



การสังเคราะห์สารอนุพันธ์และสารโครงสร้างคล้ายของซาบาไมด์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเคมี แผน ก แบบ ก 2

ภาควิชาเคมี

มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2568

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศิลปากร

การสังเคราะห์สารอนุพันธ์และสารโครงสร้างคล้ายของซาบาไมด์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเคมี แผน ก แบบ ก 2

ภาควิชาเคมี

มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2568

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศิลปากร

SYNTHESIS OF DERIVATIVE AND ANALOG OF CHABAMIDE



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for Master of Science CHEMISTRY
Department of CHEMISTRY
Academic Year 2025
Copyright of Silpakorn University

หัวข้อ	การสังเคราะห์สารอนุพันธ์และสารโครงสร้างคล้ายของซาบาไมด์
โดย	นายพงศธร คล่องแคล่ว
สาขาวิชา	เคมี แผนก ก แบบ ก 2
อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก	รองศาสตราจารย์ ดร. พัลลภ คັນธิยงค์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ดร. ประเมธ ทรวงธรรมวัฒน์

คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับพิจารณาอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะวิทยาศาสตร์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. กรกช ชันจิรกุล)

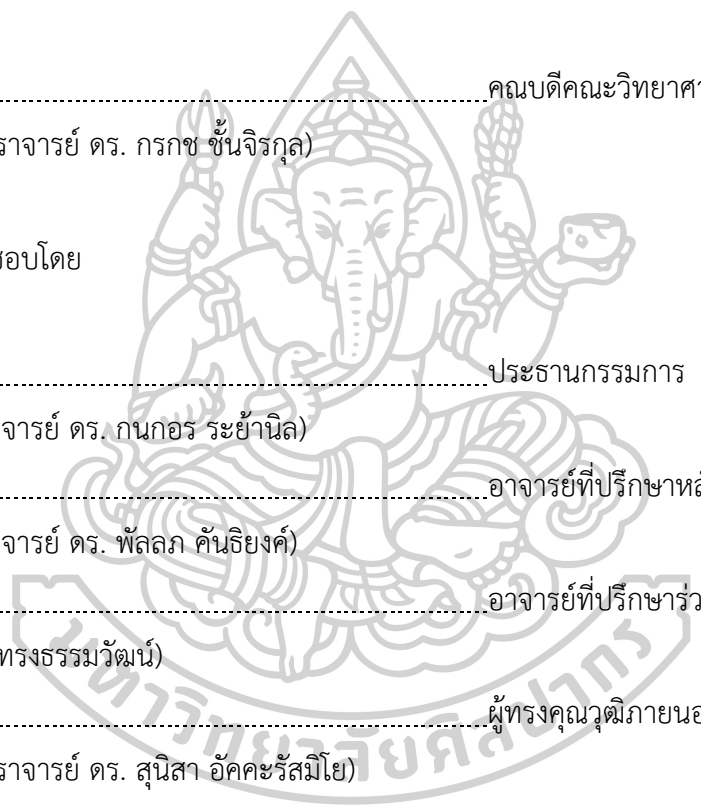
พิจารณาเห็นชอบโดย

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. กนกอร รัชยานิล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
(รองศาสตราจารย์ ดร. พัลลภ คັນธิยงค์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(ดร. ประเมธ ทรวงธรรมวัฒน์)

..... ผู้ทรงคุณวุฒิภายนอก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุนิสา อัครศรีสมิโย)



660720019 : เคมี แผน ก แบบ ก 2

คำสำคัญ : พิเพอร์ลองกูมิน; ซาบาไมด์; พิเพอร์รีน; การสังเคราะห์;

นาย พงศธร คล่องแคล่ว: การสังเคราะห์สารอนุพันธ์และสารโครงสร้างคล้ายของซาบาไมด์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : รองศาสตราจารย์ ดร. พัลลภ คันธิยงค์

ในปัจจุบันสารประกอบอัลคาลอยด์ในพืชวงศ์พริกไทย (*Piperaceae*) เป็นที่สนใจในกลุ่มของนักเคมี เนื่องจากมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลายและมีความสำคัญต่อเคมีการแพทย์ โดย ดีป्ली Long pepper (*Piper retrofractum* Vahl หรือ *Piper longum*) เป็นพืชในวงศ์พริกไทย (*Piperaceae*) ที่พบได้ทั่วไปในเอเชียใต้และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ สำหรับการวิจัยทางวิทยาศาสตร์มีรายงานการศึกษาองค์ประกอบทางเคมีที่สำคัญ ได้แก่ piperlongumine (1) และ piperine (2) ซึ่งมีฤทธิ์ต้านมะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งตับ และยังมีฤทธิ์เป็นปฏิชีวนะ ต้านอาการอักเสบและลดการรวมตัวของเกล็ดเลือด นอกจากนี้ได้มีการรายงานการสังเคราะห์การรายงานการสังเคราะห์ chabamide จาก piperine (1) ซึ่งมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่ดีแต่อยู่ในรูปของ racemic mixture งานวิจัยนี้จึงได้ศึกษากระบวนการสังเคราะห์ piperlongumine และสารโครงสร้างคล้ายของ piperlongumine รวมถึงศึกษาปฏิกิริยา Asymmetric Diels-Alder reaction ทั้งแบบ intermolecular และ intramolecular เพื่อใช้ในการสังเคราะห์ chabamide ในอยู่ในรูปของ non racemic mixture ซึ่งในการสังเคราะห์ piperlongumine ผู้วิจัยได้นำเสนอแผนการสังเคราะห์และพัฒนาวิธีการสังเคราะห์ unsaturated-d-lactam จาก L-glutamine เพื่อใช้เป็น precursor ในการสังเคราะห์ piperlongumine ต่อไปและนอกจากนี้ยังได้เสนอแผนการสังเคราะห์และพัฒนา chiral acrylate dienophile ที่ใช้ในการศึกษาปฏิกิริยา Diels-Alder reaction ในการสังเคราะห์สารโครงสร้างคล้ายของ chabamide โดยมีปฏิกิริยาที่สำคัญได้แก่ N-benylation, CDI-mediated cyclization, N-alkylation และ cross metathesis ซึ่งจากงานวิจัยนี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการสังเคราะห์สารอนุพันธ์และสารโครงสร้างคล้ายของ piperlongumine และ chabamide ในโครงสร้างต่างๆได้ในอนาคตต่อไป

660720019 : Major CHEMISTRY

Keyword : Piperlongumine; Chabamide; Piperine; Synthesis; Diels-Alder

MR. Phongsathon KHLONGKHLAEO : Synthesis of derivative and analog of Chabamide
Thesis advisor : Associate Professor Punlop Kuntiyong, Ph.D.

Long pepper (*Piper retrofractum* Vahl or *Piper longum*, ดีปลี) is a plant in the pepper family (Piperaceae). It has been used in Thailand as well as South and Southeast Asia as spice for cooking and as an ingredient in traditional herbal medicines. Deeply is used for remedies for indigestion, cough and other respiratory related abnormality as well as intestinal worm and hemorrhoid. It can also be mixed with other herbs in medicine ball for local muscle aches and bruises. Studies of chemical constituents of deeply extract showed that piperlongumine (1) and piperine (2) are important ingredients which exhibit anti-colon and liver cancers as well as anti-bacterial, anti-inflammatory and anti-platelet aggregate activities. In addition, chabamide, a dimeric bis-amide found in plants in pepper family, has been synthesized from piperine by Diels-Alder reaction, which give cycloadduct in racemic form. In this work, we developed a new synthetic route for unsaturated lactam for synthesis of piperlongumine and its 3-dibenzylamino analog as well as a chiral acrylate dienophile for asymmetric Diels-Alder reaction aimed for synthesis of enantiomerically pure chabamide and its analogs. The key reaction including *N*-benzylation, CDI-mediated cyclization, *N*-alkylation and cross metathesis.

กิตติกรรมประกาศ

การทำวิจัยในครั้งนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. พัลลภ คันธิยงค์ ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์เป็นอย่างสูงสำหรับความกรุณาที่ให้คำแนะนำ คำปรึกษา ความรู้และความช่วยเหลือ อันเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการทำวิทยานิพนธ์นี้ ตลอดจนตรวจทานแก้ไขข้อบกพร่องของวิทยานิพนธ์จนเสร็จสมบูรณ์

ขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. กนกอร รัชยานิล ประธานในการสอบวิทยานิพนธ์ ขอขอบพระคุณ ดร.ปรเมธ ทรงธรรมวัฒน์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม และขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุนิสา อัคคะธรมิโย อาจารย์กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ที่ให้คำแนะนำอันเป็นประโยชน์ต่อวิทยานิพนธ์ตลอดจนตรวจทานแก้ไขข้อบกพร่องของวิทยานิพนธ์จนเสร็จสมบูรณ์

ขอกราบขอบพระคุณ ศาสตราจารย์เกียรติคุณ ดร.สมศักดิ์ รุจิรวัฒน์ เป็นอย่างสูงสำหรับความกรุณาและการอนุเคราะห์ในการใช้ห้องปฏิบัติการวิจัย รวมถึงอุปกรณ์ สารเคมีและเครื่องมือในการทำวิจัย ณ ห้องปฏิบัติการวิจัยเภสัชเคมี สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์

ขอขอบคุณทุนสนับสนุนการศึกษาผู้ช่วยวิจัยจากคณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ในปีการศึกษา 2566 และ 2567

ขอขอบพระคุณอาจารย์และเจ้าหน้าที่ของภาควิชาเคมีคณะวิทยาศาสตร์มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ที่กรุณาให้ความช่วยเหลือ ตลอดจนอำนวยความสะดวกในด้านเครื่องมือ อุปกรณ์และสารเคมี

ขอขอบคุณกลุ่มงานวิจัย PK Lab ที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจตลอดช่วงเวลาที่ทำงานวิจัย สุดท้ายขอขอบพระคุณครอบครัว ที่เป็นกำลังใจและให้การสนับสนุน ตลอดจนคำปรึกษาที่ดีในด้านต่างๆ จนทำให้วิทยานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จไปได้ด้วยดี

พงศธร คล่องแคล่ว

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.ที่มาและความสำคัญ.....	1
2.วัตถุประสงค์ของงานวิจัย.....	4
บทที่ 2 งานวิจัยและเอกสารที่เกี่ยวข้อง.....	5
งานวิจัยและเอกสารที่เกี่ยวข้อง.....	5
บทที่ 3 การศึกษาการสังเคราะห์.....	14
การสังเคราะห์ Piperlongumine.....	14
Synthesis route I : การสังเคราะห์ unsaturated- δ -lactam (15).....	14
การสังเคราะห์ Piperlongumine Analog.....	15
Synthesis route II : การสังเคราะห์ 3-dibenzylamino piperlongumine (45).....	16
การศึกษาการสังเคราะห์ Chabamide แบบ non-racemic : การสังเคราะห์ Dibenzylaminopiperine.....	16
Synthetic route III : การสังเคราะห์ dibenzyl piperine derivative (47).....	17
Intermolecular Asymmetric Diels-Alder Reaction ของ Chiral Dienophile จาก Dibenzylaminoglutarimide และ Succinimide.....	18

Synthetic route IV : การสังเคราะห์ chiral acrylate glutarimide (48) และ chiral acrylate succinimide (51)	19
การสังเคราะห์ chiral acrylate glutarimide (48).....	19
Intermolecular Asymmetric Diels-Alder Reaction	21
Synthetic route V : การศึกษาปฏิกิริยา Asymmetric Diels-Alder reaction.....	21
การศึกษาการสังเคราะห์ Chabamide Analog ด้วย Intramolecular Asymmetric Diels-Alder Reaction	23
การศึกษาการสังเคราะห์ของสารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide (58) จาก Triene ester 5924	
การศึกษาการสังเคราะห์ของสารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide (61) จาก Triene Sulfonamide 62	25
การพยายามสังเคราะห์ Triene sulfonamide 62.....	26
บทที่ 4 วิธีดำเนินการวิจัย	28
อุปกรณ์และสารเคมีในการทดลอง.....	28
อุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลอง	28
การสังเคราะห์ 3-dibenzylamino glutarimide (44).....	29
การสังเคราะห์ 3-dibenzylamino-d-lactam (40) และ 3-dibenzylaminopiperidine (40.1)	29
การสังเคราะห์ unsaturated- δ -lactam (39).....	30
การสังเคราะห์ 3-dibenzylaminopiperlongumine (45).....	31
การสกัด piperine จากผลดีป्लीแห้ง	32
การสังเคราะห์ piperic acid (24).....	32
การสังเคราะห์ dibenzyl piperine (47)	33
การสังเคราะห์ N-allyl-3-dibenzylamino glutarimide (49).....	34
การสังเคราะห์ ethyl (S,E)-4-(3-(dibenzylamino)-2,6-dioxopiperidin-1-yl)but-2-enoate 48	35

การสังเคราะห์ 3-dibenzylamino succinimide 53	35
การสังเคราะห์ <i>N</i> -allyl-3-dibenzylamino succinimide 52	36
การสังเคราะห์ ethyl (S,E)-4-(3-(dibenzylamino)-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)but-2-enoate 51	37
การสังเคราะห์ ethyl (1R,2R,6S)-4-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)-6-(((S)-3- (dibenzylamino)-2,6-dioxopiperidin-1-yl)methyl)-2-(dimethylamino)cyclohex-3- ene-1-carboxylate 54	38
การสังเคราะห์ ethyl (1S,2R,6R)-4-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)-6-(((3S)-3- (dibenzylamino)-2,5-dioxocyclopentyl)methyl)-2-(dimethylamino)cyclohex-3- ene-1-carboxylate 56	39
การสังเคราะห์ <i>O</i> -allyl piperate 60	40
การสังเคราะห์ (3-dibenzylamino glutarimide)but-2-en-1-yl piperate (59)	41
การสังเคราะห์ <i>N</i> -allyl-4-methylbenzenesulfonamide 64	41
การสังเคราะห์ <i>N</i> -allyl sulfonamide piperate 63	42
บทที่ 5 สรุปผลการทดลอง	44
ภาคผนวก	46
¹ H และ ¹³ C NMR spectrum	46
รายการอ้างอิง	70
ประวัติผู้เขียน	72

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงสถานะในการทำปฏิกิริยา Diels-Alder reaction ของ piperine	7
ตารางที่ 2 แสดงสถานะในการทำปฏิกิริยา Diels-Alder reaction ของ piperine	8
ตารางที่ 3 แสดง conditions ของปฏิกิริยา Diels-Alder reaction ของการสังเคราะห์ สาร โครงสร้างคล้ายของ Chabamide (58).....	25
ตารางที่ 4 แสดง conditions ในการสังเคราะห์ N-allyl sulfonamide piperate (63)	27



สารบัญรูปภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 ผลติปัสแห่งและโครงสร้างของ piperlongumine (1), piperine (2).....	1
ภาพที่ 2 โครงสร้างทางเคมีที่สำคัญที่พบใน <i>Piper retrofractum Vahl</i>	2
ภาพที่ 3 โครงสร้างของ Dimer cyclohexane bis-amide alkaloid.....	3
ภาพที่ 4 โครงสร้างของ Dimer cyclobutane bis-amide alkaloid.....	3
ภาพที่ 5 โครงสร้างของ Chabamide ชนิดต่าง ๆ.....	4
ภาพที่ 6 การสังเคราะห์ piperlongumine และอนุพันธ์ โดย Bradshaw และ Moses.....	5
ภาพที่ 7 การสังเคราะห์ unsaturated δ -lactam 15 โดย Stuart L Schreiber.....	6
ภาพที่ 8 แสดงการสังเคราะห์และ Transition state ของ Nigramide B, Chabamide และ dimeric bis-amide.....	6
ภาพที่ 9 แสดงการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ piperine.....	9
ภาพที่ 10 การสังเคราะห์ piperine dimer.....	9
ภาพที่ 11 แสดงการเกิดปฏิกิริยา Photocycloaddition ซึ่งเกิดผ่าน Solid-state.....	10
ภาพที่ 12 แสดงการสังเคราะห์ α -truxillic acid (32).....	11
ภาพที่ 13 แสดงการสังเคราะห์ piplartine dimer A (37).....	12
ภาพที่ 14 แสดงการสังเคราะห์ dipiperamide A (42).....	13
ภาพที่ 15 แสดง Retrosynthetic analysis I.....	14
ภาพที่ 16 แสดงการสังเคราะห์ unsaturated- δ -lactam (15).....	15
ภาพที่ 17 แสดง Retrosynthetic analysis ของ 3-dibenzylamino piperlongumine analog (45).....	15
ภาพที่ 18 แสดงการสังเคราะห์ 3-dibenzylamino piperlongumine (42).....	16
ภาพที่ 19 แสดง retrosynthetic analysis ของ dibenzyl piperine derivative (47).....	17

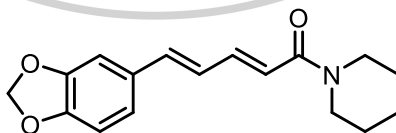
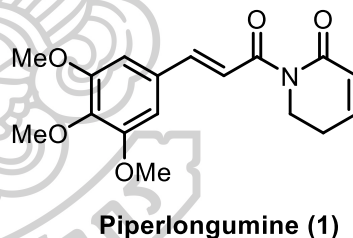
ภาพที่ 20 แสดงการสังเคราะห์ dibenzyl piperine derivative (47)	17
ภาพที่ 21 แสดงการพยายามสังเคราะห์สารอนุพันธ์ของ Chabamide (6)	18
ภาพที่ 22 Retrosynthetic analysis ของการสังเคราะห์ chiral acrylate glutarimide (45)	19
ภาพที่ 23 Retrosynthetic analysis ของการสังเคราะห์ chiral acrylate succinimide(48)	19
ภาพที่ 24 แสดงการสังเคราะห์ chiral acrylate glutarimide (45).....	20
ภาพที่ 25 แสดงการสังเคราะห์ chiral acrylate glutarimide (45).....	20
ภาพที่ 26 Retrosynthetic analysis ของการสังเคราะห์Diels-Alder adduct 54 และ 56	21
ภาพที่ 27 การศึกษาปฏิกิริยา Asymmetric Diels-Alder reactionระหว่าง chiral acrylate glutarimide (48) กับ trans -3-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-N,N-dimethyl-1,3-butadien-1-amine (55)	22
ภาพที่ 28 การศึกษาปฏิกิริยา Asymmetric Diels-Alder reactionระหว่าง chiral acrylate succinimide (48) กับ trans -3-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-N,N-dimethyl-1,3-butadien-1-amine (52)	22
ภาพที่ 29 แสดงการพยายามสังเคราะห์สารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide (57).....	23
ภาพที่ 30 แสดง retrosynthetic ของการสังเคราะห์สารโครงสร้างคล้าย Chabamide (58)	23
ภาพที่ 31 แสดงการสังเคราะห์ของ(3-dibenzylamino glutarimide)but-2-en-1-yl piperate (59).....	24
ภาพที่ 32 แสดงการสังเคราะห์สารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide (58)	24
ภาพที่ 33 แสดง Retrosynthetic analysis ของสารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide (61)	26
ภาพที่ 34 แสดงการพยายามสังเคราะห์ Triene sulfonamide 62.....	27
ภาพที่ 35 สรุปผลการทดลองของงานวิจัย	45

บทที่ 1

บทนำ

1. ที่มาและความสำคัญ

ในปัจจุบันสารประกอบอัลคาลอยด์ในพืชวงศ์พริกไทย (*Piperaceae*) เป็นที่สนใจในกลุ่มของนักเคมี เนื่องจากมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลายและมีความสำคัญต่อเคมีการแพทย์ โดย ดีปลี Long pepper (*Piper retrofractum* Vahl หรือ *Piper longum*) เป็นพืชในวงศ์พริกไทย (*Piperaceae*) ที่พบได้ทั่วไปในเอเชียใต้และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ซึ่งถูกใช้เป็นเครื่องเทศและ สมุนไพรในตำรับยาพื้นบ้าน ใช้ขับลม แก้ไอ ลดเสมหะ จุกเสียดแน่นเพื่อ ใช้รักษาอาการเกี่ยวกับระบบ ทางเดินหายใจ ขับพยาธิ แก่ริดสีดวง ใช้ทาลดอาการฟกช้ำที่กล้ามเนื้อ เช่น การใช้เป็นส่วนผสมในลูก ประคบสมุนไพร สำหรับการวิจัยทางวิทยาศาสตร์ มีรายงานการศึกษาองค์ประกอบทางเคมีที่พบ สารสำคัญ ได้แก่ piperlongumine (1) และ piperine (2) ซึ่งมีฤทธิ์ต้านมะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งตับ และยังมีฤทธิ์เป็นปฏิชีวนะ ต้านอาการอักเสบและลดการรวมตัวของเกล็ดเลือด

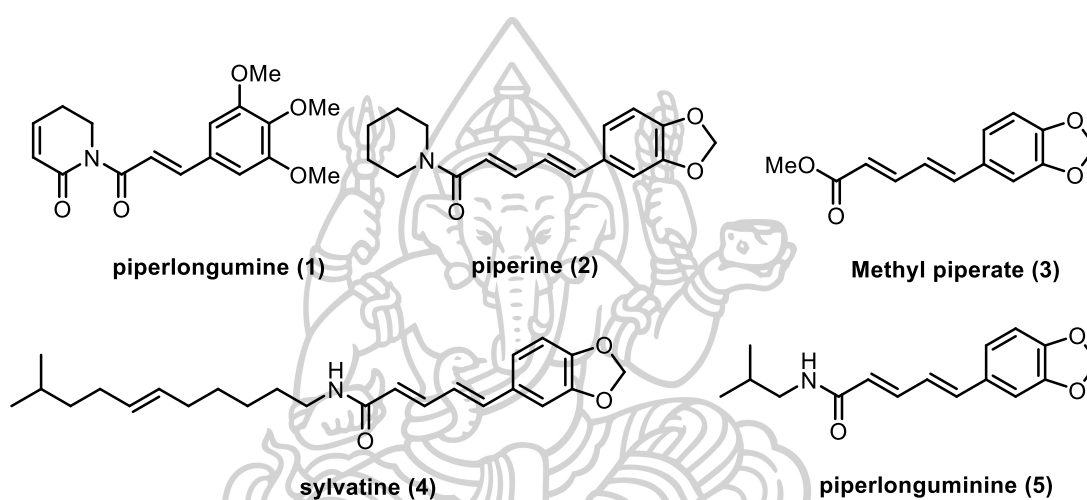


Piperine (2)

ภาพที่ 1 ผลดีปลีแห้งและโครงสร้างของ piperlongumine (1), piperine (2)

จากการศึกษาโครงสร้างทางเคมีที่สำคัญที่พบใน *Piper longum* นอกจาก piperlongumine (1) และ piperine (2) คณะวิจัยของ Wattanapiromsakul ได้ทำการศึกษาองค์ประกอบทางเคมีที่สำคัญของดีปลี *Piper retrofractum* Vahl พบว่ามีสารประกอบอัลคาลอยด์ชนิดอื่นๆ อีก ได้แก่

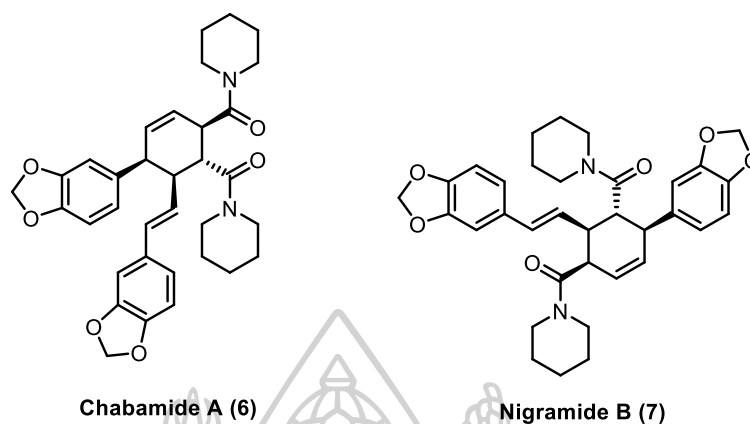
Methyl piperate (3), salvatine (4) และ piperlonguminine (5) จากการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพพบว่า piperine และ piperlonguminine ยับยั้งการเจริญของเชื้อวัณโรค *M. tuberculosis* ด้วยค่า MIC เท่ากับ 50.00 $\mu\text{g/mL}$ ในขณะที่ methyl piperate และ sylvatine ไม่มีผลต่อเชื้อนี้ สารสกัดหยาบ และ สารที่แยกได้ทั้งหมดถูกทดสอบกับเซลล์มะเร็งปอด (SCLC-H22 และ NCI-H187) และ human gingival fibroblasts (HGF) นอกจากนี้ piperine, piperlonguminine, methyl piperate และ sylvatine มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง SCLC-H22 และ NCI-H187 และ เซลล์ human gingival fibroblasts (HGF) ได้เล็กน้อย¹



ภาพที่ 2 โครงสร้างทางเคมีที่สำคัญที่พบใน *Piper retrofractum* Vahl

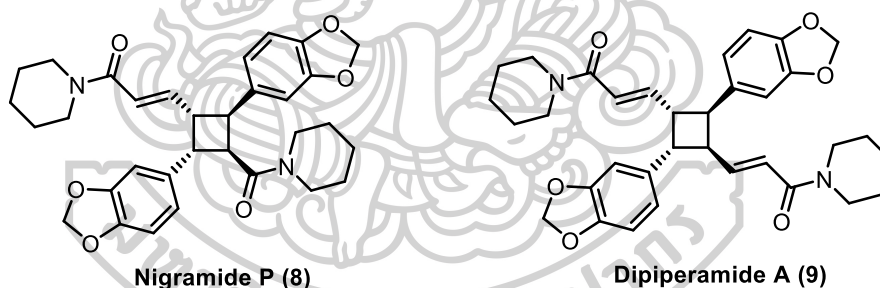
นอกจากนี้ยังรายงานการพบสารประกอบพวก dimeric bis-amide alkaloid ชนิดต่าง ๆ และได้มีการรายงานการสังเคราะห์ dimeric bis-amide alkaloid เหล่านี้จากปฏิกิริยา cycloaddition ของ amide เช่น piperine (1) ได้เป็น chabamide และ bis-amide alkaloid อื่นๆ ดังต่อไปนี้

1. Dimeric cyclohexane bis-amide alkaloid ในรูปของ racemic mixture



ภาพที่ 3 โครงสร้างของ Dimer cyclohexane bis-amide alkaloid

2. Dimeric cyclobutane bis-amide alkaloid ในรูปของ racemic mixture

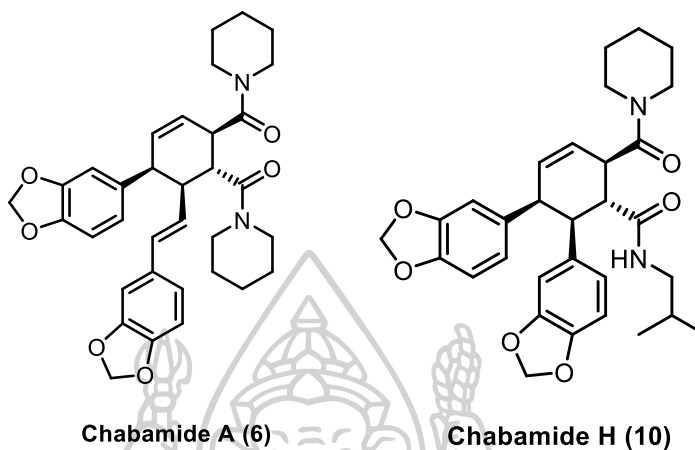


ภาพที่ 4 โครงสร้างของ Dimer cyclobutane bis-amide alkaloid

จากการนำสารสกัดธรรมชาติมาศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพ นักวิจัยสามารถทำการปรับเปลี่ยนโครงสร้างบางส่วนด้วย ปฏิกิริยาเคมีให้ได้สารอนุพันธ์ (derivatives) แล้วศึกษาผลของหน่วยโครงสร้างที่เปลี่ยนแปลงต่อการออกฤทธิ์ (structure activity relationship ; SAR) หรือสังเคราะห์สารที่มีโครงสร้างคล้าย (analog) ที่มีหน่วยโครงสร้าง บางชนิดเหมือนกับสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ

สารอนุพันธ์ (Derivative) คือ สารที่สามารถสังเคราะห์ได้จากสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่สนใจ ด้วย ปฏิกิริยาเคมี เช่น สารอนุพันธ์ของ piperine ซึ่งเป็นสารสกัดที่ได้จากพืชในวงศ์พริกไทย เนื่องจากโครงสร้างของ piperine ซึ่งจะมีหมู่ฟังก์ชัน amide สามารถสังเคราะห์สารอนุพันธ์ของ piperine โดยการเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชันนี้ให้มีโครงสร้างที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย รวมถึงสารอัลคาลอยด์ที่มี

โครงสร้างเป็น dimer bis-amide alkaloids ซึ่งสารอนุพันธ์ของ Chabamide เช่น Chabamide H ซึ่งเป็นสารที่ได้จากการทำปฏิกิริยา [4+2] cycloaddition ระหว่าง piperine และ fagaramide



ภาพที่ 5 โครงสร้างของ Chabamide ชนิดต่าง ๆ

นอกจากนี้นักเคมีอาจสังเคราะห์สารที่มีโครงสร้างคล้าย (Analog) คือ สารที่มีโครงสร้างบางส่วนเลียนแบบสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่สนใจแต่มีความแตกต่างทางโครงสร้างบางประการที่ไม่อาจสังเคราะห์จากสารชนิดนั้นด้วยปฏิกิริยาเคมีอย่างง่ายได้โดยตรง

2.วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

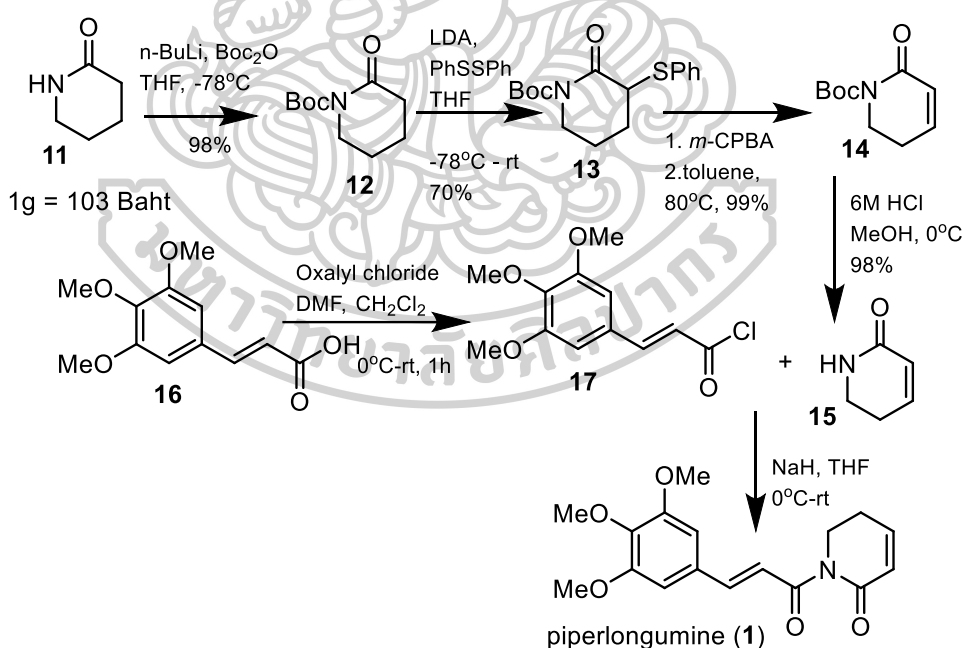
- เพื่อพัฒนาวิธีการสังเคราะห์แบบใหม่ ในการสังเคราะห์ unsaturated- δ -lactam เพื่อใช้ในการสังเคราะห์ piperlongumine และสารโครงสร้างคล้ายของ piperlongumine
- เพื่อศึกษาและพัฒนาวิธีการสังเคราะห์สารอนุพันธ์และสารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide และศึกษาปฏิกิริยา asymmetric Diels-Alder reaction

บทที่ 2

งานวิจัยและเอกสารที่เกี่ยวข้อง

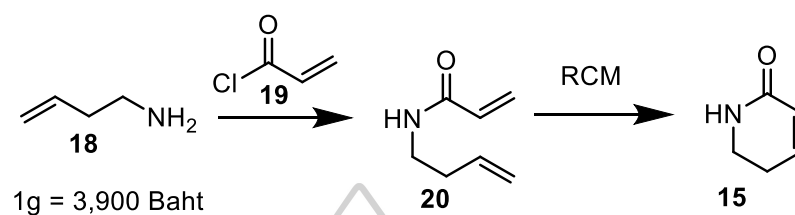
งานวิจัยและเอกสารที่เกี่ยวข้อง

จากการสำรวจงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ piperlongumine พบว่าในปี 2016 การสังเคราะห์ piperlongumine และอนุพันธ์พบวิธีการสังเคราะห์โดย Bradshaw และ Moses ที่สังเคราะห์ unsaturated δ -lactam **15** จาก δ -valerolactam **11** ใน 4 ขั้นตอนด้วยปฏิกิริยา N-protection ได้ N-Boc carbamate **12** ปฏิกิริยา α -thioylation ได้ phenylsulfide **13** และ oxidation ของ sulfide ตามด้วย elimination ของหมู่ benzenesulfonyl และทำ deprotection ของ Boc carbamate **14** ด้วยกรด hydrochloric จากนั้นจึงสังเคราะห์ amide กับ trimethoxycinnamic anhydride² หลังจากนั้นมียางานการปรับปรุงการสังเคราะห์ในขั้นการสังเคราะห์ amide โดย Li และ Zhang ด้วยการใส่ trimethoxycinnamoyl chloride **17** แทน³ (ภาพที่ 6)



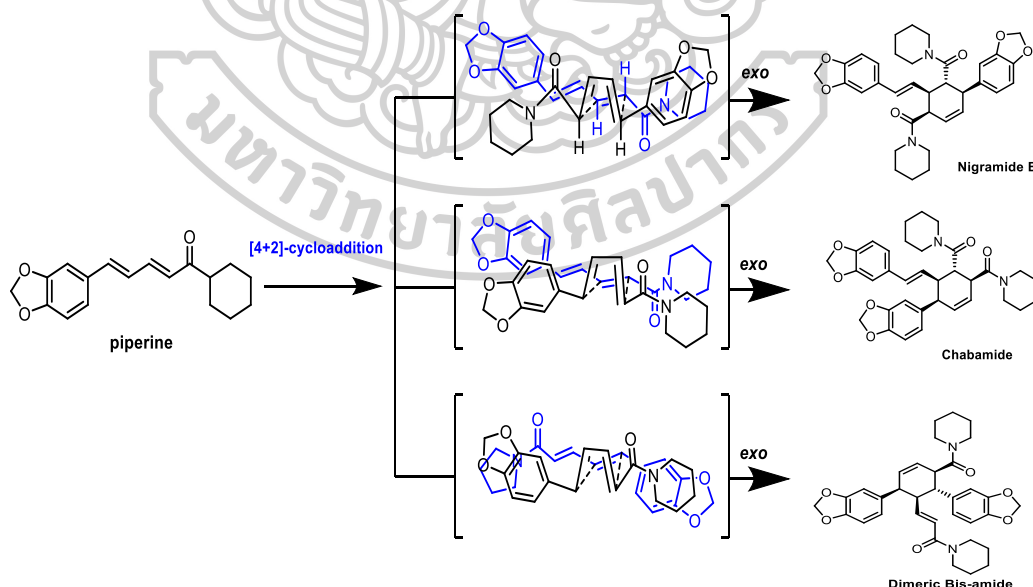
ภาพที่ 6 การสังเคราะห์ piperlongumine และอนุพันธ์ โดย Bradshaw และ Moses

จากการรายงานการสังเคราะห์ unsaturated δ -lactam **15** โดย Stuart L Schreiber ในปี 2012 ซึ่งจะเริ่มจากการสังเคราะห์ unsaturated δ lactam **15** ด้วยปฏิกิริยา ring closing metathesis ของ *N*-butenyl acrylamide **20** ใน 2 ขั้นตอนจาก butenylamine hydrochloride **18** และ acryloyl chloride **19** (ภาพที่ 7)



ภาพที่ 7 การสังเคราะห์ unsaturated δ -lactam **15** โดย Stuart L Schreiber

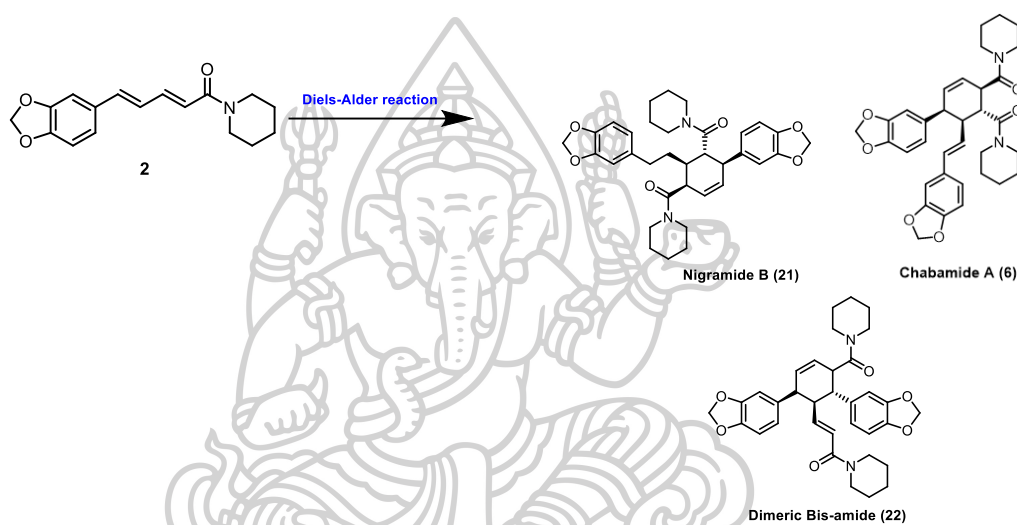
ในปี 2005 ได้มีการรายงานการศึกษาองค์ประกอบทางเคมีที่พบใน *piper nigrum* โดย Tamotsu Nikaido และคณะ ซึ่งได้ทำการแยกสารอัลคาลอยด์ที่เป็น dimeric bis-amide alkaloid ซึ่งสามารถสกัดได้จากรากของ *piper nigrum* ประกอบไปด้วย Nigramide A-S นอกจากนี้ได้มีการรายงานการสังเคราะห์ Nigramide B, Chabamide และ dimeric bis-amide โดยมีการศึกษา conditions ของปฏิกิริยา Diels-Alder reaction ดังแสดงในภาพที่ 8 ⁴



ภาพที่ 8 แสดงการสังเคราะห์และ Transition state ของ Nigramide B, Chabamide และ dimeric bis-amide

การศึกษาสภาวะของปฏิกิริยา Diels-Alder reaction ของ piperine

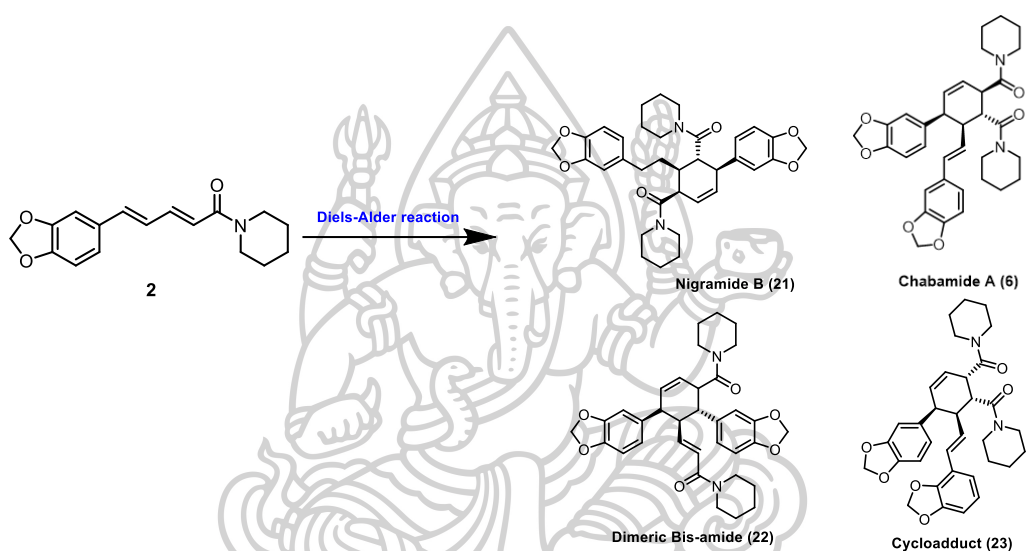
1. การทำปฏิกิริยา Diels-Alder reaction ของ piperine โดยการให้ความร้อน (Thermal) และไม่มีตัวทำละลาย (Solventless condition) ซึ่งจากผลที่แสดงในตารางที่ 1 พบว่า ผู้วิจัยใช้อุณหภูมิและตัวทำละลายที่ต่าง ๆ และผลการทดลองที่ดีที่สุดดังใน entry ที่ 13 พบว่ามีการทำปฏิกิริยาโดยไม่มีตัวทำละลายที่อุณหภูมิ 130 °C ซึ่งได้ Nigramide B, Chabamide และ dimer bis-amide **22** โดยมี % combined yield เท่ากับ 57 % และมี Cycloadduct ratio เป็น 17 : 72 : 11



entry	solvent	conditions		cycloadduct (ratio%)		
		(T (°C))	yield (%)	Nigramide B	Chabamide	Bis-amide
1	acetone	56	0			
2	CHCl ₃	61	0			
3	methanol	65	0			
4	benzene	80	0			
5	dioxane	101	0			
6	toluene	110	3	11	78	11
7	xylene	135	17	11	86	3
8	DMF	153	3	22	61	17
9	4-octanol	170	47	15	77	11
10	3-octanol	177	49	14	80	8
11	2-octanol	179	26	15	77	6
12	1-octanol	194	18	22	67	8
13	neat	130	57	17	72	11

ตารางที่ 1 แสดงสภาวะในการทำปฏิกิริยา Diels-Alder reaction ของ piperine

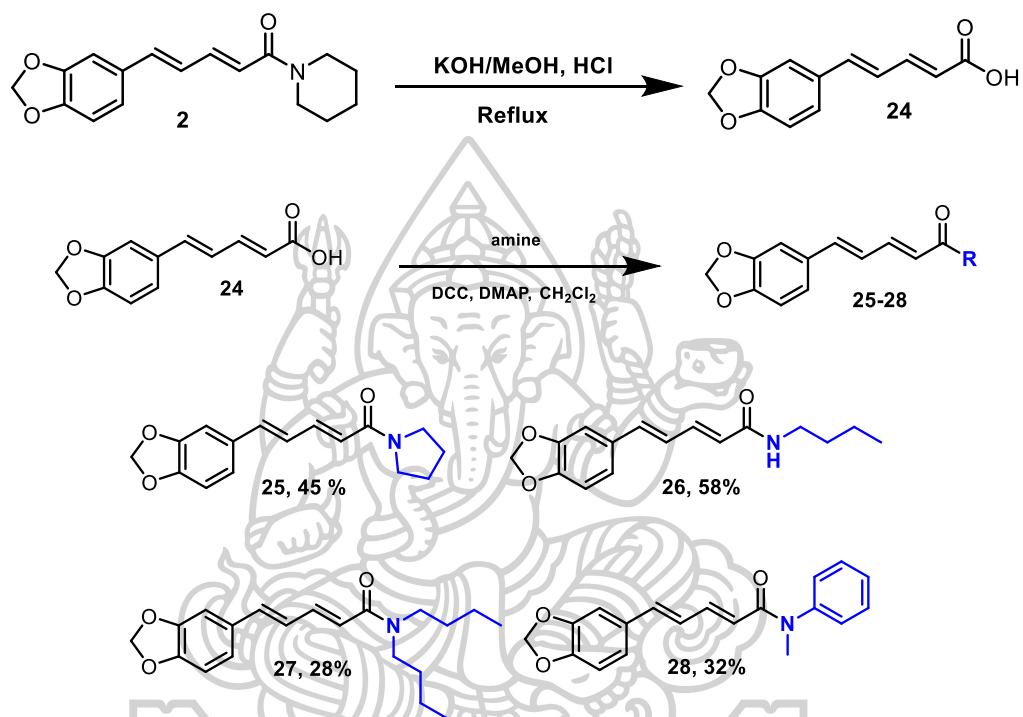
2. การทำปฏิกิริยา Diels-Alder reaction ของ piperine โดยใช้ Lewis Acid catalyst conditions ดังแสดงในตารางที่ 2 พบว่าผู้วิจัยได้มีการใช้ Lewis acid catalyst ในการทำปฏิกิริยา Diels-Alder reaction ซึ่งจาก Entry ที่ 8 ซึ่งจะมีการใช้ 3-Octanol เป็นตัวทำละลาย และ $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ เป็น Lewis acid ที่ 177°C ซึ่งได้ Nigramide B, Chabamide และ dimer bis-amide นอกจากนี้ยังได้ cycloadduct และมี % combined yield เท่ากับ 28 % และมี Cycloadduct ratio เป็น 15:41:3:41



entry	solvent	Lewis acid	conditions		cycloadduct (ratio%)		
			(T (°C))	yield (%)	Nigramide B	Chabamide	Bis-amide
1	xylene	$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	135	10	11	86	3
2	xylene	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	135	13	11	86	3
3	xylene	$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	135	11	11	87	2
4	xylene	ZnCl_2	135	6	11	87	2
5	3-octanol	$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	177	15	11	86	3
6	3-octanol	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	177	15	9	86	5
7	3-octanol	$\text{ZnSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	177	22	11	86	3
8	3-octanol	$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	177	28			
9	3-octanol	ZnCl_2	177	9	16	78	6
10	neat	$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	130	5	13	84	3
11	neat	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	130	23	14	83	3
12	neat	$\text{ZnSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	130	21	15	81	4
13	neat	$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	130	15	13	82	5
14	neat	ZnCl_2	130	5			

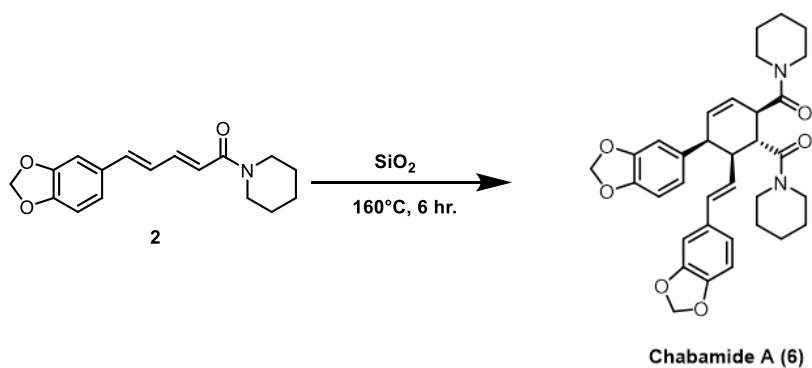
ตารางที่ 2 แสดงสถานะในการทำปฏิกิริยา Diels-Alder reaction ของ piperine

ในปี 2021 ได้มีการรายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ piperine และศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพ ในการต้านการอักเสบ โดย คุณ ขนิษฐา พุดหอม และคณะ ซึ่งเริ่มจากการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ของ piperine โดยใช้ piperic acid ซึ่งได้จากการทำปฏิกิริยา Hydrolysis ในสภาวะเบส และทำการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ piperine โดยจัดเป็น amide series ดังแสดงในแผนผังที่ 3⁵



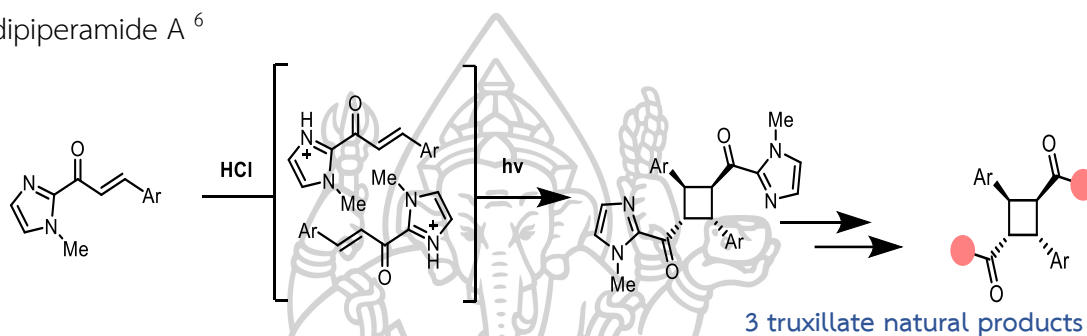
ภาพที่ 9 แสดงการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ piperine

นอกจากนี้ยังได้มีการสังเคราะห์ Chabamide ซึ่งเป็น piperine dimer โดยใช้ piperine (2) ผ่านปฏิกิริยา Diels-Alder reaction



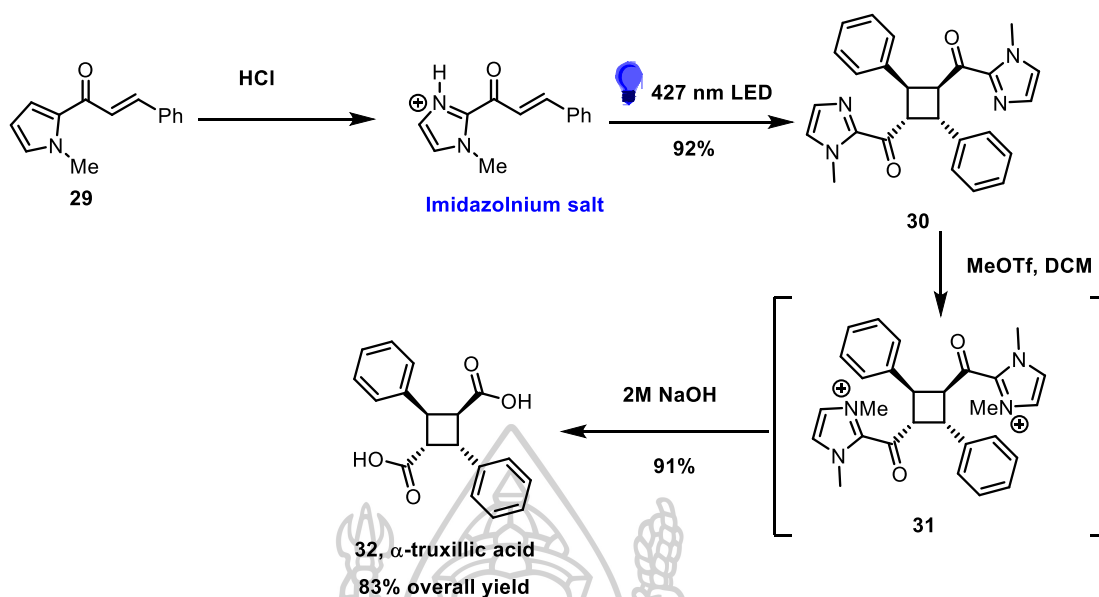
ภาพที่ 10 การสังเคราะห์ piperine dimer

ในปี 2024 ได้มีการรายงานวิธีการสังเคราะห์ของสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติในกลุ่ม Truxillate ซึ่งเกิดผ่าน Solid-state Photocycloadditions โดยคุณ Ellie F. Plachinski และคณะ ซึ่งได้มีการพัฒนาวิธีการสังเคราะห์โดยเกิดผ่าน Solid-state photocycloadditions ซึ่งมีการใช้ C-Acyl imidazoles เป็น key precursors จากการทดลองพบว่าการทำปฏิกิริยา Photocycloadditions ในสถานะของแข็งจะช่วยลดปัญหาในการทำปฏิกิริยาและมีความจำเพาะในการทำปฏิกิริยาซึ่งจะสามารถให้สารผลิตภัณฑ์ที่เป็น single product โดยในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยได้ทำการสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติกลุ่ม Truxillate 3 ชนิด ได้แก่ α -truxillic acid, piplartine dimer A และ dipiperamide A ⁶



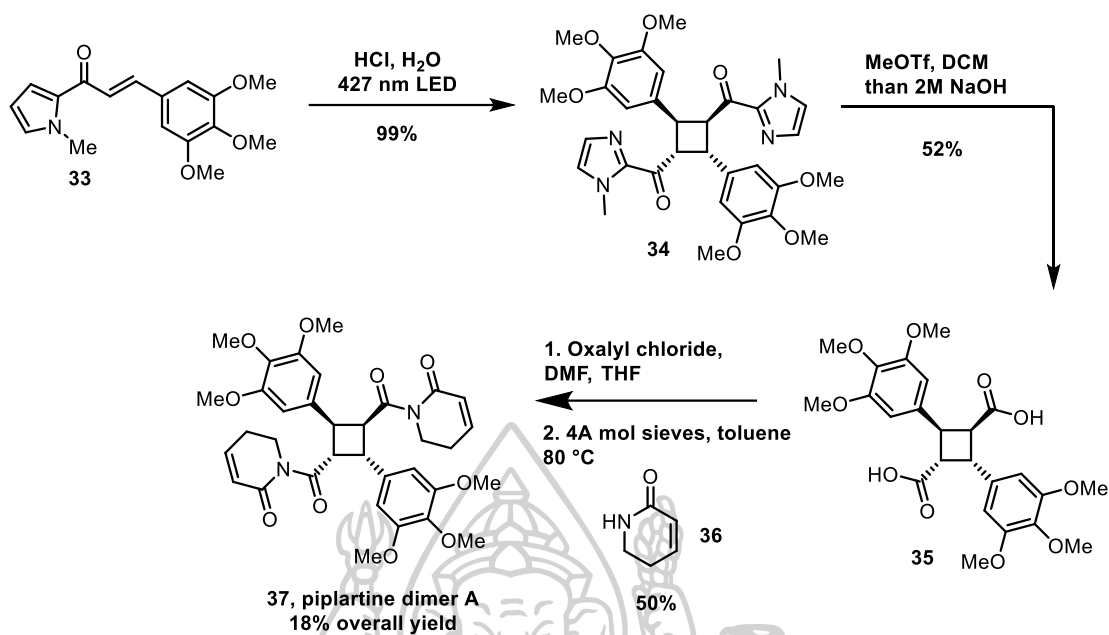
ภาพที่ 11 แสดงการเกิดปฏิกิริยา Photocycloaddition ซึ่งเกิดผ่าน Solid-state

การสังเคราะห์ α -truxillic acid ซึ่งผู้วิจัยได้เริ่มทำการสังเคราะห์โดยใช้ C-acyl imidazole substrate (29) ทำปฏิกิริยากับ HCl ได้เป็น Imidazolium salt เกิดปฏิกิริยา Photodimerization ได้เป็น dimer cyclobutane (30) จากนั้นทำปฏิกิริยาจากนั้นทำปฏิกิริยา Methylation โดยใช้ Methyl trifluoromethanesulfonate (MeOTf) เพื่อได้เป็น dimethyl intermediate (31) และเกิดปฏิกิริยา Hydrolysis ในสภาวะเบสโดยใช้ 2M NaOH จะได้เป็น α -truxillic acid (32) มี %overall yield เป็น 83% ดังแสดงใน ภาพที่ 12



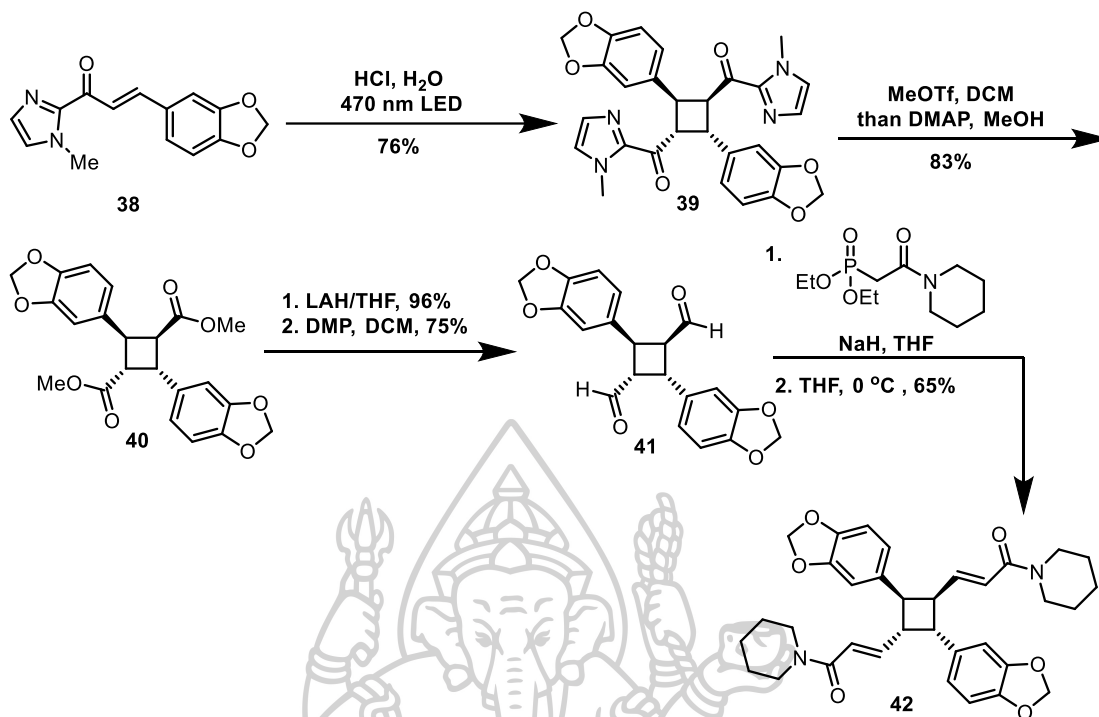
ภาพที่ 12 แสดงการสังเคราะห์ α -truxillic acid (32)

การสังเคราะห์ piplartine dimer A ซึ่งผู้วิจัยได้เริ่มทำการสังเคราะห์โดยใช้ C-acyl imidazole substrate (33) ทำปฏิกิริยากับ HCl ได้เป็น Imidazolnium salt เกิดปฏิกิริยา Photodimerization ได้เป็น dimer cyclobutane (34) จากนั้นทำปฏิกิริยาจากนั้นทำปฏิกิริยา Methylation โดยใช้ Methyl trifluoromethanesulfonate (MeOTf) เพื่อได้เป็น dimethyl intermediate และเกิดปฏิกิริยา Hydrolysis ในสภาวะเบสโดยใช้ 2M NaOH จะได้เป็น dicarboxylic acid (35) จากนั้นผู้วิจัยได้สังเคราะห์ diacid chloride โดยทำปฏิกิริยา Chlorination โดยใช้ Oxalyl chloride และทำปฏิกิริยากับ dihydropyridone (36) ใน toluene ที่อุณหภูมิ 80 °C ซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น piplartine dimer A (37) %overall yield เป็น 18% ดังแสดงใน ภาพที่



ภาพที่ 13 แสดงการสังเคราะห์ piplartine dimer A (37)

การสังเคราะห์ dipiperamide A ซึ่งผู้วิจัยได้เริ่มทำการสังเคราะห์โดยใช้ C-acyl imidazole substrate (38) ทำปฏิกิริยากับ HCl ได้เป็น Imidazolium salt เกิดปฏิกิริยา Photodimerization ได้เป็น dimer cyclobutane (39) จากนั้นทำปฏิกิริยาจากนั้นทำปฏิกิริยา Methylation โดยใช้ Methyl trifluoromethanesulfonate (MeOTf) เพื่อได้เป็น dimethyl intermediate และทำปฏิกิริยากับ DMAP และ MeOH จะได้เป็น dimethyl ester (40) และทำปฏิกิริยา reduction โดยใช้ reducing agent เป็น LiAlH₄ ใน THF ได้เป็น diol intermediated และจากนั้นทำปฏิกิริยา Dess-Martin oxidation โดยทำปฏิกิริยากับ Dess-Martin periodinane (DMP) ซึ่งจะสารผลิตภัณฑ์เป็น dialdehyde (41) และทำปฏิกิริยา Horner-Wadsworth-Emmons olefination (HWE) ทำให้ dipiperamide A (42) มี % overall yield เป็น 23% ดังแสดงในภาพที่ 14 ⁷



ภาพที่ 14 แสดงการสังเคราะห์ dipiperamide A (42)



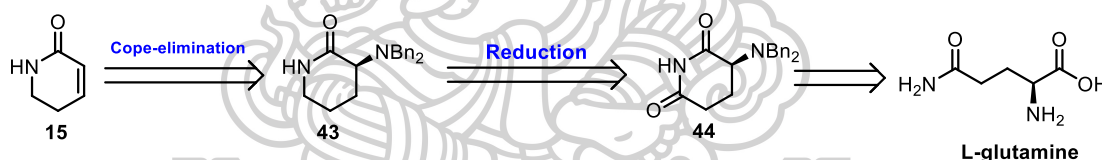
บทที่ 3

การศึกษาการสังเคราะห์

การศึกษาการสังเคราะห์ piperlongumine และสารโครงสร้างคล้ายของ piperlongumine ผู้วิจัยได้เสนอแผนการสังเคราะห์ 1 เส้นทาง รวมถึงแผนการสังเคราะห์ unsaturated- δ -lactam ที่ใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ piperlongumine

การสังเคราะห์ Piperlongumine

การสังเคราะห์ unsaturated- δ -lactam (39) ซึ่งเป็น precursor ที่ใช้ในการสังเคราะห์ piperlongumine (1) โดยผู้วิจัยได้เสนอแผนการสังเคราะห์โดย unsaturated- δ -lactam (15) สามารถสังเคราะห์ได้จากการทำปฏิกิริยา Cope-elimination ของ dibenzyl- δ -lactam (43) โดยสามารถสังเคราะห์ได้จากการทำปฏิกิริยา reduction ของ 3-dibenzylamino glutarimide (44) ซึ่งของ 3-dibenzylamino glutarimide (45) สามารถสังเคราะห์ได้จาก L-glutamine ใน 2 ขั้นตอน ได้แก่ *N*-benzylation และ CDI-mediated cyclization ดังแสดงใน ภาพที่ 15

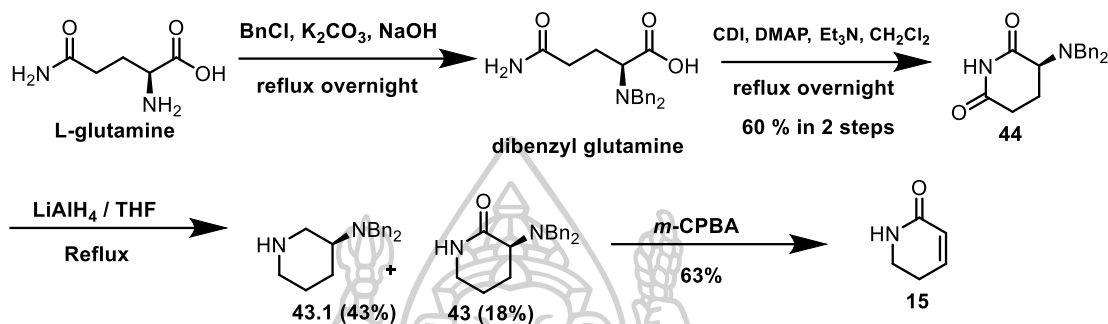


ภาพที่ 15 แสดง Retrosynthetic analysis I

Synthesis route I : การสังเคราะห์ unsaturated- δ -lactam (15)

การสังเคราะห์ unsaturated- δ -lactam (15) ผู้วิจัยได้เริ่มจากการทำปฏิกิริยา *N*-benzylation ของ L-glutamine ซึ่งจะเป็นการหมู่ amino เป็น dibenzyl group โดยจะทำปฏิกิริยากับ Benzyl chloride , K_2CO_3 และ NaOH จากนั้นให้ความร้อน reflux เป็นเวลา 24 hr. จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น dibenzyl glutamine จากนั้นทำการปิดวงโดยทำปฏิกิริยา Imide formation โดยใช้ coupling agent เป็น 1,1'-Carbonyldiimidazole (CDI), DMAP และใช้เบสเป็น triethylamine (Et_3N) จากนั้นให้ความร้อน reflux เป็นเวลา 24 hr. ซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น 3-dibenzylamino glutarimide 44 โดยมี % yield ที่ดีเยี่ยม จากนั้นผู้วิจัยจึงได้ทำการสังเคราะห์ dibenzyl- δ -lactam 43 โดยทำปฏิกิริยา reduction เพื่อทำการ reduce หมู่ carbonyl group ของสารตั้งต้น 1 หมู่ โดยใช้ reducing agent เป็น Lithium Aluminium Hydride ($LiAlH_4$) ใน THF ซึ่งจากผลการทดลอง

พบว่าไม่เพียงให้สารผลิตภัณฑ์เป็น dibenzyl- δ -lactam **43** แต่ยังได้ dibenzyl amine **43.1** อีกด้วย จากนั้นผู้วิจัยได้นำ dibenzyl- δ -lactam **43** ทำปฏิกิริยา cope-elimination โดยจะทำการกำจัดหมู่ dibenzyl เพื่อให้ได้สารผลิตภัณฑ์เป็น unsaturated- δ -lactam **15** โดยทำปฏิกิริยากับ *m*-CPBA ใน CHCl_3 โดยมี %yield เป็น 63% ดังแสดงใน ภาพที่ 16

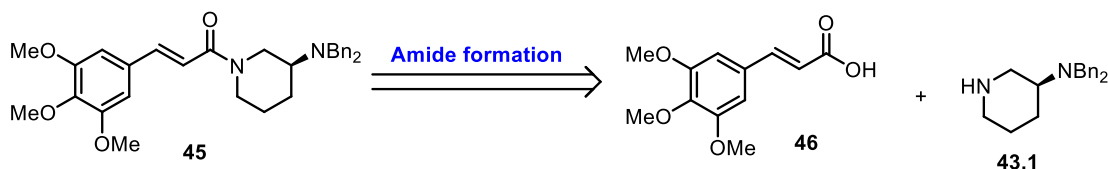


ภาพที่ 16 แสดงการสังเคราะห์ unsaturated- δ -lactam (**15**)

หลังจากที่ผู้วิจัยได้ทำการสังเคราะห์ unsaturated- δ -lactam (**15**) ผู้วิจัยคาดว่าจะสามารถสังเคราะห์ piperlongumine (**1**) โดยการทำปฏิกิริยา Amide formation กับ 3,4,5-trimethoxycinnamoyl chloride โดยใช้เบสเป็น NaH ดังในรายงานสังเคราะห์ของคุณ Li และ Zhang ที่ได้มีการรายงานการสังเคราะห์ piperlongumine มาก่อนหน้านี้

การสังเคราะห์ Piperlongumine Analog

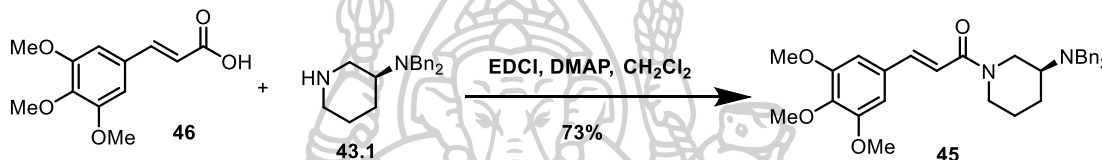
นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้มีการเสนอแผนการสังเคราะห์สารโครงสร้างคล้ายของ piperlongumine (**1**) โดยทำการสังเคราะห์ 3-dibenzylamino piperlongumine analog (**45**) ผู้วิจัยสามารถสังเคราะห์ได้จากการทำปฏิกิริยา Amide formation ของ 3-dibenzylaminopiperidine (**43.1**) และ 3,4,5-trimethoxycinnamic acid (**46**) ดังแสดงใน ภาพที่ 17



ภาพที่ 17 แสดง Retrosynthetic analysis ของ 3-dibenzylamino piperlongumine analog (**45**)

Synthesis route II : การสังเคราะห์ 3-dibenzylamino piperlongumine (45)

การสังเคราะห์ 3-dibenzylamino piperlongumine **45** ผู้วิจัยได้เริ่มจากการนำสารผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการทำปฏิกิริยา reduction ของ 3-dibenzylamino glutarimide **44** ซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์ ได้แก่ dibenzyl-d-lactam **43** และ 3-dibenzylaminopiperidine **43.1** ซึ่งผู้วิจัยได้นำ 3-dibenzylaminopiperidine **43.1** มาทำปฏิกิริยา Amide formation เพื่อทำการ coupling ระหว่าง 3-dibenzylaminopiperidine **43.1** และ 3,4,5-trimetroxycinnamic acid **46** โดยใช้ coupling agent เป็น 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDCI) ได้เป็น 3-dibenzylamino piperlongumine **45** ดังแสดงใน ภาพที่ 18

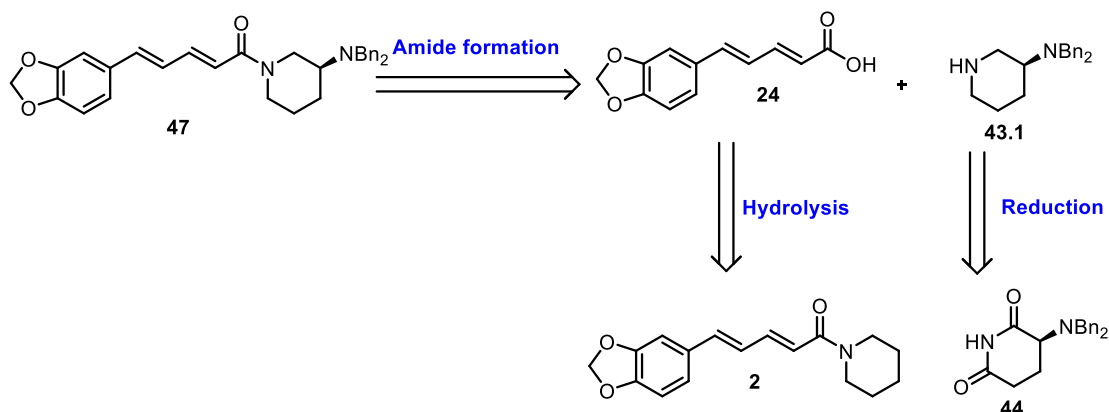


ภาพที่ 18 แสดงการสังเคราะห์ 3-dibenzylamino piperlongumine (42)

นอกจากนี้ผู้วิจัยจึงได้ศึกษาการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ของ piperine **47** โดยได้เสนอแผนการสังเคราะห์ดังนี้

การศึกษาการสังเคราะห์ Chabamide แบบ non-racemic : การสังเคราะห์ Dibenzylaminopiperine

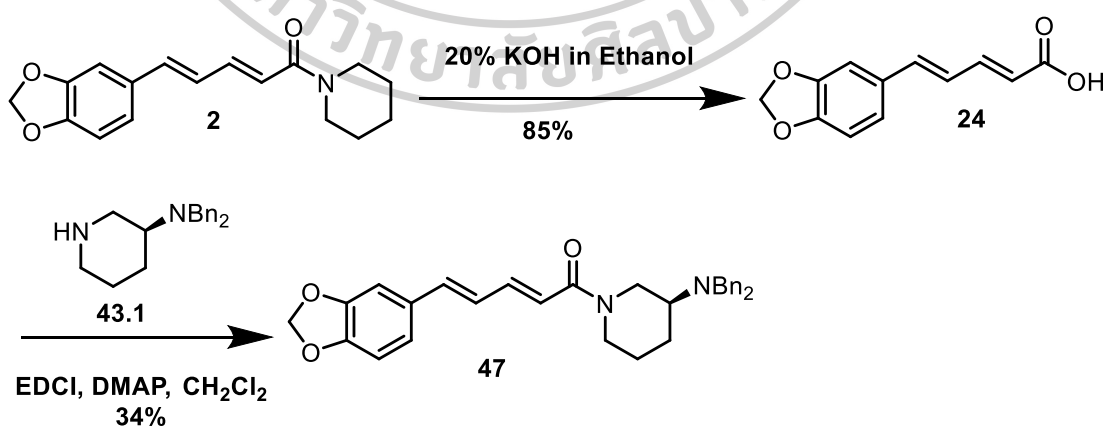
การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ของ piperine ซึ่งผู้วิจัยได้ทำการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ของ piperine เพื่อใช้เป็นสารตั้งต้นในการทำปฏิกิริยา Diels-Alder reaction โดยผู้วิจัยสามารถสังเคราะห์ 3-dibenzylamino piperine **47** ได้จากการทำปฏิกิริยา Amide formation ของ 3-dibenzylaminopiperidine **43.1** และ piperic acid **24** ซึ่ง piperic acid **24** สามารถสังเคราะห์ได้จากการทำปฏิกิริยา Hydrolysis ของ piperine ในสภาวะเบส และ 3-dibenzylaminopiperidine **43.1** สามารถสังเคราะห์ได้จากการทำปฏิกิริยา reduction ของ 3-dibenzylamino glutarimide **44** ดังแสดงใน ภาพที่ 19



ภาพที่ 19 แสดง retrosynthetic analysis ของ dibenzyl piperine derivative (47)

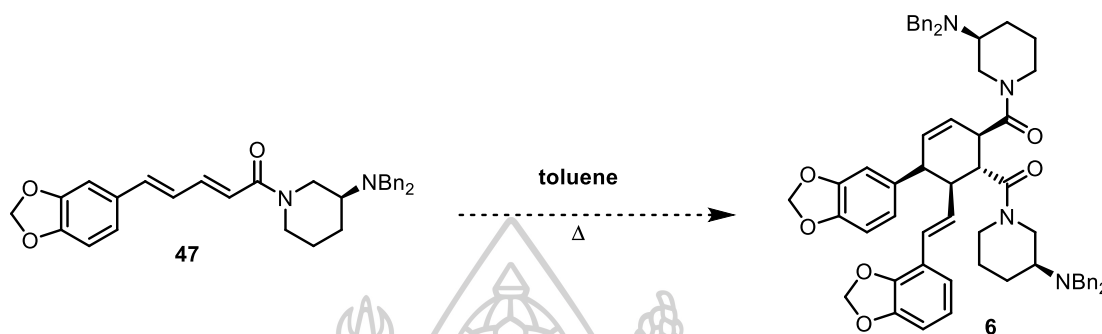
Synthetic route III : การสังเคราะห์ dibenzyl piperine derivative (47)

การสังเคราะห์ dibenzyl piperine derivative 47 ผู้วิจัยจะเริ่มจากการสังเคราะห์ piperic acid (44) ซึ่งจะสังเคราะห์ได้จากการทำปฏิกิริยา Hydrolysis ของ piperine 2 ในสถานะที่เป็นเบส โดยจะทำปฏิกิริยาใน 20% KOH ใน Ethanol และทำการปรับ pH โดยใช้ 5M HCl ซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น piperic acid 24 จากนั้นผู้วิจัยได้ทำปฏิกิริยา Amide formation ซึ่งจะ coupling ระหว่าง piperic acid และ dibenzyl amine 43.1 ซึ่งได้จากการทำปฏิกิริยา reduction ของ 3-dibenzylamino glutarimide 44 จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น dibenzyl piperine derivative 47 โดยมี % yield เป็น 34% ดังแสดงใน ภาพที่ 20



ภาพที่ 20 แสดงการสังเคราะห์ dibenzyl piperine derivative (47)

จากการสังเคราะห์ 3-dibenzylamino piperine derivative (47) ซึ่งผู้วิจัยคาดว่าจะสามารถสังเคราะห์สารอนุพันธ์ของ Chabamide (6) ได้จากการทำปฏิกิริยา intermolecular Diels-Alder reaction ซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่เป็น non-racemic mixture ดังแสดงในภาพที่ 21

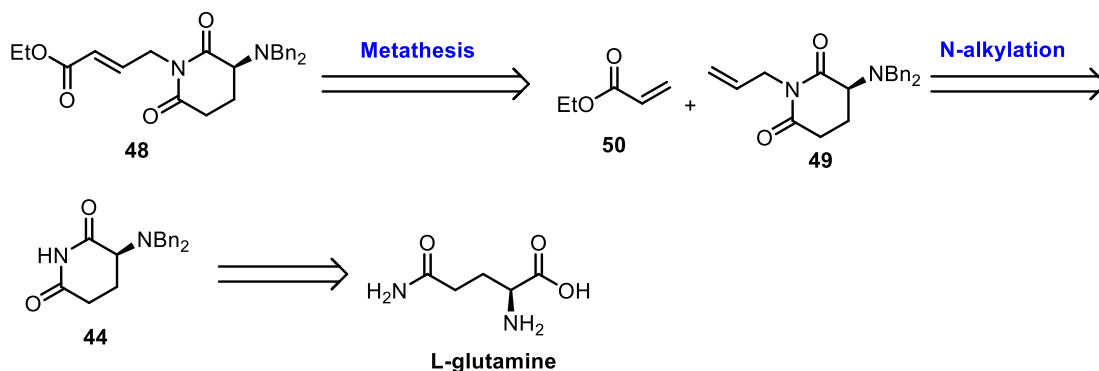


ภาพที่ 21 แสดงการพยายามสังเคราะห์สารอนุพันธ์ของ Chabamide (6)

การศึกษาการสังเคราะห์สารโครงสร้างของ Chabamide (6) ซึ่งผู้วิจัยได้เสนอแผนการสังเคราะห์ 4 เส้นทาง การสังเคราะห์ โดยมีผู้วิจัยพัฒนาและสังเคราะห์ chiral acrylate dienophile 2 ชนิดเพื่อใช้ในการทำปฏิกิริยา Diels-Alder reaction และการสังเคราะห์สารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide โดยการทำปฏิกิริยา Intermolecular Diels-Alder reaction และ Intramolecular Diels-Alder reaction

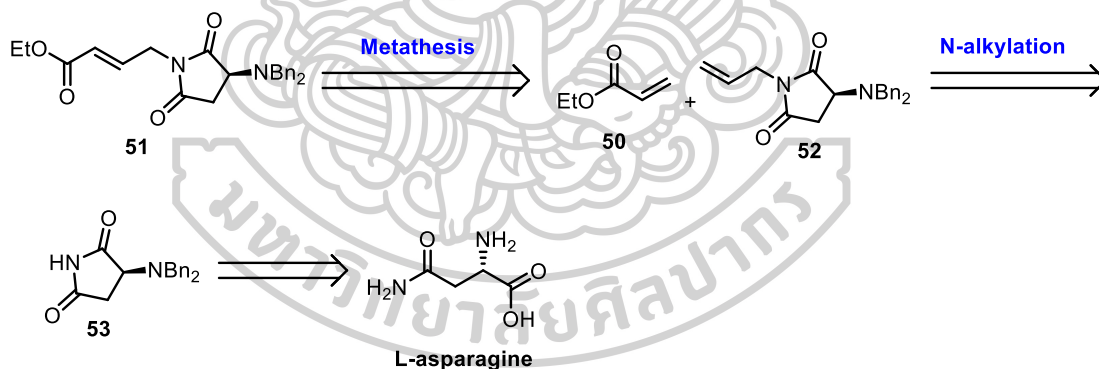
Intermolecular Asymmetric Diels-Alder Reaction ของ Chiral Dienophile จาก Dibenzylaminoglutarimide และ Succinimide

จากการศึกษาการสังเคราะห์สารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide (6) ในขั้นแรกผู้วิจัยได้สังเคราะห์ chiral acrylate dienophile 2 ชนิด โดยผู้วิจัยมีการใช้สารตั้งต้นที่เป็นโมเลกุลที่มี chiral center ได้แก่ dibenzylamino glutarimide (44) และ dibenzylamino succinimide (48) ซึ่งสามารถสังเคราะห์ได้จาก L-asparagine ใน 2 ขั้นตอน ซึ่งการสังเคราะห์ chiral acrylate glutarimide (48) ผู้วิจัยสามารถสังเคราะห์ได้จากการทำปฏิกิริยา cross metathesis ของ N-allyl glutarimide (49) และ Ethyl acrylate (50) และ N-allyl glutarimide สามารถสังเคราะห์ได้จากการทำปฏิกิริยา N-alkylation ของ dibenzylamino glutarimide (44) จาก L-glutamine ดังแสดงใน ภาพที่ 22



ภาพที่ 22 Retrosynthetic analysis ของการสังเคราะห์ chiral acrylate glutarimide (45)

การสังเคราะห์ chiral acrylate succinimide (51) ผู้วิจัยสามารถสังเคราะห์ได้จากการทำปฏิกิริยา cross metathesis ของ N-allyl succinimide (52) และ Ethyl acrylate (50) และ N-allyl succinimide (52) สามารถสังเคราะห์ได้จากการทำปฏิกิริยา N-alkylation ของ dibenzylamino succinimide (53) จาก L-asparagine ดังแสดงใน ภาพที่ 23



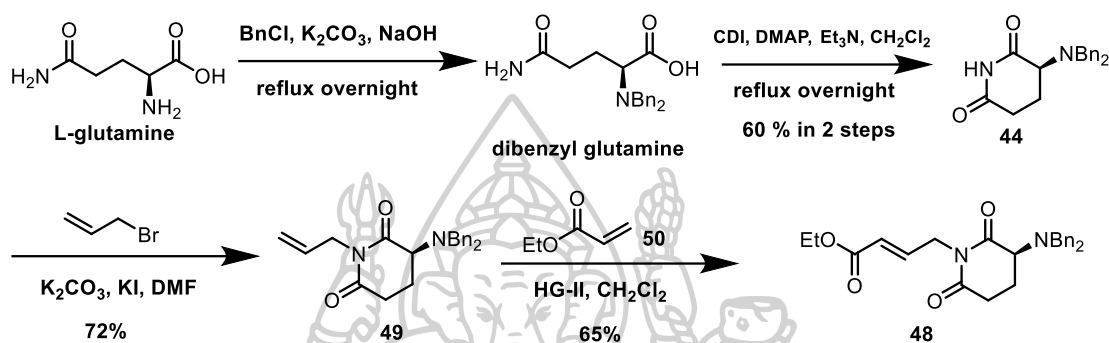
ภาพที่ 23 Retrosynthetic analysis ของการสังเคราะห์ chiral acrylate succinimide(48)

Synthetic route IV : การสังเคราะห์ chiral acrylate glutarimide (48) และ chiral acrylate succinimide (51)

การสังเคราะห์ chiral acrylate glutarimide (48)

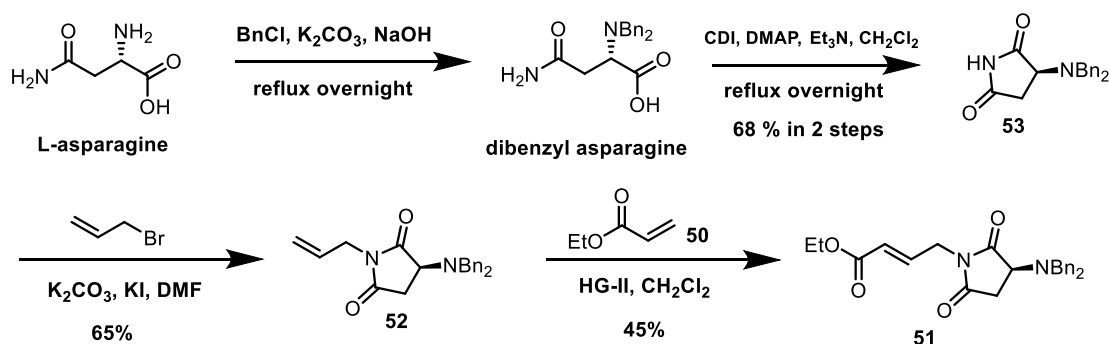
การสังเคราะห์ chiral acrylate glutarimide (48) ผู้วิจัยได้เริ่มจากการสังเคราะห์ 3-dibenzylamino glutarimide (44) จาก L-glutamine โดยเกิดผ่าน 2 ขั้นตอนได้แก่ N-benylation และ CDI-mediated cyclization จากนั้นผู้วิจัยได้ทำการสังเคราะห์ N-allyl-dibenzylamino

glutarimide (46) โดยเกิดผ่านปฏิกิริยา N-alkylation ของ dibenzylamino glutarimide (44) ซึ่งจะทำปฏิกิริยากับ allyl bromide, K_2CO_3 , KI ใน DMF ซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น N-allyl-dibenzylamino glutarimide (49) จากนั้นผู้วิจัยได้ทำปฏิกิริยา cross metathesis กับ Ethyl acrylate เพื่อสังเคราะห์ให้ได้เป็น chiral acrylate glutarimide (48) โดยใช้ 2nd generation Hoveyda grubb's catalyst ดังแสดงในภาพที่ 24



ภาพที่ 24 แสดงการสังเคราะห์ chiral acrylate glutarimide (45)

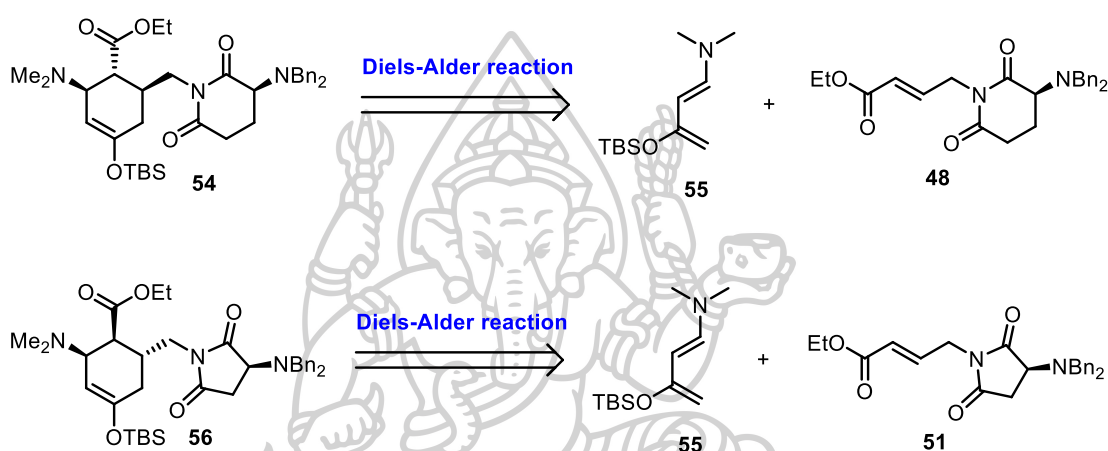
การสังเคราะห์ chiral acrylate succinimide (51) ผู้วิจัยได้เริ่มจากการสังเคราะห์ 3-dibenzylamino succinimide (53) จาก L-asparagine โดยเกิดผ่าน 2 ขั้นตอนได้แก่ N-benylation และ CDI-mediated cyclization จากนั้นผู้วิจัยได้ทำการสังเคราะห์ N-allyl-dibenzylamino succinimide (52) โดยเกิดผ่านปฏิกิริยา N-alkylation ของ dibenzylamino succinimide (53) ซึ่งจะทำปฏิกิริยากับ allyl bromide, K_2CO_3 , KI ใน DMF ซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น N-allyl-dibenzylamino succinimide (52) จากนั้นผู้วิจัยได้ทำปฏิกิริยา cross metathesis กับ Ethyl acrylate เพื่อสังเคราะห์ให้ได้เป็น chiral acrylate succinimide (51) โดยใช้ 2nd generation Hoveyda grubb's catalyst ดังแสดงในภาพที่ 25



ภาพที่ 25 แสดงการสังเคราะห์ chiral acrylate glutarimide (45)

Intermolecular Asymmetric Diels-Alder Reaction

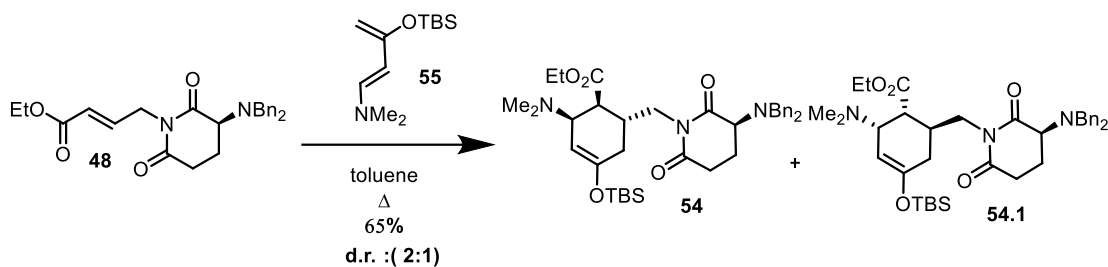
จากการศึกษาการสังเคราะห์สารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide (6) ผู้วิจัยได้ทำการสังเคราะห์ chiral acrylate dienophile เพื่อใช้ในการทำปฏิกิริยา Diels-Alder reaction ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาปฏิกิริยา Asymmetric Diels-Alder reaction โดยทำปฏิกิริยากับ *trans*-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-*N,N*-dimethyl-1,3-butadien-1-amine (55) กับ chiral acrylate dienophile ทั้ง 2 ชนิด ดังแสดงใน ภาพที่ 26



ภาพที่ 26 Retrosynthetic analysis ของการสังเคราะห์ Diels-Alder adduct 54 และ 56

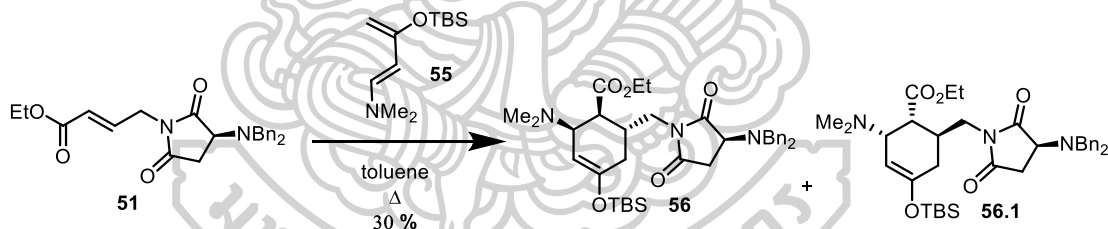
Synthetic route V : การศึกษาปฏิกิริยา Asymmetric Diels-Alder reaction

การศึกษาปฏิกิริยา Asymmetric Diels-Alder reaction โดยผู้วิจัยจะเริ่มจากการทำปฏิกิริยาระหว่าง chiral acrylate glutarimide (48) กับ *trans*-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-*N,N*-dimethyl-1,3-butadien-1-amine (55) ใน toluene ซึ่งจากผลการทดลองพบว่าสามารถได้ผลิตภัณฑ์เป็น Diels-Alder adduct 54 โดยมี diastereomeric ratio (d.r.) เป็น 2:1 ดังแสดงใน ภาพที่ 27



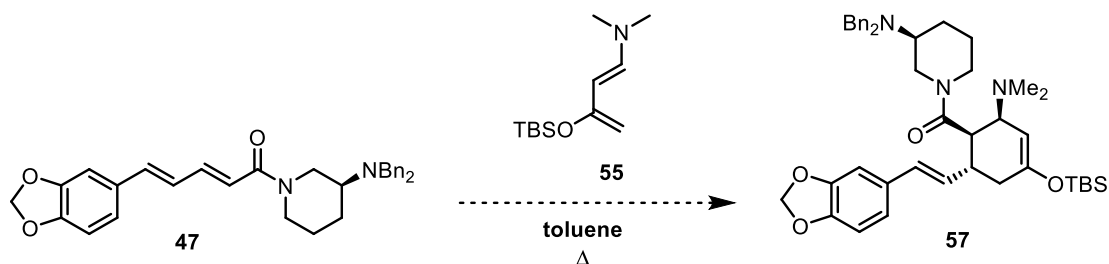
ภาพที่ 27 การศึกษาปฏิกิริยา Asymmetric Diels-Alder reaction ระหว่าง chiral acrylate glutarimide (48) กับ *trans*-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-*N,N*-dimethyl-1,3-butadien-1-amine (55)

การศึกษาปฏิกิริยา Asymmetric Diels-Alder reaction โดยผู้วิจัยจะเริ่มจากการทำปฏิกิริยาระหว่าง chiral acrylate succinimide (51) กับ *trans*-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-*N,N*-dimethyl-1,3-butadien-1-amine (55) ใน toluene ซึ่งจะพบว่าจะผลิตผลิตภัณฑ์เป็น Diels-Alder adduct 56 ดังแสดงในภาพที่ 28



ภาพที่ 28 การศึกษาปฏิกิริยา Asymmetric Diels-Alder reaction ระหว่าง chiral acrylate succinimide (48) กับ *trans*-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-*N,N*-dimethyl-1,3-butadien-1-amine (52)

นอกจากการทำปฏิกิริยา Asymmetric Diels-Alder reaction ของ chiral acrylate dienophile กับ *trans*-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-*N,N*-dimethyl-1,3-butadien-1-amine ผู้วิจัยจึงได้พยายามทำการสังเคราะห์สารโครงสร้างของ Chabamide โดยใช้ dibenzyl piperine derivative (47) ซึ่งทำหน้าที่เป็น dienophile ทำปฏิกิริยากับ *trans*-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-*N,N*-dimethyl-1,3-butadien-1-amine (55) ใน toluene เช่นเดียวกัน ดังแสดงใน ภาพที่ 29

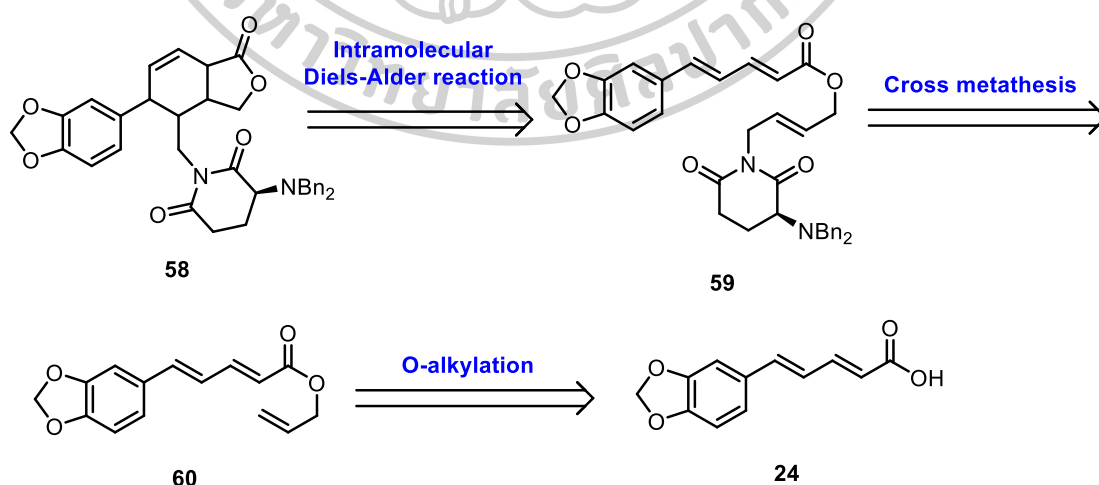


ภาพที่ 29 แสดงการพยายามสังเคราะห์สารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide (57)

นอกจากนี้ผู้วิจัยได้เสนอแผนการสังเคราะห์สารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide โดยเกิดผ่านปฏิกิริยา intramolecular Diels-Alder reaction จึงได้เสนอแผนการสังเคราะห์เป็น 2 เส้นทาง ซึ่งจะมีการใช้หมู่แทนที่ของสารอนุพันธ์ของ piperic acid (24) ที่ต่างกันไป

การศึกษาการสังเคราะห์ Chabamide Analog ด้วย Intramolecular Asymmetric Diels-Alder Reaction

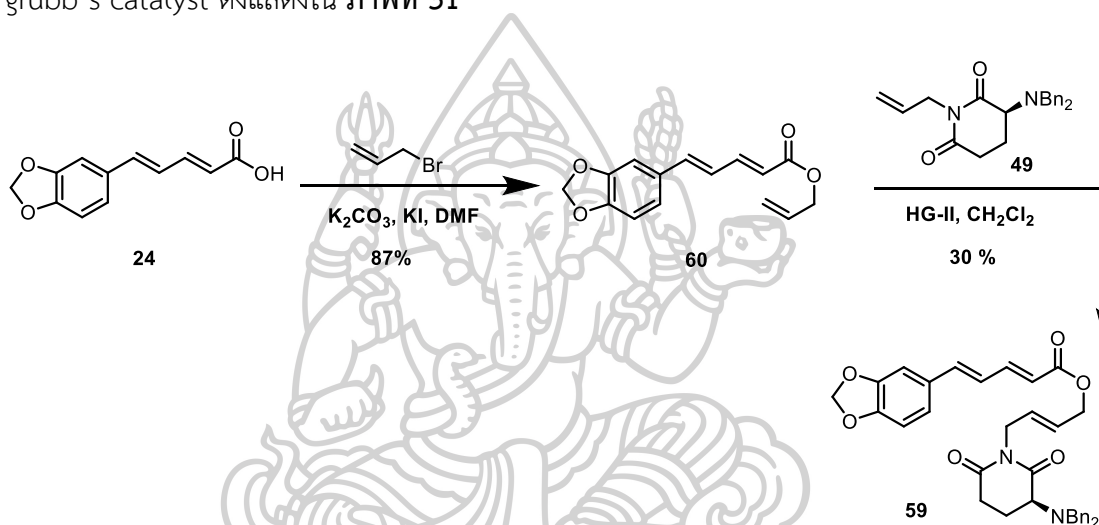
ผู้ได้เริ่มจากการสังเคราะห์สารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide (58) ซึ่งสามารถสังเคราะห์ได้จากการทำปฏิกิริยา Intramolecular Diels-Alder reaction ของ (3-dibenzylamino glutarimide)but-2-en-1-yl piperate (59) ซึ่งสามารถสังเคราะห์ได้จากการทำปฏิกิริยา cross metathesis ระหว่าง O-allyl piperate (60) และ N-allyl glutarimide (49) ซึ่ง O-allyl piperate (60) สามารถสังเคราะห์ได้จาก piperic acid (24) โดยเกิดผ่านปฏิกิริยา O-alkylation ดังแสดงในภาพที่ 30



ภาพที่ 30 แสดง retrosynthetic ของการสังเคราะห์สารโครงสร้างคล้าย Chabamide (58)

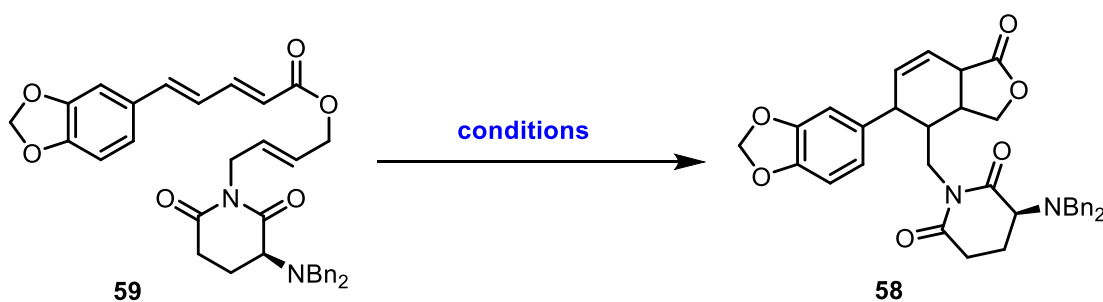
การศึกษาการสังเคราะห์ของสารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide (58) จาก Triene ester 59

จาก retrosynthetic analysis ของการสังเคราะห์สารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide (58) ผู้วิจัยจะเริ่มสังเคราะห์จากการนำ piperic acid (24) ทำปฏิกิริยา O-alkylation กับ allyl bromide, K_2CO_3 , KI ใน DMF ซึ่งจะสารผลิตภัณฑ์เป็น O-allyl piperate (60) จากนั้นผู้วิจัยได้ทำปฏิกิริยา cross metathesis กับ N-allyl glutarimide (49) เพื่อสังเคราะห์ให้ได้เป็น(3-dibenzylamino glutarimide)but-2-en-1-yl piperate (59) โดยใช้ 2nd generation Hoveyda grubb's catalyst ดังแสดงใน ภาพที่ 31



ภาพที่ 31 แสดงการสังเคราะห์ของ(3-dibenzylamino glutarimide)but-2-en-1-yl piperate (59)

จากนั้นทำการสังเคราะห์สารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide (58) โดยการทำปฏิกิริยา intramolecular Diels-Alder reaction โดยมี condition ในการทำปฏิกิริยาดังแสดงใน ตารางที่ 3 ซึ่งพบว่าผู้วิจัยได้พยายามสังเคราะห์สารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide (58) แต่ยังไม่สามารถสังเคราะห์ได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ



ภาพที่ 32 แสดงการสังเคราะห์สารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide (58)

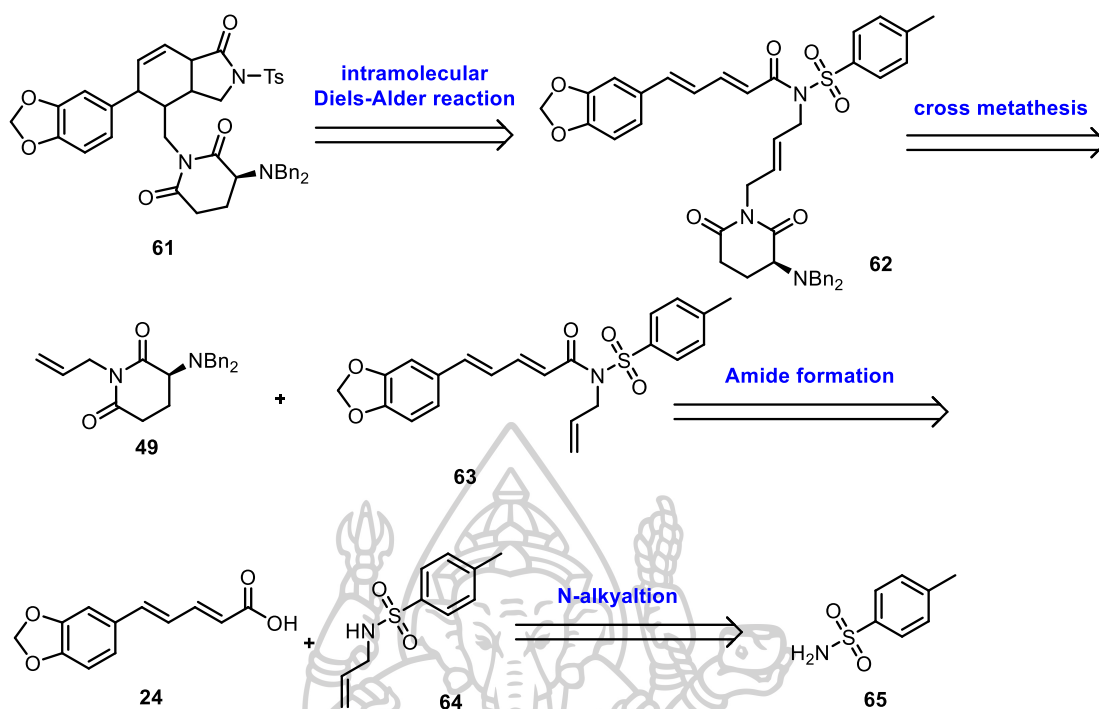
Entry	Additive	Solvent	Temp.	% yield
1	-	Toluene	130 °C	0
2	SiO ₂	neat	160 °C	0
3	-	Nitrobenzene	180 °C	0

ตารางที่ 3 แสดง conditions ของปฏิกิริยา Diels-Alder reaction ของการสังเคราะห์ สาร
โครงสร้างคล้ายของ Chabamide (58)

หลังจากผู้วิจัยได้พยายามทำการสังเคราะห์สารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide (58) ผู้วิจัยจึงได้ทำการเสนอแผนการสังเคราะห์สารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide ในเส้นทางที่ 2 โดยมีการเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชันในโครงสร้างดังแสดงใน Retrosynthetic analysis VII

การศึกษาการสังเคราะห์ของสารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide (61) จาก Triene Sulfonamide 62

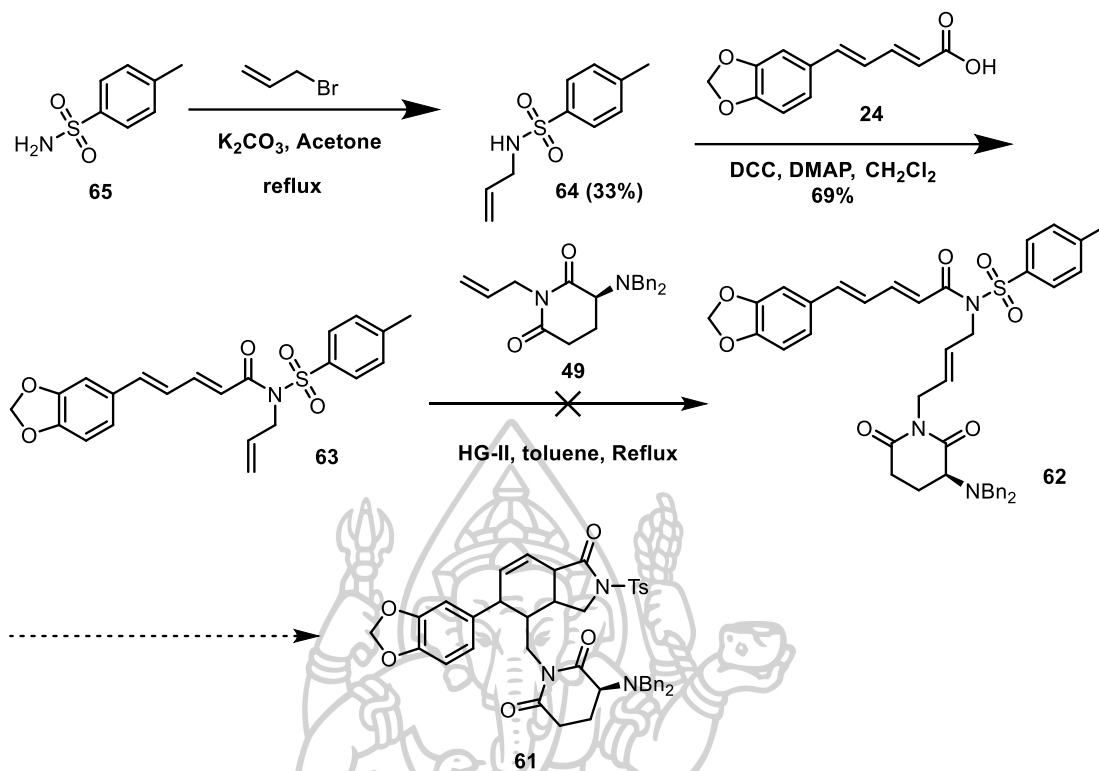
การสังเคราะห์สารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide (61) ผู้วิจัยคาดว่าจะสามารถได้จากการทำปฏิกิริยา intramolecular Diels-Alder reaction ของ (3-dibenzylamino glutarimide)but-2-en-1-yl sulfonamide 62 ซึ่งสามารถสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยา cross metathesis ของ *N*-allyl sulfonamide piperate (63) และ *N*-allyl glutarimide (49) และ *N*-allyl sulfonamide piperate (63) คาดว่าจะสามารถสังเคราะห์ได้จากการทำปฏิกิริยา Amide formation ของ piperic acid (24) และ *N*-allyl sulfonamide (64) ซึ่งสามารถสังเคราะห์ได้จากการทำปฏิกิริยา *N*-alkylation ของ *p*-toluenesulfonamide (65) ดังแสดงใน **ภาพที่ 33**



ภาพที่ 33 แสดง Retrosynthetic analysis ของสารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide (61)

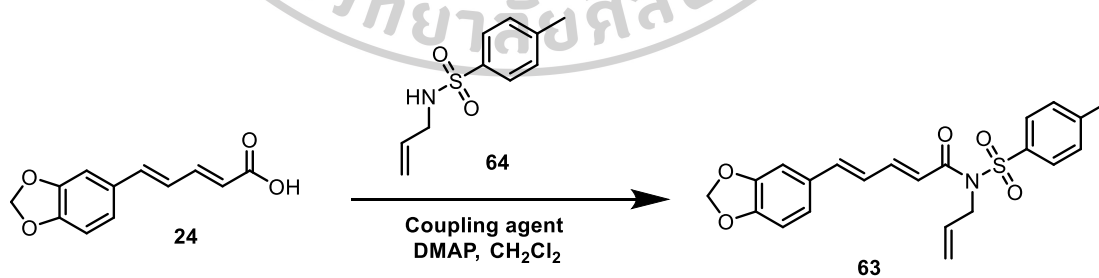
การพยายามสังเคราะห์ Triene sulfonamide 62

ผู้วิจัยได้เริ่มการสังเคราะห์โดยการนำ *p*-toluenesulfonamide (65) ทำปฏิกิริยา N-alkylation กับ allyl bromide, K_2CO_3 , ใน acetone ซึ่งจะสารผลิตภัณฑ์เป็น N-allyl sulfonamide (64) จากนั้นทำปฏิกิริยา Amide formation กับ piperic acid (24) โดยใช้ coupling agent เป็น EDCI ได้สารผลิตภัณฑ์เป็น N-allyl sulfonamide piperate (63) และทำปฏิกิริยา cross metathesis กับ N-allyl glutarimide (49) ซึ่งจะสารผลิตภัณฑ์เป็น 3-dibenzylamino glutarimide)but-2-en-1-yl sulfonamide (62) ซึ่งจากผลการทดลองผู้วิจัยยังไม่สามารถสังเคราะห์ให้ได้เป็นสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการได้ ซึ่งผู้วิจัยคาดว่าจะสามารถสังเคราะห์สารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide (61) ได้ในอีก 2 ขั้นตอนดังแสดงใน ภาพที่ 34



ภาพที่ 34 แสดงการพยายามสังเคราะห์ Triene sulfonamide 62

การสังเคราะห์ N-allyl sulfonamide piperate (63) ได้มีการใช้ coupling agent ดังแสดงในตารางที่



Entry	Coupling agent	% yield ของ 63
1	DCC	69%
2	EDCI	40%

ตารางที่ 4 แสดง conditions ในการสังเคราะห์ N-allyl sulfonamide piperate (63)

บทที่ 4

วิธีดำเนินการวิจัย

อุปกรณ์และสารเคมีในการทดลอง

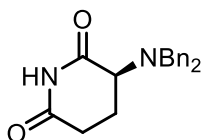
Strating materials และ reagent ที่ใช้ในการทดลองสามารถหาซื้อได้ง่าย รวมถึงผลดีปัสเทีย เพื่อใช้ในการสกัดให้ได้ piperine (2) และในส่วนของตัวทำละลาย (solvent) ผู้วิจัยได้ทำการกลั่นเพื่อกำจัดความชื้นก่อนใช้งานเสมอ ในส่วนของตัวทำละลายที่ปราศจากความชื้นได้แก่ Toluene ผู้วิจัยทำการกลั่นโดยใช้ calcium hydride ภายใต้สภาวะแก๊ส Argon และ Tetrahydrofuran (THF) ผู้วิจัยทำการกลั่นโดยใช้ sodium และ benzophenone ภายใต้สภาวะแก๊ส Argon เพื่อกำจัดความชื้น และ 1% Vanillin ใน 0.1 M sulfuric acid ใน Ethanol

สารละลายอื่นๆ เช่น Dichloromethane (DCM), Ethyl acetate (EtOAc) และ Hexane ผ่านการกลั่นเพื่อกำจัดความชื้นก่อนใช้งานเสมอ

อุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลอง

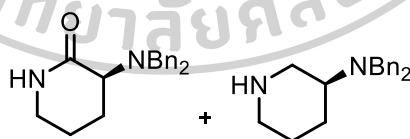
- เครื่อง Rotary evaporator
- เครื่อง Proton and carbon Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra : Bruker Avance-300 spectrometer
- Reaction flask และเครื่องแก้วมีการกำจัดความชื้นโดยการให้ความร้อนในตู้อบที่อุณหภูมิ 105 °C
- Thin-layer chromatography (TLC) (0.2 mm layer thickness of silica gel 60 F-254)
- คอลัมน์สำหรับ Flash chromatography
- Silica gel (40 mm particle size)
- Preperative Plate
- เครื่องอบ

การสังเคราะห์ 3-dibenzylamino glutarimide (44)



การสังเคราะห์ 3-dibenzyl glutarimide **41** ผู้วิจัยได้นำสารละลาย dibenzyl glutamine (2.50 g., 7.67 mmol) ใน CH_2Cl_2 เติม CDI (1.87g., 11.5 mmol), DMAP (93.7 mg., 0.767 mmol) และ Triethylamine (1.60 mL, 11.5 mmol) จากนั้นนำสารละลายทำการให้ความร้อนและ reflux ที่อุณหภูมิ 50 °C เป็นเวลา 12 ชั่วโมง ภายใต้สภาวะแก๊ส Argon จากนั้นทำการหยุดปฏิกิริยา โดยการเติมน้ำ (50 mL) ทำการสกัดโดยใช้ CH_2Cl_2 (3x20 mL) หลังจากนั้นขึ้น organic solvent มา กำจัดน้ำโดยใช้ anhydrous Na_2SO_4 และกรองโดยผ่านสำลี จากนั้นทำการกำจัดตัวทำละลายโดยใช้ เครื่อง Rotary evaporator ภายใต้ลดความดัน จากนั้นนำ crude product มาทำให้บริสุทธิ์โดยใช้ Flash chromatography (silica gel, 2:1 Hexane/EtOAc) ซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น 3-dibenzyl glutarimide มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (1.60 g., 68%) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.34 (brs, NH); 7.57-7.21 (m, 10H) ; 4.00 (d, J = 14.0 Hz, 2H) ; 3.76 (d, J = 14.0 Hz, 2H) ; 3.50 (dd, J = 11.2, 6.5 Hz, 1H) ; 2.69 (dt, J = 17.2 Hz, 3.2 Hz, 1H) ; 2.43 (dt, J = 17.2 Hz, 3.2 Hz, 1H) ; 2.18-2.04 (m, 2H) ; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 23.1 (2C), 31.6 (2C), 55.1 (2C), 58.7 (1C), 127.4 (2C), 128.5 (4C), 128.9 (4C), 139.7 (2C), 173.0 (C=O), 173.7 (C=O).

การสังเคราะห์ 3-dibenzylamino-d-lactam (40) และ 3-dibenzylaminopiperidine (40.1)



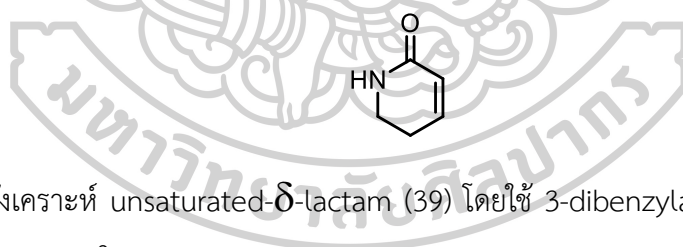
ผู้วิจัยได้นำ 3-dibenzylamino glutarimide **44** (171 mg, 0.56 mmol) ใน dried. THF ภายใต้สภาวะแก๊ส Argon ที่อุณหภูมิ 0 °C เติม LiAlH_4 (42 mg., 1.11 mmol) จากนั้นให้ความร้อน และ reflux ที่อุณหภูมิ 80 °C เป็นเวลา 3 ชั่วโมง หลังจากนั้นทำให้เย็นที่อุณหภูมิต่ำ แล้วเติม sat. aq. NaHCO_3 (10 mL) และทำการสกัดด้วย EtOAc (3x10 mL) และนำขึ้น organic solvent มา กำจัดน้ำโดยใช้ anhydrous Na_2SO_4 และกรองโดยผ่านสำลี จากนั้นทำการกำจัดตัวทำละลายโดยใช้ เครื่อง Rotary evaporator ภายใต้ลดความดัน จากนั้นนำ crude product มาทำให้บริสุทธิ์โดยใช้ Flash chromatography (silica gel, 1:1 Hexane/EtOAc) ซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น 3-

dibenzylamino- δ -lactam (40) (30 mg., 21%) และ 3-dibenzylaminopiperidine (40.1) (71 mg., 50%)

3-dibenzylamino- δ -lactam (40) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.45-7.19 (m, 10H) ; 5.97(brs, NH) ; 4.05 (d, J = 14 Hz, 2H) ; 3.75 (d, J = 14 Hz, 2H) ; 3.28 (dd, J = 6.5 Hz, 11.0Hz, 1H) ; 3.19 (t, J = 4.6 Hz, 2H) ; 2.20-2.00 (m, 2H) ; 1.85-1.75 (m, 2H) ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 22.4 (1C) ; 27.2(1C) ; 42.2(1C) ; 55.4(2C) ; 58.0(1C) ; 126.8(2C) ; 128.2(4C) ; 128.6(4C) ; 140.5 (2C) ; 173.4 (C=O)

3-dibenzylaminopiperidine (40.1) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.42-7.17(m, 10H) ; 4.04 (brs, NH) ; 3.72 (d, J = 14 Hz, 2H) ; 3.66 (d, J = 14 Hz, 2H) ; 3.26 (d, J = 11.0Hz, 1H) ; 3.04 (d, J = 12.1 Hz, 1H) ; 2.28- 2.75 (m, 1H) ; 2.64 (t, J = 11.5 Hz, 1H) ; 2.50-2.43 (m, 1H) ; 2.10-1.88 (m, 1H) ; 1.86-1.64 (m, 1H) ; 1.60-1.40 (m, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 23.0 (1C) ; 30.4 (1C) ; 45.5(1C) ; 47.7 (1C) ; 55.4 (2C) ; 62.3(1C) ; 127.0 (2C) ; 128.4 (4C) ; 128.9 (4C) 140.1 (2C)

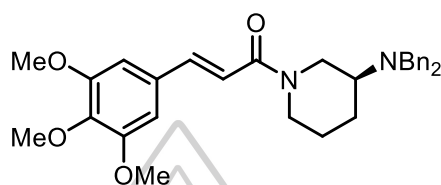
การสังเคราะห์ unsaturated- δ -lactam (39)



การสังเคราะห์ unsaturated- δ -lactam (39) โดยใช้ 3-dibenzylamino- δ -lactam 40 (60 mg., 0.20 mmol) ใน CH_2Cl_2 เติม *m*-chloroperbenzoic acid (*m*-CPBA) (70% wt, 74 mg, 0.30 mmol) และทำการกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง จากนั้นหยุดปฏิกิริยาโดยใช้ sat. aq. NaHCO_3 (10 mL) และสกัดด้วย CH_2Cl_2 (3 x 10mL) และนำชั้น organic solvent มากำจัดน้ำโดยใช้ anhydrous Na_2SO_4 และกรองโดยผ่านสำลี จากนั้นทำการกำจัดตัวทำละลายโดยใช้เครื่อง Rotary evaporator ภายใต้อัตราความดัน จากนั้นนำ crude product มาทำให้บริสุทธิ์โดยใช้ Flash chromatography (silica gel, 1:2 Hexane/EtOAc) ซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น unsaturated- δ -lactam (39) มีลักษณะสารเป็น oil ไม่มีสี (12 mg., 63%) ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.67 (dt, J =9.9 Hz, 4.11Hz, 1H) ; 5.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H) ; 3.44

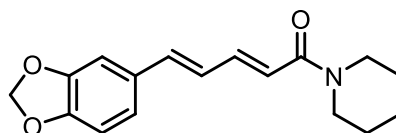
(dt, $J = 7.04$ Hz, 2.23 Hz, 2H) ; 2.40-2.34 (m, 2H) ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 22.4 (1C) ; 37.5(1C) ; 123.7(1C) ; 140.5(1C) ; 165.6 (C=O)

การสังเคราะห์ 3-dibenzylaminopiperlongumine (45)



การสังเคราะห์ 3-dibenzylaminopiperlongumine **45** ผู้วิจัยนำสารละลาย 3,4,5-trimethoxycinnamic acid (43 mg, 0.18 mmol) ใน CH_2Cl_2 เติม 3-dibenzylaminopiperidine **40.1** (50 mg, 0.18 mmol) EDCI (83 mg, 0.53 mmol) และ DMAP (5 mg.) จากนั้นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 คืน และนำสารละลายผสมมาหยุดปฏิกิริยาโดยการเติมน้ำ 10 mL และสกัดด้วย CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) และนำชั้น organic solvent มาทำจัดน้ำโดยใช้ anhydrous Na_2SO_4 และกรองโดยผ่านสำลี จากนั้นทำการกำจัดตัวทำละลายโดยใช้เครื่อง Rotary evaporator ภายใต้ลดความดัน จากนั้นนำ crude product มาทำให้บริสุทธิ์โดยใช้ Preparative thin-layer chromatography (1:1 Hexane/EtOAc) ซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น 3-dibenzylamino analog **42** ของ piperlongumine มีลักษณะเป็น oil ไม่มีสี (68 mg, 76%) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.29-7.21(m, 10H); 7.32 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H); 7.03 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H); 6.91(s,2H); 3.83 (s, 6H); 3.76(s, 4H); 3.71 (s, 3H), 3.53-3.38 (m, 4H); 2.82-2.78 (m, 1H), 1.74-1.49 (m, 4H): ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 23.3, 32.0, 47.2, 51.0, 56.1 (2C). 57.0 (2C), 60.8, 62.5, 103.8 (2C), 118.8, 127.2 (2C), 128.4 (4C), 128.8 (4C), 130.3, 138.4, 138.6 (2C), 141.7, 153.0 (2C), 166.3 (C=O).

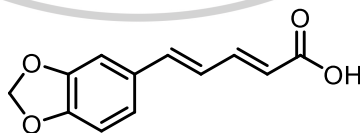
การสกัด piperine จากผลดีปลีแห้ง



piperine (2)

ผู้วิจัยได้นำผลดีปลีแห้งบดละเอียด (100 g.) สกัดโดยใช้ตัวทำละลายเป็น Ethanol จากนั้นให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 80 °C และ reflux เป็นเวลา 3 ชั่วโมง จากนั้นทำการกรองลดความดันโดยใช้ชุดกรองลดความดันและ vacuum pump กรองสารสกัดดีปลี จากนั้นทำการระเหยตัวทำละลายโดยใช้ Rotary evaporator ได้ crude deepli extract (10 g.) จากนั้นทำปฏิกิริยากับ KOH (4 g) ใน Ethanol กวนเป็นเวลา 1 ชั่วโมง จากนั้นนำ crude solution กรองลดความดันและนำสารละลาย crude เติมน้ำจนเกิดเป็นตะกอนสีเหลืองและแข็งทิ้งไว้ในตู้เย็นเป็นเวลา 1 คืน จากนั้นกรองลดความดันซึ่งจะได้เป็น piperine crude และทำการตกผลึกซ้ำโดยใช้ Ethanol และจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น piperine ที่เป็นผลึกสีเหลือง (4 g.) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (ddd, J= 15.2 Hz, 8.2 Hz, 2.0 Hz, 1H); 6.97 (d, J= 1.5 Hz, 1H); 6.88 (dd, J= 8.1 Hz, 1.7 Hz, 1H) ; 6.78-6.70 (m, 2H); 6.44 (d, J= 14.7 Hz, 1H); 5.96 (s, 2H); 5.94 (d, J= 13.3 Hz); 3.84-3.37 (m,5H) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 24.6 (1C); 25.6 (2C); 46.8 (2C); 101.3 (1C); 105.6 (1C); 108.4 (1C); 120.0 (1C); 122.5 (1C); 125.3 (1C); 130.9 (1C); 138.9 (1C); 142.4 (1C); 148.1 (1C); 148.1 (1C); 165.4 (C=O)

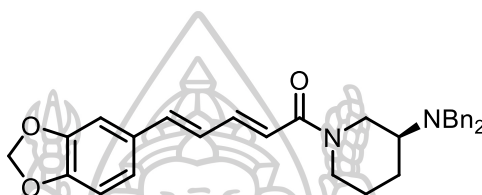
การสังเคราะห์ piperic acid (24)



การสังเคราะห์ piperic acid **24** ผู้วิจัยได้นำ piperine (2.78 g, 9.77 mmol) ใน Ethanol เติม KOH (2.19 g, 39.1 mmol) จากนั้นให้ความร้อนและ reflux เป็นเวลา 72 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำสารละลายผสมมาสกัดกับน้ำ (50 mL) และ EtOAc (50 mL) เพื่อแยกชั้นน้ำที่มี piperate และทำการปรับ pH โดยการเติม 5M HCl (7.80 mL) ซึ่งเกิดเป็นตะกอนสีเหลืองอ่อนของ piperic acid **24**

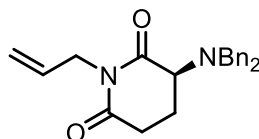
(1.75 g, 82%) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (ddd, J = 15.2 Hz, 8.2 Hz, 2.0 Hz, 1H); 7.11 (d, J = 1.5 Hz, 1H); 6.99 (dd, J = 8.1 Hz, 1.7 Hz, 1H); 6.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 6.87 (d, J = 6.2 Hz, 1H); 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 5.97 (s, 2H); 5.95 (d, J = 15.1 Hz, 1H) ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 103.3 (1C); 107.4 (1C); 109.8 (1C); 121.7 (1C); 124.7 (1C); 126.1 (1C); 132.6 (1C); 142.2 (1C); 147.5 (1C); 150.3 (1C); 150.6 (1C); 171.2 (C=O)

การสังเคราะห์ dibenzyl piperine (47)



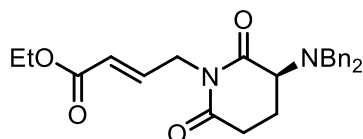
การสังเคราะห์ dibenzyl piperine **47** ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จากสารละลาย piperic acid (86.2 mg, 0.395 mmol) ใน CH_2Cl_2 เติม 3-dibenzylaminopiperidine **43.1** (100 mg, 0.395 mmol) EDCI (136.6 mg, 0.71 mmol) และ DMAP (5 mg.) จากนั้นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 คืน และนำสารละลายผสมมาหยุดปฏิกิริยาโดยการเติมน้ำ 10 mL และสกัดด้วย CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) และนำชั้น organic solvent มากำจัดน้ำโดยใช้ anhydrous Na_2SO_4 และกรองโดยผ่านสำลี จากนั้นทำการกำจัดตัวทำละลายโดยใช้เครื่อง Rotary evaporator ภายใต้อัตราความดัน จากนั้นนำ crude product มาทำให้บริสุทธิ์โดยใช้ Preparative thin-layer chromatography (2:1 Hexane/EtOAc) ซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น dibenzyl piperine **45** (60 mg, 35%) มีลักษณะเป็น oil สีขาวขุ่น ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.47-7.15 (m,10H); 7.00 (d, J = 18.3 Hz, 1H); 6.94-6.83 (m,1H); 6.84-6.61(m,2H); 6.31 (dd, J = 27.1Hz, 14.6 Hz, 1H); 5.96 (s,2H); 5.95 (d, J = 3.0 Hz, 1H); 4.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H); 4.60 (d, J = 12.4 Hz, 1H); 3.97 (dd, J = 29.2 Hz,11.6 Hz,1H); 3.71 (s,4H); 3.10-2.75 (m,1H); 2.74-2.72 (m,2H); 2.50-2.30 (m,1H); 1.92-1.71 (m,2H)

การสังเคราะห์ *N*-allyl-3-dibenzylamino glutarimide (49)



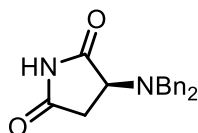
การสังเคราะห์ *N*-allyl-3-dibenzylamino glutarimide **49** ผู้วิจัยนำ 3-dibenzylamino glutarimide **41** (479.2 mg, 1.55 mmol) ใน DMF เติม K_2CO_3 (430.1 mg, 3.11 mmol), KI (25.0 mg, 0.155 mmol) และ allyl bromide (0.20 mL, 2.33 mmol) จากนั้นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 คืน จากนั้นนำสารละลายผสมมากำจัด K_2CO_3 โดยการกรองลดความดัน และเติมน้ำ (20 mL) สกัดด้วย CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) และนำชั้น organic solvent มาสกัดด้วยน้ำ (5 x 20 mL) เพื่อกำจัด DMF และนำชั้น organic solvent มากำจัดน้ำโดยใช้ anhydrous Na_2SO_4 และกรองโดยผ่านสำลี จากนั้นทำการกำจัดตัวทำละลายโดยใช้เครื่อง Rotary evaporator ภายใต้อัตราความดัน จากนั้นนำ crude product ทำให้บริสุทธิ์โดยใช้ Flash chromatography (silica gel, 4:1 Hexane/EtOAc) ซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น *N*-allyl-3-dibenzylamino glutarimide **49** (389 mg, 72%) 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.43-7.17 (m, 10H); 5.79 (ddd, J = 22.8 Hz, 10.6 Hz, 5.7 Hz, 1H); 5.16 (dd, J = 12.6 Hz, 1.1 Hz, 1H); 5.12 (dd, J = 5.6 Hz, 1.2 Hz, 1H); 4.34(d, J = 5.7 Hz, 2H); 4.03 (d, J = 14.0 Hz, 2H); 3.75 (d, J = 14.0 Hz, 2H); 3.52 (dt, J = 11.0 Hz, 4.9 Hz, 1H); 2.77 (dt, J = 17.2 Hz, 3.5 Hz, 1H); 2.50-2.37 (m, 1H); 2.13-2.00 (m, 2H) ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 22.5 (1C); 32.1 (1C); 41.8 (1C); 54.96 (2C); 59.26 (1C); 117.43 (1C); 127.09 (2C); 128.31 (4C); 128.48 (4C); 132.21 (1C); 139.51 (1C); 171.34 (C=O); 172.90 (C=O)

การสังเคราะห์ ethyl (S,E)-4-(3-(dibenzylamino)-2,6-dioxopiperidin-1-yl)but-2-enoate **48**



ผู้วิจัยสังเคราะห์ ethyl (S,E)-4-(3-(dibenzylamino)-2,6-dioxopiperidin-1-yl)but-2-enoate **48** โดยใช้ *N*-allyl-3-dibenzylamino glutarimide **49** (102.3 mg, 0.294 mmol) ใน CH₂Cl₂ เติม Hoveyda Grubb's catalyst 2nd generation (2.0 mg) และ Ethyl acrylate (0.16 mL, 1.47 mmol) จากนั้นให้ความร้อนและ reflux ที่อุณหภูมิ 40 °C และทำการกำจัดตัวทำละลายโดยใช้เครื่อง Rotary evaporator ภายใต้ลดความดัน จากนั้นนำ crude product ทำให้บริสุทธิ์โดยใช้ Flash chromatography (silica gel, 4:1 Hexane/EtOAc) ซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น ethyl (S,E)-4-(3-(dibenzylamino)-2,6-dioxopiperidin-1-yl)but-2-enoate **48** (81 mg, 65%) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาวเงิน ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.45-7.20 (m,10H); 6.81 (dt, *J*= 15.7 Hz, 5.6Hz, 1H); 5.82 (d, *J*= 15.7 Hz, 1H); 4.48 (d, *J*= 5.5 Hz,2H); 4.20 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H); 4.02 (d, *J*=14.0 Hz, 2H); 3.76 (d, *J*= 14.0Hz, 2H); 3.54 (t, *J*= 8.2 Hz, 1H); 2.80 (dt, *J*= 17.2 Hz, 3.5 Hz, 1H); 2.50 (dt, *J*= 17.1Hz, 9.3 Hz, 1H); 2.12-2.04 (m,2H); 1.36-1.20 (m, 3H) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 14.2 (1C); 22.72 (1C); 29.73 (1C); 32.15 (1C); 40.17 (1C); 55.14 (2C); 59.47 (1C); 60.30 (1C); 122.90 (1C); 127.28 (2C); 128.46 (4C); 128.57(4C); 139.44 (1C); 141.69 (1C); 165.88 (C=O); 171.27 (C=O); 172.90 (C=O)

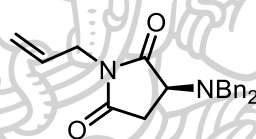
การสังเคราะห์ 3-dibenzylamino succinimide **53**



การสังเคราะห์ 3-dibenzylamino succinimide **50** ผู้วิจัยได้นำสารละลาย dibenzyl asparagine (1.00 g., 3.21 mmol) ใน CH₂Cl₂ เติม CDI (780 mg., 4.81 mmol), DMAP (39.2 mg,0.321 mmol) และ Triethylamine (1.00 mL, 4.81 mmol) จากนั้นนำสารละลายทำการให้ความร้อนและ reflux ที่อุณหภูมิ 50 °C เป็นเวลา 12 ชั่วโมง ภายใต้สภาวะแก๊ส Argon จากนั้นทำการ

หยุดปฏิกิริยาโดยการเติมน้ำ (50 mL) ทำการสกัดโดยใช้ CH_2Cl_2 (3x20 mL) หลังจากนั้นนำชั้น organic solvent มากำจัดน้ำโดยใช้ anhydrous Na_2SO_4 และกรองโดยผ่านสำลี จากนั้นทำการกำจัดตัวทำละลายโดยใช้เครื่อง Rotary evaporator ภายใต้อัตมความดัน จากนั้นนำ crude product มาทำให้บริสุทธิ์โดยใช้ Flash chromatography (silica gel, 4:1 Hexane/EtOAc) ซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น 3-dibenzylamino succinimide **53** (650 mg, 68%) ลักษณะเป็นผลึกสีขาว ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.16 (m, 10H) ; 3.97 (dd, J = 8.4, 6.0 Hz, 1H) ; 3.77 (d, J = 13.5 Hz, 2H) ; 3.58 (d, J = 13.5 Hz, 2H) ; 2.67 (dd, J = 18.6, 8.4 Hz, 1H) ; 2.59 (dd, J = 18.0, 5.7 Hz, 1H) ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178.6, 176.2, 138.3 (2C), 128.9 (4C), 128.6 (4C), 127.6 (2C), 58.8, 54.7 (2C), 33.1

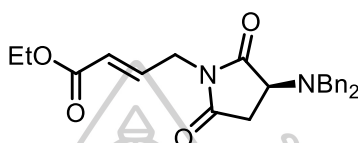
การสังเคราะห์ *N*-allyl-3-dibenzylamino succinimide **52**



การสังเคราะห์ *N*-allyl-3-dibenzylamino succinimide **52** ผู้วิจัยนำ 3-dibenzylamino succinimide **53** (285.4 mg, 0.971 mmol) ใน DMF เติม K_2CO_3 (201.3 mg, 1.46 mmol), KI (16.1 mg, 0.0971 mmol) และ allyl bromide (0.10 mL, 1.17 mmol) จากนั้นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 คืน จากนั้นนำสารละลายผสมมากำจัด K_2CO_3 โดยการกรองลดความดัน และเติมน้ำ (20 mL) สกัดด้วย CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) และนำชั้น organic solvent มาสกัดด้วยน้ำ (5 x 20 mL) เพื่อกำจัด DMF และนำชั้น organic solvent มากำจัดน้ำโดยใช้ anhydrous Na_2SO_4 และกรองโดยผ่านสำลี จากนั้นทำการกำจัดตัวทำละลายโดยใช้เครื่อง Rotary evaporator ภายใต้อัตมความดัน จากนั้นนำ crude product ทำให้บริสุทธิ์โดยใช้ Flash chromatography (silica gel, 4:1 Hexane/EtOAc) ซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น *N*-allyl-3-dibenzylamino succinimide **52** (177.2 mg, 65%) มีลักษณะเป็น oil สีเหลือง ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.43-7.17 (m, 10H); 5.81-5.68 (m, 1H); 5.19 (dd, J = 17.1 Hz, 1.1 Hz, 1H); 5.14 (dd, J = 10.1 Hz, 1.2 Hz, 1H); 4.06 (d, J = 5.91 Hz, 2H); 3.90 (dd, J = 8.9 Hz, 5.4 Hz, 1H); 3.80 (d, J = 14.0 Hz, 2H); 3.61 (d, J = 14.0 Hz, 2H); 2.72 (dd, J = 18.5 Hz, 8.9 Hz, 1H); 2.59 (dd, J = 18.5 Hz, 8.9 Hz, 1H) ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

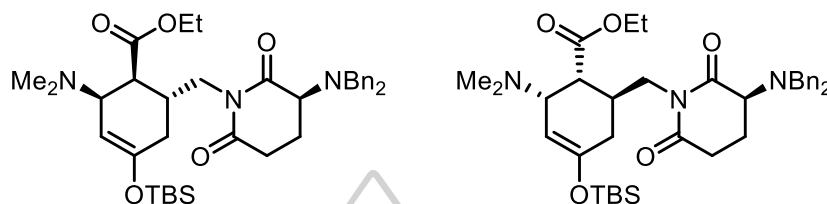
δ 176.9, 174.8 ; 138.3 (2C); 132.4(1C); 128.9 (4C); 128.6 (4C); 127.6 (2C); 118.6(1C); 57.5, 54.7 (2C), 40.7; 32.2

การสังเคราะห์ ethyl (S,E)-4-(3-(dibenzylamino)-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)but-2-enoate **51**



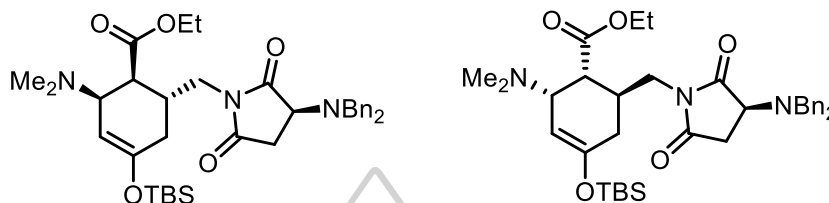
ผู้วิจัยสังเคราะห์ ethyl (S,E)-4-(3-(dibenzylamino)-2,5-dioxopiperidin-1-yl)but-2-enoate **51** โดยใช้ *N*-allyl-3-dibenzylamino succinimide **52** (172.2 mg, 0.5156 mmol) ใน CH₂Cl₂ เติม Hoveyda Grubb's catalyst 2nd generation (3.0 mg) และ Ethyl acrylate (0.30 mL, 2.56 mmol) จากนั้นให้ความร้อนและ reflux ที่อุณหภูมิ 40 °C ทำการกำจัดตัวทำละลายโดยใช้เครื่อง Rotary evaporator ภายใต้อัตราความดัน จากนั้นนำ crude product ทำให้บริสุทธิ์โดยใช้ Flash chromatography (silica gel, 4:1 Hexane/EtOAc) ซึ่งจะสารผลิตภัณฑ์เป็น ethyl (S,E)-4-(3-(dibenzylamino)-2,5-dioxopiperidin-1-yl)but-2-enoate **51** (80 mg, 45%) มีลักษณะเป็น oil สีเหลือง ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ :7.45-7.17 (m, 10H); 6.75 (dt, *J*= 15.7 Hz, 5.7Hz, 1H); 5.84 (dt, *J*= 15.7 Hz, 1.6 Hz, 1H); 4.21 (dd, *J*= 5.8 Hz, 1.8 Hz, 2H); 4.15 (q, *J*= 7.2 Hz, 2H); 3.97 (dd, *J*= 9.0Hz,5.7 Hz, 1H); 3.83 (d, *J*= 14.0 Hz, 2H); 3.66 (d, *J*= 14.0 Hz, 2H); 2.78 (dd, *J*= 18.5 Hz, 8.9 Hz, 1H); 2.64 (dd, *J*= 18.5 Hz, 8.9 Hz, 1H); 1.25 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 14.26 (1C); 32.15 (1C); 38.73 (1C); 54.80 (2C); 57.61 (1C);60.65(1C); 122.77 (1C); 127.72 (2C); 128.56(4C); 128.98(4C); 138.12 (1C); 139.64 (1C); 165.47 (C=O); 174.40 (C=O); 176.59 (C=O)

การสังเคราะห์ ethyl (1R,2R,6S)-4-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-6-(((S)-3-(dibenzylamino)-2,6-dioxopiperidin-1-yl)methyl)-2-(dimethylamino)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **54**



ผู้วิจัยได้ทำการสังเคราะห์ ethyl (1R,2R,6S)-4-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-6-(((S)-3-(dibenzylamino)-2,6-dioxopiperidin-1-yl)methyl)-2-(dimethylamino)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **54** โดยนำ Ethyl acrylate-3-(dibenzylamino) glutarimide **48** (83.5 mg, 0.199 mmol) ใน toluene เติม *trans*-3-(tert-butyl dimethylsilyloxy) N,N-dimethyl-1,3-butadien-1-amine (**52**) (0.10 mL, 0.398 mmol) จากนั้นให้ความร้อนและ reflux เป็นเวลา 24 ชั่วโมง และทำการกำจัดตัวทำละลายโดยใช้เครื่อง Rotary evaporator ภายใต้ลดความดัน จากนั้นนำ crude product มาทำให้บริสุทธิ์โดยใช้ Flash chromatography (silica gel, 4:1 Hexane/EtOAc) ซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น ethyl (1R,2R,6S)-4-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-6-(((S)-3-(dibenzylamino)-2,6-dioxopiperidin-1-yl)methyl)-2-(dimethylamino)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **54** (15.0 mg, 25%) ซึ่งสารผลิตภัณฑ์นี้ยังได้สารผลิตภัณฑ์ที่เป็นคู่ diastereomer โดยมี diastereomeric ratio เป็น 2:1 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.49-7.20 (m,10H); 4.81 (d, $J= 1.7$ Hz, 1H); 4.20 (m,2H); 4.03 (d, $J= 14.0$ Hz,2H); 3.91-3.81 (m,1H); 3.76 (d, $J= 14.0$ Hz,2H); 3.57-3.44 (m,2H); 2.86-2.72 (m,1H); 2.47-2.33 (m,3H); 2.22 (s,6H); 2.01 (m,3H); 1.32-1.25 (m,6H); 0.01 (s,9H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 174.4;173.4;173.3;171.9;171.7 (C=O); 151.3;150.9 (1C); 139.5 (2C); 128.6;128.5 (4C); 128.4;128.3(4C); 127.2(2C); 101.8(1C); 63.5;63.4 (1C); 60.4 (1C); 55.1;55.0 (2C); 48.3;48.2 (1C); 42.1 (2C); 40.0 (1C); 34.7;34.5 (1C); 33.7; 33.6(1C);32.4; 29.7; 29.4; 25.6; 25.5; 22.9; 22.7 (1C); 14.2; 14.1 (1C); -4.19; -4.24; -4.47; -4.56 (1C)

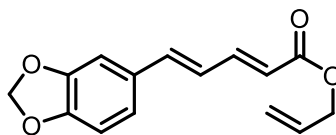
การสังเคราะห์ ethyl (1S,2R,6R)-4-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-6-(((3S)-3-(dibenzylamino)-2,5-dioxocyclopentyl)methyl)-2-(dimethylamino)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **56**



ผู้วิจัยได้ทำการสังเคราะห์ ethyl (1S,2R,6R)-4-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-6-(((3S)-3-(dibenzylamino)-2,5-dioxocyclopentyl)methyl)-2-(dimethylamino)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **56** โดยนำ Ethyl acrylate-3-(dibenzylamino) succinimide **51** (72.0 mg, 0.177 mmol) ใน toluene เติม *trans*-3-(tert-butyl dimethylsilyloxy) N,N-dimethyl-1,3-butadien-1-amine (**52**) (0.11 mL, 0.443 mmol) จากนั้นให้ความร้อนและ reflux เป็นเวลา 24 ชั่วโมง และทำการกำจัดตัวทำละลายโดยใช้เครื่อง Rotary evaporator ภายใต้ลดความดัน จากนั้นนำ crude product มาทำให้บริสุทธิ์โดยใช้ Flash chromatography (silica gel, 2:1 Hexane/EtOAc) ซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น ethyl (1S,2R,6R)-4-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-6-(((3S)-3-(dibenzylamino)-2,5-dioxocyclopentyl)methyl)-2-(dimethylamino)cyclohex-3-ene-1-carboxylate **56** (13.9 mg, 30%) ซึ่งสารผลิตภัณฑ์นี้ยังได้สารผลิตภัณฑ์ที่เป็นคู่ diastereomer .

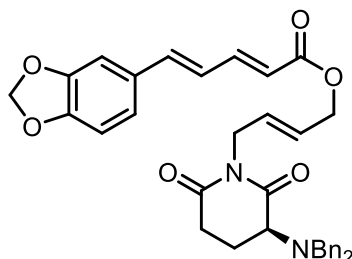
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.50-7.13 (m, 10H); 4.83 (d, J = 5.5 Hz, 1H); 4.30-4.13 (m, 2H); 3.97-3.92 (m, 1H); 3.85 (d, J = 13.4 Hz, 2H); 3.76-3.70 (m, 1H); 3.66 (d, J = 13.2 Hz, 2H); 3.56-3.33 (m, 2H); 2.76 (dd, J = 9.2 Hz, 3.2 Hz, 1H); 2.67 (dd, J = 5.6 Hz, 2.0 Hz, 1H); 2.37-2.27 (m, 1H); 2.23 (s, 6H); 1.92-1.80 (m, 3H); 1.33-1.27 (m, 6H); 0.12 (s, 9H)
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 177.2; 177.1; 174.9; 174.1; 174.0 (C=O); 150.6 (1C); 138.2; 138.1 (2C); 128.8; 128.5 (4C); 128.19 (4C); 127.7 (2C); 101.6; 101.5 (1C); 63.35; 63.32 (1C); 60.6; 57.3; 57.2 (1C); 54.7; 54.6 (2C); 48.2 (1C); 41.8 (2C); 40.5 (1C); 34.5; 34.2; 33.9; 32.1; 32.0; 31.9 (1C); 25.6; 25.5 (3C); 17.9; 17.8 (1C); 14.2 (1C); -4.26; -4.51; -4.62 (1C)

การสังเคราะห์ *O*-allyl piperate 60



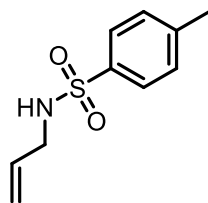
การสังเคราะห์ *O*-allyl piperate **60** ผู้วิจัยนำ piperic acid **24** (0.1266mg, 0.5810 mmol) ใน DMF เติม K_2CO_3 (112.4 mg, 0.8130 mmol), KI (9.60 mg, 0.0581 mmol) และ allyl bromide (0.10 mL, 0.697 mmol) จากนั้นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 คืน จากนั้นนำสารละลายผสมมากำจัด K_2CO_3 โดยการกรองลดความดัน และเติมน้ำ (20 mL) สกัดด้วย CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) และนำชั้น organic solvent มาสกัดด้วยน้ำ (5 x 20 mL) เพื่อกำจัด DMF และนำชั้น organic solvent มากำจัดน้ำโดยใช้ anhydrous Na_2SO_4 และกรองโดยผ่านสำลี จากนั้นทำการกำจัดตัวทำละลายโดยใช้เครื่อง Rotary evaporator ภายใต้อัตราความดัน จากนั้นนำ crude product ทำให้บริสุทธิ์โดยใช้ Flash chromatography (silica gel, 2:1 Hexane/EtOAc) ซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น *O*-allyl piperate **56** (131.6 mg, 87 %) มีลักษณะเป็น oil สีเหลือง 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (ddd, J = 15.2 Hz, 8.2 Hz, 2.0 Hz, 1H); 7.11 (d, J = 1.5 Hz, 1H); 6.99 (dd, J = 8.1 Hz, 1.7 Hz, 1H); 6.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 6.87 (d, J = 6.2 Hz, 1H); 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 6.17-5.83 (m, 4H); 5.33 (dd, J = 17.2 Hz, 1.0 Hz, 1H); 5.24 (dd, J = 14.8 Hz, 4.4 Hz, 1H); 4.66 (d, J = 5.6 Hz, 2H), ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 101.30 (1C); 105.8 (1C); 108.4 (1C); 117.9(1C); 119.9(1C); 123.0 (1C); 124.4 (1C); 126.18 (1C); 130.2(1C); 132.5(1C); 140.4;145.1; 148.2;148.6 (1C); 166.6 (C=O)

การสังเคราะห์ (3-dibenzylamino glutarimide)but-2-en-1-yl piperate (59)



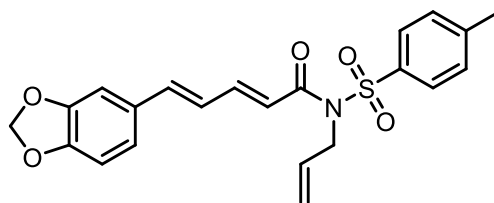
การสังเคราะห์ (3-dibenzylamino glutarimide)but-2-en-1-yl piperate **59** ผู้วิจัยนำ *O*-allyl piperate **60** (181.1 mg, 0.702 mmol) ใน CH_2Cl_2 เติม *N*-allyl glutarimide **49** (49.0 mg, 0.140 mmol) และ 2nd generation Hoveyda grubb's catalyst (8.8 mg, 0.014 mmol) จากนั้นให้ความร้อนและ reflux ที่อุณหภูมิ 40 °C ทำการกำจัดตัวทำละลายโดยใช้เครื่อง Rotary evaporator ภายใต้อัตราความดัน จากนั้นนำ crude product ทำให้บริสุทธิ์โดยใช้ Flash chromatography (silica gel, 4:1 Hexane/EtOAc) ซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น (3-dibenzylamino glutarimide)but-2-en-1-yl piperate **59** (25 mg, 30%) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.54-7.21 (m, 10H); 7.00 (dd, J = 2.7 Hz, 1.7 Hz, 1H); 6.93 (dd, J = 3.2 Hz, 1.8 Hz, 1H); 6.90 (dd, J = 3.4 Hz, 1.8 Hz, 1H); 6.84 (d, J = 11.2 Hz, 1H); 6.81-6.73 (m, 2H); 6.70-6.61 (m, 1H); 5.98 (s, 2H); 5.96-5.83 (m, 3H); 5.79 (dd, J = 7.1 Hz, 5.0 Hz, 1H); 4.71-4.61 (m, 2H); 4.46-4.35 (m, 2H); 4.03 (d, J = 14.0 Hz, 2H); 3.76 (d, J = 14.0 Hz, 2H); 3.52 (t, J = 7.9 Hz, 1H); 2.81 (dt, J = 17.2 Hz, 3.2 Hz, 1H); 2.53-2.30 (m, 1H); 2.18-1.95 (m, 2H) ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 29.7 (1C); 32.2 (1C); 40.7 (1C); 55.1 (2C); 63.9 (1C); 77.3 (1C); 101.4 (1C); 105.9 (1C); 108.6 (1C); 119.9 (1C); 123.7 (1C); 124.5 (1C); 126.3 (1C); 127.3 (2C); 128.5 (4C); 128.9 (4C); 129.7 (1C); 130.5 (1C); 130.6 (1C); 139.5 (2C); 140.5 (1C); 148.3 (1C); 148.5 (1C); 166.7 (C=O); 171.4 (C=O); 172.9 (C=O)

การสังเคราะห์ *N*-allyl-4-methylbenzenesulfonamide **64**



การสังเคราะห์ *N*-allyl-4-methylbenzenesulfonamide **64** ผู้วิจัยนำ *p*-toluenesulfonamide **65** (512.3 mg, 2.99 mmol) ใน Acetone เติม K_2CO_3 (827.1 mg, 5.98 mmol) และ allyl bromide (0.40 mL, 4.50 mmol) จากนั้นกวนและให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 60 °C เป็นเวลา 1 คืน จากนั้นนำสารละลายผสมมากำจัด K_2CO_3 โดยการกรองลดความดัน สกัดด้วย CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) และนำชั้น organic solvent มากำจัดน้ำโดยใช้ anhydrous Na_2SO_4 และกรองโดยผ่านสำลี จากนั้นทำการกำจัดตัวทำละลายโดยใช้เครื่อง Rotary evaporator ภายใต้อัตราความดัน จากนั้นนำ crude product ทำให้บริสุทธิ์โดยใช้ Flash chromatography (silica gel, 4:1 Hexane/EtOAc) ซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น *N*-allyl-4-methylbenzenesulfonamide **64** (210 mg, 33 %) มีลักษณะเป็น oil 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 5.70 (ddt, J = 15.9 Hz, 10.3 Hz, 5.8 Hz, 1H); 5.28 (brs, NH); 5.15 (dd, J = 17.1 Hz, 1.1 Hz, 1H); 5.05 (dd, J = 10.2 Hz, 1.3 Hz, 1H); 3.51 (t, J = 6.0 Hz, 2H); 2.41 (s, 3H) ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 21.5 (1C); 45.7 (1C); 117.3 (1C); 127.1 (2C); 129.7 (2C); 133.1 (1C); 136.9 (1C); 143.4 (1C)

การสังเคราะห์ *N*-allyl sulfonamide piperate **63**



การสังเคราะห์ *N*-allyl sulfonamide piperate **63** ผู้วิจัยเริ่มจากการนำสารละลาย *N*-allyl sulfonamide **64** (191.3 mg, 0.910 mmol) ใน CH_2Cl_2 เติม DCC (281.7 mg, 1.37 mmol), DMAP (11.1 mg, 0.0910 mmol) และ piperic acid **24** (198.4 mg, 0.910 mmol) จากนั้นทำการกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 คืน และนำสารละลายผสมมาหยุดปฏิกิริยาโดยการเติมน้ำ 10 mL และสกัดด้วย CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) และนำชั้น organic solvent มากำจัดน้ำโดยใช้ anhydrous Na_2SO_4 และกรองโดยผ่านสำลี จากนั้นทำการกำจัดตัวทำละลายโดยใช้เครื่อง Rotary evaporator ภายใต้อัตราความดัน จากนั้นนำ crude product มาทำให้บริสุทธิ์โดยใช้ flash chromatography (4:1 Hexane/EtOAc) ซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น *N*-allyl sulfonamide piperate **63** (257.0 mg, 69 %) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.44 (dd, J = 17.9 Hz, 10.3 Hz, 1H); 6.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H); 6.90 (dd, J = 8.1 Hz, 1.5 Hz, 1H); 6.87-6.73 (m, 3H); 6.72-6.60 (m, 2H); 5.98 (s, 2H); 5.71 (m, 1H); 5.38-5.22 (m, 1H); 5.20-5.00 (m, 1H); 4.52 (d, J = 5.3 Hz, 2H); 2.42 (s, 3H)

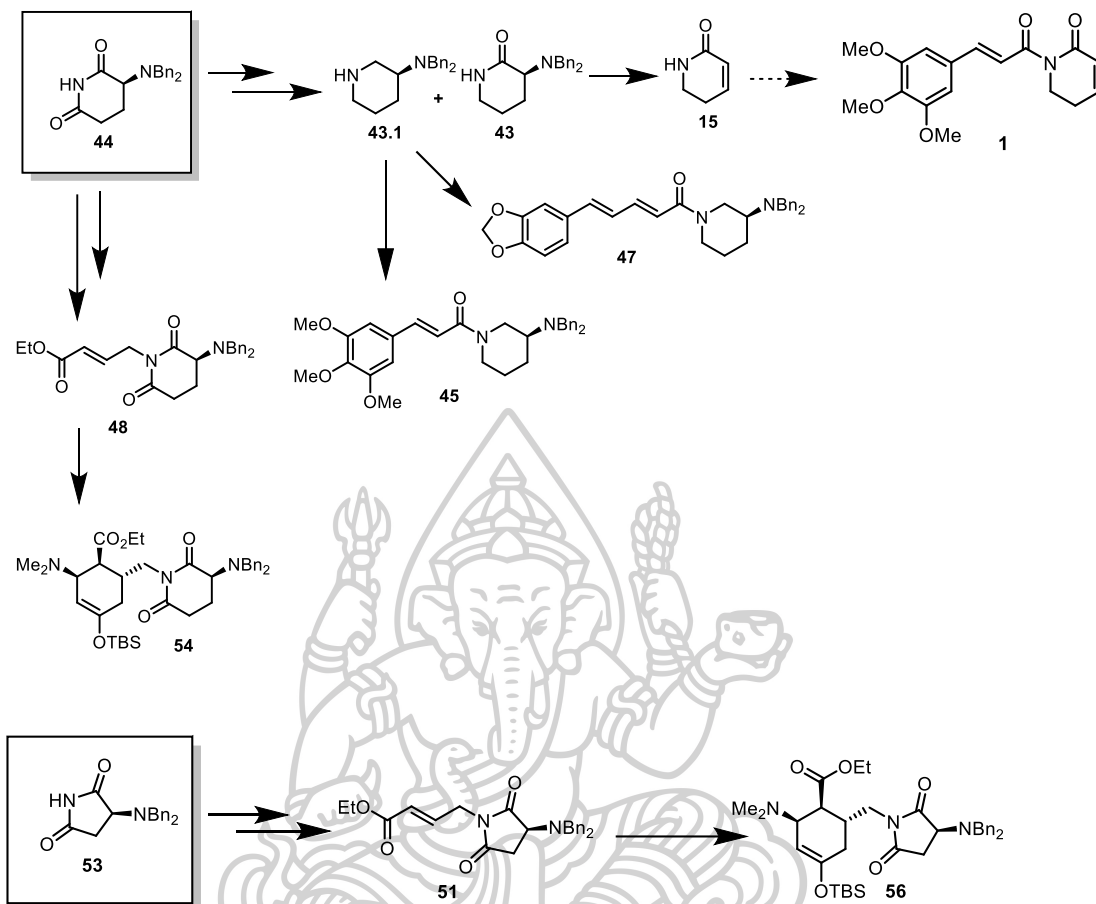


บทที่ 5

สรุปผลการทดลอง

จากการศึกษาการสังเคราะห์สารโครงสร้างคล้ายของ piperlongumine และ Chabamide โดยสามารถสรุปได้ว่าผู้วิจัยได้มีการพัฒนาวิธีการสังเคราะห์ unsaturated- δ -lactam **15** จาก L-glutamine เพื่อใช้เป็น precursor ในการสังเคราะห์ piperlongumine ได้ในอนาคต โดยการสังเคราะห์ unsaturated- δ -lactam **15** เกิดผ่าน 4 ขั้นตอนได้แก่ *N*-benzylation, CDI-mediated cyclization, Reduction และ Cope-elimination และนอกจากนี้ยังได้ทำสังเคราะห์ 3-dibenzylaminopiperlongumine analog ได้อีกด้วย และจากการศึกษาการสังเคราะห์สารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide ผู้วิจัยได้มีการสังเคราะห์ chiral acrylate dienophiles เพื่อศึกษาปฏิกิริยา Asymmetric Diels-Alder reaction ซึ่งสามารถสังเคราะห์ได้จาก L-glutamine และ L-asparagine โดยเกิดผ่านปฏิกิริยาที่สำคัญได้แก่ *N*-benzylation, CDI-mediated cyclization, *N*-alkylation และ cross metathesis และสามารถนำไปใช้ประโยชน์ในการศึกษาปฏิกิริยา Diels-Alder reaction เพื่อทำการสังเคราะห์สารโครงสร้างของ Chabamide แต่จากผลการทดลองพบว่าสามารถสังเคราะห์ Cycloadduct **54** และ **56** ที่ไม่เป็น racemic form แต่ยังมี diastereoselectivity ที่ยังไม่ค่อยดีนัก

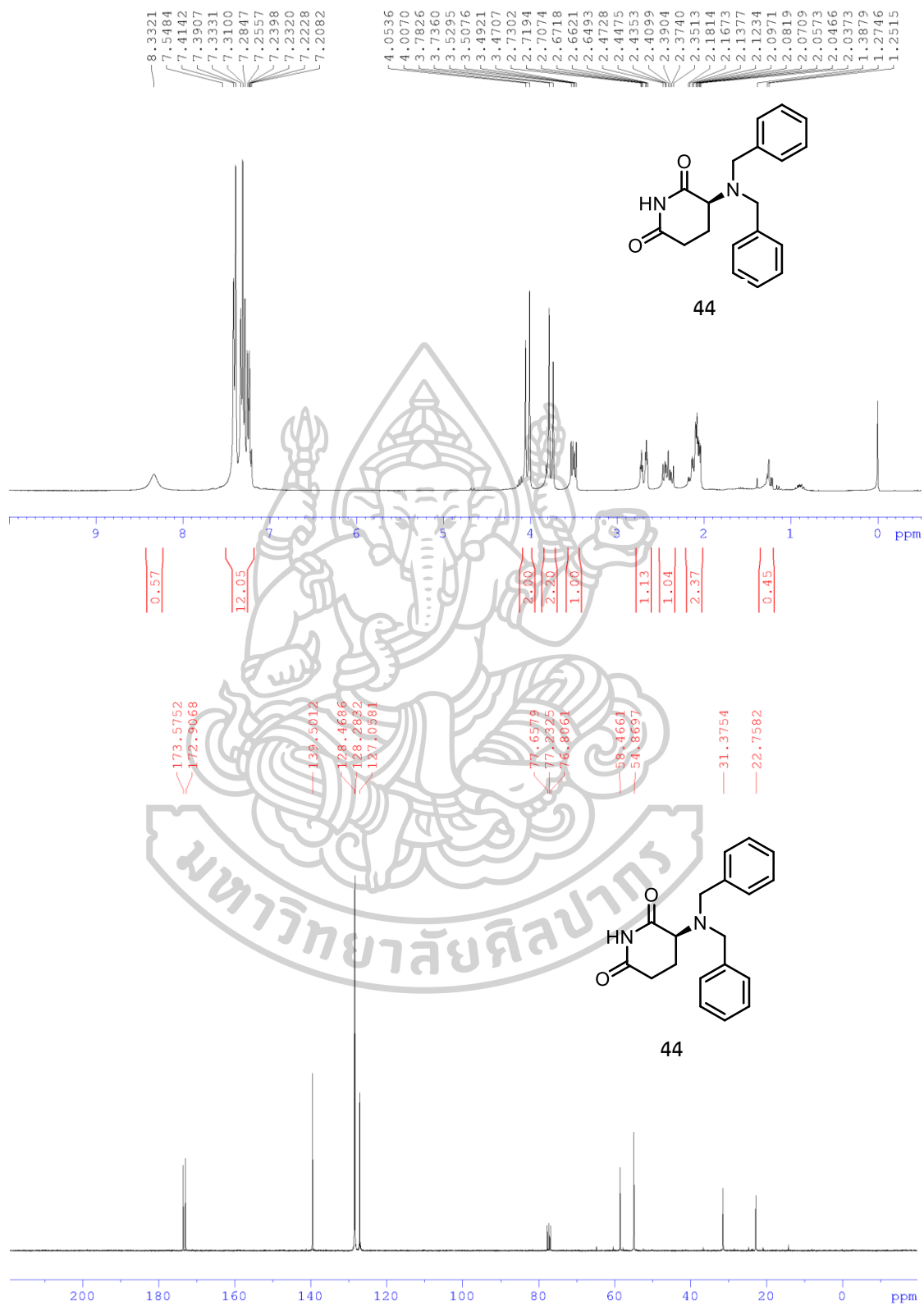
นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้มีการสังเคราะห์สารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide โดยทำปฏิกิริยา Intramolecular Diels-Alder reaction ของสารอนุพันธ์ของ piperic acid โดยมีการใช้หมู่ฟังก์ชันที่แตกต่างกันไป และคาดว่าผู้วิจัยจะสามารถสังเคราะห์สารโครงสร้างคล้ายของ Chabamide ได้ในอนาคต



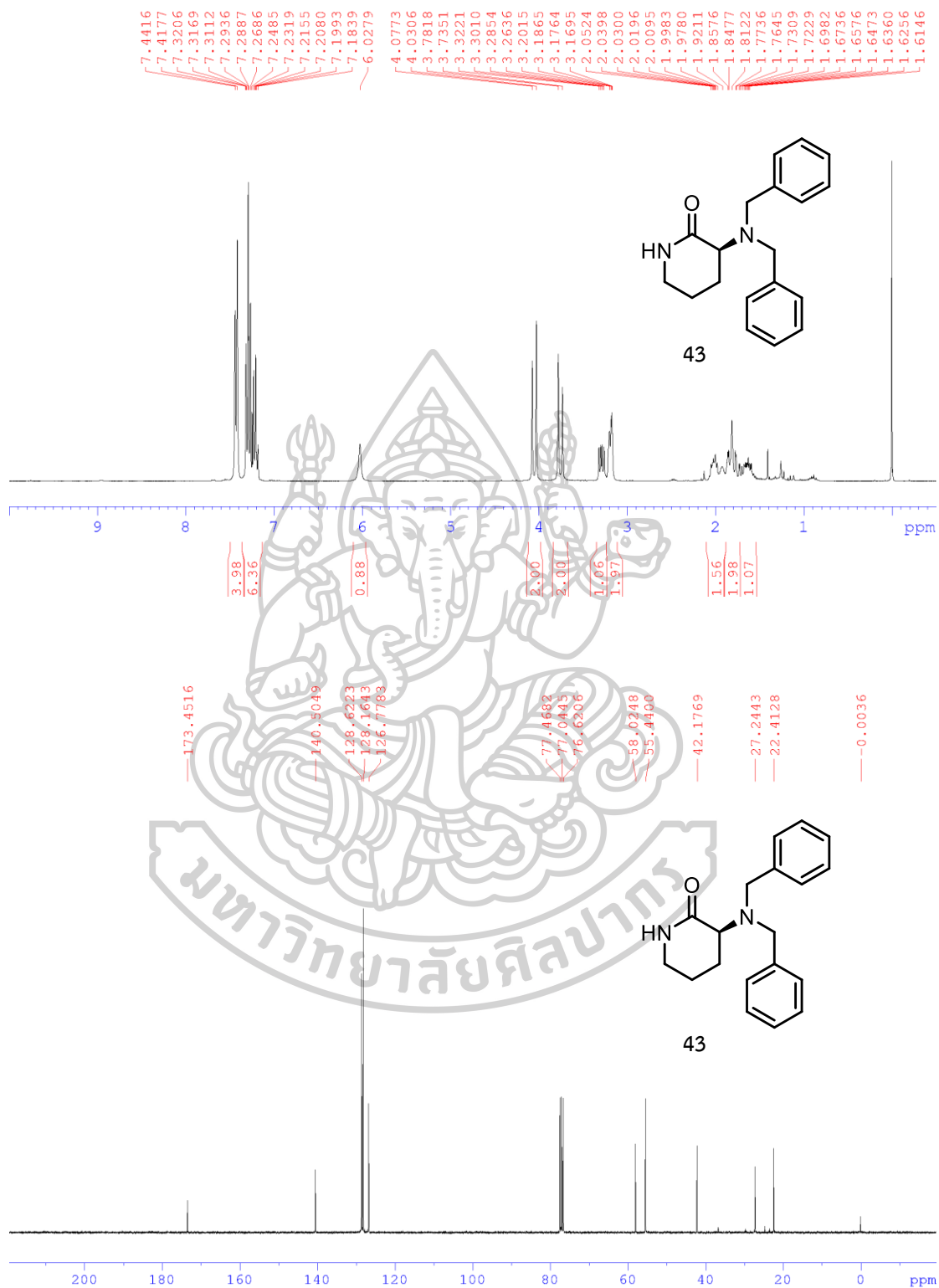
ภาพที่ 35 สรุปผลการทดลองของงานวิจัย



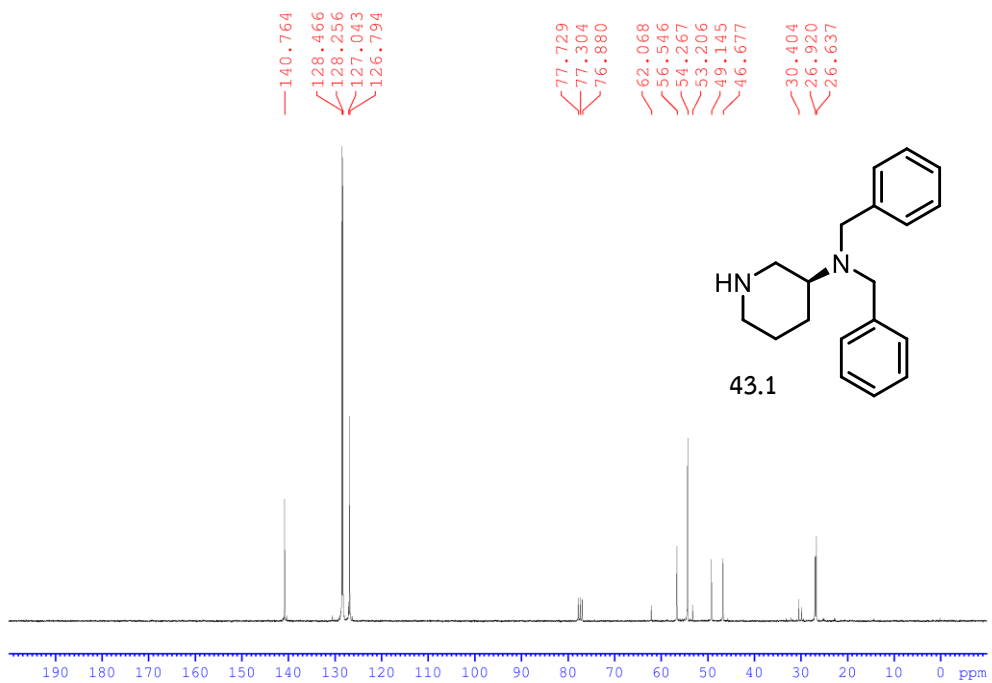
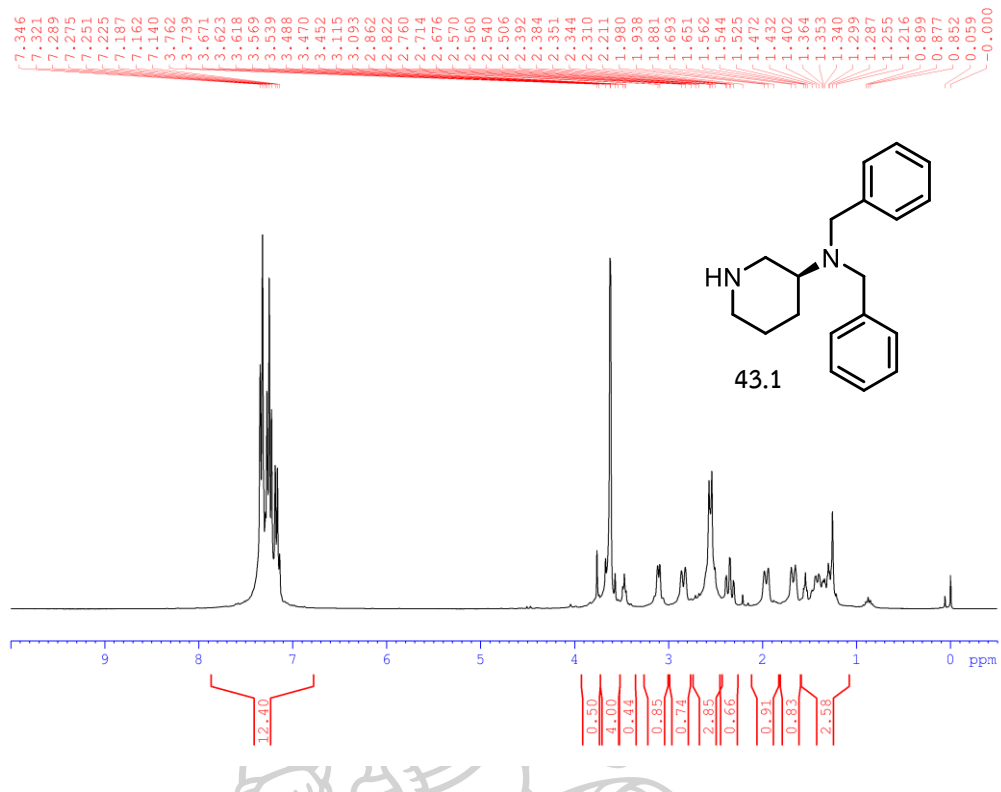




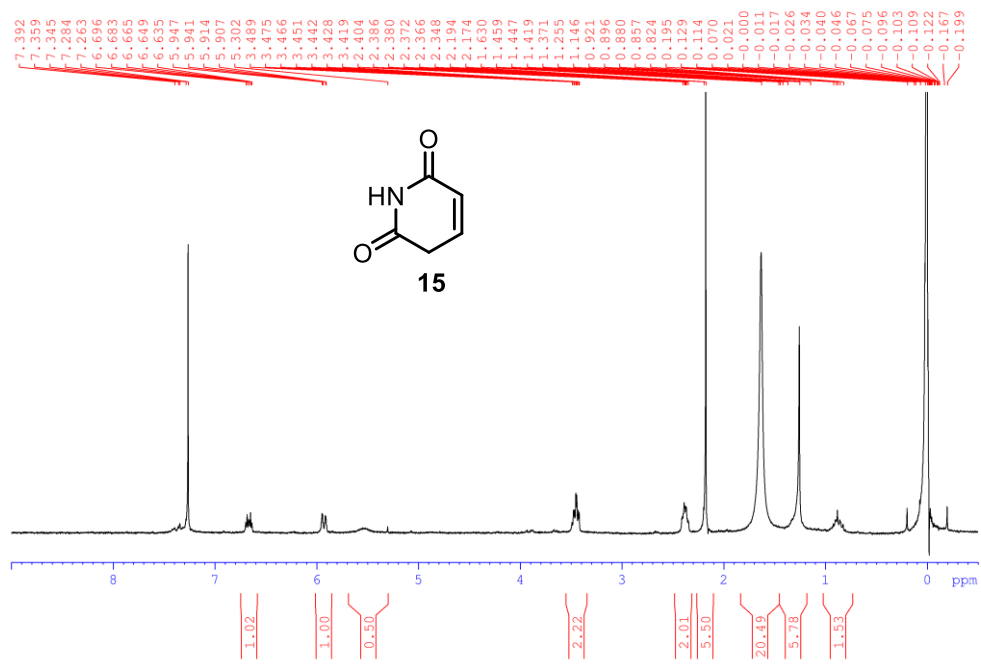
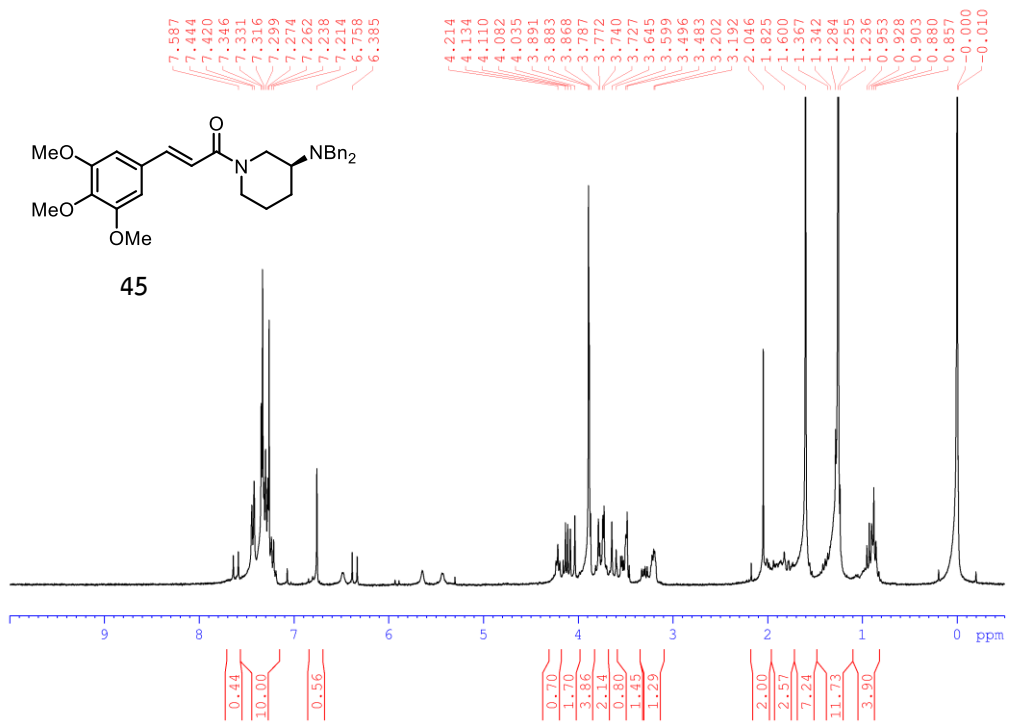
แสดง ¹H และ ¹³C ของ 3-dibenzylamino glutarimide

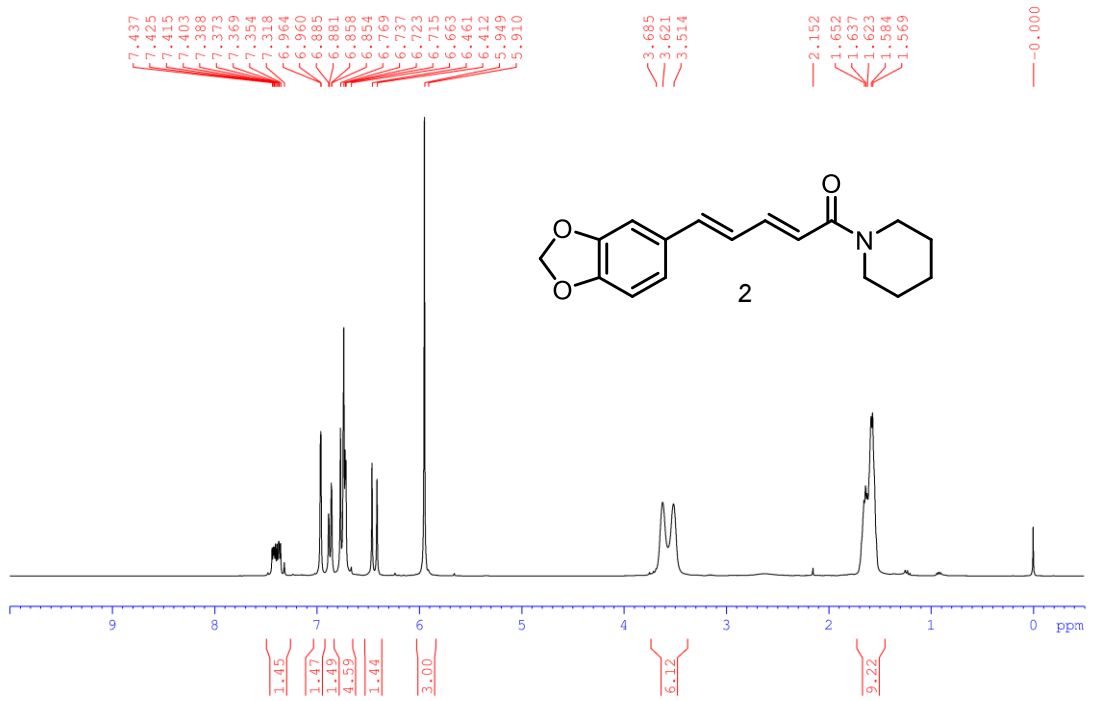


แสดง ¹H และ ¹³C ของ 3-dibenzylamino- δ -lactam

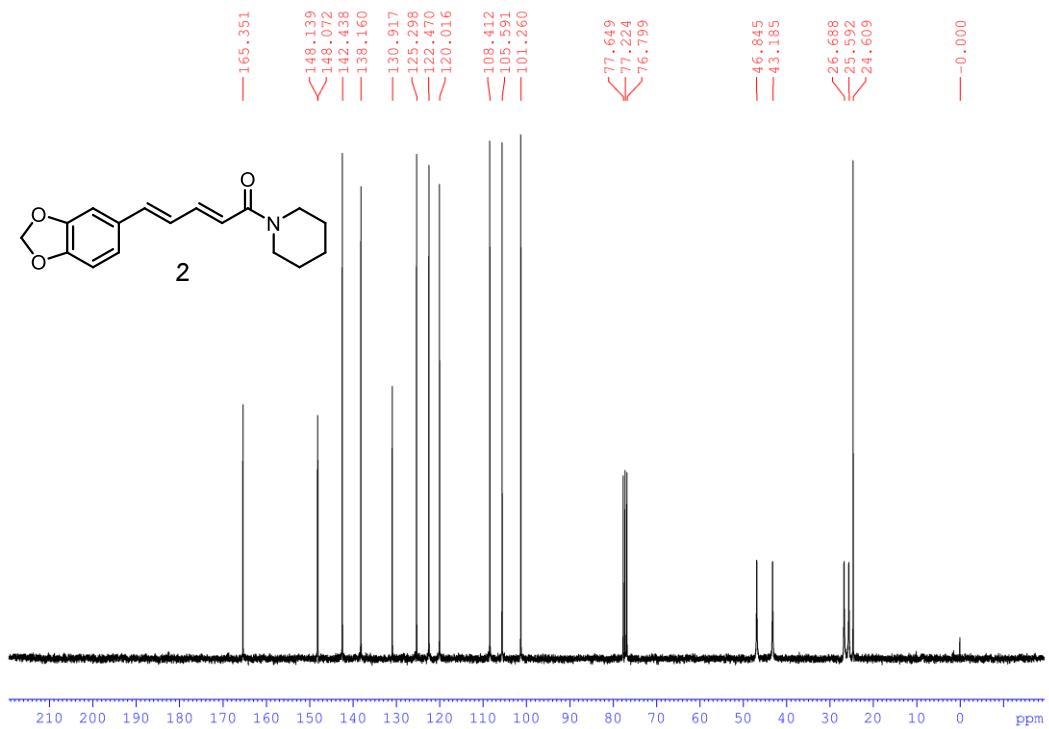


แสดง ^1H และ ^{13}C ของ 3-dibenzylaminopiperidine

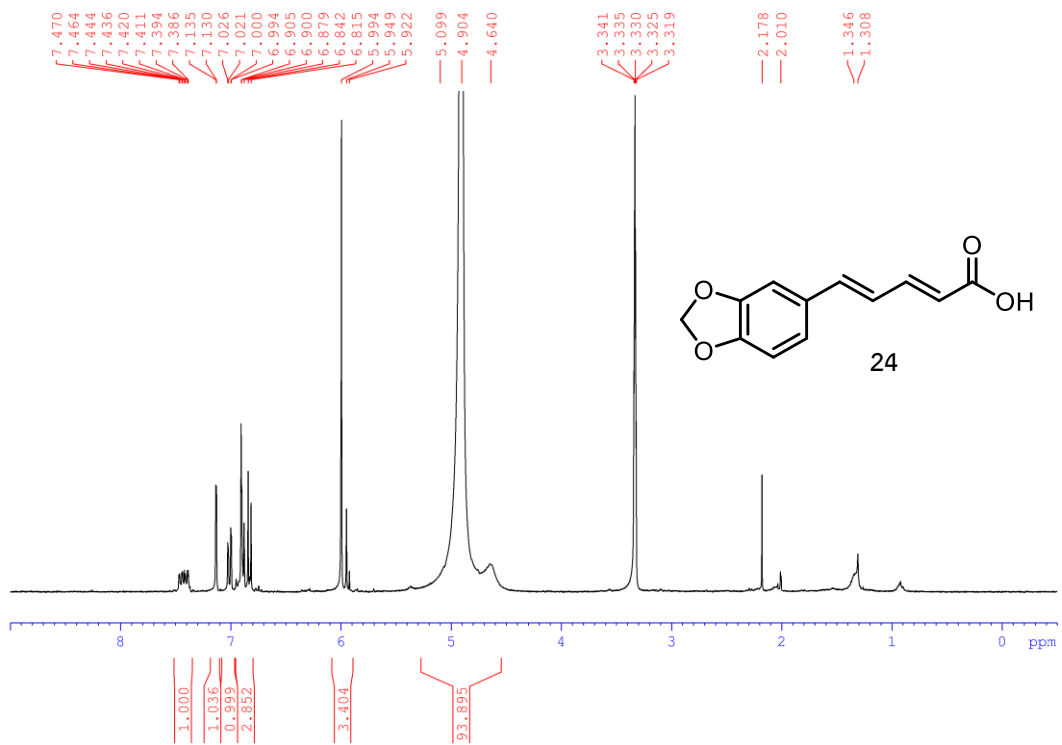
แสดง ^1H ของ unsaturated- δ -lactamแสดง ^1H ของ 3-dibenzylamino piperlongumine analog



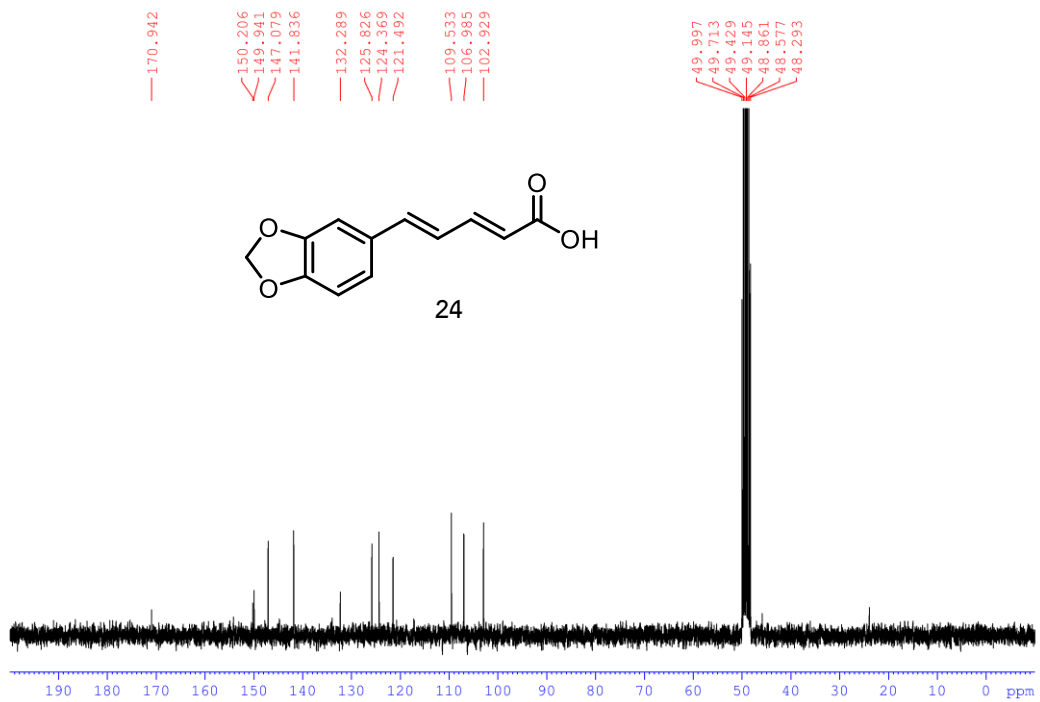
แสดง ^1H ของ piperine



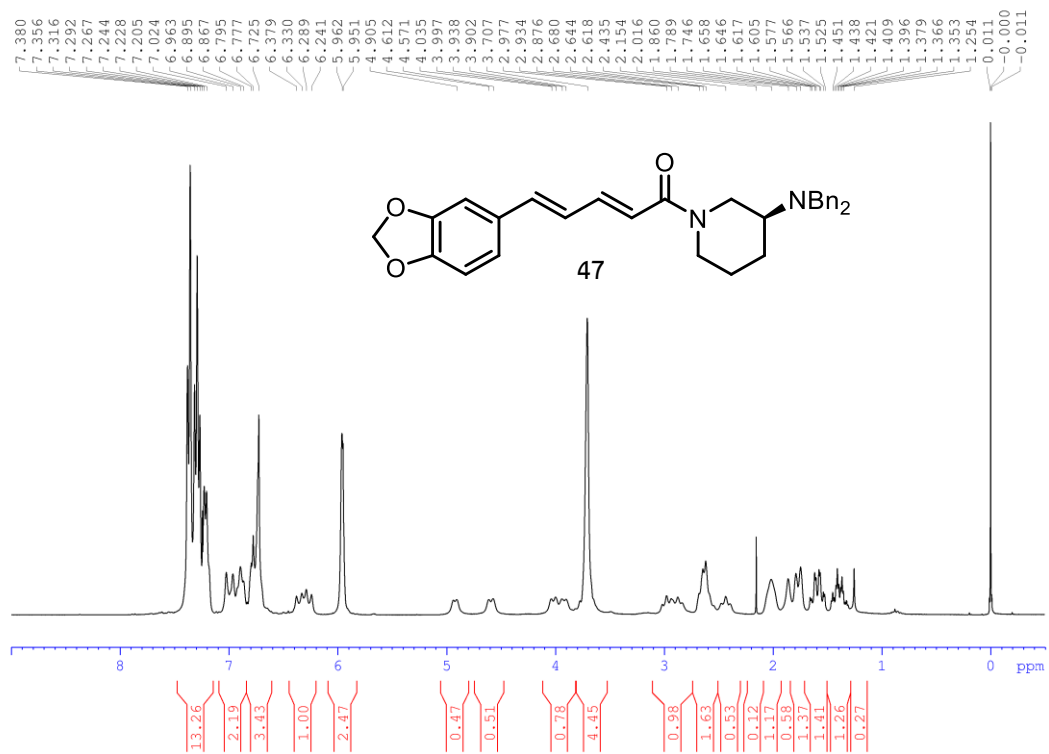
แสดง ^{13}C ของ piperine



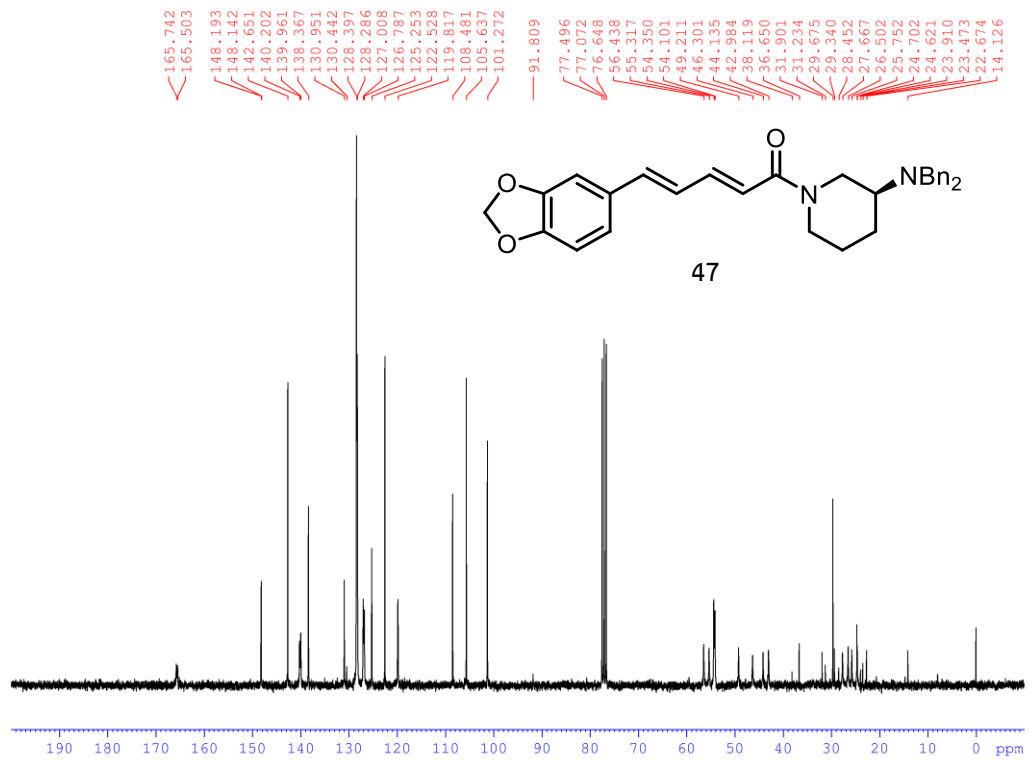
แสดง ¹H ของ piperic acid



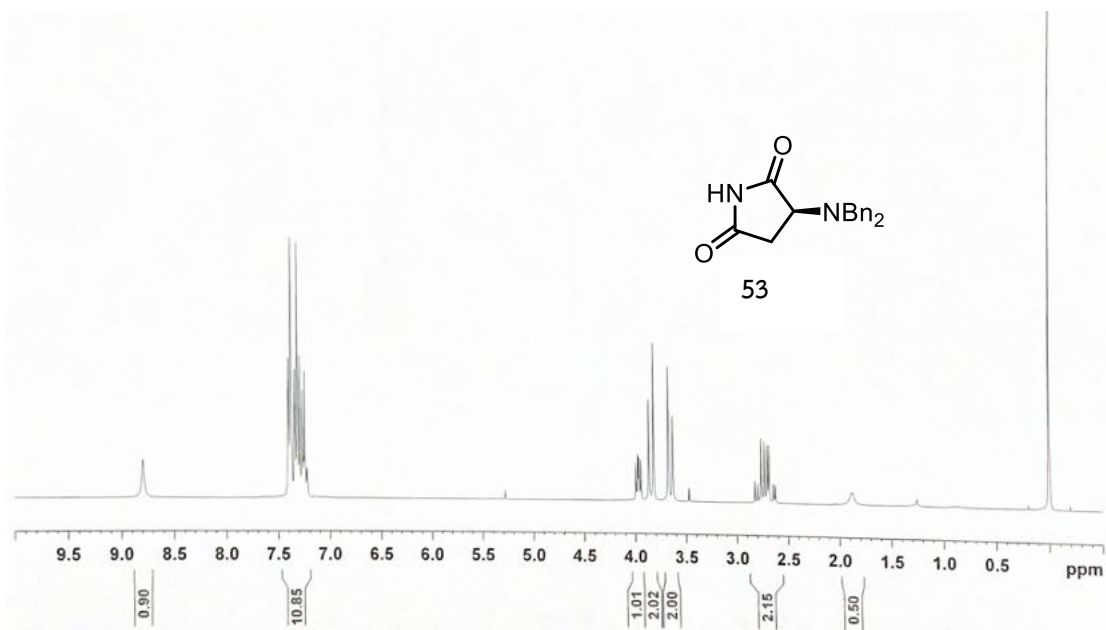
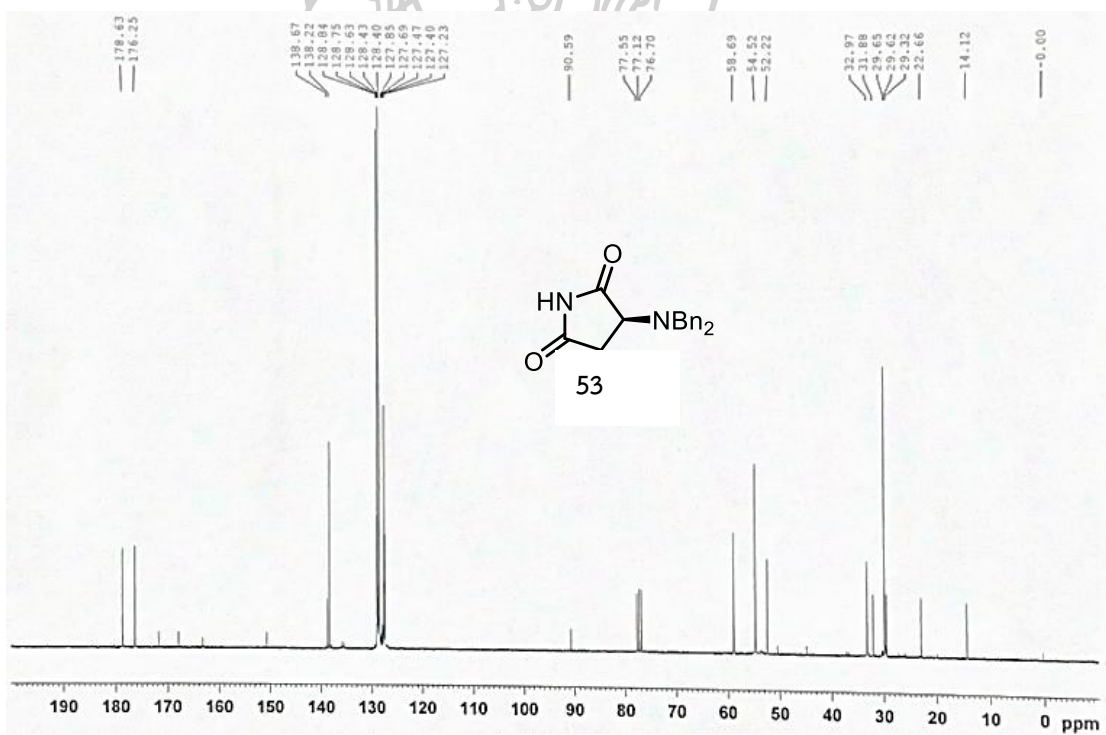
แสดง ¹³C ของ piperic acid

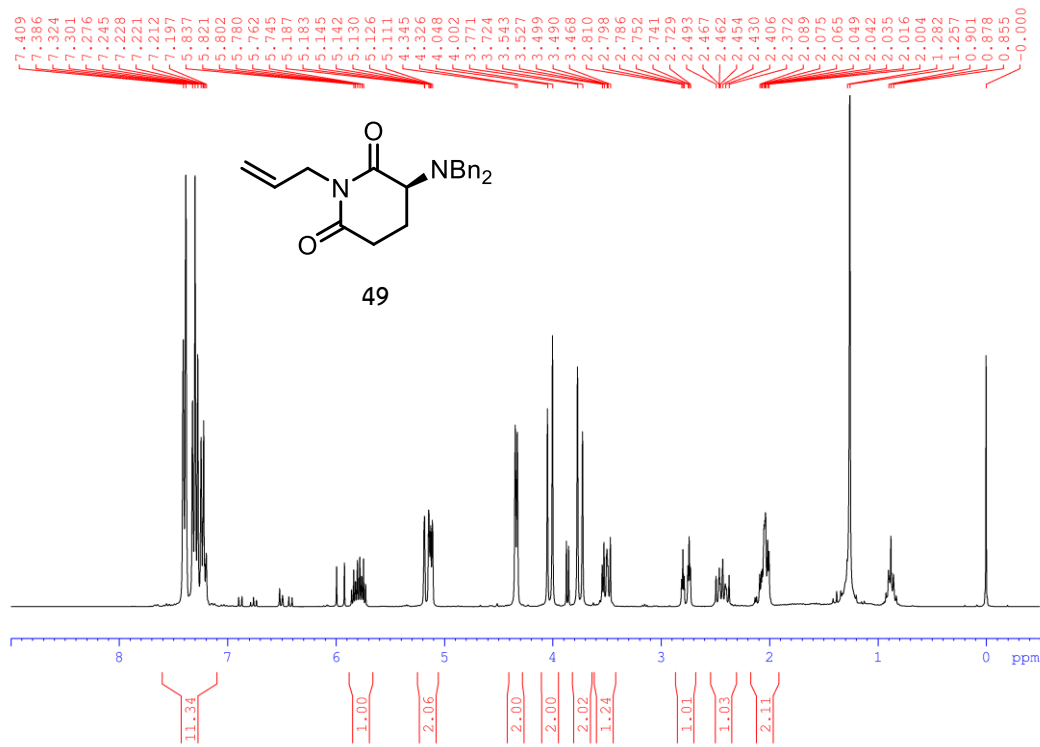
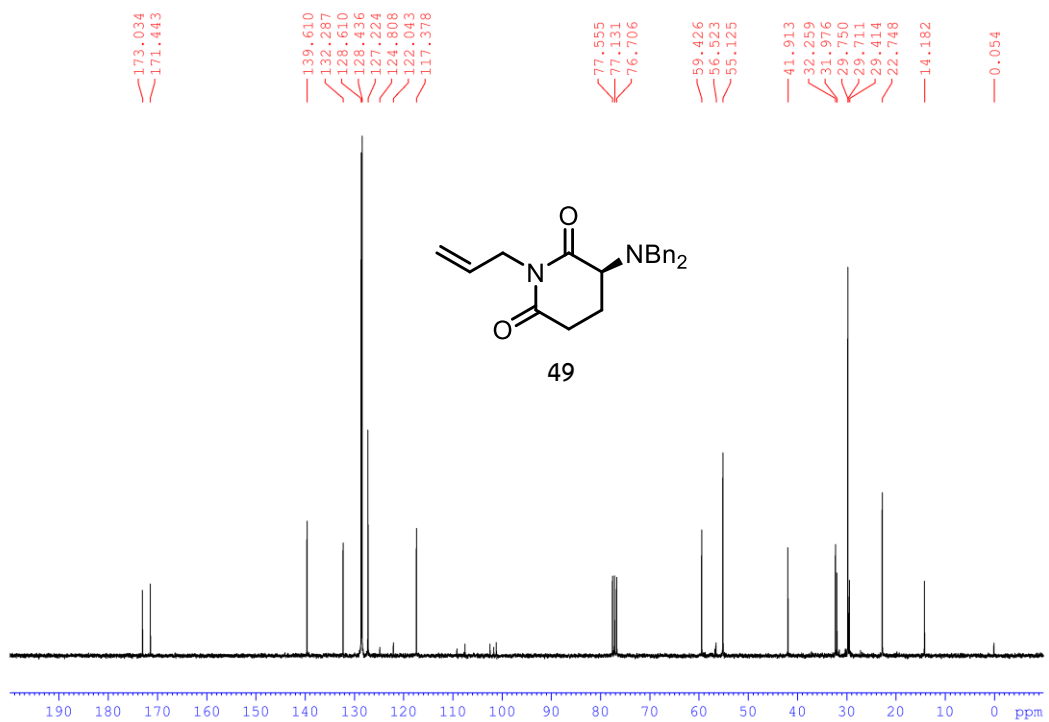


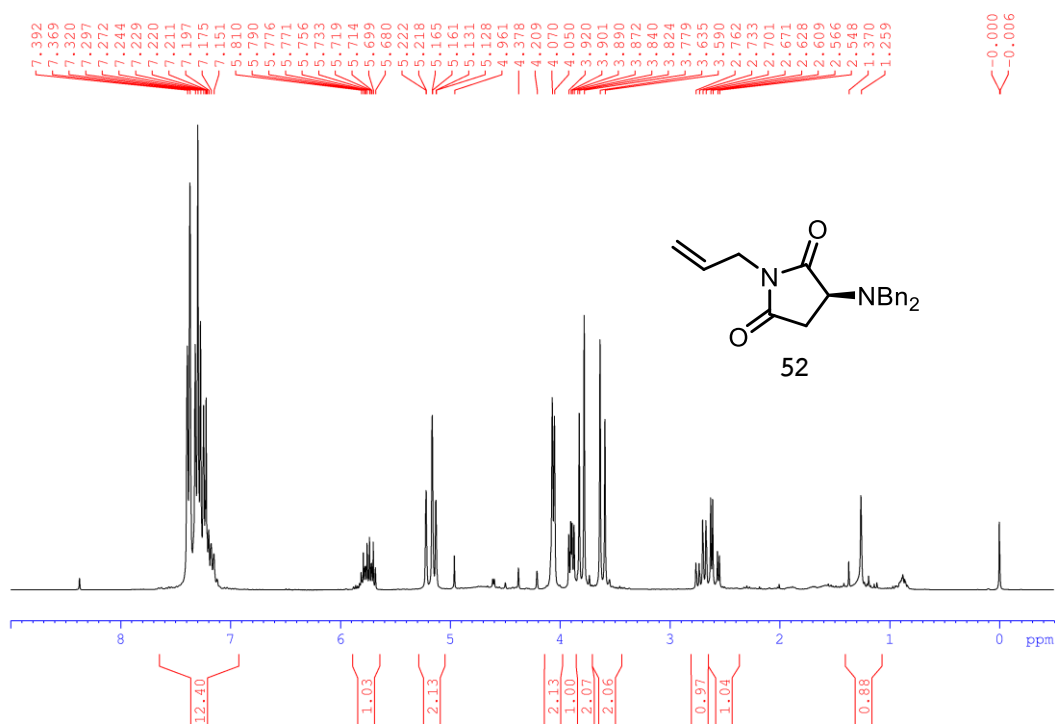
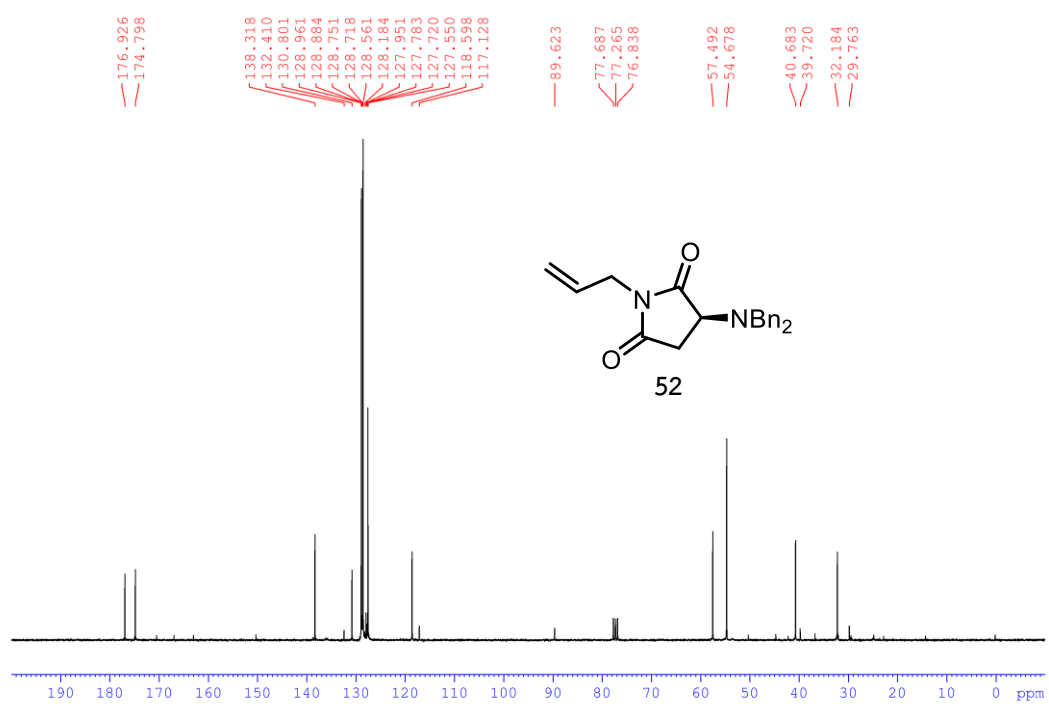
แสดง 1H ของ 3-dibenzylamino piperine

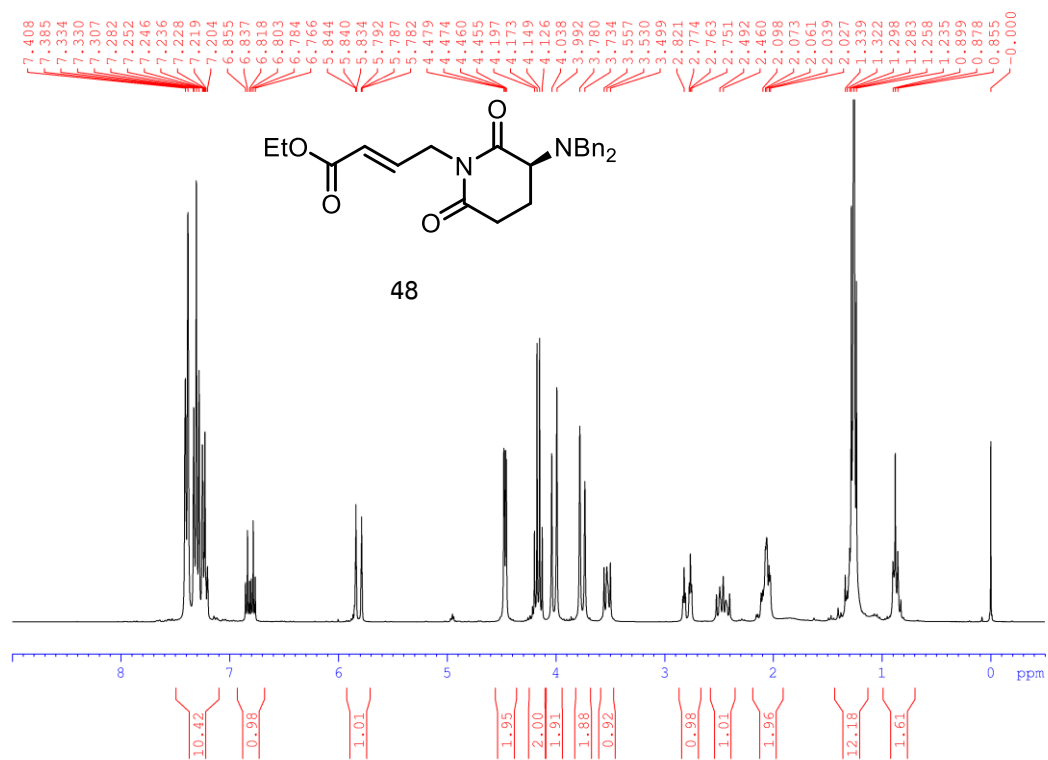
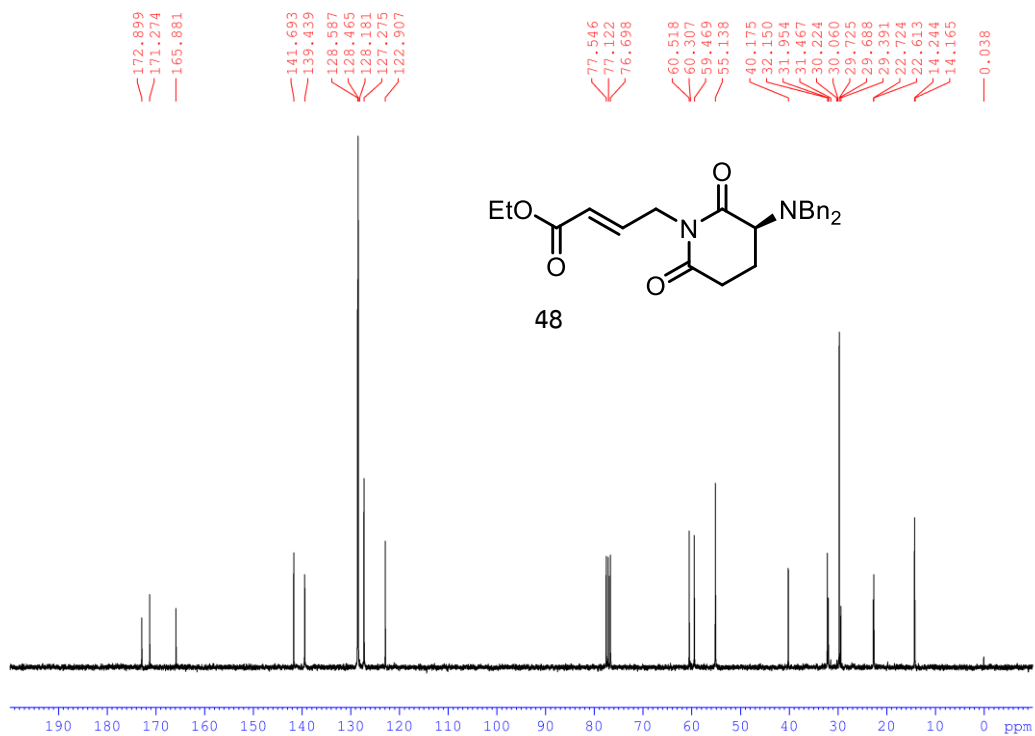


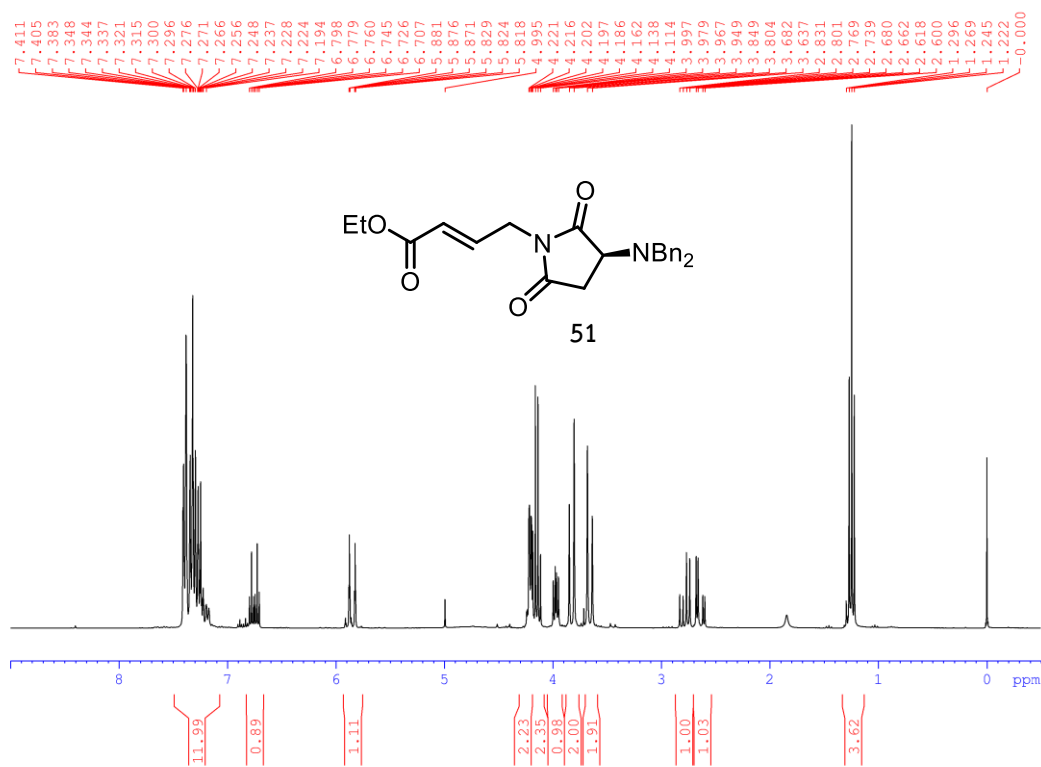
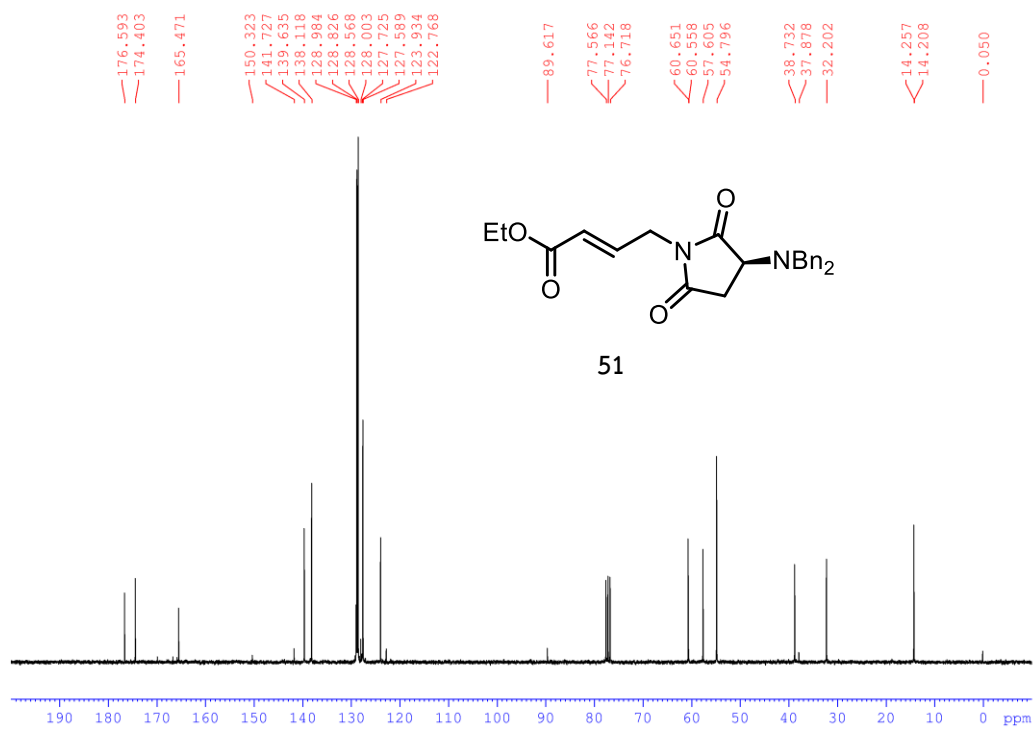
แสดง 13C ของ 3-dibenzylamino piperine

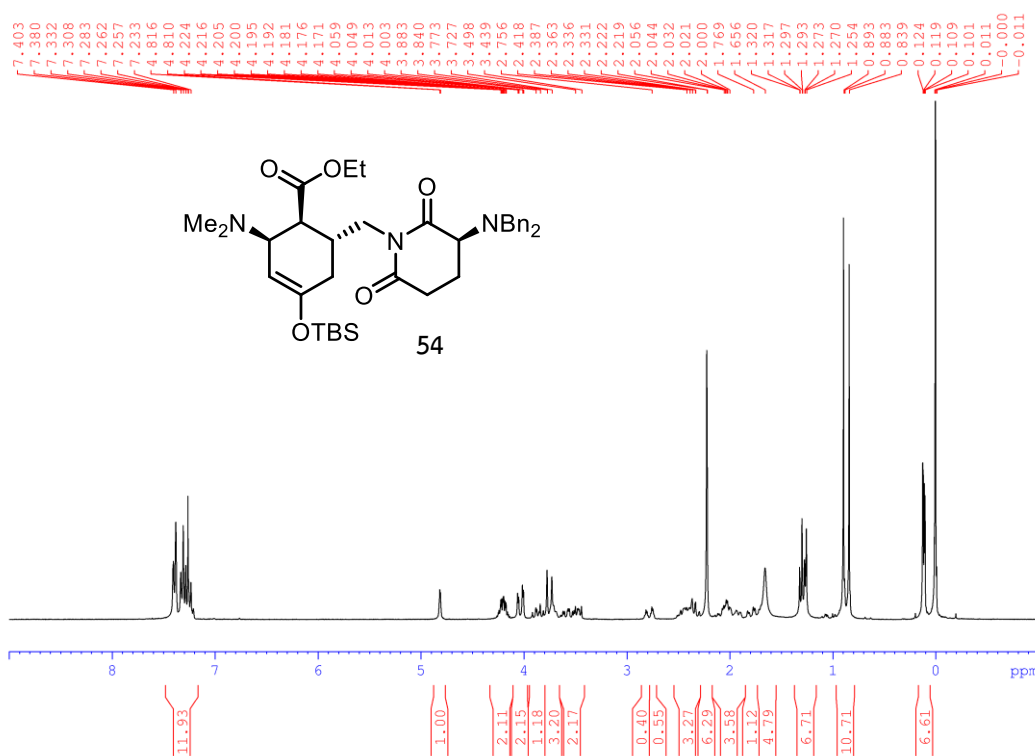
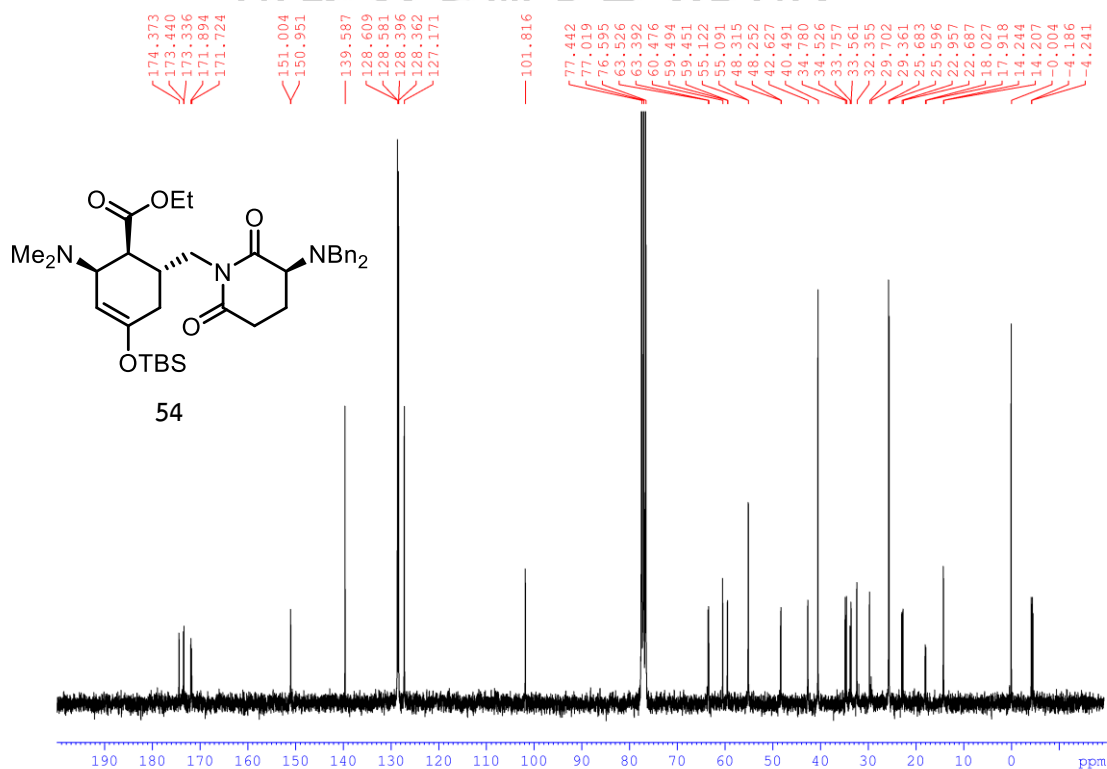
แสดง ¹H ของ 3-dibenzylamino succinimideแสดง ¹³C ของ N,N-dibenzylamino succinimide

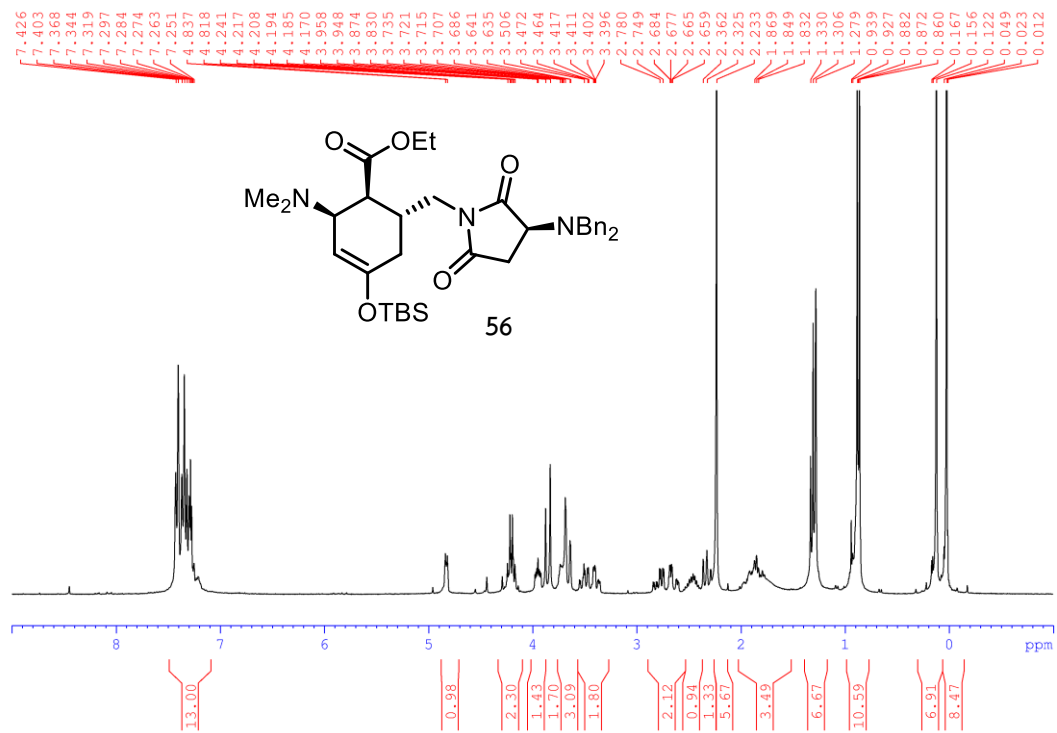
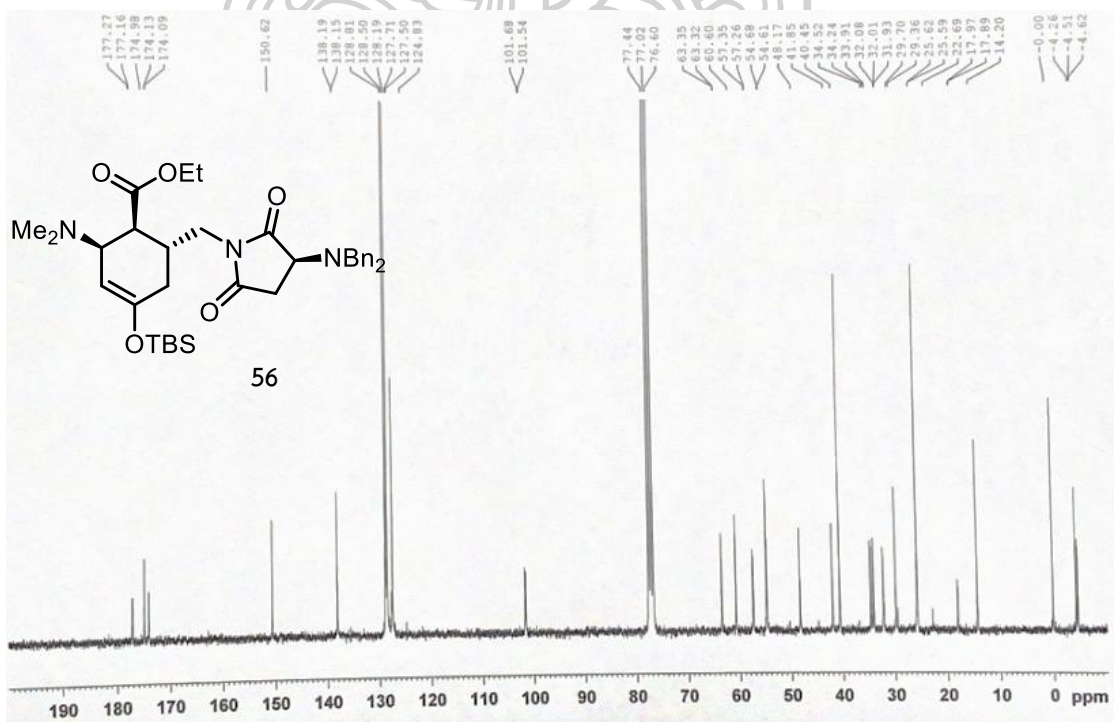
แสดง ¹H ของ *N*-allyl-3-dibenzylamino glutarimideแสดง ¹³C ของ *N*-allyl-3-dibenzylamino glutarimide

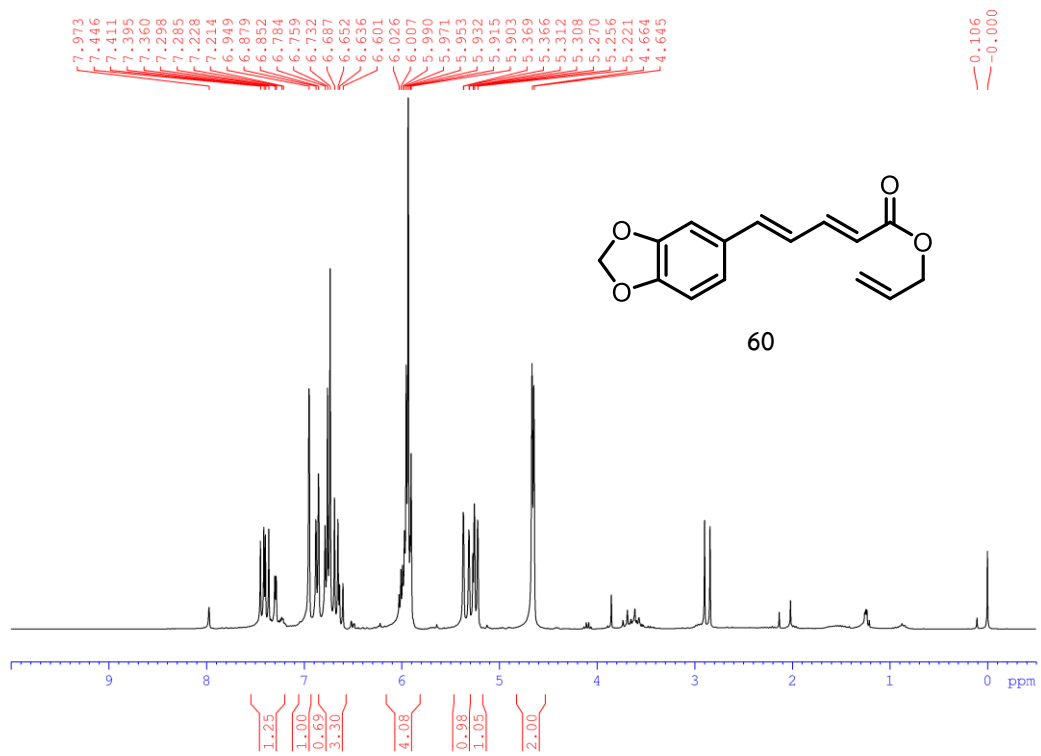
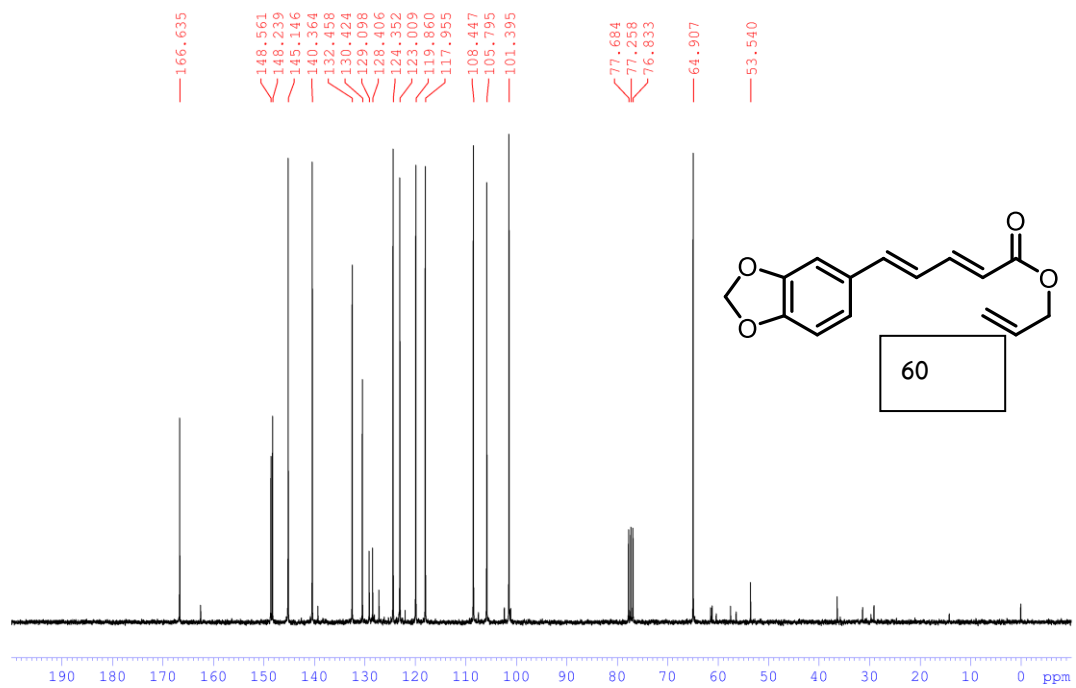
แสดง ¹H ของ N-allyl-3-dibenzylamino succinimideแสดง ¹³C ของ N-allyl-3-dibenzylamino succinimide

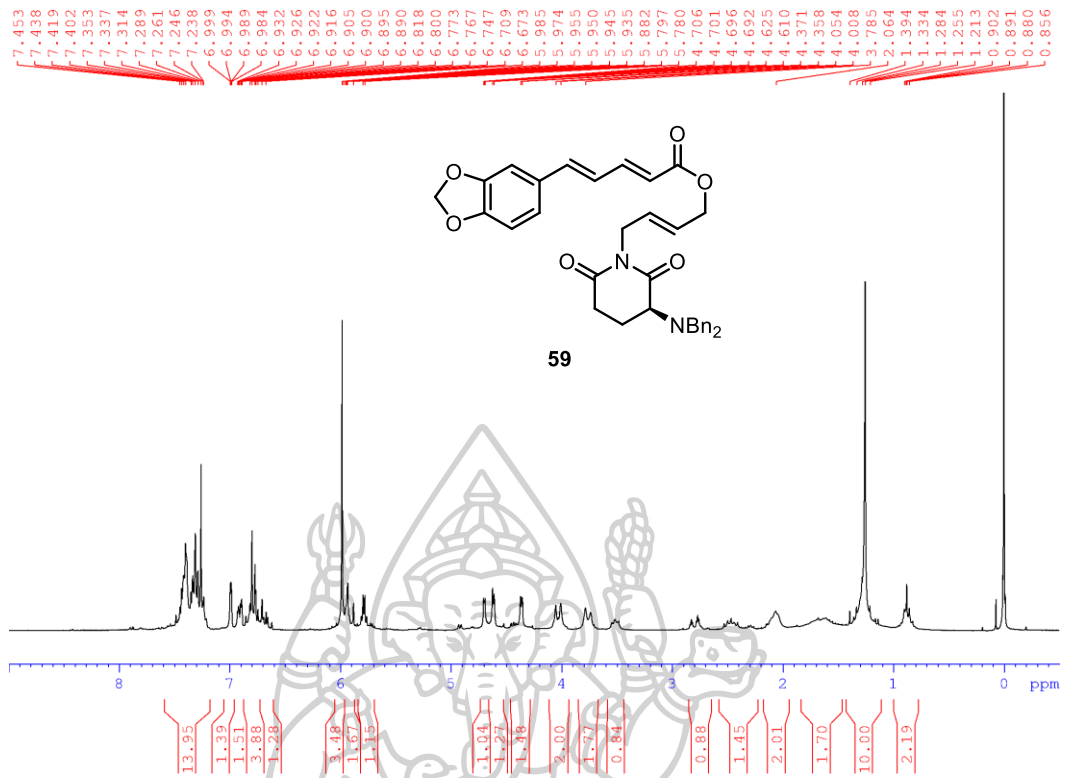
แสดง ¹H ของ chiral acrylate-3-(dibenzylamino) glutarimideแสดง ¹³C ของ chiral acrylate-3-(dibenzylamino) glutarimide

แสดง ¹H ของ chiral acrylate-3-(dibenzylamino) succinimideแสดง ¹³C ของ chiral acrylate-3-(dibenzylamino) succinimide

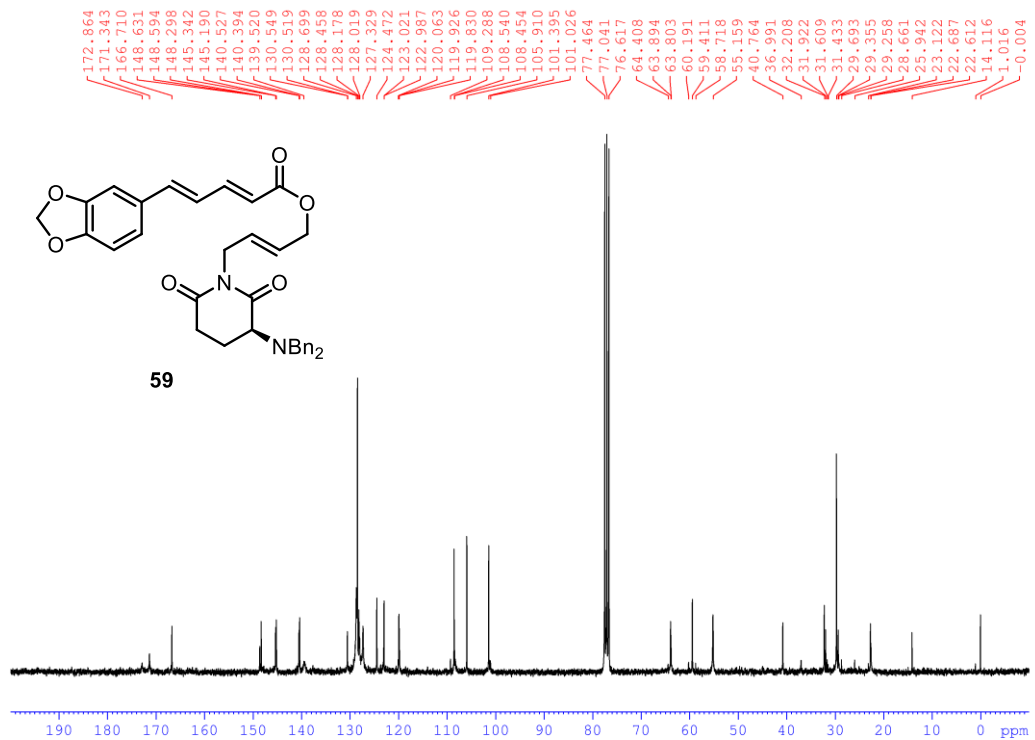
แสดง ¹H ของ Diels-Alder adduct 54แสดง ¹³C ของ Diels-Alder adduct 54

แสดง ¹H ของ Diels-Alder adduct 56แสดง ¹³C ของ Diels-Alder adduct 56

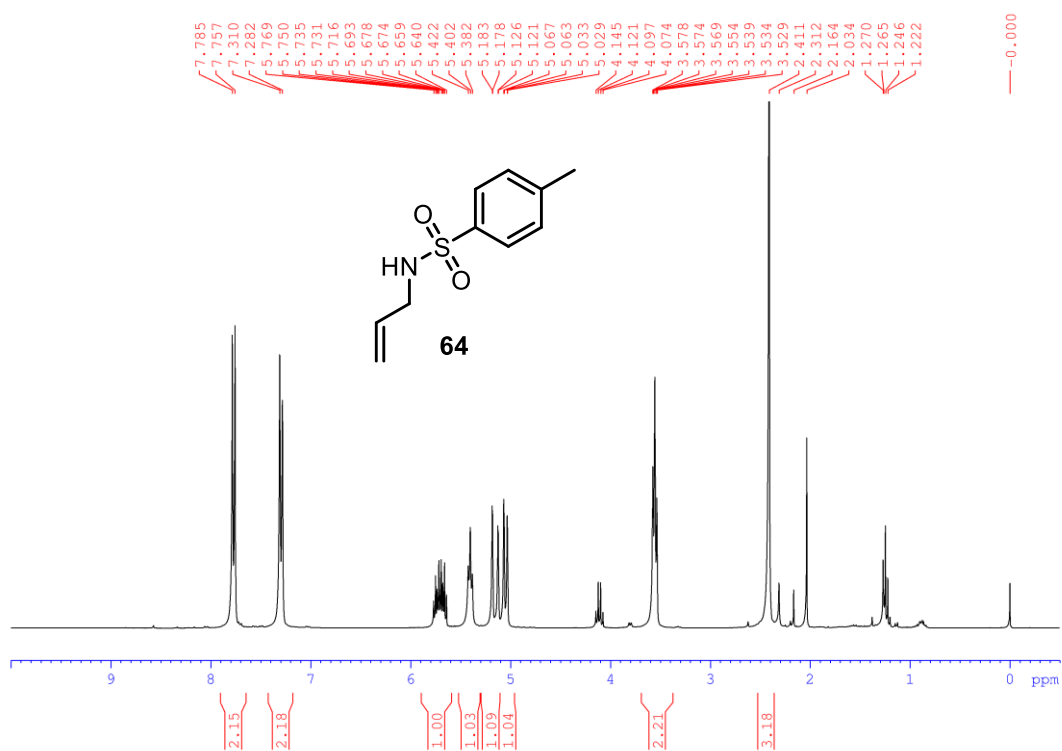
แสดง ¹H ของ O-allyl pipeateแสดง ¹³C ของ O-allyl pipeate



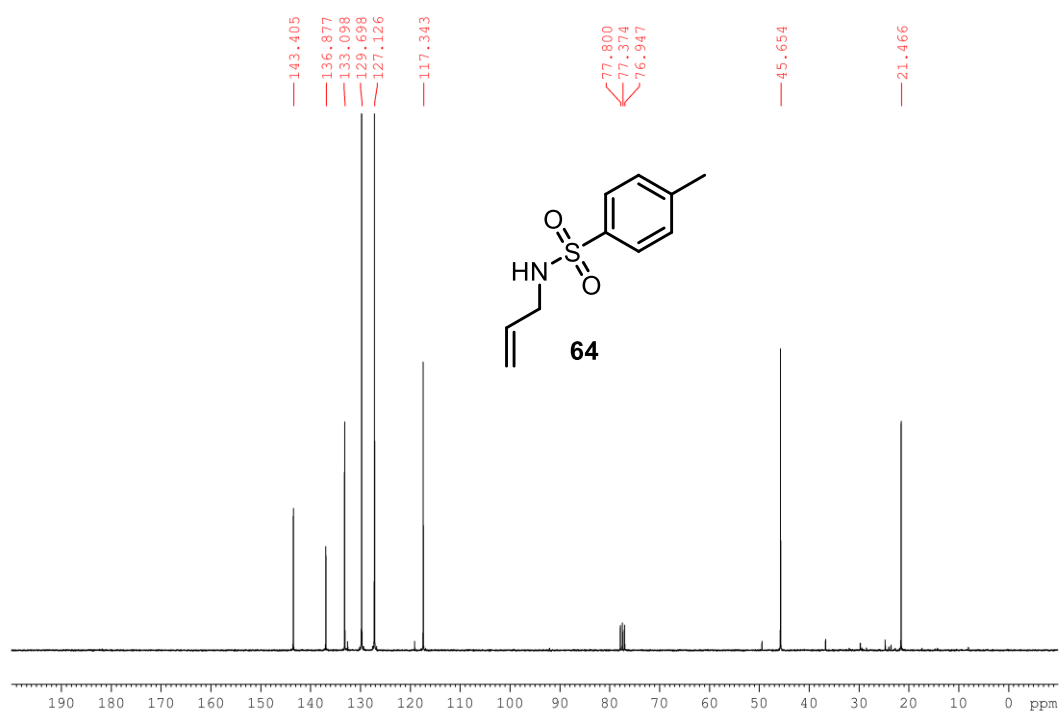
แสดง ¹H ของ (3 dibenzylamino glutarimide)but-2-en-1-yl piperate



แสดง ¹³C ของ (3 dibenzylamino glutarimide)but-2-en-1-yl piperate



แสดง ¹H ของ *N*-allyl-4-methylbenzenesulfonamide



แสดง ¹³C ของ *N*-allyl-4-methylbenzenesulfonamide



แสดง ^1H ของ *N*-allyl sulfonamide piperate



Total synthesis of piperlongumine and its analogs from L-glutamine

Phongsathon Khlongkhlaeo, Punlop Kuntiyong

Department of Chemistry, Faculty of Science, Silpakorn University, Sanamchandra Palace, Muang, Nakhon Pathom, Thailand

*E-mail: Kuntiyong_p@su.ac.th

Abstract:

Piperlongumine, a potent cytotoxic amide alkaloid from long pepper, *Piper longum*, was synthesized along with its 3-dibenzylaminopiperlogumine analog from L-glutamine and 3,4,5-trimethoxycinnamic acid. The key intermediate (3*S*)-dibenzylaminoglutaramide was formed in 2 steps from L-glutamine via *N*-benzylation and 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI)-mediated cyclization. Reduction of one of the glutaramide carbonyl with Lithium Aluminum Hydride (LAH) gave 3-dibenzylamino- δ -lactam along with 3-dibenzylaminopiperidine. Cope elimination of the dibenzylamino group gave the unsaturated δ -lactam. Coupling reaction of the lactam with 3,4,5-trimethoxycinnamic acid would give piperlongumine. In addition, amide formation of 3-dibenzylaminopiperidine with 3,4,5-trimethoxycinnamic acid gave the dibenzylamino analog of piperlongumine which could be converted to the natural product by Cope elimination and amide oxidation. In addition, the amino group will provide a variation point for further synthesis of other analogs of piperlongumine for evaluation of medicinal properties of the synthetic compounds in the future.

1. Introduction

Piperlongumine is a cytotoxic alkaloid found in *Piper longum* (deepli) which has been used as spice and medicinal herb in Thailand and other countries in South and South East Asia. Deepli is used for remedies for indigestion, cough and other respiratory-related abnormality as well as intestinal worm and hemorrhoid. It can also be mixed with other herbs in medicine ball for local muscle aches and bruises. Studies of chemical constituents of deepli extract showed that piperlongumine and piperine are important ingredients which exhibit anti-colon and liver cancers as well as anti-bacterial, anti-inflammatory and anti-platelet aggregate activities. Piperlongumine was extracted from roots of *Piper longum* in 1% w/w amount. To date, there are several reports regarding biological activities of piperlongumine, its derivatives and analogs especially as anti-cancer agents. However, it has not been developed into a cancer drug in clinical. In addition, piperine and piperlongumine were found in *Piper retrofractum Vahl* as reported by Wattanapiromsakul along with other alkaloids such as salvatine, piperlonguminine and methyl piperate.¹ They also reported that piperine and piperlonguminine inhibited *M. tuberculosis* with MIC of 50.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$, whereas methyl piperate and salvatine were inactive. The compounds were tested against lung cancer cells (SCLC-H22 and NCI-H187) and human gingival fibroblasts (HGF). Piperine, piperlonguminine, methyl piperate and salvatine were active against SCLC-H22 and NCI-H187 but less active against human gingival

fibroblasts (HGF) (% inhibition less than 20 % at 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ or % inhibition less than 50 % at 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$). In addition, a methanol extract was moderately active against NCI-H187 and human gingival fibroblasts (HGF) with IC_{50} of 20.98 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and % inhibition = 57 at 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ concentration, respectively² (Figure 1).

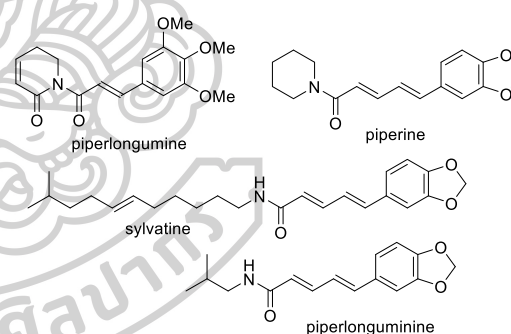
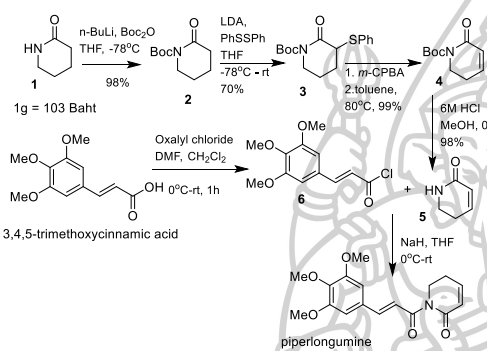


Figure 1. The Chemical constituents of *Piper longum*

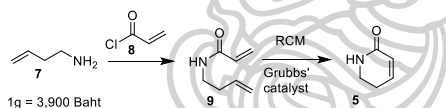
In a previously reported synthesis of piperlogumine and derivatives by Bradshaw and Moses, unsaturated δ -lactam **5** was synthesized from δ -valerolactam (**1**) in 5 steps which involve *N*-protection to give *N*-Boc carbamate **2**, α -thioylation for phenylsulfide **3** and oxidation of the sulfide and subsequent elimination of benzenesulfonyl to give intermediate **4** and deprotection of Boc carbamate with hydrochloric acid. Amide formation of the unsaturated lactam **5** with trimethoxycinnamoyl chloride **6** gave

piperlongumine.³ In addition, Schrieber reported a two-step synthesis of unsaturated lactam **5** from butenylamine hydrochloride (**7**) and acryloyl chloride (**8**) to obtain *N*-butenylacrylamide (**9**). Ring closing metathesis of this diene gave unsaturated δ -lactam **5** in 2 steps. However, the amine starting material **7** is expensive and acryloyl chloride is a highly toxic irritant (Scheme 1).⁴ In this work, we developed a new synthetic route for unsaturated lactam **5** for the synthesis of piperlongumine and its 3-dibenzylamino analogs from cheap and readily available starting material L-glutamine and 3,4,5-trimethoxycinnamic acid.

Bradshaw and Moses



Schrieber



Scheme 1. Previously reported syntheses of piperlongumine

2. Methods and experimental.

2.1 Materials

Starting materials and reagents were obtained from commercial sources and were used without further purifications. Solvents were dried by distillation from the appropriate drying reagents. Tetrahydrofuran (THF) was distilled from sodium and benzophenone under argon. Moisture and air sensitive reactions were carried out under an atmosphere of argon. Reaction flasks and glassware were oven dried at 105 °C overnight. Unless otherwise stated, concentration was performed under reduced pressure. Analytical thin layer chromatography (TLC) was conducted using Fluka pre-coated TLC plates (0.2 mm layer thickness of silica gel 60 F-254). Compounds were visualized by ultraviolet light or by heating the

plate after dipping in a 1% solution of vanillin in 0.1 M sulfuric acid in EtOH. Flash chromatography was carried out using Scientific Absorbents Inc. silica gel (40 mm particle size)

2.2 Spectroscopic measurement

Proton and carbon nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were obtained using a Bruker Avance-300 spectrometer.

2.3 Synthesis of compounds

2.3.1 Synthesis of *N,N*-dibenzylamino glutarimide **10**

To a solution of *N,N*-dibenzyl L-glutamine (611 mg, 1.80 mmol) in CH_2Cl_2 was added *N,N*-carbonyldiimidazole (CDI) (875 mg, 5.39 mmol), 4-dimethylaminopyridine (DAMP) (22.0 mg, 0.180 mmol), triethylamine (Et_3N) (1.00 mL, 5.39 mmol) and the mixture was stirred for 12 hours at room temperature under argon atmosphere. To this mixture was added water and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexanes/ EtOAc) to give *N,N*-dibenzylamino glutarimide **10** (474 mg, 85%) as white amorphous solid.

Compound **10**; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.34 (brs, NH); 7.57-7.21 (m, 10H) ; 4.00 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H) ; 3.76 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H) ; 3.50 (dd, $J = 11.2, 6.5$ Hz, 1H) ; 2.69 (dt, $J = 17.2$ Hz, 3.2 Hz, 1H) ; 2.43 (dt, $J = 17.2$ Hz, 3.2 Hz, 1H) ; 2.18-2.04 (m, 2H) ; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 23.1 (2C), 31.6 (2C), 55.1 (2C), 58.7 (1C), 127.4 (2C), 128.5 (4C), 128.8 (4C), 139.7 (2C), 173.0 (C=O), 173.7 (C=O).

2.3.2 Synthesis of 3-dibenzylamino- δ -lactam **11** and 3-dibenzylaminopiperidine **12**

To a solution of *N,N*-dibenzylamino glutarimide **10** (171 mg, 0.56 mmol) in THF under argon atmosphere at 0 °C and was added LiAlH_4 (42 mg, 1.11 mmol) and the mixture was heated to reflux at 80 °C for 3 hours. After allowed to cool to room temperature, to this mixture was added dropwise sat. aq. NaHCO_3 (2 mL) water (8 mL) and the resulting mixture was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 1:1 hexanes/ EtOAc) to give 3-

dibenzylamino- δ -lactam **11** (30 mg, 18%) and 3-dibenzylaminopiperidine **12** (71 mg, 43%)

Compound **11** ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.45-7.19(m,10H) ; 5.97(brs,NH) ; 4.05(d, $J = 14$ Hz,2H) ; 3.75(d, $J = 14$ Hz,2H) ; 3.28(dd, $J = 6.5$ Hz,11.0Hz,1H) ; 3.19(t, $J = 4.6$ Hz,2H) ; 2.20 2.00(m,2H) ; 1.85-1.75(m,2H) $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 22.4 (1C) ; 27.2(1C) ; 42.2(1C) ; 55.4(2C) ; 58.0(1C) ; 126.8(2C) ; 128.2(4C) ; 128.6(4C) ; 140.5(2C) ; 173.4 (C=O)

Compound **12** ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.42-7.17(m,10H) ; 4.04(brs,NH) ; 3.72 (d, $J = 14$ Hz,2H) ; 3.66(d, $J = 14$ Hz,2H) ; 3.26(d, $J = 11.0$ Hz,1H) ; 3.04(d, $J = 12.1$ Hz,1H) ; 2.28-2.75(m,1H) ; 2.64(t, $J = 11.5$ Hz, 1H) ; 2.50-2.43(m,1H) ; 2.10-1.88(m,1H) ; 1.86-1.64(m,1H) ; 1.60-1.40(m,1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 23.0 (1C) ; 30.4 (1C) ; 45.5(1C) ; 47.7 (1C) ; 55.4 (2C) ; 62.3(1C) ; 127.03(2C) ; 128.4(4C) ; 128.9(4C) 140.1(2C)

2.3.3 Synthesis of unsaturated δ -lactam **5**

To a solution of 3-dibenzylamino- δ -lactam **11** (60 mg, 0.20 mmol) in CH_2Cl_2 was added *m*-chloroperbenzoic acid (*m*-CPBA) (70%, 74 mg, 0.30 mmol) and the mixture was stirred for 1 hour at room temperature. To this mixture was added sat. aq. Na_2CO_3 (10 mL) and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 1:2 hexanes/EtOAc) to give unsaturated δ -lactam **5** (12 mg, 63%) as a colorless oil.

Compound **5** ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.67(dt, $J = 9.9$ Hz,4.11Hz,1H) ; 5.92(d, $J = 1.7$ Hz,1H) ; 3.44(dt, $J = 7.04$ Hz,2.23Hz,2H) ; 2.40-2.34 (m,2H) $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 22.4 (1C) ; 37.5(1C) ; 123.7(1C) ; 140.5(1C) ; 165.6 (C=O)

2.3.4 3-dibenzylaminopiperlogumine **13**

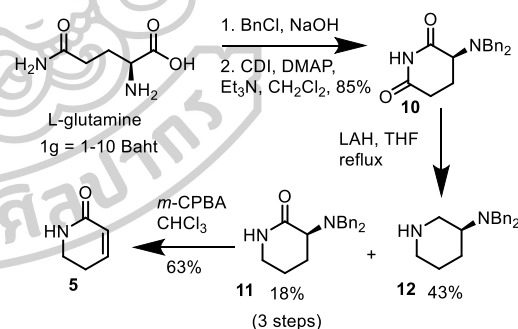
To a solution of 3,4,5-trimethoxycinnamic acid (43 mg, 0.18 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) were added 3-dibenzylaminopiperidine **12** (50 mg, 0.18 mmol) and EDCI (83 mg, 0.53 mmol) and DMAP (5 mg) and the mixture was stirred at room temperature overnight. To this mixture was added water (10 mL) and it was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was

purified by Preparative thin-layer chromatography (1:1 hexanes/EtOAc) to give 3-dibenzylamino analog **13** of piperlogumine (68 mg, 76%) as a colorless oil.

Compound **13**; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.29-7.21(m,10H); 7.32 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H); 7.03 d, $J = 15.1$ Hz, 1H); 6.91(s,2H); 3.83 (s, 6H); 3.76(s, 4H); 3.71 (s, 3H), 3.53-3.38 (m, 4H); 2.82-2.78 (m, 1H), 1.74-1.49 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 23.3, 32.0, 47.2, 51.0, 56.1 (2C), 57.0 (2C), 60.8, 62.5, 103.8 (2C), 118.8, 127.2 (2C), 128.4 (4C), 128.8 (4C), 130.3, 138.4, 138.6 (2C), 141.7, 153.0 (2C), 166.3 (C=O).

3. Results and Discussion

The synthesis of unsaturated lactam **5** started from the benzylation of L-glutamine in under basic conditions using benzyl chloride, K_2CO_3 , and NaOH in MeOH and H_2O to give *N,N*-dibenzyl glutamine. This compound underwent CDI-mediated cyclization to give *N,N*-dibenzylamino glutarimide **10** in good yield. Reduction of the glutarimide with LAH in refluxing THF gave a mixture of 3-dibenzylaminolactam **11** and 3-dibenzylaminopiperidine **12** in a ca. 1:2 ratio. Cope elimination of the dibenzylamino group in lactam **11** gave unsaturated lactam **5** in a respectable yield (Scheme2).



Scheme 2. Synthesis of unsaturated δ -lactam **5**

The unsaturated lactam **5** was the key intermediate that could be converted to piperlongumine by coupling with 3,4,5-trimethoxycinnamoyl chloride according to the procedure reported by Bradshaw. In addition, 3-



Date: 28 July 2025

Subject: Acceptance of full paper for ASIACHEM2025

Dear Mr. Phongsathon Khlongklaeo,

I am pleased to inform you that your abstract entitled "Total synthesis of piperlongumine and its analogs from L-glutamic acid" has been accepted for full paper at the The 20th Asian Chemical Congress (20ACC) which will be held at the Berkeley Hotel Pratunam in Bangkok, Thailand, during June 23–27, 2025. Your article will be further processed and published as conference proceedings in electronic format.

Should you have further enquiries, please do not hesitate to contact us at acc2025thailand@gmail.com

Best Regards,
Prof. Dr. Tirayut Vilaivan
Chair of Scientific Committee
ASIACHEM2025

Secretariat Office:

Tel. +66 94 251 2103 | e-mail: acc2025thailand@gmail.com | Web site: <https://acc2025thailand.com>

รายการอ้างอิง



- (1) Amad, S.; Yuenyongwad, S.; Wattanapiromsakul, C. Investigation of Antitubercular and Cytotoxic Activities of Fruit Extract and Isolated Compounds from *Piper Retrofractum* Vahl. *Walailak J Sci & Tech* **2017**, *14*, 731-739.
- (2) Han, L.; Stanley, P.; Wood, P.; Sharma, P.; Kuruppu, A.; Bradshaw, T.; Moses, J. Horner-Wadsworth-Emmons approach to piperlongumine analogues with potent anti-cancer activity. *Org Biomol Chem* **2016**, *14* (31), 7585-7593.
- (3) He, K.; Xu, H.; Wang, T.; Li, X.; Guo, B.; Li, D.; Li, Y.; Zhang, C. An improved synthesis of piperlongumine and the preliminary imaging evaluation on tumor targeting. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* **2020**, *324*, 489-496.
- (4) Wei, K.; Li, W.; Koike, K.; Chen, Y.; Nikaido, T. Nigramides A– S, Dimeric Amide Alkaloids from the Roots of *Piper nigrum*. *The Journal of organic chemistry* **2005**, *70* (4), 1164-1176.
- (5) Shinta, D. N.; Choodej, S.; Pudhom, K. Synthesis of Piperine Amide Derivatives and Evaluation of Their Anti-inflammatory Activity. In *Proceedings of the 6th RSU International Research Conference*, 2021; Muang Thailand: Vol. 30.
- (6) Plachinski, E. F. K.; H. J.; Genzink, M. J.; Sanders, K. M.; Kelch, R. M.; Guzei, I. A.; Yoon, T. P. A. General Synthetic Strategy toward the Truxillate Natural Products via Solid-State Photocycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146* (22), 14948–14953.
- (7) Plachinski, E. F.; Kim, H. J.; Genzink, M. J.; Sanders, K. M.; Kelch, R. M.; Guzei, I. A.; Yoon, T. P. A General Synthetic Strategy toward the Truxillate Natural Products via Solid-State Photocycloadditions. *Journal of the American Chemical Society* **2024**, *146* (22), 14948-14953.

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	Phongsathon Khlongkhlaeo
วุฒิการศึกษา	2019-2022 Bachelor of Science in Chemistry, Silpakorn University, Thailand 2023 – present Master of Science in Chemistry, Silpakorn University, Thailand
ผลงานตีพิมพ์	1. Kuntiyong, P., Buaphan, A., Sirirak, J., Booranamonthol, S., Khlongkhlaeo, P., Thammapichai, K., Sanongkiet, S., (2024) "Synthesis of Spiro[isoxazolidino[4,5-f]indolizidine-8,3'-oxindole], Spiro[indolizidine-1,3'-oxindoles], Indolo[2,3-a]quinolizidines and their anti-alpha glucosidase activity" Tetrahedron, 155: 133907 2. Khlongkhlaeo, P., Kuntiyong, P., (2025) " Total synthesis of piperlongumine and its analog from L-glutamic acid" Proceeding of 20th Asian Chemical Congress, Thailand, 23-27 June 2025
รางวัลที่ได้รับ	Outstanding Poster presentations (PACCON2024) in the topic " Synthesis of dibenzylamino derivative of (+) and (-)-Chabamide"

