = 7.56$ Hz, CH_2 -3), 3.39 (q, 2H, $J = 6.44$ Hz, CH_2 -1), 3.51-3.56 (m, 1H, THP; CH_2 -6), 3.72-3.78 (m, 1H, THP; CH_2 -6), 4.43 (td, 1H, $J = 1.60$, 6.96 Hz, OH), 5.38 (brt, 1H, $J = 3.48$ Hz, THP; CH-2), 6.91 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, Ar; CH-3, 5), 7.09 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, Ar; CH-2, 6) $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 19.19 (THP; CH_2 -4), 25.20 (THP; CH_2 -5), 30.42 (THP; CH_2 -3), 31.25 (CH_2 -2), 34.97 (CH_2 -3), 60.53 (THP; CH_2 -6), 62.00 (CH_2 -1), 96.40 (THP; CH-2), 116.80 (Ar; CH-3, 5), 129.55 (Ar; CH-2, 6), 135.57 (Ar; C-4), 155.04 (Ar; C-1) HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 259.1310, found 259.1310.

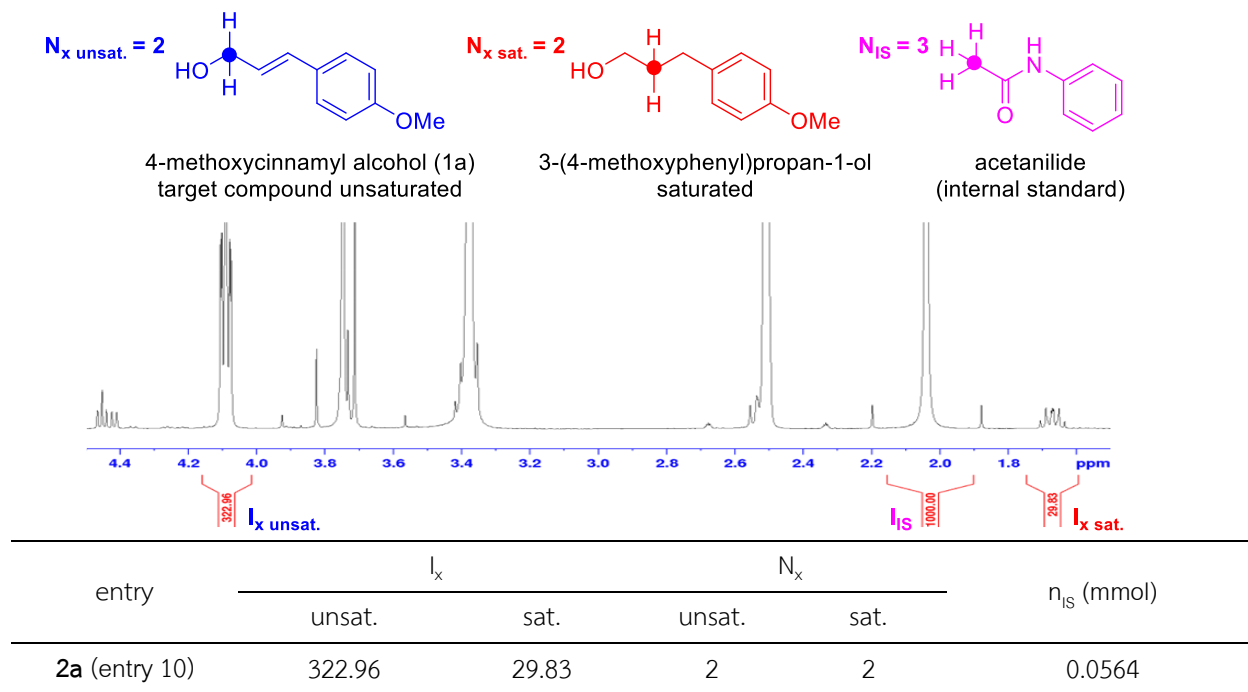
ตอนที่ 3 ผลการวิเคราะห์ NMR yield% ด้วยเทคนิค qNMR

ดังผลการทดลองทั้ง 2 ตอนที่ผ่านมา สามารถหา NMR yield% โดยการคำนวณซึ่งใช้ข้อมูลจาก spectrum NMR ของสาร โดยเริ่มจากคำนวณหา n_x ตามด้วย n_{total} และคำนวณหา NMR yield% โดยใช้ n_{theory} นั่นคือ จำนวนโมลของสารตัวอย่างที่นำมาวิเคราะห์ จำนวนโมลของสารทั้งหมดก่อนจะแบ่งมาวิเคราะห์ และจำนวนโมลของสารตามทฤษฎี ซึ่งก็คือจำนวนโมลของสารตั้งต้น หรือสารกำหนดปริมาณมีค่าเท่ากับ 1.00 มิลลิโมล ตามลำดับ

ตัวอย่างการคำนวณหา NMR yield% ในตอนที่ 1 รายการที่ 10

การคำนวณหาจำนวนโมลของผลิตภัณฑ์หลัก (unsaturated, $n_{x \text{ unsat.}}$) และ ผลิตภัณฑ์ข้างเคียง (saturated, $n_{x \text{ sat.}}$)

Table 3 Calculation data for $n_{x \text{ unsat.}}$ and $n_{x \text{ sat.}}$



$I_{IS} = 1000.00$, $N_{IS} = 3$

จากข้อมูลดัง Table 3 คำนวณ $n_{x \text{ unsat.}}$ และ $n_{x \text{ sat.}}$ ได้จากสมการที่ (1) ดังนี้

$$n_{x \text{ unsat.}} = \frac{I_{x \text{ unsat.}}}{I_{IS}} \times \frac{N_{IS}}{N_{x \text{ unsat.}}} \times n_{cal}$$

$$n_{x \text{ unsat.}} = \frac{322.96}{1000.00} \times \frac{3}{2} \times 0.0564 \text{ มิลลิโมล}$$

$$n_{x \text{ unsat.}} = 0.0273 \text{ มิลลิโมล}$$

$$n_{x \text{ sat.}} = \frac{I_{x \text{ sat.}}}{I_{IS}} \times \frac{N_{IS}}{N_{x \text{ sat.}}} \times n_{IS}$$

$$n_{x \text{ sat.}} = \frac{29.83}{1000.00} \times \frac{3}{2} \times 0.0564 \text{ มิลลิโมล}$$

$$n_{x \text{ sat.}} = 0.0025 \text{ มิลลิโมล}$$

ดังนั้น จำนวนโมลของผลิตภัณฑ์หลัก และผลิตภัณฑ์ข้างเคียงมีค่าเท่ากับ 0.0273 และ 0.0025 มิลลิโมล ตามลำดับ

การคำนวณหาจำนวนโมลรวมผลิตภัณฑ์หลัก (unsaturated, $n_{total\ unsat.}$) และ ผลิตภัณฑ์ข้างเคียง (saturated, $n_{total\ sat.}$)

Table 4 Calculation data for $n_{total\ unsat.}$ and $n_{total\ sat.}$

entry	n_x (mmol)		$g_{analyts}$ (g)	g_{total} (g)
	unsat.	sat.		
(2a) (entry 10)	0.0273	0.0025	0.00580	0.1017

จากข้อมูลดัง Table 4 คำนวณ $n_{total\ unsat.}$ และ $n_{total\ sat.}$ ได้จากสมการที่ (2) ดังนี้

$$n_{total\ unsat.} = \frac{n_x\ unsat.}{g_{analyts}} \times g_{total} \qquad n_{total\ sat.} = \frac{n_x\ sat.}{g_{analyts}} \times g_{total}$$

$$n_{total\ unsat.} = \frac{0.0273\ \text{มิลลิโมล}}{0.00580\ \text{กรัม}} \times 0.1017\ \text{กรัม} \qquad n_{total\ sat.} = \frac{0.0025\ \text{มิลลิโมล}}{0.00580\ \text{กรัม}} \times 0.1017\ \text{กรัม}$$

$$n_{total\ unsat.} = 0.4787\ \text{มิลลิโมล} \qquad n_{total\ sat.} = 0.0438\ \text{มิลลิโมล}$$

ดังนั้น จำนวนโมลรวมผลิตภัณฑ์หลัก และ ผลิตภัณฑ์ข้างเคียงมีค่าเท่ากับ 0.4787 และ 0.0438 มิลลิโมล ตามลำดับ

สุดท้าย เมื่อได้จำนวนโมลรวมแล้ว สามารถคำนวณหาร้อยละผลิตภัณฑ์ได้จากสมการที่ (3)

$$\text{yield\%} = \frac{n_{total\ unsat.}}{n_{theory}} \times 100 \qquad \text{yield\%} = \frac{n_{total\ sat.}}{n_{theory}} \times 100$$

$$\text{yield\%} = \frac{0.4787\ \text{มิลลิโมล}}{1.00\ \text{มิลลิโมล}} \times 100 \qquad \text{yield\%} = \frac{0.0438\ \text{มิลลิโมล}}{1.00\ \text{มิลลิโมล}} \times 100$$

$$\text{yield\%} = 48\% \qquad \text{yield\%} = 4\%$$

ดังนั้น ร้อยละผลิตภัณฑ์หลัก และร้อยละผลิตภัณฑ์ข้างเคียงมีค่าเท่ากับ 48% และ 4% ตามลำดับ

Discussion

จากการศึกษาการเกิดขึ้นของผลิตภัณฑ์ข้างเคียงในการสังเคราะห์สาร 2a โดยเริ่มจากการหาสภาวะที่เหมาะสมโดยปรับเปลี่ยนปริมาณของ ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์, อุณหภูมิ และ เวลาในการทำปฏิกิริยา ซึ่งให้สาร 1a คงที่คือ 1.0 มิลลิโมล และ ดำเนินการภายใต้แก๊สอาร์กอน แสดงผลดัง Table 1 ซึ่งได้สภาวะที่เหมาะสมที่สุดดัง รายการที่ 10 คือ ใช้ปริมาณของ ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ เท่ากับ 3.0 equiv., อุณหภูมิ 0°C เป็นเวลา 4 ชั่วโมง ได้ร้อยละผลิตภัณฑ์ของผลิตภัณฑ์หลักอยู่ในระดับปานกลาง และเกิดผลิตภัณฑ์ข้างเคียงน้อยที่สุด จากการศึกษาข้างต้นได้พบว่า ปริมาณของ ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์, อุณหภูมิ และเวลา มีผลต่ออัตราการเกิดปฏิกิริยาเป็นแบบแปรผันตรง เมื่อเพิ่มปริมาณของ ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ ขึ้นเรื่อย ๆ จะทำให้ปฏิกิริยาดำเนินไปมากขึ้น แต่การเลือกเกิดของปฏิกิริยาไม่จำเพาะต่อตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่ง ได้แก่ ตำแหน่ง

ของหมู่คาร์บอกซิล (-COOH) และตำแหน่งของ พันธะคู่ จะเกิดปฏิกิริยาพร้อมกันทั้ง 2 ตำแหน่ง โดยจะเกิดที่ตำแหน่ง -COOH มากกว่าเล็กน้อย (Carey & Sundberg, 2007) แต่เมื่อเพิ่มปริมาณมากขึ้นจนถึง 3.0 equiv. ใน รายการที่ 6 ทำให้ร้อยละผลิตภัณฑ์หลักที่ควรจะมีมากขึ้น กลับลดลงเป็นเพราะเมื่อเกิดผลิตภัณฑ์หลักขึ้นแล้ว มีการทำปฏิกิริยาต่อที่ตำแหน่งพันธะคู่ ปฏิกิริยาจึงเลื่อนไปทางผลิตภัณฑ์ข้างเคียง ต่อมาจึงทำการลดปริมาณของ ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ ลงเป็น 2.0 equiv. แต่เพิ่มเวลาเป็น 24 ชั่วโมง ใน รายการที่ 7 พบว่าผลเป็นเช่นเดียวกับ รายการที่ 6 แสดงให้เห็นว่าการให้ระยะเวลาในการทำปฏิกิริยานานขึ้นแม้จะลดปริมาณมาก ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ ลงแล้วก็ตาม ส่งผลต่อการเกิดปฏิกิริยาไปทางผลิตภัณฑ์ข้างเคียงเช่นเดียวกัน ดังนั้นต่อมาจึงทำการควบคุมอุณหภูมิโดยให้ปฏิกิริยาเกิดขึ้นอย่างช้า ๆ โดยดำเนินการที่อุณหภูมิต่ำ คือ 0°C ตั้งแต่ รายการที่ 8 ถึง 11 พบว่าปฏิกิริยาเลือกเกิดไปที่ตำแหน่ง -COOH มากขึ้น แต่ยังคงร้อยละผลิตภัณฑ์น้อย จึงเพิ่มปริมาณของ ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ และเวลาในการทำปฏิกิริยา สุดท้ายจึงได้สภาวะที่เหมาะสมที่สุดในเวลาที่น้อยที่สุด ได้แก่ รายการที่ 10 ให้ร้อยละผลิตภัณฑ์อยู่ในระดับปานกลาง และเกิดผลิตภัณฑ์ข้างเคียงน้อยที่สุด เป็นเช่นนี้เพราะว่า อุณหภูมิต่ำอาจทำให้พลังงานที่ใช้ในการทำปฏิกิริยากับพันธะคู่ไม่เพียงพอ แต่สำหรับหมู่ -COOH ยังคงเกิดปฏิกิริยาได้ แต่น้อย ดังนั้นการเพิ่มปริมาณของ ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ ขึ้น จึงเป็นการควบคุมให้โอกาสการเข้าทำปฏิกิริยาของ ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ ที่ตำแหน่ง -COOH มากขึ้น ส่วนการเพิ่มเวลาในการทำปฏิกิริยาอาจทำให้ปฏิกิริยาเกิดเกินกว่าที่ต้องการ จึงทำให้เกิดสารตัวอื่นอย่างใน รายการที่ 11¹ และ ร้อยละผลิตภัณฑ์ไม่แตกต่างกันมากกับ รายการที่ 10 จึงไม่ถูกเลือกเป็นสภาวะที่เหมาะสม หลังจากได้รับสภาวะมาตรฐานแล้ว ต่อมาจึงทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ซึ่งได้รับทั้งผลิตภัณฑ์หลัก และ ผลิตภัณฑ์ข้างเคียง ยกเว้นใน รายการที่ 2¹ ที่ตรวจพบเพียงผลิตภัณฑ์หลัก แต่น้อยเพราะสารตั้งต้นทำปฏิกิริยากับ ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ ได้น้อย ดัง Table 2 โดยจะสังเกตได้ว่าร้อยละผลิตภัณฑ์ที่ได้นั้นขึ้นกับหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง *para* ของวง aromatic ณ ที่นี้จะเป็นชนิดหมู่ให้อิเล็กตรอน (electron donating group, EDG) จากทฤษฎี เมื่อความแรงของ EDG มากขึ้น จะส่งผลต่อความเสถียรของโครงสร้างส่วน α,β -unsaturated carbonyl compound เนื่องจากมีการกระจายตัวของอิเล็กตรอนจากผลของ resonance (Smith & March, 2007) ดังนั้นสาร 1b ควรจะเกิดปฏิกิริยาเป็นสาร 2b มากที่สุดแต่จากการสังเกตหลังจากหยุดปฏิกิริยาแล้วตรวจสอบปฏิกิริยาด้วย TLC พบว่ามีผลิตภัณฑ์อื่นเกิดขึ้น และเมื่อทำการแยกด้วย column chromatography ตรวจสอบด้วย NMR spectrometer พบว่าเป็นสารผสมของแอลดีไฮด์ เนื่องจากโครงสร้างไม่ได้มีผลของ resonance ที่ดีจึงทำให้ทั้งตำแหน่ง α,β -unsaturated carbonyl ของ -COOH มีความเสถียรน้อยกว่าโครงสร้างของสารตัวอื่น ปฏิกิริยาจึงเกิดทั้งแอลดีไฮด์ และผลิตภัณฑ์ข้างเคียง ส่งผลให้ร้อยละผลิตภัณฑ์ของสาร 2b ต่ำกว่าทั้งที่ควรจะมีมากกว่าสาร 2a ดัง รายการที่ 1 ต่อมาในส่วนของ รายการที่ 3² จากที่ร้อยละผลิตภัณฑ์ควรจะมีมากกว่าสาร 2a เนื่องจากหมู่ OTHP เป็นหมู่ให้ที่อ่อนกว่าหมู่ OMe แต่ไม่เป็นเช่นนั้น อาจเป็นเพราะการให้อิเล็กตรอนของหมู่ OTHP ที่อ่อนไปถึงแค่บริเวณพันธะคู่ ซึ่งอาจจะเหมาะสม จึงไม่ไวต่อการเกิดปฏิกิริยา และ -COOH ถูก resonance ได้น้อย จึงเกิดปฏิกิริยาแบบปกติ นอกจากนี้เนื่องจากที่โครงสร้างมีขนาดใหญ่กว่าอาจมีผลของความเกะกะ (steric effect) เล็กน้อยอีกด้วย ส่วนหมู่ OMe มีการให้อิเล็กตรอนที่แรงกว่าเล็กน้อยทำให้การ resonance ไปถึง -COOH แต่ไม่มากพอจึงทำให้ทั้งส่วนของ α,β -unsaturated carbonyl มีความเสถียรลดลงปฏิกิริยาจึงเกิดมากกว่า และสุดท้ายเมื่อหมู่แทนที่เป็น OH ซึ่งเป็น EDG ที่แรงที่สุดในการทดลองนี้ส่งผลต่อการ

resonance ที่แรงจึงเกิดการ resonance กลับไปกลับมาได้ดีของลักษณะโครงสร้างที่เป็น ระบบ conjugated จึงทำให้ทั้งโครงสร้างมีความเสถียรมาก จึงเกิดปฏิกิริยาที่ยากที่สุด (Smith & March, 2007) ดัง รายการที่ 2¹ ดังนั้นถึงแม้จะได้รับสภาวะมาตรฐานแล้วแต่ก็เหมาะสมกับเพียงการสังเคราะห์สาร 2a แต่ไม่เหมาะสมมากนักกับการนำมาใช้สำหรับการสังเคราะห์อนุพันธ์ เหตุผลมาจากหมู่แทนที่ และ ขนาดโครงสร้างที่ต่างกัน การแก้ปัญหาสำหรับการสังเคราะห์อนุพันธ์จึงต้องหาสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการสังเคราะห์สารนั้น ๆ ต่อไป

Conclusions

การสังเคราะห์ 2a ด้วยปฏิกิริยารีดักชัน ภายใต้แก๊สอาร์กอน โดยใช้ ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ เป็นตัวทำปฏิกิริยาศึกษาสภาวะที่เหมาะสมโดยให้ปริมาณของ 1a คงที่ และปรับปริมาณ ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์, อุณหภูมิ และระยะเวลาการทำปฏิกิริยา จากผลการทดลองพบว่า การลดอุณหภูมิช่วยลดการเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งพันธะคู่ แต่ไม่เพิ่มการเลือกเกิดที่ตำแหน่ง -COOH อย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม การเพิ่มปริมาณ ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ และระยะเวลาส่งผลให้ -COOH ถูกรีดิวซ์เป็นแอลกอฮอล์มากขึ้น และเพิ่มร้อยละผลิตภัณฑ์ แต่หากทำปฏิกิริยาเป็นเวลานาน อาจเกิดปฏิกิริยาต่อเนื่อง หรือ ทำลายสารตั้งต้น ดังนั้น สภาวะที่เหมาะสมที่สุด สำหรับการสังเคราะห์ 2a โดยใช้ ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ 3.0 equiv. ที่ 0°C เป็นเวลา 4 ชั่วโมง ซึ่งให้ร้อยละผลิตภัณฑ์หลักในระดับปานกลาง และมีผลิตภัณฑ์ข้างเคียงน้อยที่สุด อย่างไรก็ตาม ในสภาวะนี้ยังไม่เหมาะกับการสังเคราะห์อนุพันธ์ เนื่องจากผลของหมู่แทนที่และโครงสร้างที่แตกต่างกัน ส่งผลให้ ร้อยละผลผลิตของอนุพันธ์อยู่ในช่วงต่ำถึงปานกลาง

Acknowledgments

โครงการวิจัยนี้ได้รับงบประมาณสนับสนุนการวิจัย จากมหาวิทยาลัยบูรพา “งบประมาณเงินอุดหนุนจากกองทุนส่งเสริมวิทยาศาสตร์ วิจัยและนวัตกรรม ประเภท Fundamental Fund ปีงบประมาณพ.ศ. 2568” เลขที่ประกาศรายชื่อผู้ได้รับทุน ววน. 3.4 /2568 และ ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. เอกรัฐ ศรีสุข อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก สำหรับคำแนะนำและการชี้แนะแนวทางอย่างละเอียดในทุกขั้นตอนของงานวิจัยนี้ ขอขอบคุณ มหาวิทยาลัยบูรพา และหน่วยบริการนวัตกรรมทางวิทยาศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ ที่ให้การสนับสนุนด้านเครื่องมือทางวิทยาศาสตร์ ได้รับทุนสนับสนุนการทำวิจัยจากบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยบูรพา

References

- Amin, N. , & T. Claridge (2017). *Quantitative NMR Spectroscopy*. Oxford: Oxford University Press.
- Carey, F. A., & Sundberg, R. J. (2007). *Advanced organic chemistry: Part B: Reactions and synthesis* (5th ed.). Springer.

- Hu, L. H., Zou, H. B., Gong, J. X., Li, H. B., Yang, L. X., Cheng, W., Zhou, C. X., Bai, H., Guéritte, F., & Zhao, Y. (2005). Synthesis and biological evaluation of a natural ester sintenin and its synthetic analogues. *Journal of Natural Products*, 67(10), 1681–1687.
- Lall, N., Kishore, N., Binneman, B., Twilley, D., van de Venter, M., du Plessis-Stoman, D., Boukes, G., & Hussein, A. (2015). Cytotoxicity of syringin and 4-methoxycinnamyl alcohol isolated from *Foeniculum vulgare* on selected human cell lines. *Natural product research*, 29(18), 1752-1756.
- Malz, F., & Jancke, H. (2005). Validation of quantitative NMR. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 38(5), 813-823.
- Smith, M. B., & March, J. (2007). March's advanced organic chemistry: Reactions, mechanisms, and structure (6th ed.). Wiley.
- Srisook, E., Palachot, M., Mankhong, S., & Srisook, K. (2017). Anti-inflammatory effect of *Etlingera pavieana* (Pierre ex Gagnep.) R.M.Sm. Rhizomal extract and its phenolic compounds in lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *Pharmacognosy magazine*, 13(Suppl 2), S230.