



การสังเคราะห์สารประกอบ Solamine, Solapalmitine, Solapalmitenine, Solacaproine,

N^4 -Acylspermidines, Acarnidines และอนุพันธ์ Kukoamine A.

Syntheses of Solamine, Solapalmitine, Solapalmitenine, Solacaproine,

N^4 -Acylspermidines, Acarnidines and Kukoamine A Derivatives.

นงศ์ลักษณ์ ชนิกุล

Nongluk Tanikkul

๑

เลขหมู่	QD 262	X.22	วช.๓	๘.๒
Bib Key	15709			
/ 1.๑ S.A. 2543 /				

วิทยานิพนธ์วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาเคมีอินทรีย์

มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

Master of Science Thesis in Organic Chemistry

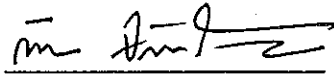
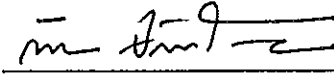
Prince of Songkla University

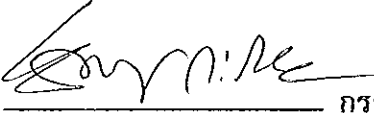
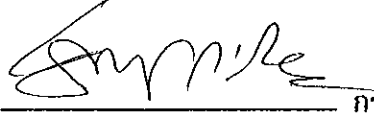
หัวข้อวิทยานิพนธ์ การสังเคราะห์สารประกอบ Solamine, Solapalmitine,
Solapalmitene, Solacaproine, N⁴-Acylspermidines,
Acarbidines และอนุพันธ์ Kukoamine A.


ผู้เขียน นางสาวนงศ์ลักษณ์ ธนิกุล
สาขาวิชา เคมีอินทรีย์

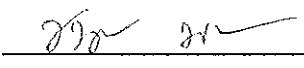
คณะกรรมการที่ปรึกษา

คณะกรรมการสอบ

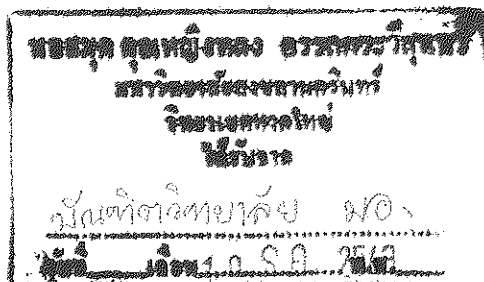
 ประธานกรรมการ  ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. ก้าน จันท์พรหมมา) (รองศาสตราจารย์ ดร. ก้าน จันท์พรหมมา)


 กรรมการ  กรรมการ
(ดร. จัตตรชนก กะราลัย) (ดร. จัตตรชนก กะราลัย)

 กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วิชชุ โลจนาวิวัฒน์)

 กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ชินตา พงษ์ลิมาณรงค์)

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยนี้เป็นส่วนหนึ่งของ
ของการศึกษา ตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเคมีอินทรีย์

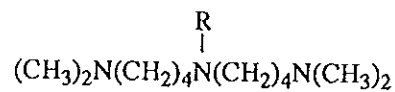



(รองศาสตราจารย์ ดร. ก้าน จันท์พรหมมา)
คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การสังเคราะห์สารประกอบ Solamine, Solapalmitine, Solapalmitenine, Solacaproine, N ⁴ -Acylspermidines, Acarnidines และอนุพันธ์ Kukoamine A.
ผู้เขียน	นางสาวนงคัลักษณ์ ธานีกุล
สาขาวิชา	เคมีอินทรีย์
ปีการศึกษา	2532

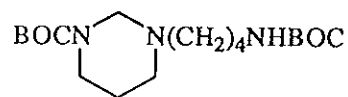
บทคัดย่อ

อธิบายวิธีการสังเคราะห์ได้ผลเป็นอย่างดีของสารประกอบ solamine (81), solapalmitine (82), solapalmitenine (83) และ solacaproine (84) ซึ่งเป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากพืช *Solanum tripartitum* และ *Cyphomandra betacea*

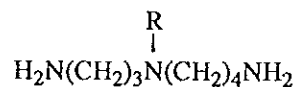


- | | |
|---|-----------------|
| (81) R = H | Solamine |
| (82) R = -CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃ | Solapalmitine |
| (83) R = -COCH=CH(CH ₂) ₁₂ CH ₃ | Solapalmitenine |
| (84) R = -CO(CH ₂) ₄ CH ₃ | Solacaproine |

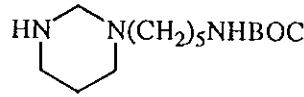
สารประกอบ N⁴-acylspermidines (140a-c) สามารถเตรียมขึ้นได้จากสารประกอบ di(*tert*-butoxycarbonyl)hexahydropyrimidine (145b)



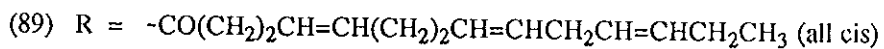
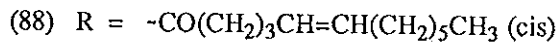
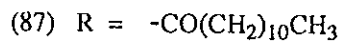
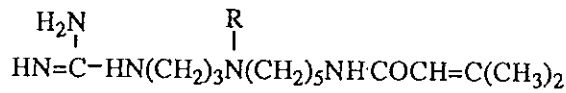
(145b)

(140a) R = -CO(CH₂)₁₄CH₃(140b) R = -CO(CH₂)₄CH₃(140c) R = -COOCH₂CH₃

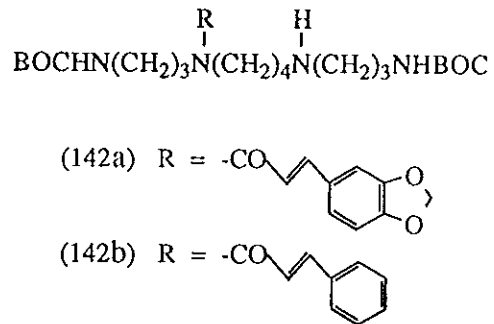
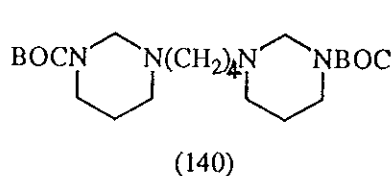
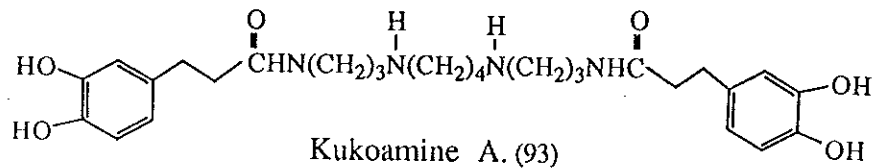
อย่างไรก็ตาม การสังเคราะห์สารประกอบ acarnidines (87), (88) และ (89) จากสารประกอบ monoBoc (159a) ยังอยู่ในระหว่างการค้นคว้าต่อไป



(159a)



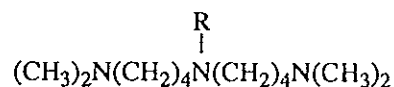
สารประกอบอนุพันธ์ของ spermine (142a) และ (142b) ที่มีลักษณะสัมพันธ์กับ antihypertensive kukoamine A. (93) ได้ถูกเตรียมขึ้นจากสารประกอบ di(*tert*-butoxycarbonyl) bis-hexahydropyrimidine (140) ในผลผลิตที่สูง (53-57% overall yield) ซึ่งมีประโยชน์ที่จะนำไปทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อไป



Thesis title Syntheses of Solamine, Solapalmitine, Solapalmitenine,
 Solacaproine, N⁴-Acylspermidines, Acarnidines and
 Kukoamine A. Derivatives.
 Author Miss Nongluk Tanikkul
 Major program Organic Chemistry
 Academic year 1989

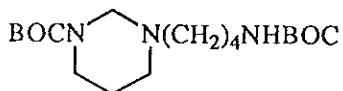
Abstract

Efficient syntheses of the solamine (81), solapalmitine (82), solapalmitenine (83) and solacaproine (84), the natural products isolated from *Solanum tripartitum* and *Cyphomandra betacea* are described.

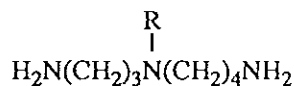


- | | |
|---|-----------------|
| (81) R = H | Solamine |
| (82) R = -CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃ | Solapalmitine |
| (83) R = -COCH=CH(CH ₂) ₁₂ CH ₃ | Solapalmitenine |
| (84) R = -CO(CH ₂) ₄ CH ₃ | Solacaproine |

The selective synthesis of N⁴-acylspermidines (140a-c) have been prepared from the di(*tert*-butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (145b).

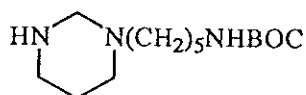


(145b)

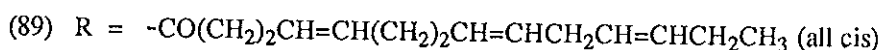
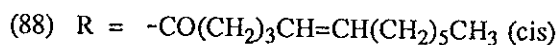
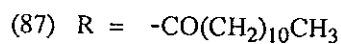
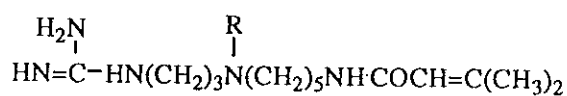


- | |
|--|
| (140a) R = -CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃ |
| (140b) R = -CO(CH ₂) ₄ CH ₃ |
| (140c) R = -COOCH ₂ CH ₃ |

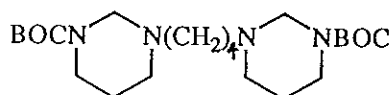
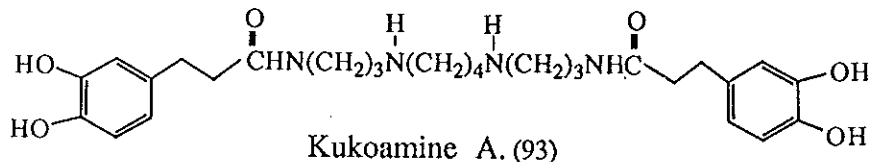
However, the syntheses of acarnidines (87), (88) and (89) from the mono(*tert*-butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (159a) are under investigation.



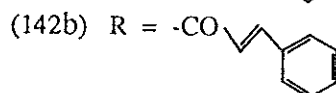
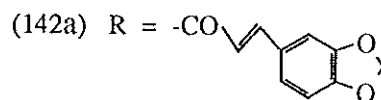
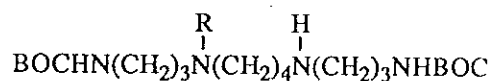
(159a)



The spermine derivatives (142a) and (142b) that related to the antihypertensive kukoamine A. (93) have been also prepared from the di(*tert*-butoxycarbonyl) bis-hexahydropyrimidine (140) in high yield (53-57% overall yield) and can usefully serve a purpose in pharmacological testings.



(140)



กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. ก้าน จันทน์พรมมา อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ เป็นอย่างสูง ที่ให้คำแนะนำและช่วยเหลือเป็นอย่างดียิ่งในทุก ๆ ด้าน รวมทั้งให้ความรู้และเอาใจใส่ต่องานวิจัยอยู่เป็นเนือง ตลอดจนกรุณาสละเวลาช่วยตรวจทานและแก้ไขข้อบกพร่องจนวิทยานิพนธ์สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วิชชุ โสจนาภิวัฒน์ ดร.ฉัตรชนก กะราลัย ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ชนิดา พงษ์ลิมาแทนท์ และคณาจารย์ภาควิชาเคมีทุกๆ ท่านที่ให้ความรู้ และคำแนะนำในทุกด้านเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณ คุณธนาลักษณ์-คุณพรศิลป์ พฤทธิวงศ์ ที่ช่วยพิมพ์ต้นฉบับวิทยานิพนธ์จนเสร็จสมบูรณ์

ท้ายที่สุดนี้ขอขอบพระคุณพ่อ-แม่ พี่ ๆ น้อง ๆ ที่ให้ความสนับสนุนและให้กำลังใจรวมทั้งคุณภรรยา ในการเรียนและการทำงานวิจัยจนสำเร็จ

นางศัลลักษณ์ ธนิกกุล

สารบัญ

	หน้า
ตัวย่อ	ฉ
รายการรูป	ช
บทนำ	1
ผลการทดลองและบทวิจารณ์	47
สารเคมีและเครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง	65
วิธีการทดลอง	67
เอกสารอ้างอิง	205

ဇယား

THF	Tetrahydrofuran
BOC	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
BOC-ON	(2- <i>tert</i> -butoxycarbonyloxyimino)-2-phenyl acetonitrile
pyr.	pyridine
DMF	Dimethylformamide
MCPA	4-Chloro-2-methylphenoxyacetic acid
LDA	Lithium diisopropylamide
DCC	Dicyclohexylcarbodi-imide
DMAP	4-Dimethylaminopyridine
CDI	N,N-Cabonyldiimidazole
(BOC) ₂ O	Di-(<i>tert</i> -butoxy)-dicarbonate
TCBOC	2,2,2-trichloro- <i>tert</i> -butoxycarbonyl
TFA	Trifluoroacetic acid
TCBOC-Cl	β,β,β -trichloro- <i>tert</i> -butyl chloroformate
Cbz-Im	Carbobenzoxyimidazole

รายการรูป

รูปที่		หน้า
1	^1H NMR spectrum ของสารประกอบ $\text{N,N}'\text{-di(3-cyanopropyl)}$ benzylamine (130) (CDCl_3)	117
2	IR spectrum ของสารประกอบ $\text{N,N}'\text{-di(3-cyanopropyl)}$ benzylamine (130) (neat)	118
3	^1H NMR spectrum ของสารประกอบ $\text{N}^5\text{-benzyl homospermidine}$ (131) (CDCl_3)	119
4	IR spectrum ของสารประกอบ $\text{N}^5\text{-benzyl homospermidine}$ (131) (neat)	120
5	^1H NMR spectrum ของสารประกอบ $\text{N}^1, \text{N}^9\text{-tetramethyl-N}^5\text{-benzyl}$ homospermidine (132) (CDCl_3)	121
6	IR spectrum ของสารประกอบ $\text{N}^1, \text{N}^9\text{-tetramethyl-N}^5\text{-benzyl}$ homospermidine (132) (neat)	122
7	^1H NMR spectrum ของสารประกอบ $\text{N}^1, \text{N}^9\text{-tetramethyl}$ homospermidine (Solamine) (81) (CDCl_3)	123
8	IR spectrum ของสารประกอบ $\text{N}^1, \text{N}^9\text{-tetramethyl homospermidine}$ (Solamine) (81) (neat)	124
9	^1H NMR spectrum ของสารประกอบ $\text{N}^1, \text{N}^9\text{-tetramethyl-N}^5\text{-palmitoyl}$ homospermidine (Solapalmitine) (82) (CDCl_3)	125
10	IR spectrum ของสารประกอบ $\text{N}^1, \text{N}^9\text{-tetramethyl-N}^5\text{-palmitoyl}$ homospermidine (Solapalmitine) (82) (neat)	126
11	Mass spectrum ของสารประกอบ $\text{N}^1, \text{N}^9\text{-tetramethyl-N}^5\text{-palmitoyl}$ homospermidine (Solapalmitine) (82)	127
12	^1H NMR spectrum ของสารประกอบ $\text{N}^1, \text{N}^9\text{-tetramethyl-N}^5\text{-caproyl}$ homospermidine (Solacaproine) (84) (CDCl_3)	128

รูปที่	หน้า
13 IR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^9 -tetramethyl- N^5 -caproyl homospermidine (Solacaproine) (84) (neat)	129
14 Mass spectrum ของสารประกอบ N^1, N^9 -tetramethyl- N^5 -caproyl homospermidine (Solacaproine) (84)	130
15 1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^9 -tetramethyl- N^5 - ethoxycarbonyl homospermidine (Solaurethine) (85) ($CDCl_3$)	131
16 IR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^9 -tetramethyl- N^5 - ethoxycarbonyl homospermidine (Solaurethine) (85) (neat)	132
17 Mass spectrum ของสารประกอบ N^1, N^9 -tetramethyl- N^5 - ethoxycarbonyl homospermidine (Solaurethine) (85)	133
18 1H NMR spectrum ของสารประกอบ ester (139a) ($CDCl_3$)	134
19 IR spectrum ของสารประกอบ ester (139a) (neat)	135
20 1H NMR spectrum ของสารประกอบ <i>trans</i> -2-hexadecenoic acid (139) ($CDCl_3 + D_2O$)	136
21 IR spectrum ของสารประกอบ <i>trans</i> -2-hexadecenoic acid (139) (CCl_4)	137
22 1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^9 -tetramethyl- N^5 - <i>trans</i> -2- hexadecenoyl homospermidine (Solapalmitenine) (83) ($CDCl_3$)	138
23 IR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^9 -tetramethyl- N^5 - <i>trans</i> -2- hexadecenoyl homospermidine (Solapalmitenine) (83) (neat)	139
24 1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^9 -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)- N^5 -benzyl homospermidine (133) ($CDCl_3$)	140
25 IR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^9 -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)- N^5 -benzyl homospermidine (133) (neat)	141
26 1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^9 -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)- homospermidine (134) ($CDCl_3$)	142

รูปที่	หน้า
27 IR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^9 -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl) homospermidine (134) (neat)	143
28 1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^9 -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)- N^5 -palmitoyl homospermidine (135a) ($CDCl_3$)	144
29 IR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^9 -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)- N^5 -palmitoyl homospermidine (135a) (neat)	145
30 1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^5 -palmitoyl homospermidine (136a) ($CDCl_3$)	146
31 1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^9 -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)- N^5 -caproyl homospermidine (135b) ($CDCl_3$)	147
32 IR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^9 -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)- N^5 -caproyl homospermidine (135b) (neat)	148
33 1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^5 -caproyl homospermidine (136b) ($CDCl_3$)	149
34 1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^9 -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)- N^5 -ethoxycarbonyl homospermidine (135c) ($CDCl_3$)	150
35 IR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^9 -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)- N^5 -ethoxycarbonyl homospermidine (135c) (neat)	151
36 1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^5 -ethoxycarbonyl homospermidine (136c) ($CDCl_3$)	152
37 1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^5 -ethoxycarbonyl homospermidine (136c) ($CDCl_3 + D_2O$)	153
38 IR spectrum ของสารประกอบ N^5 -ethoxycarbonyl homospermidine (136c) (neat)	154
39 Mass spectrum ของสารประกอบ N^5 -ethoxycarbonyl homospermidine (136c)	155

รูปที่	หน้า
40 IR spectrum ของสารประกอบ bis(hexahydropyrimidine) (139) (neat)	156
41 ¹ H NMR spectrum ของสารประกอบ N ¹ ,N ¹² -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl) bis(hexahydropyrimidine) (140) (CDCl ₃)	157
42 IR spectrum ของสารประกอบ N ¹ ,N ¹² -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl) bis(hexahydropyrimidine) (140) (neat)	158
43 ¹ H NMR spectrum ของสารประกอบ N ¹ ,N ¹² -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl) spermine (141) (CDCl ₃)	159
44 IR spectrum ของสารประกอบ N ¹ ,N ¹² -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl) spermine (141) (neat)	160
45 ¹ H NMR spectrum ของสารประกอบ N ¹ ,N ¹² -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl) -N ⁴ -[(3,4-methylenedioxy) cinnamoyl] spermine (142a) (CDCl ₃)	161
46 IR spectrum ของสารประกอบ N ¹ ,N ¹² -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl) -N ⁴ -[(3,4-methylenedioxy) cinnamoyl] spermine (142a) (neat)	162
47 ¹ H NMR spectrum ของสารประกอบ N ¹ ,N ¹² -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl) -N ⁴ -cinnamoyl spermine (142b) (CDCl ₃)	163
48 IR spectrum ของสารประกอบ N ¹ ,N ¹² -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl) -N ⁴ -cinnamoyl spermine (142b) (neat)	164
49 ¹ H NMR spectrum ของสารประกอบ N ⁸ -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (145a) (CDCl ₃)	165
50 ¹ H NMR spectrum ของสารประกอบ N ¹ ,N ⁸ -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (145b) (CDCl ₃)	166
51 ¹ H NMR spectrum ของสารประกอบ N ¹ ,N ⁸ -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl) spermidine (146) (CDCl ₃)	167

รูปที่	หน้า
52 IR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^8 -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl) spermidine (146) (neat)	168
53 1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^8 -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)- N^4 -palmitoyl spermidine (147a) ($CDCl_3$)	169
54 IR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^8 -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)- N^4 -palmitoyl spermidine (147a) (neat)	170
55 1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^4 -palmitoyl spermidine (148a) ($CDCl_3$)	171
56 IR spectrum ของสารประกอบ N^4 -palmitoyl spermidine (148a) (neat)	172
57 1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^8 -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)- N^4 -caproyl spermidine (147b) ($CDCl_3$)	173
58 IR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^8 -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)- N^4 -caproyl spermidine (147b) (neat)	174
59 1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^4 -caproyl spermidine (148b) ($CDCl_3$)	175
60 IR spectrum ของสารประกอบ N^4 -caproyl spermidine (148b) (neat)	176
61 1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^8 -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)- N^4 -ethoxycarbonyl spermidine (147c) ($CDCl_3$)	177
62 IR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^8 -di(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)- N^4 -ethoxycarbonyl spermidine (147c) (neat)	178
63 1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^4 -ethoxycarbonyl spermidine (148c) ($CDCl_3$)	179
64 IR spectrum ของสารประกอบ N^4 -ethoxycarbonyl spermidine (148c) (neat)	180

รูปที่	หน้า
65 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1 -(2,2,2-trichloro- <i>tert</i> -butoxycarbonyl)- N^8 -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (149) (CDCl_3)	181
66 IR spectrum ของสารประกอบ N^1 -(2,2,2-trichloro- <i>tert</i> -butoxycarbonyl)- N^8 -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (149) (neat)	182
67 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1 -(2,2,2-trichloro- <i>tert</i> -butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (149) (CDCl_3)	183
68 IR spectrum ของสารประกอบ N^1 -(2,2,2-trichloro- <i>tert</i> -butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (150) (neat)	184
69 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1 -(2,2,2-trichloro- <i>tert</i> -butoxycarbonyl)- N^8 -caproyl hexahydropyrimidine (152b) (CDCl_3)	185
70 IR spectrum ของสารประกอบ N^1 -(2,2,2-trichloro- <i>tert</i> -butoxycarbonyl)- N^8 -caproyl hexahydropyrimidine (152b) (neat)	186
71 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1 -(2,2,2-trichloro- <i>tert</i> -butoxycarbonyl)- N^8 -palmitoyl spermidine (153a) (CDCl_3)	187
72 IR spectrum ของสารประกอบ N^1 -(2,2,2-trichloro- <i>tert</i> -butoxycarbonyl)- N^8 -palmitoyl spermidine (153a) (neat)	188
73 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^8 -palmitoyl spermidine (154a) (CDCl_3)	189
74 IR spectrum ของสารประกอบ N^8 -palmitoyl spermidine (154a) (neat)	190
75 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N-(2-cyanoethyl) benzylamine (155) (CDCl_3)	191

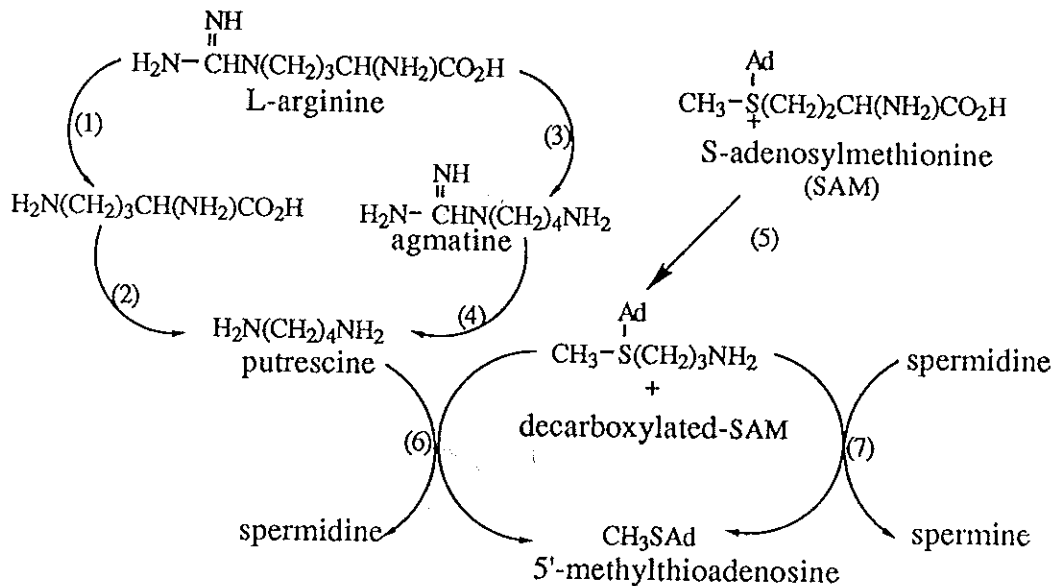
รูปที่	หน้า
76 IR spectrum ของสารประกอบ N-(2-cyanoethyl) benzylamine (155) (neat)	192
77 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N-(2-cyanoethyl)-N- (4-cyanobutyl) benzylamine (156) (CDCl_3)	193
78 IR spectrum ของสารประกอบ N-(2-cyanoetethyl)-N- (4-cyanobutyl) benzylamine (156) (neat)	194
79 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1 -benzyl- N^1 -(3-aminopropyl)- -1,5-diaminopentane (157) (CDCl_3)	195
80 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1 -benzyl- N^1 -(3-aminopropyl)- -1,5-diaminopentane (157) ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)	196
81 IR spectrum ของสารประกอบ N^1 -benzyl- N^1 -(3-aminopropyl)- -1,5-diaminopentane (157) (neat)	197
82 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N-(3-aminopropyl)- 1,5-diaminopentane (86) (CDCl_3)	198
83 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N-(3-aminopropyl)- 1,5-diaminopentane (86) ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)	199
84 IR spectrum ของสารประกอบ N-(3-aminopropyl)- 1,5-diaminopentane (86) (neat)	200
85 IR spectrum ของสารประกอบ hexahydropyrimidine (158) (neat)	201
86 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^9 -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (159a) (CDCl_3)	202
87 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^9 -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (159a) ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)	203
88 IR spectrum ของสารประกอบ N^9 -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (159a) (neat)	204

บทนำ

สารประกอบโพลีเอมีน จะพบอยู่ทั่วไปทั้งในพืช สัตว์ และพวกจุลินทรีย์ (microorganism) ทั้งหลาย^{3,4} โดย Rosenheim^{75,31} และ Wrede⁹⁸ ได้พบสารประกอบโพลีเอมีนพวก putrescine (2), cadaverine (3), spermidine (10) และ spermine (17)

Pathway ในทางชีวสังเคราะห์ (biosynthesis) ของสารประกอบโพลีเอมีนไม่ได้พบเฉพาะในพืช สัตว์ และพวกจุลินทรีย์เท่านั้น แต่ยังพบได้ทั้งใน eukaryotic และ prokaryotic cells นอกจากนี้ Tabor และ Rosenthal^{76,85} พบว่า eukaryotic และ prokaryotic cells ยังทำหน้าที่สังเคราะห์สารประกอบโพลีเอมีน พวก putrescine (2), spermidine (10) และ spermine (17) ได้

นอกจากนี้ยังพบ pathway ทางชีวสังเคราะห์ ที่เกี่ยวข้องกับกรดอะมิโน คือ L-ornithine และ S-adenosyl methionine ดังแสดงในแผนภาพที่ 1

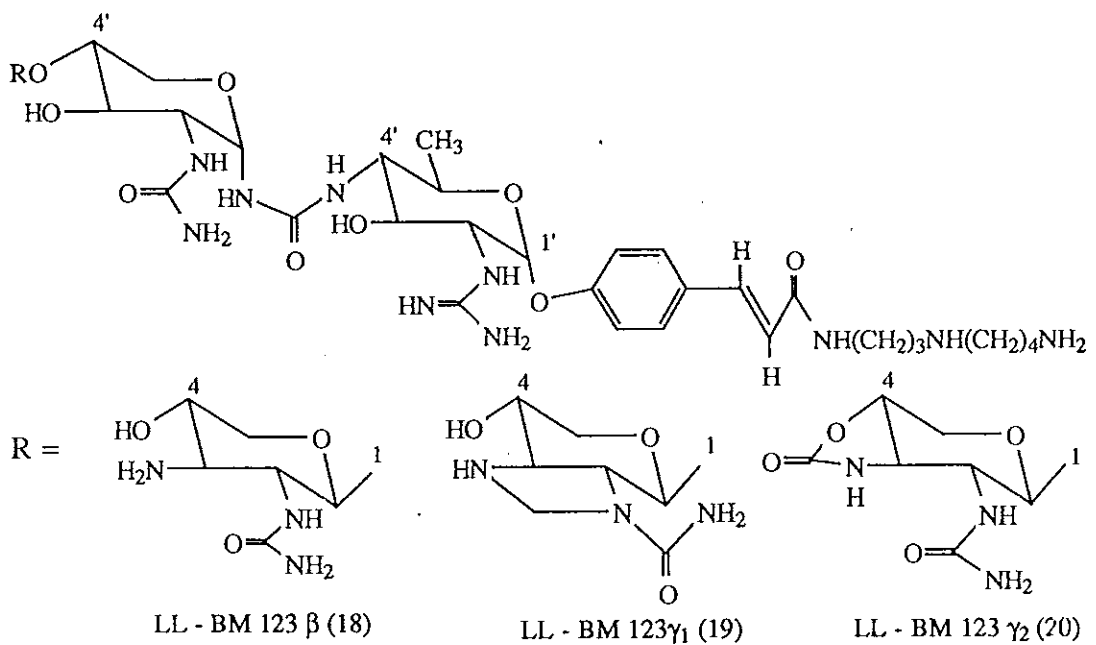


แผนภาพที่ 1 แสดง biosynthesis pathways ของสารประกอบโพลีเอมีน

มีรายงานเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างผลทางชีวเคมี กับสารประกอบ โพลีเอมีนเป็นจำนวนมาก^{46,48} โดยเฉพาะเกี่ยวกับสารประกอบ putrescine (2), cadaverine (3), spermidine (10) และ spermine (17) ได้มีรายงานที่น่าสนใจก็คือ ความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติของร่างกายกับความเข้มข้นของสารประกอบ โพลีเอมีน โดย Russell^{77,78,5} ได้รายงานไว้ว่าปริมาณความเข้มข้นของสารประกอบ โพลีเอมีนในปัสสาวะเพิ่มถึง 50 เท่าเมื่อพบอาการเนื้องอกหรือโลหิตจางในร่างกายคน และเมื่อผ่าตัดเอาเนื้องอกออกไปแล้ว ปริมาณของ โพลีเอมีนก็จะลดลง ใกล้เคียงกับระดับปกติ

ต่อมา Bachrach ได้ชี้ให้เห็นว่าการค้นพบดังกล่าวข้างต้นเกี่ยวข้องกับความสัมพันธ์ของโรคกับสารประกอบ โพลีเอมีนอาจนำไปสู่ความรู้พื้นฐานในการทดสอบร่างกายของคนที่มีอาการเป็นเนื้องอก

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1970 เป็นต้นมา มีรายงานและการวิจัยเกี่ยวกับสารประกอบ โพลีเอมีนอย่างแพร่หลาย โดยพบว่าสารประกอบ โพลีเอมีนนอกจากจะอยู่ในรูป free aliphatic base (ดังตารางที่ 1) แล้ว ยังอาจเกิดในรูปอนุพันธ์ของ sugar³³ steroid⁵⁹ phospholipid⁵⁴ และ peptide⁴⁹ เช่น สารประกอบของ LL-BM 123 β (18), LL-BM 123 γ_1 (19) และ LL-BM 123 γ_2 (20) ที่สกัดได้จาก unidentified species ของ *Nocardia* ซึ่งมีคุณสมบัติทาง antibiotic โดยเฉพาะสารประกอบ LL-BM 123 γ_1 (19) และ LL-BM 123 γ_2 (20) พบว่ามีสมบัติในการต่อต้านเชื้อจุลินทรีย์ชนิด gram-negative และสามารถต่อต้านการติดเชื้อ (infection) ด้วย



ตารางที่ 1 แสดงสารประกอบโพลีเอมีนที่พบในธรรมชาติ

	Trivial or systematic name
$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	(1) 1,3 - Diaminopropane
$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	(2) Putrescine
$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$	(3) Cadaverine
$\text{H}_2\text{NCH}_2\overset{\text{OH}}{\text{C}}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	(4) 2 - Hydroxyputrescine
$\text{H}_2\text{N} \begin{array}{l} \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \end{array} \text{HN}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	(5) Agmatine
$\text{H}_2\text{N} \begin{array}{l} \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \end{array} \text{HN}(\text{CH}_2)_4\text{NHC} \begin{array}{l} \diagdown \\ \text{NH} \\ \diagup \end{array} \text{NH}_2$	(6) Arcaine
$\text{H}_2\text{N} \begin{array}{l} \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \end{array} \text{HN}(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$	(7) Homoagmatine
$\text{H}_2\text{N} \begin{array}{l} \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \end{array} \text{HN}(\text{CH}_2)_5\text{NHC} \begin{array}{l} \diagdown \\ \text{NH} \\ \diagup \end{array} \text{NH}_2$	(8) Audouine
$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	(9) <i>sym</i> - Norspermidine
$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	(10) Spermidine
$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$	(11) N(3 - Aminopropyl) - 1,5 - diaminopentane
$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	(12) <i>sym</i> - Homospermidine
$\text{H}_2\text{N} \begin{array}{l} \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \end{array} \text{HN}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	(13) N - (3- Guanidinopropyl) - 1,4 - diaminobutane
$\text{H}_2\text{N} \begin{array}{l} \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \end{array} \text{HN}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NHC} \begin{array}{l} \diagdown \\ \text{NH} \\ \diagup \end{array} \text{NH}_2$	(14) Hirudonine
$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	(15) <i>sym</i> - Norspermine (Thermine)
$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	(16) Thermospermine
$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	(17) spermine

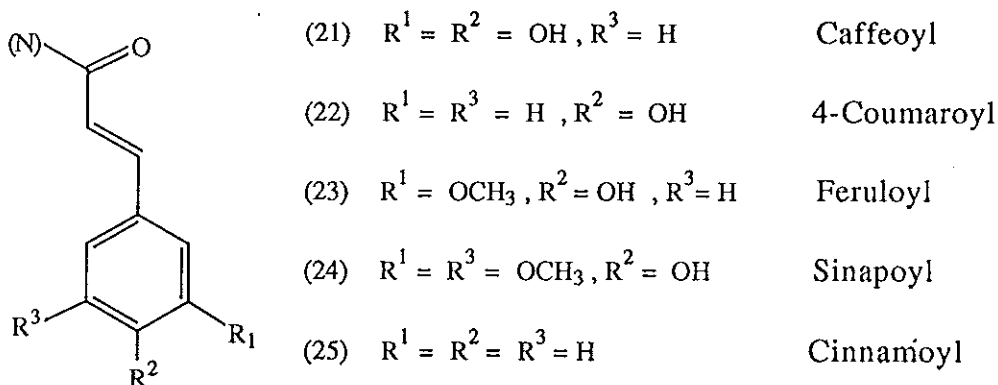
นอกจากนี้สารประกอบ spermidine (10) และ spermine (17) ยังเป็นโครงสร้างหลักของสารประกอบพวก macrocyclic และ acyclic ของสารประกอบพวกอัลคาลอยด์เป็นจำนวนมาก อีกทั้งสารประกอบอนุพันธ์โพลีเอมีนที่พบในธรรมชาติบางตัวยังมีฤทธิ์ทางชีวเคมีและทางเภสัชวิทยา เช่น เป็นสารปฏิชีวนะ (antibiotic)^{33,22,26} เป็นสารต่อต้านเชื้อไวรัส (antiviral)²², เป็นสารต่อต้านเนื้องอก (tumor inhibitory)⁵⁵ เป็นสารลดความดัน (Antihypertensive)^{89,39} เป็นต้น

การศึกษาเกี่ยวกับการสกัดสารประกอบโพลีเอมีนที่เกิดขึ้นในธรรมชาติ และการสังเคราะห์สามารถสรุปและแยกประเภทได้ดังนี้

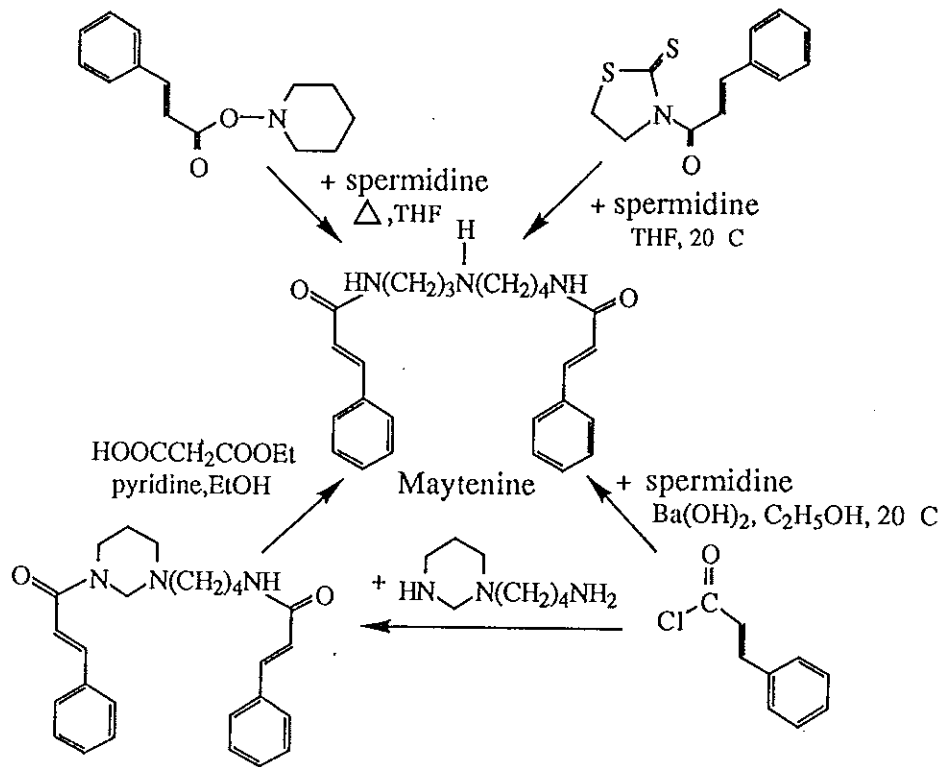
Spermidines Type และ Related Alkaloids

1. Simple open-chain spermidine derivatives

สารประกอบที่เป็นอนุพันธ์ของ spermidine ที่ปรากฏอยู่ทั่วไปในพืชมักจะมีหมู่แทนที่ เป็น cinnamic acid (maytenine), caffeic acid (caffeoylspermidine, dicaffeoylspermidine, tricaffeoylspermidine), ferulic acid (feruloylspermidine, diferuloylspermidine) และ sinapic acid (sinapoylspermidine, disinapoylspermidine)

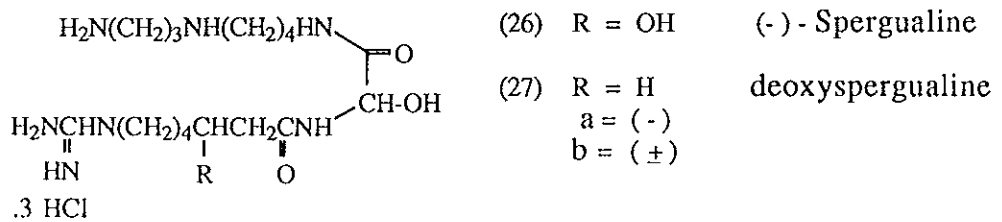


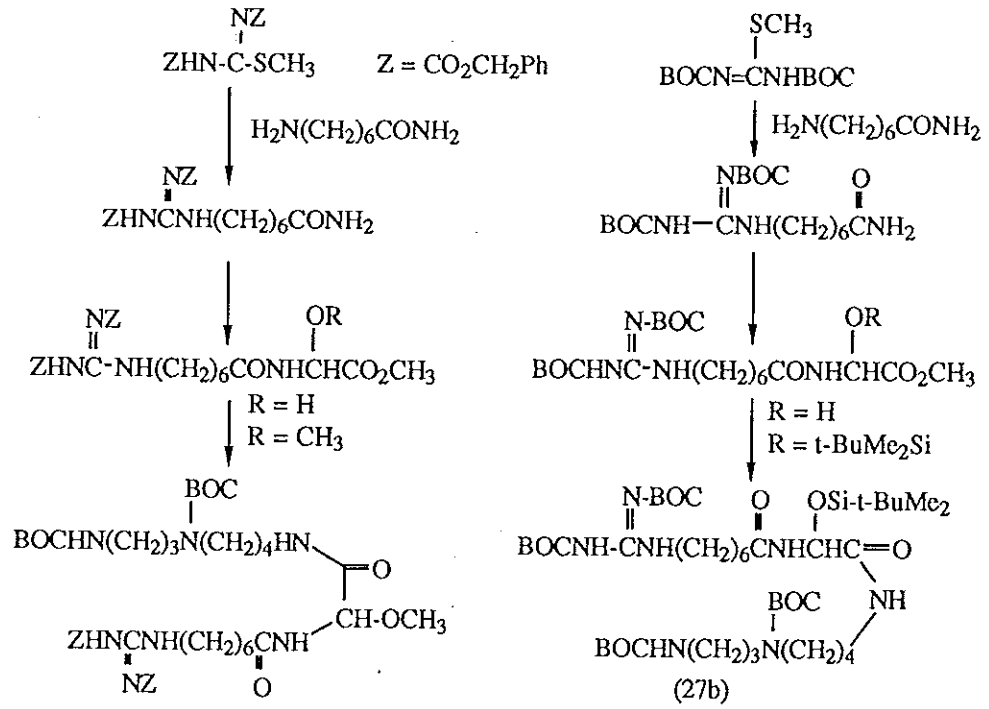
Maytenine (25) เป็นอัลคาลอยด์ตัวแรกที่รู้จักกันดี³⁵ และได้มีการสังเคราะห์ maytenine สรุปไว้ในแผนภาพที่ 2



แผนภาพที่ 2 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ Maytenine (25)

สารประกอบที่เป็นอนุพันธ์ของ spermidine อีกตัวหนึ่ง ที่แยกได้จาก *Bacillus Laterosporu* คือ (-)-spergualine (26) ซึ่งมีฤทธิ์ทั้งทางด้าน antibiotic และ antitumor ต่อมา R.J. Bergeron และ J.S. McManis¹⁵ ได้สังเคราะห์ (+)-15-deoxyspergualine (27b) โดยใช้ BOC เป็นหมู่ protect บนตำแหน่งไนโตรเจน ดังแสดงในแผนภาพที่ 3

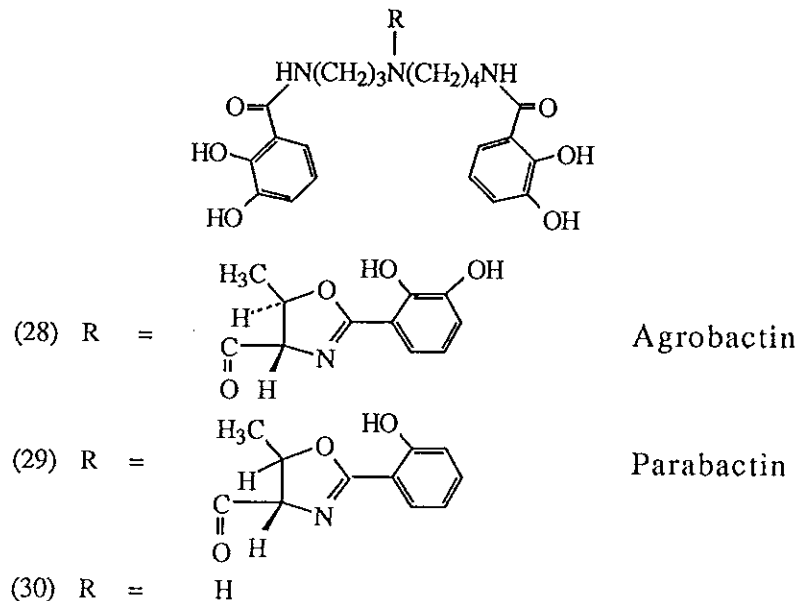




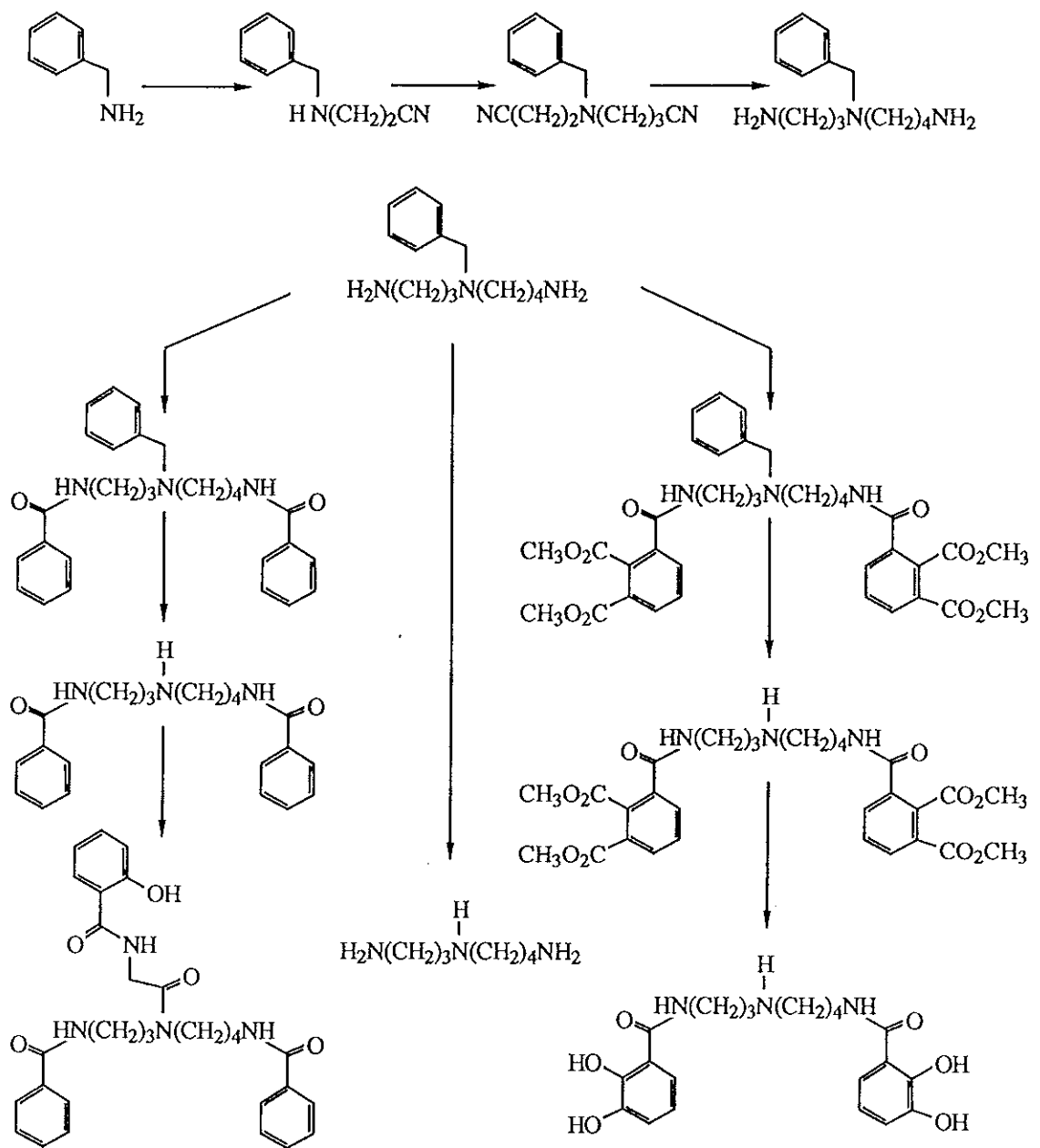
แผนภาพที่ 3 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ (±)-15-deoxyspergualine (27b)

2. Siderophores

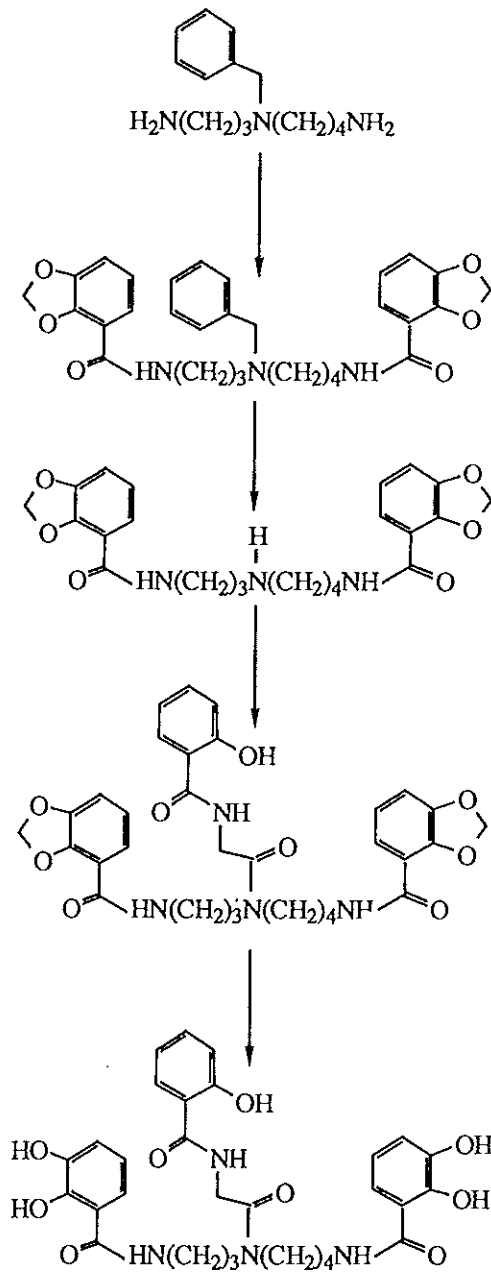
Siderophores เป็นสารประกอบพวก microbial iron-transport ซึ่งเป็นอัลคาลอยด์ชนิดที่มีโครงสร้างหลักเป็น spermidine (10) ได้แก่ agrobactin (28) ซึ่งได้มาจาก *Agrobacterium tumefaciens* ส่วน parabactin (29) และ 1,8-bis (2,3-dihydroxybenzamide)-4-azaoctane (30) ได้มาจาก *Paracoccus denitrificans* 65,86



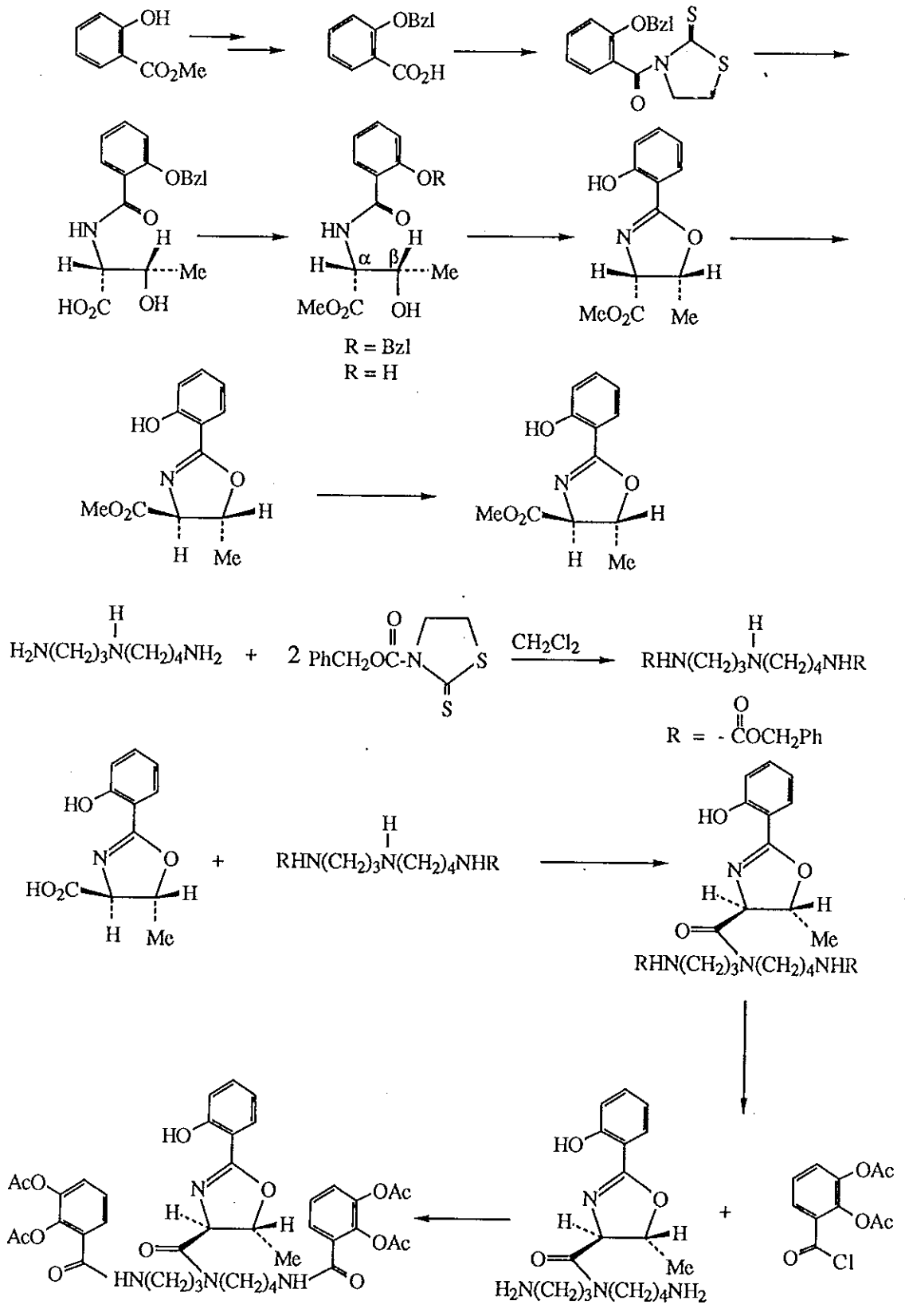
R.J. Bergeron และคณะ^{7,8} ได้สังเคราะห์สารประกอบ siderophores (28-30) โดยใช้หมู่ benzyl เป็นหมู่ protect บนตำแหน่ง N⁴ ของ spermidine ดังแผนภาพที่ 4-5 นอกจากนี้ Y. Nagao และคณะ⁶³ ได้สังเคราะห์สารประกอบ parabactin (29) โดยใช้หมู่ benzyloxycarbonyl เป็นหมู่ protect เฉพาะ primary amine ของ spermidine ดังแสดงในแผนภาพที่ 6



แผนภาพที่ 4 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ Siderophores (24)

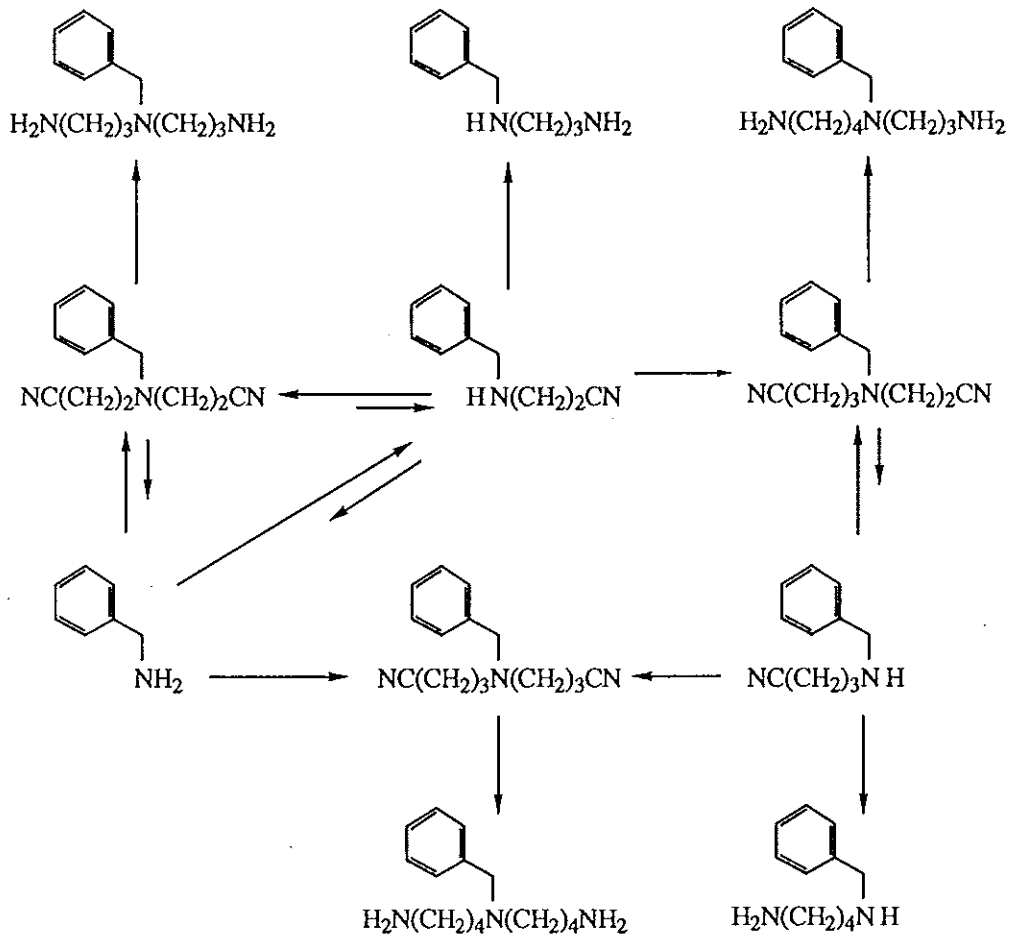


แผนภาพที่ 5 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ Siderophores²⁵



แผนภาพที่ 6 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ Parabactin²⁴

ต่อมา R.J. Bergeron และผู้ร่วมงาน^{7,14} ใช้สังเคราะห์สารประกอบ norspermidine (9) และ spermidine (10) ที่มีหมู่แทนที่บนตำแหน่งไนโตรเจนที่ต่างกัน ได้นำเอา benzyl group มาใช้เป็นหมู่ protect โดยเริ่มตั้งจาก benzylamine เตรียมให้อยู่ในรูปของ bis(nitrile) แล้วรีดิวซ์ด้วย LiAlH_4 หรือใช้ W-2 Raney nickel ในเอทานอล ซึ่งแสดงในแผนภาพที่ 7 และตารางที่ 2,3 แสดงถึงปริมาณผลิตผลในการสังเคราะห์สารประกอบ nitrile และการรีดิวซ์ตามลำดับ



แผนภาพที่ 7 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ protected amines

ตารางที่ 2 แสดงปริมาณผลิตผลของการสังเคราะห์สารประกอบ nitrile

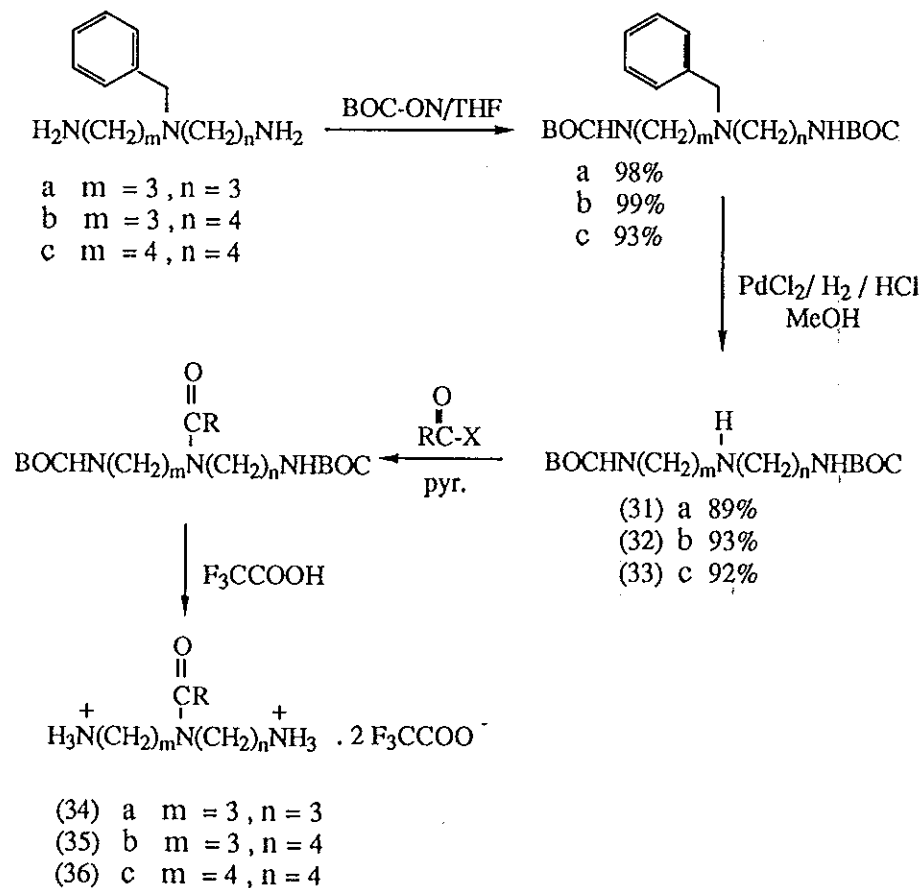
nitrile structure	methylene bridge size	yield of nitrile
$N(CH_2)_2 N(CH_2)_2 X NHCH_2 CH_2 CN$	X=2, 3, 4, 5, 6, 9, 10	X=2(42), 3(53), 4(50) 5(68), 6(46), 9(34) 10(55)
$NC(CH_2)_2 NH(CH_2)_2 X NH(CH_2)_2 CN$	X=2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 12	X=2(25), 3(57), 4(50) 5(93), 6(15), 9(98) 10(99), 12(97)

ตารางที่ 3 แสดงปริมาณผลิตผลของการรีดิวส์ nitrile ไปเป็น amine

nitrile	amine	yield, %
1a, $NC(CH_2)_2 N(CH_2 C_6 H_5)(CH_2)_2 CN$	2a, $H_2 N(CH_2)_2 N(CH_2 C_6 H_5)(CH_2)_2 NH_2$	91
1b, $NC(CH_2)_2 N(CH_2 C_6 H_5)(CH_2)_3 CN$	2b, $H_2 N(CH_2)_2 N(CH_2 C_6 H_5)(CH_2)_4 NH_2$	91
1c, $NC(CH_2)_3 N(CH_2 C_6 H_5)(CH_2)_3 CN$	2c, $H_2 N(CH_2)_2 N(CH_2 C_6 H_5)(CH_2)_4 NH_2$	78
1d, $NC(CH_2)_2 NH(CH_2)_2 CN$	2d, $H_2 N(CH_2)_2 NH(CH_2)_2 NH_2$	81
1e, $NC(CH_2)_2 NH(CH_2)_2 NH(CH_2)_2 CN$	2e, $H_2 N(CH_2)_2 NH(CH_2)_2 NH(CH_2)_2 NH_2$	76
1f, $NC(CH_2)_2 N(CH_2)_3 (CH_2)_3 CN$	2f, $H_2 N(CH_2)_2 N(CH_2)_3 (CH_2)_4 NH_2$	71
1g, $C_6 H_5 CH_2 CH_2 NH(CH_2)_2 CN$	2g, $C_6 H_5 CH_2 CH_2 NH(CH_2)_2 NH_2$	90

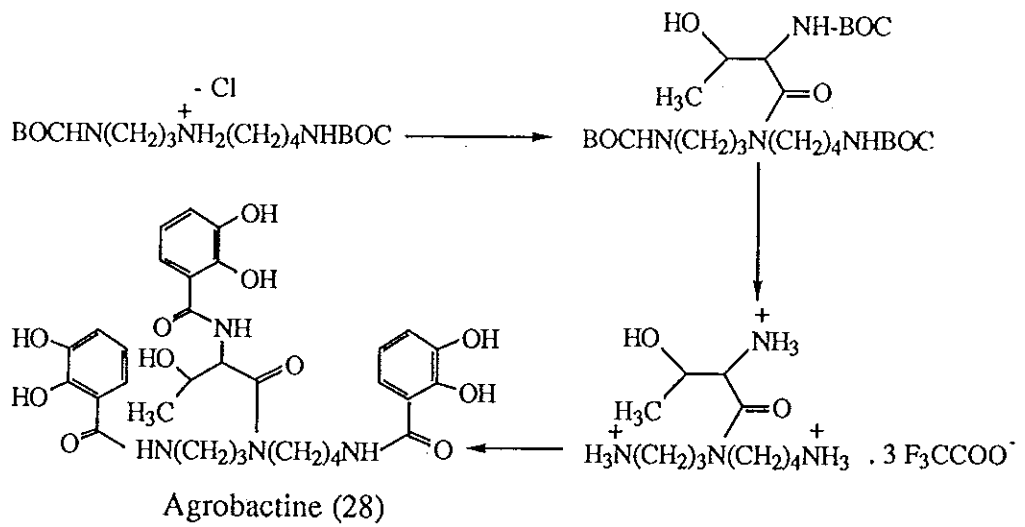
จากแนวทางการสังเคราะห์ดังกล่าวได้นำมาใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบ para-bactin (29)⁸ (แผนภาพที่ 5) นอกจากนี้เมื่อใช้ secondary N-benzyl triamine ทำปฏิกิริยากับ (2-tert-butoxycarbonyloxyimino)-2-phenyl acetonitrile(BOC-ON)

จะได้สารประกอบ diprotected-BOC ในปริมาณที่มากกว่า 85% ซึ่งสามารถนำสารประกอบ diprotected-BOC ไปใช้สังเคราะห์สารประกอบ N^4 -acylspermidine (35) และสารประกอบ N^4 -acylnorspermidine (34)⁹ ได้ตามต้องการ ดังแสดงในแผนภาพที่ 8



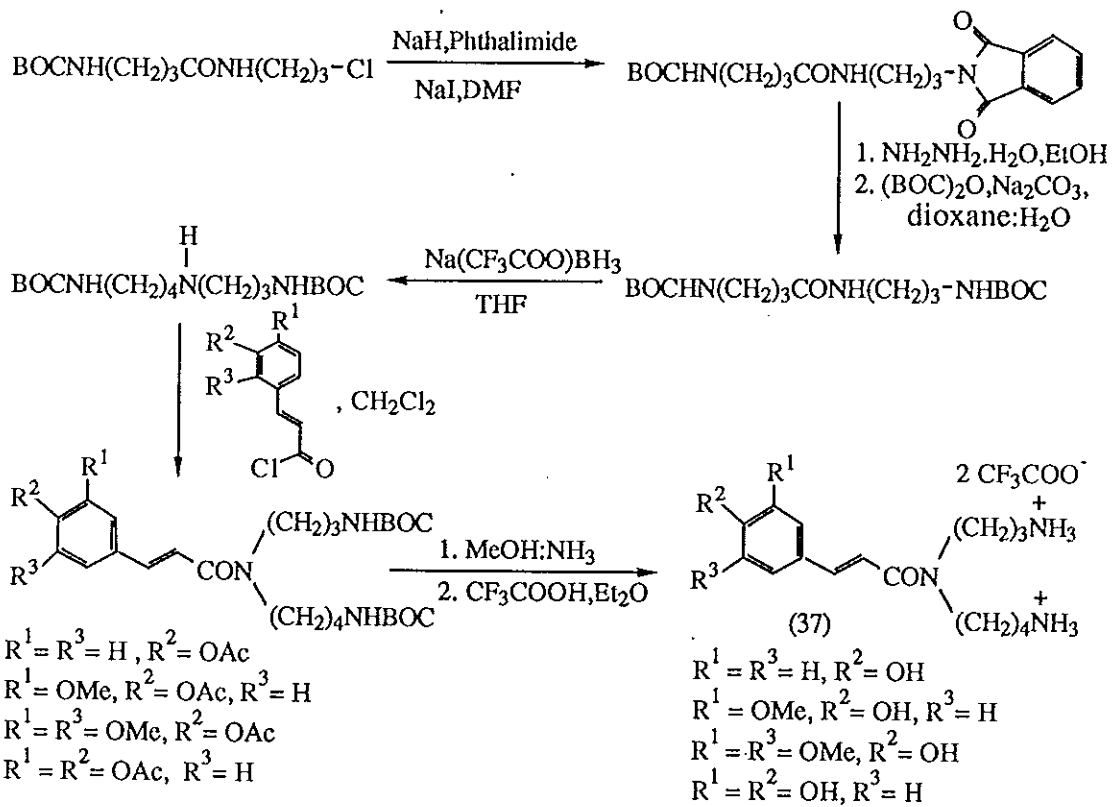
แผนภาพที่ 8 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ N^4 -acylspermidine (35) และ N^4 -acylnorspermidine (34)

ในการสังเคราะห์สารประกอบ agrobactin (28)¹⁰ ได้นำเอาสารประกอบ diprotected-BOC (32) มาใช้ในการสังเคราะห์ ดังแสดงในแผนภาพที่ 9



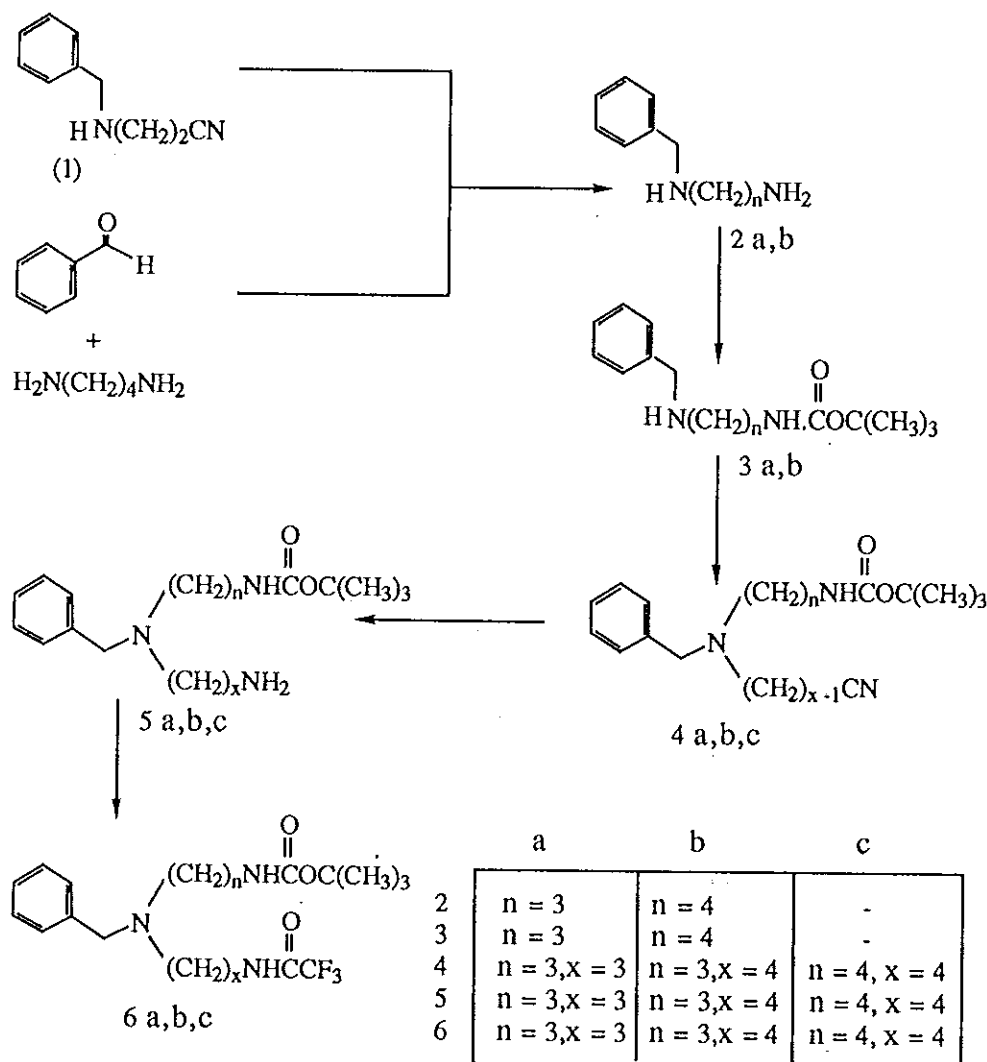
แผนภาพที่ 9 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ Agrobactin (28)

ต่อมา R. Sundaramoorthi และผู้ร่วมงาน⁸⁴ ได้สังเคราะห์สารประกอบ N⁴-acylspermidine(37) โดยได้นำเอา BOC มาใช้เป็นหมู่ protect บนตำแหน่งไนโตรเจน ดังแสดงในแผนภาพที่ 10

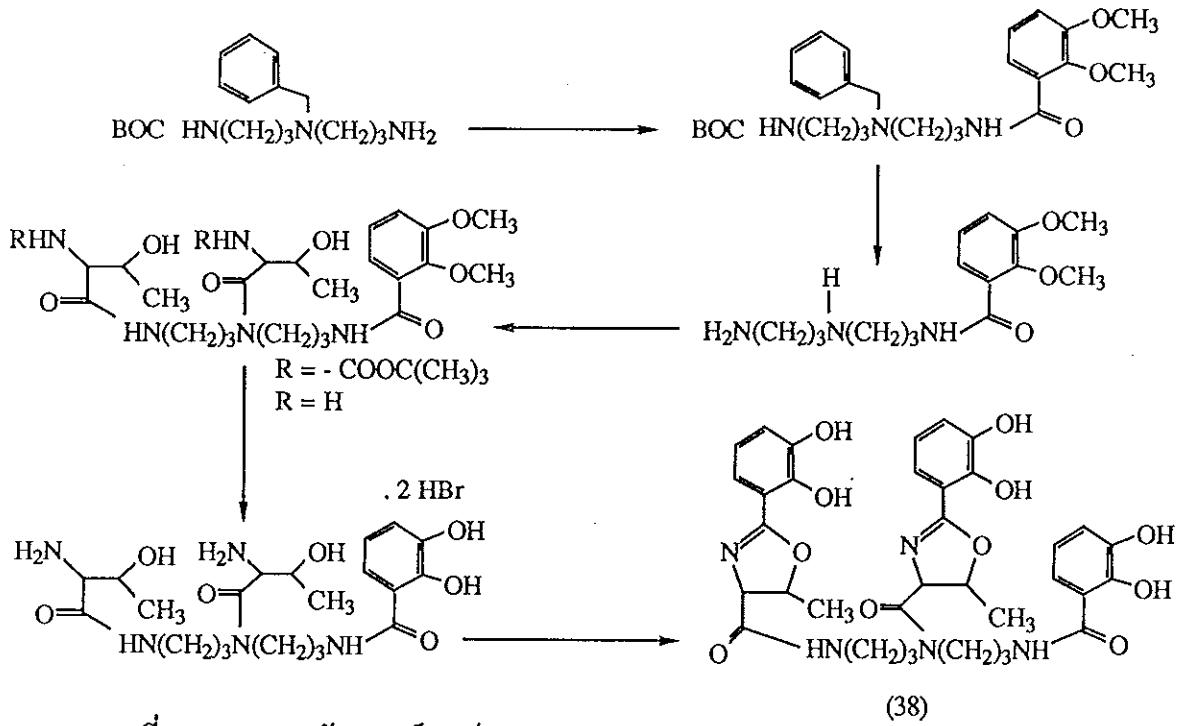


แผนภาพที่ 10 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ N⁴-acylspermidine (37)

R.J. Bergeron และคณะ¹² ได้ทำการสังเคราะห์สารตั้งต้นโดยใช้ protecting group ที่แตกต่างกันทั้งสามตำแหน่งของไนโตรเจนที่แตกต่างกันออกไปของสารประกอบ homospermidine และ spermidine ดังแสดงในแผนภาพที่ 11 และได้ใช้แนวทางการสังเคราะห์ดังกล่าวมาใช้สังเคราะห์สารประกอบ vibriobactin(38)¹³ ซึ่งมีส่วนที่ตำแหน่งที่ตำแหน่ง N¹ แตกต่างจาก N³ และ N⁷ ดังแสดงในแผนภาพที่ 12



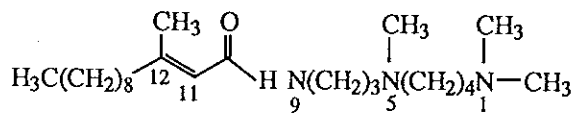
แผนภาพที่ 11 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ Protected homospermidine และ spermidine



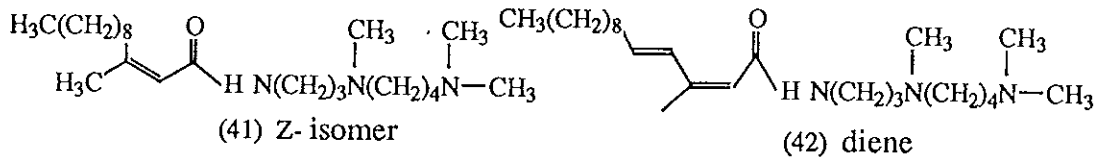
แผนภาพที่ 12 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ Vibriobactin (38)

3. Spermidine ที่ได้จาก soft corals

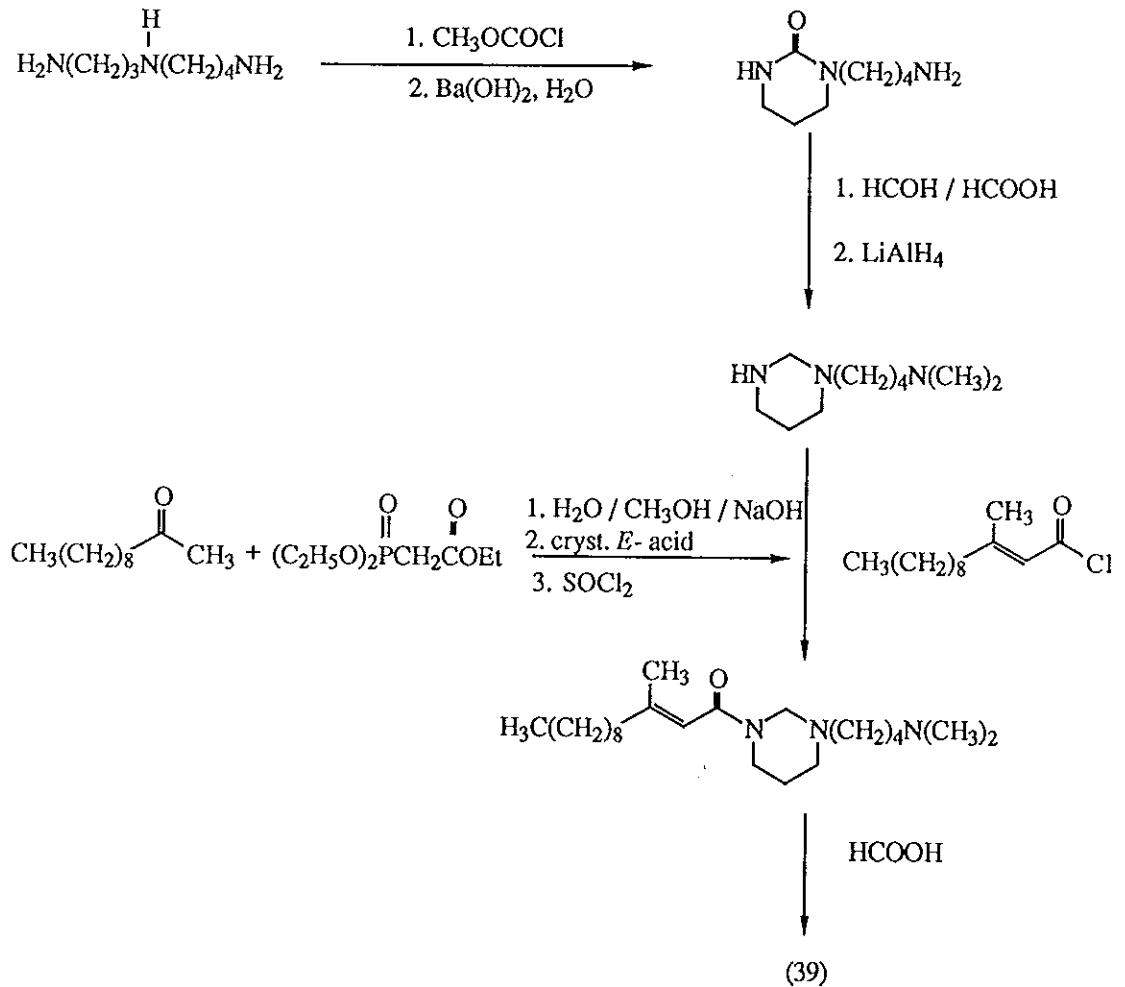
สารประกอบที่เป็นอนุพันธ์ของ spermidine 2 ตัว ได้แยกออกมาในรูปของผสมจาก Pacific soft coral *Sinularia brongersmai* คือ 5,12-dimethyl-1-dimethyl-amino-5,9-diazaheneicos-11-en-10-one (39) และอนุพันธ์ที่เป็น 11,12-dihydro (40) ในอัตราส่วน 9:1⁸² นอกจากนี้ยังสามารถแยกสารประกอบที่เป็น z-isomer ของสารประกอบ 39 (41) และ diene ของสารประกอบ 39 (42)



(39) และ (40) 11, 12 - dihydro



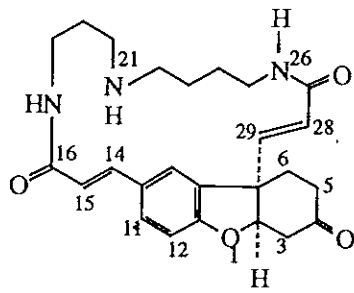
ในปี ค.ศ 1980 B. Ganem และคณะ²⁴ ได้สังเคราะห์สารประกอบ 39 และ 40
 ดังแสดงในแผนภาพที่ 13



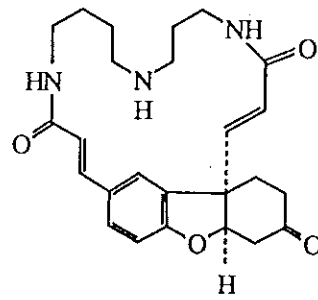
แผนภาพที่ 13 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ Cytotoxic spermidine (39)

4. Lunarines

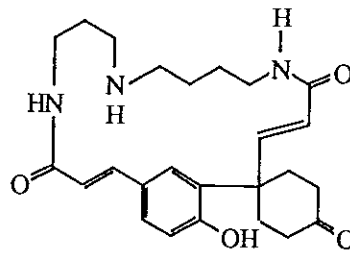
Lunarine เป็นอัลคาลอยด์ที่แยกได้จาก *Lunaria biennis* จากการวิเคราะห์หา
 สูตรโครงสร้างของ lunarine(43) โดยใช้ x-ray crystallography^{53,87,88} พบว่า
 lunarine เกิดจากการรวมตัวของ spermidine กับ cinnamic acid 2 หมู่ นอกจากนี้ยัง
 พบสารประกอบ lunaridine(44) ซึ่งแตกต่างจาก lunarine ในส่วนของการจัดเรียงตัว
 ของ spermidine ในโมเลกุล คือ จะเรียงตัวในทิศทางตรงกันข้ามกัน และสารประกอบที่พบใน
Lunaria biennis อีกด้วย คือ numismine(45)



Lunarine (43)



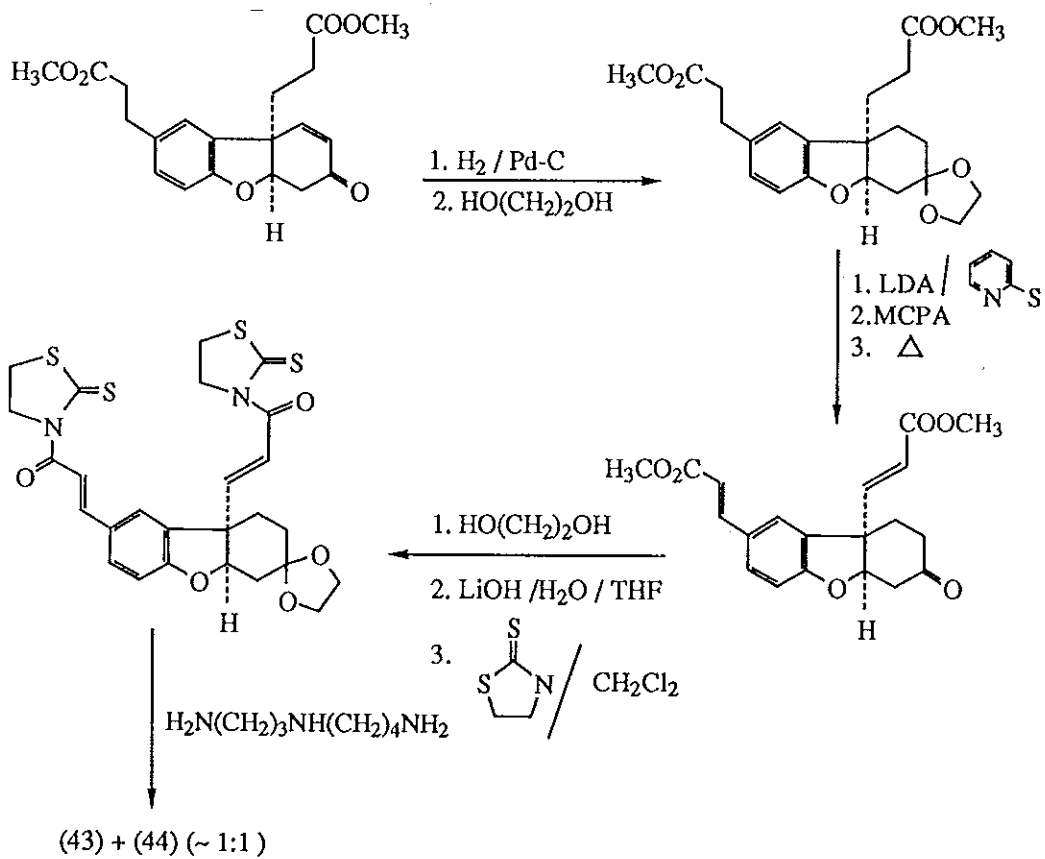
Lunaridine (44)



Numismine (45)

ต่อมาได้มีการสังเคราะห์สารประกอบ lunarine(43) และ lunaridine(44)⁶²

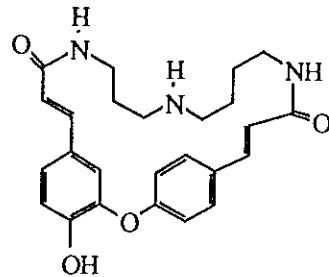
ดังแสดงในแผนภาพที่ 14



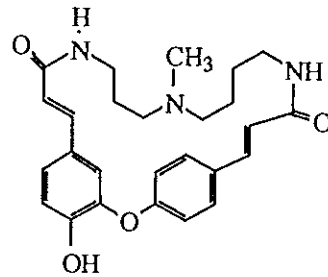
แผนภาพที่ 14 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ Lunarine (43) และ Lunaridine (44)

5. Codonocarpine และ N-Methylcodonocarpine

Codonocarpine(45) และ N-Methylcodonocarpine(46) เป็นอัลคาลอยด์ที่มี spermidine รวมอยู่ด้วย ซึ่งแยกได้จากเปลือกของ Australian *Codonocarpus australis*⁷³

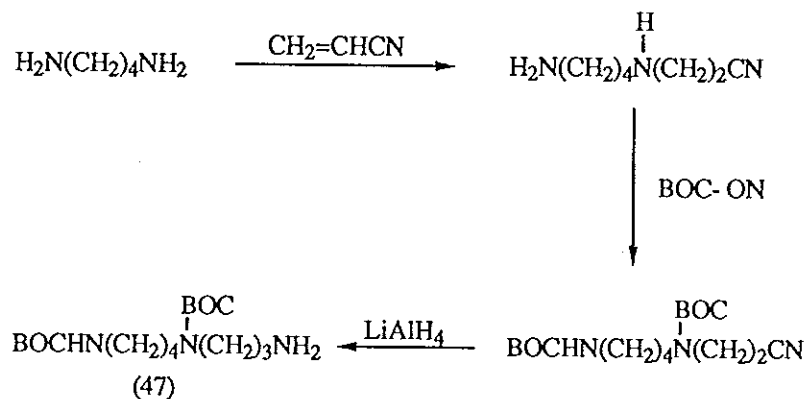


Codonocarpine (45)



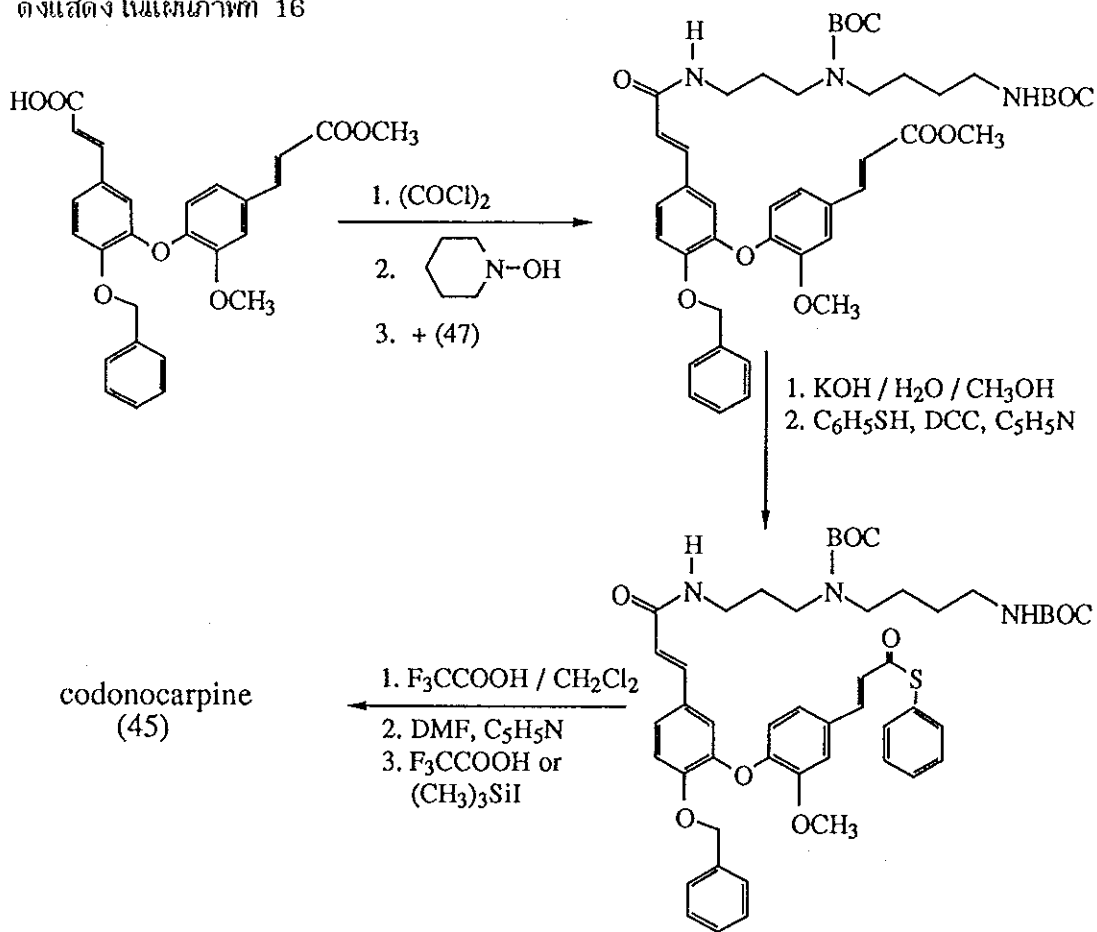
N-Methylcodonocarpine (46)

จากโครงสร้างจะเห็นว่าเมื่อเอา codonocarpine(45) มาทำ N-methylation CH_2O ตามด้วย NaBH_4 จะได้ N-methylcodonocarpine(46) ส่วนวิธีการสังเคราะห์ codonocarpine(45)^{50, 51} จะคล้ายกับการสังเคราะห์ lunarine(43) และ lunaridine (44) โดยเริ่มต้นจากการ protect อนุพันธ์ spermidine คือ N,N'-di-tert-butoxycarbonylspermidine(47) ดังแสดงในแผนภาพที่ 15



แผนภาพที่ 15 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ N,N'-di (tert-butoxycarbonyl) spermidine (47)

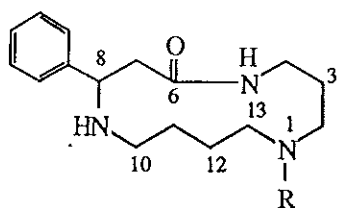
จากอินจีนำสารประกอบ (47) มาใช้ในการสังเคราะห์ codonocarpine(45)
 ดังแสดงในแผนภาพที่ 16

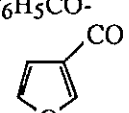


แผนภาพที่ 16 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ Codonocarpine (45)

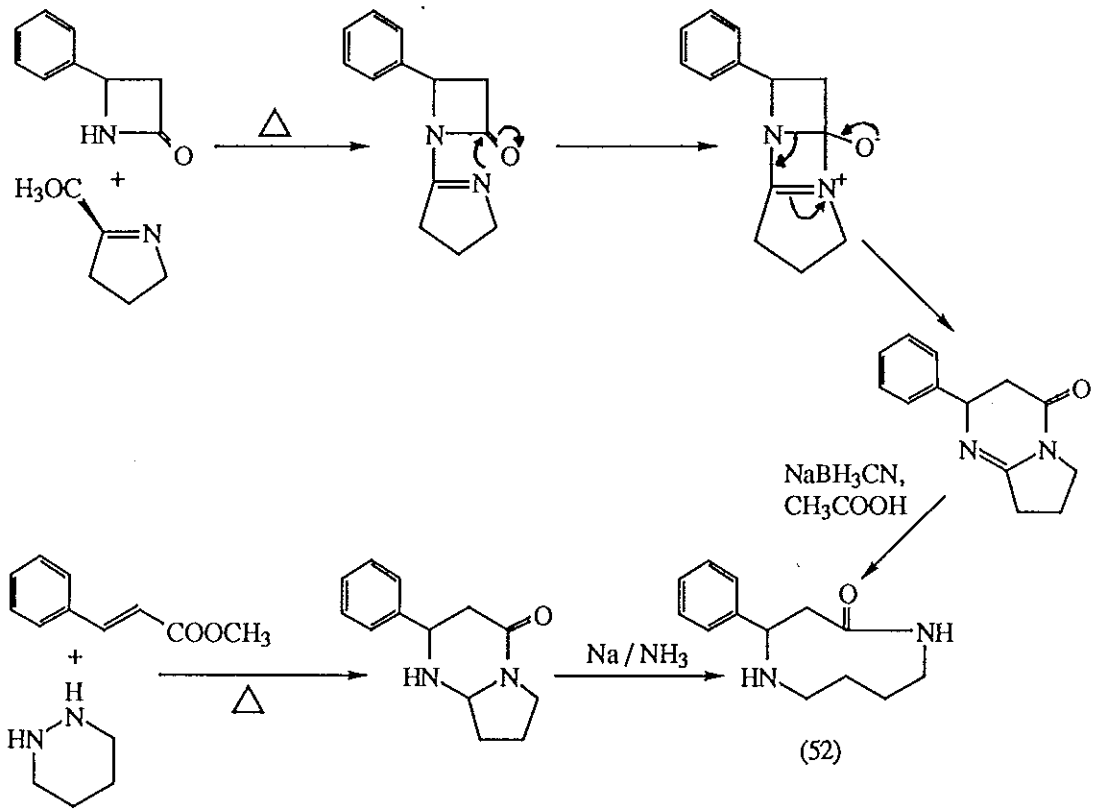
6. Celacinnine Group และ Mayforlines

Celacinnine group เป็นอัลคาลอยด์พวก spermidine ที่มี 13-membered ring ซึ่งสร้างขึ้นจาก spermidine และ cinnamic acid อัลคาลอยด์ตัวแรกในกลุ่มนี้คือ celacinnine(48)⁵⁷



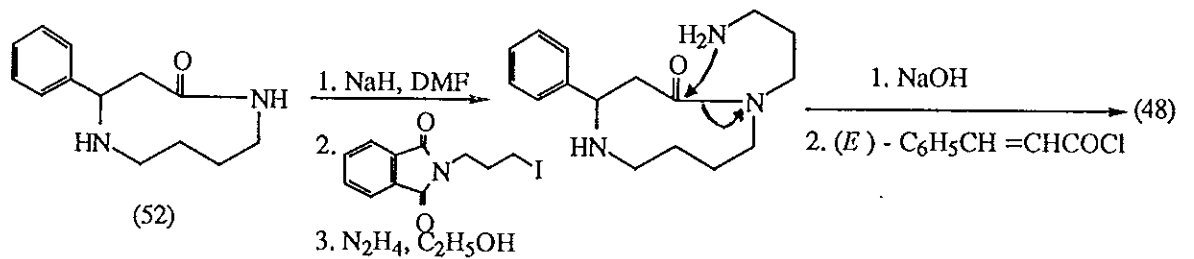
- (48) R = C₆H₅CH^E=CHCO- Celacinnine
- (49) R = C₆H₅CH^Z=CHCO- Celalocinnine
- (50) R = C₆H₅CO- Celabenzine
- (51) R =  Celafurine

ในการสังเคราะห์สารประกอบ celacinnine(48)⁹² เริ่มจากการเตรียม
สารประกอบ 9-membered ring intermediate(52) ซึ่งเตรียมได้ 2 ทาง ดังแสดงใน
แผนภาพที่ 17



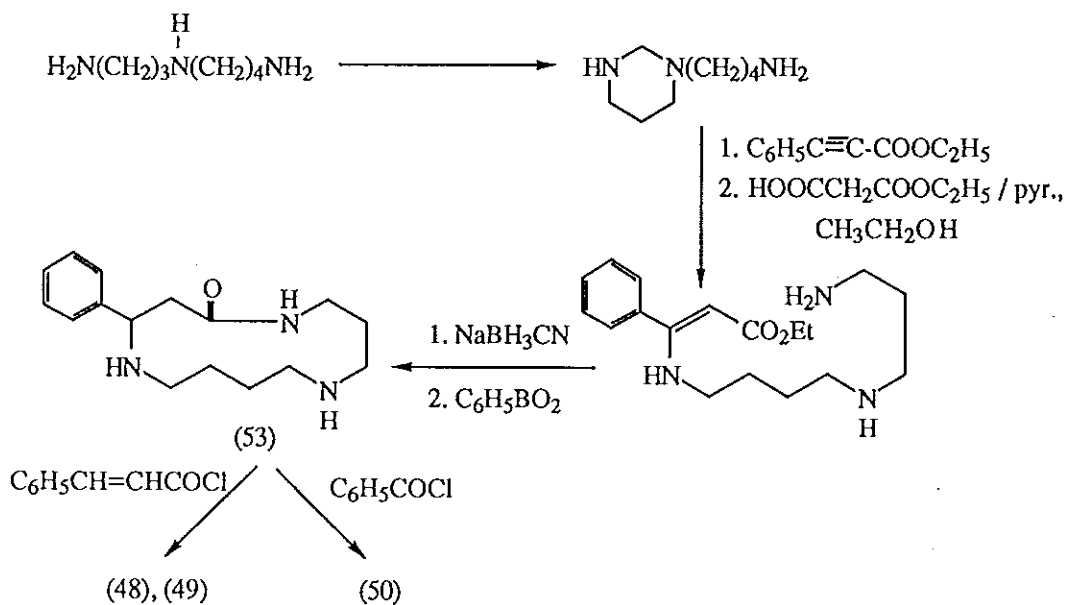
แผนภาพที่ 17 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ 9 - membered ring intermediate (52)

จาก intermediate(52) นำมาใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบ celacinnine
(48) ดังแสดงในแผนภาพที่ 18



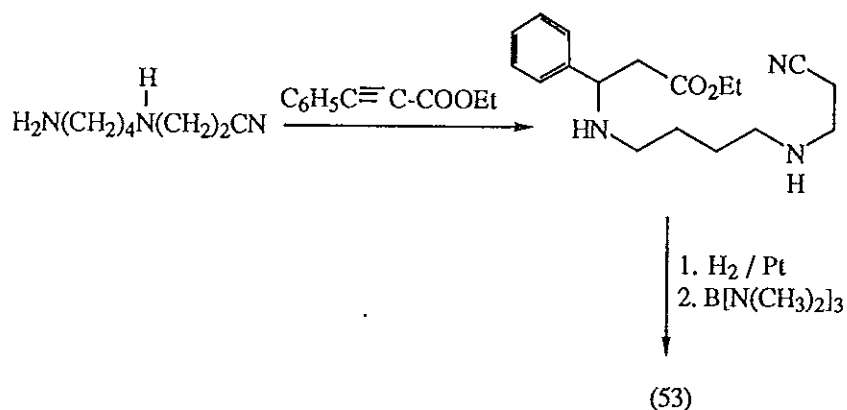
แผนภาพที่ 18 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ Celacinnine (48)³⁷

ต่อมา J.S. McManis และ B. Ganem⁶¹ ได้ทำการสังเคราะห์สารประกอบ celacinnine(48) อีกวิธีหนึ่งโดยเริ่มจาก spermidine(10) ดังแสดงในแผนภาพที่ 19



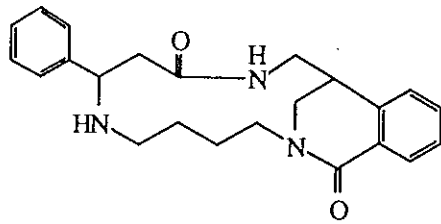
แผนภาพที่ 19 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ Celacinnine (48)³⁸

นอกจากนี้ ได้มีการสังเคราะห์ intermediate(53) ขึ้นอีกวิธีหนึ่ง⁹⁹ ดังแสดงในแผนภาพที่ 20 แล้วใช้สารประกอบ (53) ไปสังเคราะห์สารประกอบ celalocinnine (49) และสารประกอบ celafurine(51)

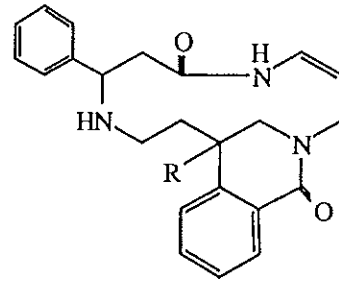


แผนภาพที่ 20 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ intermediate (53)

นอกจากนี้ยังพบอัลคาลอยด์อื่นๆ ในธรรมชาติ ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ celacinnine(48) ได้แก่ cyclocelabenzine(54), isocyclocelabenzine(55), hydroxyisocyclocelabenzine(56) และ pleurostyline(57)

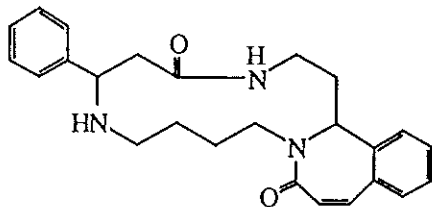


Cyclocelabenzine (54)



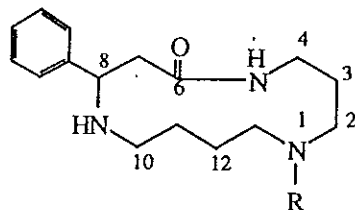
isocyclocelabenzine (55), R = H

hydroxyisocyclocelabenzine (56), R = OH



Pleurostyline (57)

ส่วน mayforline(58) และ N¹-acetyl-N¹-deoxymayforline(59) เป็นอัลคาลอยด์ที่แยกมาจากส่วนของ arial ของ *Maytenus huxifolia*



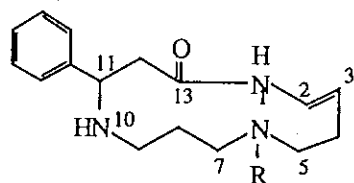
(58) R = OH, S-C (8)

(59) R = COCH₃, S-C (8)

7. Dihydroperiphylline group

อัลคาลอยด์ในกลุ่มนี้จะมีลักษณะโครงสร้างคล้ายกับ celacinnine group แต่จะแตกต่างกันที่การเรียงตัวของ spermidine รวมถึง amide linkage

Wassermann และ Matsuyama⁹³ ได้สังเคราะห์ dihydroperiphylline (63) ซึ่งแนวทางการสังเคราะห์จะคล้ายกับการสังเคราะห์ celacinnine(48)⁹² โดยเริ่มจาก piperazine(66) ดังแสดงในแผนภาพที่ 21



(60) $R = C_6H_5CH^E=CHCO$, 11S

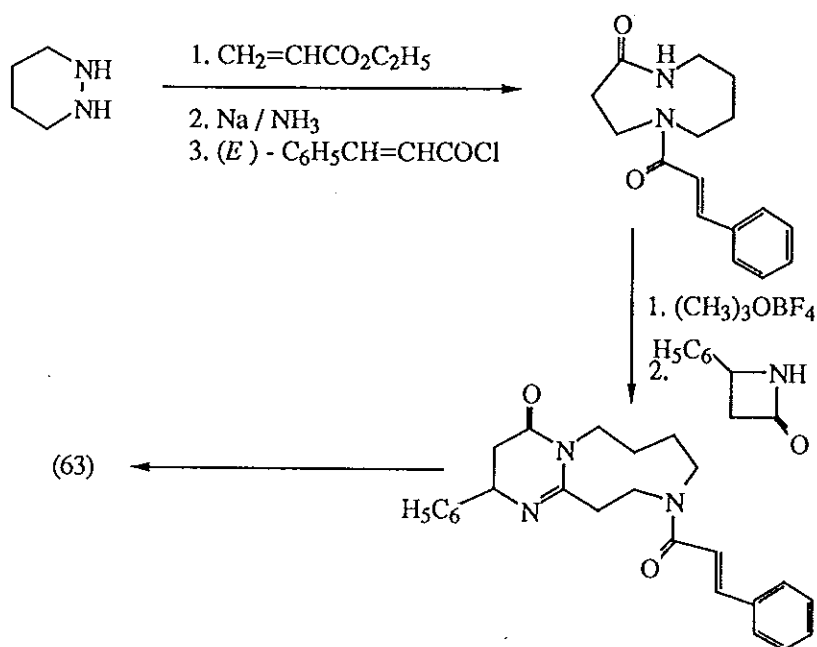
(61) $R = C_6H_5(CH_2)_2CO$, 2,3 - H₂

(62) $R = C_6H_5CH^Z=CHCO$, 11S

(63) $R = C_6H_5CH^E=CHCO$, 2,3 - H₂

(64) $R = 149$ amu

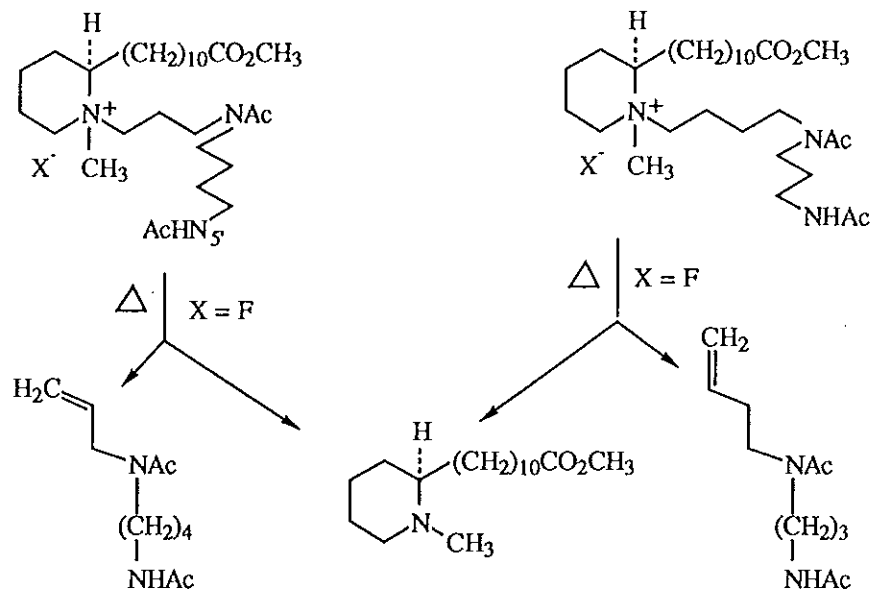
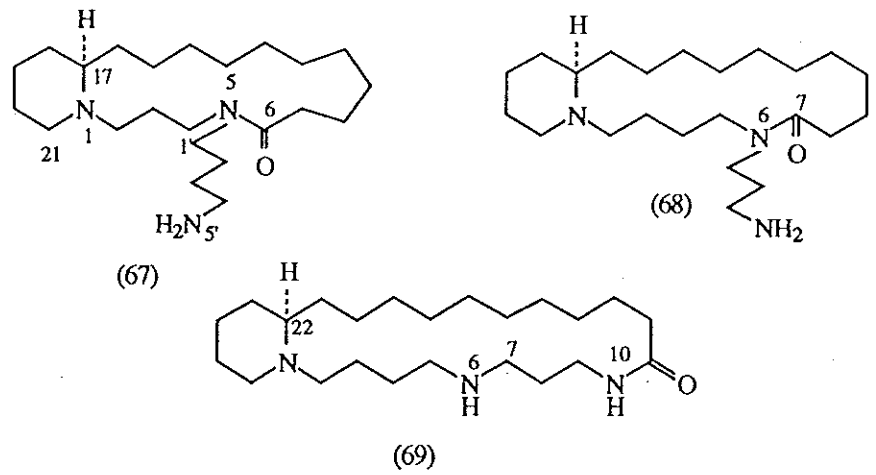
(65) $R = 151$ amu



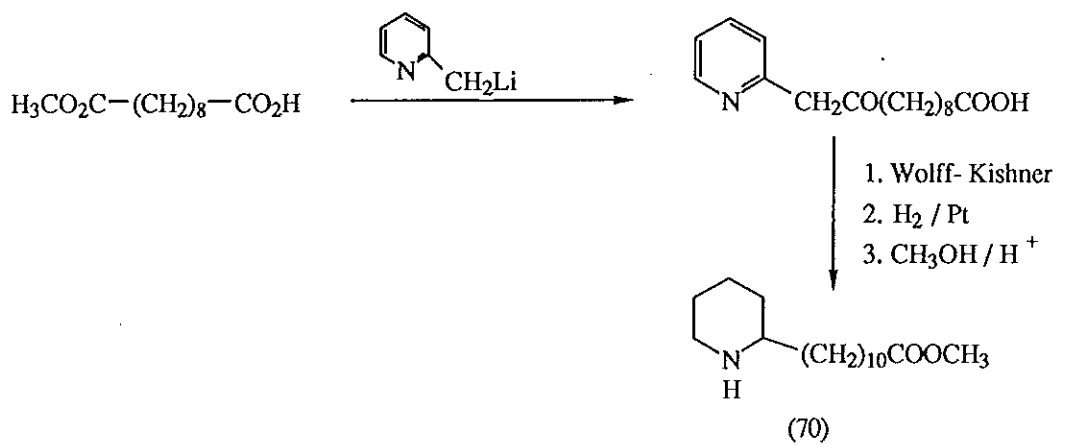
แผนภาพที่ 21 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ dihydroperiphylline (63)

8. Oncinotines

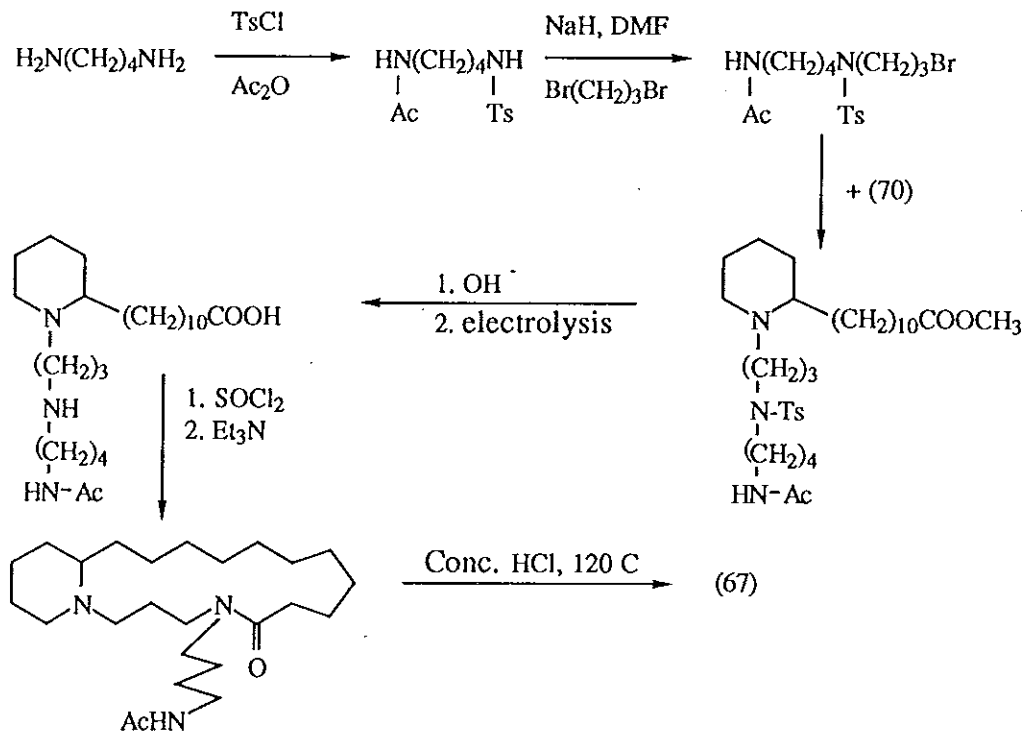
อัลคาลอยด์ซึ่งเป็น macrocyclic spermidine และเป็น isomer ซึ่งกันและกัน คือ oncinotine(67), neooncinotine(68) และ isoocincinotine(69) เกิดขึ้นในส่วนของเปลือกของ *Oncinotis nitida*⁴³ จากการศึกษาสูตรโครงสร้างของสารประกอบ (67), (68) และ (69) โดยปฏิกิริยาทางเคมี (แผนภาพที่ 22) และจากการเปรียบเทียบกับสารสังเคราะห์ของสารประกอบ (67), (68) และ (69)^{44,83} แผนภาพที่ 23 และ 24 พบว่ามีสูตรโครงสร้างดังนี้



แผนภาพที่ 22 Hofmann degradation reaction of gauternary ester



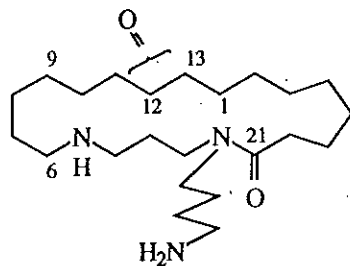
แผนภาพที่ 23 แสดงการสังเคราะห์ Piperidine intermediate (70)



แผนภาพที่ 24 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ Oncinotine (67)

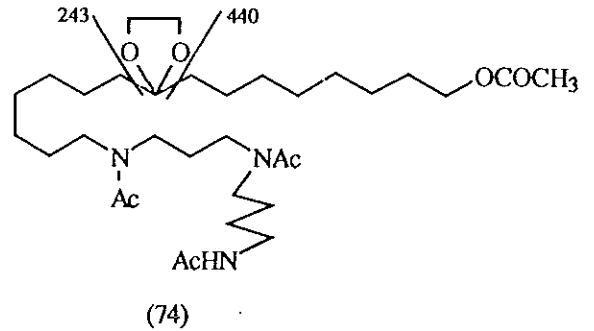
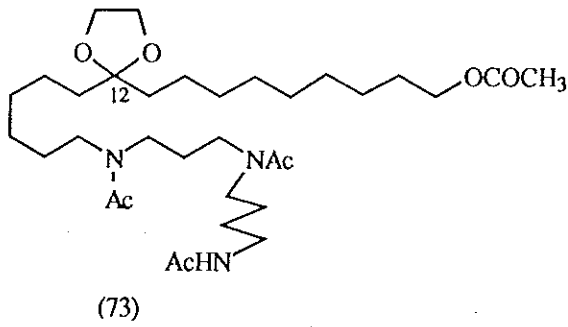
9. Inandinines

Inandinines เป็นอนุพันธ์ของ macrocyclic spermidine ที่แยกออกมาจาก *O.inandensis* ในรูปของคีโตน คือ inandenin-12-one(71) และ inandenin-13-one (72) ซึ่งปรากฏอยู่ในรูปของผสมไม่เคยมีใครแยกออกได้มาก่อน พบเฉพาะแต่เพียงการตกโมเลกุลทางเคมีไปเป็นอนุพันธ์ของ ethylene acetal(73) และ (74) ซึ่งเป็นการแสดงว่า สารประกอบ (71) และ (72) เป็น isomer ซึ่งกันและกันแตกต่างกันเฉพาะในส่วนของ ตำแหน่งคีโตนเท่านั้น⁹¹



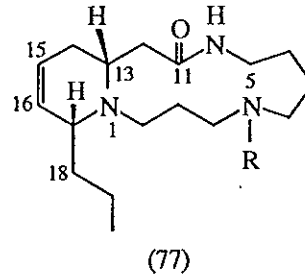
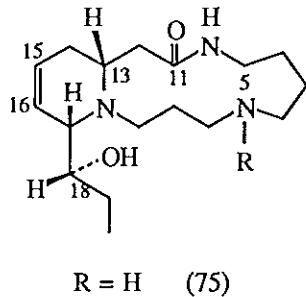
(71) Inandenin - 12 - one

(72) Inandenin - 13 - one



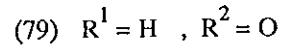
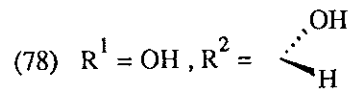
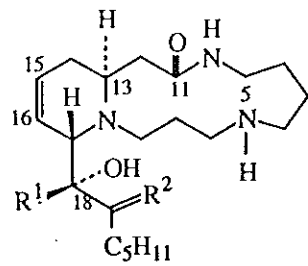
10. Palustrines

Palustrine(75) เป็นอัลคาลอยด์ที่พบมากใน *Equisetum* species ส่วน palustridine(76) และ (+)-18-deoxypalustrine(77) เป็นอัลคาลอยด์ที่พบใน *E. Palustre* 29, 36, 41 อัลคาลอยด์เหล่านี้ประกอบด้วย spermidine และ C₁₀-carboxylic acid



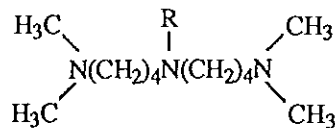
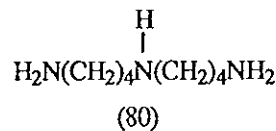
11. Cannabis Alkaloid

อัลคาลอยด์ 2 ตัวที่แยกได้จากส่วนรากของ Mexican Variet ของ *Cannabis Sativa* L. (marijuana) 34, 90 จาก x-ray crystallography 58 ทำให้ทราบสูตร โครงสร้างของสารประกอบ cannabisativine(78) และเมื่อนำสารประกอบ 78 มาทำปฏิกิริยากับ oxalic acid ที่อุณหภูมิ 180-185 °C เป็นเวลา 2 นาที จะทำให้ได้อัลคาลอยด์อีกตัวหนึ่งคือ anhydrocannabisativine (79)



12. Homospermidine

จากพืชในตระกูล Solanaceae ได้แยกอัลคาลอยด์ที่มี homospermidine ที่สมมาตร (80) เป็นโครงสร้างหลักได้ 5 ตัว คือ solamine(81) solapalmitine(82), solapalmitenine(83), solacaproine(84) และ solauethine(85) ซึ่งสารประกอบเหล่านี้เป็น bisdimethylamino group และไนโตรเจนตำแหน่งกลางจะอยู่ในรูปของ amide (ยกเว้นสารประกอบ solamine)

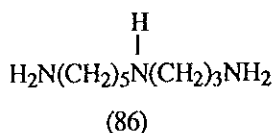


- | | |
|--|-----------------|
| (81) R = H | Solamine |
| (82) R = CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃ | Solapalmitine |
| (83) R = COCH ^E =CH(CH ₂) ₁₂ CH ₃ | Solapalmitenine |
| (84) R = CO(CH ₂) ₄ CH ₃ | Solacaproine |
| (85) R = COOCH ₂ CH ₃ | Solauethine |

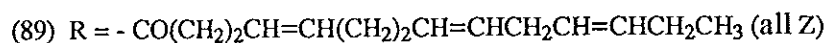
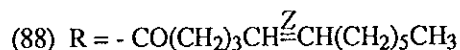
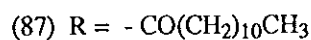
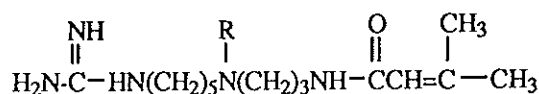
สารประกอบในกลุ่มนี้พบตัวแรกสุดคือ สารประกอบ solapalmitine(82) และ solapalmitenine(83)^{56, 55} ซึ่งแสดงสมบัติในทาง tumor inhibitor ได้แยกออกมาจาก *Solanum tripartitum*⁵⁵ ซึ่งในธรรมชาติจะอยู่รวมกันในรูปของของผสม เรียกว่า

solapartine ส่วน solamine(81) และ solacaproine(84) ได้แยกออกมาจาก *Cyphomandra betacea*³⁷ และเมื่อนำเอา solamine(81) มาทำปฏิกิริยากับ ethyl chloroformate จะได้ solarethine(85)³⁸

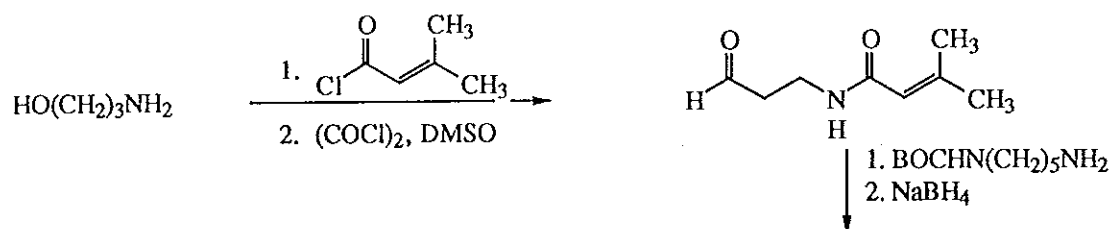
นอกจากนี้ยังได้พบสารประกอบอัลคาลอยด์ที่มี homospermidine ที่ไม่สมมาตร(86) เป็นโครงสร้างหลักด้วย

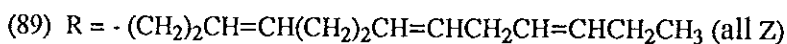
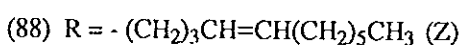
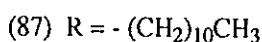
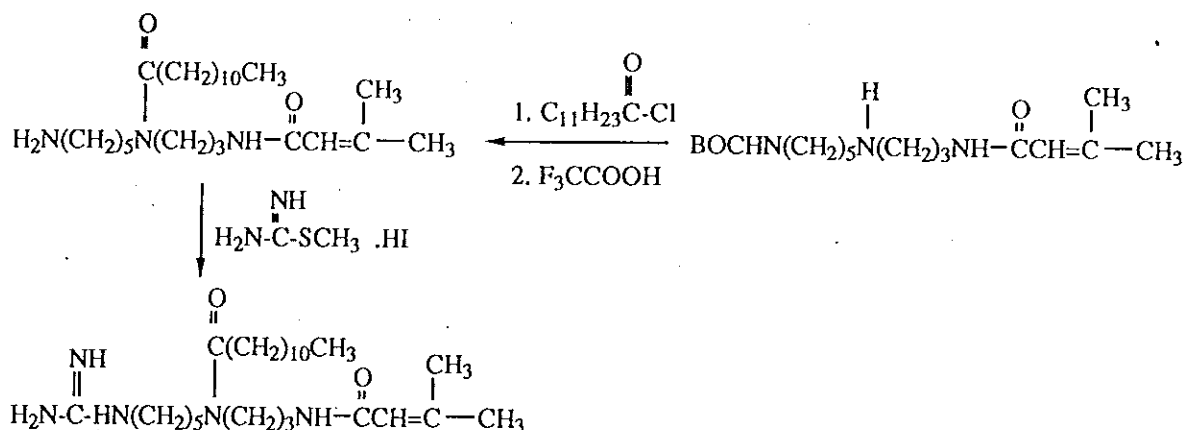


Acarnidine เป็นสารประกอบอัลคาลอยด์ที่เป็นอนุพันธ์ของ homospermidine ที่ไม่สมมาตร(86) ได้แยกออกมาจากฟองน้ำสีแดง *Acarinus erithacus* ในรูปของของผสม 3 ชนิด ที่ไม่สามารถแยกออกจากกันได้ จากการศึกษาค้นพบว่าสารประกอบแต่ละตัวมีโครงสร้างเป็น (87), (88) และ (89) ซึ่งมีฤทธิ์ต่อต้านเชื้อไวรัสและแบคทีเรีย



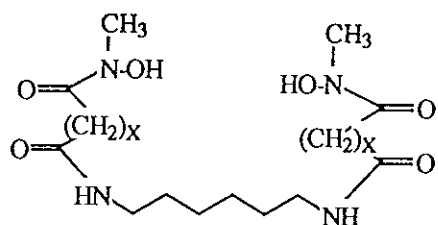
ต่อมาในปี ค.ศ. 1982 J.W. Blunt และคณะ¹⁹ ได้ทำการสังเคราะห์สารประกอบ (87), (88) และ (89) โดยใช้ BOC เป็นหมู่ protect สำหรับ primary amine ดังแสดงในแผนภาพที่ 25



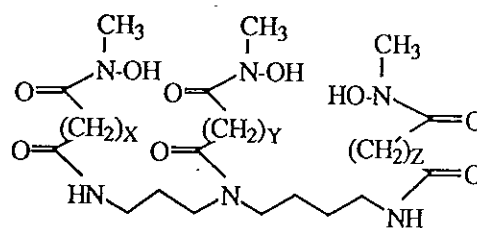


แผนภาพที่ 25 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ Acarnidine (87), (88) และ (89)

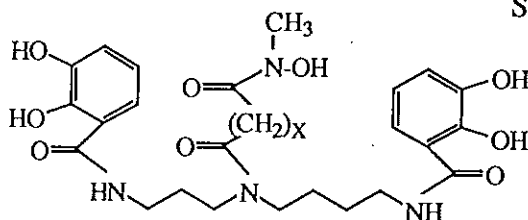
ในปี ค.ศ. 1989 M.J. Miller และคณะ⁸⁰ ได้รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบ spermidine(10) ที่คล้ายกับ siderophores คือ hexamate(117) spermaxatins(118) และ spermaxatols(119)



(117)
Hexamate (X = 1, 2, 3)

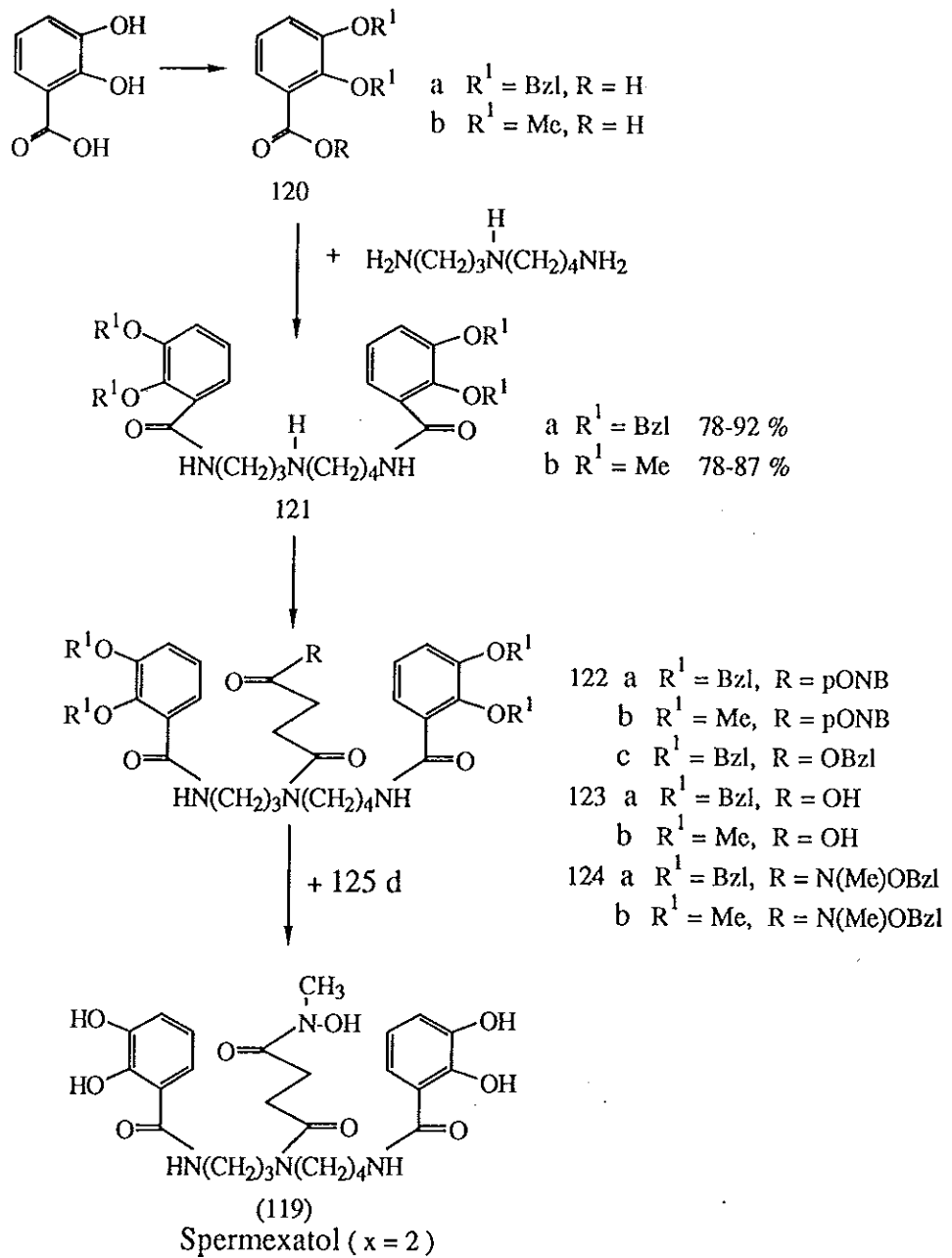


(118)
Spermaxatin (x, y, z)
x, y, z = 1, 2 or 3



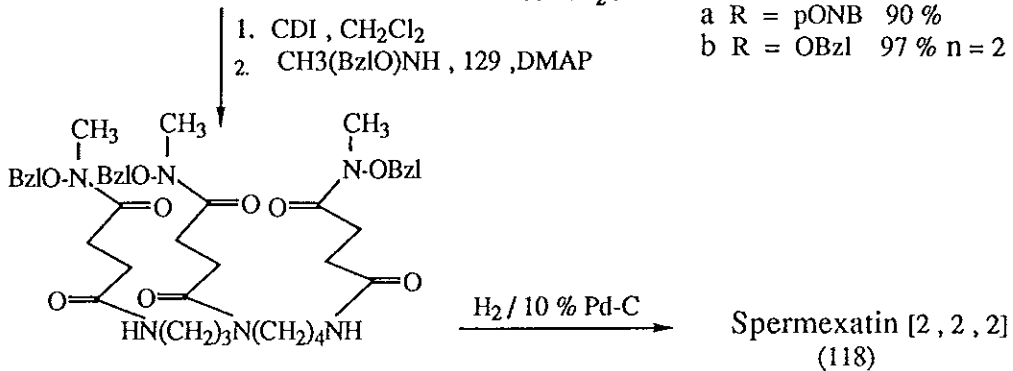
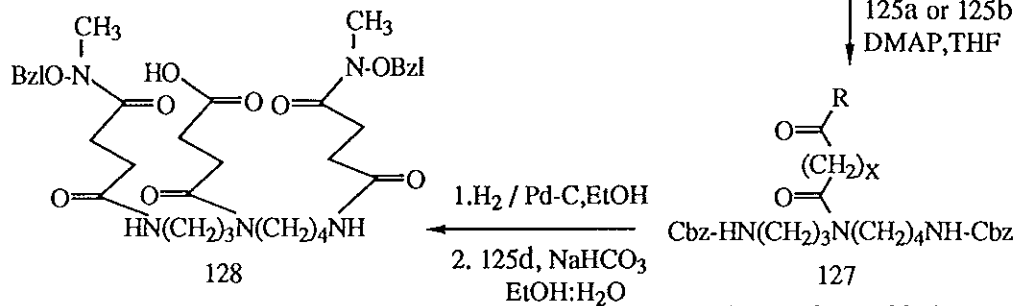
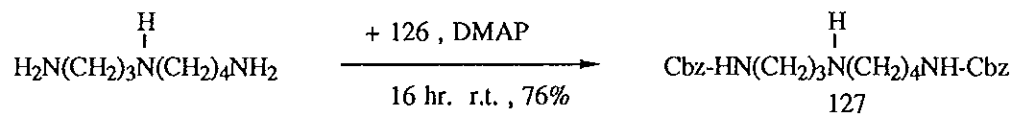
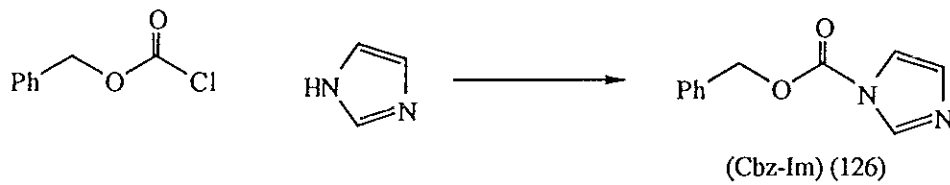
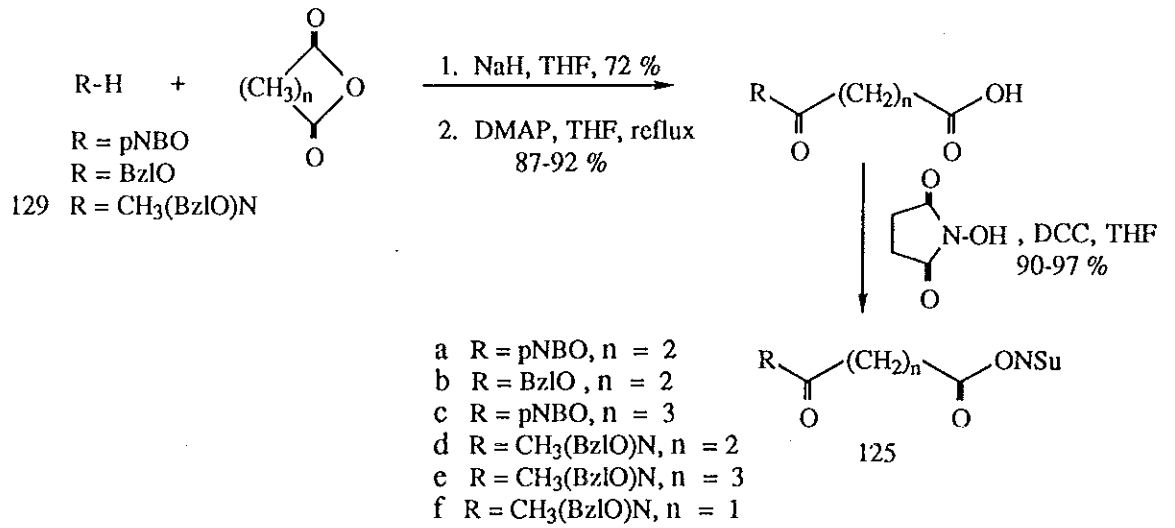
(119)
Spermaxatol (x)

ในการสังเคราะห์สารประกอบ spermaxatol(119) ได้เริ่มจาก spermidine(10) ทำปฏิกิริยากับสารประกอบ acid (120, a, b) โดยมี N,N'-carbonyldiimidazole(CDI) จะได้สารประกอบ diacylated spermidine ดังแผนภาพที่ 36



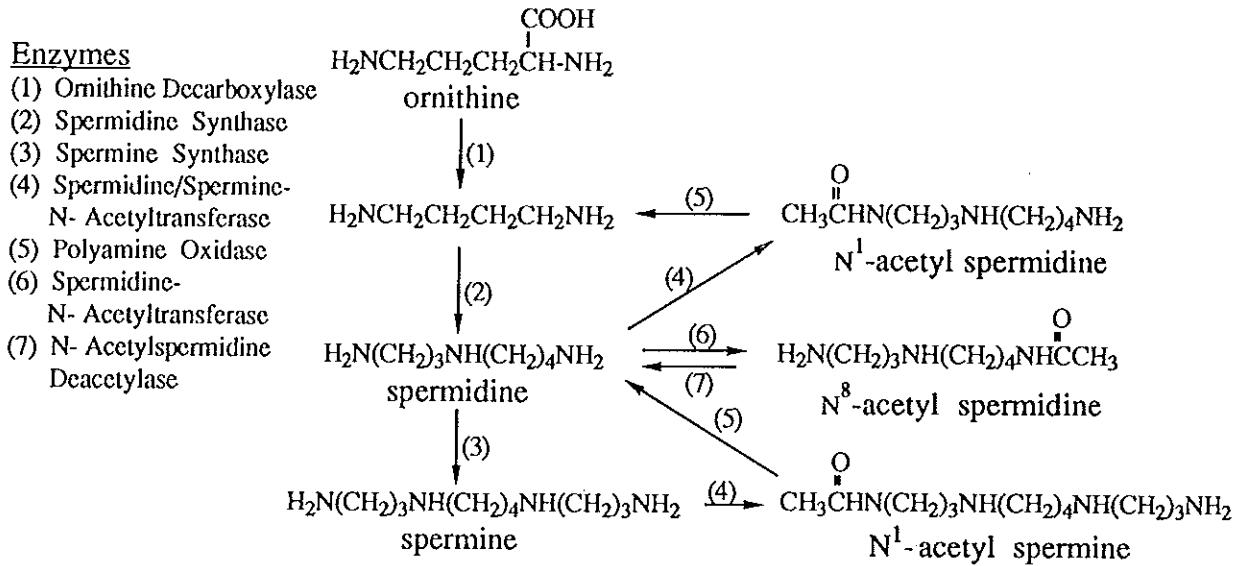
แผนภาพที่ 36 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ Spermexatol (119)

สำหรับการสังเคราะห์สารประกอบ spermexatin(118) ได้ใช้ carboben-zoxyimidazole (Cbz-Im) (126) เป็นรีเอเจนต์ในการเลือก protect สำหรับหมู่อะมิโนที่เป็น primary amine โดยมี DMAP เป็น catalyst ดังแสดงในแผนภาพที่ 37



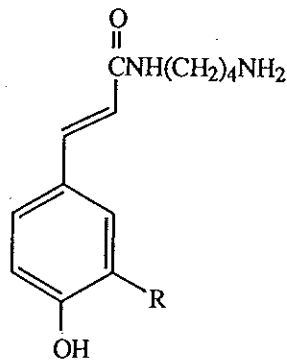
แผนภาพที่ 37 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ Spermexatin (118)

นอกจากนี้ ได้มีรายงานของสารประกอบพวกโพลีเอมีนที่เกี่ยวข้องกับการดอะมิโน ornithine⁽³⁰⁾ ในการสังเคราะห์หลักของ spermidines ดังแผนภาพที่ 38



แผนภาพที่ 38 Metabolic pathway for the polyamine in mammals

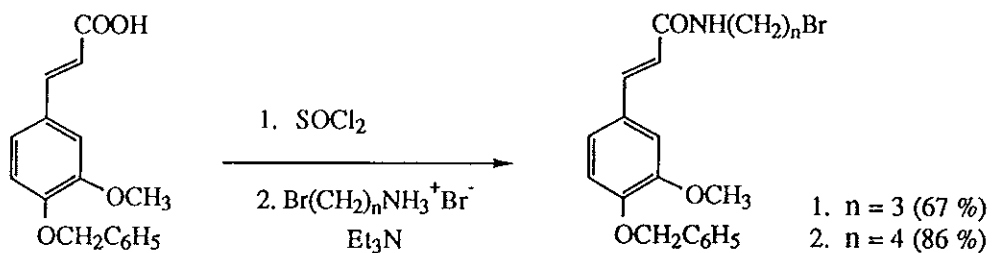
ต่อมา F. Ramiandrasoa⁷⁴ ได้ทำการสังเคราะห์สารประกอบ mono acylated diamine ขึ้น เช่น

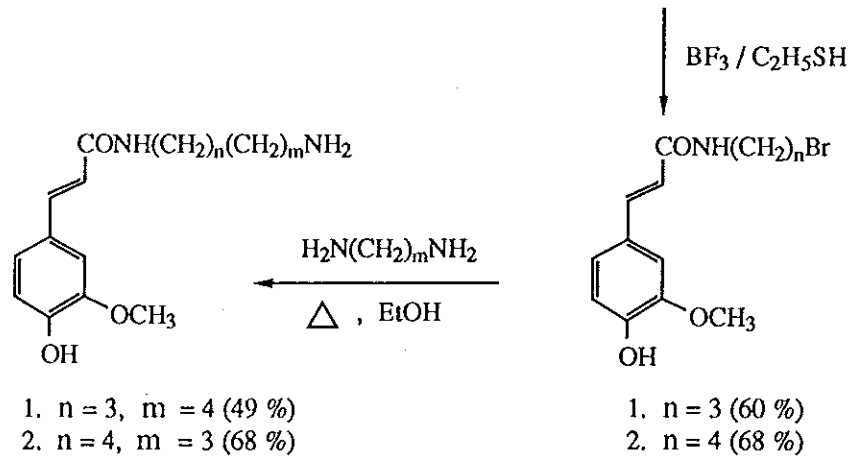


1. R = H, N-*p*-coumarulputrescine

2. R = OCH₃, N-ferulylputrescine

และยังได้สังเคราะห์สารประกอบ N¹ และ N⁸-ferulyl spermidine ดังแสดงในแผนภาพที่ 39



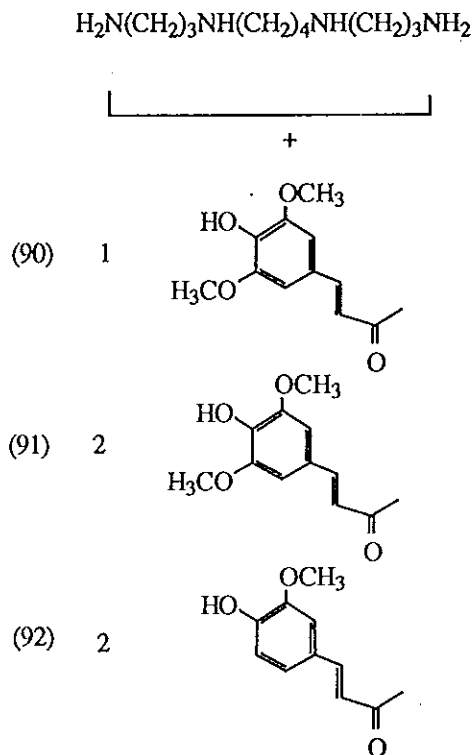


แผนภาพที่ 39 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ N^1 และ N^8 - ferulylspermidine

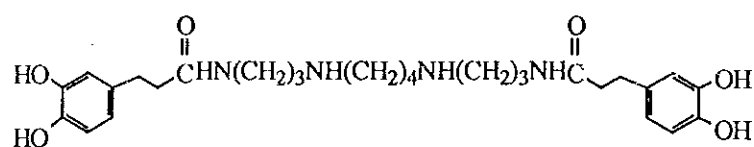
Spermine Type

1. อนุพันธ์ของ Simple spermine

สารประกอบที่เป็นอนุพันธ์ของ spermine(17) ที่มีโครงสร้างที่ไม่ซับซ้อนเช่น sinapolyspermine(90), disinapolyspermine(91) และ diferuloyl spermine (92) การหาสูตรโครงสร้างทำได้โดยการวิเคราะห์ผลที่ได้จากการทำ hydrolysis แล้วใช้วิธีทาง chromatography⁶⁰

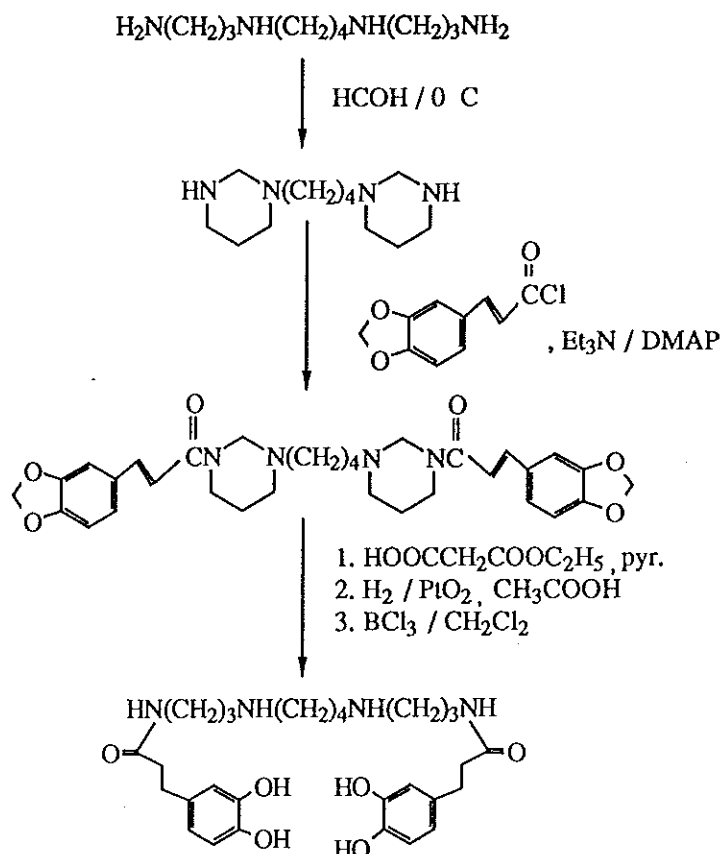


ในปี ค.ศ. 1980 Hikino และคณะ³⁹ ได้สกัดสารประกอบที่เป็นอนุพันธ์ของ spermine ที่สำคัญตัวหนึ่งจากต้น "Jikoppi" ในส่วนของเปลือกรากของ *Lycium chinense* (solanaceae) ซึ่งสารประกอบตัวนี้มีฤทธิ์ในทางต่อต้านความดันโลหิต (antihypertensive) และยังมีรายงานว่า มีฤทธิ์ในการลดน้ำตาลในเลือด (hyoglycemic), ลดไข้ (antipyretic) และรักษาโรคกระเพาะ (anti-stress ulcer) ในสัตว์ทดลองด้วย^{79, 100, 101}



Kukoamine A (93)

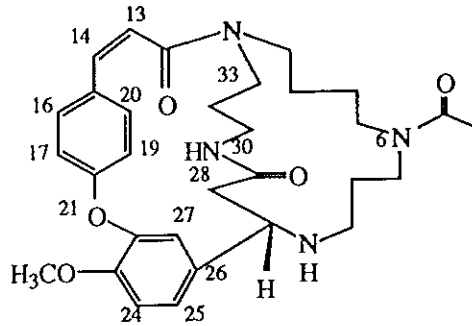
ซึ่งในปี ค.ศ. 1981 K.Chantrapomma และ B. Ganem²⁵ ได้ทำการสังเคราะห์สารประกอบ kukoamine A (93) ได้สำเร็จเป็นครั้งแรก โดยใช้วิธีการที่ปรับปรุงจาก selective alkylating spermidine^{23, 24, 61} และนำมาใช้กับ spermine ในการสังเคราะห์ kukoamine A (93) ดังแสดงในแผนภาพที่ 26



แผนภาพที่ 26 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ Kukoamine A (93)

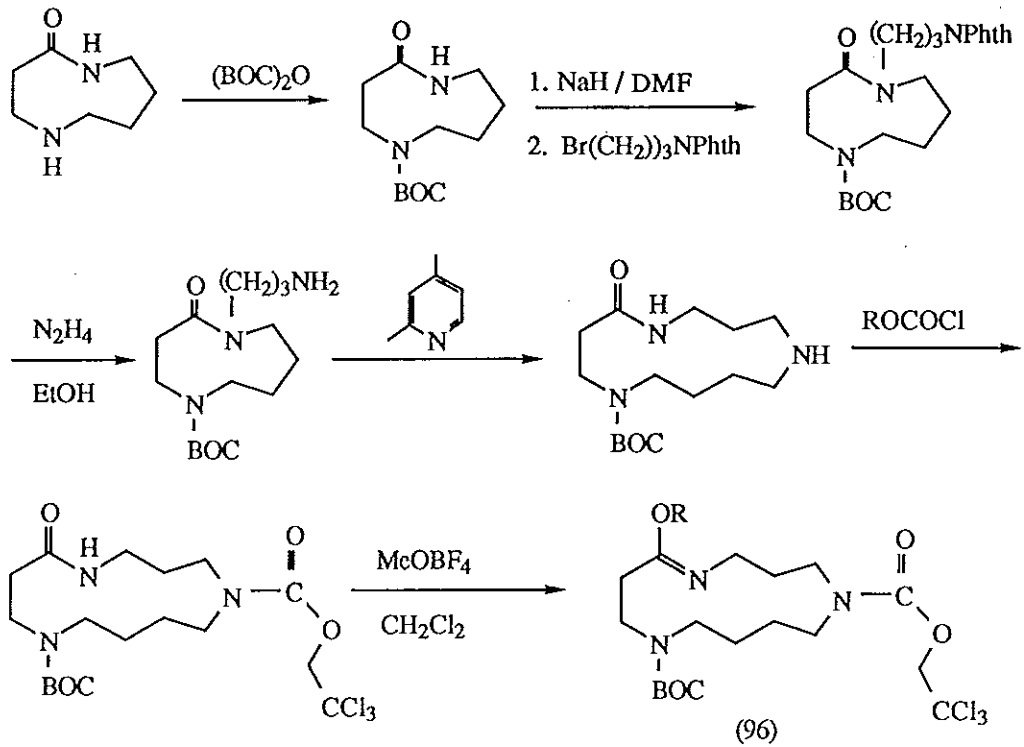
2. Chaenorphine

สารประกอบ chaenorphine(94)⁹⁶ ได้แยกออกมาจาก *Chaenorrhinum* species (Scrophulariaceae) ซึ่งกลั่นโดยต้นมีโครงสร้างหลักเป็น spermine⁴⁵

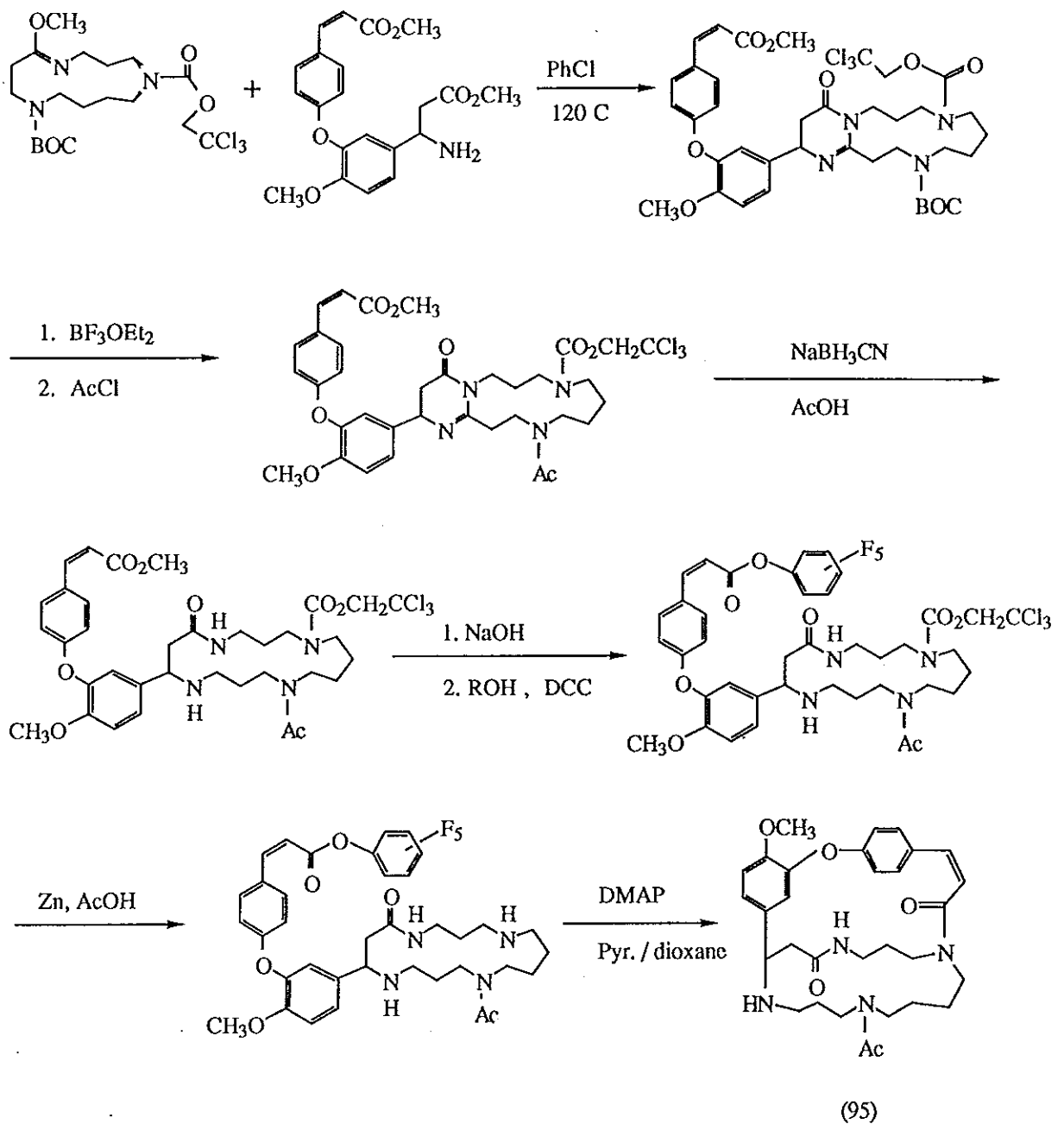


Chaenorphine (94)

ซึ่ง H.H. Wassermann และคณะ⁹⁵ ได้สังเคราะห์สารประกอบ(+)-chaenorphine (95) ดังแสดงในแผนภาพที่ 27 โดยเริ่มต้นจากสารประกอบ (96)



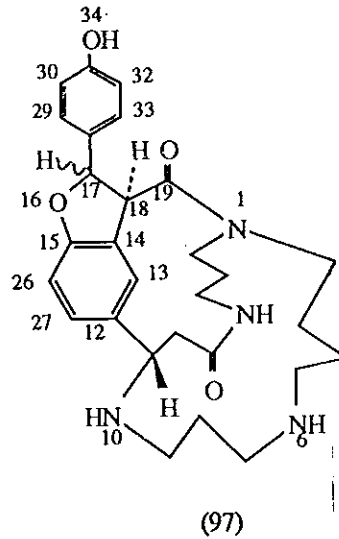
แผนภาพที่ 28 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ 96



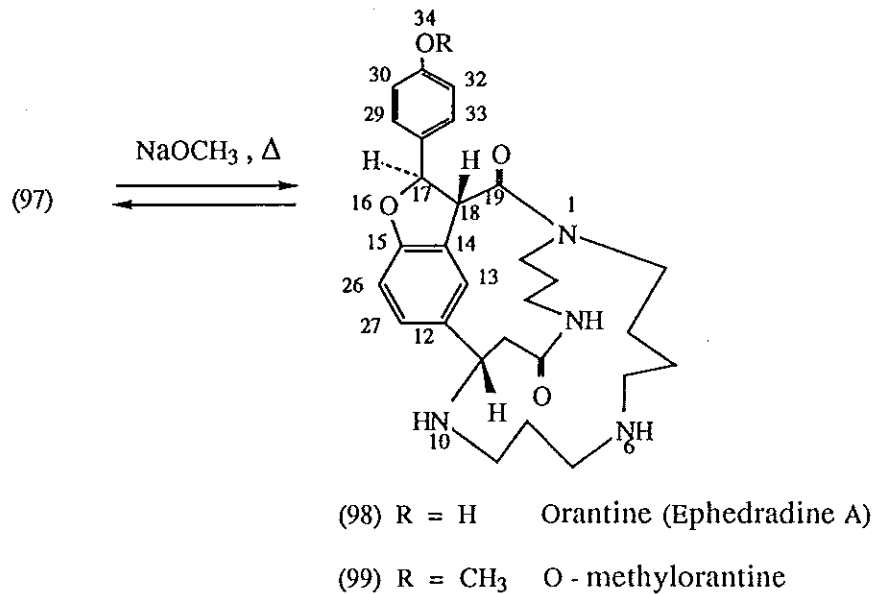
แผนภาพที่ 27 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ (±) - Chaenorhine (95)

3. Aphelandrine, Orantine, O-methylorantine และ ephedradines A, B, C และ D

Aphelandrine (97) เป็นอัลคาลอยด์ที่พบใน *Aphelandra* species ภาควา
สูตรโครงสร้างโดยใช้ปฏิกิริยาทางเคมีและการวิเคราะห์ทาง spectroscopy^{27, 28}

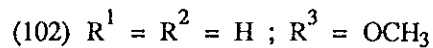
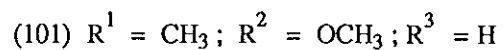
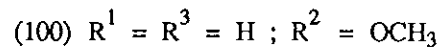
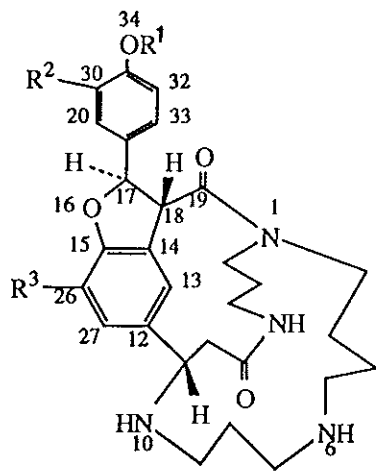


เมื่อนำเอาสารประกอบ aphelandrine (97) มาทำปฏิกิริยากับเบส เช่น $\text{NaOCH}_3 / \text{CH}_3\text{OH}$, 110°C , 1hr จะทำให้เกิด isomerization ได้สารประกอบ orantine (ephedradine A) (98)²⁸ ดังแสดงในแผนภาพที่ 29



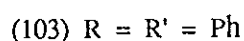
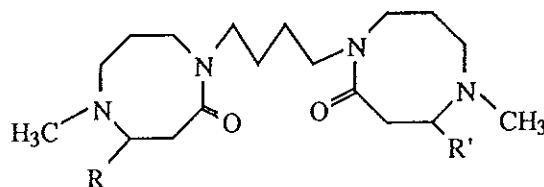
แผนภาพที่ 29 แสดงปฏิกิริยา equilibrium ของสารประกอบ (97)

Orantine (ephedradine A) (98) เป็นสารประกอบที่แยกได้จากส่วนของ aerial ของ Ephedra⁸⁹ ส่วน O-methyl orantine (99) เป็นสารประกอบที่แยกได้จาก *Aphelandra* และ *Chaenorhium* Species^{20,21} สำหรับสารประกอบอัลคาลอยด์ ephedradine B (100) ได้แยกจากส่วนรากของพืช Ephedra และทำการหาสูตรโครงสร้างรวมทั้ง configuration โดยการวิเคราะห์จาก spectroscopy นอกจากนี้ยังพบ ephedradine C (101) และ ephedradine D (102) อีกด้วย



4. Homalines

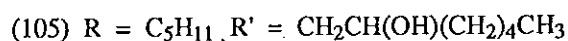
สารประกอบ Homaline (103) เป็นอัลคาลอยด์หลักที่พบในส่วนใบของ *Homalium pronyense*^{68-70,72} จากการวิเคราะห์พบว่าสารนี้ประกอบด้วย spermine และ cinnamic acid 2 โมเลกุล นอกจากนี้อัลคาลอยด์อื่นๆที่พบเป็นส่วนน้อยคือ hopromine (104), hoprominol (105), และ hopromalinol (106) ส่วนการหา absolute configuration⁷¹ โดยการใช้ปฏิกิริยาเคมีและการเปรียบเทียบกับสารสังเคราะห์



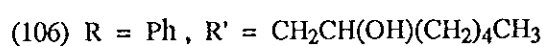
Homaline (config. s,s)



Hopromine

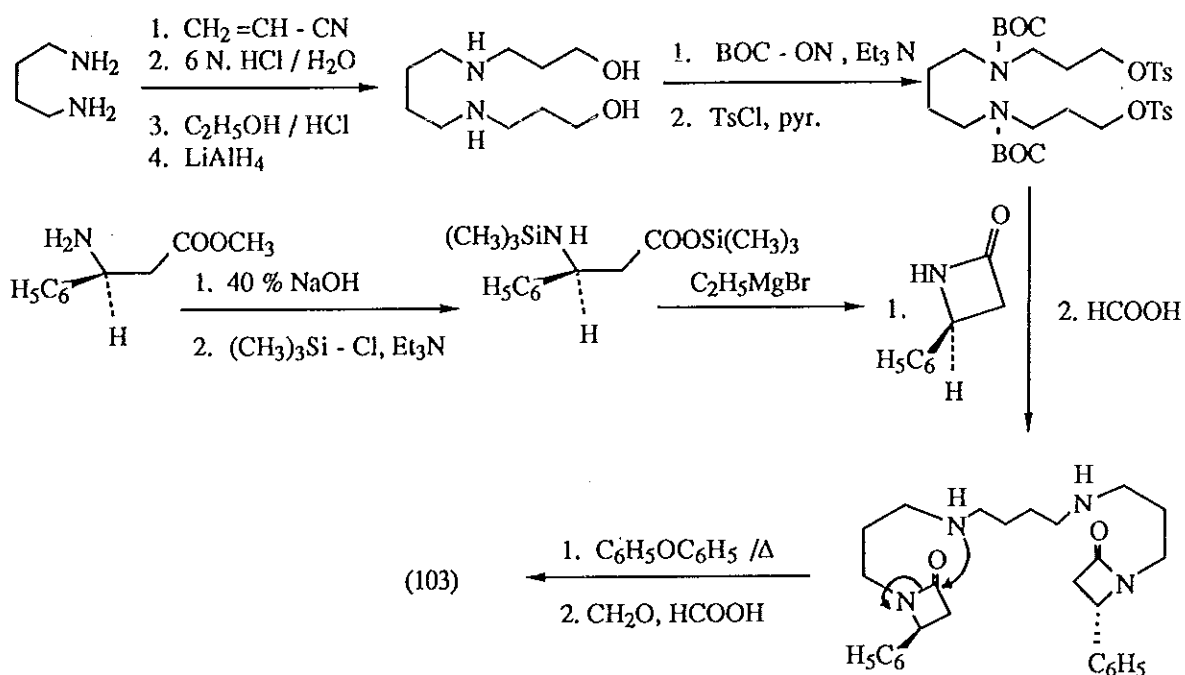


Hoprominol



Hopromalinol

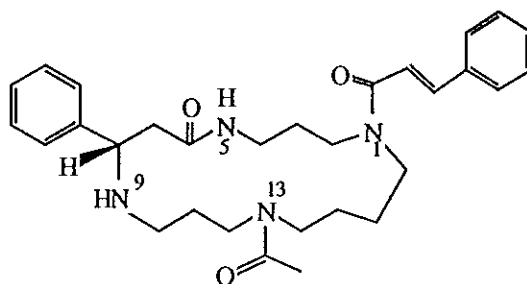
วิธีการสังเคราะห์สารประกอบ (-)-homaline (103)⁹⁴ แสดงในแผนภาพที่ 30 ซึ่งมี key step ของการสังเคราะห์คือปฏิกิริยา intramolecular transamidation ซึ่งจะทำให้ β -Lactam เปลี่ยนไปเป็น 8-membered amino lactam และการ protect หมู่ amino ด้วยหมู่ BOC



แผนภาพที่ 30 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ (-) - homaline (103)

5. Verbascenine

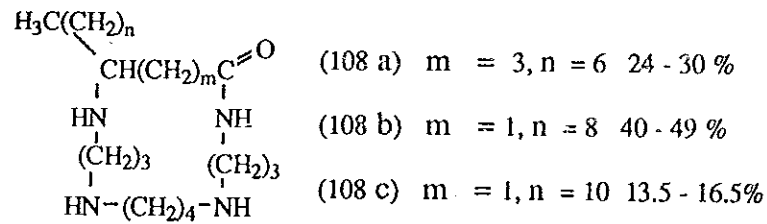
สารประกอบ verbascenine (107) เป็นอัลคาลอยด์ที่ค้นพบได้มาจากส่วนของ aerial ของ *Verbascum* species⁸¹



Verbascenine (107)

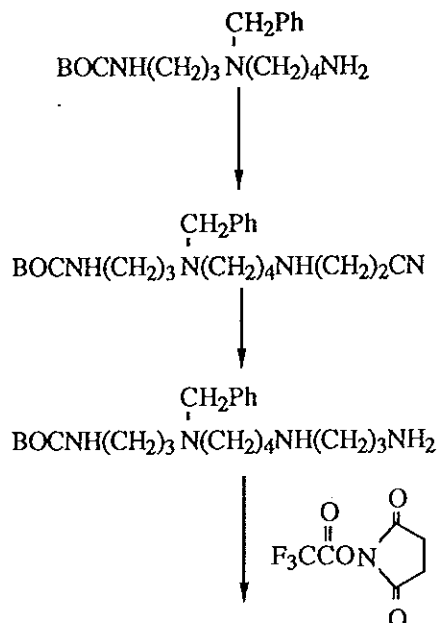
6. Pithecolobines

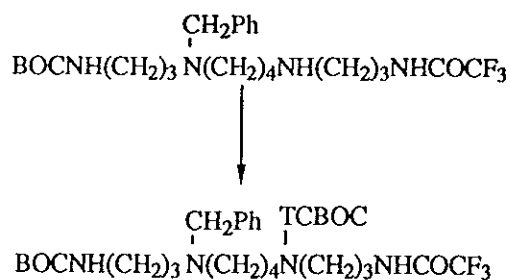
Pithecolobine เป็นสารประกอบอัลคาลอยด์ที่แยกได้มาจาก *Samanea Saman* (*Pithecolobium Saman*)⁹⁷ โดยออกมาในรูปของของผสมที่ไม่สามารถแยกออกจากกันได้ มีสูตรโครงสร้างทั่วไปดังนี้



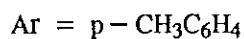
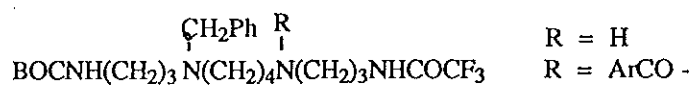
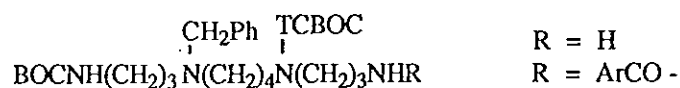
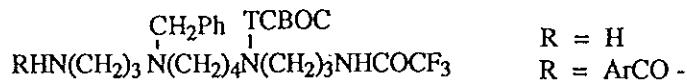
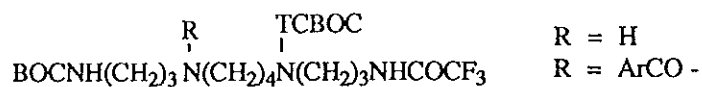
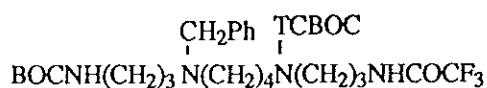
จะเห็นว่าการสังเคราะห์สารประกอบโพลีเอมีนที่กล่าวมาข้างต้น ได้นำเอาหมู่ protect หลายชนิด เช่น tert-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl, benzyl, trifluoroacetyl, phthaloyl และ cyano มาใช้ในการสังเคราะห์เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ โดยนักเคมีหลายกลุ่มพยายามศึกษาสารประกอบที่เป็น protecting group ที่มี selectivity สูง และไม่ผลข้างเคียงต่อส่วนอื่นๆของสารที่มีอยู่

R.J. Bergeron และ J.S. McManis¹⁶ ก็ได้สังเคราะห์สารประกอบ tetra-protect spermine ดังแสดงในแผนภาพที่ 31 รวมทั้งแสดงการ deprotect และเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชันของ spermine ดังแสดงในแผนภาพที่ 32 ได้ตามต้องการ



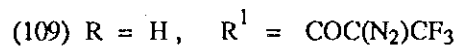
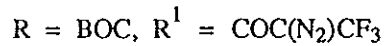
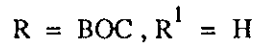
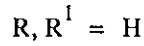
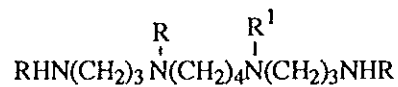


แผนภาพที่ 31 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ Tetraprotected spermine

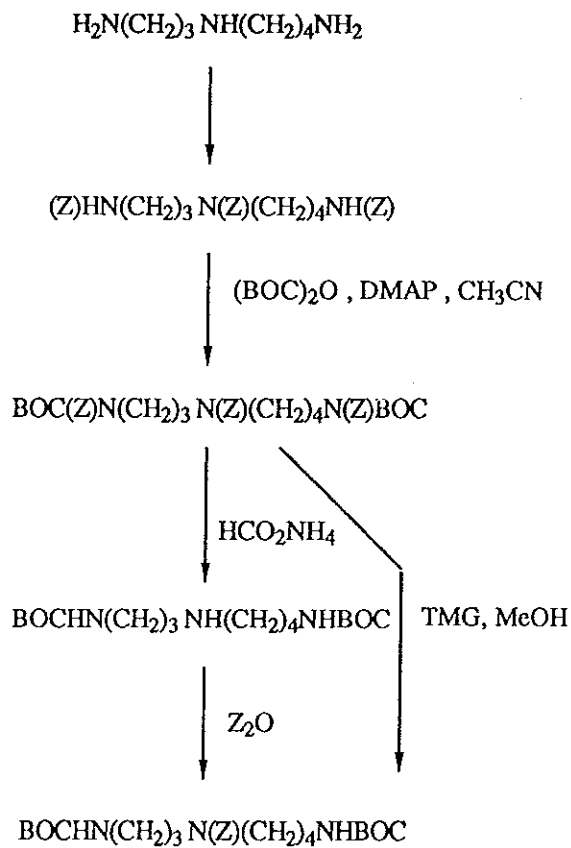


แผนภาพที่ 32 แสดงการ deprotected และ Refunctionalization
ของ spermine

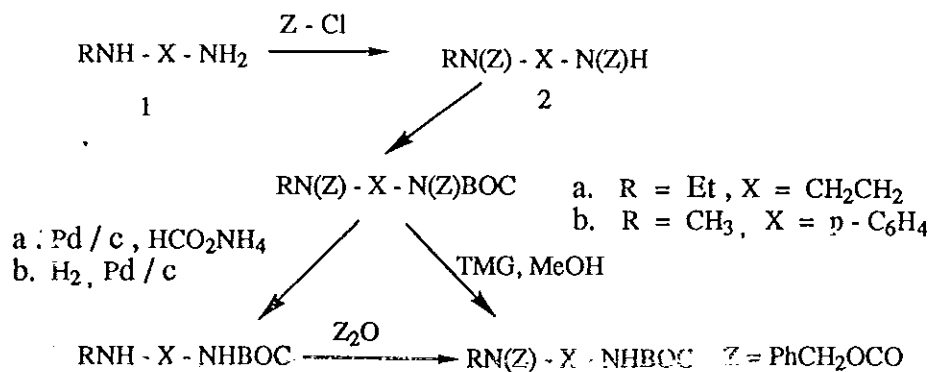
นอกจากนี้ S.Nagarajan และ B.Ganem⁶⁴ ได้แสดงการใช้ BOC อย่างมีประสิทธิภาพโดยการสังเคราะห์สารประกอบ tri-BOC protected spermine เพื่อนำไปสังเคราะห์สารประกอบ spermine photoaffinity labeling (109)



U. Ragnarson และคณะ⁶ ได้สังเคราะห์สารประกอบที่มี protecting groups สองชนิดซ้อนอยู่บนไนโตรเจนตำแหน่งเดียวกัน เพื่อเลือกแทนที่หมู่ต่างๆลงบนตำแหน่งไนโตรเจนตามที่ต้องการ ดังแสดงในแผนภาพที่ 33 และ 34

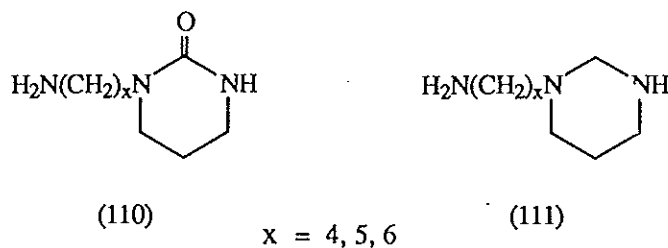


แผนภาพที่ 33 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ protected BOC

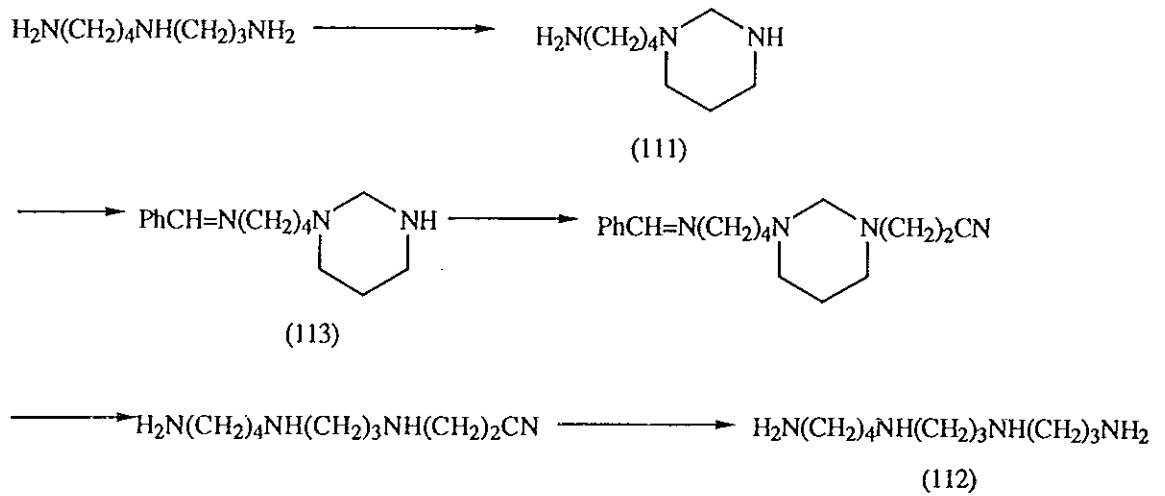


แผนภาพที่ 34 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ protected BOC

นอกจากการใช้ สารประกอบที่เป็น protecting group มา protect บนตำแหน่งไนโตรเจนแล้ว B. Ganem และคณะ^{25,61} ยังได้ใช้วิธี protect บนตำแหน่งไนโตรเจนของสารประกอบบางชนิด โดยการเตรียมให้อยู่ในรูปของ cyclic urea (110) และ hexahydropyrimidine (111)

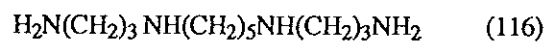
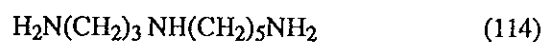


K.Chantrapomma และคณะ²³ ได้สังเคราะห์สารประกอบ thermospermine (112) ซึ่งมีโครงสร้างที่คล้ายคลึงกับ spermine (17) ได้แยกออกมาจาก *Thermus thermophilus*⁶⁶ โดยเริ่มตัดจาก spermidine (10) เตรียมให้อยู่ในรูปของ hexahydropyrimidine (111) ด้วย formaldehyde แล้ว protect ตำแหน่ง primary amine ที่เหลือด้วย benzaldehyde ได้สารประกอบ imine (113) ดังแสดงในแผนภาพที่ 35



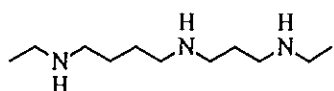
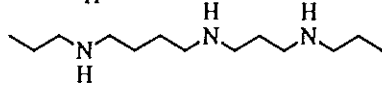
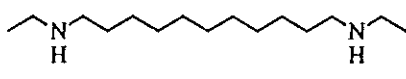
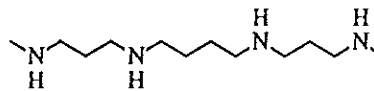
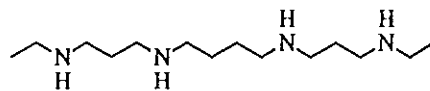
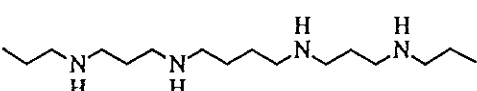
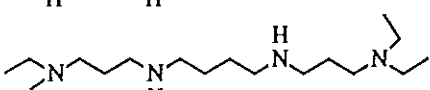
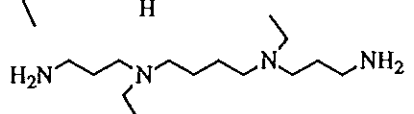
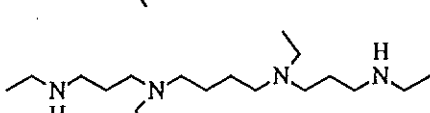
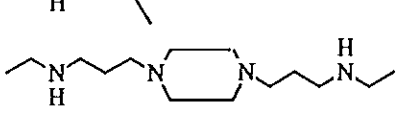
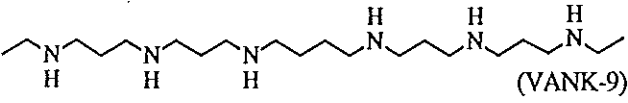
แผนภาพที่ 35 แสดงการสังเคราะห์สารประกอบ Thermospermine (112)

นอกจากนี้ยังมีรายงานการตรวจสอบสารประกอบพวก โพลีเอมีน โดย K. Haman⁴⁷ ได้พบ N-3-amino-propylcadaverine (114) aminopentyl norspermidine (115) และ N,N-bis-(3-aminopropyl)-cadaverine (116) จาก halophilic eubacterium *H. acetoinfaciens* และยังพบ N-3-aminopropylcadaverine (114) จาก species *H. agglomeratus* และ *H. nondenitrificans* อีกด้วย



R.J. Bergeron และคณะ¹⁷ ได้สังเคราะห์สารประกอบโพลีเอมีนที่มีหมู่ ethyl แทนที่อยู่ที่ตำแหน่งของไฮโดรเจน สารประกอบที่สังเคราะห์ขึ้นแสดงผลในการยับยั้งเซลล์มะเร็งเม็ดเลือด (L1210 leukemia cell) ดังแสดงไว้ในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงสารประกอบโพลีเอมีนที่สังเคราะห์และผลการยับยั้งเซลล์มะเร็งเม็ดเลือด (L1210 Cells)

IC ₅₀ for Cultured L1210 Cells (μM) at		48 hr.	96 hr.
	(BESPD)	61 % CG @ 30 μM	10
	(BPSPD)	88% CG @ 30 μM	83 % CG @ 30 μM
	(DEDAD-1)	cytotoxic > 25 μM	cytotoxic > 25 μM
	(DMSPM-2)	no inhibition @ <12.5 μM 60 % CG @ 100 μM	no inhibition <12.5 μM 0.75
	(DESPM-3)	10 μM	0.1
	(DPSPM-4H)	3 μM	0.2
	(TESPM-5H)	80 % CG @ 50 μM	5
	(IDESPM-6)	no inhibition @ 25 μM	no inhibition @ 25 μM
	(NTESPM-7)	100 μM	3
	(DEPP-S)	no inhibition @ 50 μM	no inhibition @ 50 μM
	(VANK-9)	50 μM	0.5 μM

ต่อมา R.J. Bergeron และคณะ¹⁸ ได้สังเคราะห์สารประกอบ N¹,N¹¹-diethyl norspermidine (DENSPM), N¹,N¹²-diethyl spermine (DESPM) และ N¹,N¹⁴-diethyl homospermine (DEHSPM) และได้ศึกษาเปรียบเทียบการยับยั้งเซลล์มะเร็งเม็ดเลือด (leukemia cells) พบว่า DEHSPM > DESPM > DENSPM ที่เวลา 96 hr มีค่า IC₅₀ เป็น 0.06, 0.18 และ 1.3 μM ตามลำดับ

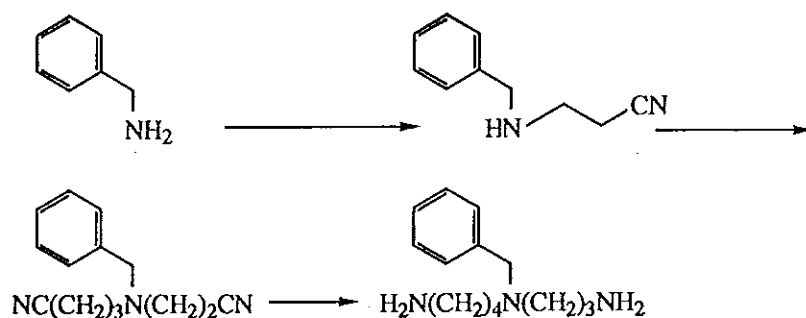
จากรายงานการศึกษาต้นตอของสารประกอบโพลีเอมีน ที่ได้กล่าวมาจะเห็นว่าสารประกอบโพลีเอมีนที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติส่วนใหญ่จะมีฤทธิ์ทางด้านเภสัชวิทยา จึงได้มีการพยายามศึกษาหาแนวทางที่จะสังเคราะห์สารประกอบเหล่านี้ขึ้น รวมทั้งอนุพันธ์ต่างๆด้วย ซึ่งในการสังเคราะห์ได้ใช้ protecting group ชนิดต่างๆ เช่น $(\text{BOC})_2\text{O}$, BOC-ON, benzyl เป็นต้น มาใช้เพื่อที่จะสามารถสังเคราะห์สารประกอบโพลีเอมีนเหล่านี้ให้ได้ในปริมาณผลิตผลที่สูง ในการทำวิจัยนี้ ได้ศึกษาแนวทางการสังเคราะห์สารประกอบโพลีเอมีนบางตัว เพื่อที่จะนำไปทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ซึ่งอาจจะเป็นประโยชน์ทางด้านเภสัชต่อไป

ผลการทดลองและบทวิจารณ์

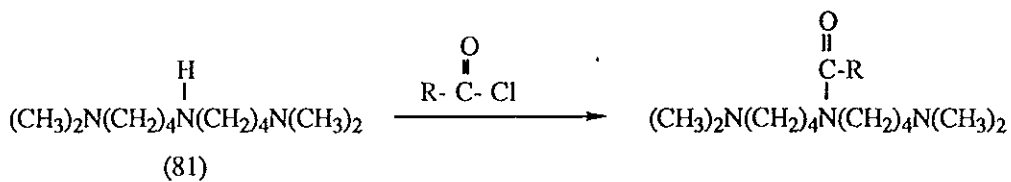
1. การสังเคราะห์ Solamine (81), Solapalmitine (82), Solapalmitenine (83), Solacaproine (84) และ Solaurethine (85)

สารประกอบพวก solamine, solapalmitine, solapalmitenine, solacaproine และ solaurethine สกัดได้จากพืชตระกูล Solanaceae จากการวิเคราะห์สูตรโครงสร้างของอัลคาลอยด์ทั้ง 5 ตัวนี้พบว่า มี homospermidine (80) ที่สัมพันธ์ เป็นโครงสร้างหลักและเป็นสารประกอบพวก bisdimethylamino group โดยที่ไนโตรเจนตรงกลางอยู่ในรูปของเอไมด์ จากการทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาพบว่า solapalmitine และ solapalmitenine มีฤทธิ์ต้านการเกิดเนื้องอก (antitumor)^{55,56} จึงเป็นประโยชน์อย่างยิ่งที่จะนำเอาสารประกอบที่สกัดได้จากพืชตระกูล Solanaceae มาศึกษาและปรับปรุงเพื่อมาใช้ในทางการแพทย์ต่อไป

การที่โครงสร้างของสารประกอบอัลคาลอยด์ทั้ง 5 ชนิดมีหมู่เอไมลแทนที่ไฮโดรเจนที่ไนโตรเจนตำแหน่งที่ 1 และ 9 และไนโตรเจนตำแหน่งที่ 5 อยู่ในรูปของเอไมด์ จะขึ้นแนวทางการสังเคราะห์จำเป็นต้อง protect ไนโตรเจนตำแหน่งที่ 5 ไว้ และจากรายงานการสังเคราะห์สารประกอบพวกโพลีเอมีนการ protect ไนโตรเจนตำแหน่งตรงกลาง ส่วนใหญ่จะทำให้อยู่ในรูปของสารประกอบ hexahydropyrimidine แต่เนื่องจากสารประกอบเหล่านี้มี homospermidine เป็นโครงสร้างหลักซึ่งมีจำนวนคาร์บอน 4 อะตอม จึงเป็นการยากมากที่จะทำให้อยู่ในรูปของวงแหวน จากการรายงานการสังเคราะห์สารประกอบพวกโพลีเอมีนโดย R.J. Bergeron และคณะ^{7,8} ได้ใช้หมู่เบนซิล เป็นหมู่ protect ไนโตรเจนตำแหน่งที่ 4 ของ spermidine (แผนภาพที่ 4)



เมื่อพิจารณาโครงสร้างของสารประกอบ solamine ไนโตรเจนตำแหน่งกลางซึ่งว่างที่จะนำหมู่อื่นๆ เข้าได้อีก ดังนั้นถ้าทำปฏิกิริยา acylation ของสารประกอบ solamine ด้วย palmitoyl chloride, *trans*-2-hexadecenoyl chloride, caproyl chloride และ ethyl chloroformate จะได้สารประกอบ (82), (83), (84) และ (85) ตามลำดับ ตามต้องการ (แผนภาพที่ 41)



Solamine

(82) R = -(CH₂)₁₄CH₃

Solapalmitine

(83) R = -CH=CH(CH₂)₁₂CH₃

Solapalmitenine

(84) R = -(CH₂)₄CH₃

Solacaproine

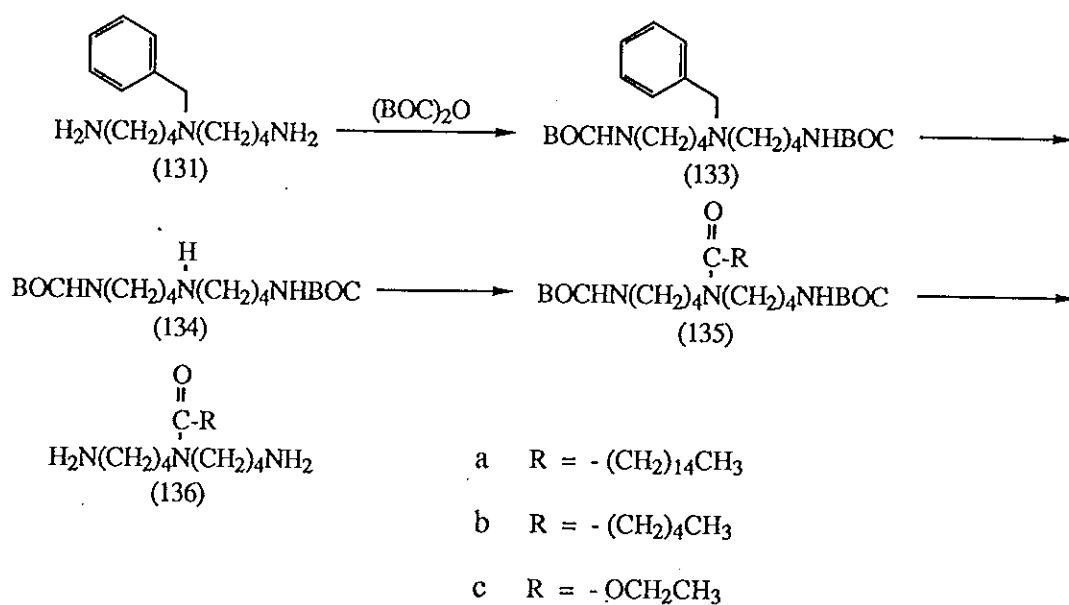
(85) R = -OCH₂CH₃

Solaurethine

แผนภาพที่ 41 แสดงแนวทางการสังเคราะห์สารประกอบ Solapalmitine (82), Solapalmitenine (83), Solacaproine (84) และ Solaurethine (85)

จากรายงานการสังเคราะห์สารประกอบโพลีเอมีนเชิงอนไซของปฏิกิริยา acylation ส่วนมากจะใช้ไตรเอธิลเอมีน (Et₃N) เป็นเบส ที่มี THF เป็นตัวทำละลาย ทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียสถึงอุณหภูมิห้อง ซึ่งเมื่อนำเออนไซดังกล่าวมาใช้เป็นปฏิกิริยา acylation ของสารประกอบ solamine (81) พบว่าเปอร์เซ็นต์ผลผลิตที่ได้ต่ำ ทั้งนี้เพราะสารประกอบ solamine เป็นสารประกอบที่ค่อนข้างมีความเป็นขี้ผึ้ง จึงละลายในตัวทำละลายได้ไม่ค่อยดี ทำให้เกิดปฏิกิริยาไม่สมบูรณ์ แต่เมื่อมาใช้เออนไซปฏิกิริยาที่มีไพริดีน (pyridine) เป็นเบสและเป็นตัวทำละลาย ก็จะได้ผลผลิตในปริมาณที่ต่ำเช่นเดียวกัน ทั้งนี้เนื่องจากสารประกอบ solamine ละลายในไพริดีนได้น้อยและยังกำจัดไพริดีนออกได้ยาก อย่างไรก็ตาม เออนไซปฏิกิริยา acylation ของสารประกอบ solamine พบว่าวิธีที่ดีที่สุดคือปฏิกิริยา schotten-Baumann โดยการใส่โซเดียมคาร์บอเนตเป็นเบส และใช้คลอโรฟอร์มกับน้ำเป็นตัวทำละลายจะได้สารประกอบ (82), (83), (84) และ (85) ในเปอร์เซ็นต์ผลผลิตเป็นที่น่าพอใจ (80-85%)

นอกจากนี้เมื่อพิจารณาโครงสร้างของสารประกอบ (82), (83), (84) และ (85) เราสามารถที่จะสังเคราะห์อนุพันธ์ต่างๆของสารประกอบเหล่านี้ได้อีก โดยให้ไนโตรเจนตำแหน่งที่ 1 และ 9 อยู่ในรูปของหมู่เอมิโน ($-\text{NH}_2$) การสังเคราะห์เริ่มจากสารประกอบ (131) และก่อนที่จะ deprotect หมู่เบซิลออกจะต้อง protect ไนโตรเจนที่ตำแหน่ง 1 และ 9 ก่อนจากรายงานการใช้ protecting group ของสารประกอบพวกโพลีเอมีน มีด้วยกันหลายสารประกอบ เช่น BOC-ON, $(\text{BOC})_2\text{O}$ และ TCBOC-Cl เป็นต้น แต่ในที่นี้เลือกใช้ $(\text{BOC})_2\text{O}$ เป็นรีเอเจนต์ในการ protect ไนโตรเจนที่ตำแหน่ง 1 และ 9 เนื่องจากในการ protect ไม่ต้องการเลือก protect ที่ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่ง ผลผลิตที่ได้จะมีเปอร์เซ็นต์สูง (95%) ซึ่งแนวทางการสังเคราะห์ได้แสดงดังแผนภาพที่ 42



แผนภาพที่ 42 แสดงแนวทางการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบ Solapalmitine (136a),

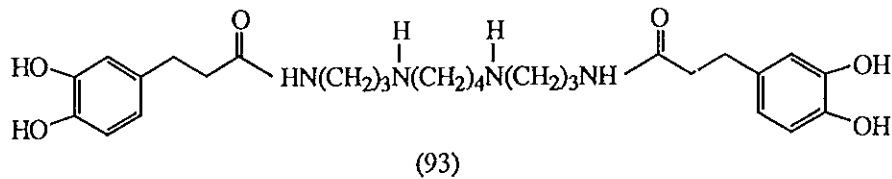
Solacaproine (136b) และ Solaurethine (136c)

จากแนวทางการสังเคราะห์สารประกอบ ที่ได้จากพืชตระกูล Solanaceae และอนุพันธ์ต่างๆที่ได้กล่าวมาข้างต้น จะเห็นได้ว่าจะมีผลผลิตที่ต้องการในเปอร์เซ็นต์ที่สูงพอสมควร (45-50% overall yield) ซึ่งนับว่าสูงมากเมื่อเทียบกับปริมาณที่สกัดได้จากพืชในธรรมชาติ และยังมีปริมาณมากเพียงพอที่จะนำไปทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อไปได้ด้วย

2. การสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบ Kukoamine A.

Kukoamine A. (93) เป็นสารประกอบที่สกัดได้จากพืชตระกูล Solanaceae 39 มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในการลดความดันโลหิต (antihypertensive) จึงเป็นสารประกอบที่น่าสนใจอย่างยิ่งที่จะนำเอาสารประกอบนี้มาศึกษาและปรับปรุงเพื่อที่จะนำไปใช้ในทางการแพทย์ ซึ่ง K.Chantrapromma และคณะ⁷¹ ได้ทำการสังเคราะห์ขั้นสำเร็จเป็นครั้งแรก นอกจากนี้ อุดลย์ เกียงจรรยา² ยังได้ศึกษาแนวทางการสังเคราะห์สารประกอบนี้รวมทั้งอนุพันธ์ต่างๆ ขึ้นมาเพื่อที่จะศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

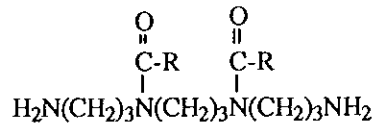
จากการวิเคราะห์โครงสร้างของสารประกอบ kukoamine A. (93) พบว่ามี spermine (17) เป็นโครงสร้างหลักโดยที่ไนโตรเจนตำแหน่งที่ 1 และ 12 อยู่ในรูปของ เอไมด์ (ดังรูป)



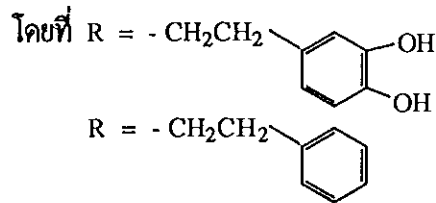
KUKOAMINE A.

แต่ถ้าหากสามารถสังเคราะห์ให้ไนโตรเจนตำแหน่งอื่นๆของ spermine(17) อยู่ในรูปของเอไมด์ที่ต่างกัน ได้ ก็จะทำให้มีอนุพันธ์ของ spermine (17) ขึ้นอีกเป็นจำนวนมากจึงทำให้มีความคิดว่าสารประกอบดังกล่าว น่าจะมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาด้วย ซึ่งนับว่ามีประโยชน์อย่างยิ่งในทางการแพทย์

ดังนั้นในการทำวิจัยนี้ ได้ศึกษาแนวทางการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบ kukoamine A. (93) โดยสังเคราะห์ให้ไนโตรเจนตำแหน่งที่ 4 และ 9 อยู่ในรูปของเอไมด์ และไนโตรเจนตำแหน่งที่ 1 และ 12 อยู่ในรูปของหมู่เอมิโน ($-NH_2$) (ดังรูป)



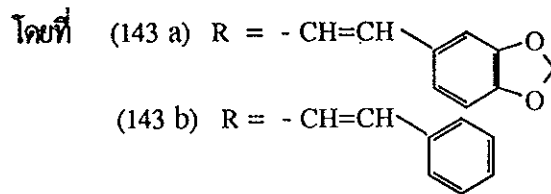
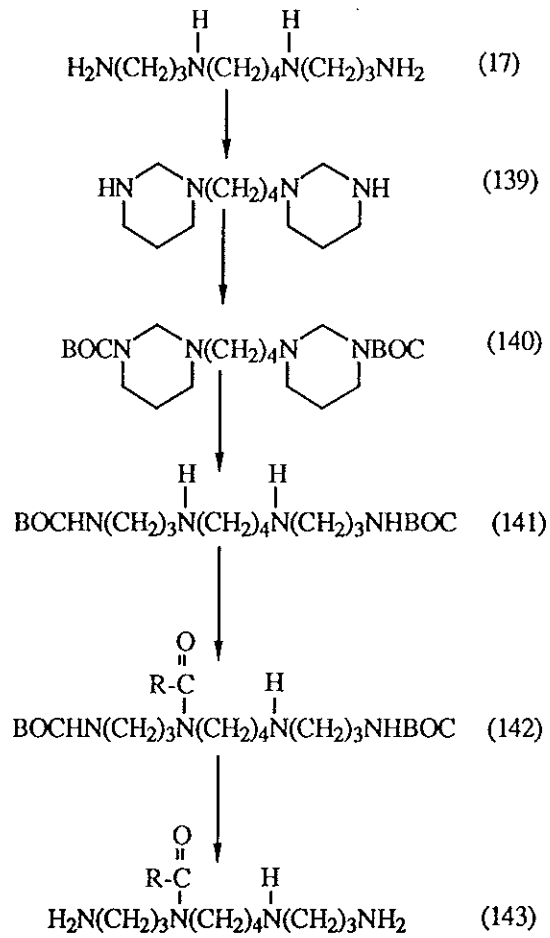
(143)



ในการสังเคราะห์ที่ได้เข้าวิธีการสังเคราะห์สารประกอบ kukoamine A. (93) ⁷¹

มาใช้ในการสังเคราะห์ โดยเริ่มจากสารประกอบ bis-hexahydropyrimidine (139) ซึ่งเตรียมได้ง่ายจาก spermine (17) ทำปฏิกิริยากับ 37% ฟอर्मัลดีไฮด์ โดยมีน้ำเป็นตัวทำละลาย แต่ก่อนที่จะ deprotect หมู่ gem-diamine heterocycle ของสารประกอบ bis-hexahydropyrimidine (139) จำเป็นต้อง protect ไนโตรเจนตำแหน่งที่ 1 และ 12 ด้วย protecting group ซึ่งในการทำวิจัยนี้ได้ใช้ (BOC)₂O เป็นรีเอเจนต์ จะได้สารประกอบ diprotected-BOC (140) ในปริมาณที่สูง (90%) และเมื่อทำการ deprotect หมู่ gem-diamine โดยใช้ปฏิกิริยาที่คล้ายกับ knoevenagel จะได้สารประกอบ diBOC-spermine (141) ในปริมาณที่สูงพอสมควร (83%) เมื่อใช้ปริมาณของ Et-H-malonate 20 เท่า และใช้ pyridine เป็นเบส 6 เท่า แต่เมื่อลดปริมาณของ Et-H-malonate เป็น 10-15 เท่า จะทำให้ได้สารประกอบ diBOC-spermine (141) ลดลง ซึ่งคิดว่าน่าจะเกิดการ deprotect หมู่ gem-diamine ของสารประกอบ diBOC (140) เกิดขึ้นหมู่เดียวด้วย จากเงื่อนไขปฏิกิริยาการ deprotect นี้ทำให้มีความคิดว่าน่าจะมีประโยชน์ในการที่จะสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบ spermine (17) ที่ไนโตรเจน ตำแหน่ง ต่างๆ มีหมู่เอซิล (-COR) ที่แตกต่างกันได้ด้วย

และเมื่อนำเอาสารประกอบ diBOC-spermine (147) มาทำปฏิกิริยา acylation (Et₃N/THF) จะได้สารประกอบ (142a-b) ในเปอร์เซ็นต์ผลผลิต (74-78%) จากข้อมูลทางนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ พบว่าสารประกอบ (142a-b) ที่ได้เป็น monoacylated และถ้านำมาทำการ deprotect หมู่ BOC ออกก็จะได้สารประกอบ (143a-b) ดังแสดงในแผนภาพที่ 43



แผนภาพที่ 44 แสดงแนวทางการสังเคราะห์อนุพันธ์ของประกอบ Kukoamine A. (93)

จะเห็นว่าแนวทางการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบ kukoamine A (93) ดังที่ได้กล่าวมาข้างต้น สามารถที่จะสังเคราะห์สารประกอบ (142a) และ (142b) ได้ในปริมาณที่สูง (53-57% overall yield จาก spermine (17)) ซึ่งเป็นจำนวนมากพอสำหรับจะนำไปทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

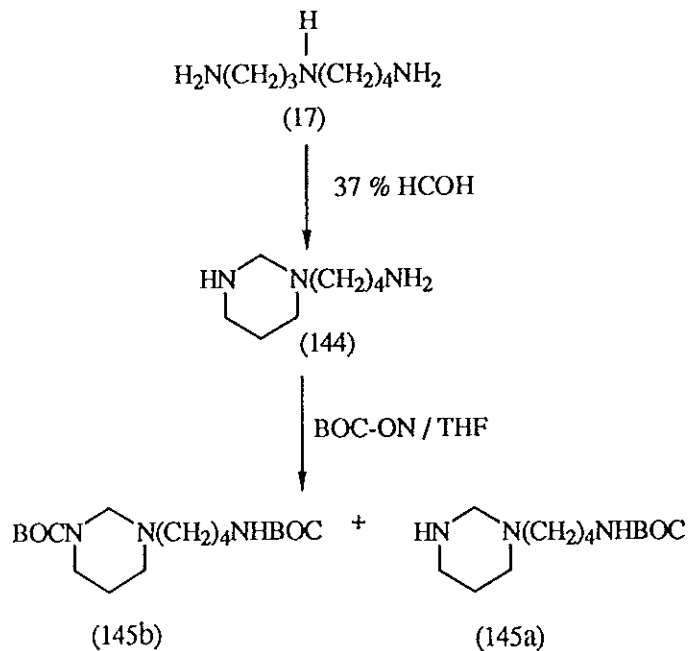
จากรายงานการสังเคราะห์สารประกอบโพลีเอมีนและผลทางด้านเภสัชวิทยา โดย R. J. Bergeron และคณะ^{17, 18} จึงทำให้เกิดความคิดว่าถ้าหากสังเคราะห์ให้สารประกอบ (143a) และ (143b) ที่มีหมู่เมทิล ($-\text{CH}_3$) หรือหมู่เอทิล ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$) แทนที่ไฮโดรเจนอะตอมที่ไนโตรเจนตำแหน่งที่ 1 และ 12 แล้ว อาจเป็นไปได้ว่าสารประกอบดังกล่าวจะมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาได้ด้วย

3. การสังเคราะห์สารประกอบ N⁴ และ N⁸-Acylspermidine

จากการรายงานเกี่ยวกับสารประกอบโพลีเอมีน พบว่ามีสารประกอบที่เป็นอนุพันธ์ของ spermidine (10) เกิดขึ้นเป็นจำนวนมาก โดยที่สารประกอบแต่ละชนิดจะแตกต่างกันในส่วนของการจัดเรียงตัวของหมู่แทนที่ต่างๆ กันบนตำแหน่งของไนโตรเจนที่ตำแหน่งต่างๆ กัน แต่เนื่องจากว่าสารประกอบเหล่านี้สามารถสกัดได้จากธรรมชาติไม่เพียงพอต่อความต้องการ จึงทำให้มีนักวิทยาศาสตร์หลายกลุ่มได้ศึกษาหาแนวทางการสังเคราะห์สารประกอบเหล่านี้ขึ้นมา รวมทั้งอนุพันธ์ต่างๆ ของสารประกอบเหล่านี้ด้วย ถ้าหากสามารถที่จะนำหมู่แทนที่ต่างๆ เข้าที่ตำแหน่งไนโตรเจนที่ 1,4 และ 8 ของสารประกอบ spermidine (10) ได้แล้ว ก็สามารที่จะสังเคราะห์สารประกอบที่มีโครงสร้างเหมือนหรือคล้ายกับสารประกอบที่มีตามธรรมชาติได้อีกเป็นจำนวนมาก

ดังนั้นในการทำวิจัยนี้ได้ศึกษาหาแนวทางการสังเคราะห์สารประกอบอนุพันธ์ของ spermidine (10) โดยเริ่มจากสารประกอบ spermidine (10) ทำให้อยู่รูปของวงแหวน heterocycle(144) ซึ่งเป็นการ protect ไนโตรเจนตำแหน่งที่ 4 แต่ยังคงเหลือไนโตรเจนตำแหน่งที่ 1 และ 8 เป็นหมู่เอมีโนอิสระ เมื่อพิจารณาความเป็นเบสของไนโตรเจนตำแหน่งที่ 1 และ 8 พบว่าไนโตรเจนตำแหน่งที่ 8 ซึ่งเป็น primary amine จะมีความเป็นเบสสูงกว่าไนโตรเจนตำแหน่งที่ 1 ที่เป็น secondary amine^{40,42,67} จากความแตกต่างข้อนี้สามารถที่จะ protect ไนโตรเจนตำแหน่งที่ 1 หรือ 8 ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งได้ ถ้าหากสามารถเลือก protecting group ที่มี selectivity สูง ที่จะเลือก protect ที่ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่ง

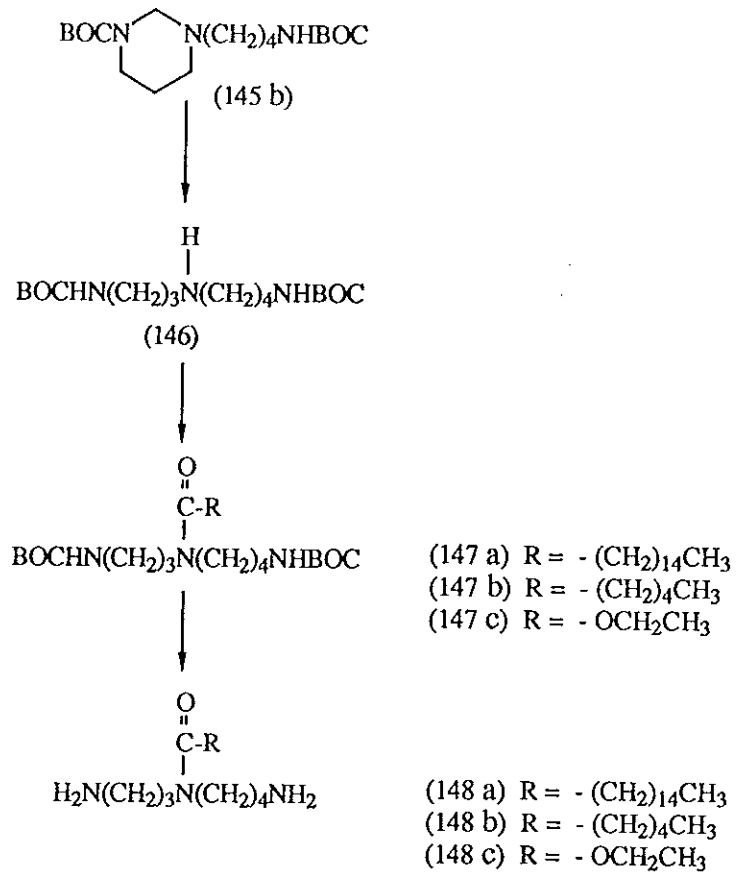
จากรายงานการใช้ protecting group สำหรับหมู่เอมีโน ที่มี selective ระหว่าง primary amine และ secondary amine นิยมใช้ 2-(tert-butoxycarbonyloxyimino)-2-phenylacetonitrile (BOC-ON)⁵² ในการที่จะเลือก protect เฉพาะหมู่เอมีโนที่เป็น primary amine ดังนั้นเมื่อนำสารประกอบ hexahydropyrimidine (144) มาทำปฏิกิริยากับ BOC-ON ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส โดยมี THF เป็นตัวทำละลายภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน จะได้สารประกอบ monoBOC (145a) (52%) แต่ก็ยังได้สารประกอบ diBOC (145b) (25%) ขึ้นด้วย ดังแผนภาพที่ 44



แผนภาพที่ 44 แสดงแนวทางการสังเคราะห์สารประกอบ N^8 -(*tert*-butoxycarbonyl)

hexahydropyrimidine (145a)

อย่างไรก็ตามเราสามารถนำเอาสารประกอบ diBOC(145b) มาใช้ประโยชน์ในการสังเคราะห์สารประกอบอนุพันธ์ของ spermidine (10) โดยที่ไนโตรเจนตำแหน่งที่ 4 อยู่ในรูปของเอไมด์และไนโตรเจนตำแหน่งที่ 1 และ 8 อยู่ในรูปของหมู่เอมิโน ($-\text{NH}_2$) ซึ่ง R. J. Bergeron และคณะ⁹ ได้สังเคราะห์สารประกอบนี้โดยใช้หมู่เบนซิล เป็นหมู่ protect และ R. Sundaramoorthi และคณะ⁸⁴ ก็ยังได้สังเคราะห์สารประกอบนี้ขึ้นมาด้วย แต่ใช้หมู่เบนซิลและหมู่ BOC เป็นหมู่ protect แต่ในการทำวิจัยก็ได้เริ่มจากสารประกอบ diBOC (145b) แล้วนำมา deprotect หมู่ gem-diamine ด้วยปฏิกิริยาที่คล้ายกับ Knoevenagel (Et-H-malonate/pyr./EtOH) จะได้สารประกอบ diBOC-spermidine(146) ในผลผลิตที่สูง (90%) เมื่อนำสารประกอบนี้มาทำปฏิกิริยา acylation (acid chloride ใน Et_3N) จะได้สารประกอบ (147a-c) ในเปอร์เซ็นต์ผลผลิตที่สูง (86-88%) เมื่อนำมา deprotect เอาหมู่ BOC ออกจากได้เงื่อนไขปฏิกิริยาที่เป็นกรด จะได้สารประกอบ (148a)-(148c) ในปริมาณที่สูง (86-92%) ดังแผนภาพที่ 45

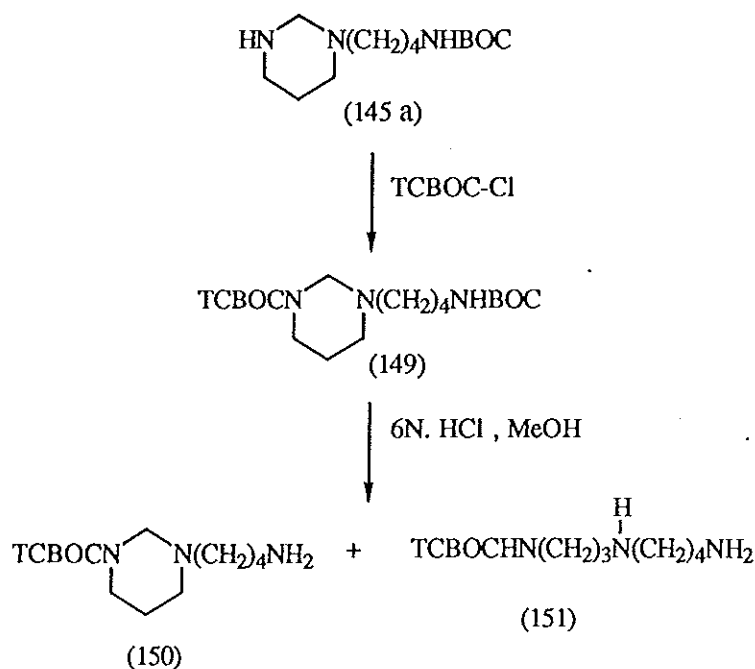


แผนภาพที่ 45 แสดงแนวทางการสังเคราะห์สารประกอบ N^4 -Acylspermidines

สำหรับสารประกอบ monoBOC (145a) อุดมด้วย เทียงจรรยา² ได้นำมาใช้เป็นสารเริ่มต้นในการสังเคราะห์สารประกอบ aglycone ของ LL-BM 123 ซึ่งไนโตรเจนตำแหน่งที่ 1 อยู่ในรูปของเอไมด์ ดังนั้นอาจจะเป็นไปได้ว่าสารประกอบ monoBOC(145a) สามารถที่จะนำมาใช้เป็นสารประกอบเริ่มต้นในการสังเคราะห์สารประกอบ N^8 -acylspermidine ได้ ถ้าหากสามารถเลือก protecting group สำหรับหมู่เอมิโน โดยที่ไม่มีผลต่อหมู่อื่นๆในโครงสร้าง ในขณะที่ทำการ protect หรือ deprotect จากรายงานการใช้ protecting group สำหรับหมู่เอมิโน¹⁶ (ดังแผนภาพที่ 32) จะเห็นว่าหมู่ protect สำหรับหมู่เอมิโนที่สามารถนำมาใช้ร่วมกับหมู่ BOC ได้ คือ 2,2,2-trichloro-*tert*-butoxycarbonyl (TCBOC) ซึ่งเป็นหมู่ protect ที่มีเสถียรภาพสูงทั้งในสภาวะที่เป็นกรดและเบส³² ซึ่งสามารถเติมและเอาออกได้โดยง่ายและได้ผลิตผลปริมาณสูง ซึ่งรีเอเจนต์ที่ใช้ในการ generate ให้หมู่ TCBOC คือ 2,2,2-trichloro-*tert*-butoxycarbonyl chloride (TCBOC-Cl) โดยที่สามารถ

เงาเอาหมู่ TCBOC ออกได้ง่ายโดยใช้ปฏิกิริยาชีวิตซ์ ด้วย zinc-dust ในสภาวะที่เป็นกรด เช่น กรดอะซิติก

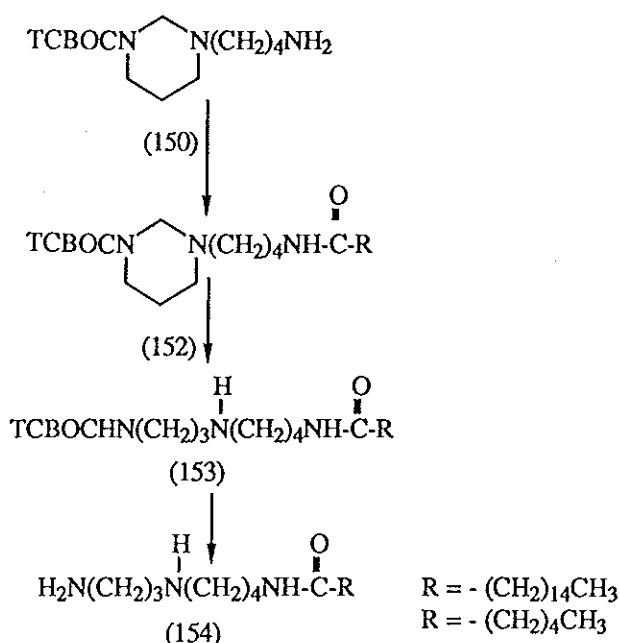
จากแนวทางการสังเคราะห์ดังกล่าว เมื่อนำเอาสารประกอบ monoBOC(145a) มาทำปฏิกิริยากับ TCBOC-Cl โดยมี Et₃N เป็นเบส และมี THF เป็นตัวทำละลายจะได้สารประกอบ (149) ในปริมาณที่สูง (96%) แต่ถ้าใช้เงื่อนไขของปฏิกิริยาที่ไม่มี Et₃N เป็นเบส จะได้สารประกอบ (151) ลดลง (88%) เนื่องจากจะเกิดผลผลิตอื่น ๆ ด้วย ซึ่งคิดว่าน่าจะเกิดการหลุดของ BOC ในโมเลกุลจากเงื่อนไขของปฏิกิริยาพบว่าจะได้คลอไรด์ (Cl⁻) ออกมา จึงทำให้ปฏิกิริยามีสภาวะเป็นกรดซึ่งเพียงพอที่จะทำให้หมู่ BOC หลุดได้ สำหรับขั้นตอนในการ deprotect หมู่ BOC ออกได้ใช้เงื่อนไขของปฏิกิริยาที่เป็นกรดโดยใช้ 6N.HCl พบว่าเกิดการหลุดของ BOC น้อยมากเนื่องจากสารประกอบ (149) มีความเป็นขี้้นน้อยซึ่งจะไม่ค่อยละลายใน 6N.HCl ทำให้โอกาสที่จะเกิดปฏิกิริยาน้อยมาก ดังนั้นจึงแก้ปัญหาโดยการใช้ dioxane (หรือ เมทานอล) เป็นตัวทำละลายด้วย จะทำให้ได้สารประกอบ (150) ในปริมาณที่สูงเป็นที่น่าพอใจ (88%) แต่เมื่อมาพิจารณาหมู่ gem-diamine heterocycle ของสารประกอบ (149) จะเห็นว่ามีลักษณะคล้าย acetal ซึ่งจะไม่ค่อยเสถียรในสภาวะที่เป็นกรด ดังนั้นวงแหวน heterocycle สามารถแตกได้ ซึ่งคิดว่าได้สารประกอบ (151) ขึ้นมาด้วย ดังแผนภาพที่ 46



แผนภาพที่ 46 แสดงแนวทางการสังเคราะห์สารประกอบ N¹-(2,2,2-trichloro-tert-butoxycarbonyl)

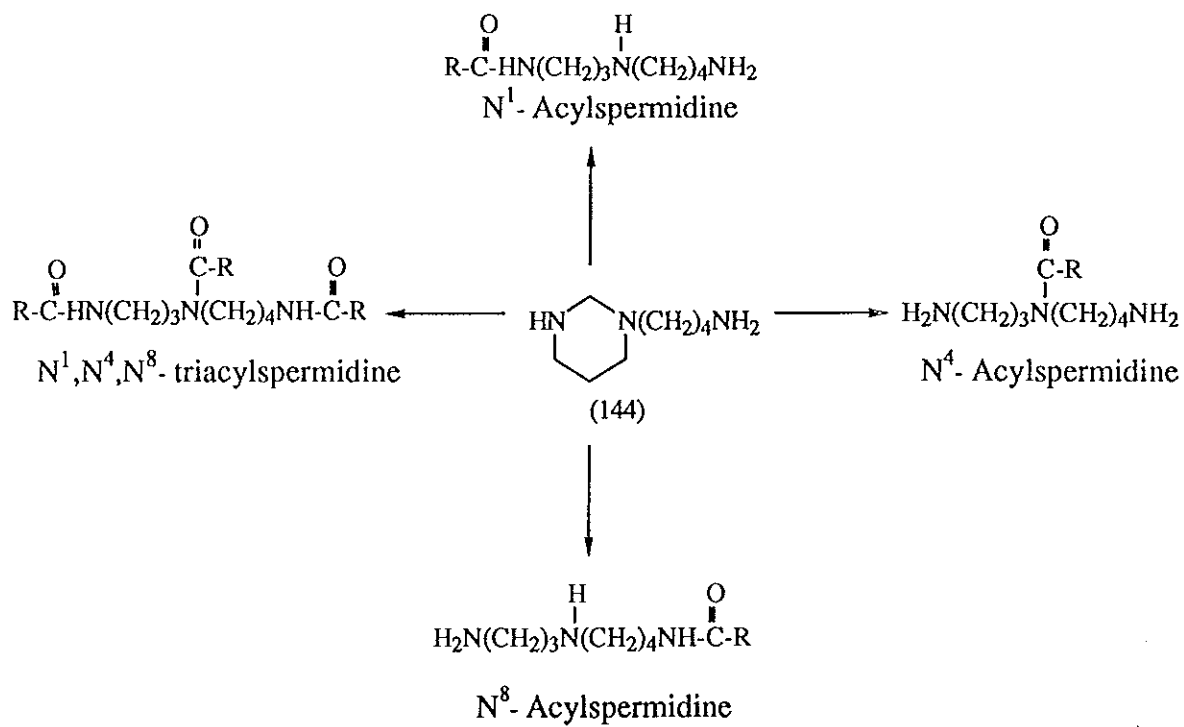
hexahydropyrimidine (150)

จะเห็นว่าสารประกอบ (150) มีไนโตรเจนตำแหน่งที่ 8 เป็นอิสระที่สามารถเกิดปฏิกิริยา acylation กับ acylating agent อื่นๆได้ ดังนั้นเมื่อนำเอาสารประกอบ (150) มาทำปฏิกิริยากับ acid chloride โดยมี Et_3N เป็นเบส จะได้สารประกอบ (152) ในปริมาณที่สูง (86%) เมื่อ deprotect หมู่ gem-diamino heterocycle ออก จากขั้น deprotect เอาหมู่ TCBOC ออกโดยใช้ปฏิกิริยา reduction ด้วย zinc ในกรด trifluoroacetic จะได้สารประกอบ N^8 -acylspermidine (154) ในปริมาณเป็นที่น่าพอใจ (68%) (แสดงในแผนภาพที่ 47)



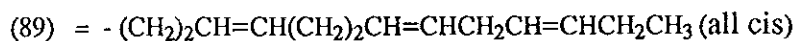
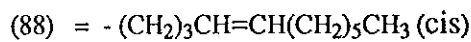
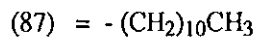
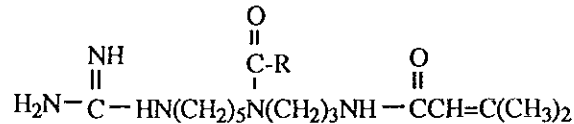
แผนภาพที่ 47 แสดงแนวทางการสังเคราะห์สารประกอบ N^8 - Acylspermidines (154)

จากแนวทางการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ spermidine (10) ที่ได้กล่าวมาข้างต้น จะเห็นได้ว่าสารประกอบ hexahydropyrimidine (144) เป็นสารประกอบที่สำคัญตัวหนึ่งที่จะนำมาใช้เป็นสารเริ่มต้นในการสังเคราะห์สารประกอบอัลคาลอยด์ที่เป็นอนุพันธ์ของ spermidine (10) ที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติได้เป็นจำนวนมาก เพียงแต่สามารถเลือก protecting group สำหรับหมู่เอมิโนมาใช้ได้อย่างเหมาะสมก็จะสามารถสังเคราะห์สารประกอบอัลคาลอยด์ที่มีหมู่แทนที่ที่ไนโตรเจนตำแหน่งต่างๆกัน ได้ตามต้องการ (ดังรูป)



4. แนวทางการสังเคราะห์เพื่อนำไปสู่ Acarnidine (87)

Acarnidines (87), (88) และ (89) เป็นสารประกอบอนุพันธ์ของ homospermidine (86) ที่ไม่สมมาตร โดยที่ไนโตรเจนตำแหน่งที่ 1, 4 และ 9 ของ homospermidine (86) มีหมู่แทนที่ที่ไม่เหมือนกัน ดังรูป



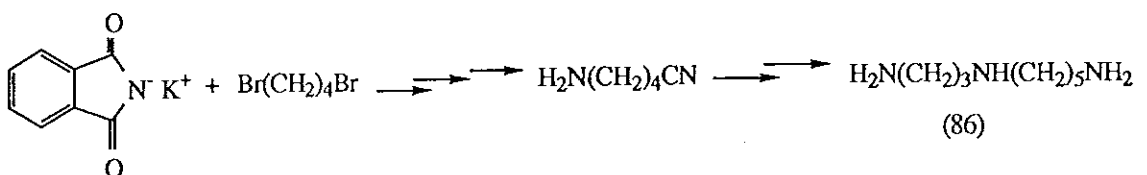
หากสามารถเติมหมู่แทนที่เหล่านี้เข้าที่ไนโตรเจนตำแหน่งต่างๆของสารประกอบ homospermidine (86) ได้แล้วเราก็สามารถสังเคราะห์สารประกอบ acarnidines ได้ตามต้องการ

แนวทางการสังเคราะห์สารประกอบ acarnidine โดยใช้วิธีการที่คล้ายกับแนวทางการสังเคราะห์สารประกอบอนุพันธ์ของ spermidine (10) โดยเริ่มจากสารประกอบ hexahydropyrimidine (158) ซึ่งเตรียมได้จาก homospermidine (86)

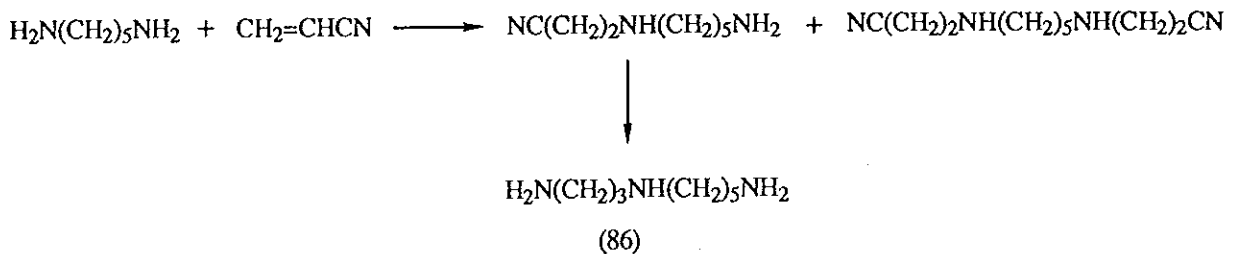
4.1 การสังเคราะห์สารประกอบ homospermidine (86) ซึ่งสามารถสังเคราะห์ได้หลายวิธีดังนี้

วิธีที่ 1. เตรียมจาก potassium phthalimide ทำปฏิกิริยากับ 1,4-dibromobutane¹

ดังรูป

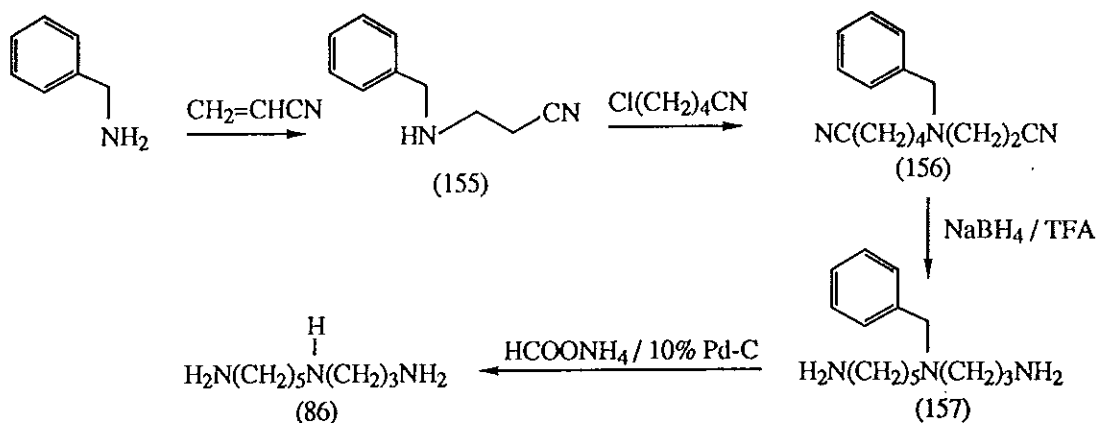


วิธีที่ 2. เตรียมจากสารประกอบ 1,5-diaminopentane ทำปฏิกิริยา Michael addition กับ acrylonitrile¹



จากการเปรียบเทียบการสังเคราะห์สารประกอบ homospermidine (86) พบว่าวิธีแรกได้ผลิตผลสุทธิ (26%) วิธีที่สองได้ผลิตผลสุทธิ (39%) จะเห็นว่าวิธีที่สองจะได้ ผลิตผลสุทธิตามากกว่าวิธีที่หนึ่ง แต่เนื่องจาก 1,5-diaminopentane เป็นสารประกอบที่มีราคาค่อนข้างสูงซึ่งไม่เหมาะที่จะใช้เป็นสารเริ่มต้น ส่วนวิธีที่หนึ่งผลิตผลสุทธิต่ำซึ่งไม่เหมาะที่จะนำมาใช้ในการสังเคราะห์ จากรายงานการสังเคราะห์สารประกอบ norspermidine(9) และ spermidine (10) โดย R.J. Bergeron และคณะ^{14,78} (แผนภาพที่ 4,7) ได้นำเอาหมู่เบซิลเป็นหมู่ protect ผลผลิตที่ได้มีเปอร์เซ็นต์สูงน่าพอใจ

ตั้งแต่นั้นในการวิจัยนี้ได้นำวิธีการดังกล่าวมาใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบ homospermidine (86) โดยเริ่มจาก benzylamine ทำปฏิกิริยา Michael addition กับ acrylonitrile จะได้สารประกอบ (155) ในปริมาณที่สูงมาก (99%) ซึ่งเมื่อนำมาทำปฏิกิริยาต่อกับ 5-chloro-n-valeronitrile จะได้สารประกอบ (156) ในปริมาณที่สูง (87%) สำหรับขั้นตอนการรีดิวซ์ใช้ NaBH_4 ใน TFA เป็น reducing agent จะได้สารประกอบ (157) ในเปอร์เซ็นต์ผลิตผลที่น่าพอใจ (89%) และเมื่อนำมาทำปฏิกิริยา hydrogenolysis ด้วย HCOONH_4 โดยมี 10%Pd-C เป็น catalyst จะได้สารประกอบ homospermidine (86) ในปริมาณที่สูง (87%) ดังแผนภาพที่ 48



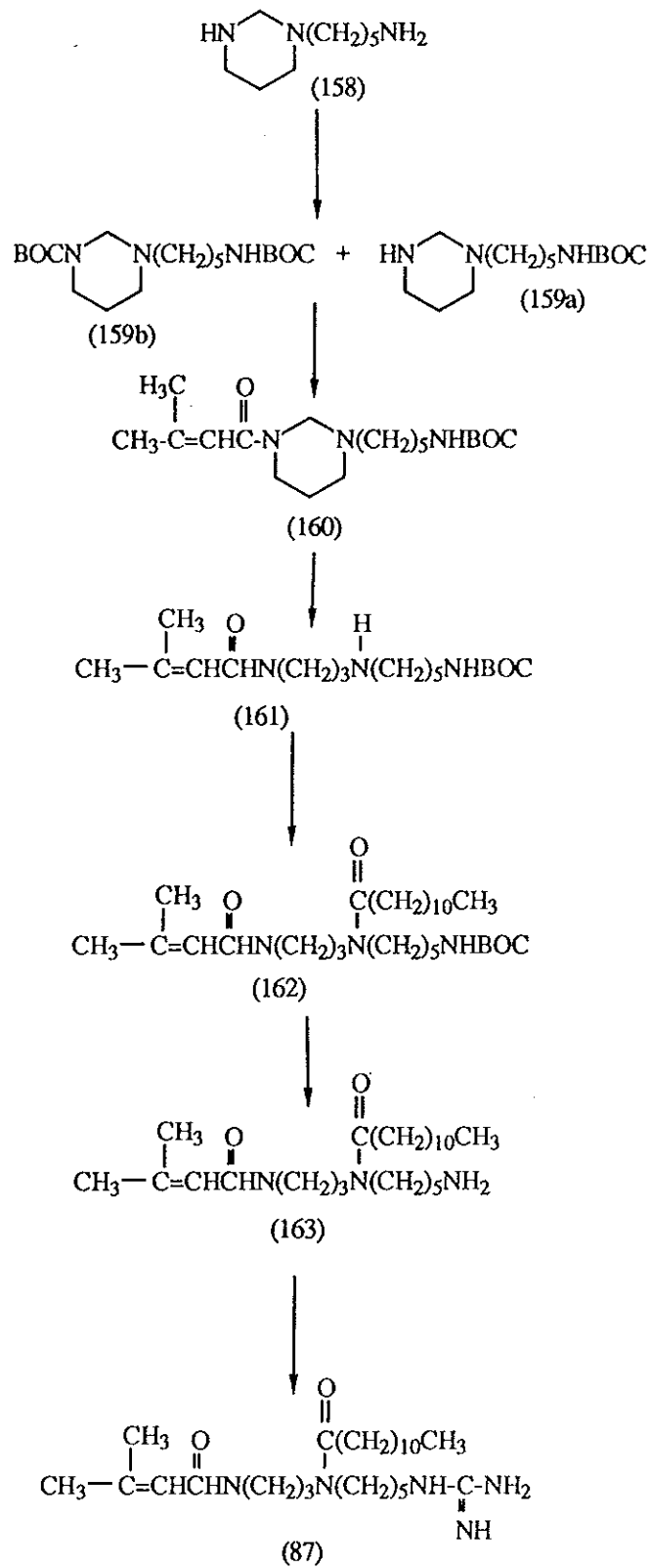
แผนภาพที่ 48 แสดงแนวทางการสังเคราะห์สารประกอบ homospermidine (86)

เมื่อเปรียบเทียบกันแนวทางการสังเคราะห์สองวิธีแรกจะเห็นว่าวิธีนี้จะได้สารประกอบ homospermidine (86) สูงกว่าสองวิธีแรกคือได้ผลผลิตสุทธิ (73%) จาก benzylamine อีกทั้งสารเริ่มต้นที่ใช้ในการสังเคราะห์มีราคาไม่แพงมากนัก ซึ่งคิดว่าวิธีนี้จะเหมาะสมมากกว่า

4.2 แนวทางการสังเคราะห์สารประกอบ acarnidine (87)

สำหรับการสังเคราะห์สารประกอบ acarnidine ได้นำเอาสารประกอบ homospermidine (86) มาทำการ protect ไนโตรเจนตำแหน่งตรงกลางด้วยการทำให้อยู่ในรูปของสารประกอบ hexahydropyrimidine (158) แต่ยังคงเหลือไนโตรเจนตำแหน่งที่ 1 และ 9 เป็นอิสระอยู่ จากคุณสมบัติของความเป็นเบสของไนโตรเจนทั้งสอง (N^1 และ N^9)^{40, 42, 67} ทำให้สามารถ protect ไนโตรเจนตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งได้ โดยการนำสารประกอบ hydro-pyrimidine (158) มาทำปฏิกิริยากับ BOC-ON จะได้สารประกอบ monoprotected-BOC (159a) (55%) และ diprotected-BOC (159b) (23%)

เมื่อนำเอาสารประกอบ monoprotected-BOC (159a) มาทำปฏิกิริยา acylation กับ 3,3-dimethylacryloyl chloride โดยมี Et_3N เป็นเบสทำปฏิกิริยามาขยับบรรยากาศของก๊าซไนโตรเจนที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียสถึงอุณหภูมิห้องจะได้สารประกอบที่มีลักษณะเป็นสีแดงเข้ม แต่จากการพิจารณาโครงสร้างของสารประกอบที่ต้องการไม่ว่าจะมีลักษณะเป็นสีแดง อาจจะเป็นไปได้ว่าสารประกอบดังกล่าวไม่ค่อนมีเสถียรภาพในเงื่อนไขของปฏิกิริยา acylation ที่ใช้ ซึ่งคิดว่าถ้าสามารถเลือกเงื่อนไขของปฏิกิริยา acylation ที่เหมาะสมได้หรือสามารถแก้ไขจุดบกพร่องที่เกิดขึ้นได้แล้วก็สามารถที่จะสังเคราะห์สารประกอบ acarnidine ได้ตามที่ต้องการ และคาดว่าสารประกอบดังกล่าว น่าจะมีประโยชน์ทางด้านเภสัชต่อไป แต่อย่างไรก็ตามแนวทางการสังเคราะห์สารประกอบ acarnidines ที่เป็นไปได้ แสดงในแผนภาพที่ 49



แผนภาพที่ 49 แสดงแนวทางการสังเคราะห์สารประกอบ Acarnidine (87)

สารเคมีและเครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง

จุดหลอมเหลว (melting point)

จุดหลอมเหลวของสารวัดด้วยเครื่อง Electrothermal melting point หน่วยเป็นองศาเซลเซียส ($^{\circ}\text{C}$)

สเปกตรัม (Spectrum)

อินฟราเรดสเปกตรัม (Infrared Spectra) บันทึกด้วยเครื่อง PERKIN ELMER IR 783 ที่หน่วยเป็น wave number (cm^{-1})

นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกตรัม (Nuclear Magnetic Resonance Spectra) บันทึกด้วยเครื่อง JEOL FX-900 ที่ 90 MHz โดยใช้ tetramethylsilane (TMS) เป็นสารอ้างอิง บอกสัญญาณเรโซแนนซ์ (resonance signal) ด้วยสัญญาณของ chemical shift parameter (δ ppm) ลักษณะสัญญาณแทนด้วย s(singlet), d(doublet), t(triplet), q(quartet), m(multiplet) และ br(broad)

แมสสเปกตรัม (Mass Spectra) บันทึกด้วยเครื่อง JEOL DX-300 โดยวัดค่า m/e และ % intensity

โครมาโตกราฟี

โครมาโตกราฟีแบบแผ่นบาง (thin layer chromatography) และคอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็ว (quick column chromatography) ใช้ซิลิกาเจลชนิด 60 GF₂₅₄ ของ Merck

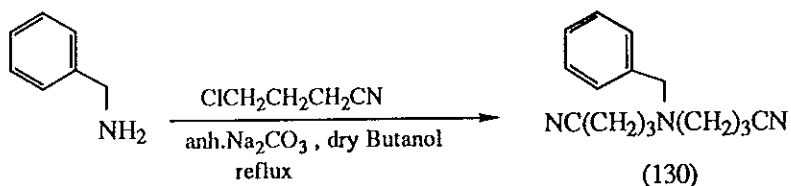
สารเคมี

ตัวทำละลายต่างๆที่ใช้ในการทดลองทำให้บริสุทธิ์โดยการกลั่นและเก็บที่จุดเดือดของสารนั้นๆ

สารเคมีอื่นๆ เช่น benzylamine, 4-chlorobutyronitrile, palmitoyl chloride, spermidine, spermine, BOC-ON, $(\text{BOC})_2\text{O}$ ใช้เกรด purum (99%) ของบริษัท Fluka

วิธีการทดลอง

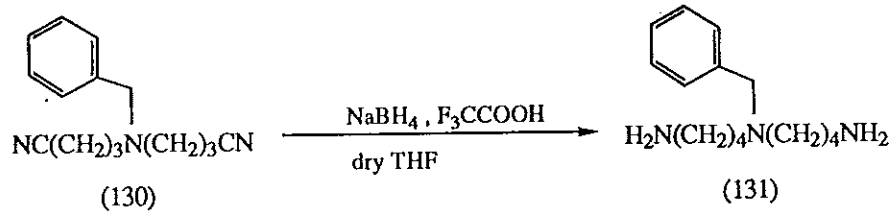
1. การเตรียม N,N-di(3-cyanopropyl) benzylamine ⁽⁵⁴⁾ (130)



ค่อยๆหยดสารละลายของ 4-chlorobutyronitrile (7.53 มิลลิลิตร, 78.55 มิลลิโมล) ใน dry butanol (120 มิลลิลิตร) ลงในของผสมระหว่าง benzylamine (3.36 กรัม, 31.42 มิลลิโมล) โซเดียมคาร์บอเนตที่ปราศจากน้ำ (9.99 กรัม, 94.26 มิลลิโมล) และโปตัสเซียมไฮไดรด์ (5.22 กรัม, 31.42 มิลลิโมล) อย่างช้าๆที่ละหยดพร้อมกับคนของผสมที่อุณหภูมิห้องภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน หลังจากนั้น reflux ของผสมจนปฏิกิริยาเกิดขึ้นสมบูรณ์ ปล่อยให้ของผสมให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง กรองเอาส่วนที่เป็นของแข็งออกจะได้สารละลายสีเหลือง และล้างของแข็งด้วยไดคลอโรมีเทน (50 มิลลิลิตร) รวมส่วนของไดคลอโรมีเทนและสารละลายสีเหลือง เข้าด้วยกัน นำมาระเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน นำส่วนของสารละลายที่เหลือไปทำให้เป็นกรดด้วย 3N HCl (4x30 มิลลิลิตร) นำชั้นของสารละลายกรดไปทำให้เป็นเบสด้วยสารละลาย 10% โซเดียมไฮดรอกไซด์แล้วสกัดด้วยไดคลอโรมีเทน (5x30 มิลลิลิตร) นำส่วนไดคลอโรมีเทนมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซิลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซิลเฟตออก ระเหยเอาตัวทำละลายไดคลอโรมีเทนออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวสีเหลือง ซึ่งเมื่อนำมาผ่านคอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็วโดยใช้คลอโรฟอร์มเป็นตัวพาจะได้อะไรของเหลวสีเหลืองอ่อนของสารประกอบ N,N'-di(3-cyanopropyl) benzylamine (130) (6.69 กรัม, 88%)

NMR (CDCl_3) δ : 1.65-1.93 (4H, m, $2 \times \text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$)
 2.29-2.44 (4H, t, $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$)
 2.49-2.63 (4H, t, $2 \times \text{C}-\text{CH}_2-\text{CN}$)
 3.54 (2H, s, PhCH_2-)
 7.29 (5H, s, $5 \times \text{Ar}-\text{H}$)

IR (film) cm^{-1} : 2260, 2820, 2950

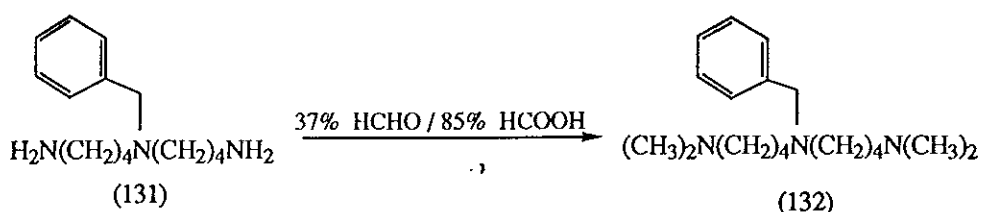
2. การเตรียม N⁵-benzyl homospermidine (54) (131)

หยดสารละลาย trifluoroacetic acid (12.94 มิลลิลิตร, 169.06 มิลลิโมล) ใน dry THF (60 มิลลิลิตร) ลงใน sodium borohydride (6.39 กรัม, 169.06 มิลลิโมล) ใน dry THF (80 มิลลิลิตร) อย่างช้าๆที่ละหยด พร้อมกับคนของผสมบนอ่างน้ำแข็ง จากนั้นหยดสารละลายของ N,N-di(3-cyanopropyl) benzylamine (130) (4.08 กรัม, 16.91 มิลลิโมล) ใน dry THF (60 มิลลิลิตร) ลงในของผสมอย่างช้าๆที่ละหยด ที่อุณหภูมิห้องภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน แล้วคนของผสมต่อไปอีกเป็นเวลาประมาณ 16 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง จากนั้นค่อยๆ หยดเมธานอลลงในของผสมที่แช่บนอ่างน้ำแข็งจนกระทั่งไม่มีฟองก๊าซเกิดขึ้น

นำของผสมที่ได้มาระเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน นำของเหลวที่เหลือมาทำให้เป็นเบสด้วยการเติมสารละลาย 10% โซเดียมไฮดรอกไซด์ (30 มิลลิลิตร) แล้วสกัดด้วยคลอโรฟอร์ม (6x30 มิลลิลิตร) นำส่วนของคลอโรฟอร์มมาทำให้แห้งด้วยการเติมโปตัสเซียมคาร์บอเนตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโปตัสเซียมคาร์บอเนตออก นำสารละลายที่ได้มาระเหยเอาคลอโรฟอร์มออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวสีเหลืองอ่อน ซึ่งเมื่อนำไปกลั่นภายใต้การลดความดันจะได้ของเหลวใสไม่มีสีของสารประกอบ N⁵-benzyl homospermidine (131) (3.38 กรัม, 80%) 100 °C/0.1-0.2 mm Hg

NMR (CDCl ₃) δ	:	1.41-1.48 (8H, t, 4xCH ₂ -C)
		1.94 (4H, s, 2xNH ₂ -)
		2.34-2.44 (4H, t, 2xH ₂ N-CH ₂ -)
		2.56-2.71 (4H, t, -CH ₂ -N-CH ₂ -)
		3.54 (2H, s, PhCH ₂ -)
		7.29 (5H, s, 5XAr-H)

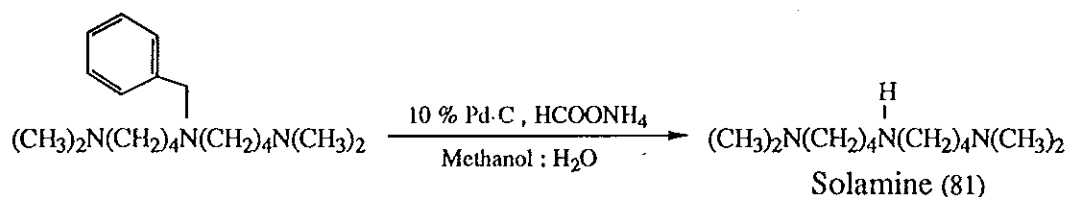
IR (film) cm⁻¹ : 1650-1700, 2860-2940, 3200-3700

3. การเตรียม N^1, N^9 -tetramethyl- N^5 -benzyl homospermidine (132)

หยดกรดฟอร์มิก 85% (3.52 มิลลิลิตร, 64.99 มิลลิโมล) ลงในสารประกอบของ N^5 -benzyl homospermidine (131) (1.35 กรัม, 5.42 มิลลิโมล) ที่อุณหภูมิ 0°C อย่างช้าๆ ที่ละหยด แล้วค่อยๆ หยด 37% ฟอร์มัลดีไฮด์ (3.52 มิลลิลิตร, 43.30 มิลลิโมล) ลงในของผสมอย่างช้าๆ จากนั้นให้คนสารละลายผสมที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลาประมาณ 30 นาที แล้วนำไปให้ความร้อนที่อุณหภูมิ $95-98^\circ\text{C}$ โดยใช้ oilbath จนกระทั่งก๊าซ CO_2 ที่เกิดขึ้นหมดไปให้ reflux ของผสมที่อุณหภูมิ $95-98^\circ\text{C}$ เป็นเวลา 12 ชั่วโมง ปล่อยให้ของผสมไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้องเติม 3N.HCl (10 มิลลิลิตร) นำสารละลายผสมที่ได้มาระเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน นำของเหลวที่เหลือมาทำให้เป็นเบสด้วยสารละลาย 10% โซเดียมไฮดรอกไซด์ (20 มิลลิลิตร) แล้วสกัดด้วยคลอโรฟอร์ม (5x30 มิลลิลิตร) นำส่วนของคลอโรฟอร์มมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำสารละลายที่ได้มาระเหยเอาคลอโรฟอร์มออกภายใต้การลดความดัน ซึ่งเมื่อนำไปกลั่นภายใต้การลดความดันจะได้ของเหลวใสไม่มีสีของสารประกอบ N^1, N^9 -tetramethyl- N^5 -benzyl homospermidine (132) (1.43 กรัม, 84%) $130^\circ\text{C}/0.1-0.2 \text{ mm Hg}$

NMR (CDCl_3) δ	:	1.45	(8H, m, $4 \times \text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$)
		2.18	(12H, s, $4 \times \text{CH}_3$)
		2.34-2.41	(4H, m, $2 \times \text{Me}-\text{N}-\text{CH}_2$)
		2.59	(4H, m, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$)
		3.53	(2H, s, $\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{N}$)
		7.28	(5H, s, $5 \times \text{Ar}-\text{H}$)

IR (film) cm^{-1} : 1260, 2730-2810

4. การเตรียม N¹,N⁹-tetramethyl homospermidine (Solamine) (81)

ละลายสารประกอบ N¹,N⁹-tetramethyl-N⁵-benzyl homospermidine (132) (3.94 กรัม, 12.56 มิลลิโมล) ในเมทานอล (50 มิลลิลิตร) เติม 10% Pd/C (0.37 กรัม) และค่อยๆ หยดสารละลายของ ammonium formate (3.17 กรัม, 50.24 มิลลิโมล) ในน้ำกลั่น (15 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนของผสมที่อุณหภูมิตั้งเป็นเวลานาน 2 ชั่วโมง นำของผสมที่ได้มากรองเอาของแข็งออกแบบ suction และล้างของแข็งด้วยเมทานอล (10 มิลลิลิตร) รวมส่วนของเมทานอลเข้าด้วยกันแล้วนำมาระเหยเอาเมทานอลออกภายใต้การลดความดัน นำของเหลวที่เหลือมาละลายด้วยคลอโรฟอร์ม (35 มิลลิลิตร) แล้วล้างด้วยสารละลาย 10% ของโซเดียมไฮดรอกไซด์ (20 มิลลิลิตร) แยกเอาส่วนของคลอโรฟอร์มมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำสารละลายที่ได้มาระเหยเอาคลอโรฟอร์มออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวใสไม่มีสี ซึ่งนำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยการกลั่นภายใต้ความดันต่ำ จะได้ของเหลวใสไม่มีสีของสารประกอบ Solamine (81) (2.41 กรัม, 89%)

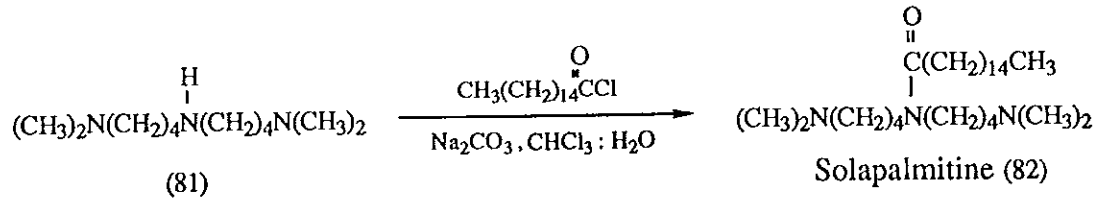
NMR (CDCl₃) δ : 1.49 (8H, m, 4x-CH₂-C)
 2.20-2.44 (4H, m, 2x-CH₂-N-Me)
 2.21 (12H, s, 4xCH₃-N)
 2.53-2.69 (4H, t, -CH₂-N-CH₂-)

IR (film) cm⁻¹ : 2680, 2780-2880, 3300

M.S. (%) : 58(100), 100(25.0), 215(10.5)

5. การเตรียม N^1, N^9 -tetramethyl- N^5 -palmitoyl homospermidine

(Solapalmitine) (82)



ละลายสารประกอบ Solamine (81) (1.03 กรัม, 4.79 มิลลิโมล) ในคลอโรฟอร์ม (20 มิลลิลิตร) และน้ำกลั่น (4 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายในอ่างน้ำแข็ง เติมโซเดียมคาร์บอเนต (3.0 กรัม, 2.87 มิลลิโมล) และค่อยๆ หยดสารละลายของ palmitoyl chloride (1.98 มิลลิลิตร, 7.19 มิลลิโมล) ในคลอโรฟอร์ม (5 มิลลิลิตร) ลงไปอย่างช้าๆ ตามลำดับ ให้คนของผสมที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลาประมาณ 12 ชั่วโมง จากนั้นเติมสารละลายที่อิมตัวของโซเดียมคาร์บอเนต (15 มิลลิลิตร) แล้วสกัดด้วยคลอโรฟอร์ม (6x30 มิลลิลิตร) นำส่วนของคลอโรฟอร์มมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำสารละลายที่ได้มาระเหยเอาคลอโรฟอร์มออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวสีเหลืองอ่อน ซึ่งเมื่อนำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีคอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็ว โดยใช้เมธานอลและแอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ในอัตราส่วน 9 ต่อ 1 เป็นตัวพาจะได้ของเหลวบริสุทธิ์สีเหลืองอ่อนของสารประกอบ Solapalmitine (82) (1.89 กรัม, 86%)

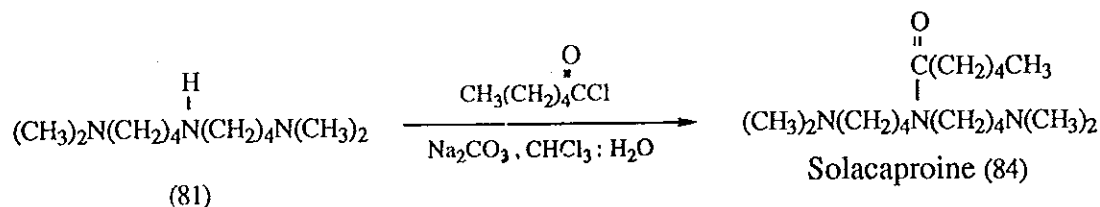
NMR (CDCl_3) δ	:	0.88	(3H, t, - CH_3)
		1.25	(26H, s, $13 \times \text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$)
		1.51	(8H, m, $4 \times \text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$)
		2.22	(12H, s, $4 \times \text{CH}_3\text{N}-$)
		2.14-2.34	(6H, m, $2 \times -\text{CH}_2-\text{N}-\text{Me}_2$ และ $\text{C}-\text{CH}_2-\text{CO}$)
		3.24-3.32	(4H, m, $-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_2$)

IR (film) cm^{-1} : 1645, 2760-2980

M.S (%) : 58(100), 100(16.7), 227(1.5), 453(1.9)

6. การเตรียม N¹,N⁹-tetramethyl-N⁵-caproyl homospermidine

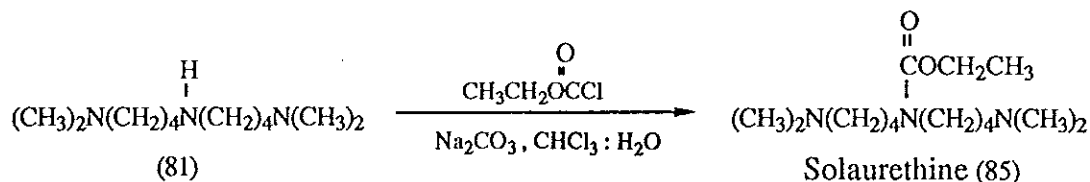
(Solacaproine) (84)



ละลายสารประกอบ Solamine (81) (1.03 กรัม, 4.76 มิลลิโมล) ในคลอโรฟอร์ม (20 มิลลิลิตร) และน้ำกลั่น (4.0 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายในอ่างน้ำแข็ง เติมโซเดียมคาร์บอเนต (2.46 กรัม, 23.82 มิลลิโมล) และค่อยๆหยดสารละลายของ caproyl chloride (0.96 มิลลิลิตร, 93.84 มิลลิโมล) ในคลอโรฟอร์ม (5 มิลลิลิตร) ลงไปอย่างช้าๆ ตามลำดับ ให้คนของผสมที่อุณหภูมิห้องต่อไปอีกเป็นเวลา 12 ชั่วโมง จากนั้นเติมสารละลายที่ล้นตัวของโซเดียมคาร์บอเนต (15 มิลลิลิตร) แล้วสกัดด้วยคลอโรฟอร์ม (6x30 มิลลิลิตร) นำส่วนของคลอโรฟอร์มมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำสารละลายที่ได้มาระเหยเอาคลอโรฟอร์มออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวสีเหลืองอ่อน ซึ่งเมื่อนำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีคอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็ว โดยใช้เมธานอลและแอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ในอัตราส่วน 9 ต่อ 1 เป็นตัวพาจะได้สารประกอบบริสุทธิ์ของ Solacaproine (84) (1.25 กรัม, 83%) ซึ่งมีลักษณะของเหลวสีเหลืองอ่อน

NMR (CDCl ₃) δ	:	0.89	(3H, t, -CH ₃)
		1.30-1.37	(6H, m, 3x C-CH ₂ -C)
		1.49-1.53	(8H, m, 4x C-CH ₂ -C)
		2.28	(12H, s, 4x CH ₃ -N)
		2.23-2.31	(6H, m, 2x -CH ₂ -NMe และ -CH ₂ -CO)
		3.24-3.32	(4H, m, -CH ₂ -N-CH ₂ -)
IR (film) cm ⁻¹	:	1640, 2760-2980	
M.S (%)	:	58(100), 100(22.8), 227(1.85), 298(10.7)	
		313(6.9)	

7. การเตรียม N¹,N⁹-tetramethyl-N⁵-ethoxycarbonyl homospermidine
(Solaurethine) (85)

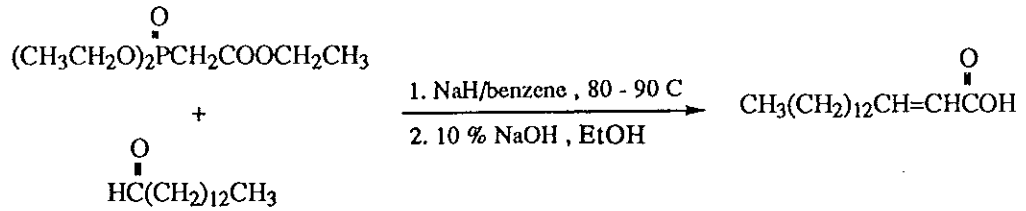


ละลายสารประกอบ Solamine (81) (1.03 กรัม, 4.79 มิลลิโมล) ในคลอโรฟอร์ม (20 มิลลิลิตร) และน้ำกลั่น (4 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายในอ่างน้ำแข็ง เติมโซเดียมคาร์บอเนต (2.92 กรัม, 2.39 มิลลิโมล) ค่อยๆหยดสารละลายของ ethyl chloroformate (0.69 มิลลิลิตร, 7.19 มิลลิโมล) ในคลอโรฟอร์ม (5 มิลลิลิตร) ลงไปอย่างช้าๆตามลำดับ ให้คนของผสมที่อุณหภูมิห้องต่อไปอีกเป็นเวลาประมาณ 12 ชั่วโมง จากนั้นเติมสารละลายที่อิ่มตัวของโซเดียมคาร์บอเนต (15 มิลลิลิตร) แล้วสกัดด้วยคลอโรฟอร์ม (6x30 มิลลิลิตร) นำส่วนของคลอโรฟอร์มมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำสารละลายที่ได้มาระเหยเอาคลอโรฟอร์มออกภายใต้การลดความดันจะได้ของเหลวสีเหลืองอ่อน ซึ่งเมื่อนำมาทำให้บริสุทธิ์โดยวิธีการกลั่นภายใต้ความดันต่ำจะได้ของเหลวบริสุทธิ์ใสไม่มีสีของสารประกอบ Solaurethine (85) (1.09 กรัม, 79%)

NMR (CDCl₃) δ : 1.17-1.32 (3H, t, -CH₃)
 1.51-1.54 (8H, m, 4xC-CH₂-C)
 2.26 (12H, s, 4xCH₃-N, 4H, m, 2x-CH₂-NMe₂)
 3.22 (4H, m, -CH₂-NCH₂-)
 3.99-4.23 (2H, q, O-CH₂-)

IR (film) cm⁻¹ : 1700, 2770-2980

M.S (%) : 58(100), 100(13.3), 272(8.6), 287(7.2)

8. การเตรียม *trans*-2-hexadecenoic acid (139)

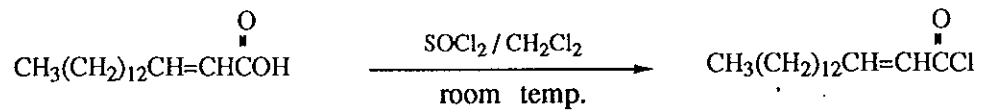
หยดสารประกอบ triethyl phosphonoacetate (2.83 มิลลิตร, 14.18 มิลลิโมล) ลงใน sodium hydride (0.68 กรัม, 14.48 มิลลิโมล) ในเบนซีนที่ปราศจากน้ำ (4 มิลลิลิตร) ลงไปอย่างช้าๆ พร้อมกับคนสารละลายในอ่างน้ำแข็ง ให้คนของผสมที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลาประมาณ 1 ชั่วโมง จากนั้นหยดสารละลาย tetradecanal (2.05 กรัม, 3.42 มิลลิโมล) ในเบนซีนที่ปราศจากน้ำ (4 มิลลิลิตร) ลงในของผสมอย่างช้าๆ ที่ละหยดที่แช่ในอ่างน้ำแข็ง คนของผสมต่อไปอีกที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 30 นาที แล้วจึง reflux ของผสมที่อุณหภูมิประมาณ 50-60 °C เป็นเวลา 8 ชั่วโมง ปล่อยให้ของผสมไว้นิ่งที่อุณหภูมิห้อง เติมน้ำกลั่นลงไป 30 มิลลิลิตร แยกเอาชั้นของเบนซีนออก สกัดในส่วนของน้ำด้วย ไดคลอโรมีเทน (4x30 มิลลิลิตร) รวมส่วนของเบนซีนและไดคลอโรมีเทนเข้าด้วยกัน และทำให้แห้งด้วยการเติม โซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำสารละลายที่ได้มาระเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของแข็งสีเหลืองอ่อนของสารประกอบเอสเทอร์ (139a) (2.65 กรัม, 97%)

เติมเอทานอล (30 มิลลิลิตร) น้ำกลั่น (20 มิลลิลิตร) และสารละลาย 10% โซเดียมไฮดรอกไซด์ (30 มิลลิลิตร) ตามลำดับ ลงในสารประกอบเอสเทอร์ จากนั้น reflux ของผสมเป็นเวลาประมาณ 20 ชั่วโมง ปล่อยให้ของผสมไว้นิ่งที่อุณหภูมิห้อง แล้วนำของผสมมาระเหยเอาเอทานอลออกภายใต้การลดความดัน นำของเหลวที่ได้มาทำให้เป็นกรดด้วย 3N.HCl แล้วสกัดด้วย ไดคลอโรมีเทน (5x30 มิลลิลิตร) รวมส่วนของไดคลอโรมีเทนเข้าด้วยกันและทำให้แห้งด้วยการเติม โซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำสารละลายที่ได้มาระเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของแข็งสีขาว ซึ่งเมื่อนำมาผ่านคอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็ว โดยใช้คลอโรฟอร์มเป็นตัวพา จะได้สารกึ่งของแข็งสีขาวของสารประกอบ 2-Hexadecenoic acid (*trans*+*cis*) (2.18 กรัม, 98%) ซึ่งเมื่อนำมาตก

ผลิตภัณฑ์ใช้แยกแอมเป็นตัวทำละลาย จะได้ของแข็งบริสุทธิ์สีขาวของสารประกอบ *trans*-2-Hexadecenoic acid (139) (1.08 กรัม, 50%) ซึ่งมีจุดหลอมเหลว 48-49 องศาเซลเซียส

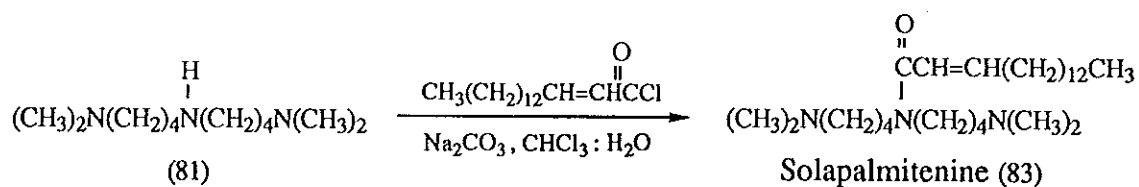
NMR (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, -CH₃)
 1.26 (22H, s, 11XC-CH₂-C)
 2.26-2.13 (2H, t, CH₂-CH=)
 5.90-5.73 (1H, d, =CH-CO)
 7.18-6.93 (1H, m, CH=C-CO)

IR (film) cm^{-1} : 1680, 1720, 2500-3300

9. การเตรียม *trans*-2-Hexadecenoyl chloride (140)

ละลายสารประกอบ *trans*-2-hexadecenoic acid (Δ, α, β hypogaeic acid) (139) (0.66 กรัม, 2.61 มิลลิโมล) ในไดคลอโรมีเทนที่ปราศจากน้ำ (5 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายในอ่างน้ำแข็งภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน ค่อยๆหยด thionyl chloride (0.30 มิลลิลิตร, 3.92 มิลลิโมล) ลงไปอย่างช้าๆให้คนของผสมต่อไปอีก 6 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง นำของผสมที่ได้มาระเหยเอาไดคลอโรมีเทนออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวสีเหลืองอ่อนของสารประกอบ *trans*-2-hexadecenoyl chloride (140) (0.71 กรัม, 99%)

10. การเตรียม N^1, N^9 -tetramethyl- N^5 -*trans*-2-hexadecenoyl homospermidine
(Solapalmitenine) (83)

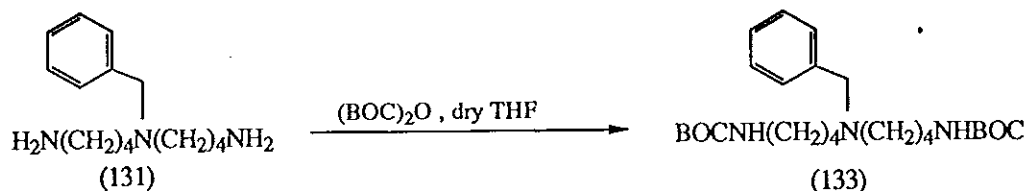


ละลายสารประกอบ Solamine (81) (0.49 กรัม, 2.3 มิลลิโมล) ในคลอโรฟอร์ม (5 มิลลิลิตร) และน้ำกลั่น (1.0 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายในอ่างน้ำแข็ง เติมนิโคเตียมคาร์บอเนต (1.38 กรัม, 11.35 มิลลิโมล) และค่อยๆหยดสารละลายของ *trans*-2-hexadecenoyl chloride (0.89 กรัม, 3.5 มิลลิโมล) ในคลอโรฟอร์ม (5 มิลลิลิตร) ลงไปในสารละลายอย่างช้าๆตามลำดับ คนของผสมที่อุณหภูมิห้องต่อไปอีกเป็นเวลาประมาณ 12 ชั่วโมง จากนั้นเติมน้ำที่อุณหภูมิห้องของนิโคเตียมคาร์บอเนต (10 มิลลิลิตร) แล้วสกัดด้วยคลอโรฟอร์ม (5x20 มิลลิลิตร) รวมส่วนสกัดของคลอโรฟอร์มเข้าด้วยกันแล้วทำให้แห้งด้วยการเติมนิโคเตียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองนิโคเตียมซัลเฟตออก นำสารละลายที่ได้มาระเหยเอวคลอโรฟอร์มออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวสีเหลืองอ่อน ซึ่งเมื่อนำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็ว โดยใช้เมธานอลและแอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ในอัตราส่วน 9 ต่อ 1 เป็นตัวพา จะได้สารประกอบของ Solapalmitenine (83) (0.81 กรัม, 82%) ซึ่งเป็นของเหลวสีเหลืองอ่อน

NMR (CDCl ₃) δ	:	0.88	(3H, t, -CH ₃)
		1.26	(22H, s, 11xC-CH ₂ -C)
		1.57	(8H, m, 4xC-CH ₂ -C)
		2.24-2.44	(12H, s, 4xCH ₃ -N-) (4H, m, 2x-CH ₂ -NMe ₂)
			(2H, m, -CH ₂ -C=)
		3.30-3.37	(4H, m, -CH ₂ -N-CH ₂)
		6.09-6.26	(1H, t, =CH-CO)
		6.74-7.06	(1H, m, -HC=C-CO)
IR (film)cm ⁻¹	:	1620, 1660, 2760-2980	
M.S. (%)	:	58(100), 100(32.3), 197(10.7), 451(5.0)	

11. การเตรียม N^1, N^9 -di(*tert*-butoxycarbonyl)- N^5 -benzyl homospermidine

(133)

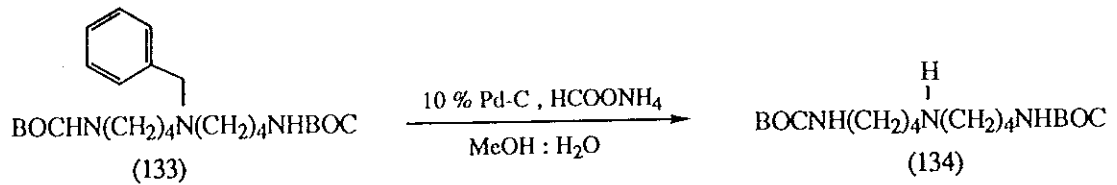


ละลายสารประกอบ N^5 -benzyl homospermidine (131) (6.36 กรัม, 25.52 มิลลิโมล) ใน dry THF (200 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายที่อุณหภูมิห้องภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน หยดสารละลายของ di(*tert*-butoxy dicarbonate) ($(\text{BOC})_2\text{O}$) (2.25 กรัม, 56.14 มิลลิโมล) ใน dry THF (50 มิลลิลิตร) ลงในสารละลายอย่างช้าๆ ที่ละหยดให้คนของผสมที่อุณหภูมิห้องต่อไปอีกเป็นเวลาประมาณ 12 ชั่วโมง นำของผสมที่ได้มา ระเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน นำของเหลวเหนียวที่ได้มาละลายใน ไดคลอโรมีเทน (40 มิลลิลิตร) แล้วล้างด้วยสารละลาย 10% ของโซเดียมไฮดรอกไซด์ นำส่วนของ ไดคลอโรมีเทนมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟต ออก นำสารละลายที่ได้มา ระเหยเอาไดคลอโรมีเทนออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวเหนียวสีเหลืองอ่อน ซึ่งเมื่อนำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีคอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็ว โดยใช้ คอลโรฟอร์มเป็นตัวพา จะได้ของเหลวเหนียวใสไม่มีสีของสารประกอบ N^1, N^9 -di(*tert*-butoxycarbonyl)- N^5 -benzyl homospermidine (133) (12.23 กรัม, 98%)

NMR (CDCl_3) δ	:	1.43	(18H, s, $6 \times \text{CH}_3$ -C-O)
		1.43-1.80	(8H, m, $4 \times \text{C}-\text{CH}_2$ -C)
		2.41	(4H, t, CH_2 -N- CH_2)
		3.04-3.10	(4H, t, $2 \times \text{CH}_2$ NH-BOC)
		3.53	(2H, s, $-\text{CH}_2$ -Ph)
		7.29	(5H, s, $5 \times \text{Ar}$ -H)

IR (film) cm^{-1} : 1355-1380, 1670-1710, 2780-3060, 3340

12. การเตรียม N^1, N^9 -di(*tert*-butoxycarbonyl) homospermidine (134)

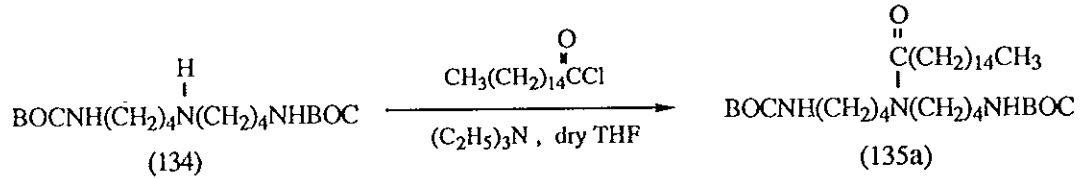


ละลายสารประกอบ N^1, N^9 -di(*tert*-butoxycarbonyl)- N^5 -benzyl homospermidine (133) (10.39 กรัม, 23.80 มิลลิโมล) ในเมทานอล (150 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายที่ออกฤทธิ์ห้อง เต็ม 10% Pd/C (1.42 กรัม) และสารละลายของ ammonium formate (11.98 กรัม, 190.00 มิลลิโมล) ในน้ำกลั่น (20 มิลลิลิตร) อย่างช้าๆที่ละลายให้คนของผสมที่อุณหภูมิ 50-60 °C เป็นเวลาประมาณ 12 ชั่วโมง ตั้งของผสมไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง กรองเอาส่วนที่เป็นของแข็งออกและล้างของแข็งด้วยเมทานอล (20 มิลลิลิตร) รวมส่วนของเมทานอลเข้าด้วยกัน แล้วระเหยเอาเมทานอลออกภายใต้การลดความดัน แล้วนำของเหลวที่เหลือที่ได้มาละลายด้วยไดคลอโรมีเทน (40 มิลลิลิตร) แล้วล้างด้วยสารละลาย 10% ของโซเดียมไฮดรอกไซด์ (2x20 มิลลิลิตร) สารละลายที่ล้างตัวของโซเดียมคลอไรด์ (2x20 มิลลิลิตร) และน้ำ (20 มิลลิลิตร) ตามลำดับ รวมส่วนของไดคลอโรมีเทนเข้าด้วยกัน แล้วนำมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซิลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซิลเฟตออก นำสารละลายที่ได้มาระเหยเอาไดคลอโรมีเทนออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวที่ใสไม่มีสี ซึ่งเมื่อนำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีคอลัมโครมาโตกราฟีแบบรวดเร็ว โดยใช้คลอโรฟอร์มเป็นตัวพา จะได้ของเหลวที่ใสไม่มีสีของสารประกอบ N^1, N^9 -di(*tert*-butoxycarbonyl) homospermidine (134) (8.38 กรัม, 96%)

NMR (CDCl ₃) δ	:	1.43	(18H, s, 6xCH ₃ -C-O)
		1.52	(8H, m, 4xC-CH ₂ -C)
		1.98	(1H, s, N-H)
		2.62	(4H, t, CH ₂ -N-CH ₂)
		3.08	(4H, t, 2x-CH ₂ NHBOC)
		4.96	(2H, br, 2x-NHBOC)

IR (film) cm⁻¹ : 1370, 1390, 1700, 2820-3000, 3350

13. การเตรียม N^1, N^9 -di(*tert*-butoxycarbonyl)- N^5 -palmitoyl homospermidine (135a)

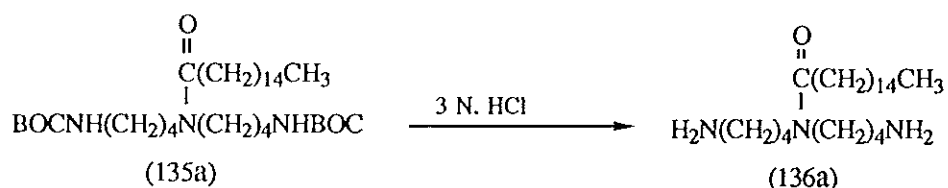


13.1. ละลายสารประกอบ N^1, N^9 -di(*tert*-butoxycarbonyl) homospermidine (134) (1.73 กรัม, 4.71 มิลลิโมล) ใน dry THF (25 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายที่อุณหภูมิ 0°C เติม triethylamine (6.61 มิลลิลิตร, 47.14 มิลลิโมล) และสารละลายของ palmitoyl chloride (2.14 มิลลิลิตร, 7.07 มิลลิโมล) ใน dry THF (20 มิลลิลิตร) อย่างช้าๆที่ละเอียด ตามลำดับ ภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน และให้คนของผสมต่อไปอีก ประมาณ 12 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง

นำของผสมที่ได้มาระเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวเหนียว นำของเหลวเหนียวที่ได้ไปละลายในไดคลอโรมีเทน (40 มิลลิลิตร) แล้วล้างด้วยสารละลายอิมิตัวของโซเดียมไฮโดรเจนคาร์บอเนต (2x20 มิลลิลิตร) และสารละลายอิมิตัวของโซเดียมคลอไรด์ (2x20 มิลลิลิตร) ตามลำดับ นำส่วนของไดคลอโรมีเทนมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำส่วนของสารละลายไดคลอโรมีเทนไประเหยเอาไดคลอโรมีเทนออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวเหนียวสีเหลืองอ่อน ซึ่งเมื่อนำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีคอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็ว โดยใช้ไดคลอโรมีเทนเป็นตัวพา จะได้สารประกอบของ N^1, N^9 -di(*tert*-butoxycarbonyl)- N^5 -palmitoyl homospermidine (135a) (2.38 กรัม, 83%) ซึ่งเป็นของเหลวเหนียวสีเหลืองอ่อน

NMR (CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, -CH₃)
 1.25 (26H, s, 13xC-CH₂-C)
 1.36-1.56 (8H, m, 4xC-CH₂-C)
 1.44 (18H, s, 6xCH₃-C-O)
 2.25-2.33 (2H, t, -CH₂-CO)
 3.13-3.29 (4H, m, 2x-CH₂-NHBOC
 4H, m, -CH₂-NCH₂)

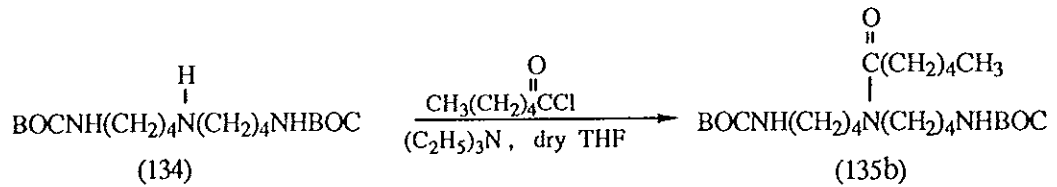
IR (film) cm⁻¹ : 1370, 1400, 1640, 1710, 2832-3000, 3350

14. การเตรียม N⁵-palmitoyl homospermidine (136a)

ละลายสารประกอบ N¹,N⁹-di(*tert*-butoxycarbonyl)-N⁵-palmitoyl homospermidine (135a) (2.38 กรัม, 3.93 มิลลิโมล) ในเมทานอล (5 มิลลิลิตร) เติม 3N.HCl (20 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนของผสมที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลาประมาณ 12 ชั่วโมง จากนั้นนำของผสมที่ได้มาระเหยเอาตัวทำละลายเมทานอลออกภายใต้การลดความดัน นำของเหลวที่เหลือมาละลายคลอโรฟอร์ม แล้วทำให้เป็นเบสด้วยการเติมสารละลาย 10% ของโซเดียมไฮดรอกไซด์ (15 มิลลิลิตร) นำส่วนของคลอโรฟอร์มมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำส่วนของคลอโรฟอร์มที่ได้มาระเหยเอาคลอโรฟอร์มออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวสีเหลืองอ่อน ซึ่งเมื่อนำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีคอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็ว โดยใช้เมทานอลและแอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ ในอัตราส่วน 9 ต่อ 1 เป็นตัวพา จะได้ของเหลวสีเหลืองอ่อน ของสารประกอบ N⁵-palmitoyl homospermidine (136a) (1.51 กรัม, 94%)

NMR (CDCl ₃) δ	:	0.89	(3H, t, -CH ₃)
		1.29	(26H, s, 13x C-CH ₂ -C)
		1.44	(8H, m, 4x C-CH ₂ -C)
		1.77	(4H, s, 4x H-N-)
		2.20-2.34	(2H, t, -CH ₂ -CO)
		2.65-2.77	(2H, t, 2x -CH ₂ -N-)
		3.11-3.29	(4H, m, CH ₂ -N-CH ₂ -)

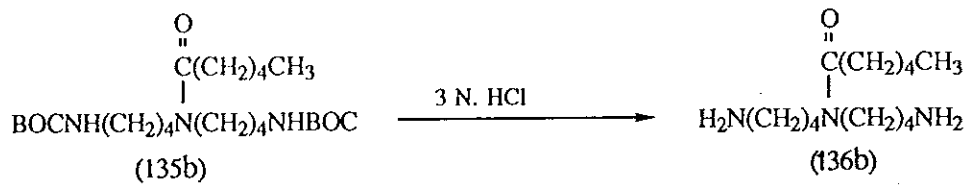
15. การเตรียม N^1, N^9 -di(*tert*-butoxycarbonyl)- N^5 -caproyl homospermidine
(135b)



ละลายสารประกอบ N^1, N^9 -di(*tert*-butoxycarbonyl) homospermidine (134) (1.27 กรัม, 3.46 มิลลิโมล) ใน dry THF (40 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายที่อุณหภูมิ 0°C ภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน เติม triethylamine (4.80 มิลลิลิตร, 34.60 มิลลิโมล) และสารละลาย caproyl chloride (0.72 มิลลิลิตร, 5.19 มิลลิโมล) ใน dry THF (15 มิลลิลิตร) ลงไปอย่างช้าๆ ที่ละหยด ตามลำดับ ให้คนของผสมต่อไปอีกเป็นเวลา 12 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิกห้อง นำของผสมที่ได้มาระเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน แล้วนำส่วนที่เหลือมาละลายด้วยไดคลอโรมีเทน (35 มิลลิลิตร) แล้วล้างด้วยสารละลายที่อิ่มตัวของโซเดียมคาร์บอเนต (2x20 มิลลิลิตร) นำส่วนของไดคลอโรมีเทนมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำส่วนของไดคลอโรมีเทนมาระเหยเอาไดคลอโรมีเทนออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวหนืด ซึ่งเมื่อนำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีคอลัมน์แบบรวดเร็ว โดยให้คลอโรฟอร์มเป็นตัวพา จะได้ของเหลวหนืดสีเหลืองอ่อนของสารประกอบ N^1, N^9 -di(*tert*-butoxycarbonyl)- N^5 -caproyl homospermidine (135b) (2.25 กรัม, 95%)

NMR (CDCl_3) δ	:	0.89	(3H, t, $-\text{CH}_3$)
		1.35-1.53	(8H, m, $4 \times \text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$)
		1.44	(6H, s, $3 \times \text{CH}_3-\text{C}-\text{O}$)
		2.19-2.28	(2H, t, $-\text{CH}_2-\text{CO}$)
		3.13-3.23	(4H, m, $2 \times -\text{CH}_2-\text{NHBOC}$, 4H, m, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$)

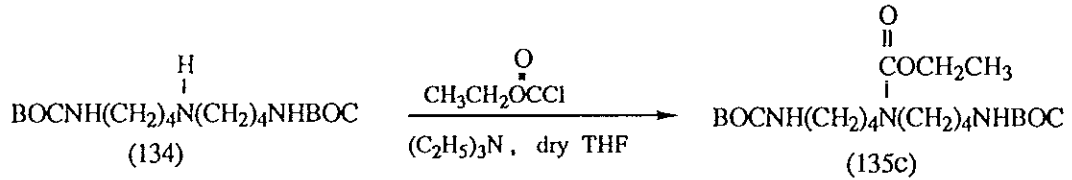
IR (film) cm^{-1} : 1370, 1400, 1640, 1720, 3350

16. การเตรียม N^5 -caproyl homospermidine (136b)

ละลายสารประกอบ N^1, N^9 -di(*tert*-butoxycarbonyl)- N^5 -caproyl-homospermidine (135b) (2.25 กรัม, 4.48 มิลลิโมล) ในเมทานอล (10 มิลลิลิตร) เติม 3N HCl (25 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนของผสมที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลาประมาณ 12 ชั่วโมง นำของผสมที่ได้มาระเหยเอาตัวทำละลายเมทานอลออกภายใต้การลดความดัน นำของเหลวที่เหลือมาละลายในคลอโรฟอร์ม แล้วทำให้เป็นเบสด้วยการเติมสารละลาย 10% ของโซเดียมไฮดรอกไซด์ (20 มิลลิลิตร) นำส่วนของคลอโรฟอร์มมาทำให้นิ่งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก ระเหยเอาคลอโรฟอร์มภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวสีเหลืองอ่อน ซึ่งเมื่อนำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีคอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็วโดยใช้เมทานอลและแอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ ในอัตราส่วน 9 ต่อ 1 เป็นตัวพา จะได้ของเหลวสีเหลืองอ่อนของสารประกอบ N^5 -caproyl homospermidine (136b) (1.14 กรัม, 91%)

NMR (CDCl_3) δ	:	0.89	(3H, t, $-\text{CH}_3$)
		1.32-1.46	(6H, m, $3 \times \text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$)
		1.53-1.67	(8H, m, $4 \times \text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$)
		1.74	(4H, s, $4 \times \text{HN}-\text{C}$)
		2.20-2.36	(2H, t, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$)
		2.75-2.78	(4H, m, $2 \times \text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$)
		3.17-3.38	(4H, m, $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$)

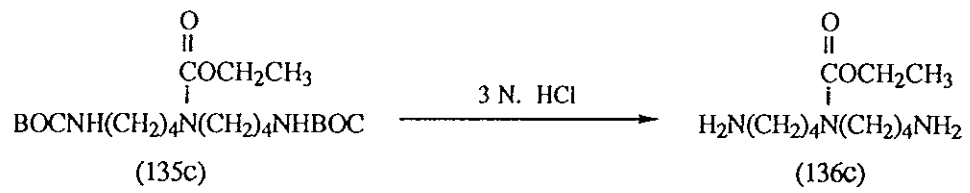
17. การเตรียม N^1, N^9 -di(*tert*-butoxycarbonyl)- N^5 -ethoxycarbonyl homospermidine (135c)



ละลายสารประกอบ N^1, N^9 -di(*tert*-butoxycarbonyl) homospermidine (134) (2.34 กรัม, 6.32 มิลลิโมล) ใน dry THF (40 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายที่อุณหภูมิต่ำ 0°C ภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน เติม triethylamine (5.0 มิลลิลิตร, 63.21 มิลลิโมล) และสารละลาย ethyl chloroformate (6.90 มิลลิลิตร, 9.48 มิลลิโมล) ใน dry THF (15 มิลลิลิตร) ลงไปในสารละลายอย่างช้าๆที่ละเอียด ตามลำดับ จากนั้นให้คนของผสมต่อไปอีกเป็นเวลา 12 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิต่ำ นำของผสมที่ได้มาระเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวหนืด นำของเหลวหนืดที่ได้มาละลายด้วยไดคลอโรมีเทน (35 มิลลิลิตร) แล้วล้างด้วยสารละลายที่อิ่มตัวของโซเดียมคาร์บอเนต (3x20 มิลลิลิตร) นำส่วนของไดคลอโรมีเทนมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำส่วนของไดคลอโรมีเทนมาระเหยเอาไดคลอโรมีเทนออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวหนืด ซึ่งเมื่อนำมาผ่านคอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็วโดยให้ไดคลอโรฟอร์มเป็นตัวพา จะได้ของเหลวหนืดสีเหลืองอ่อนของสารประกอบ N^1, N^9 -di(*tert*-butoxycarbonyl)- N^5 -ethoxycarbonyl homospermidine (135c) (2.45 กรัม, 88%)

NMR (CDCl_3) δ : 1.16-1.32 (3H, t, $-\text{CH}_3$)
 1.44 (18H, s, $6 \times \text{CH}_3-\text{C}-\text{O}$, 8H, m, $4 \times \text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$)
 3.20-3.29 (8H, m, $2 \times \text{CH}_2-\text{N}-\text{BOC}$, $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$)
 3.99-4.23 (2H, q, $-\text{CH}_2-\text{O}$)

IR (film) cm^{-1} : 1370, 1390, 1700, 2880-3000

18. การเตรียม N⁵-ethoxycarbonyl homospermidine (136c)

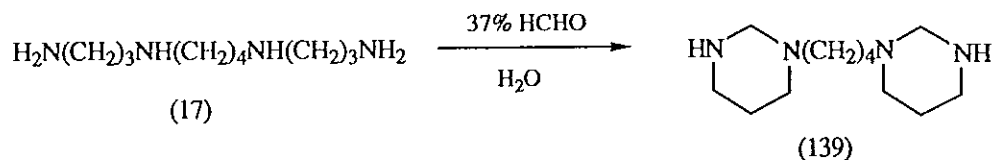
ละลายสารประกอบ N¹,N⁹-di(*tert*-butoxycarbonyl)-N⁵-ethoxycarbonyl homospermidine (135c) (2.44 กรัม, 5.57 มิลลิโมล) ในเมทานอล (10 มิลลิลิตร) เติมน้ำ 3N.HCl (25 มิลลิลิตร) ให้คนของผสมต่อไปอีกเป็นเวลา 12 ชั่วโมง นำของผสมที่ได้มาระเหยเอาตัวทำละลายเมทานอลออกภายใต้การลดความดัน นำของเหลวที่เหลือมาทำให้เป็นเบสด้วยการเติมสารละลาย 10% ของโซเดียมไฮดรอกไซด์ (15 มิลลิลิตร) แล้วสกัดด้วยคลอโรฟอร์ม (6x30 มิลลิลิตร) นำส่วนของคลอโรฟอร์มมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำกรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก ระเหยเอาคลอโรฟอร์มออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวสีเหลืองอ่อน ซึ่งเมื่อนำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีการกลั่นภายใต้ความดันต่ำ จะได้สารประกอบ N⁵-ethoxycarbonyl homospermidine (136c) (1.28 กรัม, 99%) ซึ่งมีลักษณะเป็นของเหลวใสไม่มีสี

NMR (CDCl₃) δ : 1.17-1.33 (3H, t, -CH₃)
 1.44-1.52 (8H, m, 4x-CH₂-C)
 1.63 (4H, s, 4xN-H(exchanged by D₂O))
 2.61-2.77 (4H, t, 2x-CH₂-NH₂)
 2.75-2.78 (4H, t, -CH₂-N-CH₂-)
 3.99-4.24 (2H, q, -CH₂-O-)

IR (film) cm⁻¹ : 1580-1620, 1700, 2880-3000, 3100-3600

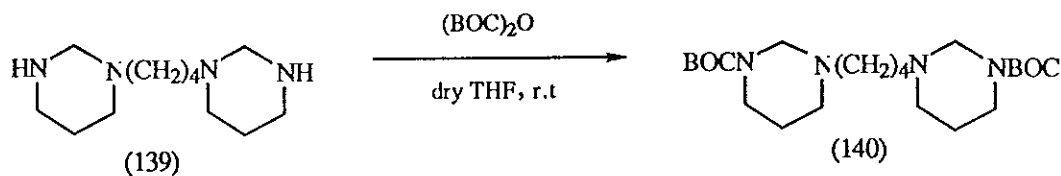
M.S (%) : 70(100), 84(54), 144(35), 231(19.5)

19. การเตรียม bis-hexahydropyrimidine (139)



ละลาย spermine (17) (2.30 กรัม, 11.38 มิลลิโมล) ในน้ำกลั่น (100 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายที่อุณหภูมิ 0°C ภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน ต่อเติมสารละลาย 37% ฟอรัมาดีไฮด์ (1.0 มิลลิลิตร, 11.38 มิลลิโมล) ลงไปอย่างช้าๆ ที่ละหยดให้คนสารละลายผสมที่ได้ต่อไปอีกเป็นเวลา 12 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง นำสารละลายที่ได้มาทำให้อิ่มตัวด้วยการเติมโซเดียมคลอไรด์ แล้วนำมาสกัดด้วยคลอโรฟอร์ม (6x20 มิลลิลิตร) รวมส่วนสกัดของคลอโรฟอร์ม แล้วทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก และระเหยเอาคลอโรฟอร์มออกภายใต้การลดความดัน จะได้สารประกอบของ bis-hexahydropyrimidine (139) (2.40 กรัม, 96%) มีลักษณะเป็นของเหลวใสไม่มีสี เมื่อตั้งทิ้งไว้จะเป็นของแข็ง

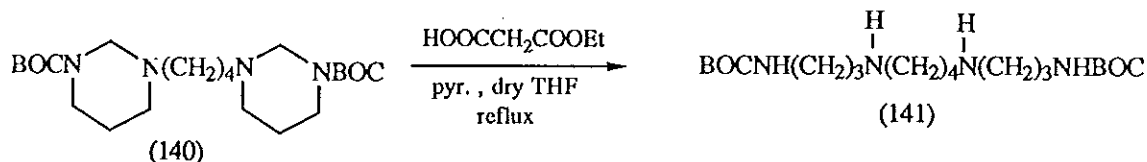
IR (film) cm^{-1} : 1670, 2800-2960, 3400

20. การเตรียม N^1, N^{12} -di(*tert*-butoxycarbonyl)bis-hexahydropyrimidine (140)

ละลายสารประกอบ bis-hexahydropyrimidine (139) (2.42 กรัม, 10.64 มิลลิโมล) ใน dry THF (90 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายที่อุณหภูมิห้องภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน ต่อด้วยการเติมสารละลายของ di-*tert*-butoxy dicarbonate (5.95 กรัม, 27.30 มิลลิโมล) ใน dry THF (15 มิลลิลิตร) ลงไปอย่างช้าๆ จากนั้นคนสารละลายผสมต่อไปอีกเป็นเวลา 12 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง นำสารละลายผสมที่ได้มาระเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวหนืดสีเหลืองอ่อน นำของเหลวหนืดที่ได้มาละลายในไดคลอโรมีเทน (40 มิลลิลิตร) แล้วล้างด้วยสารละลาย 10% โซเดียมไฮดรอกไซด์ (20 มิลลิลิตร) และสารละลายที่อิ่มตัวของโซเดียมคลอไรด์ (20 มิลลิลิตร) ตามลำดับ รวมส่วนสกัดของไดคลอโรมีเทนเข้าด้วยกัน นำมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซิลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาส่วนของโซเดียมซิลเฟตออก นำส่วนของไดคลอโรมีเทนมาระเหยเอาไดคลอโรมีเทนออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวสีเหลืองอ่อน เมื่อนำมาผ่านคอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็วโดยใช้ไดคลอโรมีเทนเป็นตัวพา จะได้ของเหลวหนืดใสไม่มีสีของสารประกอบ N^1, N^{12} -di(*tert*-butoxycarbonyl)bis-hexahydropyrimidine (140) (4.29 กรัม, 94%)

NMR (CDCl_3) δ	:	1.46	(18, s, $6 \times \text{CH}_3\text{-C-O}$)
		1.52-1.74	(8H, m, $4 \times \text{C-CH}_2\text{-C}$)
		2.42	(4H, t, $2 \times \text{C-CH}_2\text{-N}$)
		3.30	(4H, t, $2 \times \text{-CH}_2\text{-N}$)
		3.39-3.51	(4H, t, $2 \times \text{-CH}_2\text{-N-BOC}$)
		4.08	(4H, $2 \times \text{N-CH}_2\text{-N}$)

IR (film) cm^{-1} : 1370, 1390, 1700, 2780-3000

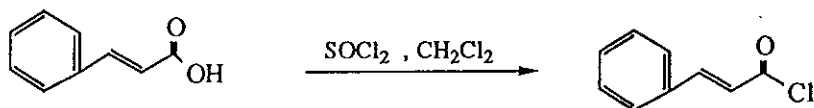
21. การเตรียม N^1, N^{12} -di(*tert*-butoxycarbonyl) spermine (141)

ละลายสารประกอบ N^1, N^{12} -di(*tert*-butoxycarbonyl)bis-hexahydropyrimidine (140) (4.14 กรัม, 2.70 มิลลิโมล) ในเอทานอลที่ปราศจากน้ำ (80 มิลลิลิตร) พร้อมกับค้ำสารละลายที่อุณหภูมิห้องภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจนเติม pyridine (3.84 มิลลิลิตร, 48.54 มิลลิโมล) และ ethyl hydrogen malonate (20.50 กรัม, 37.50 มิลลิโมล) ลงไปในสารละลายอย่างช้าๆที่ลดหยด ตามลำดับ จากนั้นให้ reflux สารละลายผสมต่อไปอีกเป็นเวลา 15 ชั่วโมง แล้วทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง นำสารละลายผสมที่ได้มาระเหยเอทานอลออกภายใต้การลดความดันจะได้ของเหลวที่ใสเหลือ นำของเหลวที่ใสที่ได้มาละลายในคลอโรฟอร์ม (40 มิลลิลิตร) แล้วล้างด้วยสารละลายโซเดียมไฮโดรเจนคาร์บอเนต (3x30 มิลลิลิตร) นำส่วนของคลอโรฟอร์มมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำสารละลายที่ได้มาระเหยเอาคลอโรฟอร์มออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวที่ใสเหลือ เมื่อนำมาผ่านคอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็ว โดยใช้คลอโรฟอร์มและเมทานอลในอัตราส่วน 9:1 เป็นตัวพา จะได้สารประกอบของ N^1, N^{12} -di(*tert*-butoxycarbonyl) spermine (141) (3.26 กรัม, 83%)

NMR (CDCl_3) δ	:	1.43	(18H, s, 6xCH ₃ -C-O)
		1.53-1.73	(8H, m, 4xCH ₂ -C)
		2.39	(4H, t, 2x-CH ₂ N)
		2.67	(4H, t, 2x-CH ₂ N)
		3.15	(4H, t, 2xCH ₂ NHBOC)

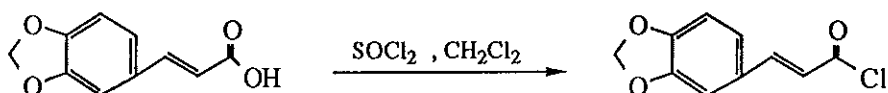
IR (film) cm^{-1} : 1370, 1390, 1710, 2880-2980, 3380

22. การเตรียม cinnamoyl chloride

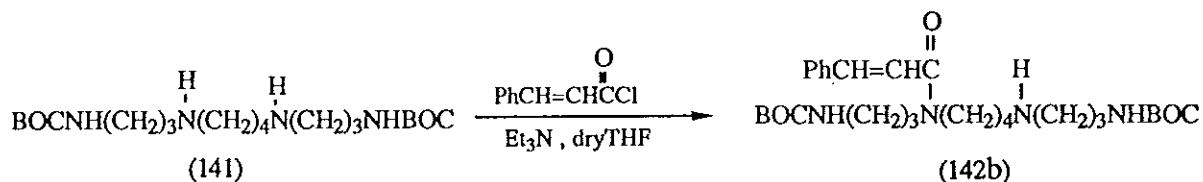


ละลาย cinnamic acid (0.71 กรัม, 4.78 มิลลิโมล) ในไดคลอโรมีเทนที่ปราศจากน้ำ (3 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายที่อุณหภูมิห้องภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน ค่อยๆหยด thionyl chloride (0.69 มิลลิลิตร, 9.57 มิลลิโมล) จากนั้น reflux ของผสมที่ได้เป็นเวลา 6 ชั่วโมง ปล่อยให้ของผสมให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง นำของผสมที่ได้ไประเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของแข็งสีเหลืองอ่อนของสารประกอบ cinnamoyl chloride (0.79 กรัม, 99%)

การเตรียม (3,4-methylenedioxy) cinnamoyl chloride



ละลาย cinnamic acid (1.14 กรัม, 5.92 มิลลิโมล) ในไดคลอโรมีเทนที่ปราศจากน้ำ (3 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายที่อุณหภูมิห้องภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน ค่อยๆหยด thionyl chloride (0.90 มิลลิลิตร, 11.85 มิลลิโมล) จากนั้น reflux ของผสมที่ได้เป็นเวลา 6 ชั่วโมง ปล่อยให้ของผสมให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง นำของผสมที่ได้ไประเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของแข็งสีเหลืองอ่อนของสารประกอบ cinnamoyl chloride (1.18 กรัม, 95%)

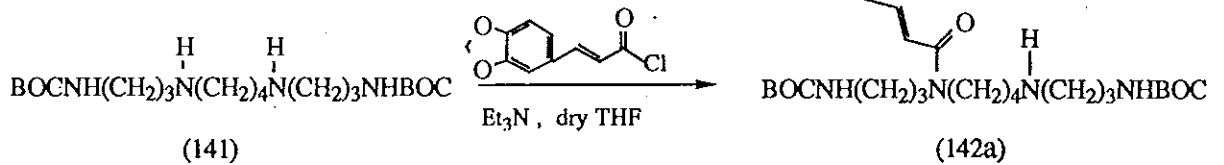
23. การเตรียม N^1, N^{12} -di(*tert*-butoxycarbonyl)- N^4 -cinnamoyl spermine (142b)

ละลาย N^1, N^{12} -di(*tert*-butoxycarbonyl) spermine (0.77 กรัม, 1.92 มิลลิโมล) ใน dry THF (50 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายที่อุณหภูมิ 0°C ภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน เติม triethylamine (4.0 มิลลิลิตร, 30.74 มิลลิโมล) และ สารละลายของ cinnamoyl chloride (0.80 กรัม, 4.80 มิลลิโมล) ใน dry THF (6.0 มิลลิลิตร) อย่างช้าๆที่ละหยด ตามลำดับ จากนั้นคนของผสมต่อไปอีกเป็นเวลาประมาณ 12 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง นำของผสมที่ได้มาระเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวหนืด นำของเหลวหนืดที่ได้มาละลายในไดคลอโรมีเทน (40 มิลลิลิตร) แล้วล้างด้วยสารละลายที่อิ่มตัวของโซเดียมคาร์บอเนต (2x20 มิลลิลิตร) และน้ำกลั่น (20 มิลลิลิตร) ตามลำดับ นำส่วนของไดคลอโรมีเทนมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำสารละลายที่ได้มาระเหยเอาไดคลอโรมีเทนออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวหนืดสีเหลืองของสารประกอบ N^4, N^9 -di(cinnamoyl)- N^1, N^{12} -di(*tert*-butoxycarbonyl) spermine (142b) (0.79 กรัม, 78%)

NMR (CDCl_3) δ : 1.44 (18H, s, $6 \times \text{CH}_3$ -C-O)
 1.44-1.53 (8H, m, $4 \times \text{C}-\text{CH}_2$ -C)
 2.03 (1H, s, H-N)
 3.17-3.51 (12H, m, $2 \times \text{CH}_2$ -NHBOC, $2 \times \text{CH}_2$ -NCO, $-\text{CH}_2$ -N- CH_2 -)
 4.17, 5.29 (2H, s, H-NBOC)
 6.75-7.79 (7H, m, $5 \times \text{Ar-H}$, $2 \times \text{CH}=\text{C}$)

IR (film) cm^{-1} : 1370, 1390, 1600, 1650, 1700, 2860-3000, 3350

25. การเตรียม N^1, N^{12} -di(*tert*-butoxycarbonyl)- N^4 -[(3,4-methylenedioxy) cinnamoyl] spermine (142a)

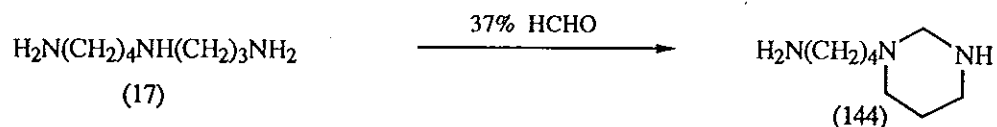


ละลายสารประกอบ N^1, N^{12} -di(*tert*-butoxycarbonyl) spermine (141) (0.85 กรัม, 2.12 มิลลิโมล) ใน dry THF (50 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายที่อุณหภูมิ 0°C ภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน เติม triethylamine (4.50 มิลลิลิตร, 33.89 มิลลิโมล) และสารละลายของ (3,4-methylenedioxy) cinnamoyl chloride (1.12 กรัม, 5.29 มิลลิโมล) ลงในสารละลายอย่างช้าๆที่ละหยด ตามลำดับ คนของผสมต่อไปอีกเป็นเวลา 12 ชั่วโมง นำของผสมที่ได้มาระเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของแข็งสีเหลืองอ่อน นำของแข็งที่ได้มาละลายใน ไดคลอโรมีเทน (40 มิลลิลิตร) แล้วล้างด้วยสารละลายที่อิ่มตัวของโซเดียมคาร์บอเนต (2x20 มิลลิลิตร) และน้ำกลั่น (30 มิลลิลิตร) ตามลำดับ นำส่วนของไดคลอโรมีเทนมาทำให้แห้งด้วยการเติม โซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำสารละลายที่ได้มาระเหยเอาไดคลอโรมีเทนออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของแข็งสีเหลืองอ่อน เมื่อนำมาผ่านคอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็ว โดยใช้คอลโรฟอร์มเป็นตัวพา จะได้ของเหลวสีเหลืองอ่อนของสารประกอบ N^4 -[(3,4-methylenedioxy) cinnamoyl]- N^1, N^{12} -di(*tert*-butoxycarbonyl) spermine (142a) (1.22 กรัม, 74%)

NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (18H, s, 6xCH₃-C-O)
1.44-1.53 (8H, m, 4xC-CH₂-C)
2.28 (1H, s, H-N)
3.18-3.51 (12H, m, 2x-CH₂-NHBOC, 2x-CH₂-NCO,
-CH₂-N-CH₂-)
4.71 (2H, s, 2xH-NBOC)
5.99 (2H, s, O-CH₂-O)
7.05-7.70 (5H, m, 3xAr-H, 2xCH=)

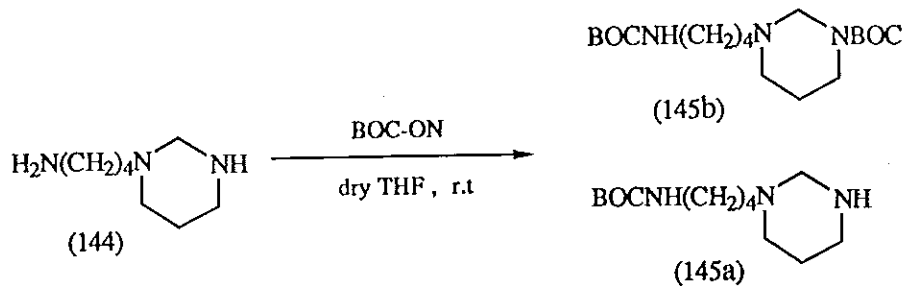
IR (film) cm⁻¹ : 1600, 1650, 1700, 2880-3000, 3350

27. การเตรียม hexahydropyrimidine (144)



ละลาย spermidine (10) (1.33 กรัม, 9.19 มิลลิโมล) ในน้ำกลั่น (60 มิลลิ ลิตร) พร้อมกับคนสารละลายที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส ภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน ค่อยๆหยด 37% formaldehyde (0.89 มิลลิลิตร, 11.02 มิลลิโมล) ลงไปในสารละลาย อย่างช้าๆที่ละหยด แล้วคนของผสมต่อไปอีกเป็นเวลาประมาณ 12 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง นำสารละลายที่ได้มาทำให้แห้งตัวด้วยการเติมโซเดียมคลอไรด์ แล้วสกัดด้วยคลอโรฟอร์ม (6x30 มิลลิ ลิตร) รวมส่วนสกัดของคลอโรฟอร์ม นำมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำเอาสารละลายที่ได้มาระเหยเอาคลอโรฟอร์มออกภายใต้การลด ความดัน จะได้ของเหลวใสไม่มีสีของ hexahydropyrimidine (144) (1.43 กรัม, 99%)

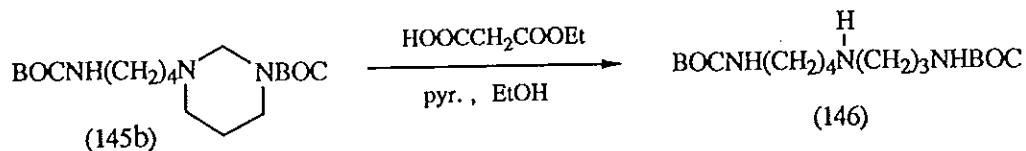
28. การเตรียม N^8 -(*tert*-butoxycarbonyl)hexahydropyrimidine (145a)



ละลาย hexahydropyrimidine (144) (1.75 กรัม, 11.13 มิลลิโมล) ใน dry THF (80 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส ภายใต้บรรยากาศของ ก๊าซไนโตรเจน ค่อยๆหยดสารละลายของ 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)oxy]imino]-2-phenylacetonitrile (2.62 กรัม, 10.62 มิลลิโมล) ใน dry THF (30 มิลลิลิตร) ลงไปในสารละลายอย่างช้าๆที่ละหยด จากนั้นคนของผสมต่อไปอีกประมาณ 12 ชั่วโมง นำสารละลายผสมที่ได้มาระเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดันจะได้ของเหลวหนืด นำของเหลวหนืดที่ได้มาละลายด้วย ไดคลอโรมีเทน (35 มิลลิลิตร) แล้วล้างด้วยสารละลาย 10% โซเดียมไฮดรอกไซด์ (2x20 มิลลิลิตร) สารละลายอิมตัวของโซเดียมคลอไรด์ (2x20 มิลลิลิตร) และน้ำกลั่น (20 มิลลิลิตร) ตามลำดับ นำส่วนของไดคลอโรมีเทนที่ได้มาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำสารละลายที่ได้มาระเหยเอาไดคลอโรมีเทนออกภายใต้การลดความดันจะได้ของเหลวหนืด เมื่อนำมาผ่านคอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็ว โดยใช้คลอโรฟอร์มเป็นตัวพา จะได้สารประกอบของ N^1, N^8 -di(*tert*-butoxycarbonyl)hexahydropyrimidine (145b) (1.012 กรัม, 25%)

NMR (CDCl_3) δ	:	1.44-1.53 (6H, m, 3x $\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$)
		1.45 (18H, s, 6x $\text{CH}_3-\text{C}-\text{O}$)
		2.42 (2H, t, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}$)
		2.70 (2H, t, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}$)
		3.09 (2H, t, CH_2-NHBOC)
		3.46 (2H, t, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{BOC}$)
		4.07 (2H, s, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}$)

29. การเตรียม N^1, N^8 -di(*tert*-butoxycarbonyl) spermidine (146)



ละลาย N^1, N^8 -di(*tert*-butoxycarbonyl)hexahydropyrimidine (145b) (2.14 กรัม, 8.38 มิลลิโมล) ในเอทานอลที่ปราศจากน้ำ (40 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายที่อุณหภูมิห้องภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน เติม pyridine (2.0 มิลลิลิตร, 25.15 มิลลิโมล) และ ethyl hydrogen malonate (10.99 กรัม, 83.83 มิลลิโมล) ลงไปอย่างช้าๆที่ละหยด ตามลำดับ จากนั้น reflux ของผสมต่อไปอีกเป็นเวลา 9 ชั่วโมง แล้วทิ้งของผสมไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง แล้วระเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดันจะได้ของเหลวหนืด นำของเหลวหนืดที่ได้มาละลายในไดคลอโรมีเทน (35 มิลลิลิตร) ล้างด้วยสารละลายอิ่มตัวของโซเดียมไบคาร์บอเนต (3x20 มิลลิลิตร) นำส่วนของสารละลายไดคลอโรมีเทนมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำสารละลายที่ได้มาระเหยเอาไดคลอโรมีเทนออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวหนืดสีเหลือง เมื่อตั้งไว้จะเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน เมื่อนำมาผ่านคอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็วโดยใช้คลอโรฟอร์มเป็นพาจะได้อาร์ประกอบ N^1, N^8 -di(*tert*-butoxycarbonyl)spermidine (146) (1.85 กรัม, 90%) ซึ่งเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน มีจุดหลอมเหลว 85°C

NMR (CDCl_3) δ	:	1.44	(18H, s, $6 \times \text{CH}_3$ -C-O)
		1.63	(6H, m, $3 \times \text{C}-\text{CH}_2$ -C)
		2.50-2.74	(4H, m, $-\text{CH}_2$ -N- CH_2 -)
		3.08-3.32	(4H, m, $2 \times \text{CH}_2$ -NHBOC)

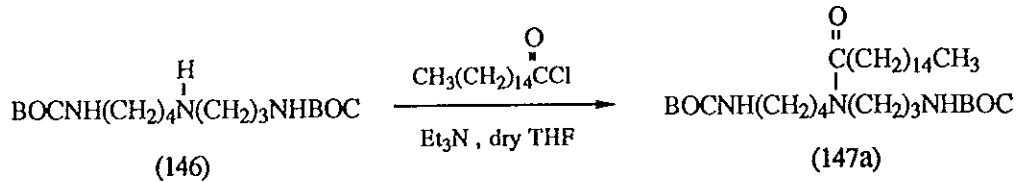
IR (film) cm^{-1} : 1370, 1390, 1700, 2760-2980, 3380

และเมื่อใช้คอลโรฟอร์มและเมทานอลในอัตราส่วน 9:1 เป็นตัวทำละลายต่อไปจะได้สารประกอบ

N^8 -(tert-butoxycarbonyl)hexahydropyrimidine (145a) (1.51 กรัม, 52%)

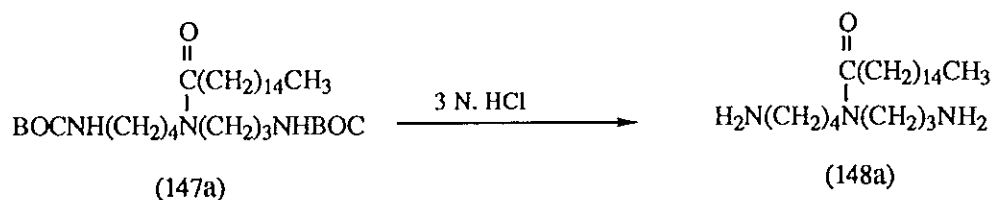
NMR ($CDCl_3$) δ	:	1.46	(9H, s, $3 \times CH_3$ -C-O)
		1.76	(1H, s, HN-)
		2.42	(2H, t, $-CH_2$ NH)
		2.71	(4H, t, $2 \times -CH_2$ -N)
		3.46	(2H, t, $-CH_2$ -NHBOC)
		4.08	(2H, s, N- CH_2 -N)

30. การเตรียม N^1, N^8 -di(*tert*-butoxycarbonyl)- N^4 -palmitoyl spermidine
(147a)



ละลาย N^1, N^8 -di(*tert*-butoxycarbonyl) spermidine (146) (0.91 กรัม, 3.73 มิลลิโมล) ใน dry THF (40 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายที่อุณหภูมิต่ำ 0°C ภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน เติม triethylamine (5.22 มิลลิลิตร, 37.22 มิลลิโมล) และสารละลายของ palmitoyl chloride (1.69 มิลลิลิตร, 5.58 มิลลิโมล) ใน dry THF (10 มิลลิลิตร) ลงไปในสารละลายอย่างช้าๆที่ละหยด ให้คนของผสมที่อุณหภูมิต่ำต่อไปอีกเป็นเวลา 12 ชั่วโมง นำของผสมที่ได้มาระเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวหนืด นำของเหลวหนืดที่ได้มาละลายในไดคลอโรมีเทน (35 มิลลิลิตร) แล้วล้างด้วยสารละลายอิ่มตัวของโซเดียมคาร์บอเนต (2x20 มิลลิลิตร) สารละลายอิ่มตัวของโซเดียมคลอไรด์ (20 มิลลิลิตร) และน้ำ (20 มิลลิลิตร) ตามลำดับ นำส่วนของสารละลายไดคลอโรมีเทนมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออกกระเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวที่ใสเหลือง เมื่อนำมาผ่านคอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็ว โดยใช้คลอโรฟอร์มเป็นตัวพา จะได้สารประกอบของ N^1, N^8 -di(*tert*-butoxycarbonyl)- N^4 -palmitoyl spermidine (147a) (1.59 กรัม, 88%)

NMR (CDCl_3) δ	:	0.88	(3H, t, $-\text{CH}_3$)
		1.26	(26H, s, $13 \times \text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$)
		1.44	(18H, s, $6 \times \text{CH}_3-\text{C}-\text{O}$)
		1.66	(6H, m, $3 \times \text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$)
		2.29	(2H, t, $-\text{CH}_2-\text{CO}$)
		3.11-3.39	(8H, m, $2 \times \text{CH}_2-\text{NBOC}$, $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$)
IR (film) cm^{-1}	:	1370, 1390, 1630, 1700, 2860-2940, 3320	

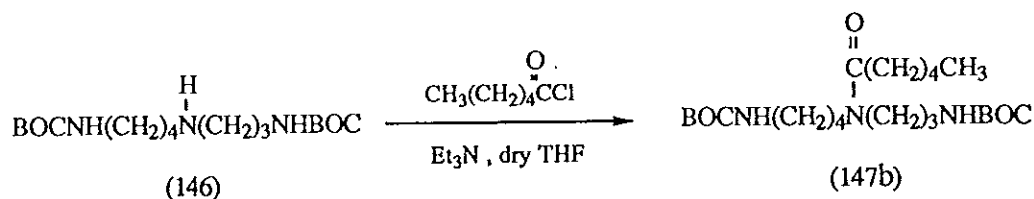
31. การเตรียม N⁴-palmitoyl spermidine (148a)

ละลายสารประกอบ N¹,N⁸-di(*tert*-butoxycarbonyl)-N⁴-palmitoyl spermidine (147a) (1.58 กรัม, 3.29 มิลลิโมล) ในเมทานอล (6 มิลลิลิตร) เติม 3N. HCl (20 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนของผสมที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 12 ชั่วโมง นำของผสมที่ได้มา ระเหยเอาตัวทำละลายเมทานอลออกภายใต้การลดความดัน แล้วนำของเหลวที่เหลือมาทำให้เป็นเบสด้วยการเติมสารละลาย 10% โซเดียมไฮดรอกไซด์ (15 มิลลิลิตร) จากนั้นสกัดด้วยคลอโรฟอร์ม (5x20 มิลลิลิตร) นำส่วนของคลอโรฟอร์มมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำสารละลายที่ได้มาระเหยเอาคลอโรฟอร์มออก ภายใต้การลดความดันจะได้ของเหลวสีเหลือง ซึ่งนำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีคอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็ว โดยใช้เมทานอลและแอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ในอัตราส่วน 9:1 เป็นตัวพา จะได้สารประกอบของ N⁴-palmitoyl spermidine (148a) (0.85 กรัม, 91%)

NMR (CDCl ₃) δ	:	0.88	(3H, t, -CH ₃)
		1.25	(26H, s, 13x C-CH ₂ -C)
		1.53	(6H, m, 3x C-CH ₂ -C)
		2.21-2.99	(2H, t, -CH ₂ -CO)
		2.67-2.74	(4H, m, 2x -CH ₂ -NH ₂)
		3.32-3.41	(4H, m, -CH ₂ NCH ₂ -)
		3.55	(4H, s, 2x -NH ₂)

IR (film) cm⁻¹ : 1630, 2850-2920, 3100-3500

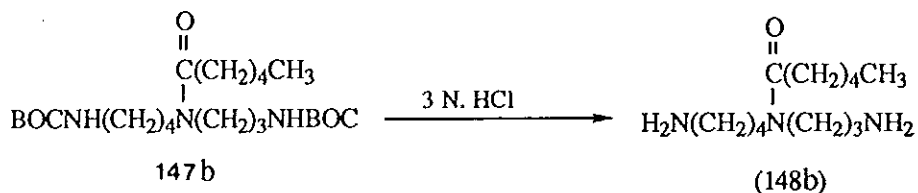
32. การเตรียม N^1, N^8 -di(*tert*-butoxycarbonyl)- N^4 -caproyl spermidine (147b)



ละลายสารประกอบ N^1, N^8 -di(*tert*-butoxycarbonyl) spermidine (146) (0.33 กรัม, 1.36 มิลลิโมล) ใน dry THF (50 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส ภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน เติม triethylamine (0.94 มิลลิลิตร, 5.82 มิลลิโมล) และสารละลายของ caproyl chloride (0.24 มิลลิลิตร, 1.77 มิลลิโมล) ใน dry THF (50 มิลลิลิตร) ลงไปในสารละลายอย่างช้าๆที่ละหยด ตามลำดับ ให้คนของผสมต่อไปอีกเป็นเวลาประมาณ 12 ชั่วโมง จากนั้นนำของผสมที่ได้มาระเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน นำของเหลวที่เหลือที่ได้มาละลายในไดคลอโรมีเทน (30 มิลลิลิตร) แล้วล้างด้วยสารละลายที่อิ่มตัวของโซเดียมคาร์บอเนต (2x20 มิลลิลิตร) และสารละลายที่อิ่มตัวของโซเดียมคลอไรด์ (2x20 มิลลิลิตร) ตามลำดับ นำส่วนของไดคลอโรมีเทนมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำสารละลายที่ได้มาระเหยเอาไดคลอโรมีเทนออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวที่ใสเหลือง เมื่อนำมาผ่านคอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็ว โดยใช้คอลโรฟอร์มเป็นตัวพา จะได้ของเหลวที่ใสเหลืองอ่อนของสารประกอบ N^1, N^8 -di(*tert*-butoxycarbonyl)- N^4 -caproyl spermidine (147b) (0.38 กรัม, 80%)

NMR (CDCl ₃) δ	:	0.89	(3H, t, -CH ₃)
		1.44	(18H, s, 6xCH ₃ -C-O)
		1.25-1.71	(12H, m, 6xC-CH ₂ -C)
		2.30	(2H, t, -CH ₂ -CO)
		2.94-3.46	(8H, m, 2x-CH ₂ -NBOC, -CH ₂ -N-CH ₂ -)

IR (film) cm⁻¹ : 1370, 1390, 1640, 1700, 2890-3000, 3350

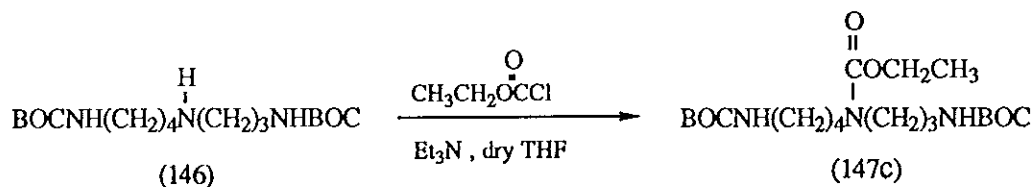
33. การเตรียม N⁴-caproyl spermidine (148b)

ละลายสารประกอบ N¹,N⁸-di(*tert*-butoxycarbonyl)-N⁴-caproyl spermidine (147b) (0.91 กรัม, 0.54 มิลลิโมล) ในเมทานอล (3 มิลลิลิตร) เติม 3N. HCl (15 มิลลิลิตร) พร้อมทั้งคนของผสมที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 12 ชั่วโมง นำของผสมที่ได้มา ระบายเอาเมทานอลออกภายใต้การลดความดัน นำส่วนของเหลวที่เหลือมาละลายในคลอโรฟอร์ม (20 มิลลิลิตร) แล้วทำให้เป็นแข็งด้วยการเติมสารละลาย 10% ของโซเดียมไฮดรอกไซด์ นำส่วนของคลอโรฟอร์มมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซิลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซิลเฟตออก นำสารละลายที่ได้มา ระบายเอาคลอโรฟอร์มออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวสีเหลืองอ่อน เมื่อนำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีคอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็ว โดยใช้เมทานอลและแอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ในอัตราส่วน 9:1 เป็นตัวพา จะได้ของเหลวสีเหลืองอ่อนของสารประกอบ N⁴-caproyl spermidine (148b) (0.12 กรัม, 92%)

NMR (CDCl ₃) δ	:	0.89	(3H, t, -CH ₃)
		1.61	(4H, s, 4xN-H)
		1.25-1.71	(12H, m, 6xC-CH ₂ -C)
		2.31	(2H, t, -CH ₂ -CO)
		2.59-2.73	(4H, m, 2xCH ₂ -NH ₂)
		3.24-3.50	(4H, m, -CH ₂ -N-CH ₂ -)

IR (film) cm⁻¹ : 1640, 2890-3000, 3100-3500

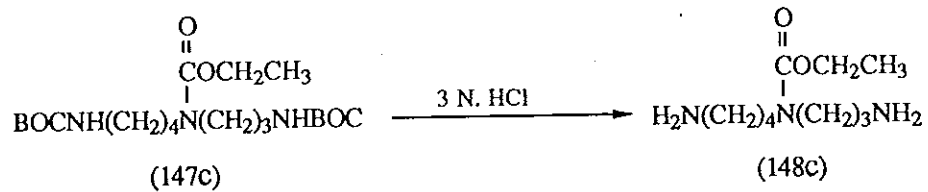
34. การเตรียม N^1, N^8 -di(*tert*-butoxycarbonyl)- N^4 -ethoxycarbonyl spermidine (147C)



ละลายสารประกอบ N^1, N^8 -di(*tert*-butoxycarbonyl) spermidine (146) (0.77 กรัม, 3.17 มิลลิโมล) ใน dry THF (40 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายที่อุณหภูมิ 0°C ภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน เติม triethylamine (4.45 มิลลิลิตร, 31.69 มิลลิโมล) และสารละลาย ethyl chloroformate (0.60 มิลลิลิตร, 6.34 มิลลิโมล) ใน dry THF (15 มิลลิลิตร) ลงไปในสารละลายอย่างช้าๆที่ละหยด ตามลำดับ ให้คนของผสมต่อไปอีกเป็นเวลา 12 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง นำของผสมที่ได้มาระเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน นำของเหลวที่ได้มาละลายด้วยไดคลอโรมีเทน (35 มิลลิลิตร) แล้วล้างด้วยสารละลายที่อิ่มตัวของโซเดียมคาร์บอเนต (2x20 มิลลิลิตร) และสารละลายโซเดียมคลอไรด์ (2x20 มิลลิลิตร) ตามลำดับ นำส่วนของไดคลอโรมีเทนมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซิลิเกตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซิลิเกตออก นำสารละลายที่ได้มาระเหยเอาไดคลอโรมีเทนออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวหนืด เมื่อนำมาผ่านคอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็วโดยใช้คลอโรฟอร์มเป็นตัวพา จะได้ของเหลวหนืดสีเหลืองอ่อนของสารประกอบ N^1, N^8 -di(*tert*-butoxycarbonyl)- N^4 -ethoxycarbonyl spermidine (147c) (0.86 กรัม, 86%)

NMR (CDCl_3) δ : 1.18-1.34 (3H, t, CH_3 -)
 1.44 (18H, s, $6 \times \text{CH}_3$ -C-O)
 1.53-1.74 (6H, m, $3 \times \text{C}-\text{CH}_2$ -C)
 3.07-3.28 (8H, m, $2 \times \text{CH}_2$ -NBOC, CH_2 -N- CH_2)
 4.02-4.24 (2H, q, $-\text{CH}_2$ -O)

IR (film) cm^{-1} : 1360, 1390, 1700, 2860-2980, 3350

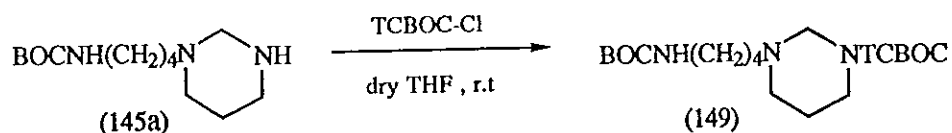
35. การเตรียม N⁴-ethoxycarbonyl spermidine (148C)

ละลายสารประกอบ N^{1,8}-di(*tert*-butoxycarbonyl)-N⁴-ethoxycarbonyl spermidine (147C) (0.86 กรัม, 2.73 มิลลิโมล) ในเมทานอล (5 มิลลิลิตร) เติม 3N.HCl (15 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนของผสมที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 12 ชั่วโมง นำของผสมที่ได้มาระเหยเอาตัวทำละลายเมทานอลออกภายใต้การลดความดัน นำของเหลวที่ได้มาทำให้เป็นเบสด้วยการเติมสารละลาย 10% โซเดียมไฮดรอกไซด์ (15 มิลลิลิตร) แล้วสกัดด้วยคลอโรฟอร์ม (5x30 มิลลิลิตร) นำส่วนของคลอโรฟอร์มมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำสารละลายที่ได้มาระเหยเอาคลอโรฟอร์มออกภายใต้การลดความดันจะได้ของเหลวสีเหลือง เมื่อนำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีคอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็ว โดยใช้ 5% แอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ ในเมทานอลเป็นตัวพาจะ ได้ของเหลวใสไม่มีสีสารประกอบ N⁴-ethoxycarbonyl spermidine (148C) (0.27 กรัม, 86%)

NMR (CDCl ₃) δ	:	1.17-1.33 (3H, t, CH ₃ -)
		1.54-1.74 (6H, m, 3x C-CH ₂ -C)
		2.21 (4H, s, 4x N-H)
		2.63-2.78 (4H, t, 2x -CH ₂ -NH ₂)
		3.15-3.39 (4H, t, -CH ₂ -N-CH ₂ -)
		3.99-4.24 (2H, q, -CH ₂ -O)

IR (film) cm⁻¹ : 1700, 2880-3000, 3100-3600

36. การเตรียม N^1 -(2,2,2-trichloro-*tert*-butoxycarbonyl)- N^8 -(*tert*-butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (149)



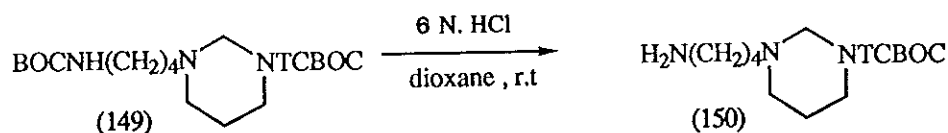
ละลายสารประกอบ N^8 -(*tert*-butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (145a) (1.36 กรัม, 5.29 มิลลิโมล) ใน dry THF (50 มิลลิลิตร) พร้อมทั้งคนสารละลายที่อุณหภูมิห้องภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน เติม triethylamine (3.71 มิลลิลิตร, 26.45 มิลลิโมล) และสารละลายของ 2,2,2,-trichloro-*tert*-butoxycarbonyl chloride (1.52 กรัม, 6.34 มิลลิโมล) ใน dry THF (20 มิลลิลิตร) ลงไปในสารละลายอย่างช้าๆที่ละหยด จากนั้นให้คนของผสมที่อุณหภูมิห้องต่อไปอีกเป็นเวลาประมาณ 15 ชั่วโมง

นำของผสมที่ได้มาระเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวเหนียว นำของเหลวเหนียวที่ได้มาละลายในไดคลอโรมีเทน (35 มิลลิลิตร) นำส่วนของไดคลอโรมีเทนมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซิลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซิลเฟตออก นำสารละลายที่ได้มาระเหยเอาไดคลอโรมีเทนออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวเหนียวสีเหลืองอ่อน เมื่อนำมาผ่านคอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็ว โดยใช้คลอโรฟอร์มเป็นตัวพาจะได้ของเหลวเหนียวใสไม่มีสีของสารประกอบ N^1 -(2,2,2-trichloro-*tert*-butoxycarbonyl)- N^8 -(*tert*-butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (149) (2.34 กรัม, 96%)

NMR (CDCl ₃) δ	:	1.43	(9H, s, 3xCH ₃ -(BOC))
		1.54	(6H, m, 3xC-CH ₂ -C)
		1.91	(6H, s, 2xCH ₃ -(TCBOC))
		3.18-3.26	(8H, m, -CH ₂ NHBOC, -CH ₂ N ₂ TCBOC, 2x-CH ₂ N-)
		5.10	(2H, br, N-CH ₂ -N)

IR (film) cm⁻¹ : 1370, 1385, 1710, 2880-3000, 3380

37. การเตรียม N^1 -(2,2,2-trichloro-*tert*-butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (150)

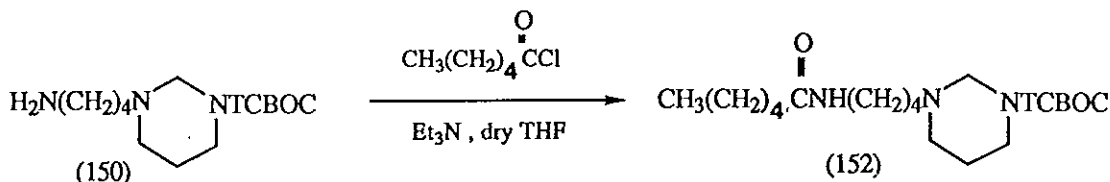


ละลายสารประกอบ N^1 -(2,2,2-trichloro-*tert*-butoxycarbonyl)- N^9 -(*tert*-butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (149) (1.17 กรัม, 2.53 มิลลิโมล) ใน dioxane (5.0 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายที่อุณหภูมิห้อง เติม 6N.HCl (10 มิลลิลิตร) ให้คนของผสมที่อุณหภูมิห้องต่อไปอีกเป็นเวลา 15 ชั่วโมง จากนั้นนำของผสมที่ได้มาทำให้เป็นเบสด้วยสารละลาย 10% ของโซเดียมไฮดรอกไซด์ (15 มิลลิลิตร) แล้วสกัดด้วยคลอโรฟอร์ม (5x20 มิลลิลิตร) นำส่วนของคลอโรฟอร์มมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำสารละลายที่ได้มาระเหยเอาคลอโรฟอร์มออกภายใต้การลดความดันจะได้ของเหลวหนืด ซึ่งเมื่อนำมาผ่านคอลัมน์แบบรวดเร็วโดยใช้คลอโรฟอร์มและเมธานอลในอัตราส่วน 20:1 เป็นตัวทำละลาย จะได้ของเหลวหนืดใสไม่มีสีของ N^1 -(2,2,2-trichloro-*tert*-butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (150) (0.80 กรัม, 88%)

NMR (CDCl ₃) δ	:	1.59	(6H, m, 3xCH ₂ -C)
		1.91	(6H, s, 2xCH ₃ -(TCBOC))
		2.23	(2H, s, H ₂ N-)
		2.76	(2H, t, -CH ₂ NH ₂)
		3.21-3.26	(6H, m, -CH ₂ NTCBOC, 2x-CH ₂ N-)
		4.97	(2H, br, N-CH ₂ -N)

IR (film) cm⁻¹ : 1370, 1390, 1720, 2870-3000, 3360

38. การเตรียม $N^1-(2,2,2\text{-trichloro-}tert\text{-butoxycarbonyl})-N^8\text{-caproyl hexahydro-}$
 pyrimidine (152b)

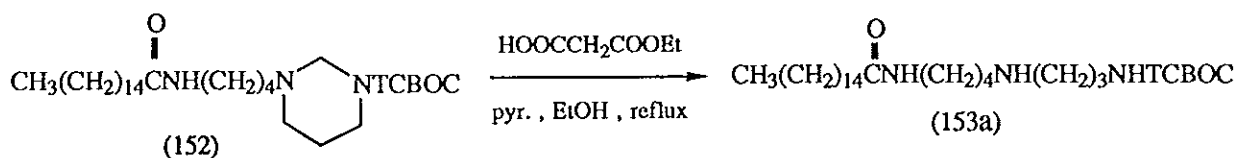


ละลายสารประกอบ $N^8\text{-caproyl hexahydro-}$
 $\text{pyrimidine (0.24 กรัม, 0.68}$
 มิลลิโมล) ใน dry THF (15 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายที่อุณหภูมิ 0°C เติม
 triethylamine (0.96 มิลลิลิตร, 1.02 มิลลิโมล) ใน dry THF (10 มิลลิลิตร ลงไปในสาร
 ละลายอย่างช้าๆ ภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน จากนั้นให้คนของผสมต่อไปอีกเป็นเวลา
 12 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง นำของผสมที่ได้มาระเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน
 จะได้ของแข็งสีเหลืองอ่อน นำของแข็งที่ได้มาละลายด้วยไดคลอโรมีเทน แล้วล้างด้วยสาร
 ละลายอ้อมตัวของโซเดียมโบคาร์บอเนต (2x20 มิลลิลิตร) นำส่วนของไดคลอโรมีเทนมาทำให้
 แห้งด้วยการเติมโซเดียมซิลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซิลเฟตออก ระเหยเอา
 ไดคลอโรมีเทนออก ภายใต้การลดความดัน จะได้ของแข็งสีเหลืองอ่อน ซึ่งเมื่อนำมาเข้า
 คอลัมน์แบบรวดเร็ว โดยใช้คลอโรฟอร์มเป็นตัวพา จะได้ของเหลวที่ใสสีเหลืองอ่อน ของสาร
 ประกอบ $N^1-(2,2,2\text{-trichloro-}tert\text{-butoxycarbonyl})-N^8\text{-caproyl hexahydro-}$
 $\text{pyrimidine (152b) (0.35 กรัม, 86\%)}$

NMR (CDCl ₃), δ	:	0.89	(3H, t, $-\text{CH}_3$)
		1.29	(6H, m, $3 \times \text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$)
		1.50	(6H, m, $3 \times \text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$)
		1.91	(6H, s, $2 \times \text{CH}_3$ -(TCBOC))
		2.20	(2H, t, $-\text{CH}_2-\text{CO}$)
		3.18-3.23	(8H, m, $-\text{CH}_2\text{NCO}$, $2 \times -\text{CH}_2-\text{N}$, $-\text{CH}_2\text{NTCBOC}$)
		4.92	(2H, br, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}$)

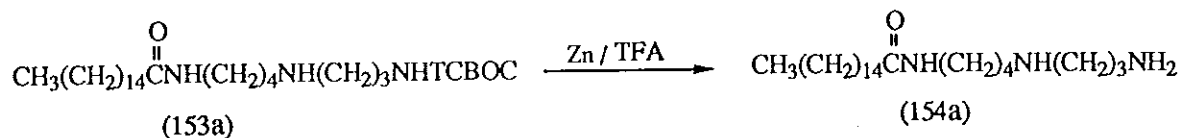
IR (film) cm^{-1} : 1370, 1390, 1660, 1720, 2880-3020, 3350

39. การเตรียม N^1 -(2,2,2-trichloro-*tert*-butoxycarbonyl)- N^8 -palmitoyl spermidine (153a)



ละลาย N^1 -(2,2,2-trichloro-*tert*-butoxycarbonyl)- N^9 -palmitoyl hexahydropyrimidine (152a) (0.35 กรัม, 0.58 มิลลิโมล) ในเอทานอลที่ปราศจากน้ำ (20.0 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายที่อุณหภูมิห้องภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน เติม pyridine (0.14 มิลลิลิตร, 1.76 มิลลิโมล) และ ethyl hydrogen malonate (0.77 กรัม, 5.88 มิลลิโมล) ลงไปในสารละลายอย่างช้าๆที่ละหยด ตามลำดับ จากนั้นให้ reflux ของผสมต่อไปอีกเป็นเวลา 9 ชั่วโมง ปล่อยให้ของผสมไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง ระเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวหนืด นำของเหลวหนืดที่ได้มาละลายด้วย ไดคลอโรมีเทน (40 มิลลิลิตร) แล้วล้างด้วยสารละลายที่อิ่มตัวของ โซเดียมไบคาร์บอเนต (3x20 มิลลิลิตร) แยกส่วนของไดคลอโรมีเทนมาให้แห้งด้วยการเติม โซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำสารละลายที่ได้มาระเหยเอาไดคลอโรมีเทนออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวหนืด ซึ่งเมื่อนำมาผ่านคอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็ว โดยใช้ คลอโรฟอร์มเป็นตัวพา จะได้ของเหลวที่ใสเหลืองของสารประกอบ N^1 -(2,2,2-trichloro-*tert*-butoxycarbonyl)- N^8 -palmitoyl spermidine (153a) (0.29 กรัม, 84%)

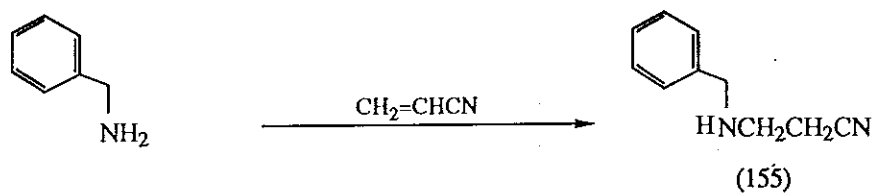
NMR (CDCl ₃) δ	:	0.87	(3H, t, -CH ₃)
		1.13	(26H, s, 13xC-CH ₂ -C)
		1.56	(6H, m, 3xC-CH ₂ -C)
		1.91	(6H, s, 2xCH ₃ -(TCBOC))
		2.17	(2H, t, -CH ₂ -CO)
		3.14-3.28	(8H, m, CH ₂ -N-CH ₂ , CH ₂ -NHTCBOC, CH ₂ -NCO)
IR (film)cm ⁻¹	:	1370, 1390, 1650, 1710, 3300	

40. การเตรียม N⁸-palmitoyl spermidine (154a)

ละลาย N¹-(2,2,2-trichloro-*tert*-butoxycarbonyl)-N⁸-palmitoyl spermidine (153a) (44.9 มิลลิกรัม, 0.07 มิลลิโมล) ใน trifluoroacetic acid (3 มิลลิลิตร) เติมผงสังกะสี (49.98 มิลลิกรัม) พร้อมกับคนสารละลายที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา ประมาณ 20 ชั่วโมง จากนั้นนำของผสมมาระเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน นำส่วนที่เหลือมารองเอาส่วนที่เป็นของแข็งออกแล้วล้างของแข็งด้วยน้ำกลั่น (5 มิลลิลิตร) นำ ส่วนของสารละลายมาทำให้เป็นเบสด้วยการเติมสารละลาย 10% ของโซเดียมไฮดรอกไซด์ (10 มิลลิลิตร) แล้วสกัดด้วยคลอโรฟอร์ม (5x20 มิลลิลิตร) นำส่วนของคลอโรฟอร์มมาทำให้แห้ง ด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำสารละลายที่ได้มา ระเหยเอาคลอโรฟอร์มออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวสีเหลือง ซึ่งเมื่อนำมาผ่าน คอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็ว โดยใช้เมธานอลเป็นตัวพา จะได้ของแข็งละเอียดสีเหลืองอ่อน ของสารประกอบ N⁸-palmitoyl spermidine (154a) (16.2 มิลลิกรัม, 68%)

NMR (CDCl ₃) δ	:	0.88	(3H, t, CH ₃ -)
		1.25	(26H, s, 13xC-CH ₂ -C)
		1.56	(6H, m, 3xC-CH ₂ -C)
		1.91	(3H, s, 3xH-N)
		2.07-2.16	(2H, t, -CH ₂ -CO)
		2.61-2.68	(2H, t, -CH ₂ -NH ₂)
		3.22	(6H, m, -CH ₂ -NCO, -CH ₂ -N-CH ₂ -)
IR (film) cm ⁻¹	:	1680, 2860-2940, 3300	

41. การเตรียม N-(2-cyanoethyl) benzylamine (155)

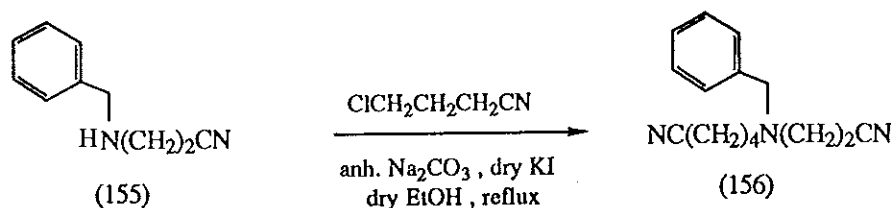


ค่อยๆหยด acrylonitrile (5.70 มิลลิลิตร, 86.60 มิลลิโมล) ลงใน benzylamine (6.18 กรัม, 57.70 มิลลิโมล) อย่างช้าๆพร้อมกับคนของผสมภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจนที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 14 ชั่วโมง. จากนั้นนำของผสมที่ได้ไประเหยเอา acrylonitrile ที่เหลือออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวใสไม่มีสีของ N-(2-cyanoethyl) benzylamine (155) (9.23 กรัม, 99.7%)

NMR (CDCl_3) δ : 2.42-2.56 (2H, t, $-\text{CH}_2\text{NH}$)
 2.84-2.98 (2H, t, $-\text{CH}_2\text{CN}$)
 3.81 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{-Ph}$)
 7.31 (5H, s, 5xAr-H)

IR (film) cm^{-1} : 2260, 3100-2800, 3300-3400

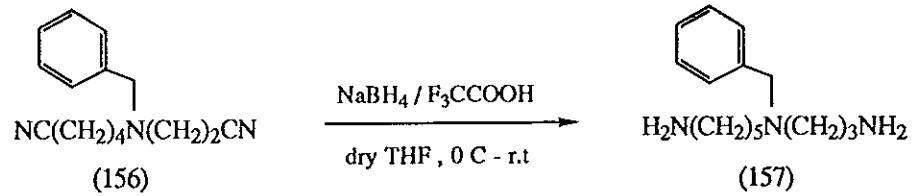
42. การเตรียม N-(2-cyanoethyl)-N-(4-cyanobutyl) benzylamine (156)



ค่อยๆหยด 5-chloro-n-valeronitrile (4.23 มิลลิลิตร, 37.7 มิลลิโมล) ใน
 บิวทานอลที่ปราศจากน้ำ (120 มิลลิลิตร) ลงในของผสมระหว่าง N-(2-cyanoethyl)
 benzylamine (155) (5.03 กรัม, 31.40 มิลลิโมล), anhydrous sodium carbonate
 (4.99 กรัม, 9.47 มิลลิโมล) และ potassium iodide (2.61 กรัม, 15.7 มิลลิโมล)
 อย่างช้าๆพร้อมกับคนของผสมภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจนที่อุณหภูมิห้อง แล้ว reflux
 ของผสมต่อไปอีกเป็นเวลา 15 ชั่วโมง บ่อยๆของผสมให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง กรองและล้างของแข็ง
 ด้วยไดคลอโรมีเทน (40 มิลลิลิตร) ระเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน นำส่วน
 ของสารละลายที่เหลือมาเติม 3N.HCl (4x30 มิลลิลิตร) แยกเอาส่วนของสารละลายกรดมา
 ทำให้เป็นเบสด้วยการเติมสารละลาย 10% โซเดียมไฮดรอกไซด์ สกัดด้วยไดคลอโรมีเทน
 (5x30 มิลลิลิตร) นำส่วนของไดคลอโรมีเทนมาทำให้แห้งด้วยการเติม โซเดียมซัลเฟตที่ปราศจาก
 น้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำสารละลายที่ได้มาระเหยเอาไดคลอโรมีเทนออกภายใต้การ
 ลดความดัน จะได้ของเหลวสีเหลือง ซึ่งเมื่อนำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีคอลัมน์โครมาโตกราฟี
 แบบรวดเร็ว โดยใช้ไดคลอโรมีเทนเป็นตัวพา จะได้ของเหลวสีเหลืองอ่อนของสารประกอบ
 N-(2-cyanoethyl)-N-(4-cyanobutyl) benzylamine (156) (6.63 กรัม, 87%)

NMR (CDCl_3) δ : 1.62-1.66 (4H, m, $2 \times \text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$)
 2.20-2.49 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{CN}, \text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$)
 2.71-2.78 (2H, t, $-\text{CH}_2\text{CN}$)
 3.53-3.59 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{Ph}$)
 7.29 (5H, s, $5 \times \text{Ar}-\text{H}$)

IR(film) cm^{-1} : 1800-2000, 2260, 2800-3100

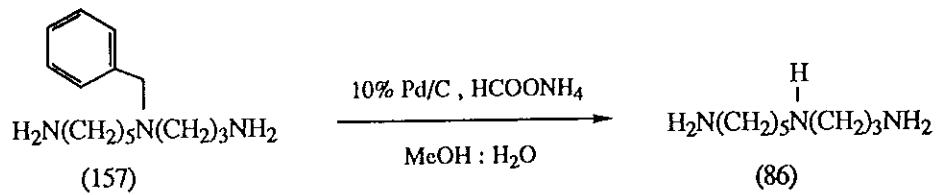
43. การเตรียม N^1 -benzyl- N^1 -(3-aminopropyl)-1,5-diaminopentane (157)

ค่อยๆหยดสารละลายของ trifluoroacetic acid (16.15 มิลลิลิตร, 211.10 มิลลิโมล) ใน dry THF (60 มิลลิลิตร) ลงใน sodium borohydride (7.79 กรัม, 211.10 มิลลิโมล) ใน dry THF (50 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนของผสมบนอ่างน้ำแข็ง จากนั้นค่อยๆหยดสารละลายของ N-(2-cyanoethyl)-N-(4-cyanobutyl) benzylamine (156) (6.42 กรัม, 26.38 มิลลิโมล) ใน dry THF ลงไปในสารละลายผสมอย่างช้าๆที่ละหยด ที่อุณหภูมิห้องภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน แล้วคนของผสมต่อไปอีก 16 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง จากนั้นค่อยๆหยดเมทานอลลงในของผสมที่แช่บนอ่างน้ำแข็งจนกระทั่งไม่มีฟองก๊าซเกิดขึ้น ระเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน นำของเหลวที่ได้มาเติมสารละลาย 10% โซเดียมไฮดรอกไซด์ (30 มิลลิลิตร) แล้วสกัดด้วยคลอโรฟอร์ม (6x30 มิลลิลิตร) นำส่วนของคลอโรฟอร์มมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำสารละลายที่ได้มา ระเหยเอาคลอโรฟอร์มออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวใสไม่มีสี เมื่อนำไปกลั่นภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวใสไม่มีสีของ N^1 -benzyl- N^1 -(3-aminopropyl)-1,5-diaminopentane (157) (5.88 กรัม, 89%) 100 °C/0.1-0.2 mm Hg.

NMR (CDCl_3) δ : 1.37-1.64 (8H, m, 4x $\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$)
 2.42-2.49 (4H, m, 2x CH_2-NH_2)
 2.54-2.74 (4H, m, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$)
 3.52 (2H, s, $-\text{CH}_2-\text{Ph}$)
 7.29 (5H, s, 5xAr-H)

IR(film) cm^{-1} : 1570, 2800-3100, 3200-3500

44. การเตรียม N-(3-aminopropyl)-1,5-diaminopentane(86)



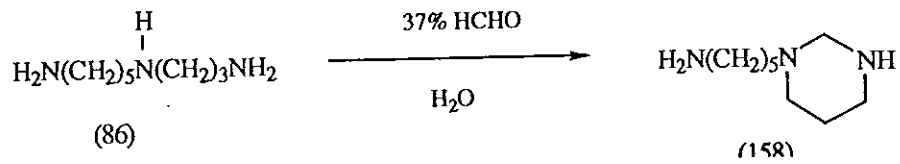
ละลาย N^1 -benzyl- N^1 -(3-aminopropyl)-1,5-diaminopentane(157)

(5.17 กรัม, 20.72 มิลลิโมล) ในเมทานอล (50 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายที่อุณหภูมิห้อง เติม 10% Pd/C (0.62 กรัม) ในน้ำกลั่น (3.0 มิลลิลิตร) และสารละลายของ ammonium formate (7.84 กรัม, 12.34 มิลลิโมล) ในน้ำกลั่น (25 มิลลิลิตร) อย่างช้าๆ ที่ลดตามลำดับ ให้คนของผสมต่อไปอีกเป็นเวลาประมาณ 12 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง นำของผสมที่ได้มากรองเอาส่วนที่เป็นของแข็งออกและล้างของแข็งด้วยเมทานอล (15 มิลลิลิตร) รวมส่วนของเมทานอลเข้าด้วยกันแล้วระเหยเอาตัวทำละลายเมทานอลออกภายใต้การลดความดัน นำของเหลวที่เหลือมาละลายด้วยคลอโรฟอร์ม แล้วล้างด้วยสารละลาย 10% ของโซเดียมไฮดรอกไซด์ (20 มิลลิลิตร) นำส่วนของคลอโรฟอร์มมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมคาร์บอเนตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมคาร์บอเนตออก นำส่วนของคลอโรฟอร์มมาระเหยเอาคลอโรฟอร์มออกภายใต้การลดความดันจะได้ของเหลวใสไม่มีสี ซึ่งเมื่อนำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีการกลั่นภายใต้ความดันต่ำ จะได้ของเหลวใสไม่มีสีของสารประกอบ N-(3-aminopropyl)-1,5-diaminopentane(86) (3.12 กรัม, 87%)

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$) δ : 1.41-1.78 (8H, m, $4 \times \text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$)
 2.51-2.82 (8H, m, $2 \times \text{CH}_2-\text{NH}_2$, $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$)

IR(film) cm^{-1} : 1600-1650, 2800-3000, 3100-3500

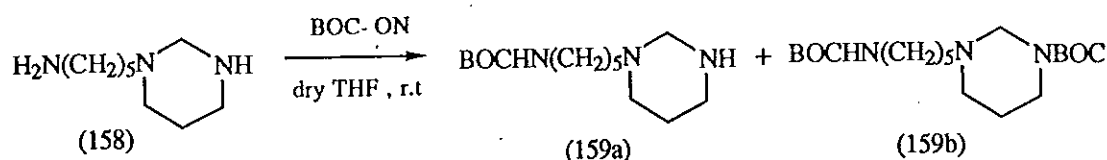
45. การเตรียม hexahydropyrimidine (158)



ละลาย N-(3-aminopropyl)-1,5-diaminopentane (86) (2.23 กรัม, 13.99 มิลลิโมล) ในน้ำกลั่น (100 มิลลิลิตร) พร้อมกับคนสารละลายที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส ภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน ค่อยๆหยดสารละลาย 37% formaldehyde (1.30 มิลลิลิตร, 15.33 มิลลิโมล) ลงไปอย่างช้าๆที่ละหยด จากนั้นให้คนสารละลายผสมต่อไปอีกเป็นเวลาประมาณ 12 ชั่วโมง แล้วนำสารละลายผสมที่ได้มาทำให้มีตัวด้วยการเติม โซเดียมคลอไรด์ แล้วสกัดด้วยคลอโรฟอร์ม (6x30 มิลลิลิตร) รวมส่วนสกัดของคลอโรฟอร์มแล้วทำให้แห้งด้วยการเติม โซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซัลเฟตออก นำสารละลายที่ได้มาระเหยเอาคลอโรฟอร์มออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวใสไม่มีสีของ hexahydropyrimidine (158) (2.31 กรัม, 96%)

IR(film) cm^{-1} : 1680, 2800-2940, 3360

46. การเตรียม N^9 -(*tert*-butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (159a)

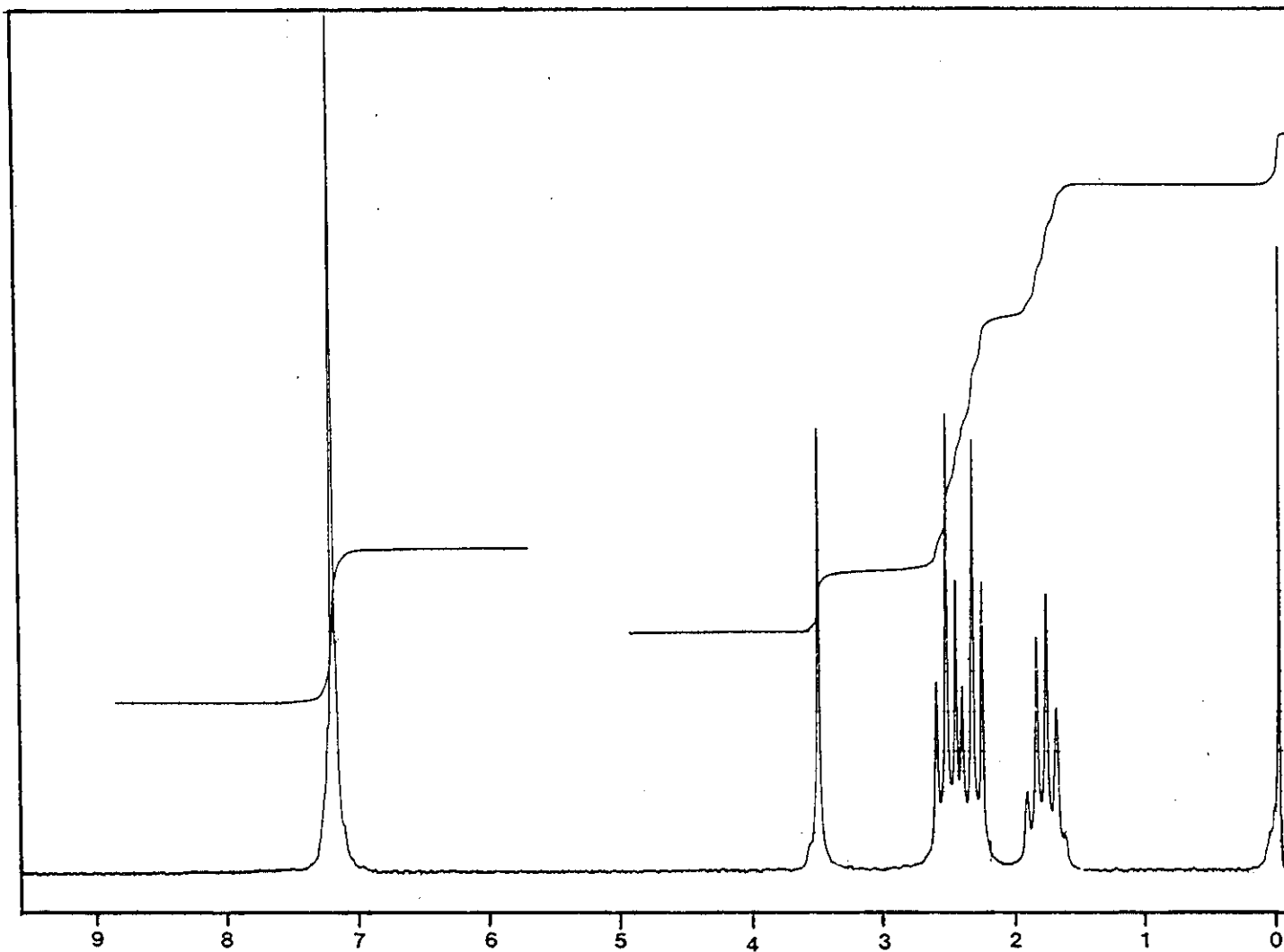


ละลายสารประกอบ hexahydropyrimidine (158) (1.24 กรัม, 7.24 มิลลิโมล) ใน dry THF (60 มิลลิลิตร) พร้อมกับสารละลายที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส ภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน จากนั้นค่อยๆ หยดสารละลายของ 2-[(*tert*-butoxycarbonyl) oxy]imino]-2-phenylacetonitrile (BOC-ON) (1.69 กรัม, 6.88 มิลลิลิตร) ใน dry THF (20 มิลลิลิตร) ลงไปในสารละลายอย่างช้าๆ ที่ละลายให้คนของผสมต่อไปอีกเป็นเวลาประมาณ 12 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง นำสารละลายผสมที่ได้มาระเหยเอาตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน นำของเหลวหนืดที่ได้มาละลายด้วยไดคลอโรมีเทน (30 มิลลิลิตร) แล้วล้างด้วยสารละลาย 10% ของโซเดียมไฮดรอกไซด์ (2x20 มิลลิลิตร) นำส่วนของไดคลอโรมีเทนมาทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซิลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรองเอาโซเดียมซิลเฟตออก นำส่วนของสารละลายที่ได้มาระเหยเอาไดคลอโรมีเทนออกภายใต้การลดความดัน จะได้ของเหลวหนืดสีเหลือง เมื่อนำมาผ่านคอลัมน์โครมาโตกราฟีแบบรวดเร็ว โดยใช้คลอโรฟอร์มเป็นตัวพา จะได้สารประกอบของ N^1, N^9 -(*tert*-butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (159b) ซึ่งเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองอ่อน

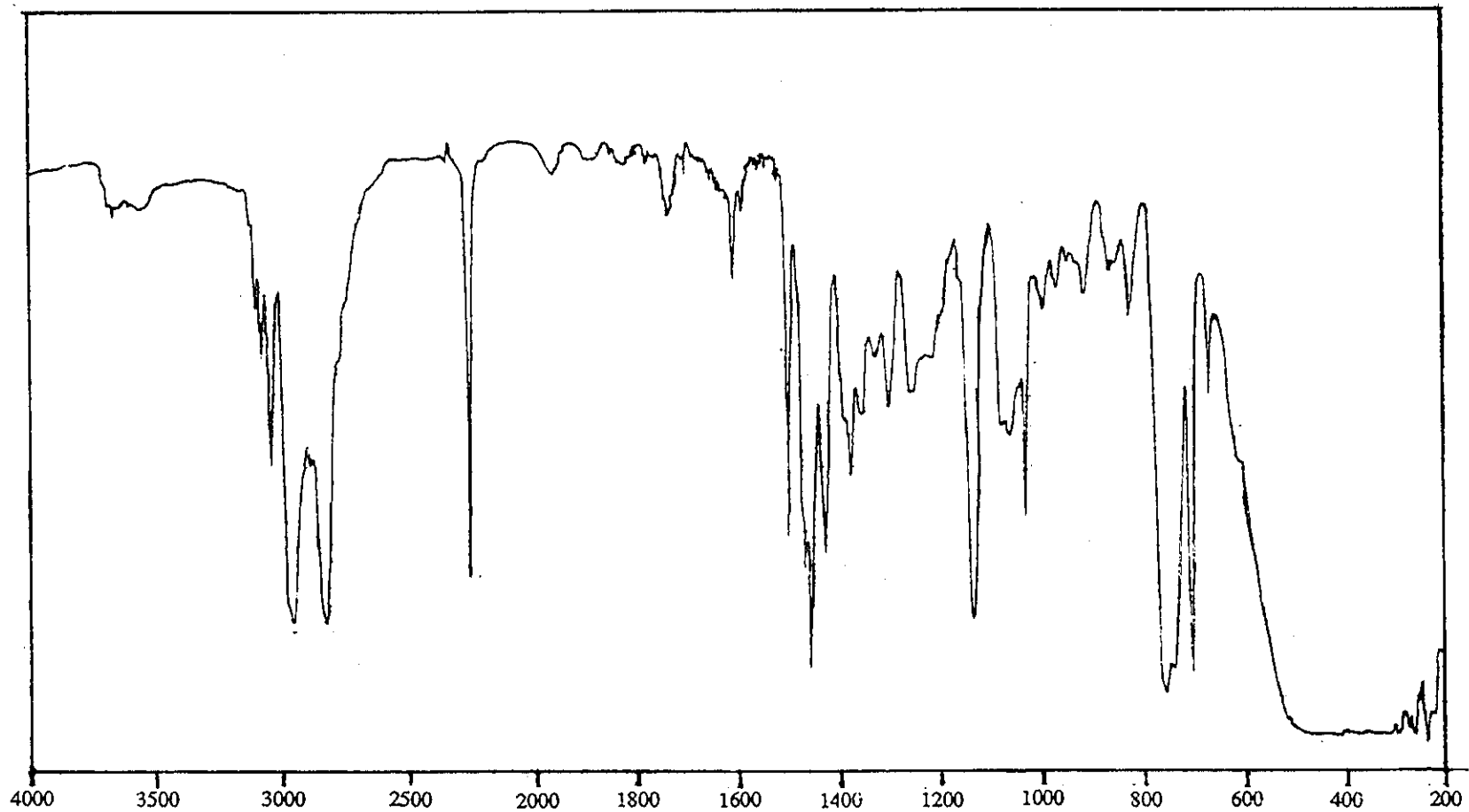
แต่เมื่อใช้คลอโรฟอร์มและเมทานอลเป็นตัวทำละลายต่อไป จะได้สารประกอบของ N^9 -(*tert*-butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (159a) (1.12 กรัม, 55%) ซึ่งเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองอ่อน

NMR (CDCl₃) δ : 1.44-1.53 (8H, m, 4xC-CH₂-C)
1.44 (9H, s, 3xCH₃-C-O)
2.16-2.30 (2H, t, CH₂-NH)
2.50-2.62 (2H, t, -CH₂-N)
2.75-2.87 (2H, t, -CH₂-N)
3.07-3.21 (2H, t, -CH₂-NBOC)
3.37 (2H, s, N-CH₂-N)

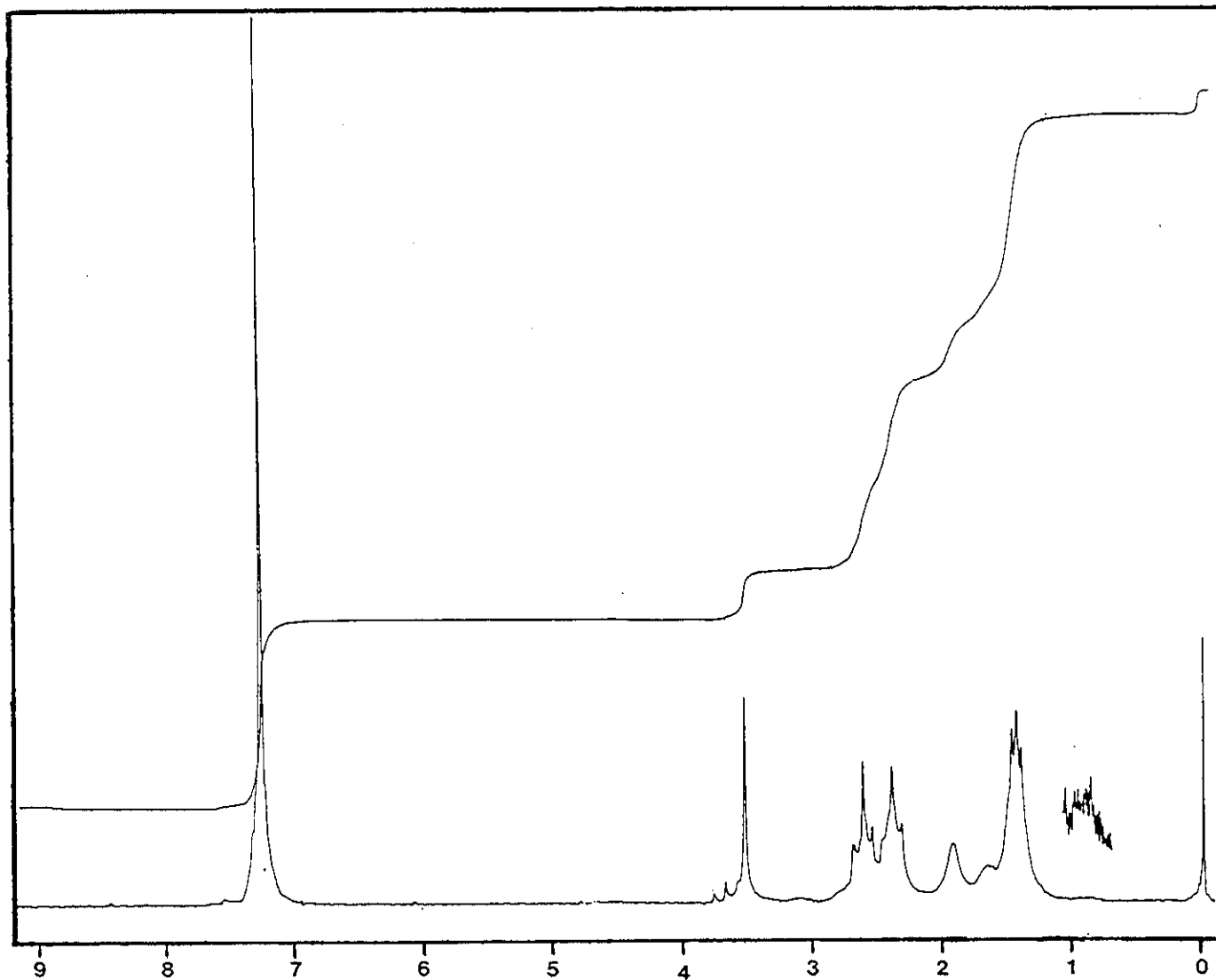
IR(film) cm⁻¹ : 1370, 1390, 1700, 3350



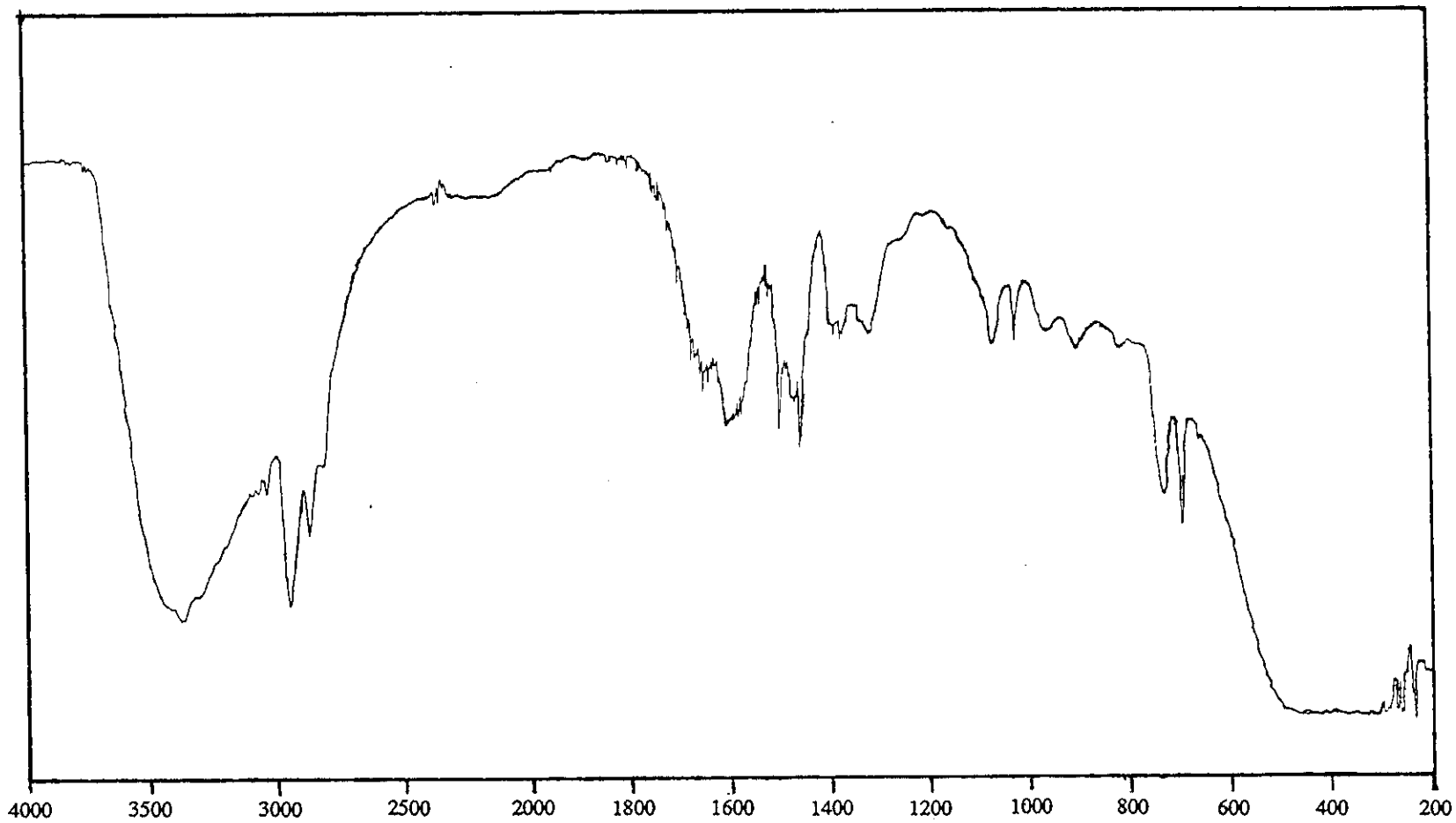
รูปที่ 1 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N,N' -di(3-cyanopropyl) benzylamine (130) (CDCl_3)



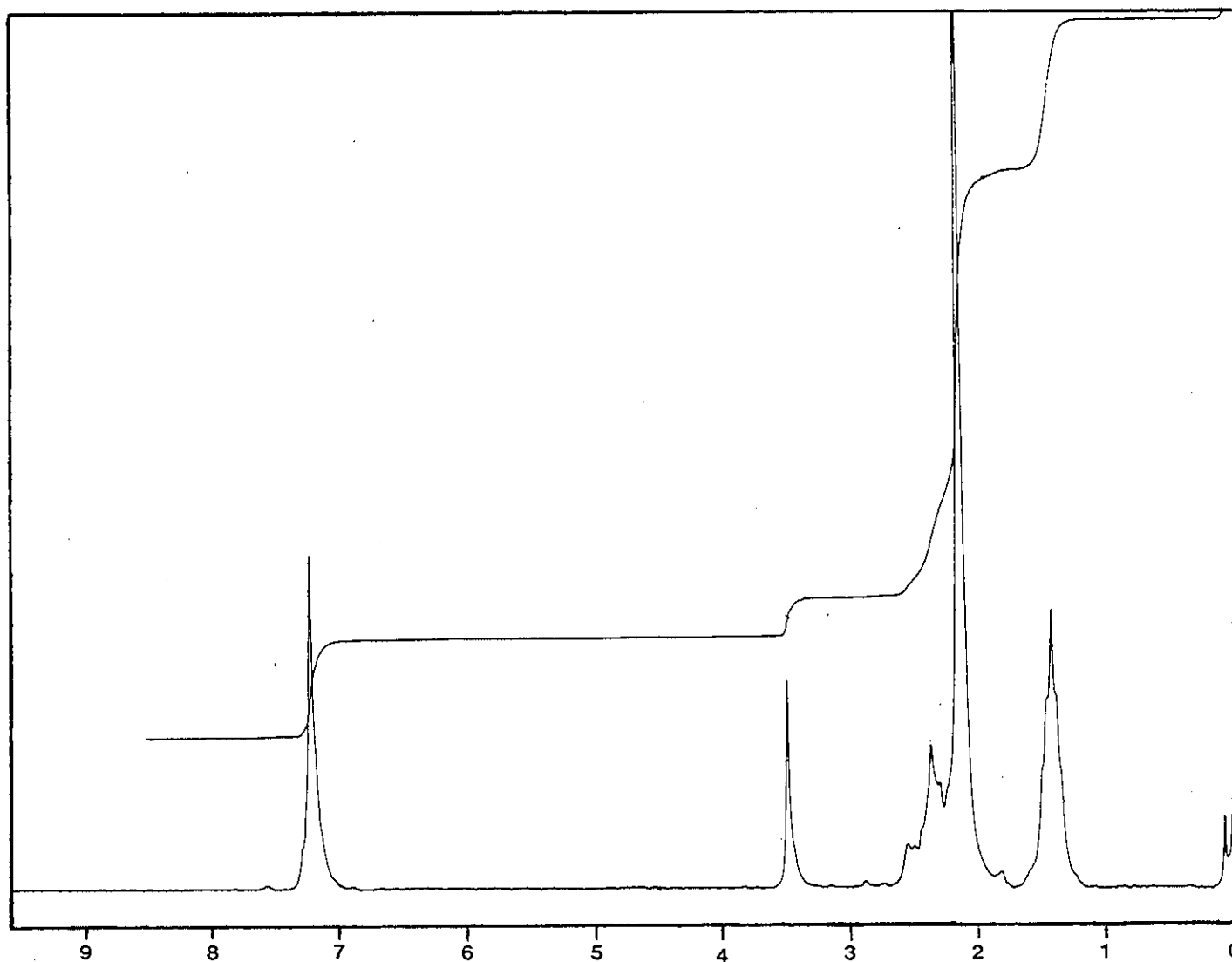
รูปที่ 2 IR spectrum ของสารประกอบ N,N' -di(3-cyanopropyl) benzylamine (130) (neat)



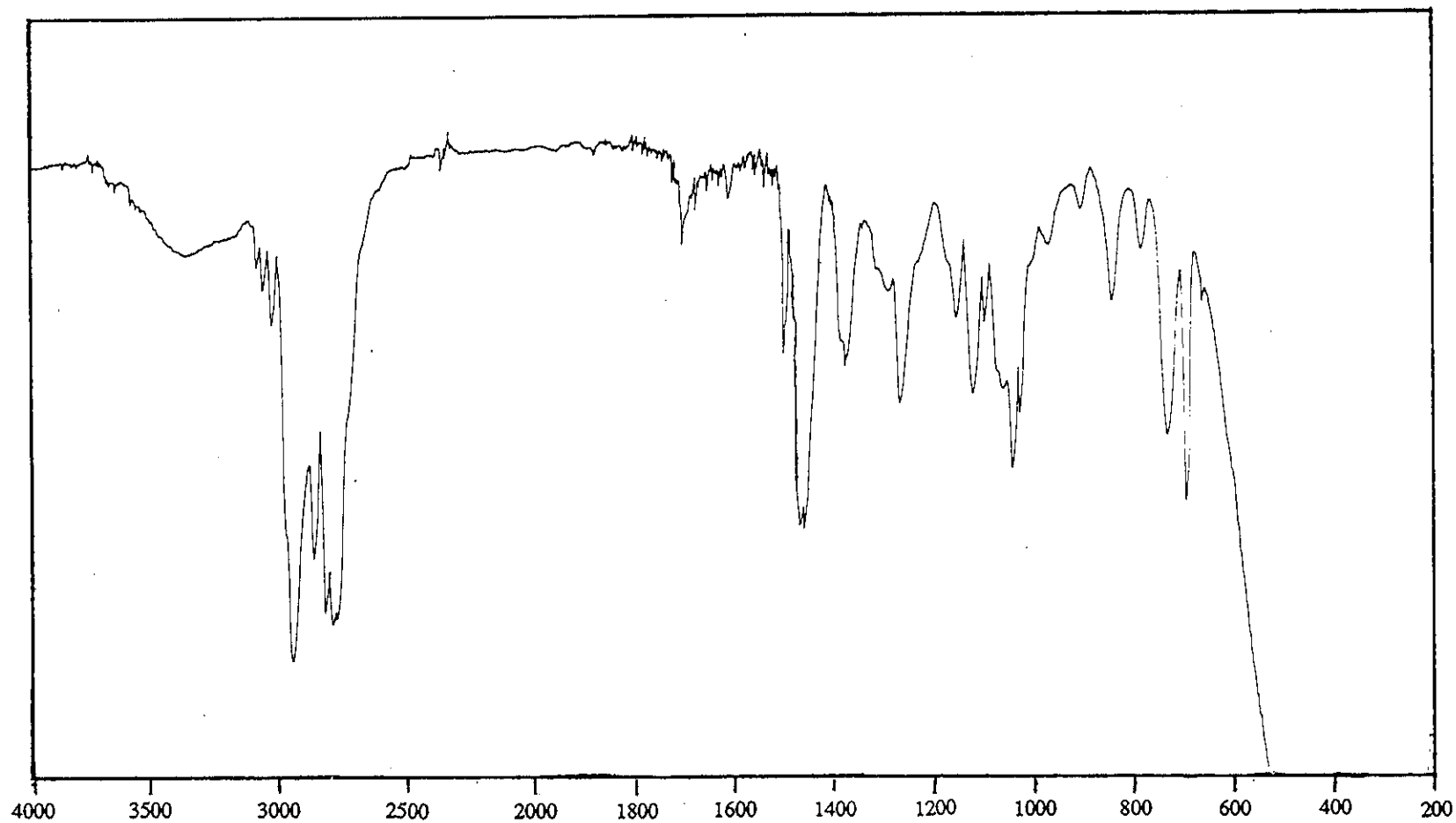
รูปที่ 3 H^1 NMR spectrum ของสารประกอบ N^5 -benzyl homospermidine (131) ($CDCl_3$)



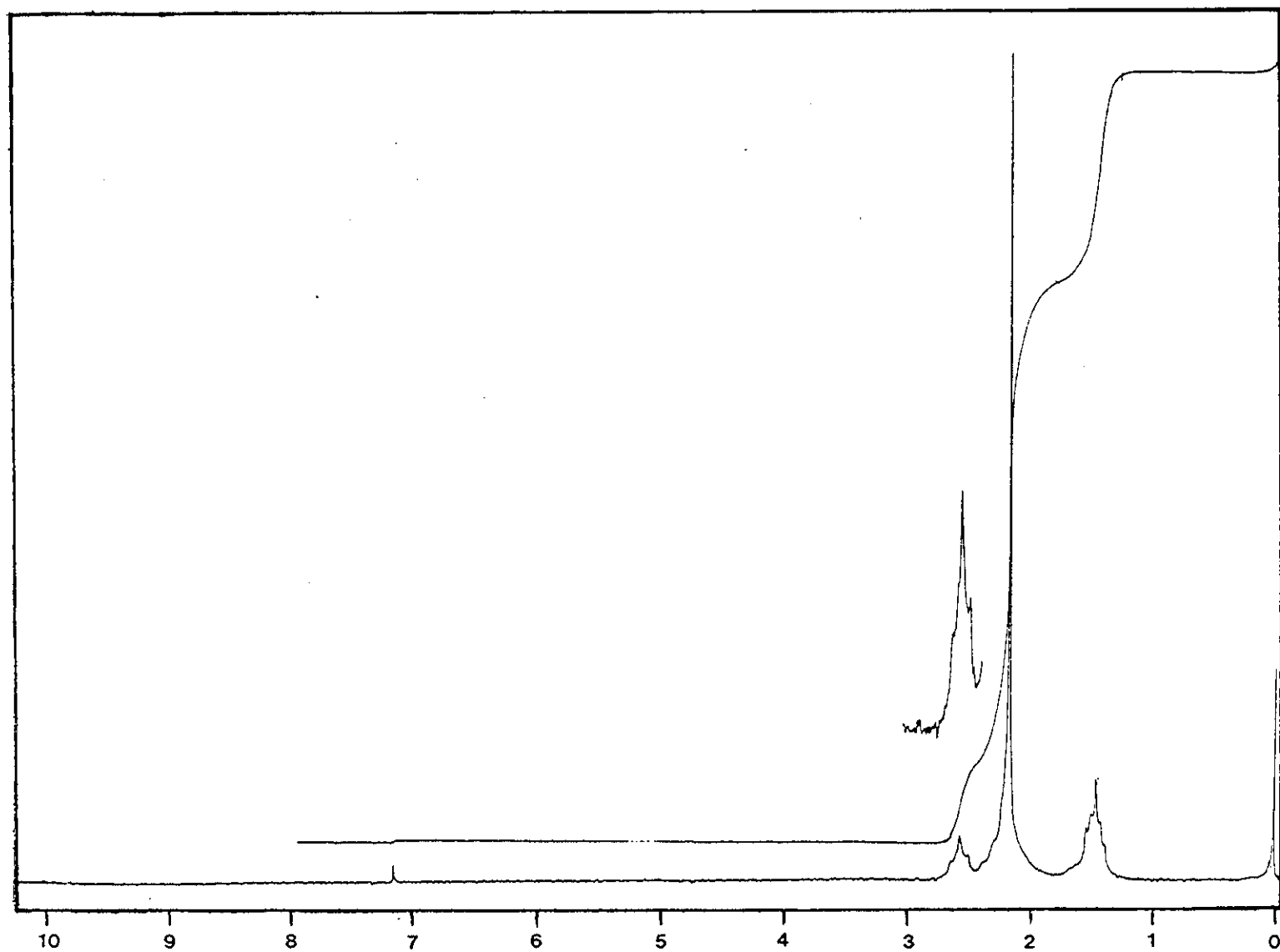
รูปที่ 4 IR spectrum ของสารประกอบ N⁵-benzyl homospermidine (131) (neat)



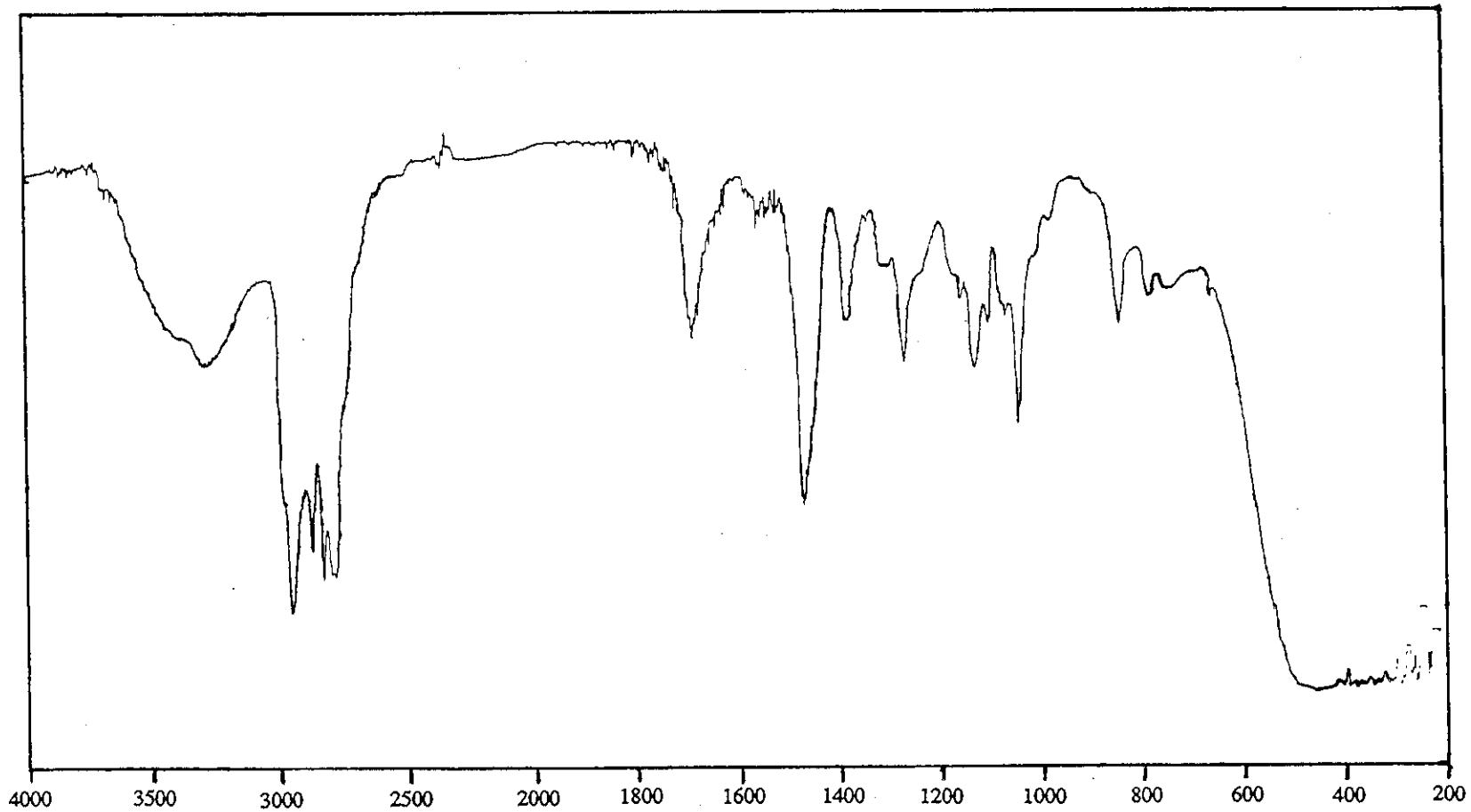
รูปที่ 5 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^9 -tetramethyl- N^5 -benzyl homospermidine (132) (CDCl_3)



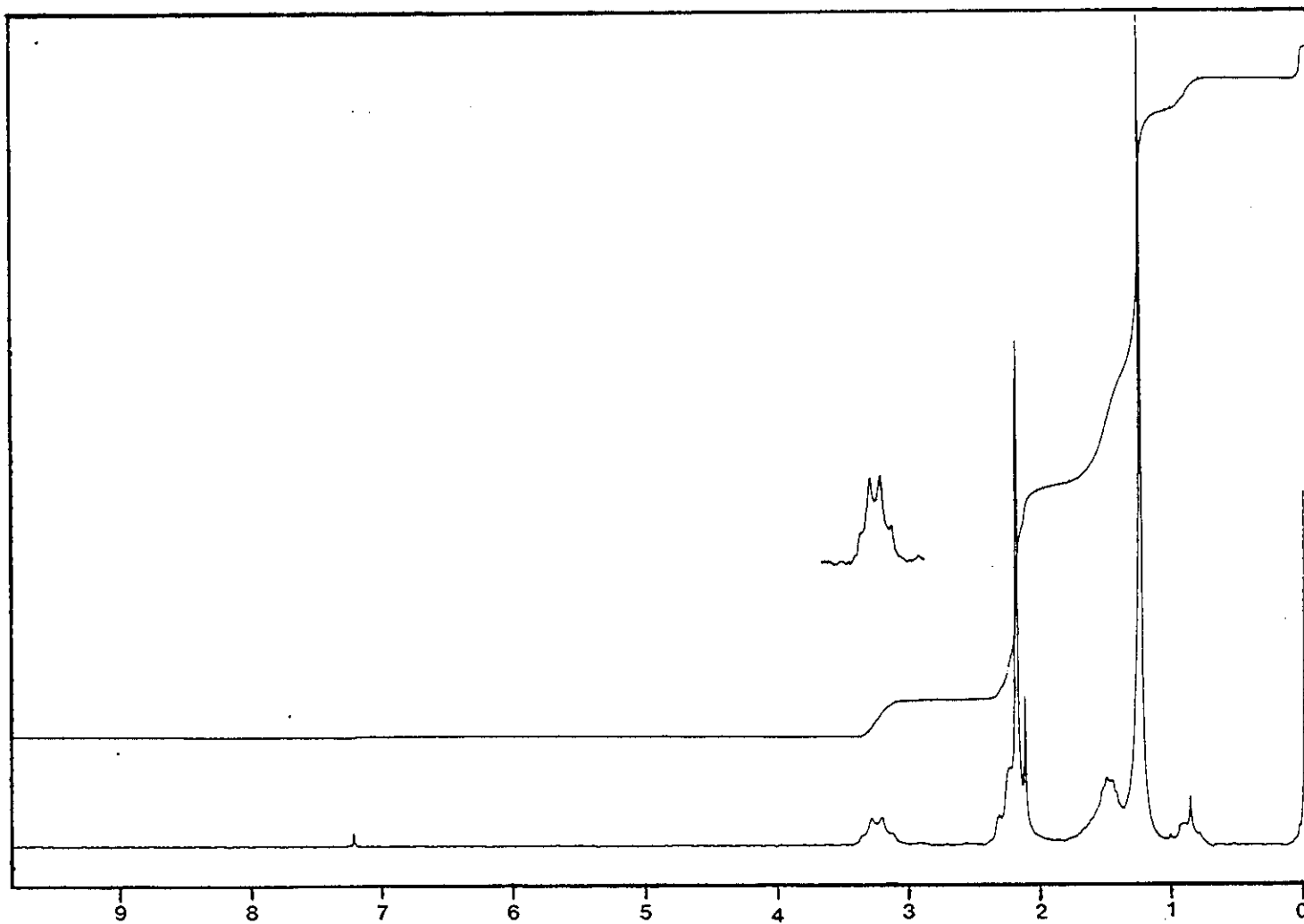
รูปที่ 6 IR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^9 -tetramethyl- N^5 -benzyl homospermidine (132) (neat)



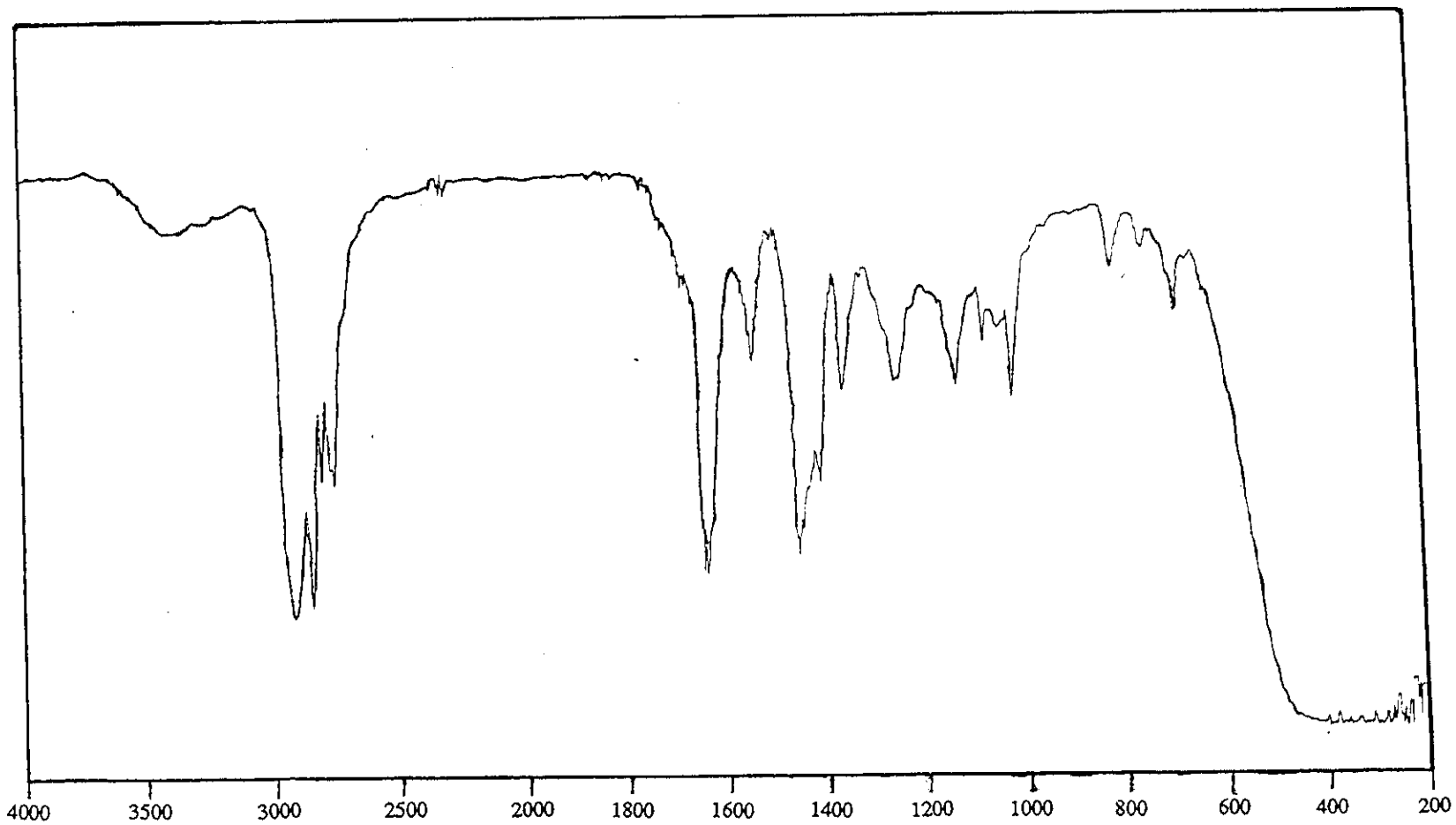
รูปที่ 7 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^9 -tetramethyl homospermidine (Solamine) (81) (CDCl_3)



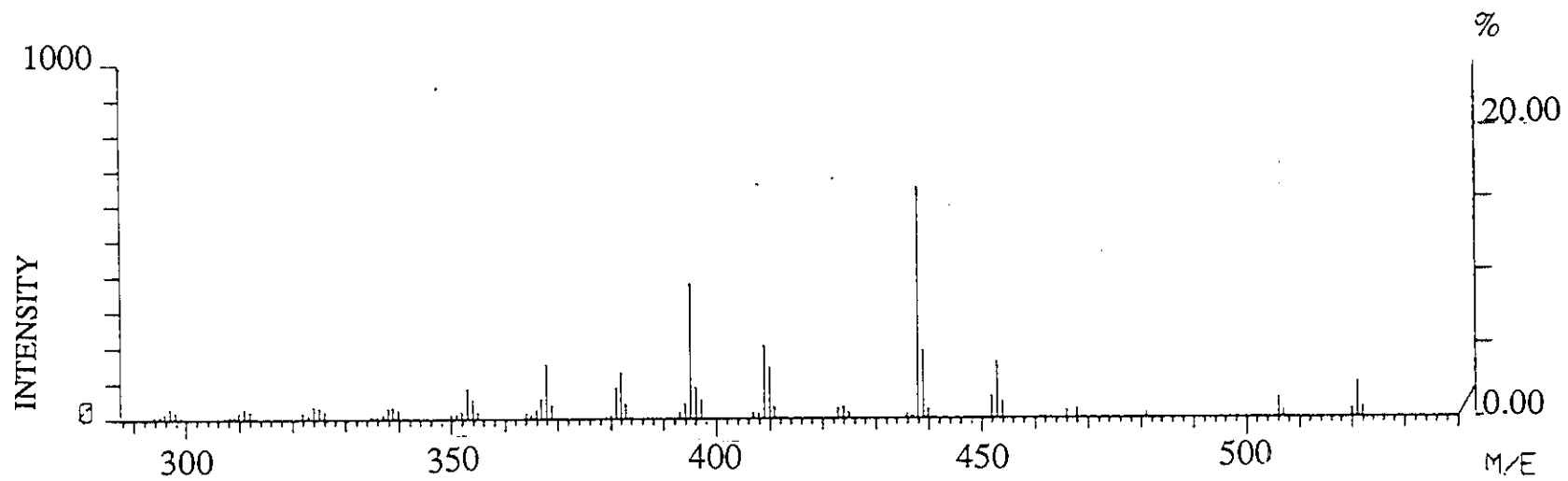
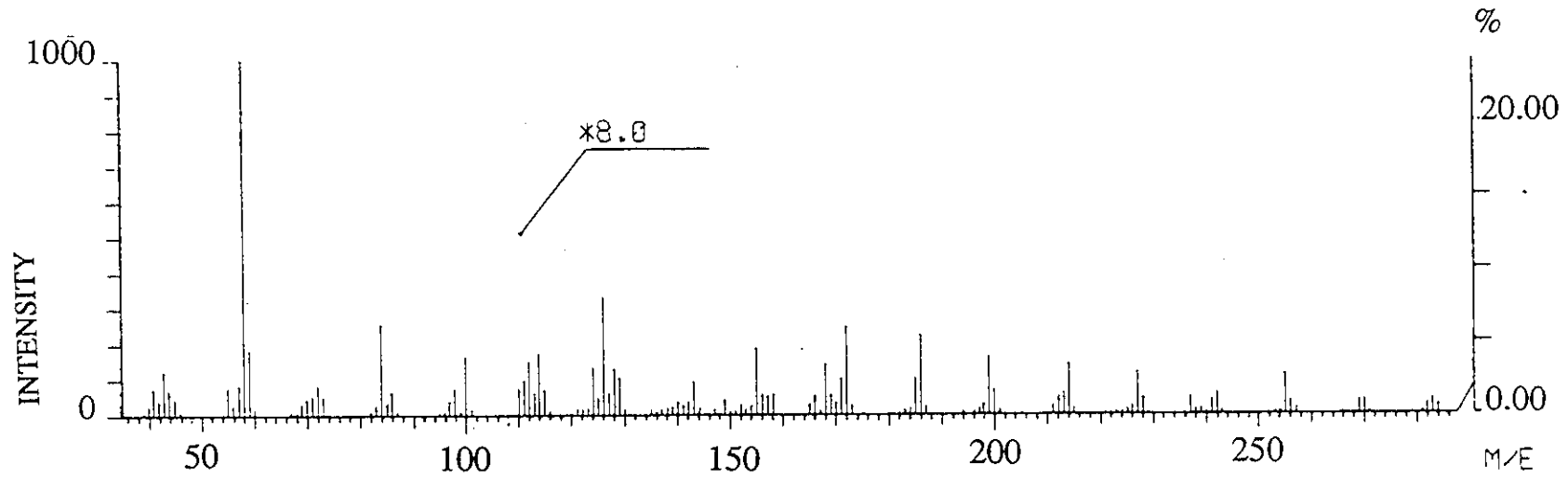
รูปที่ 8 IR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^9 -tetramethyl homospermidine (Solamine) (81) (neat)



รูปที่ 9 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^9 -tetramethyl- N^5 -palmitoyl homospermidine (Solapalmitine) (82) (CDCl_3)

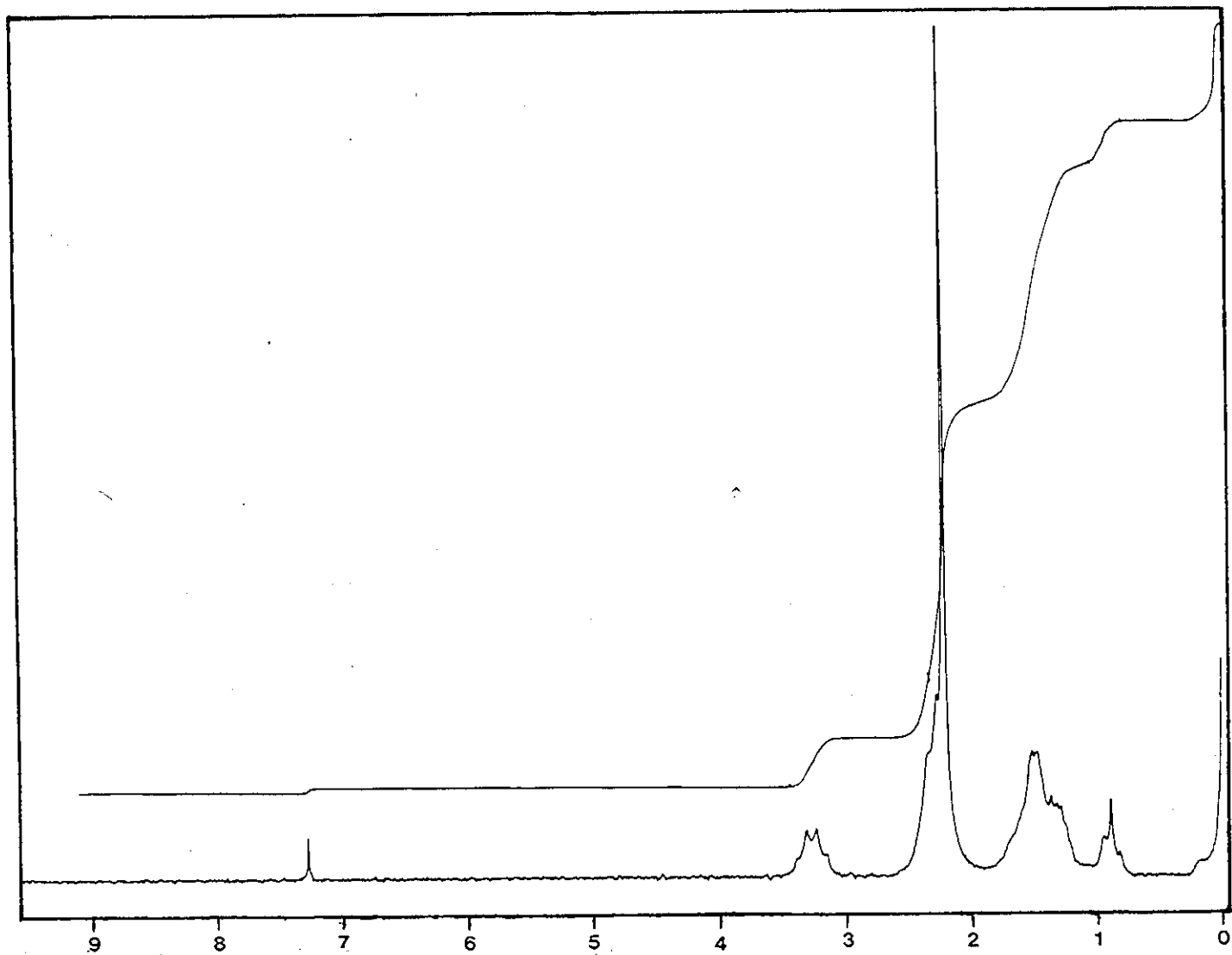


รูปที่ 10 IR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^9 -tetramethyl- N^5 -palmitoyl homospermidine (Solapalmitine) (82) (neat)

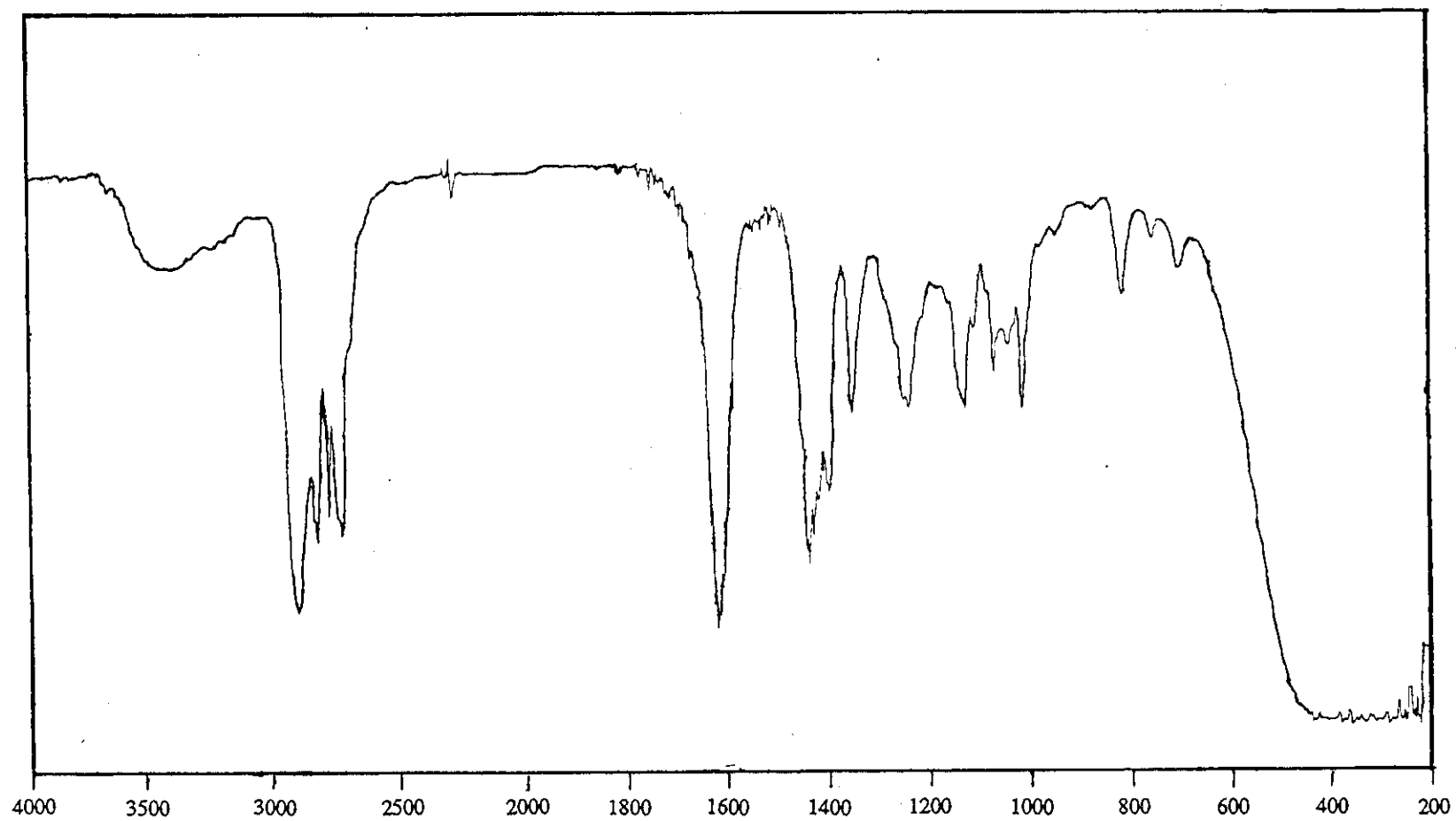


รูปที่ 11 Mass spectrum ของสารประกอบ N^1,N^9 -tetramethyl- N^5 -palmitoyl homospermidine

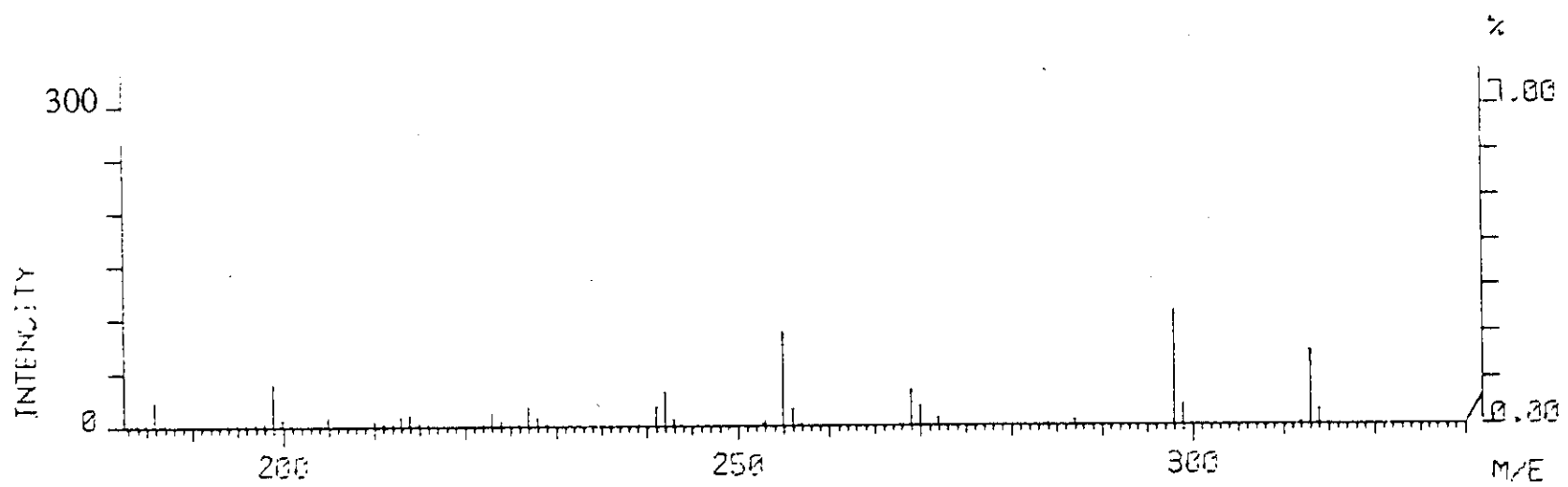
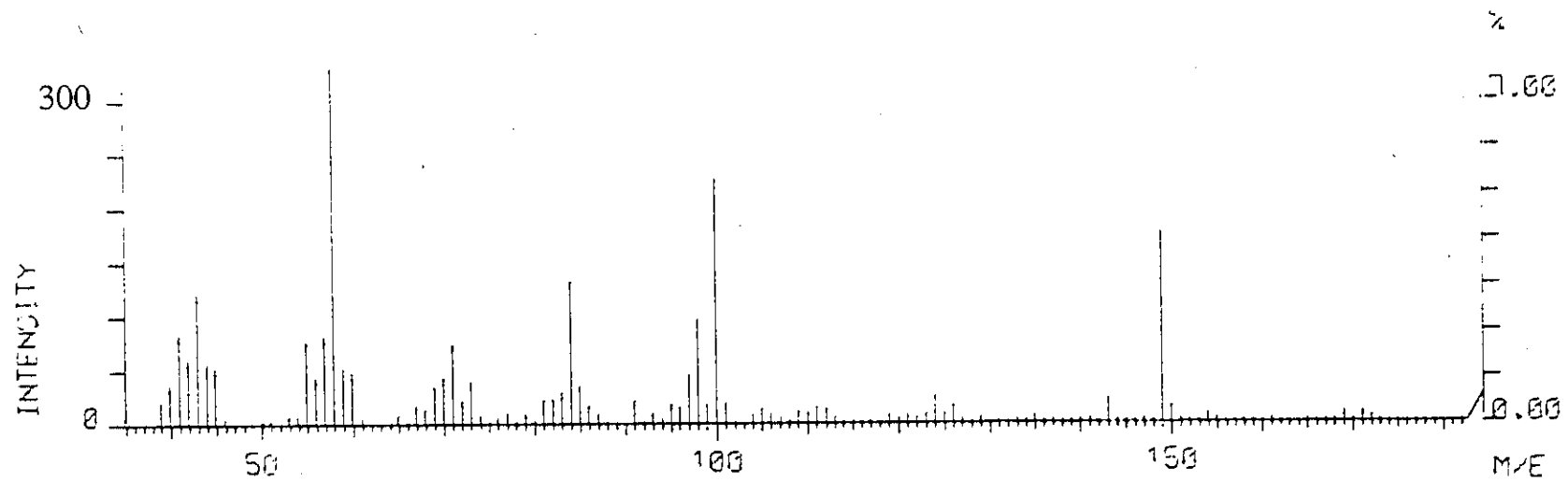
(Solapalmitine) (82)



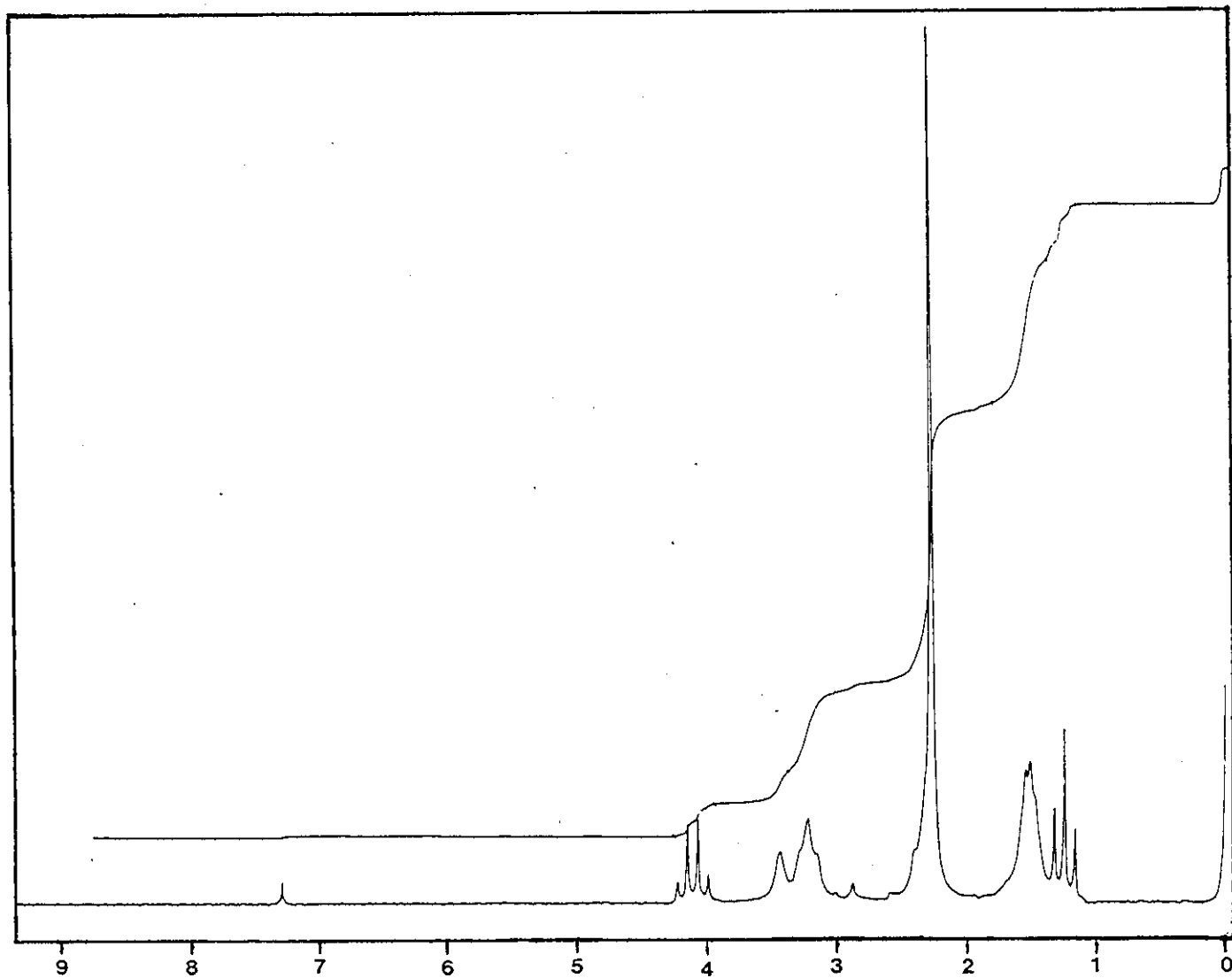
รูปที่ 12 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^9 -tetramethyl- N^5 -caproyl homospermidine
(Solacaproine) (84) (CDCl_3)



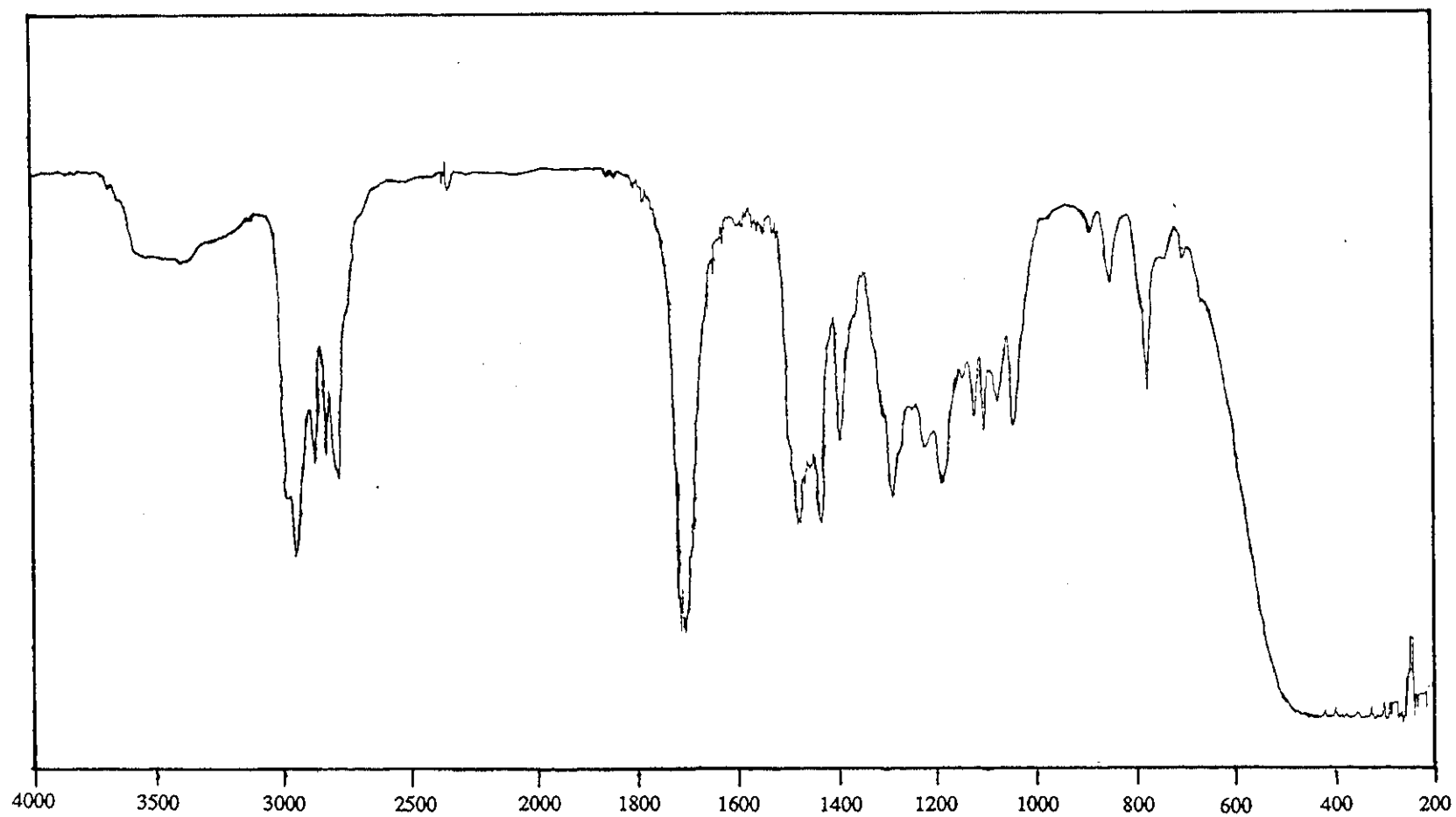
รูปที่ 13 IR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^9 -tetramethyl- N^5 -caproyl homospermidine (Solacaproine) (84) (neat)



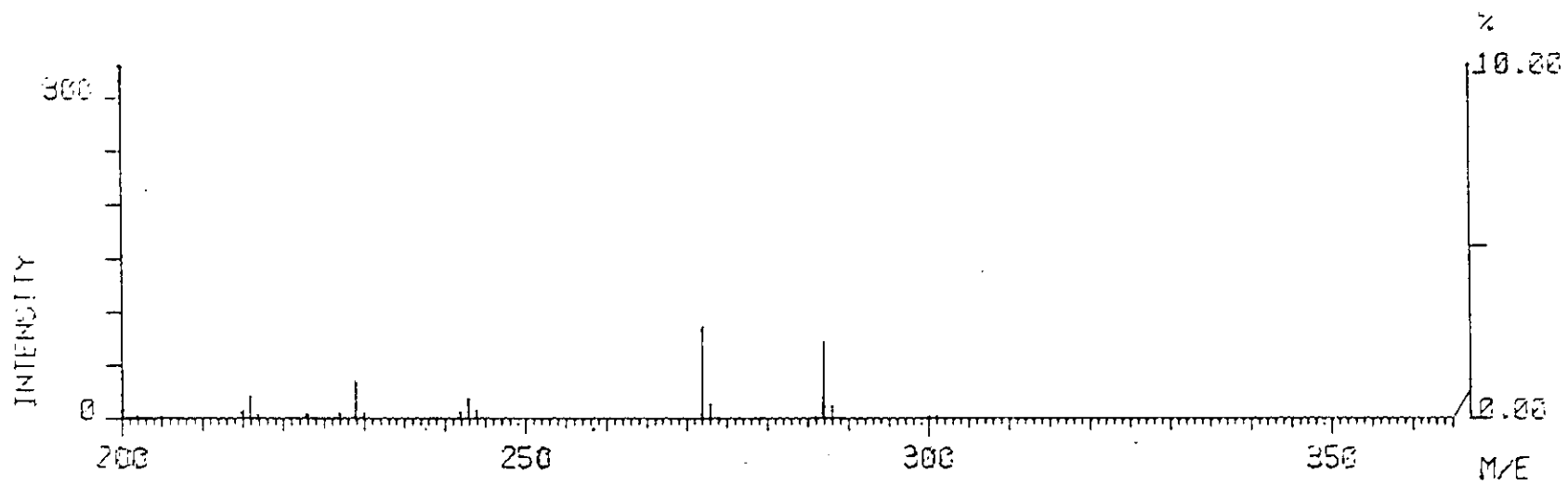
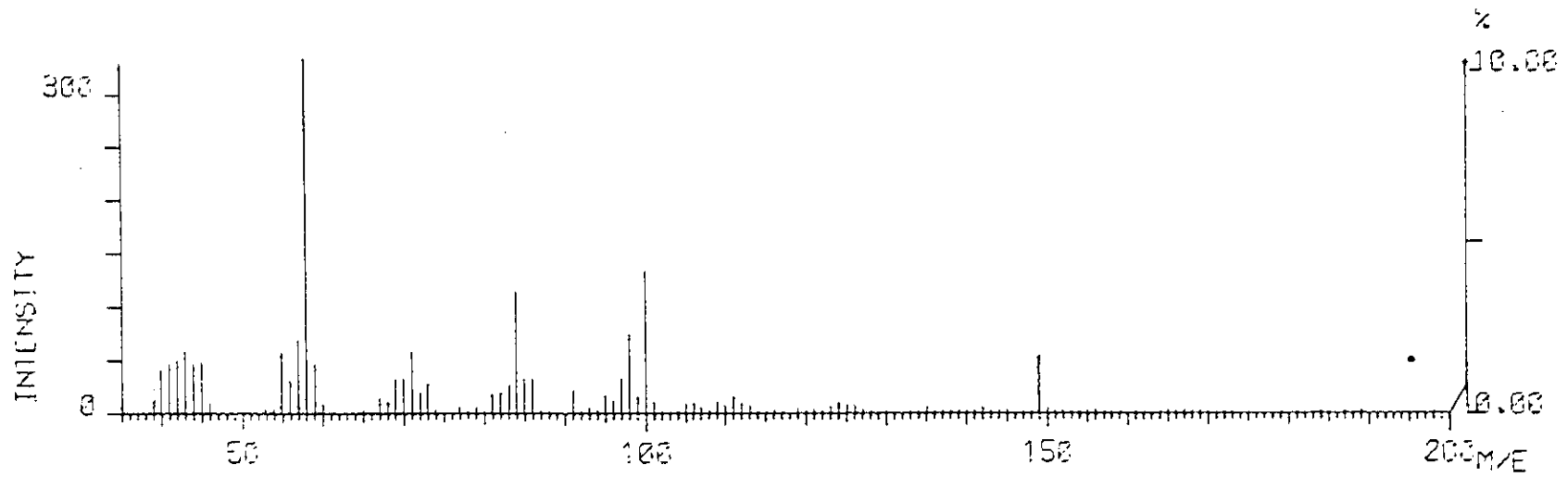
รูปที่ 14 Mass spectrum ของสารประกอบ N^1,N^9 -tetramethyl- N^5 -caproyl homospermine
(Solacarproine)(84)



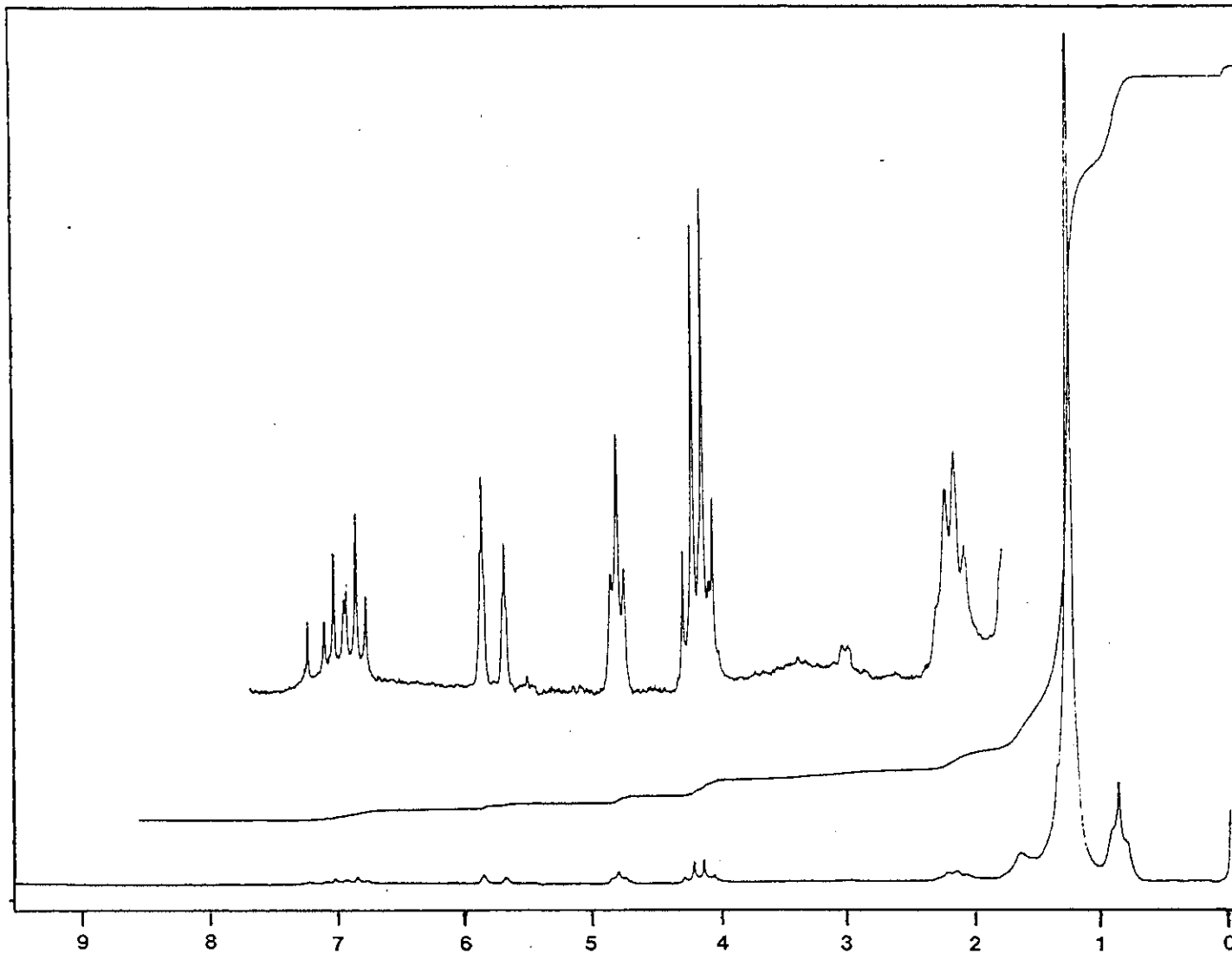
รูปที่ 15 H^1 NMR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^9 -tetramethyl- N^5 -ethoxycarbonyl homospermidine (Solaurethine) (85) ($CDCl_3$)



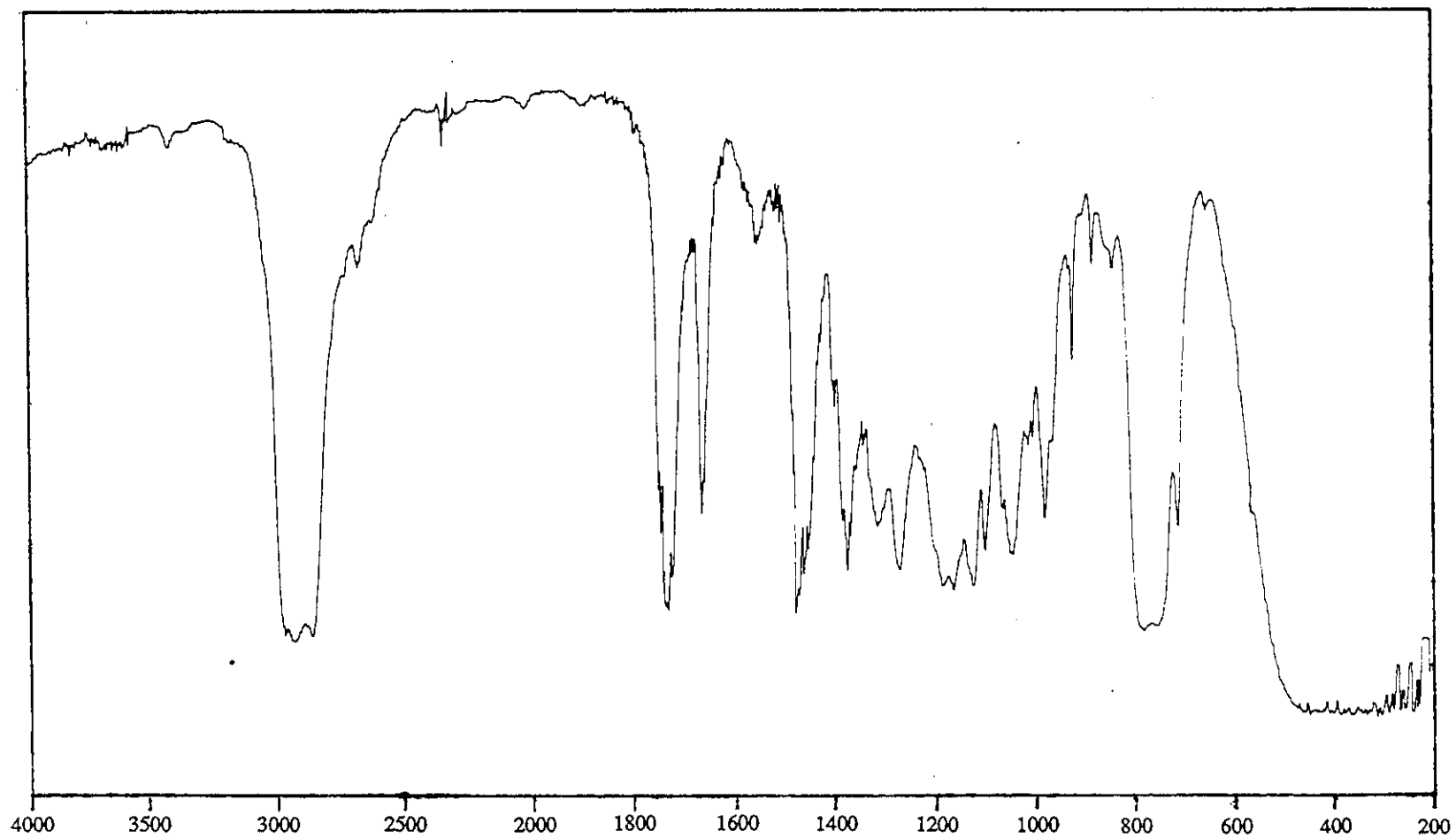
รูปที่ 16 IR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^9 -tetramethyl- N^5 -ethoxycarbonyl homospermidine (Solaurethine) (85) (neat)



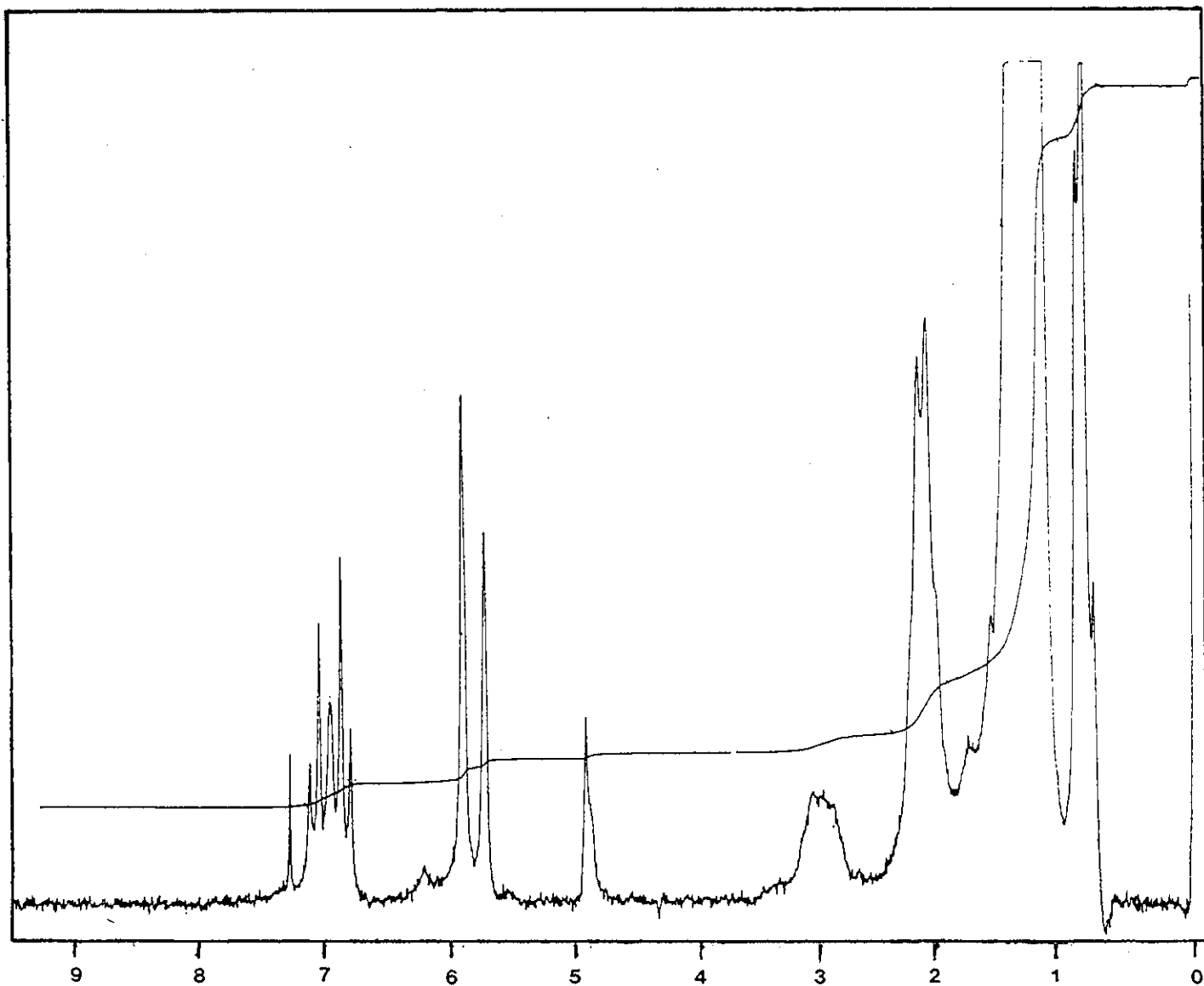
รูปที่ 17 Mass spectrum ของสารประกอบ N^1,N^9 -tetramethyl- N^5 -ethoxycarbonyl homospermidine (Solaurethine) (85)



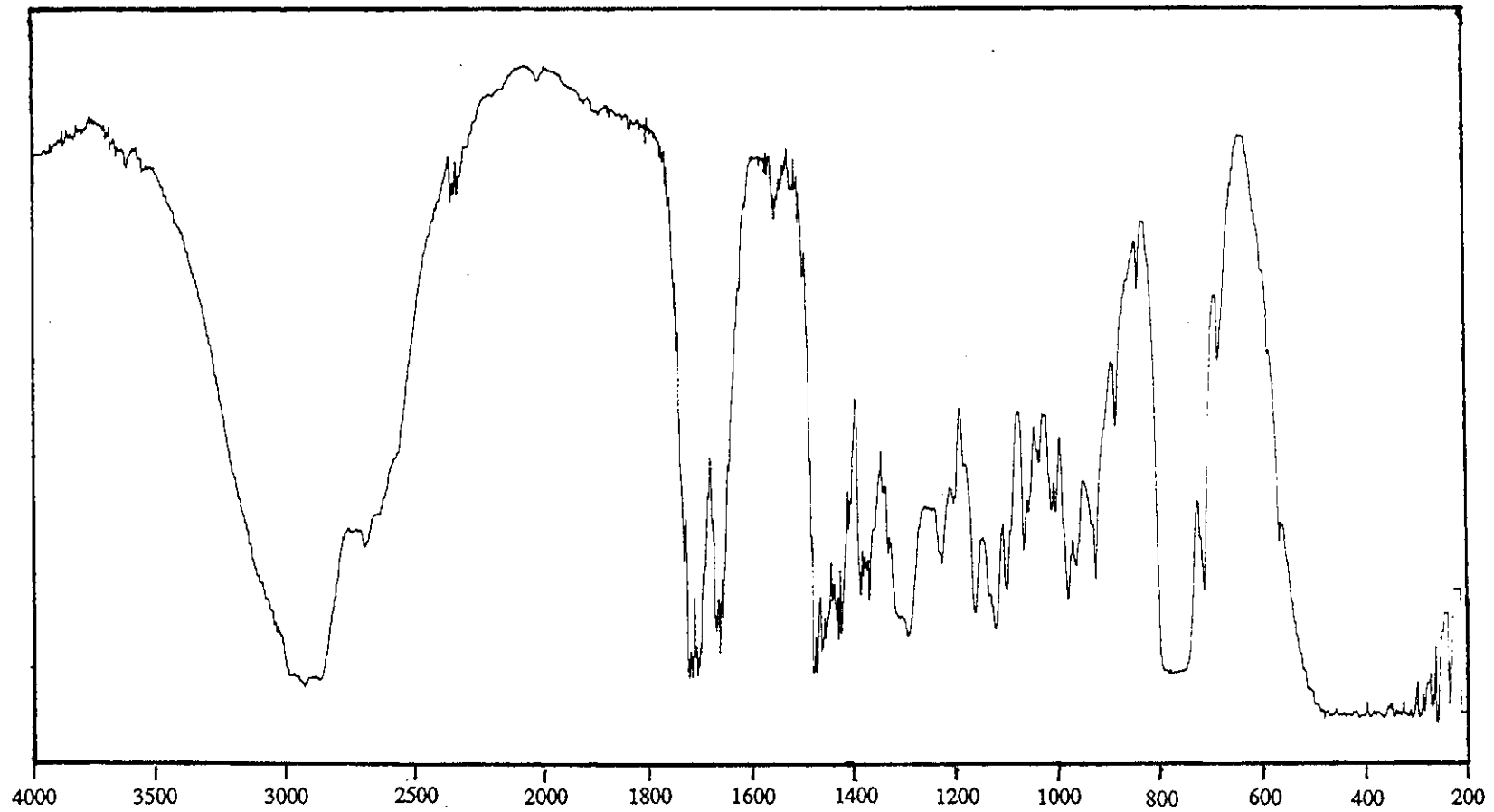
รูปที่ 18 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ ester (139a) (CDCl_3)



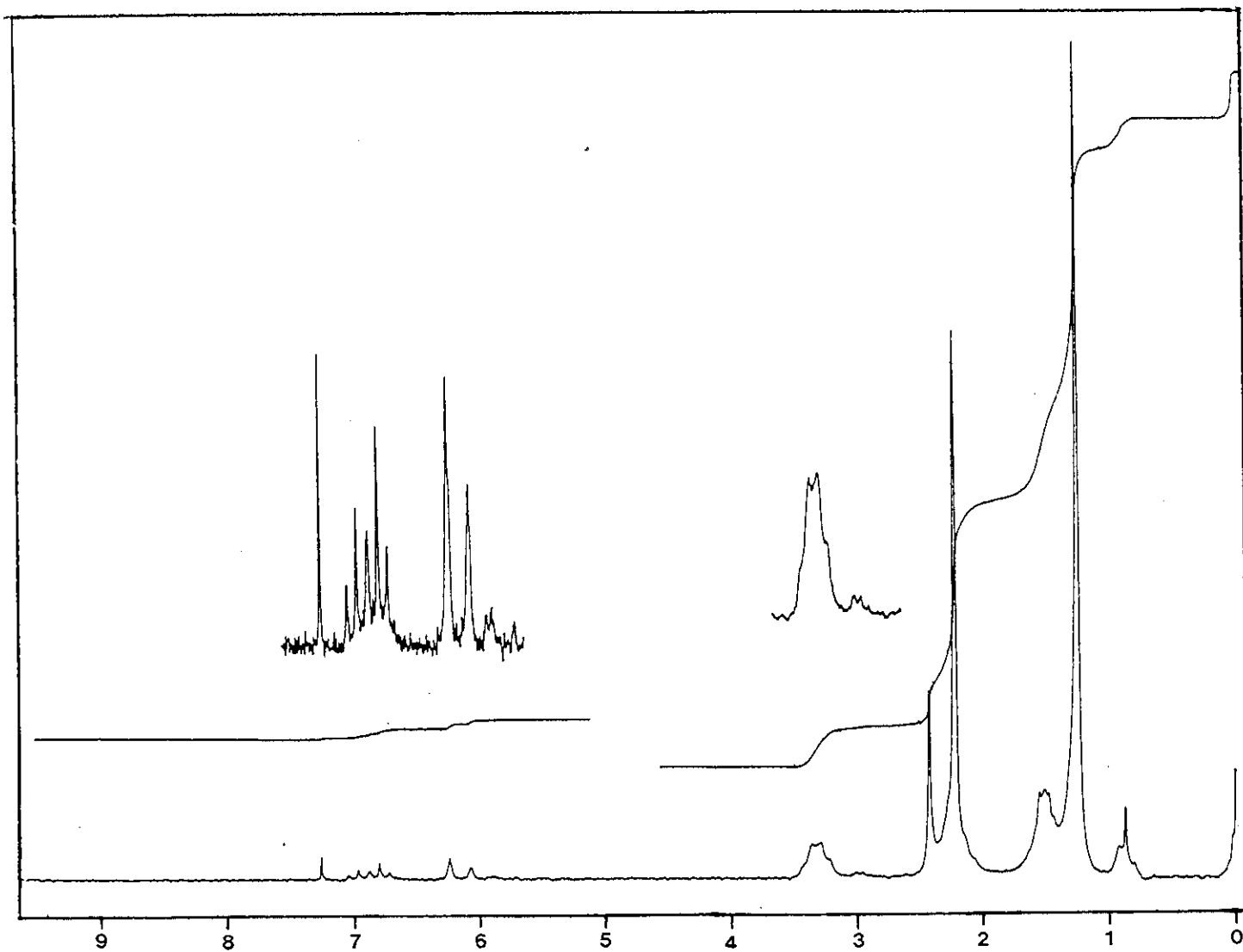
รูปที่ 19 IR spectrum ของสารประกอบ ester (139a) (neat)



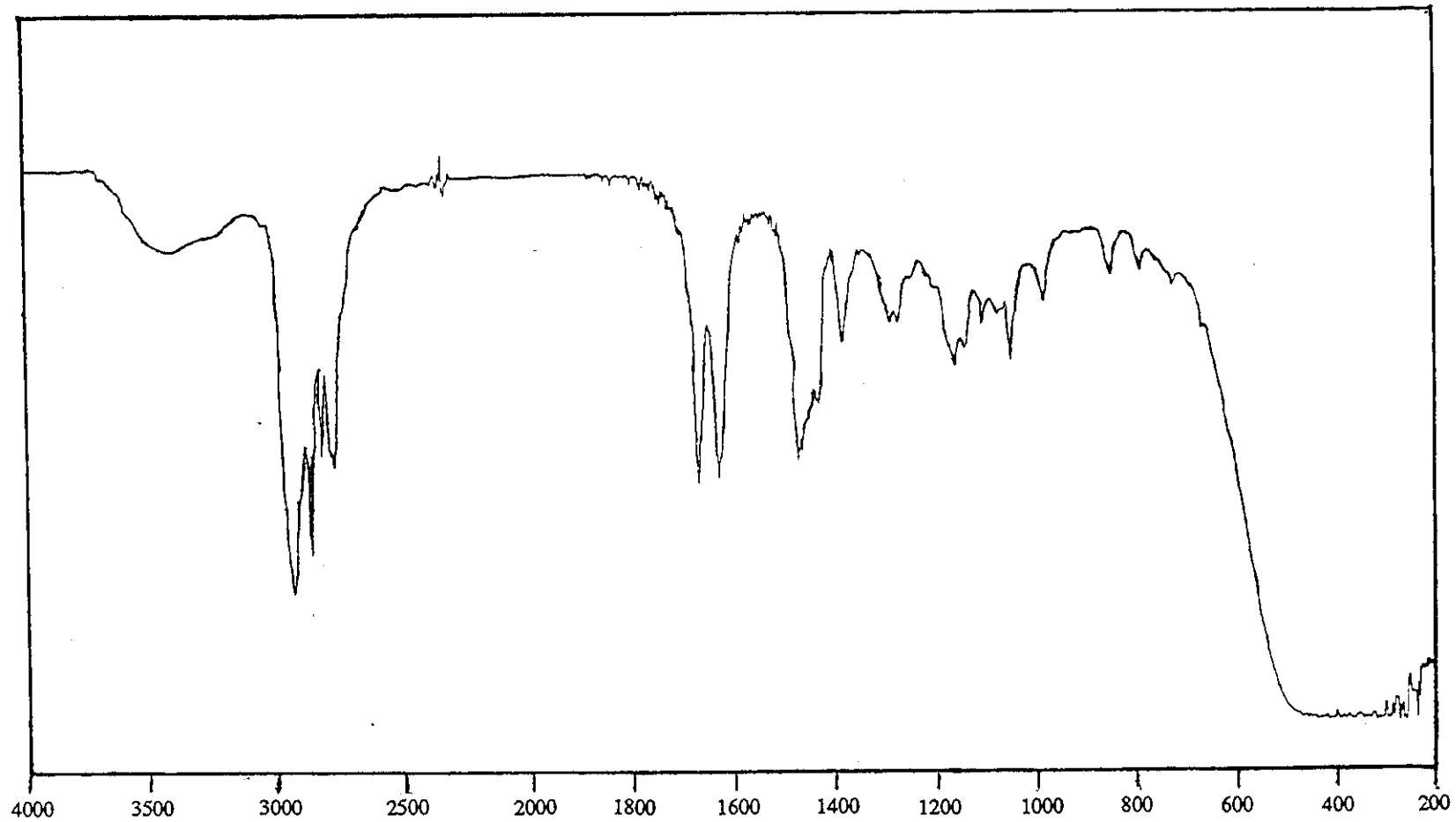
รูปที่ 20 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ *trans*-2-Hexadecenoic acid (139) ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)



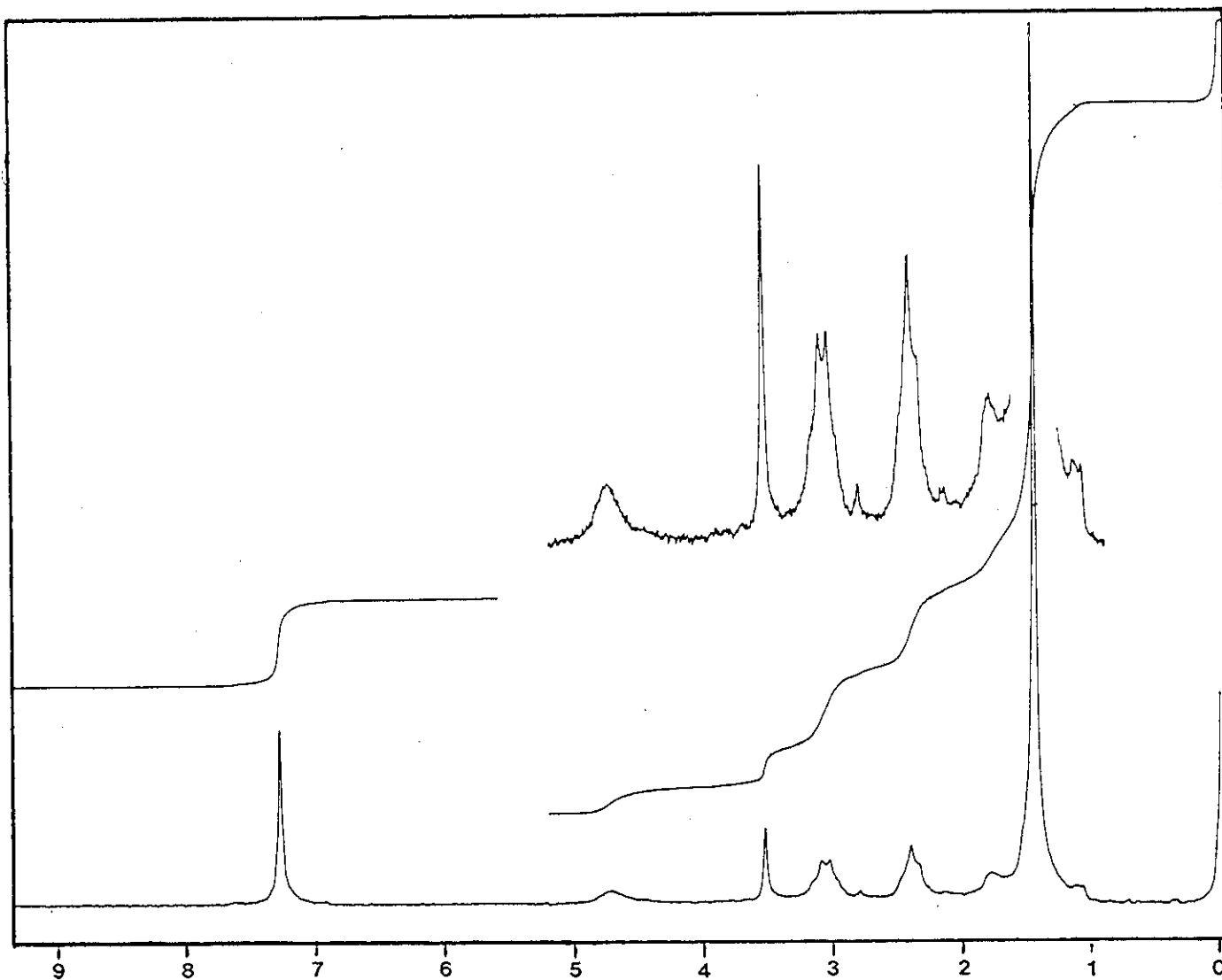
รูปที่ 21 IR spectrum ของสารประกอบ *trans*-2-Hexadecenoic acid (139) (CCl₄)



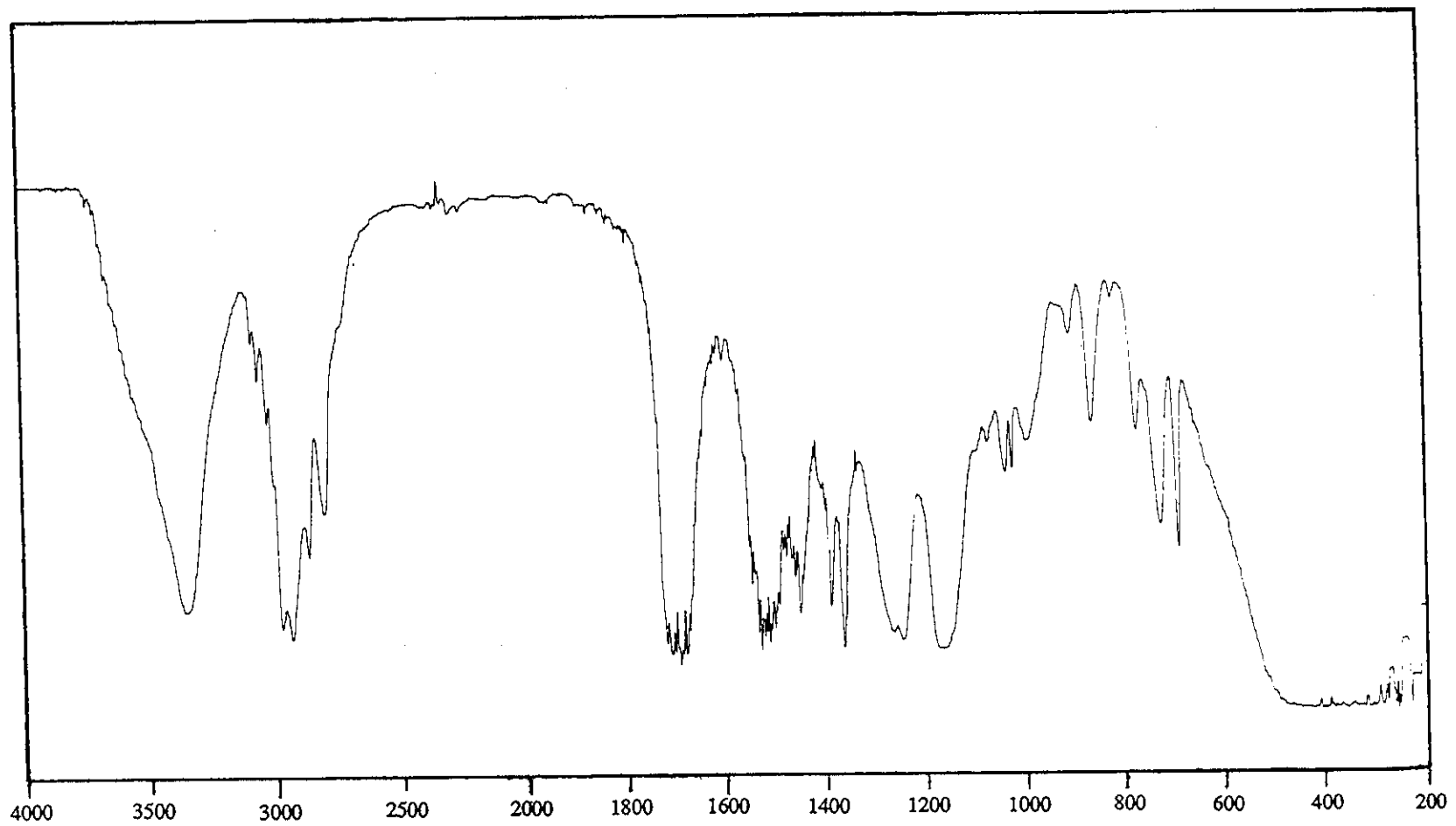
รูปที่ 22 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^9 -tetramethyl- N^5 -*trans*-2-hexadecenoyl homospermidine (Solapalmitenine) (83) (CDCl_3)



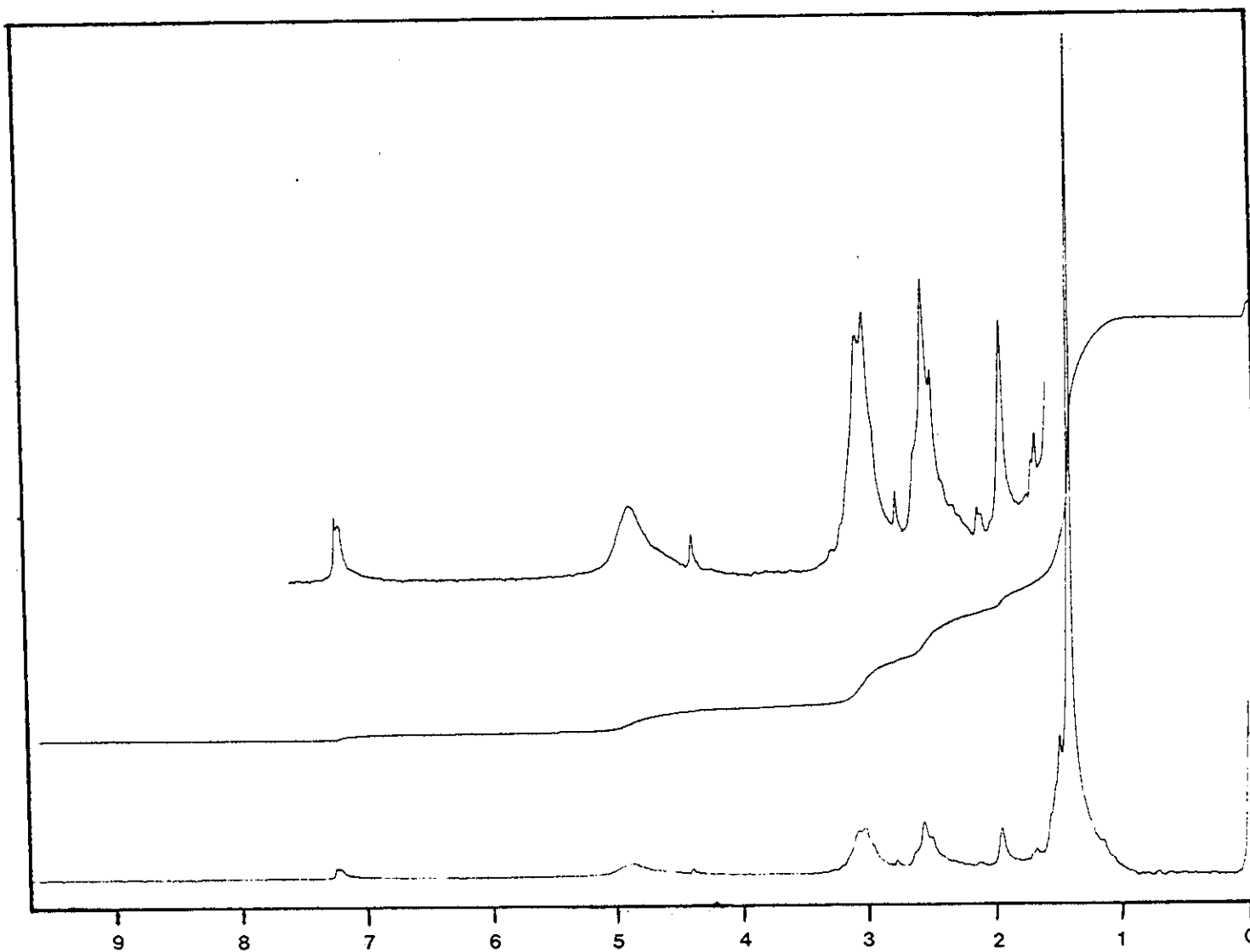
รูปที่ 23 IR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^9 -tetramethyl- N^5 -*trans*-2-hexadecenoyl homospermidine (83) (neat)



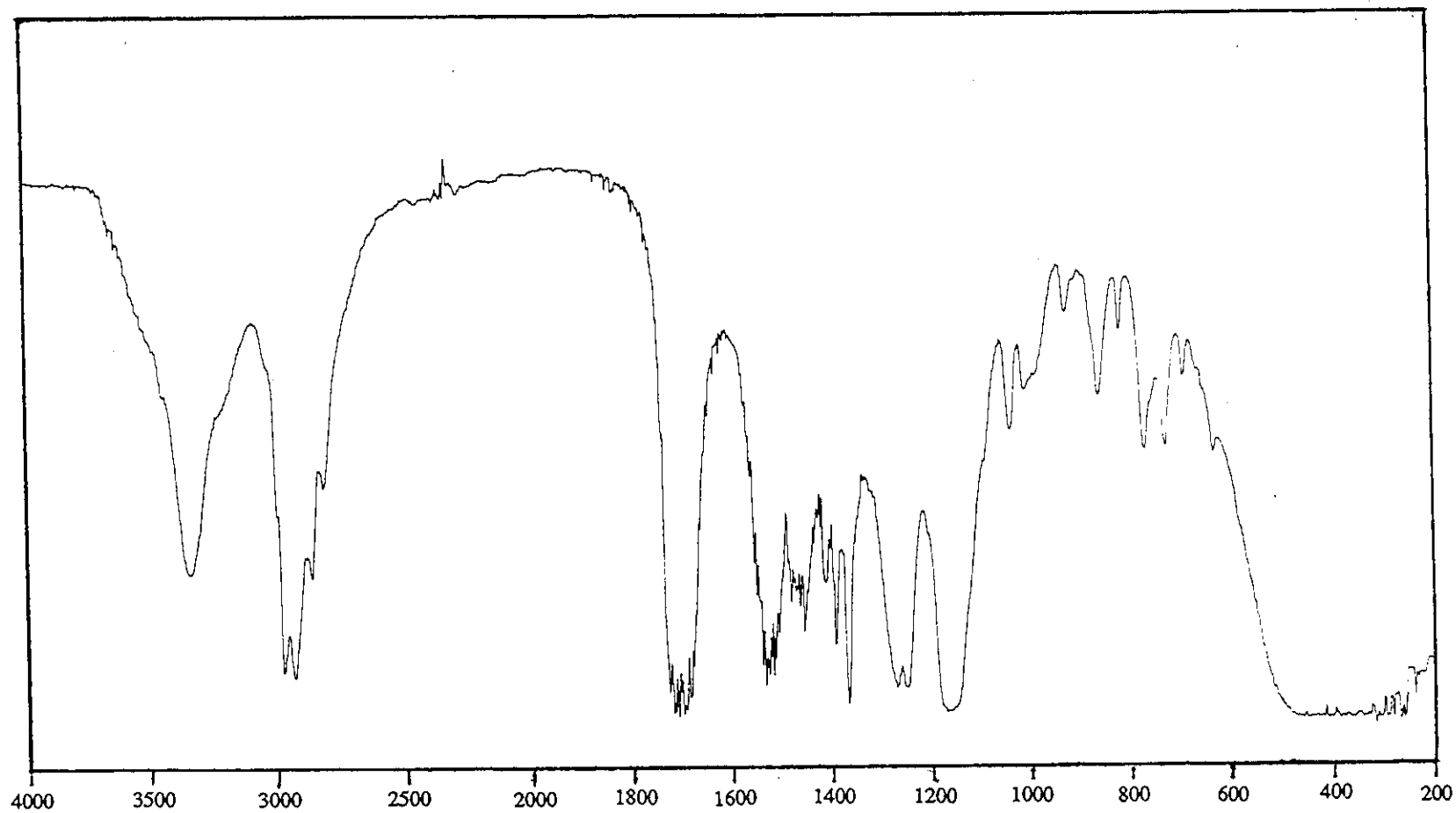
รูปที่ 24 H^1 NMR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^9 -di (tert-butoxycarbonyl)- N^5 -benzyl-homospermidine (133) ($CDCl_3$)



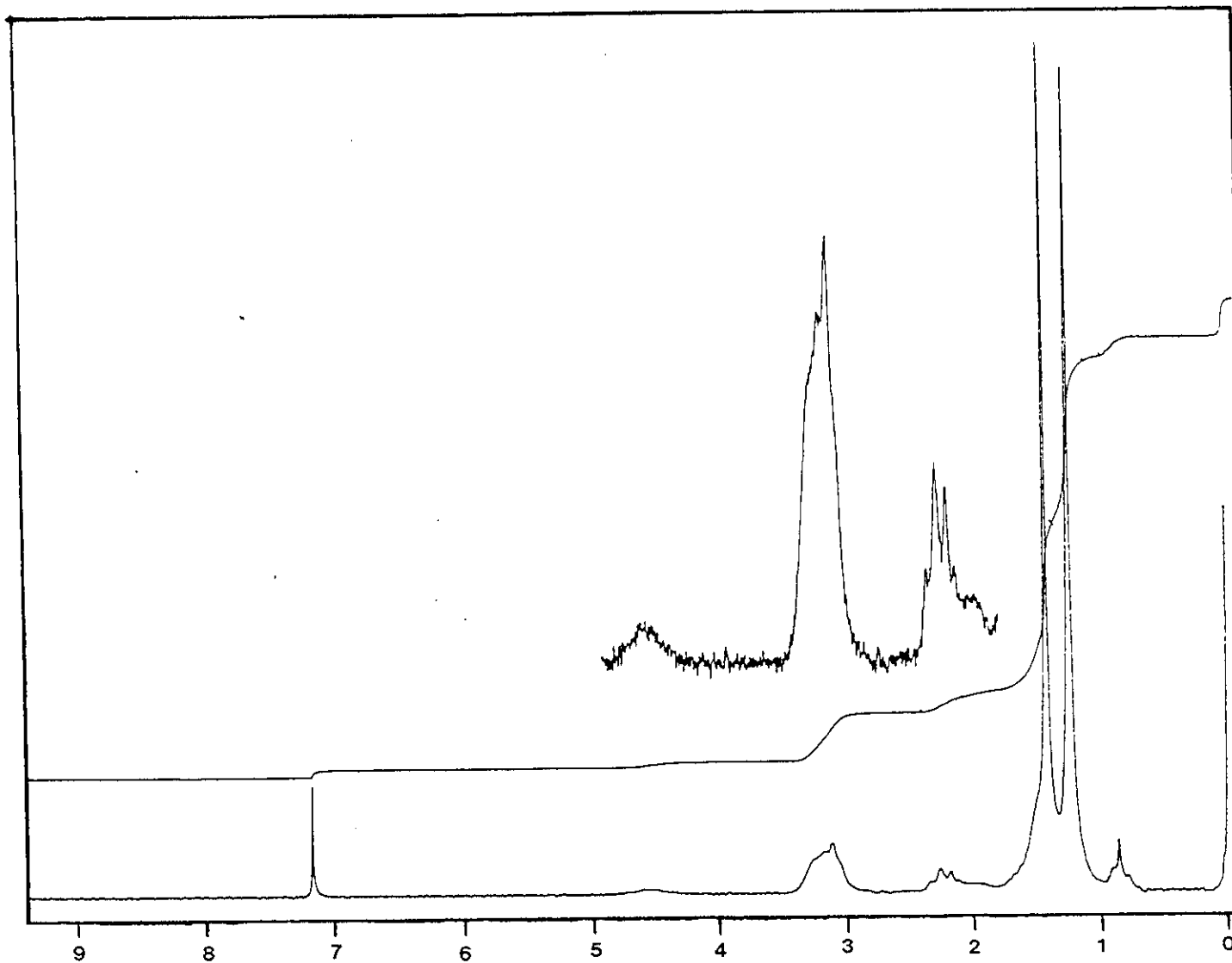
รูปที่ 25 IR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^9 -di (tert- butoxycarbonyl)- N^5 -benzyl-homospermidine (133) (neat)



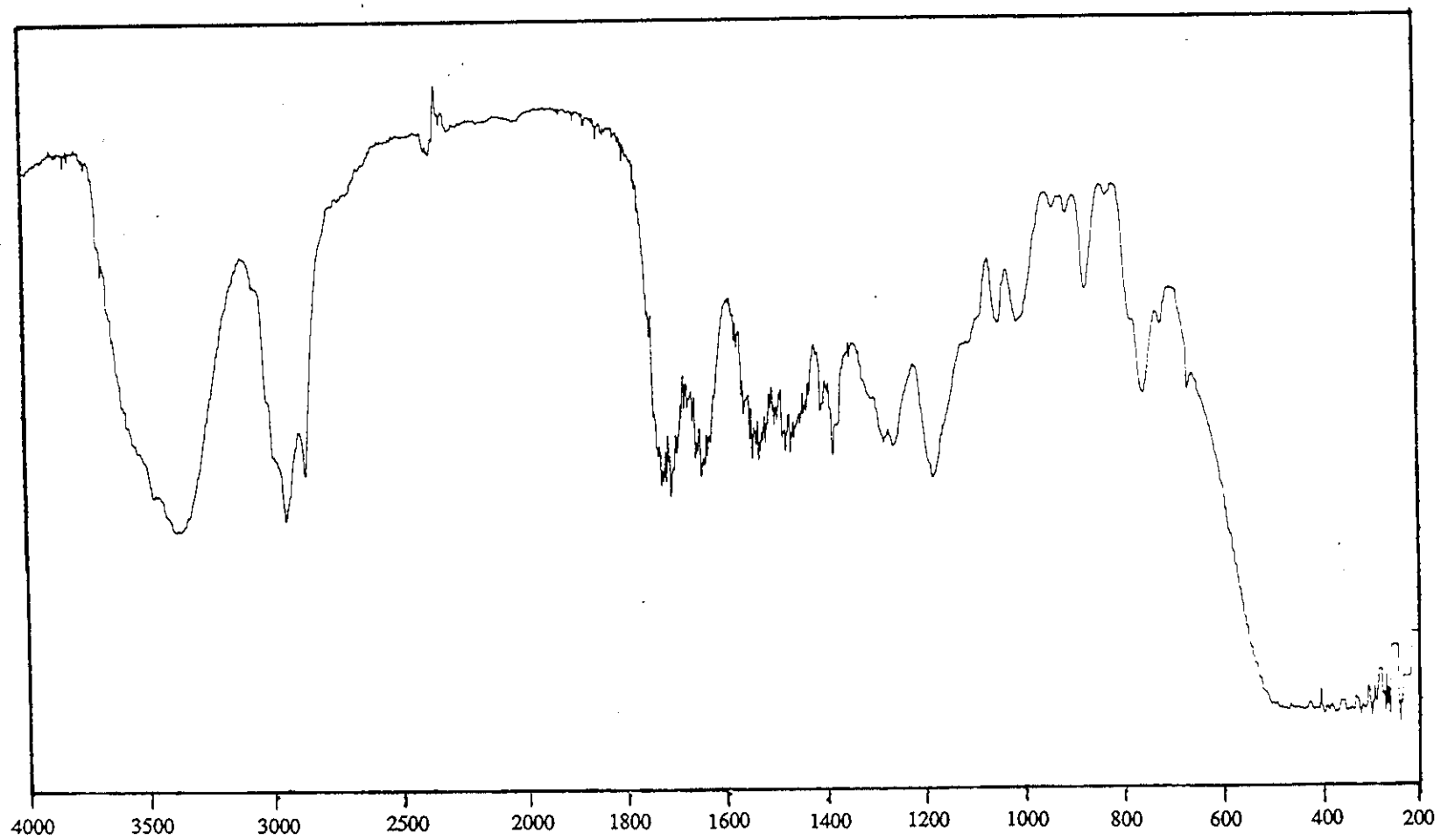
รูปที่ 26 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^9 -di (tert-butoxycarbonyl) homospermidine (134) (CDCl_3)



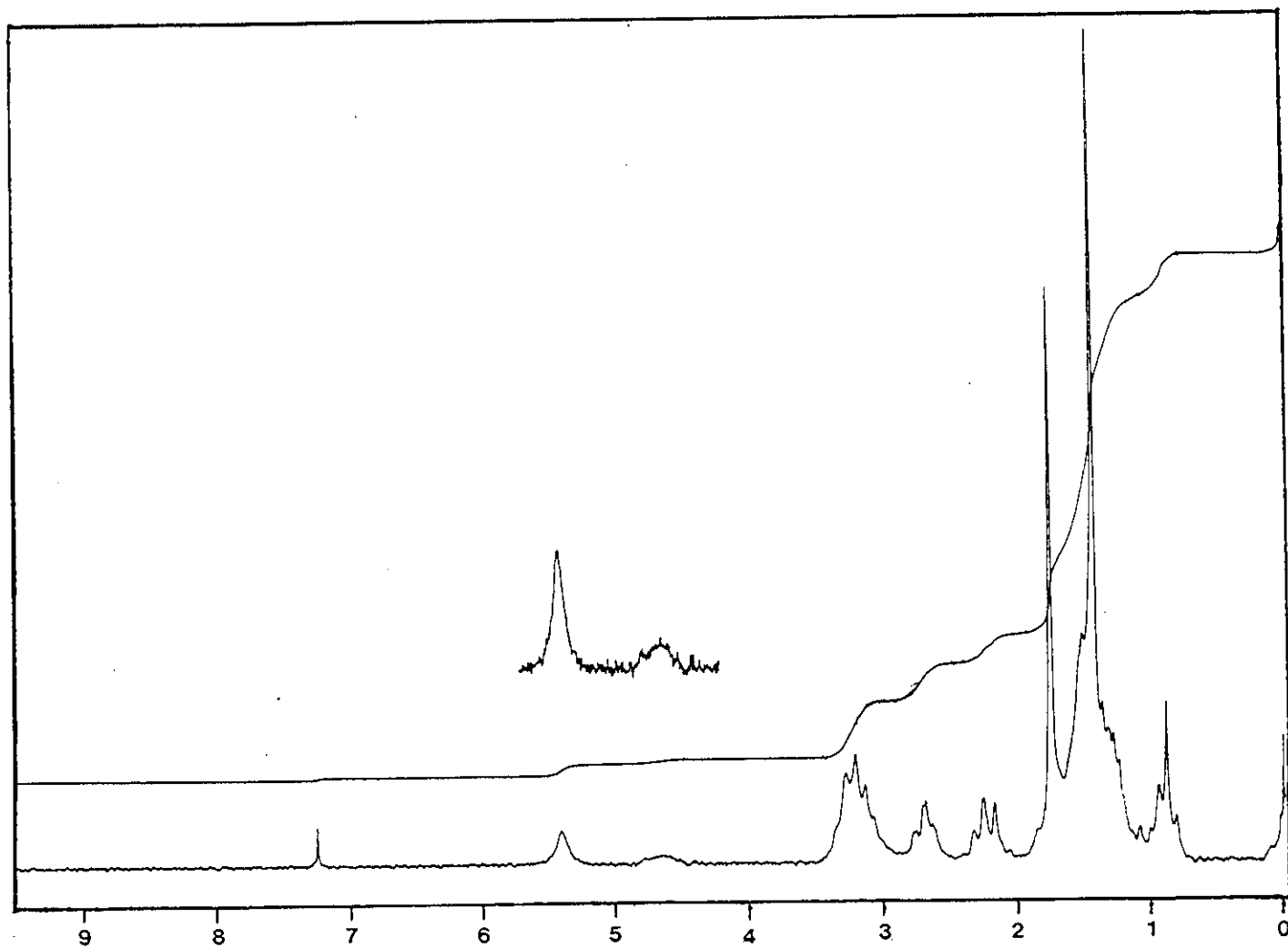
รูปที่ 27 IR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^9 -di(tert-butoxycarbonyl) homospermidine (134) (neat)



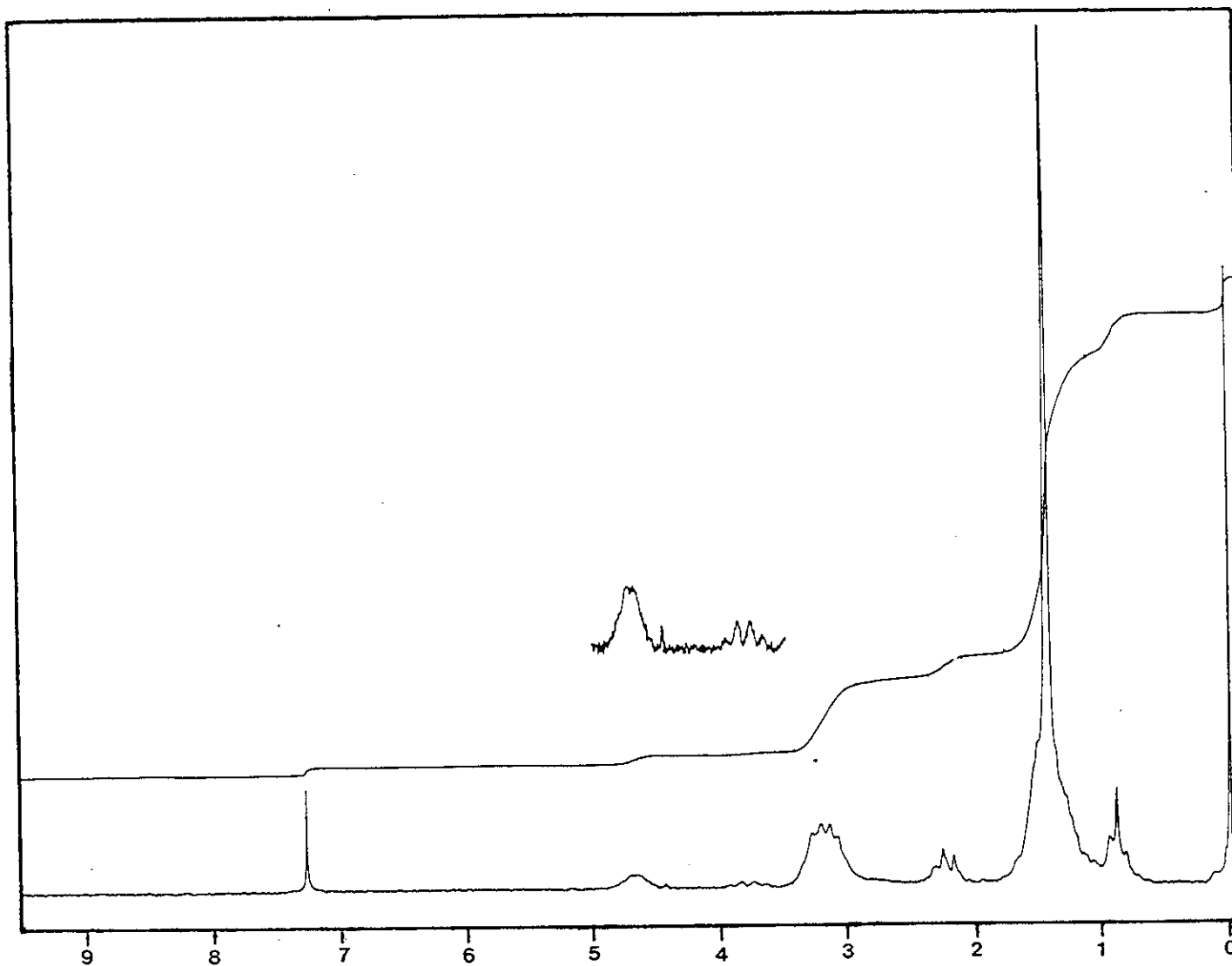
รูปที่ 28 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^9 -di (tert-butoxycarbonyl)- N^5 -palmitoyl-homospermidine (135 a) (CDCl_3)



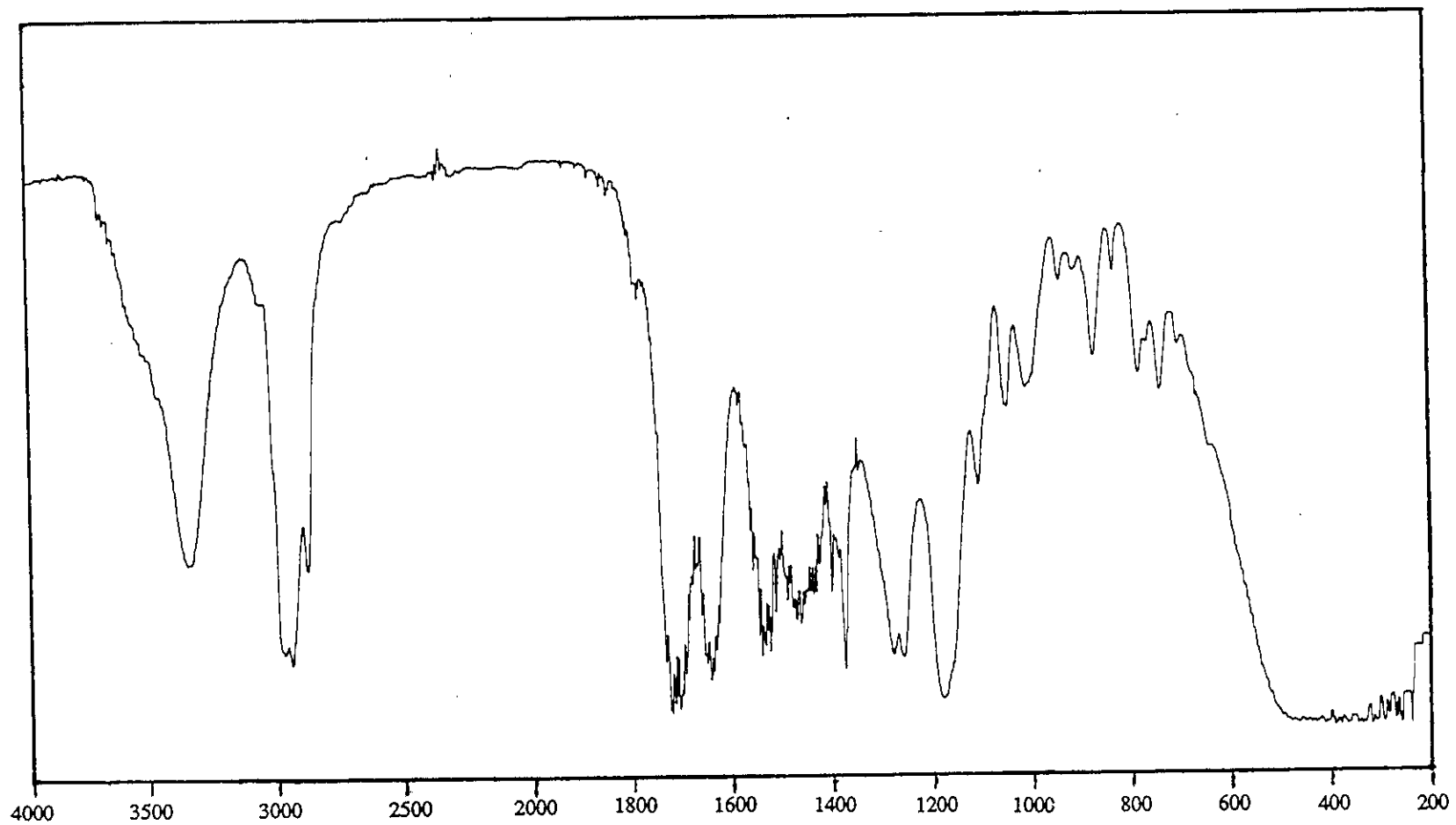
รูปที่ 29 IR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^9 -di (tert-butoxycarbonyl)- N^5 -palmitoyl-homospermidine (135 a) (neat)



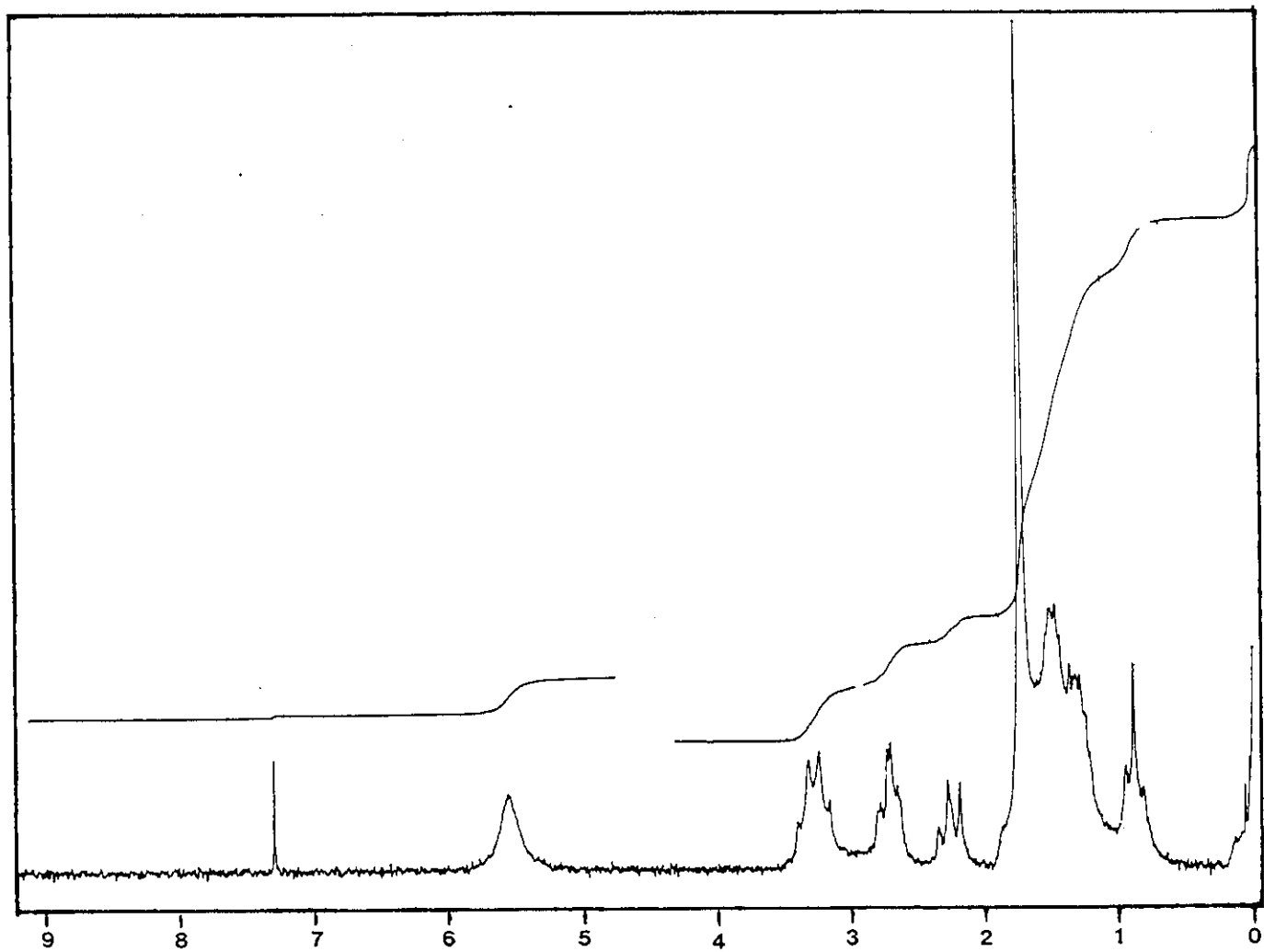
รูปที่ 30 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^5 -palmitoyl homospermidine (136a) (CDCl_3)



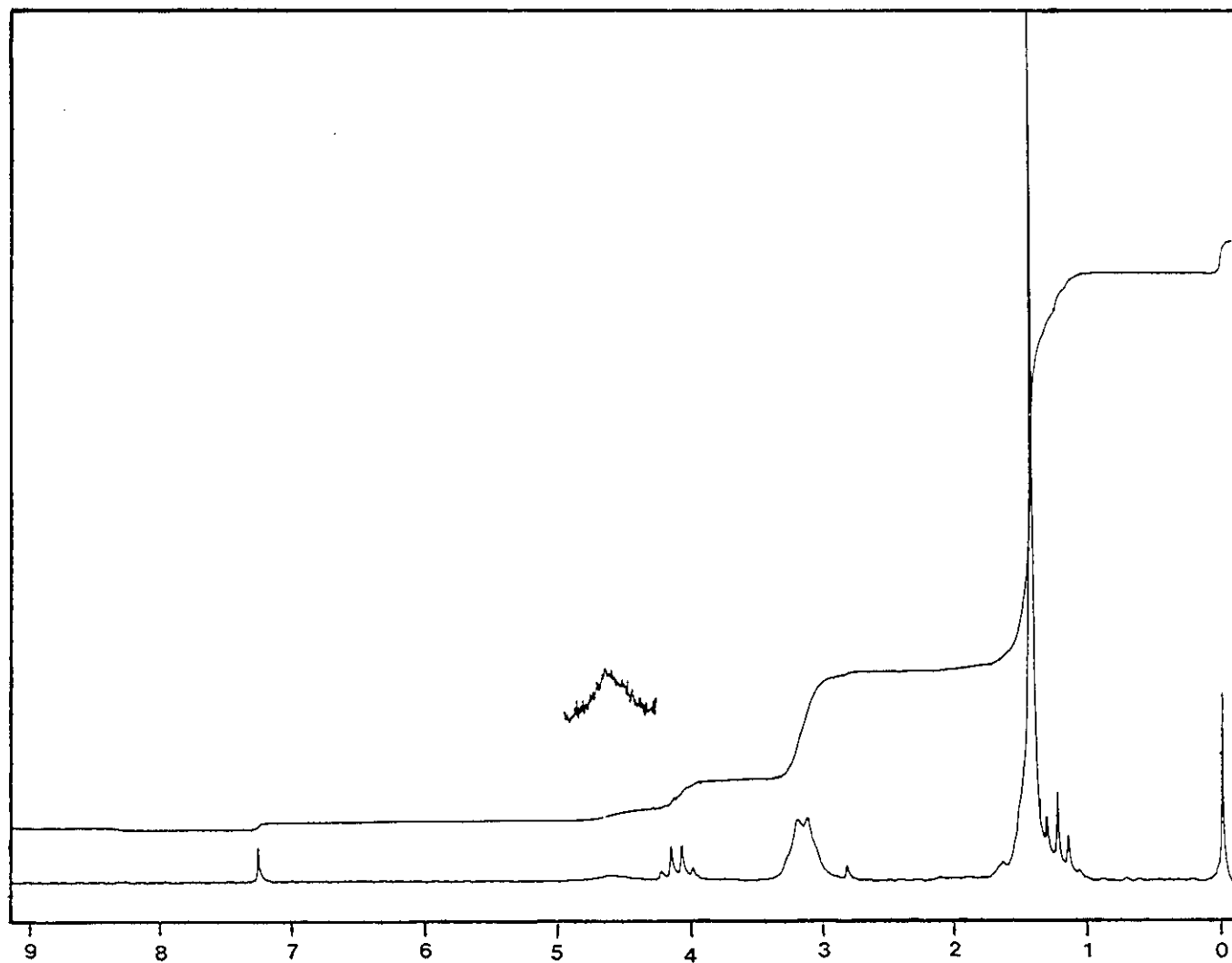
รูปที่ 31 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^9 -di (tert-butoxycarbonyl)- N^5 -caproyl-homospermidine (135b) (CDCl_3)



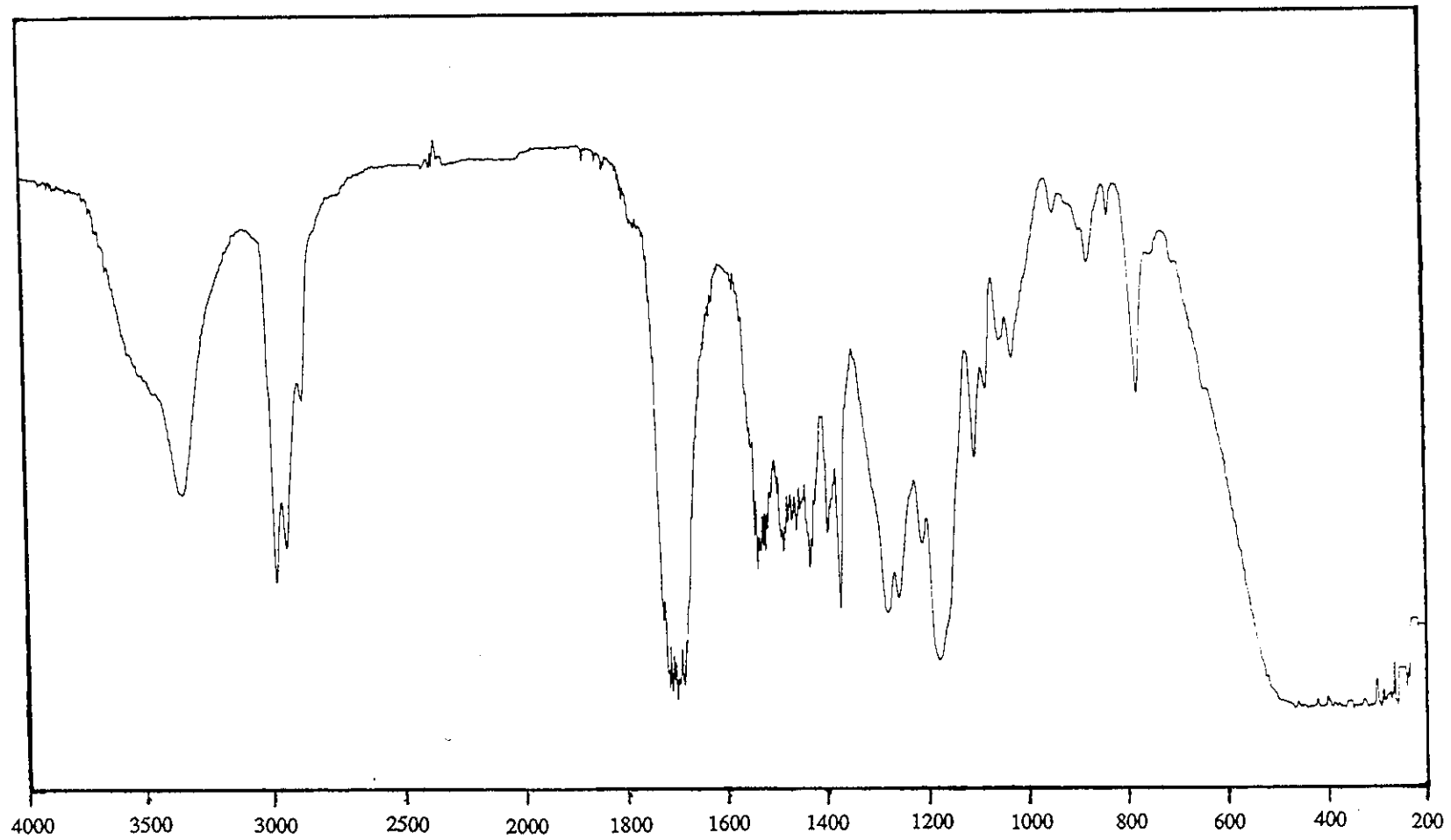
รูปที่ 32 IR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^9 -di(tert-butoxycarbonyl)- N^5 -caproyl homospermidine (135b) (neat)



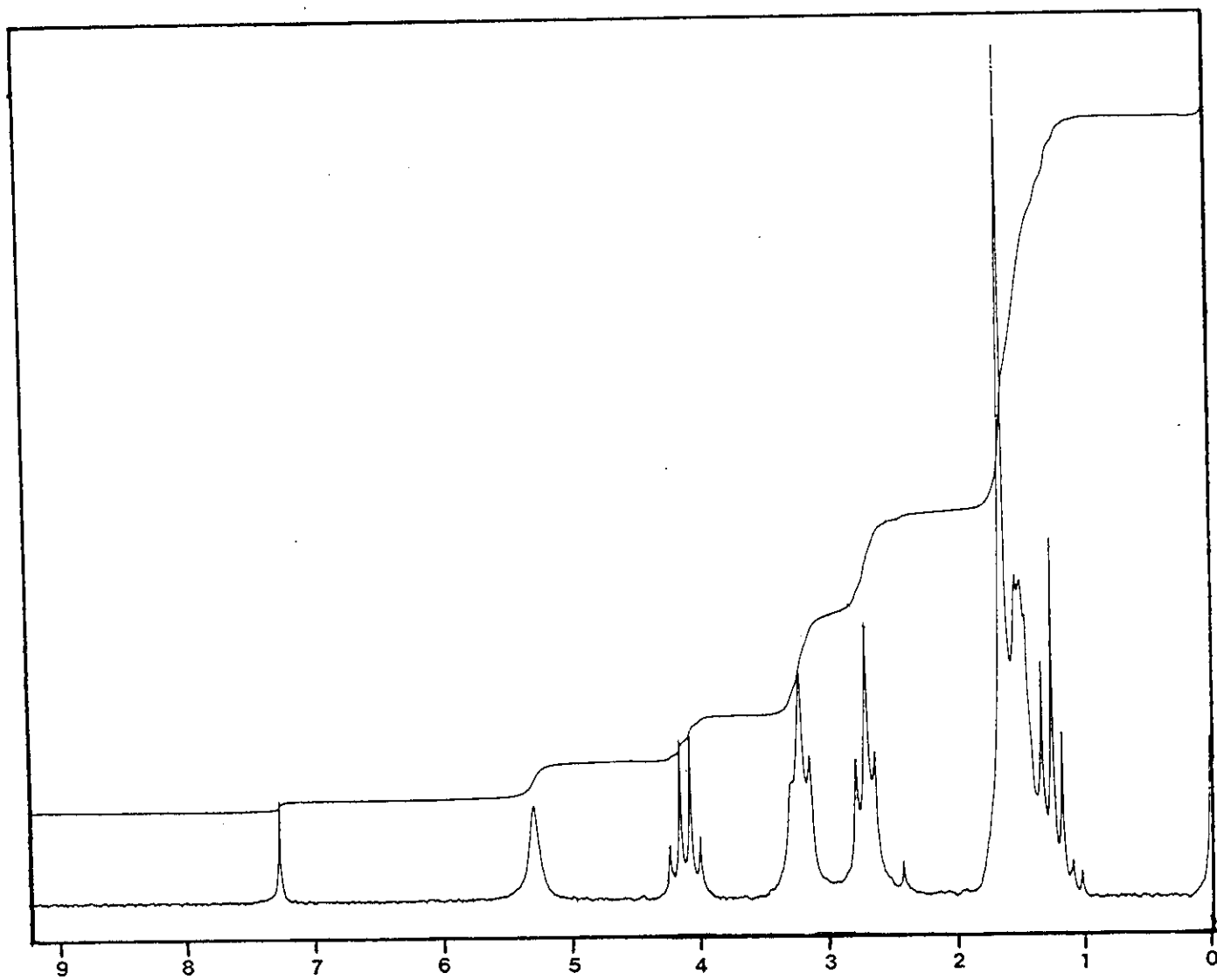
รูปที่ 33 H^1 NMR spectrum ของสารประกอบ N^5 -caproyl homospermidine (136b) ($CDCl_3$)



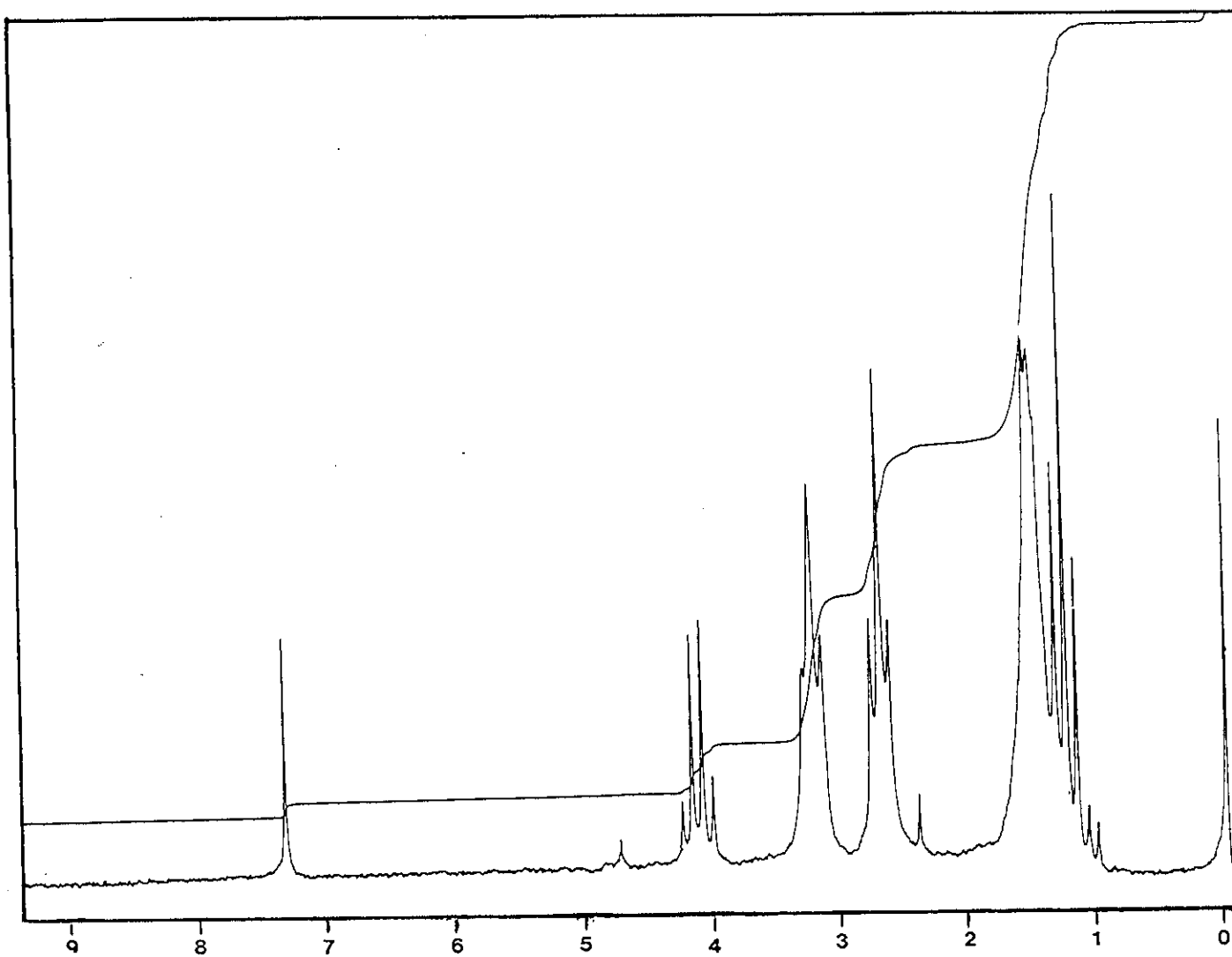
รูปที่ 34 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^9 -di(tert-butoxycarbonyl)- N^5 -ethoxycarbonyl-homospermidine (135c) (CDCl_3)



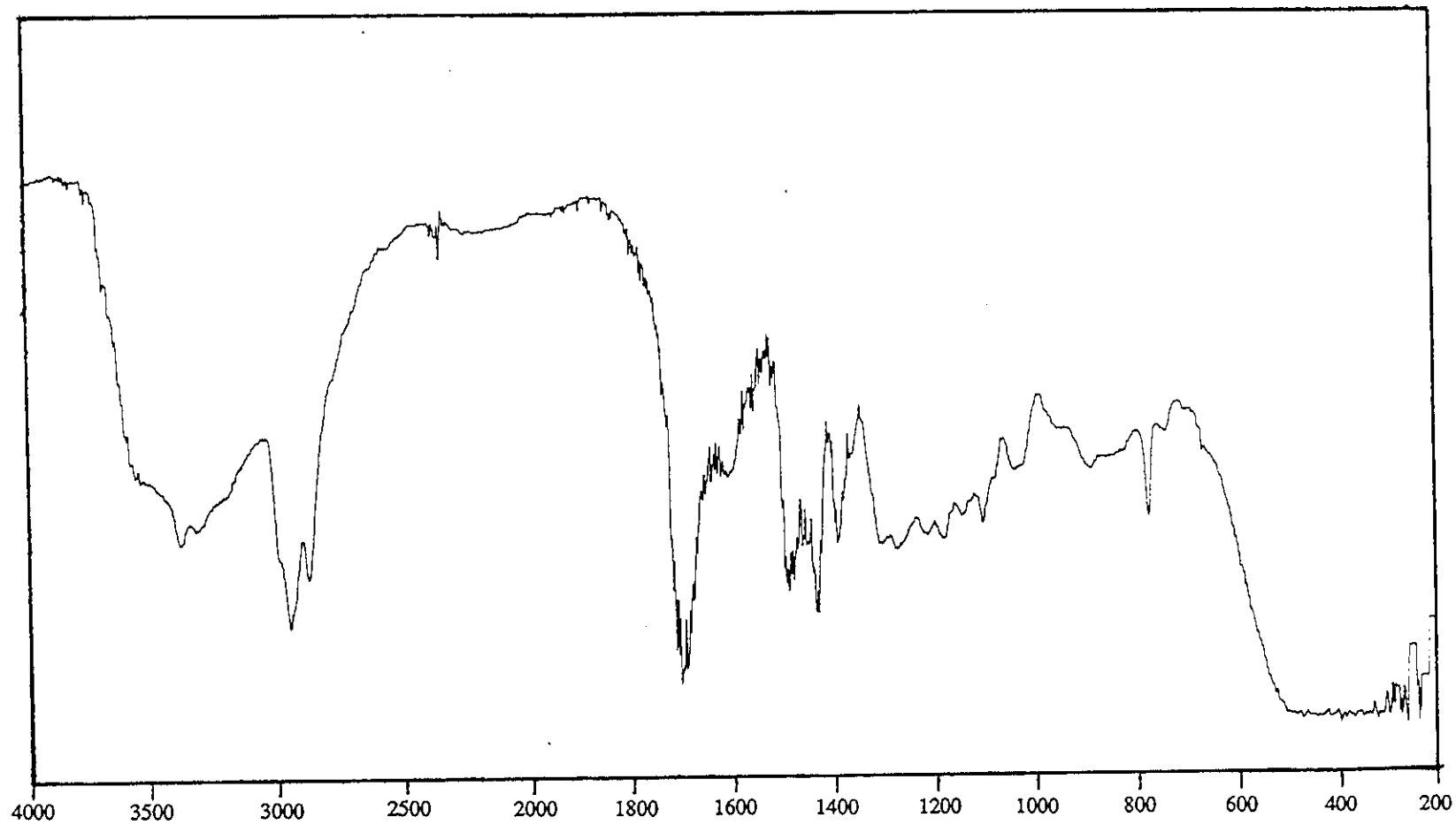
รูปที่ 35 IR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^9 -di(tert-butoxycarbonyl)- N^5 -ethoxycarbonyl homospermidine (135c) (neat)



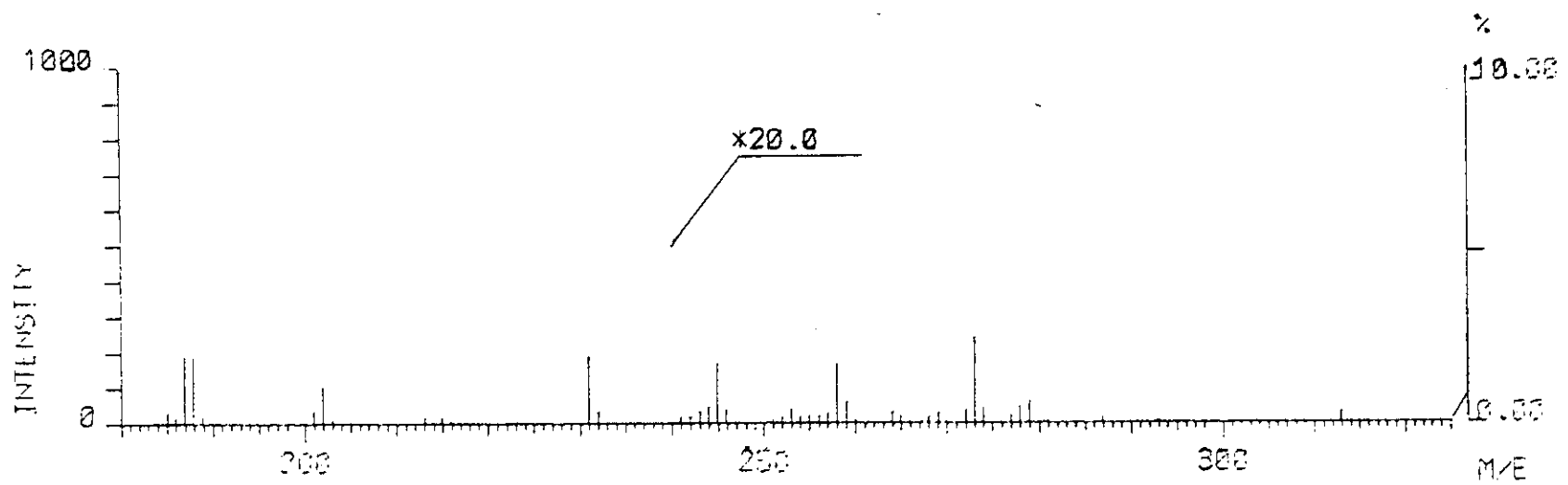
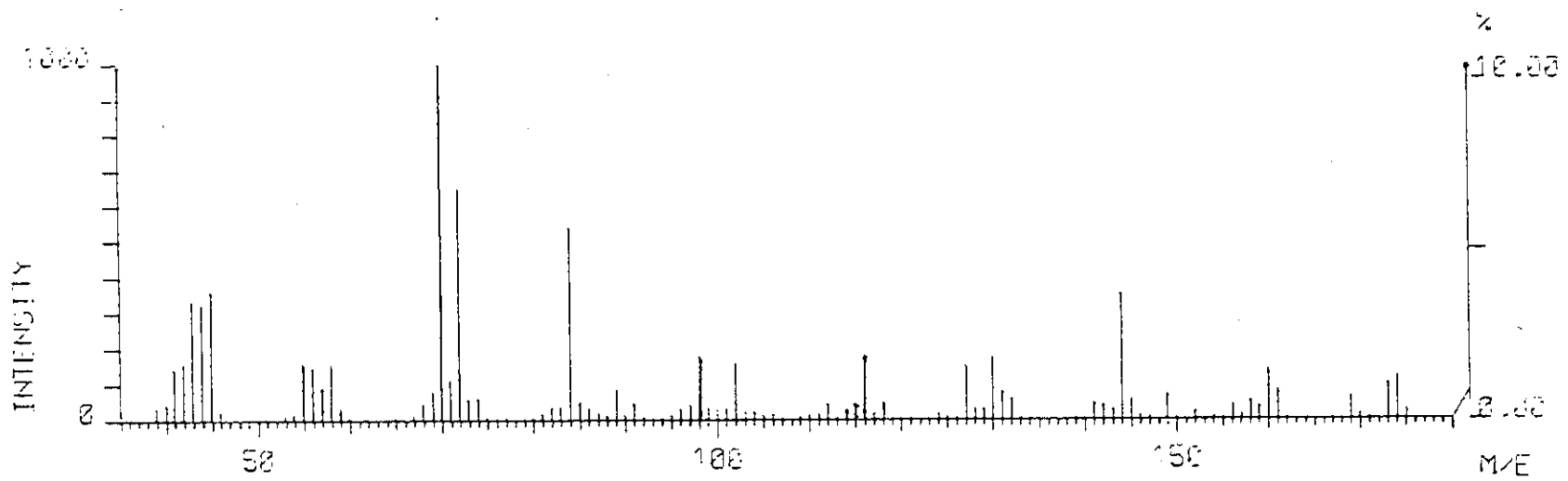
รูปที่ 36 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^5 -ethoxycarbonyl homospermidine (136c) (CDCl_3)



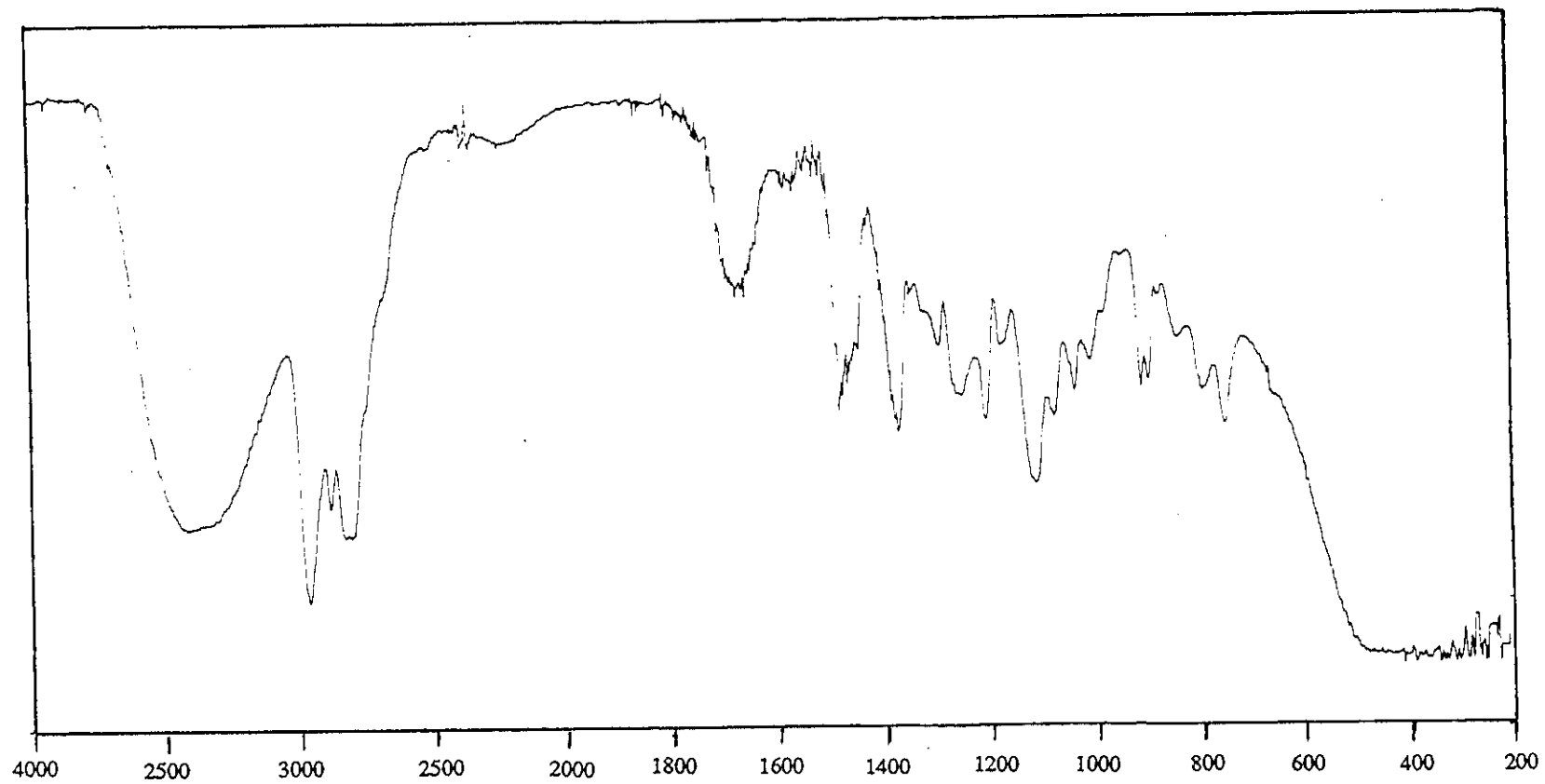
รูปที่ 37 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^5 -ethoxycarbonyl homospermidine (136c) ($\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$)



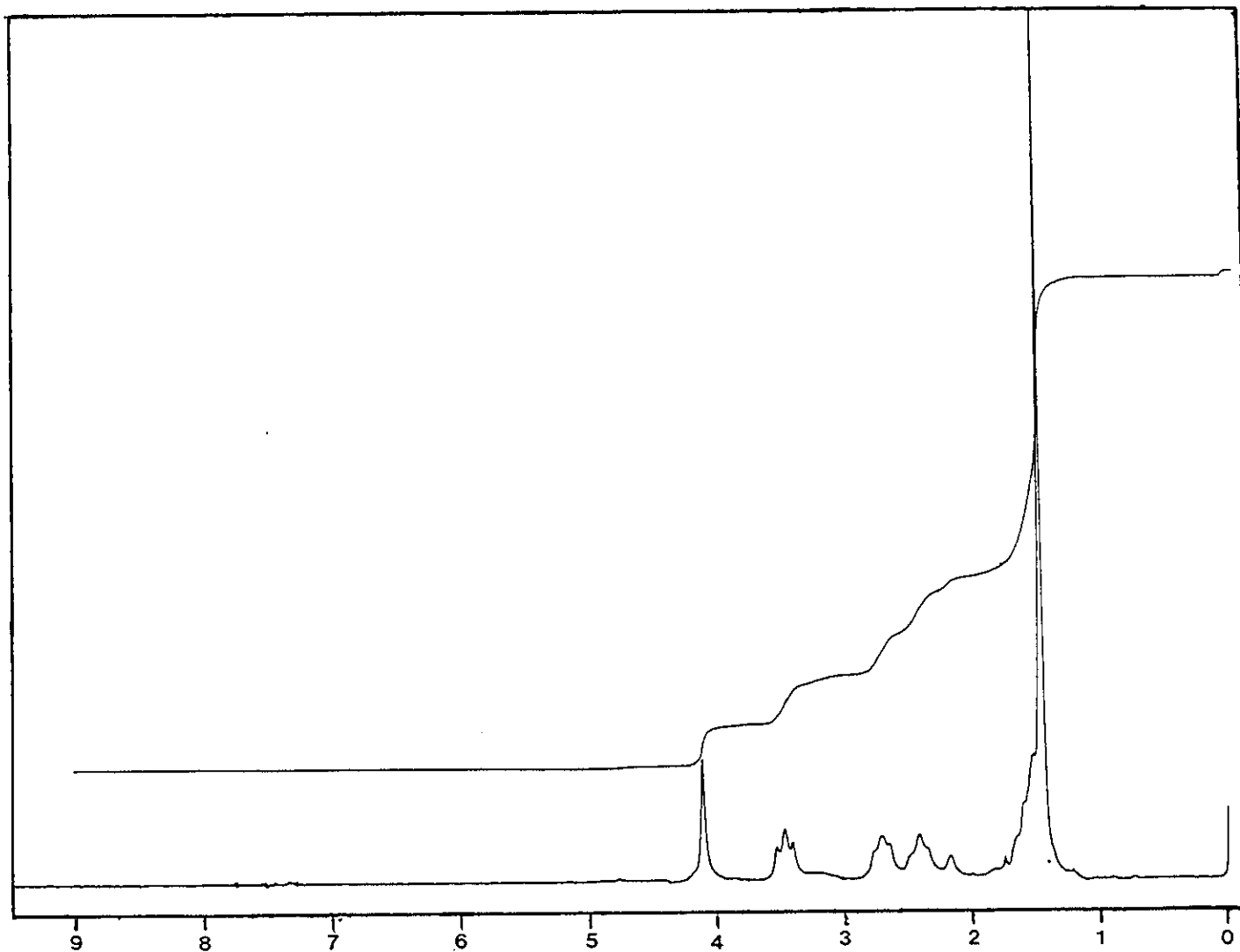
รูปที่ 38 IR spectrum ของสารประกอบ N^5 -ethoxycarbonyl homospermidine (136c) (neat)



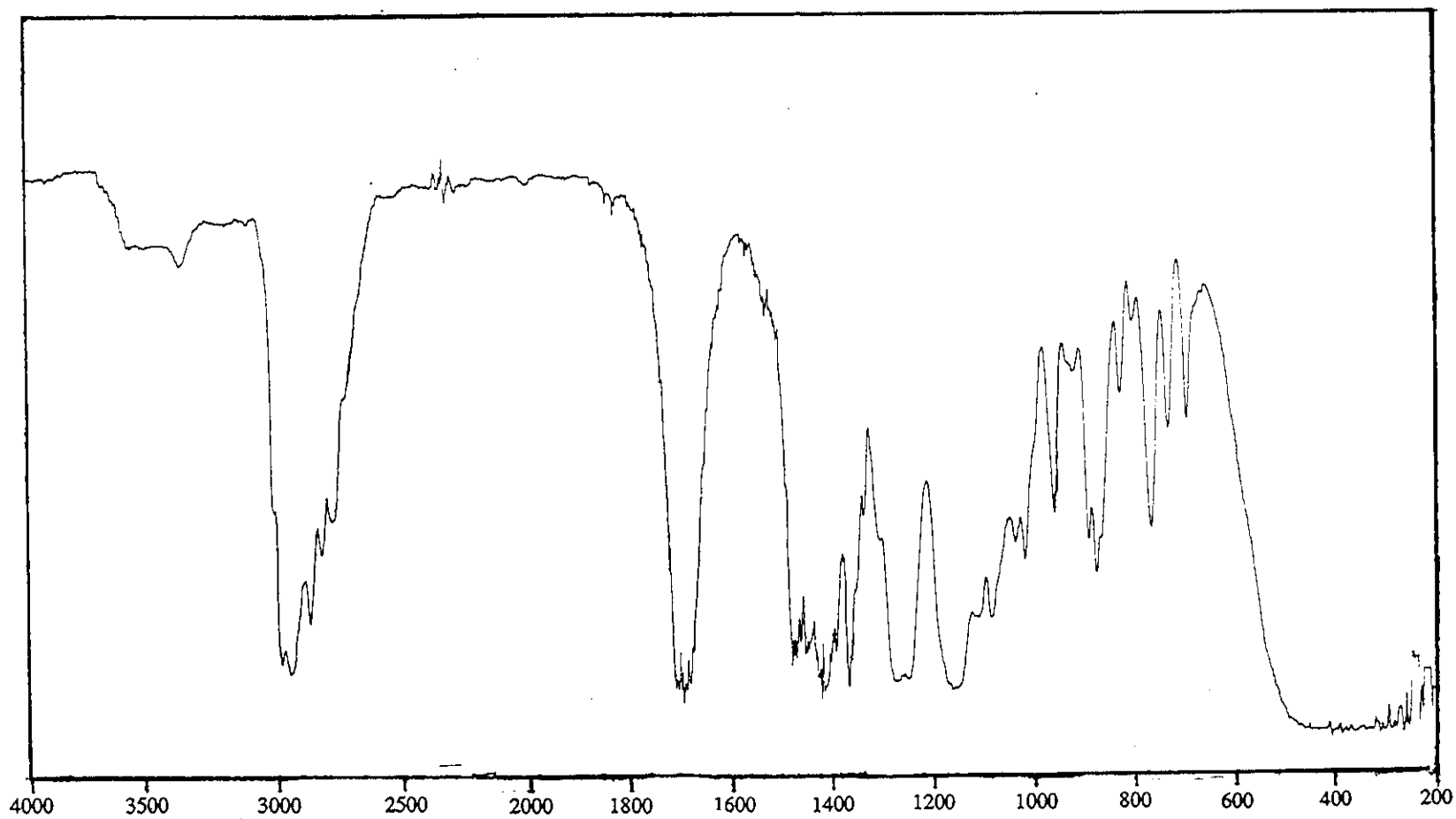
รูปที่ 39 Mass spectrum ของสารประกอบ N⁵-ethoxycarbonyl homospermidine (136c)



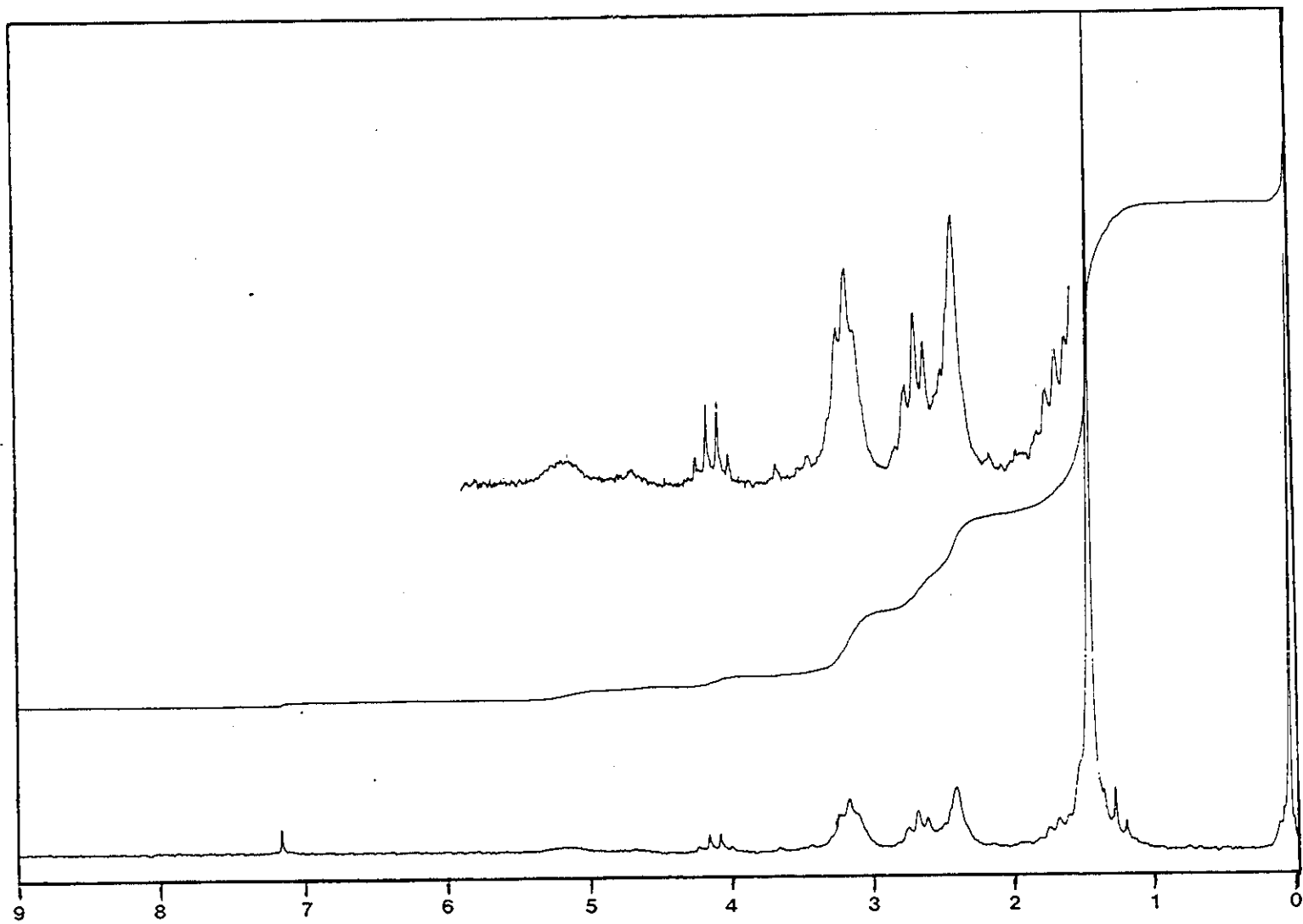
รูปที่ 40 IR spectrum ของสารประกอบ bis (hexahydropyrimidine) (139) (neat)



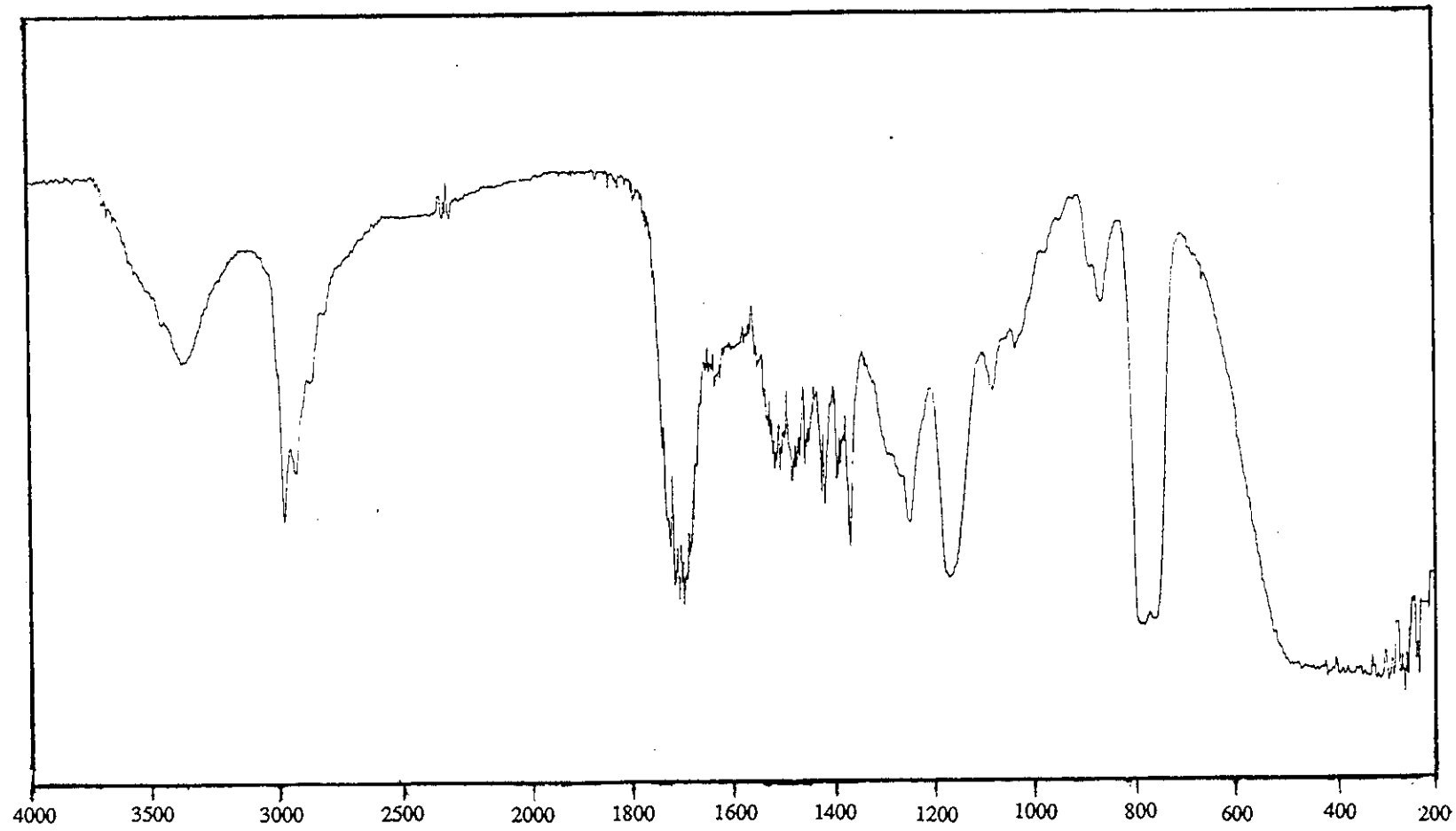
รูปที่ 41 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ $\text{N}^1, \text{N}^{12}$ -di (tert-butoxycarbonyl)-bis (hexahydropyrimidine) (140) (CDCl_3)



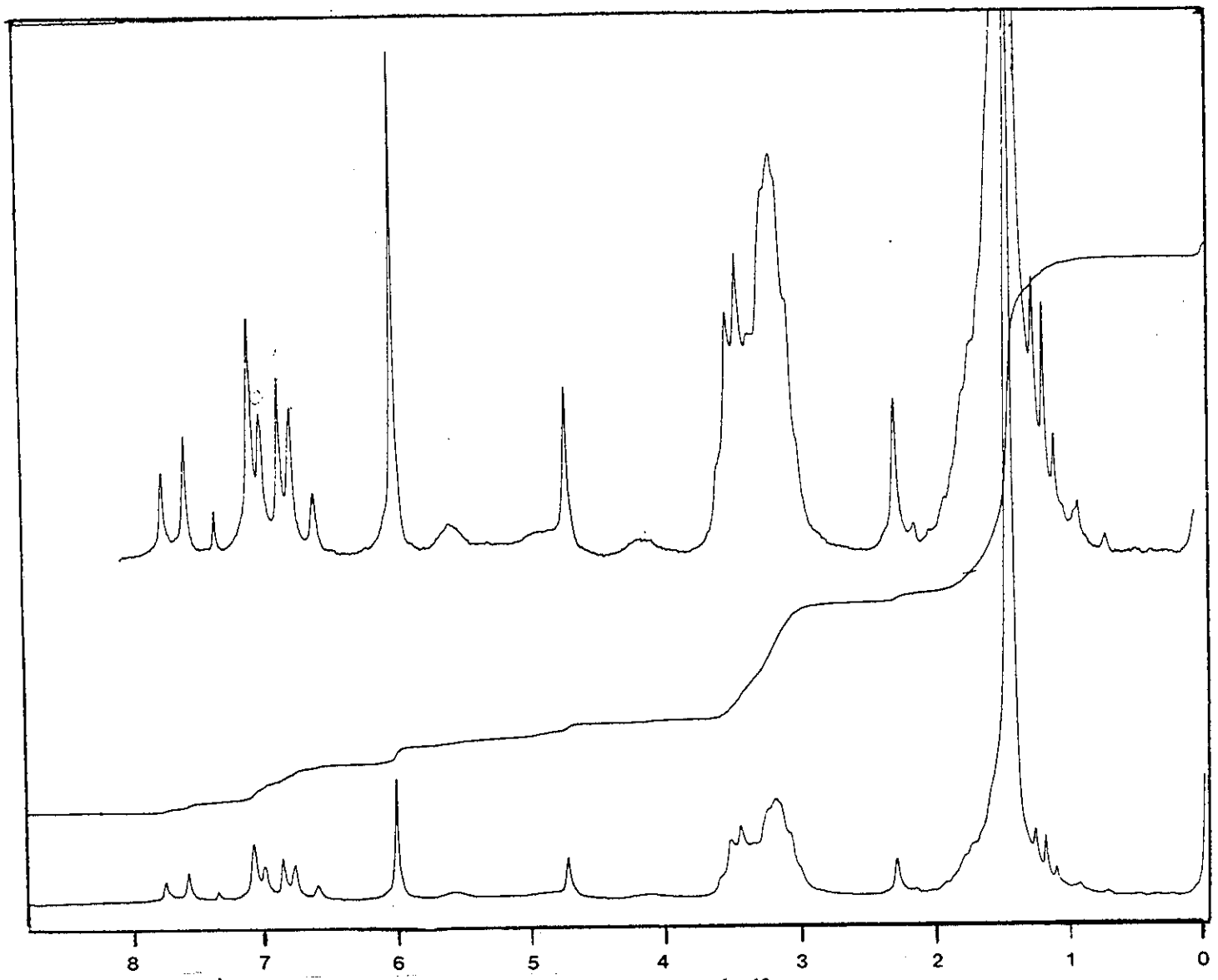
รูปที่ 42 IR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^{12} -di (tert-butoxycarbonyl) bis (hexahydropyrimidine) (140) (neat)



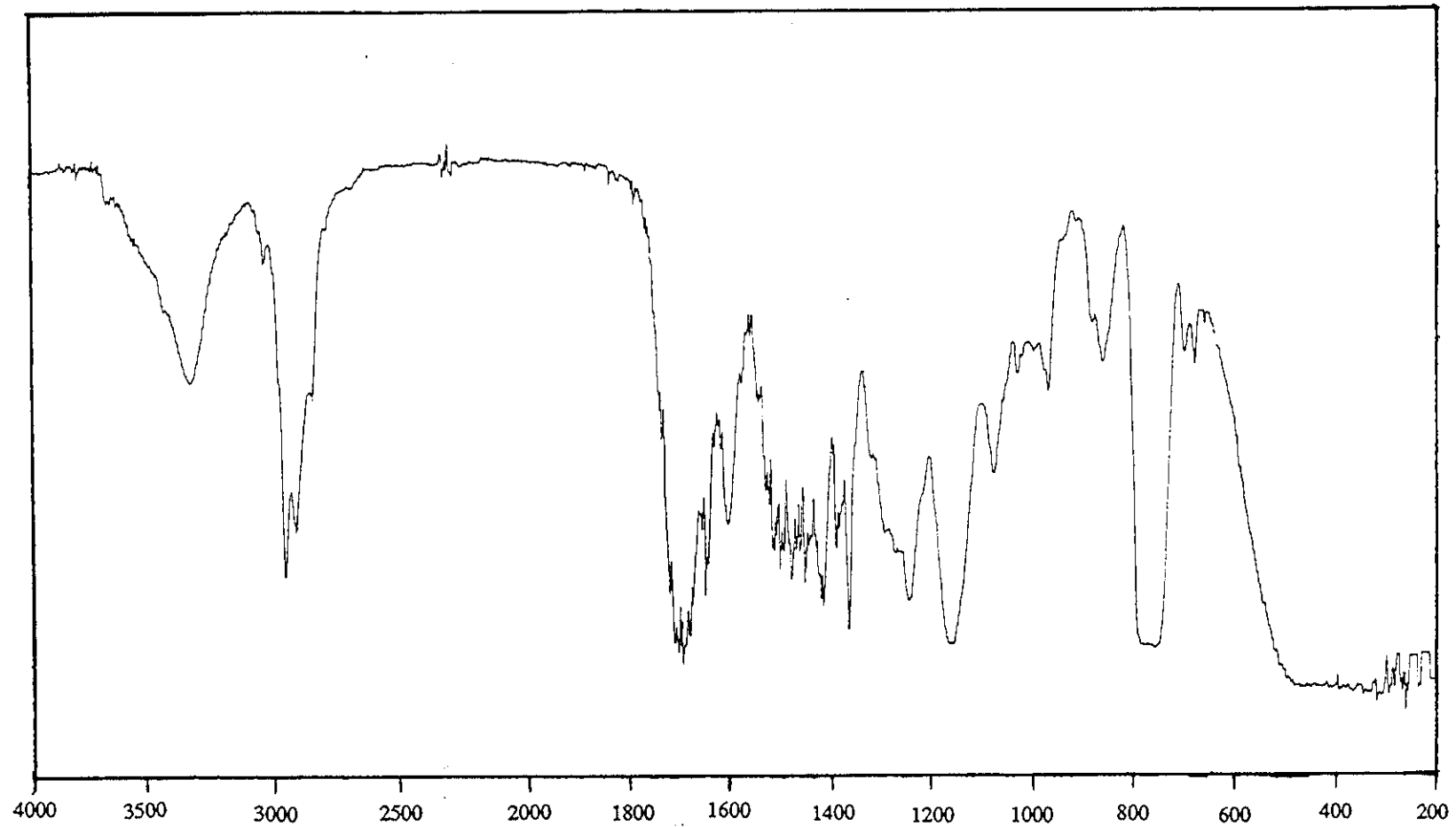
รูปที่ 43 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ $\text{N}^1\text{-N}^{12}$ -di(*tert*-butoxycarbonyl) spermine (141) (CDCl_3)



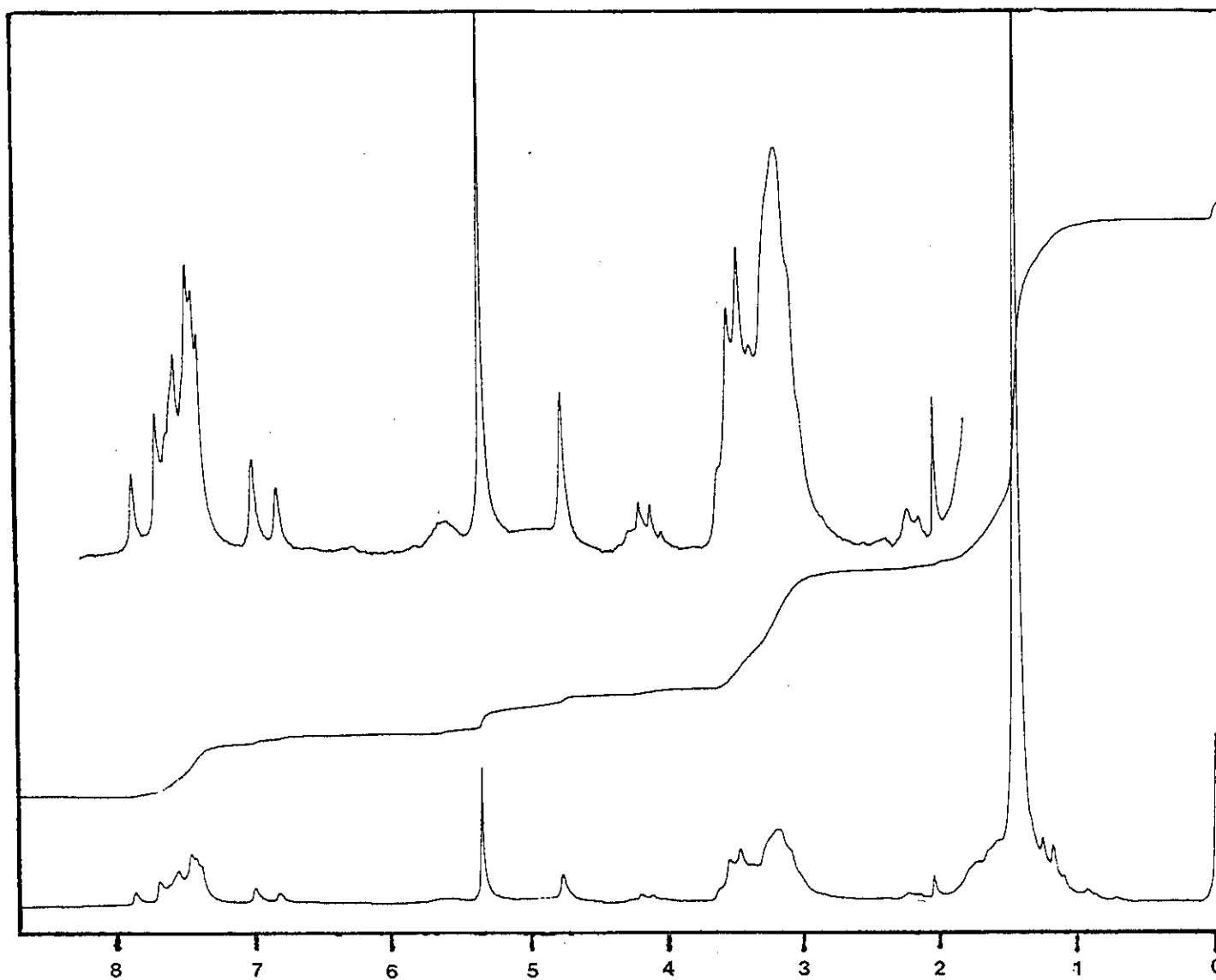
รูปที่ 44 IR spectrum ของสารประกอบ N^1N^{12} -di (tert-butoxycarbonyl) spermine (141) (neat)



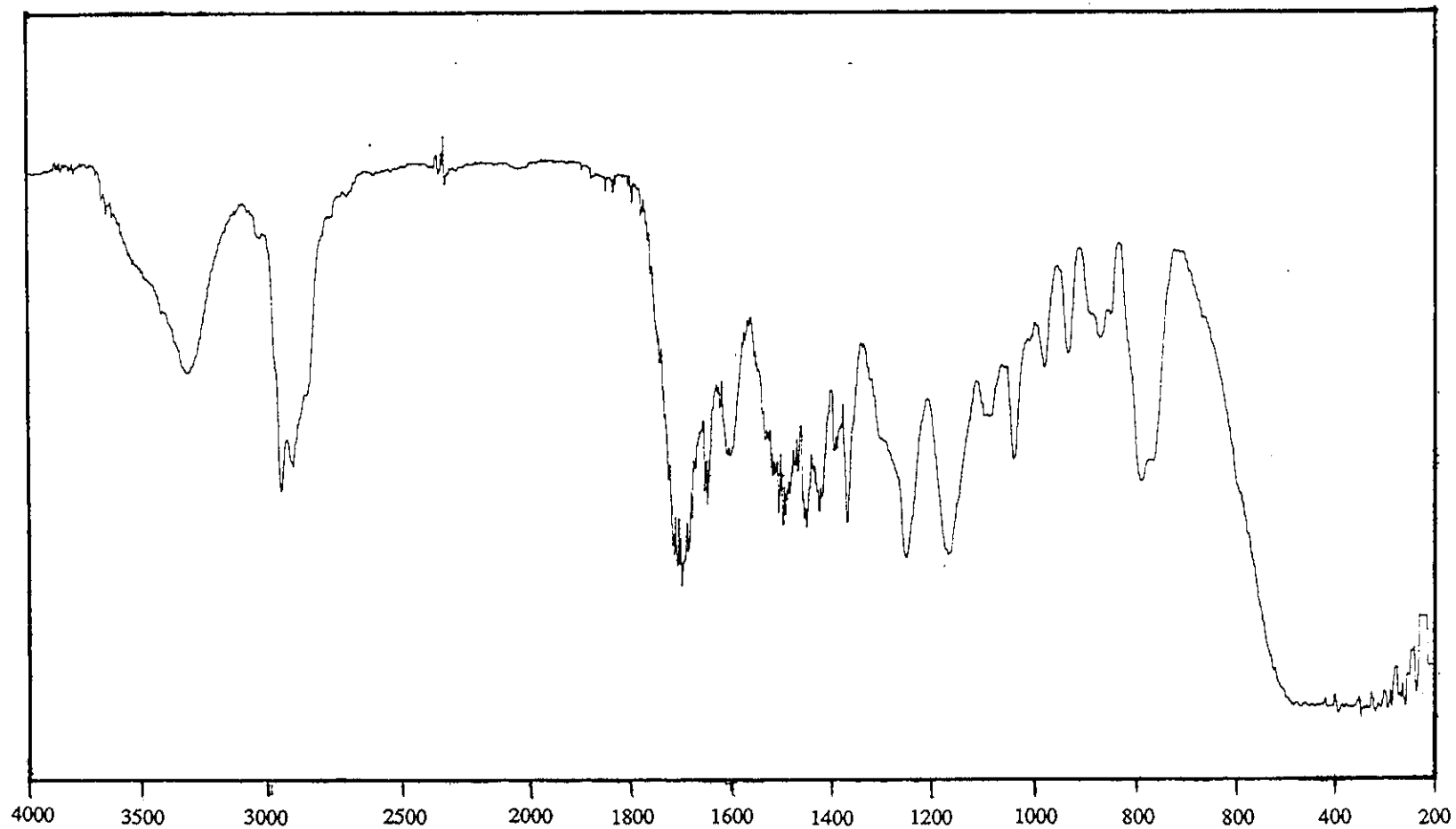
รูปที่ 45 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ $\text{N}^1, \text{N}^{12}$ -di (tert-butoxycarbonyl)-
 N^4 -(3,4-methylenedioxy) cinnamoyl spermine (142a) (CDCl_3)



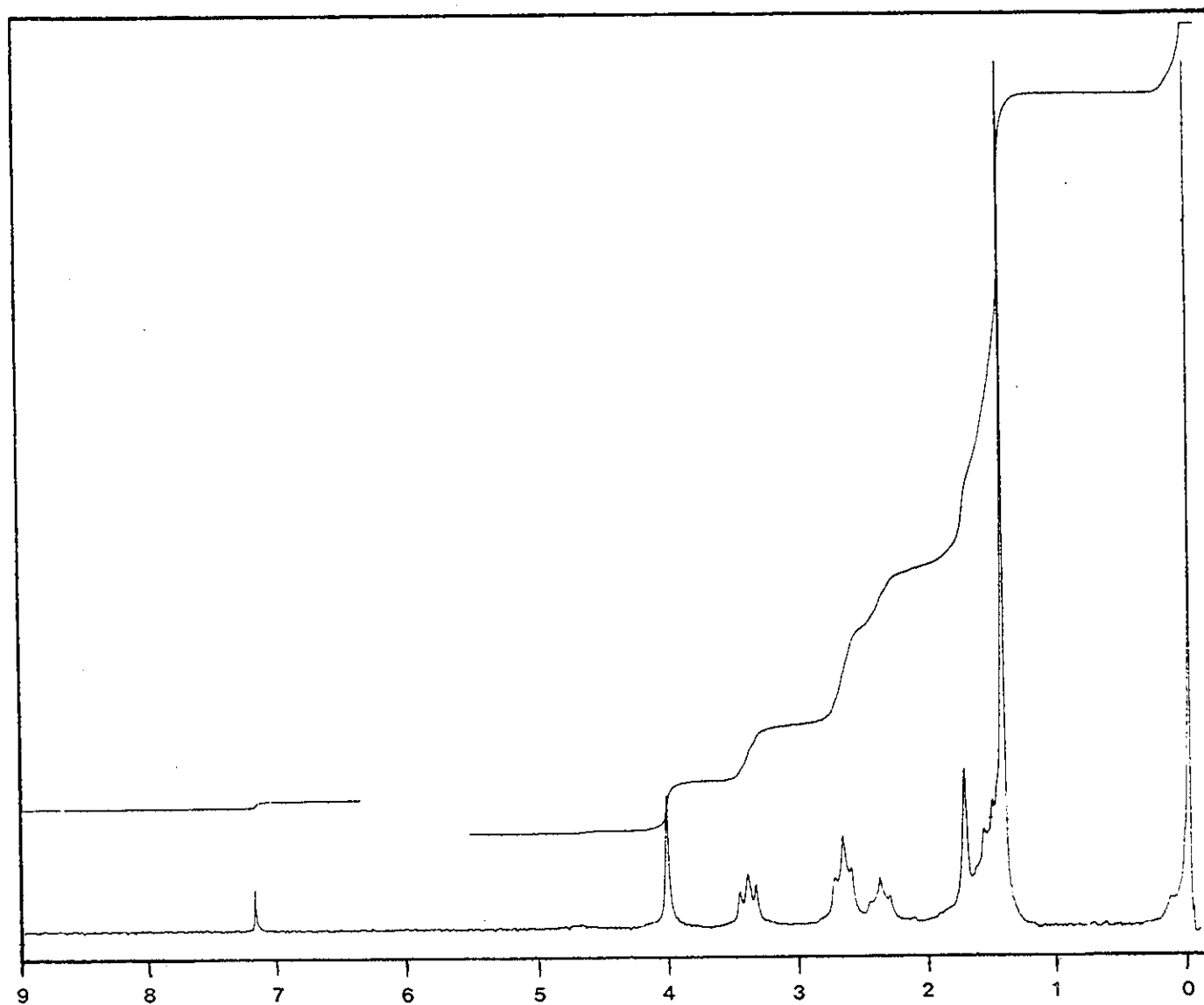
รูปที่ 46 IR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^{12} -di (tert-butoxycarbonyl)- N^4,N^9 - di (cinnamoyl) spermine (142b) (neat)



รูปที่ 47 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^{12} -di(tert-butoxycarbonyl)- N^4 -cinnamoyl spermine (142b) (CDCl_3)

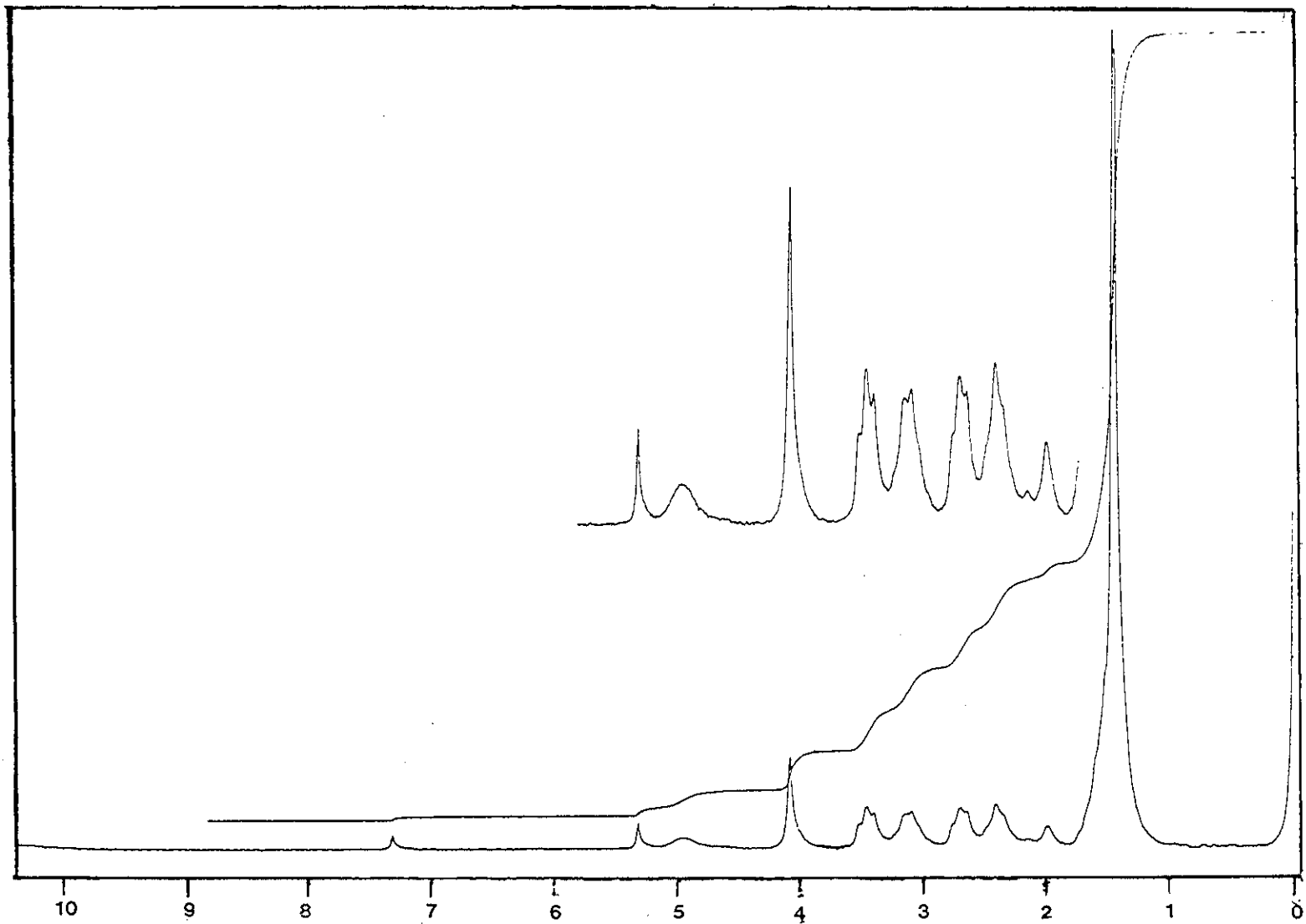


รูปที่ 48 IR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^{12} -di (tert-butoxycarbonyl)-
 N^4,N^9 -di [(3,4 -methylenedioxy) cinnamoyl] spermine (142a) (neat)

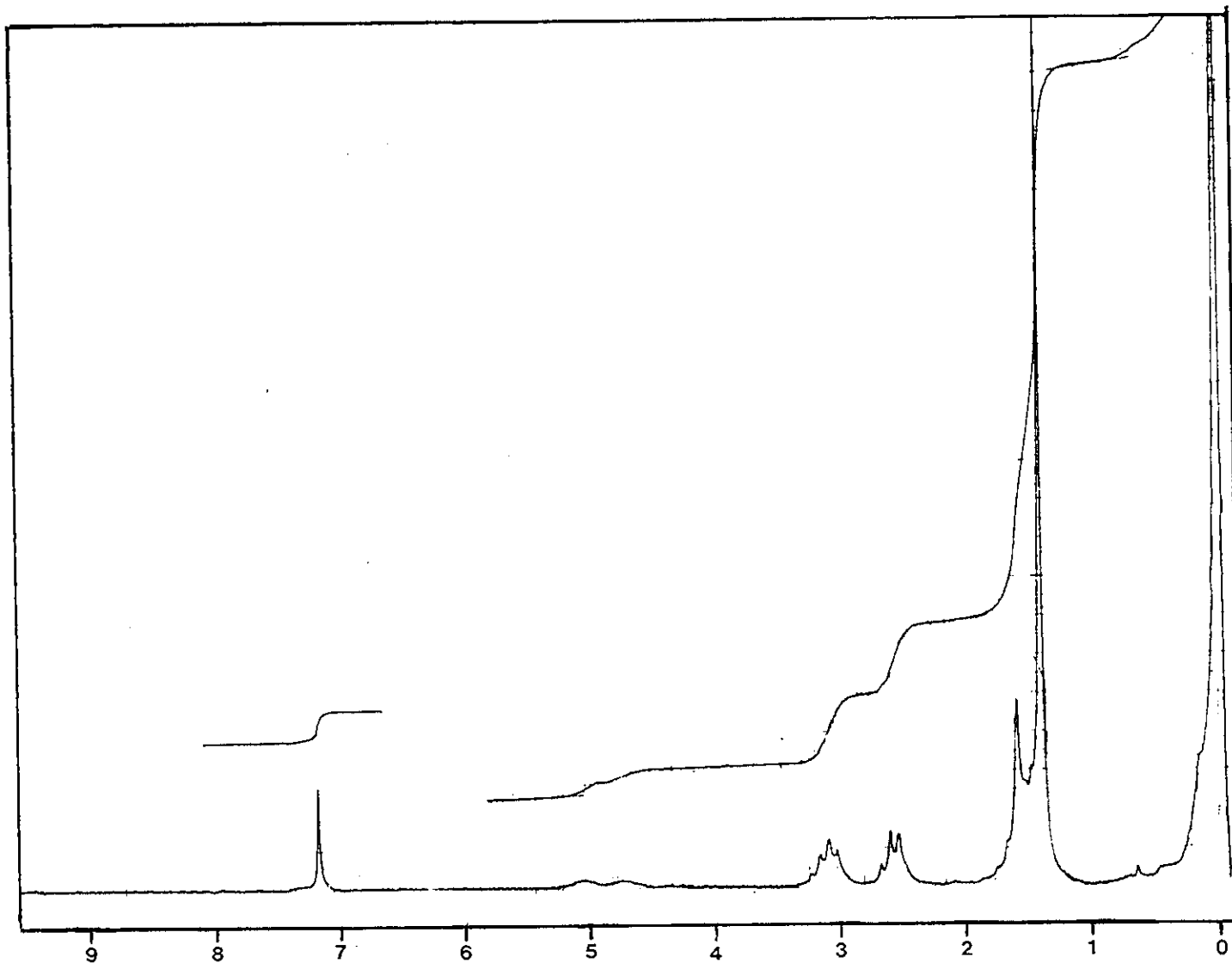


รูปที่ 49 H^1 NMR spectrum ของสารประกอบ N^8 -(tert-butoxycarbonyl)

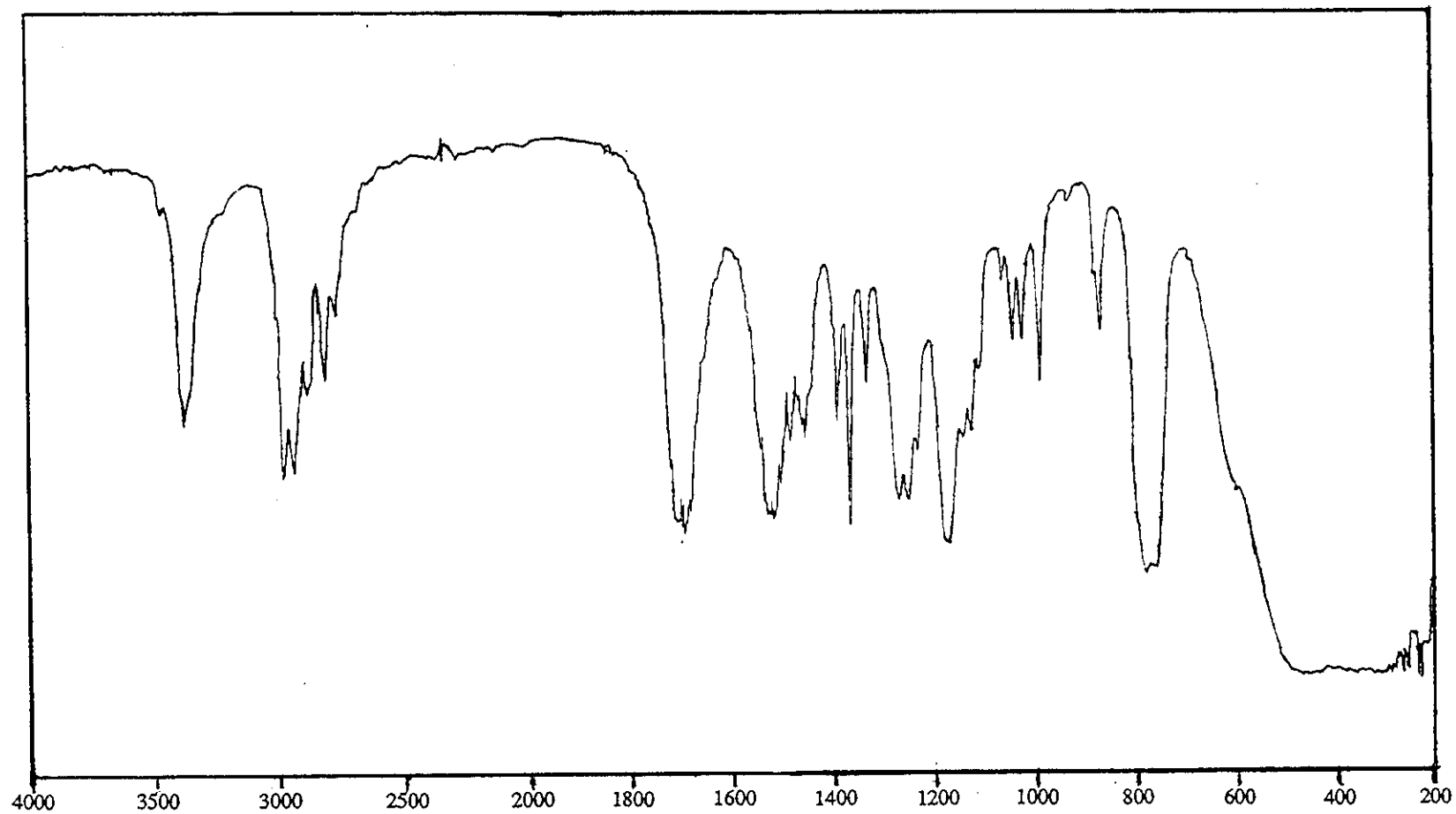
hexahydropyrimidine (145a) ($CDCl_3$)



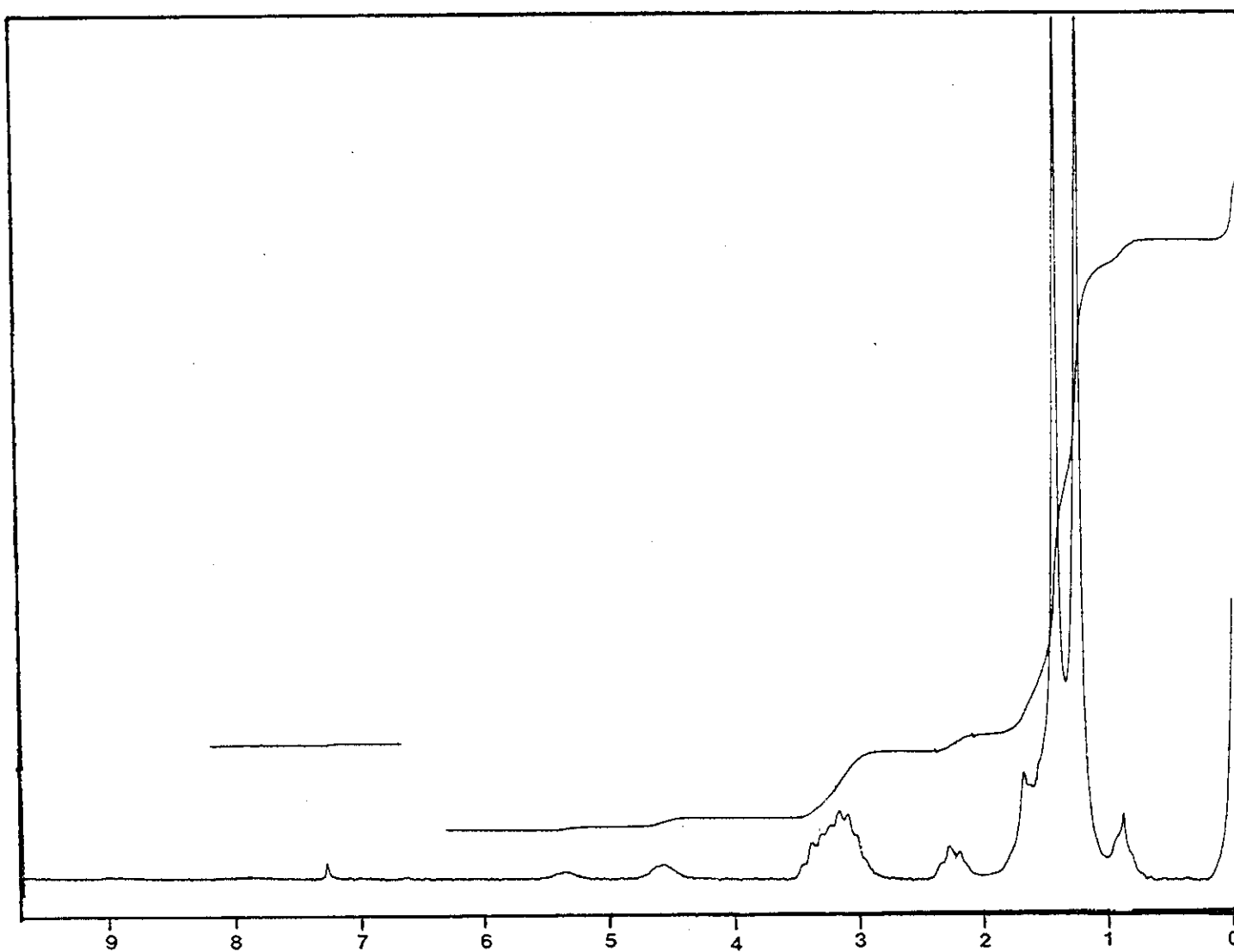
รูปที่ 50 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^8 -di (tert-butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (145b) (CDCl_3)



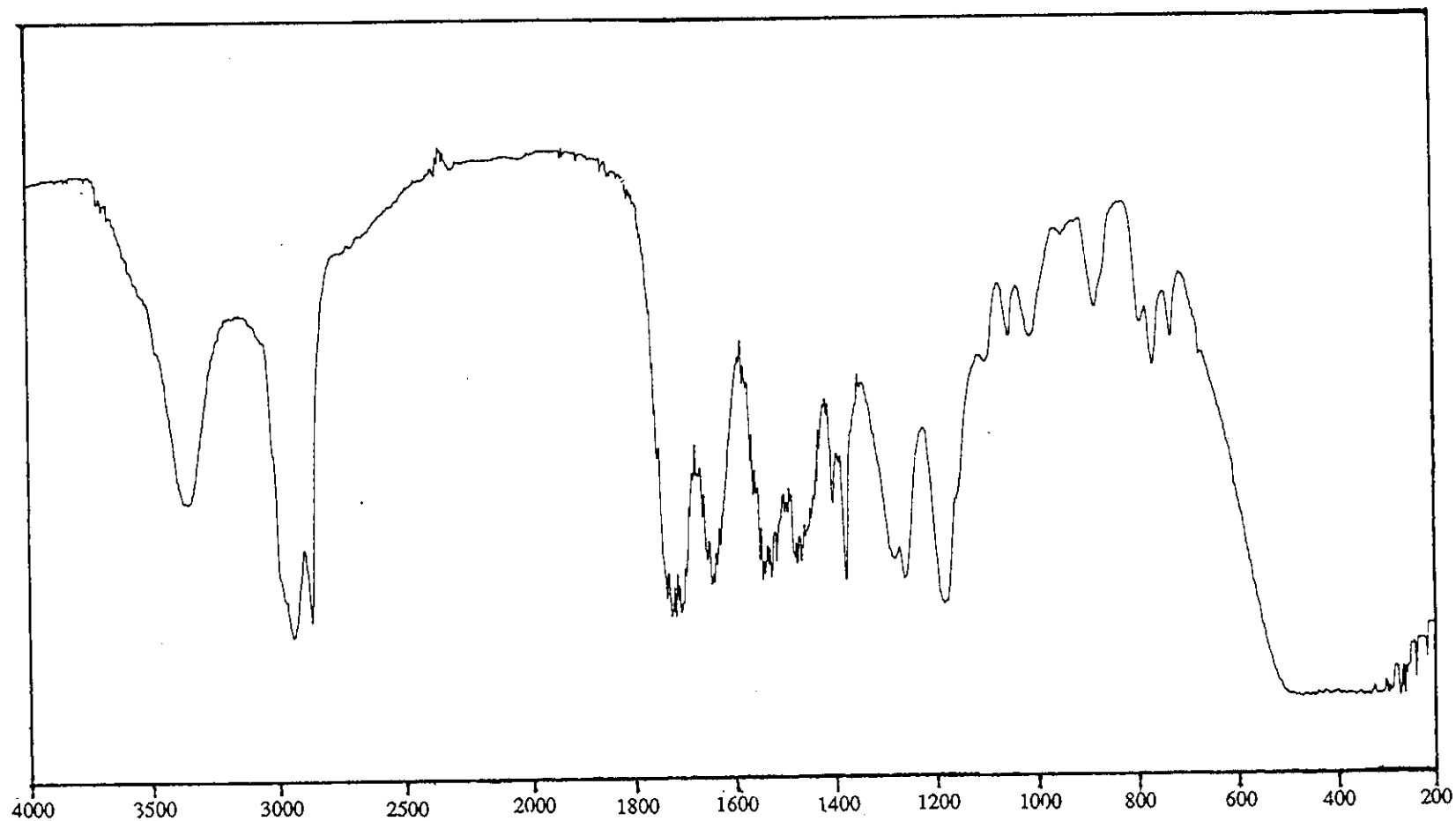
รูปที่ 51 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^8 -di (tert-butoxycarbonyl) spermidine (146) (CDCl_3)



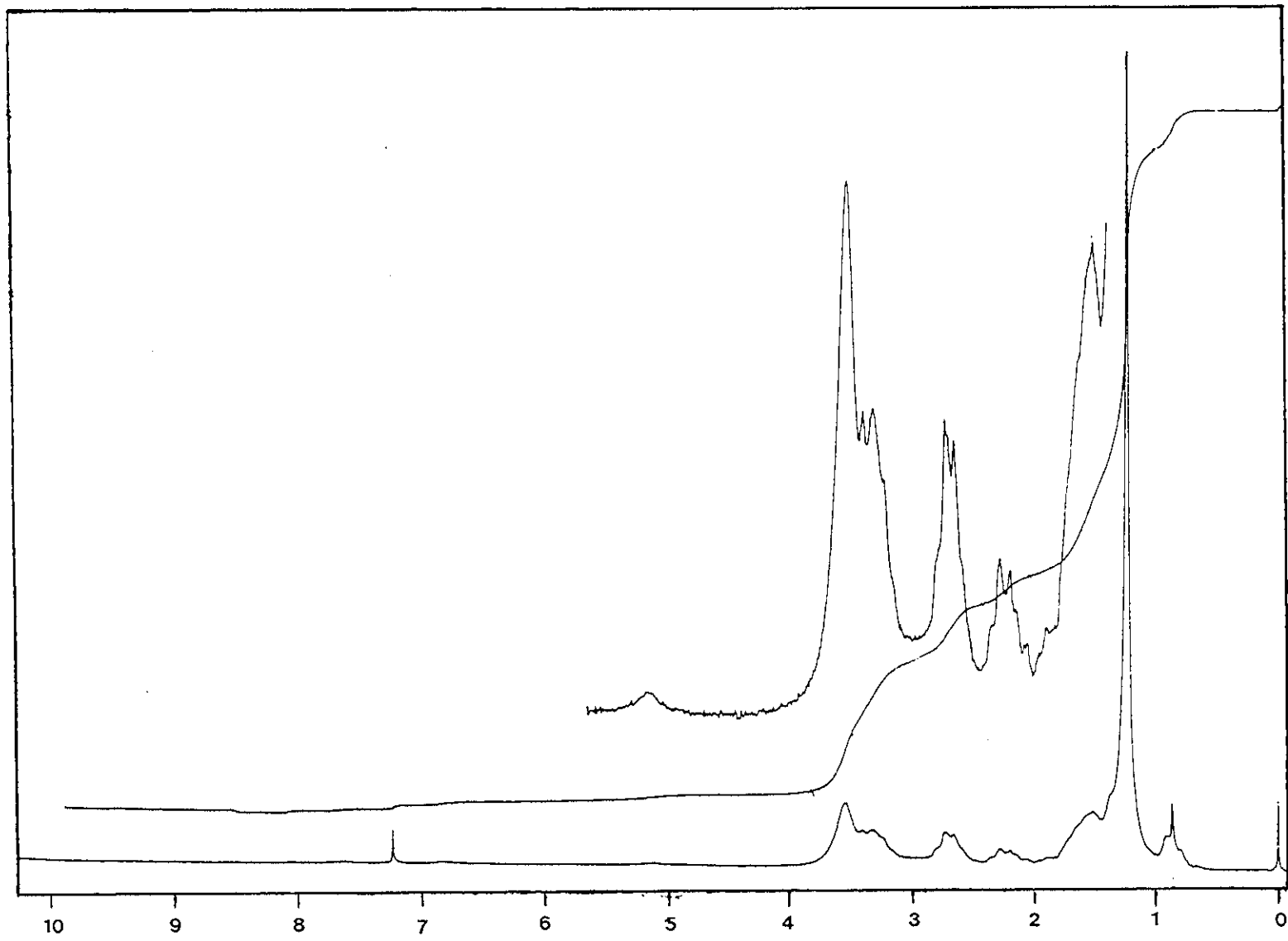
รูปที่ 52 IR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^8 -di (tert-butoxycarbonyl) spermidine (146) (neat)



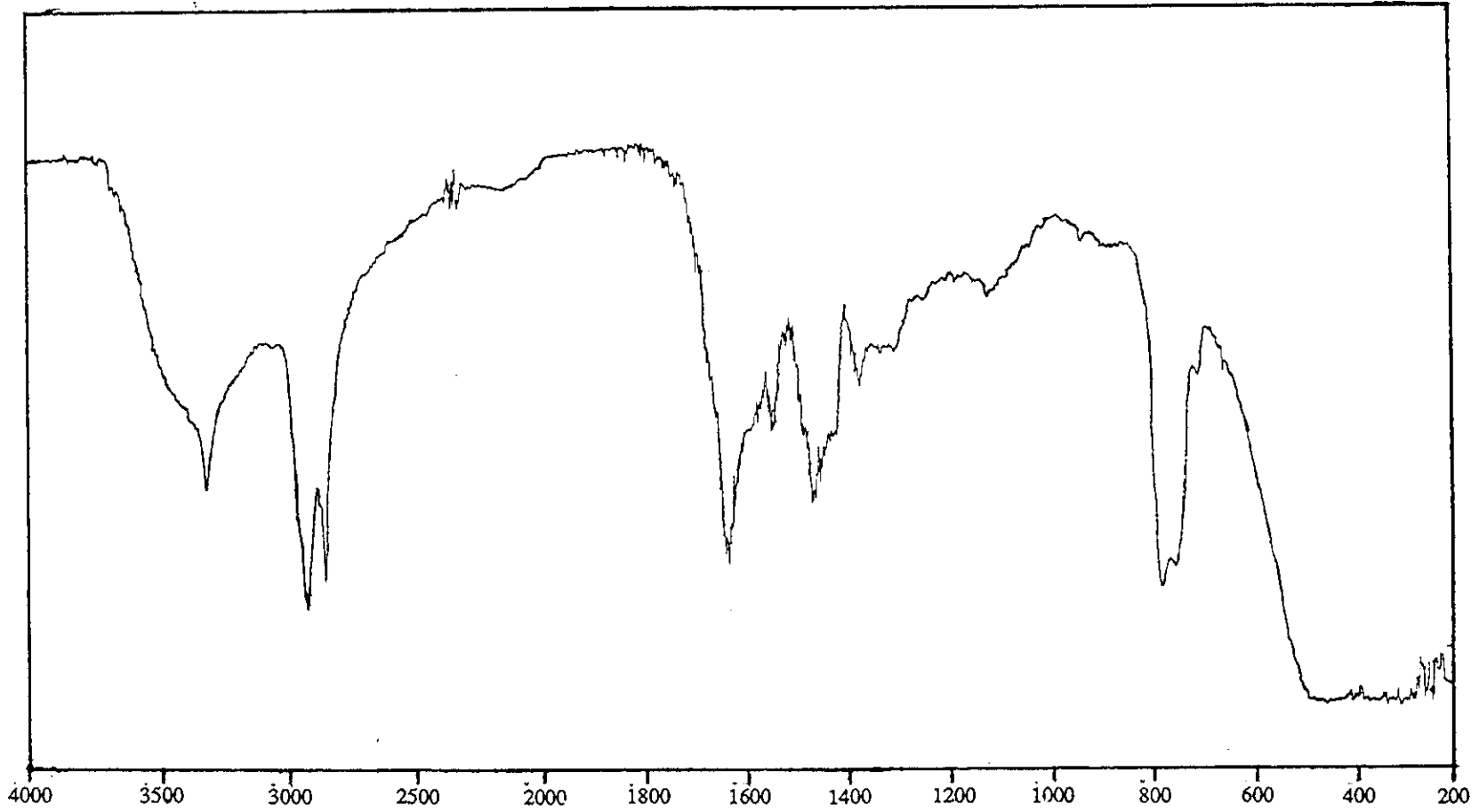
รูปที่ 53 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1, N^8 -di (tert-butoxycarbonyl)- N^4 -palmitoyl spermidine (147a) (CDCl_3)



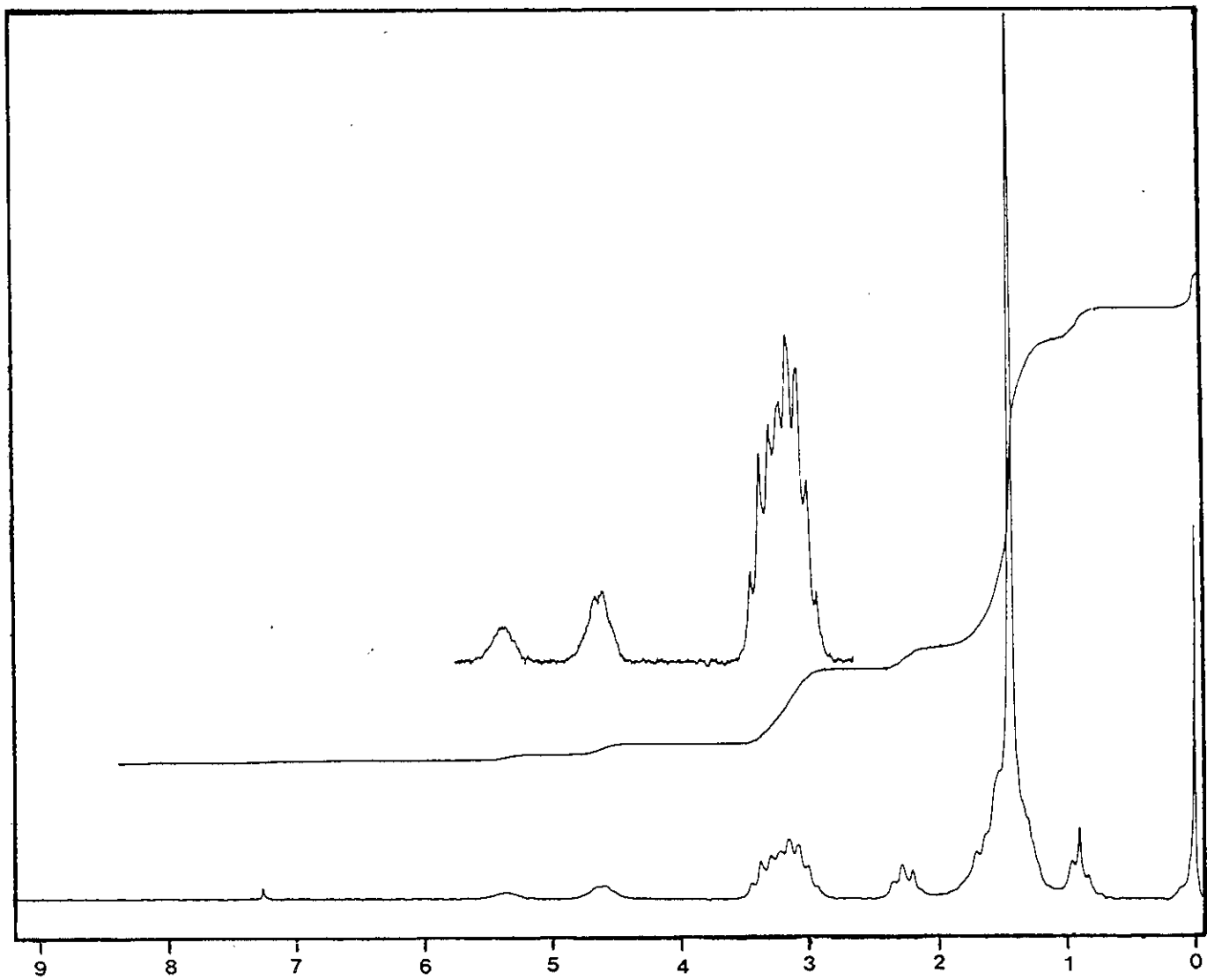
รูปที่ 54 IR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^8 -di(tert-butoxycarbonyl)- N^4 -palmitoyl spermidine (147a) (neat)



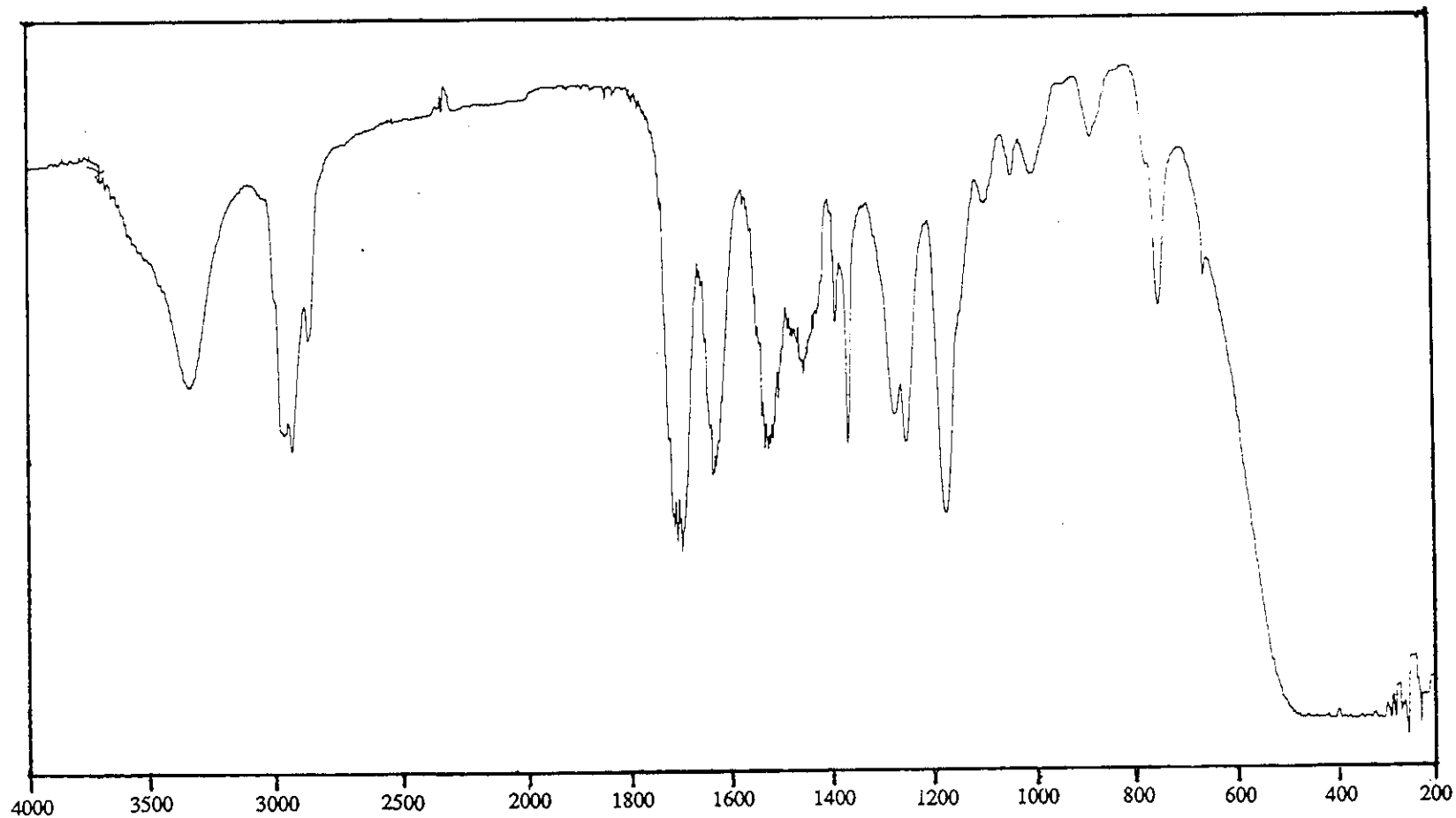
รูปที่ 55 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^4 -palmitoyl spermidine (148a) (CDCl_3)



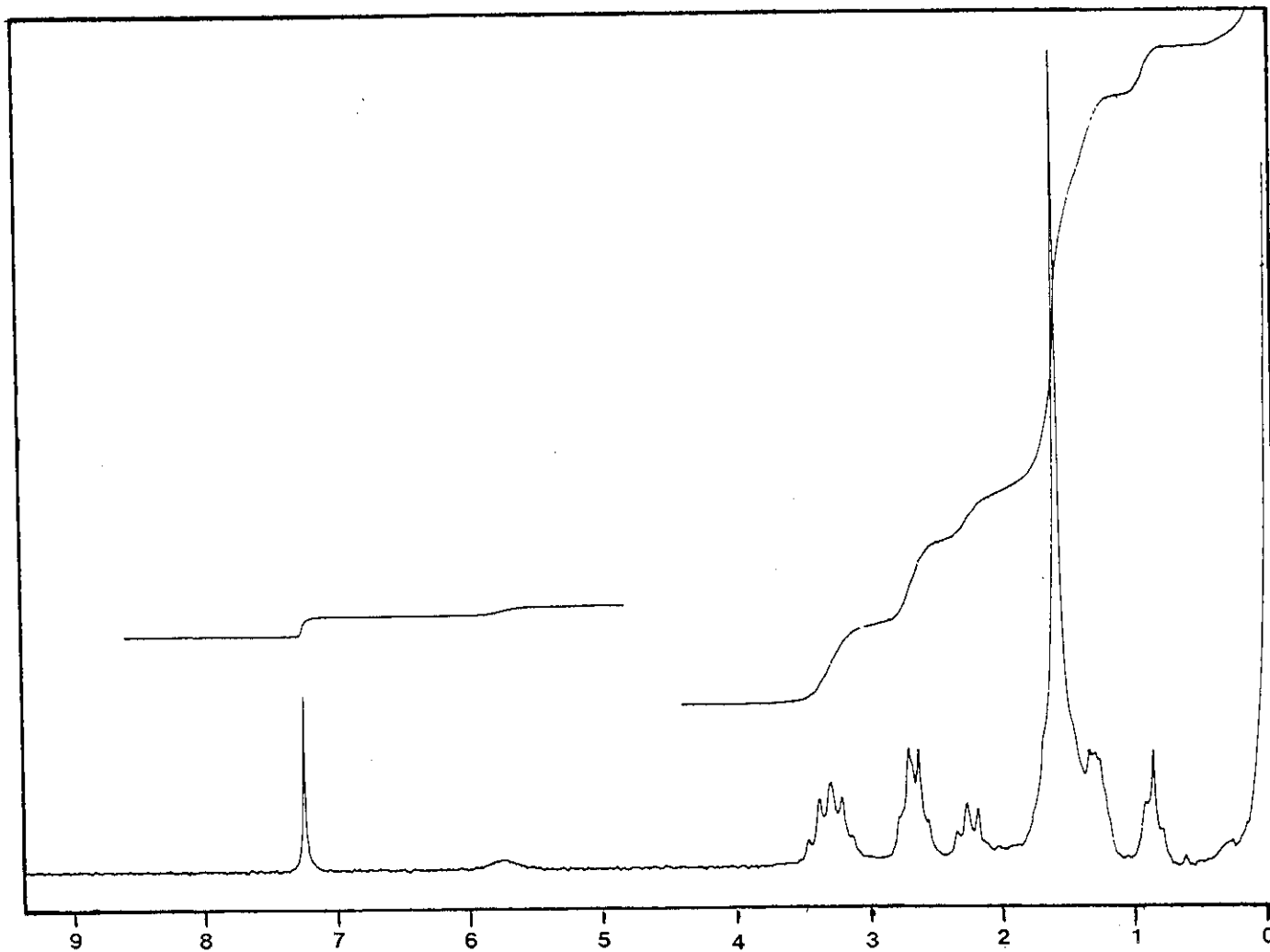
รูปที่ 56 IR spectrum ของสารประกอบ N⁴-palmitoyl spermidine (148a) (neat)



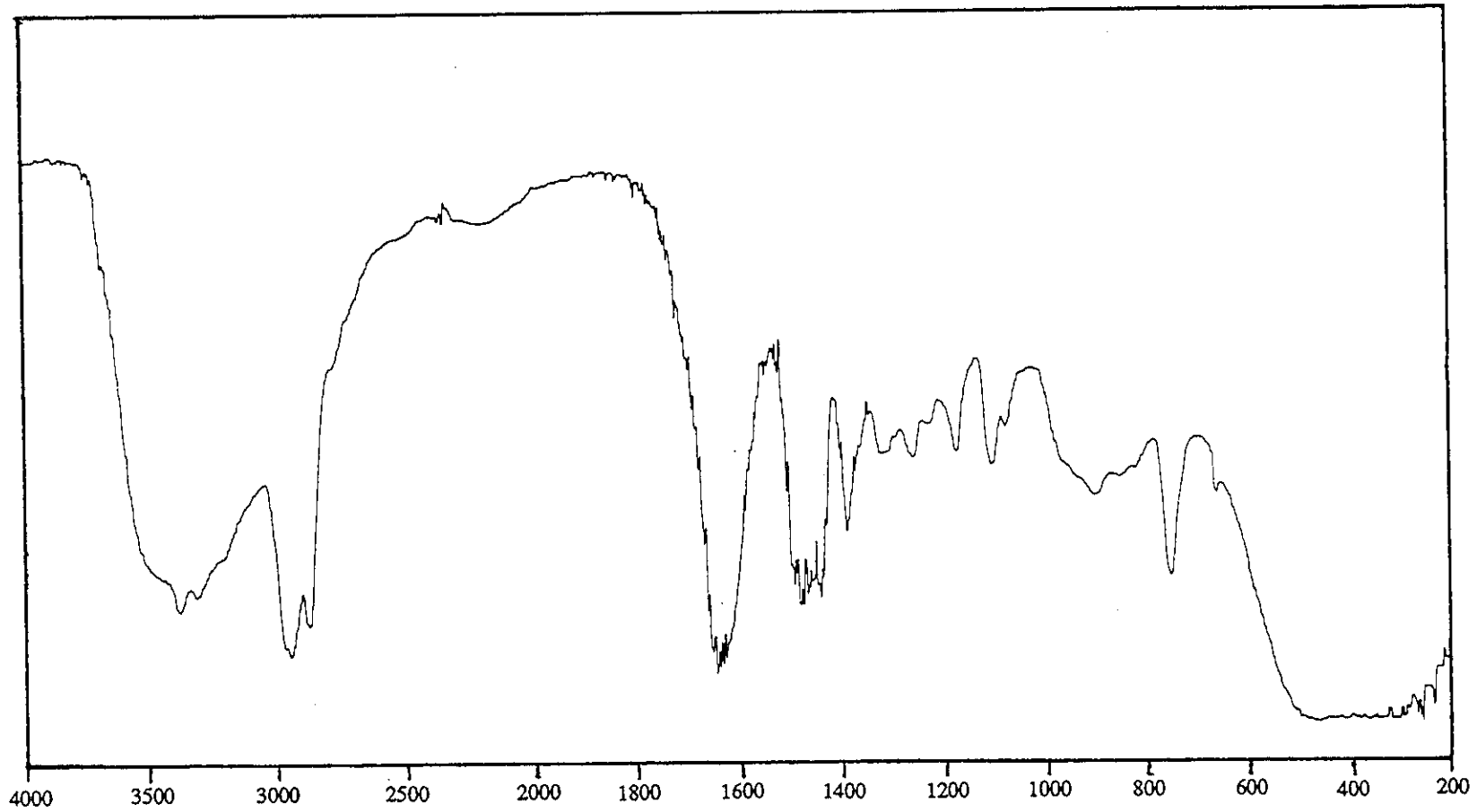
รูปที่ 57 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^8 -di (tert-butoxycarbonyl)- N^4 -caproyl spermidine (147b) (CDCl_3)



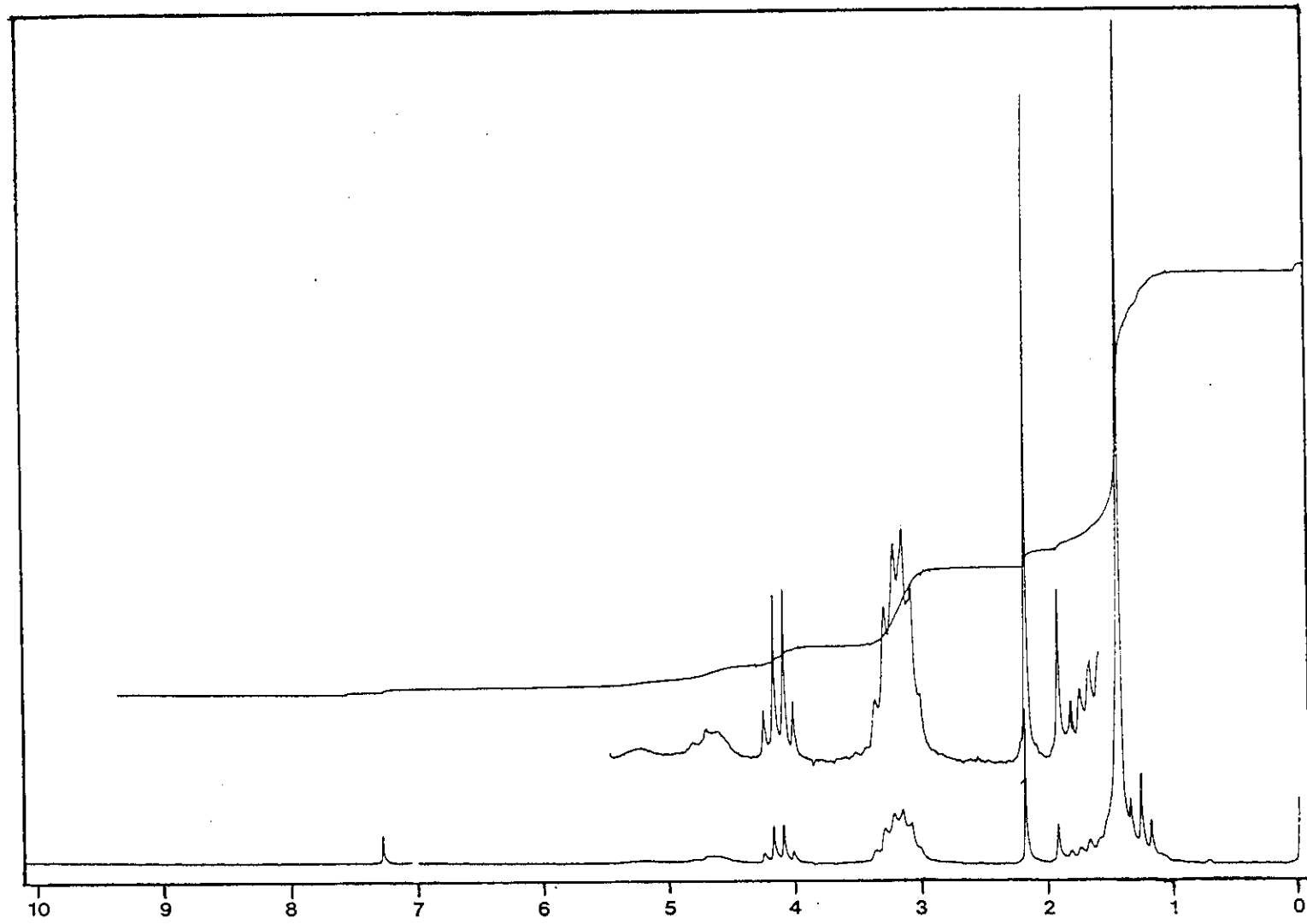
รูปที่ 58 IR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^8 -di (tert-butoxycarbonyl)- N^4 -caproyl spermidine (147b) (neat)



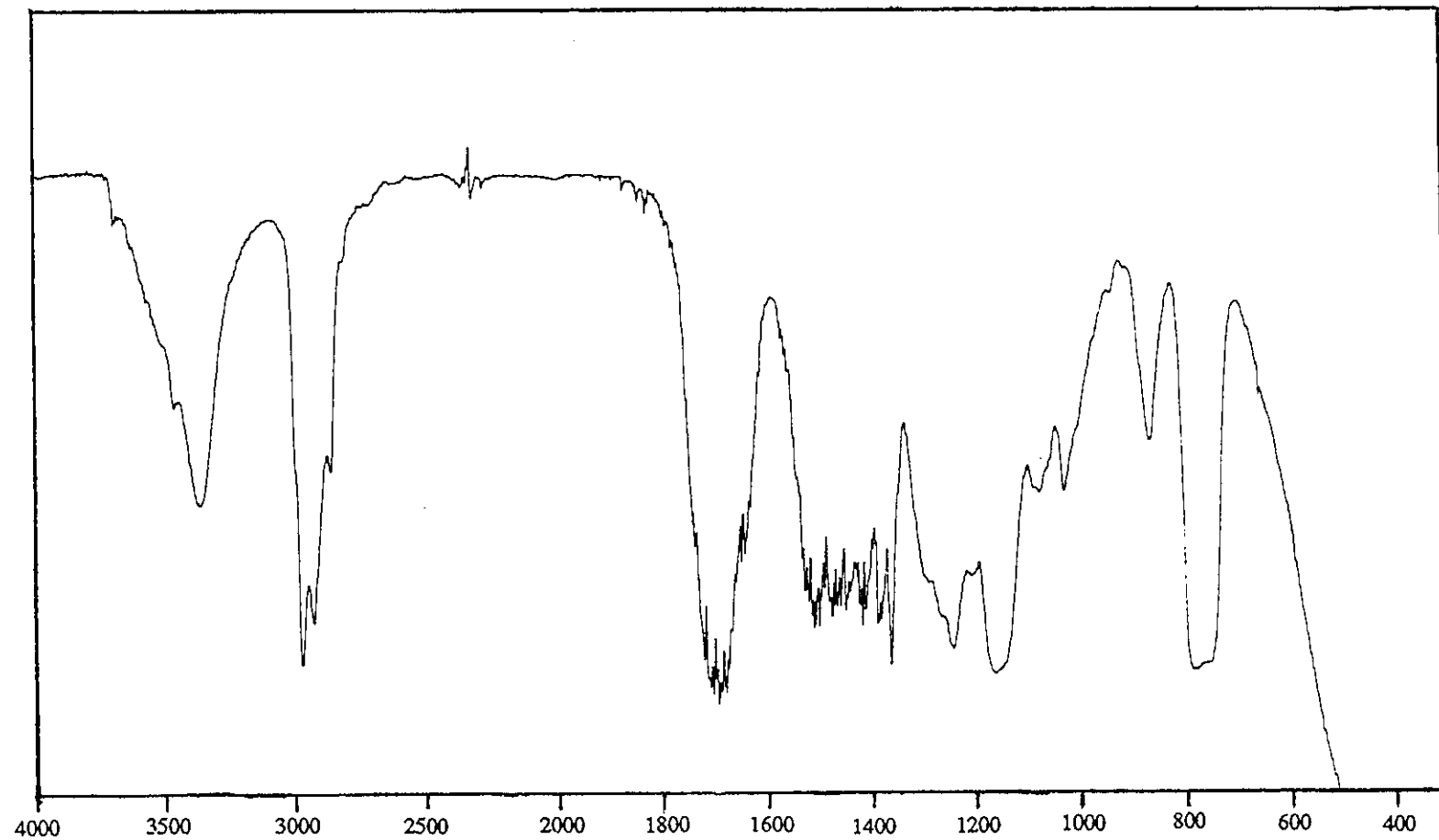
รูปที่ 59 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^4 -caproyl spermidine (148b) (CDCl_3)



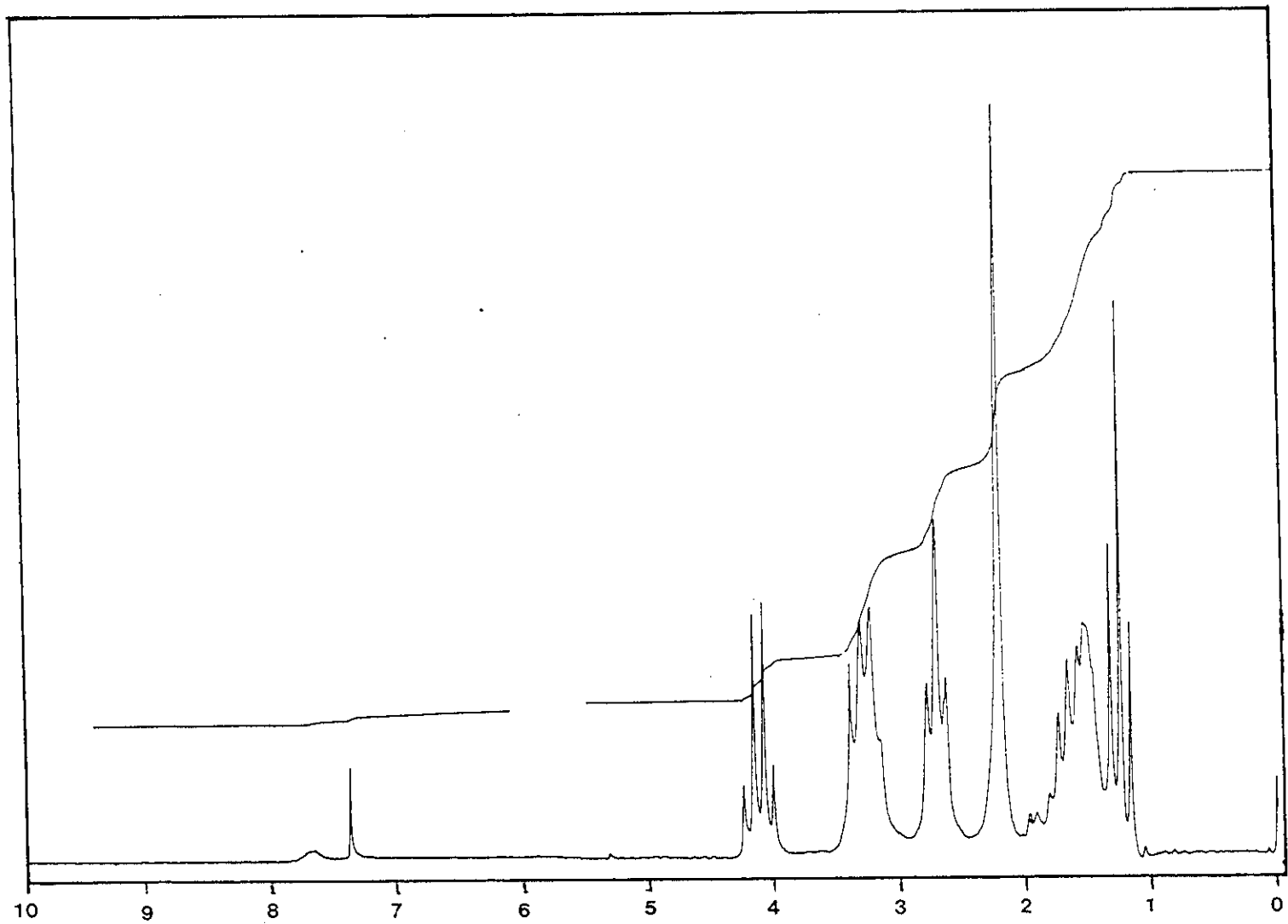
รูปที่ 60 IR spectrum ของสารประกอบ N^4 -caproyl spermidine (148b) (neat)



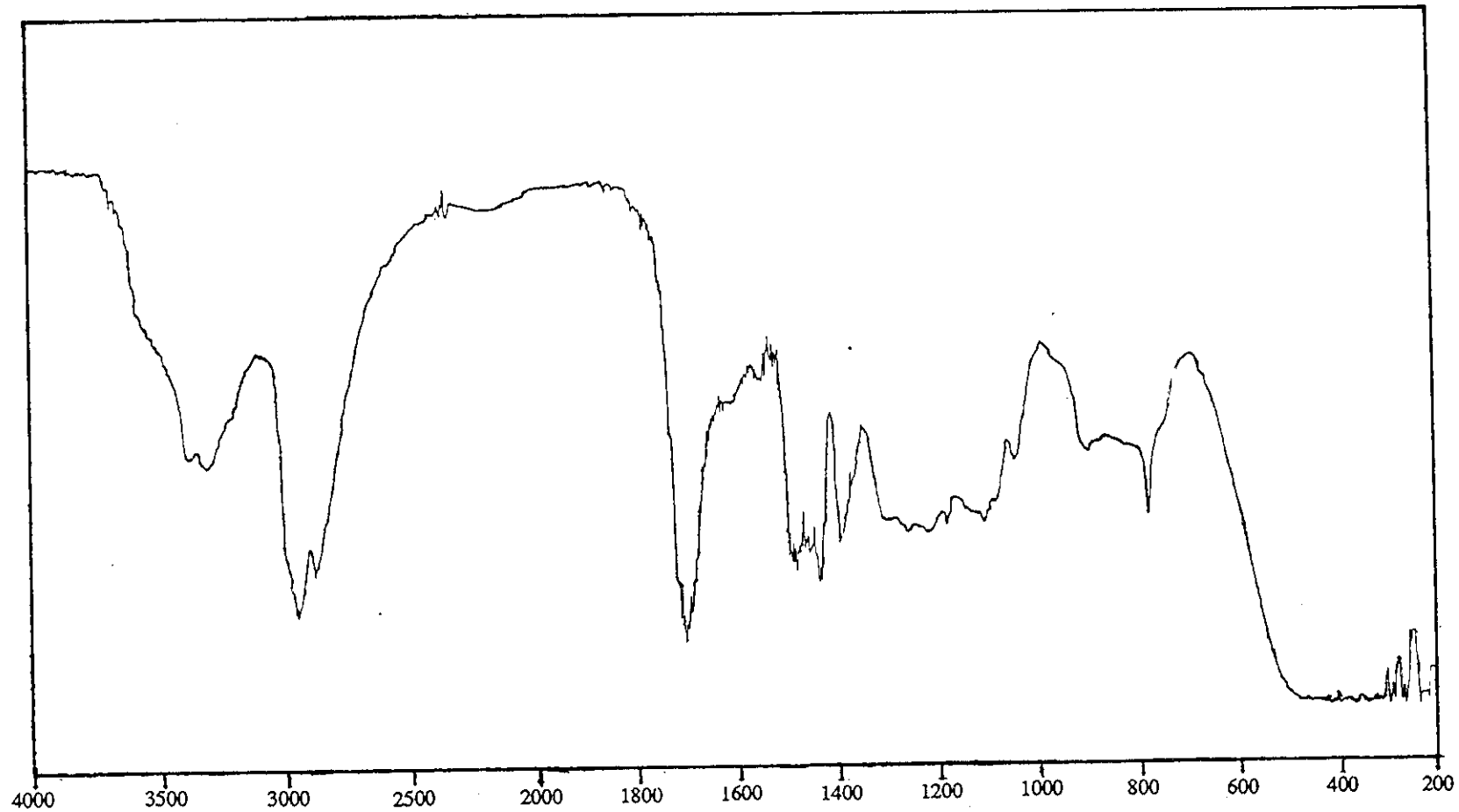
รูปที่ 61 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^8 -di (tert- butoxycarbonyl)-
 N^4 -ethoxycarbonyl spermidine (147c) (CDCl_3)



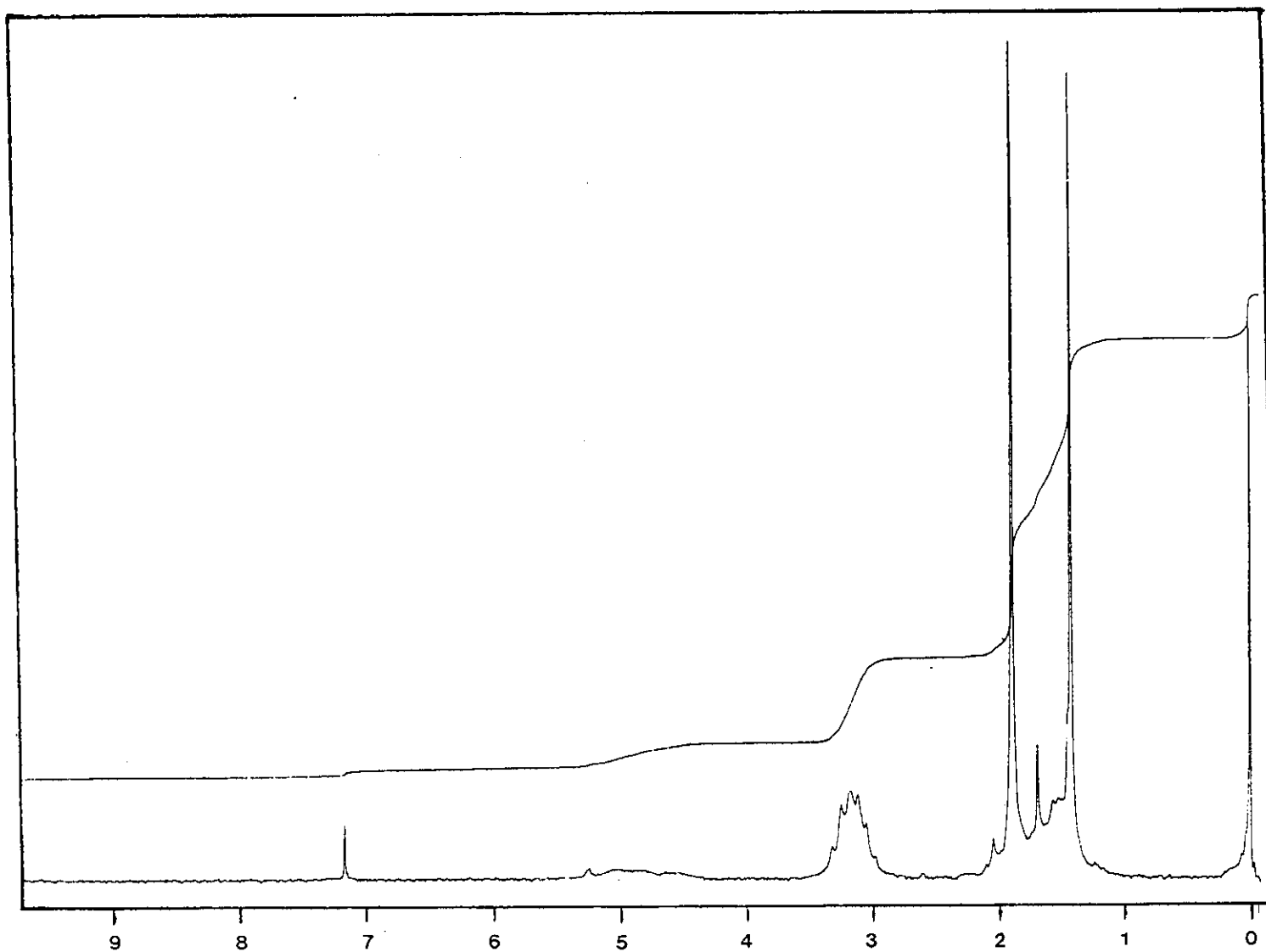
รูปที่ 62 IR spectrum ของสารประกอบ N^1,N^8 -di(tert-butoxycarbonyl)- N^4 -ethoxycarbonyl spermidine (147c) (neat)



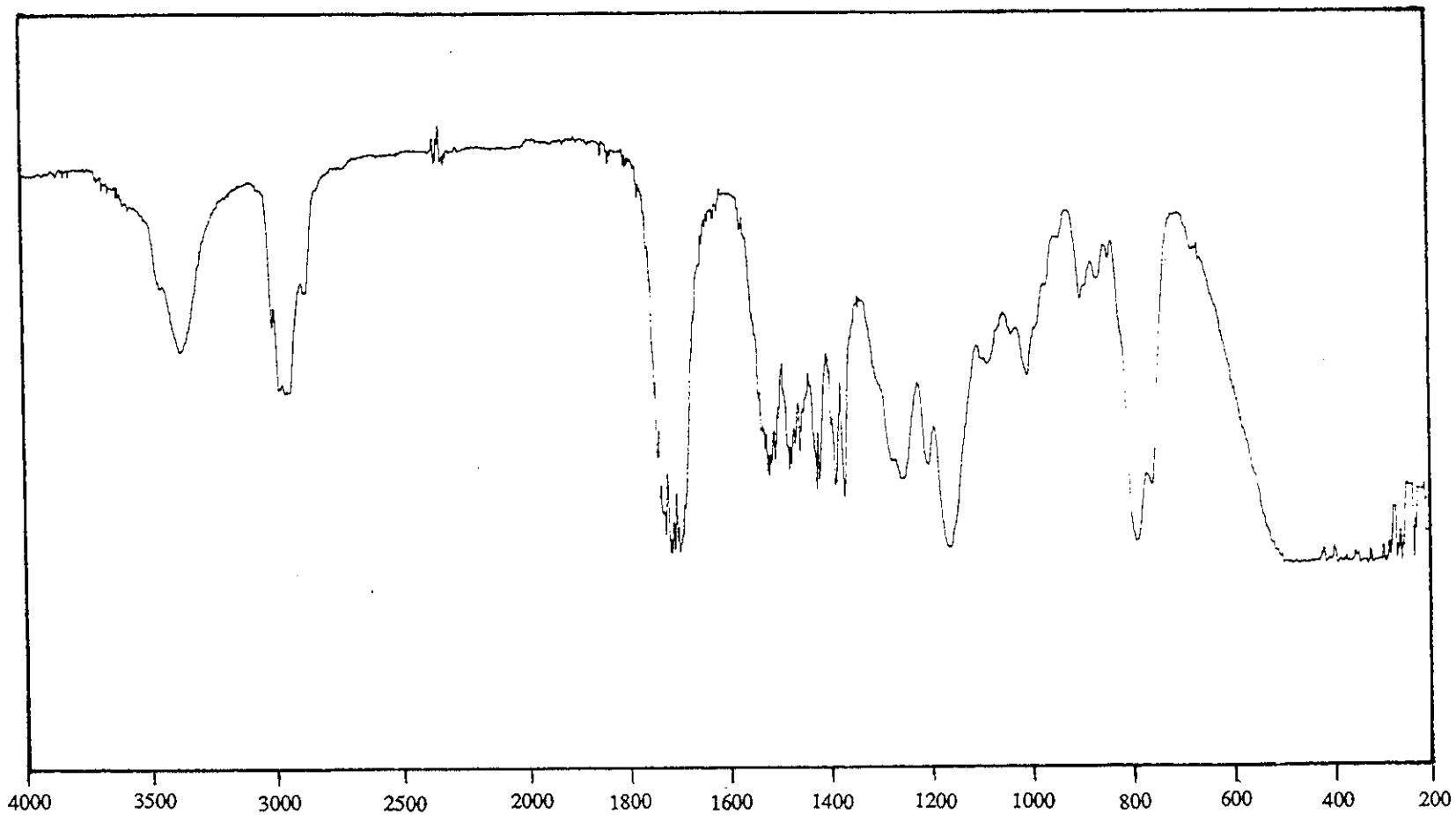
รูปที่ 63 H^1 NMR spectrum ของสารประกอบ N^4 -ethoxycarbonyl spermidine (148c)($CDCl_3$)



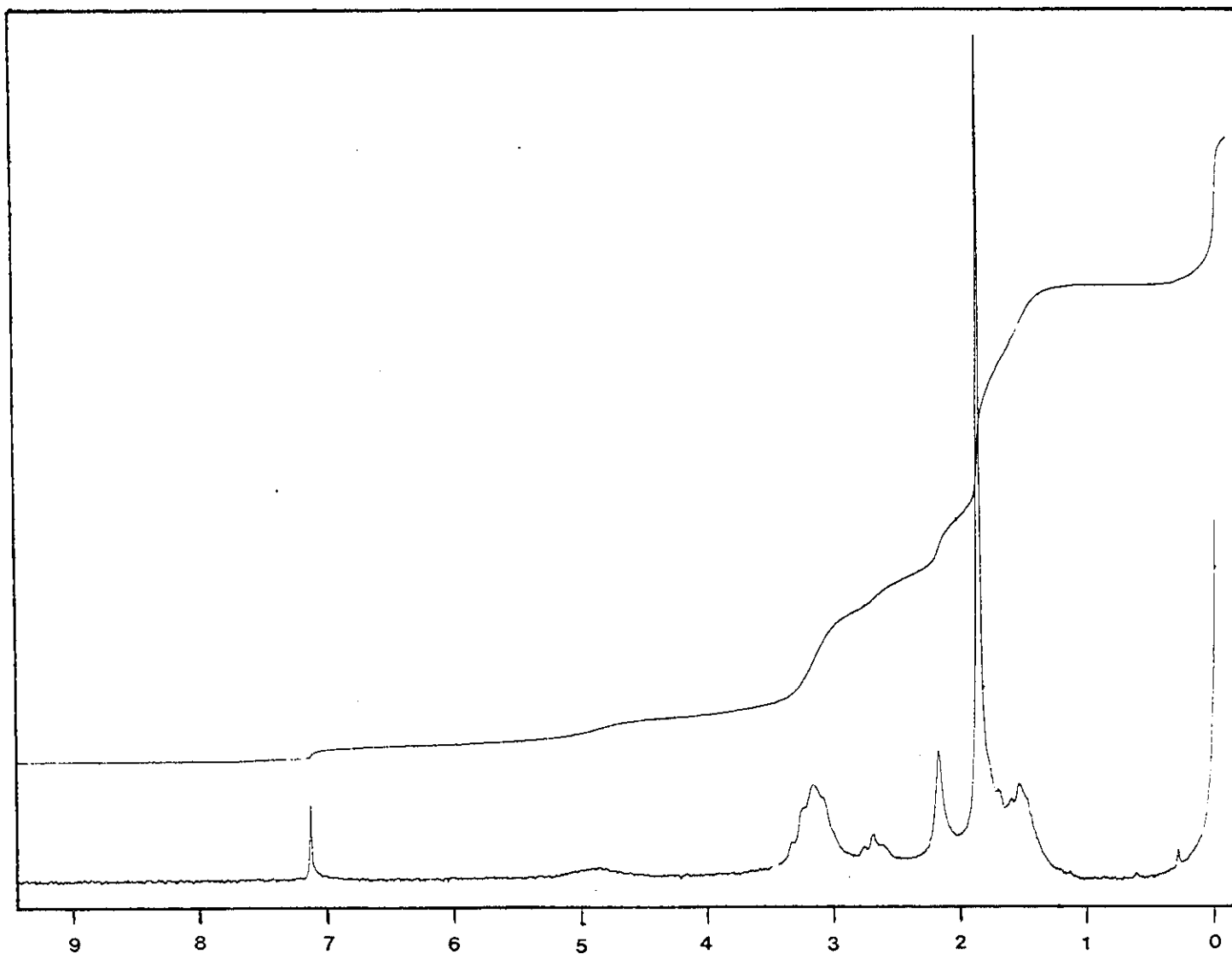
รูปที่ 64 IR spectrum ของสารประกอบ N^4 -ethoxycarbonyl spermidine (148c) (neat)



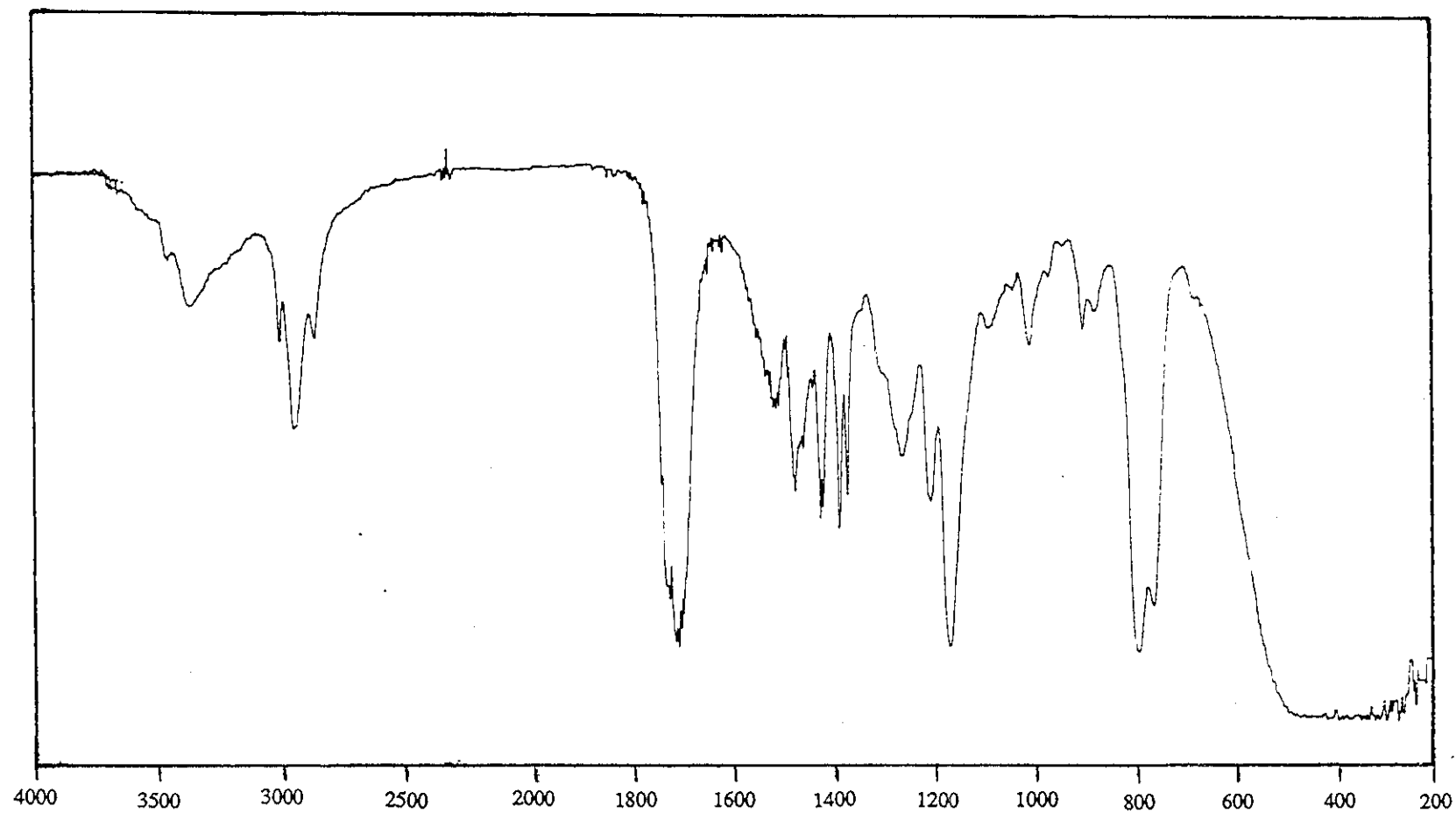
รูปที่ 65 H^1 NMR spectrum ของสารประกอบ N^1 -(2,2,2-trichloro-tert-butoxycarbonyl)-
 N^8 -(tert-butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (149) ($CDCl_3$)



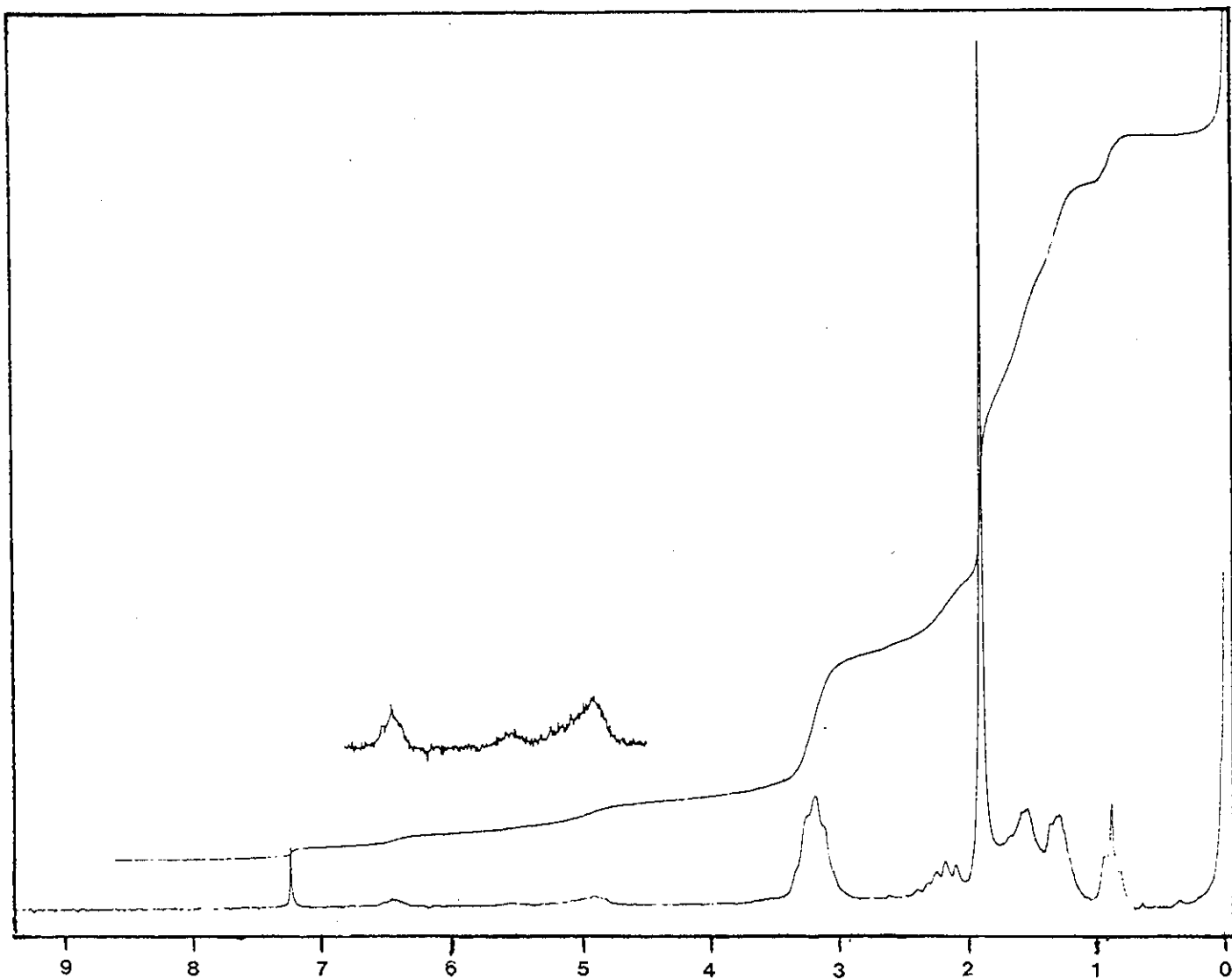
รูปที่ 66 IR spectrum ของสารประกอบ N^1 -(2,2,2-trichloro-tert-butoxycarbonyl)- N^8 -(tert-butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (149)(neat)



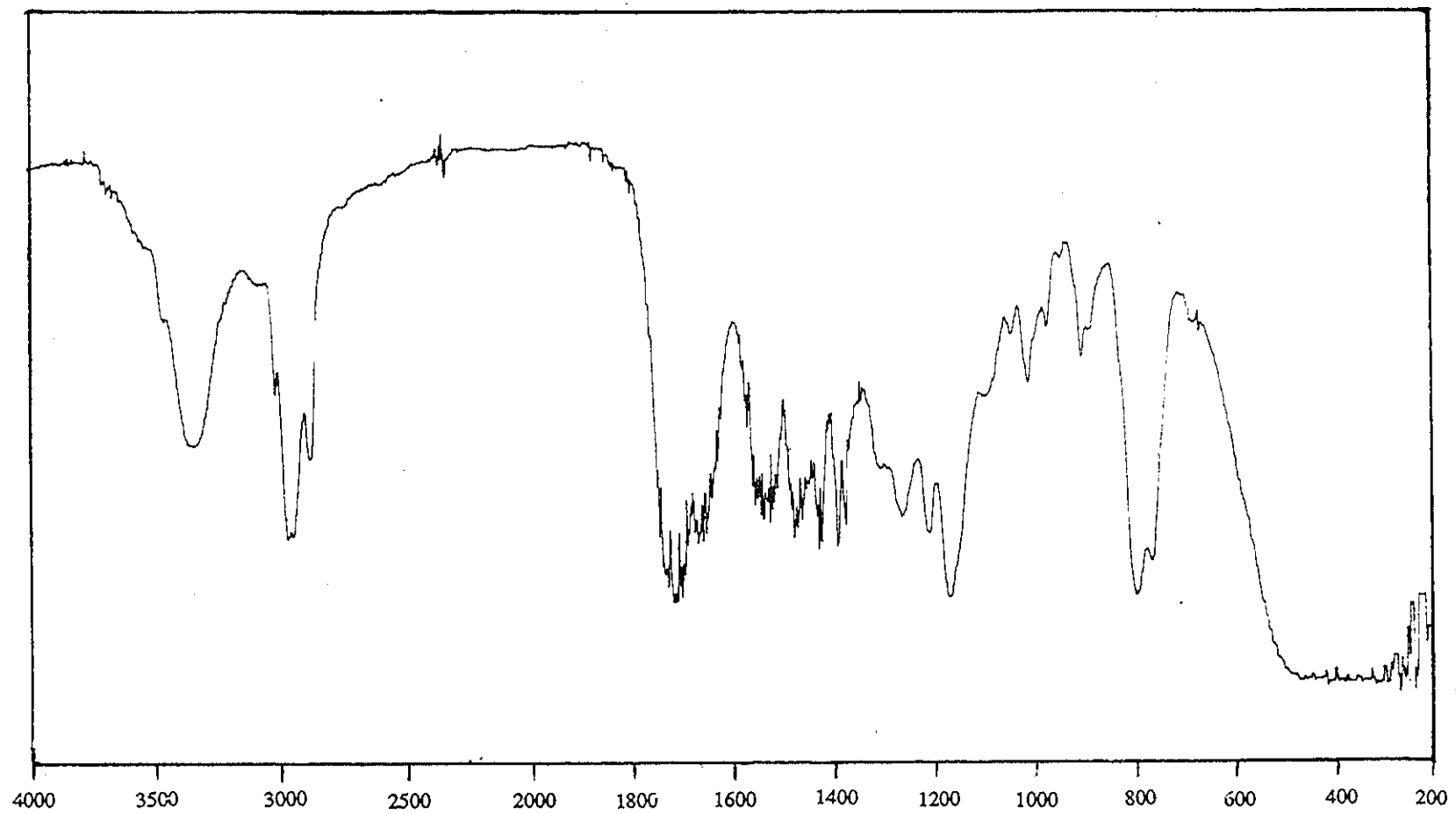
รูปที่ 67 H^1 NMR spectrum ของสารประกอบ N^1 -(2,2,2-trichloro-tert-butoxycarbonyl)-hexahydropyrimidine (150) ($CDCl_3$)



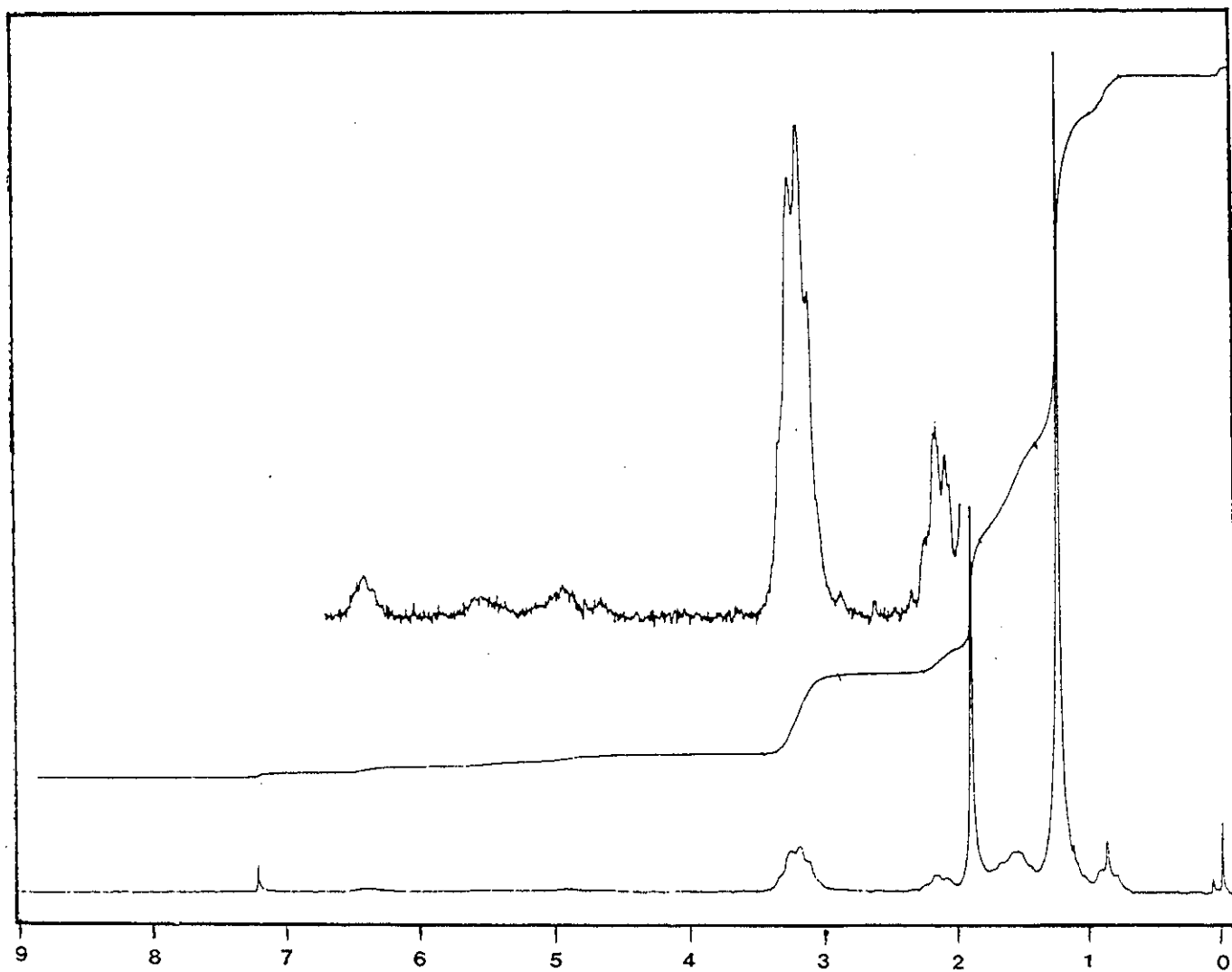
รูปที่ 68 IR spectrum ของสารประกอบ N¹-(2,2,2-trichloro-tert-butoxycarbonyl)-
hexahydropyrimidine (150) (neat)



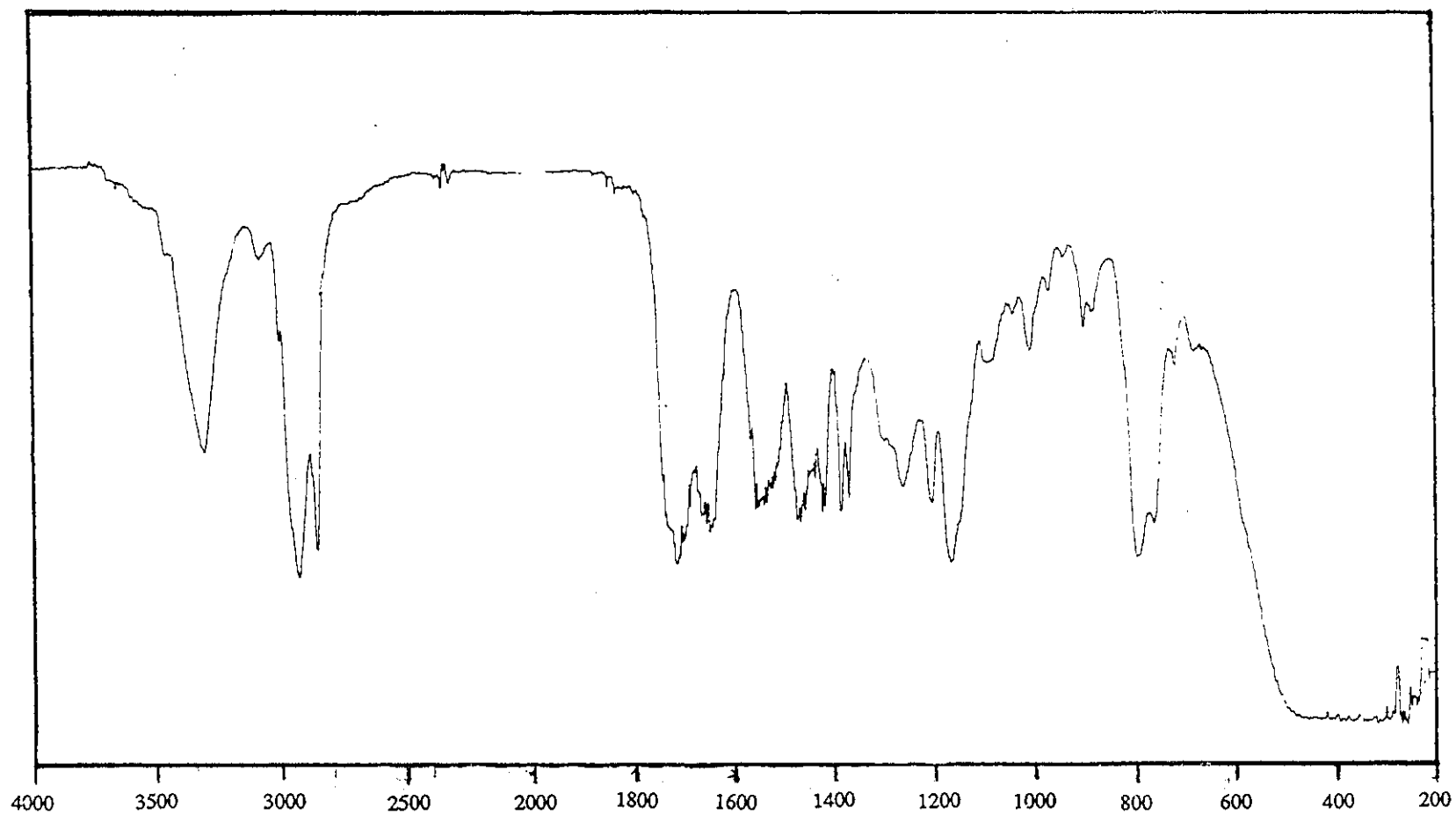
รูปที่ 69 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1 -(2,2,2-trichloro-tert-butoxycarbonyl)- N^8 -caproyl hexahydropyrimidine (152b) (CDCl_3)



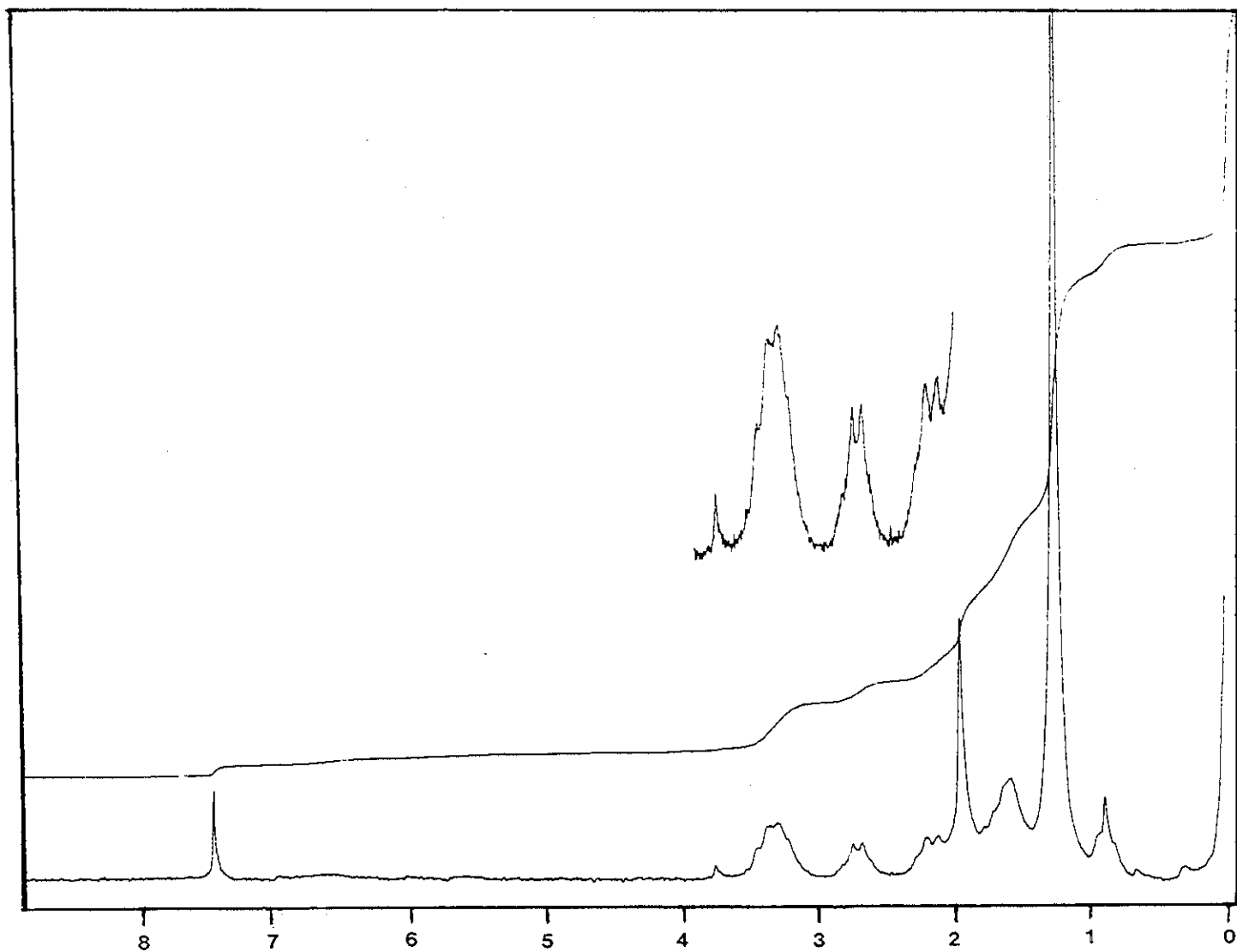
รูปที่ 70 IR spectrum ของสารประกอบ N^1 -(2,2,2-trichloro-tert-butoxycarbonyl)-
 N^8 -caproyl hexahydropyrimidine (152b) (neat)



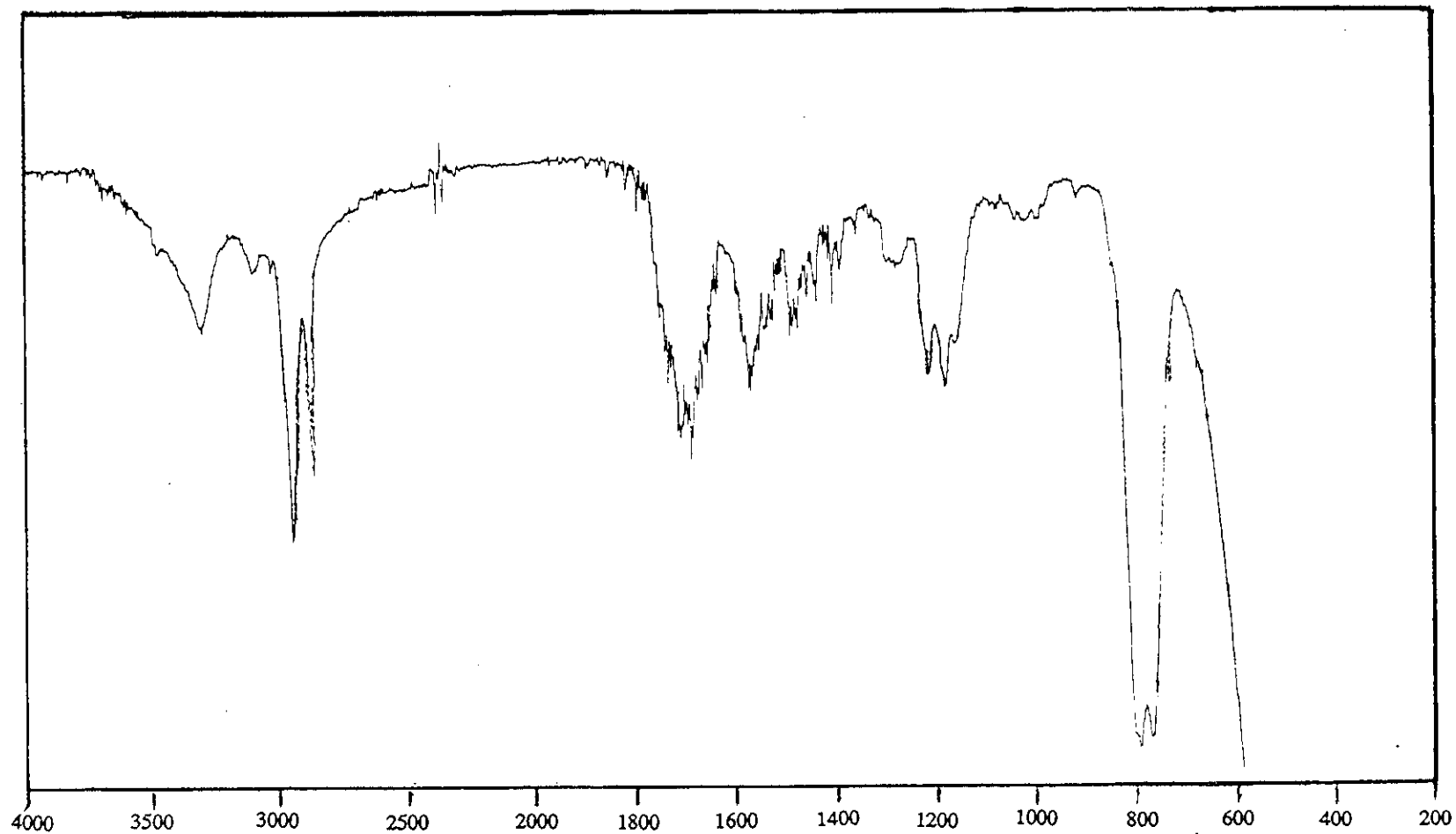
รูปที่ 71 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1 -(2,2,2-trichloro-tert-butoxycarbonyl)- N^8 -palmitoyl spermidine(153a)(CDCl_3)



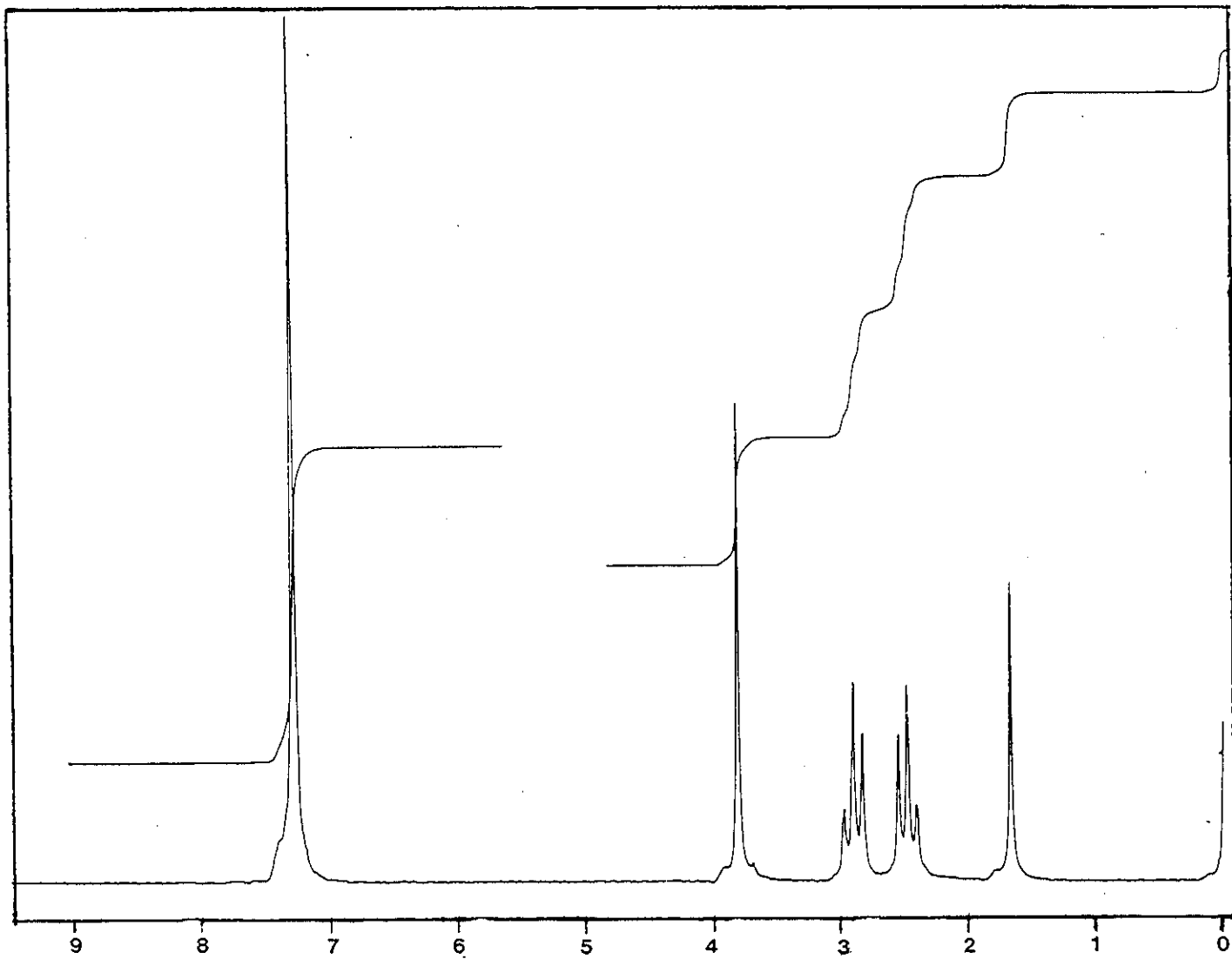
รูปที่ 72 IR spectrum ของสารประกอบ N^1 -(2,2,2-trichloro-*tert*-butoxycarbonyl)- N^8 -palmitoyl spermidine (153a) (neat)



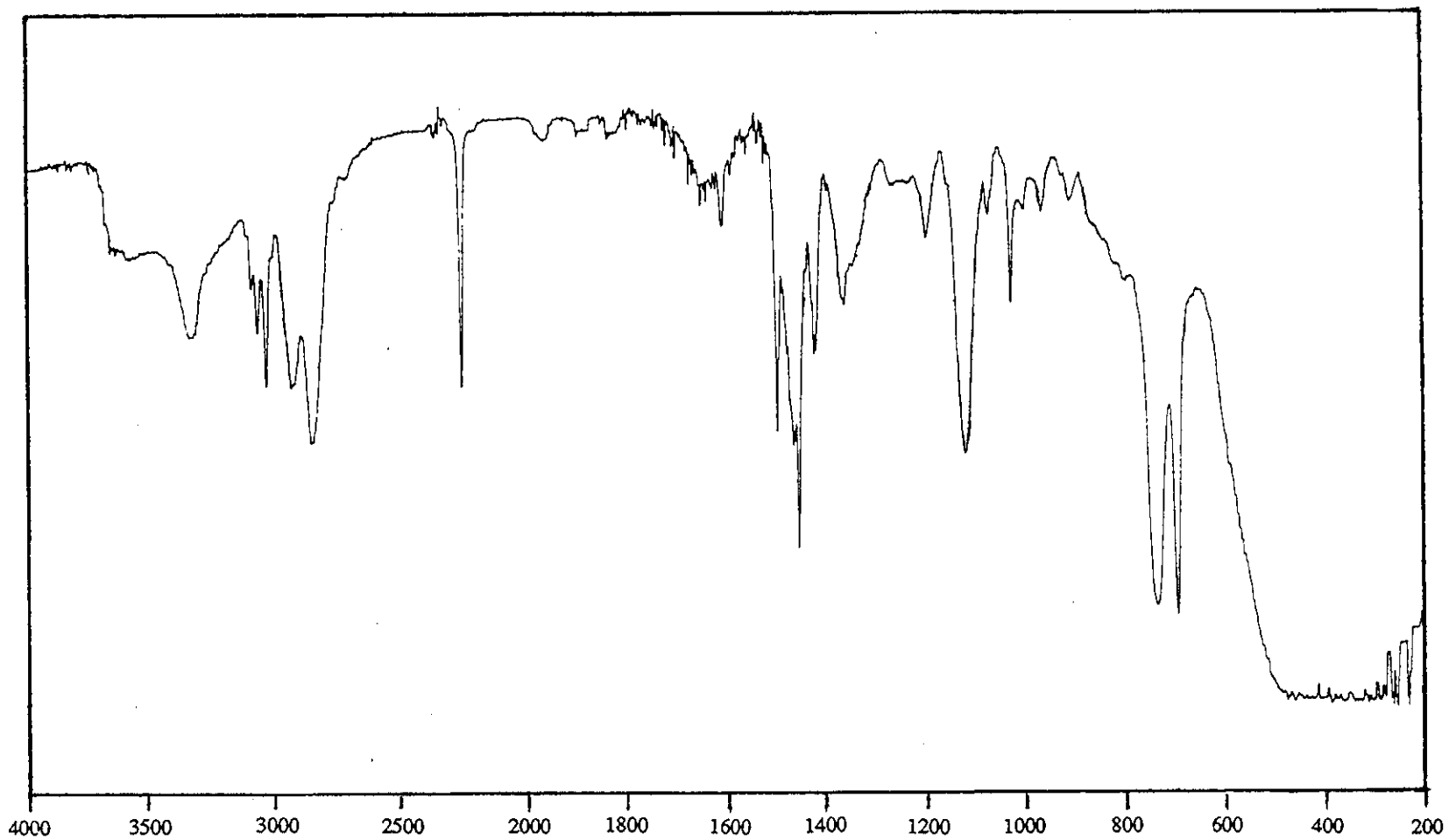
รูปที่ 73 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^8 -palmitoyl spermidine (154a) (CDCl_3)



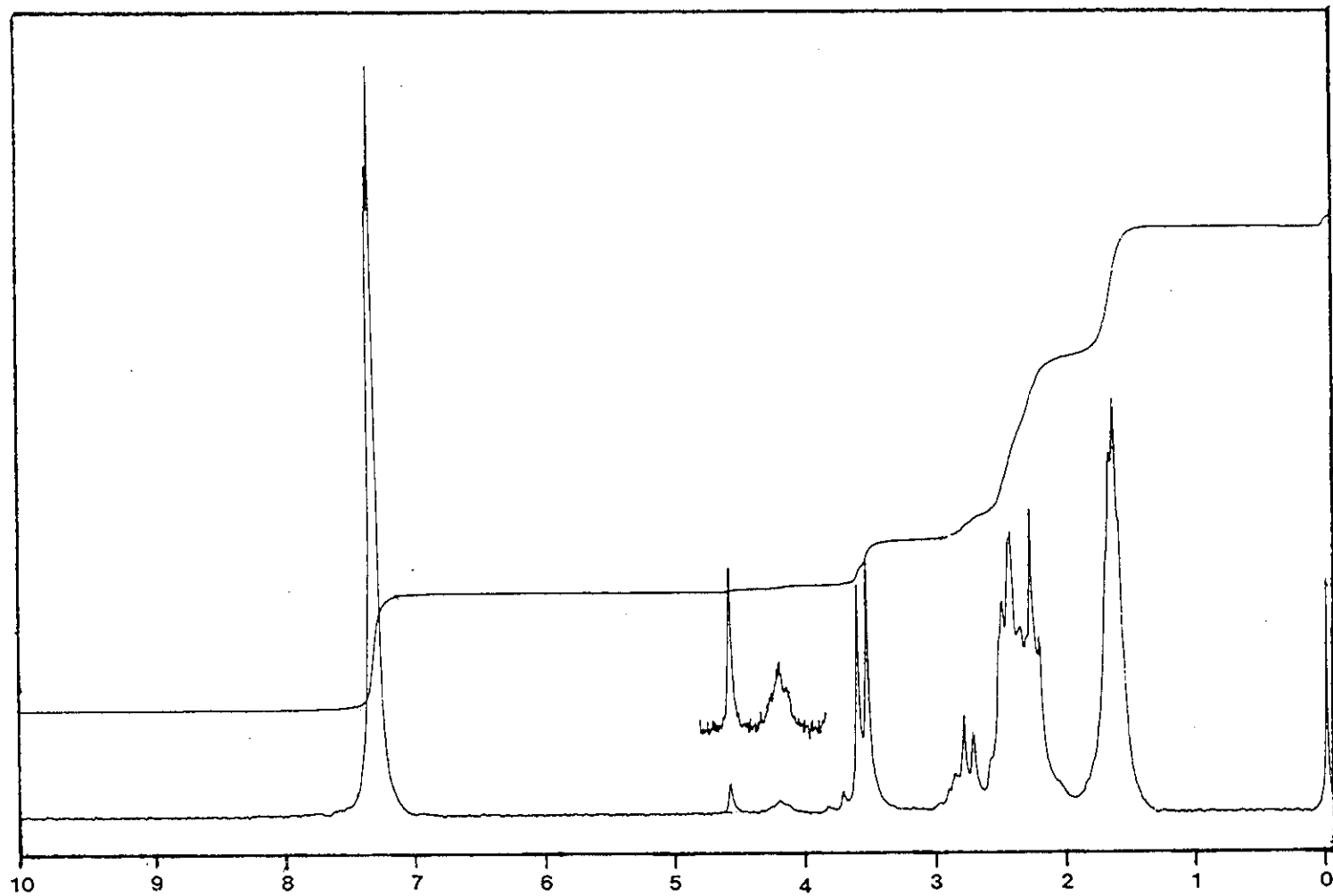
รูปที่ 74 IR spectrum ของสารประกอบ N⁸-palmitoyl spermidine (154a) (CCl₄)



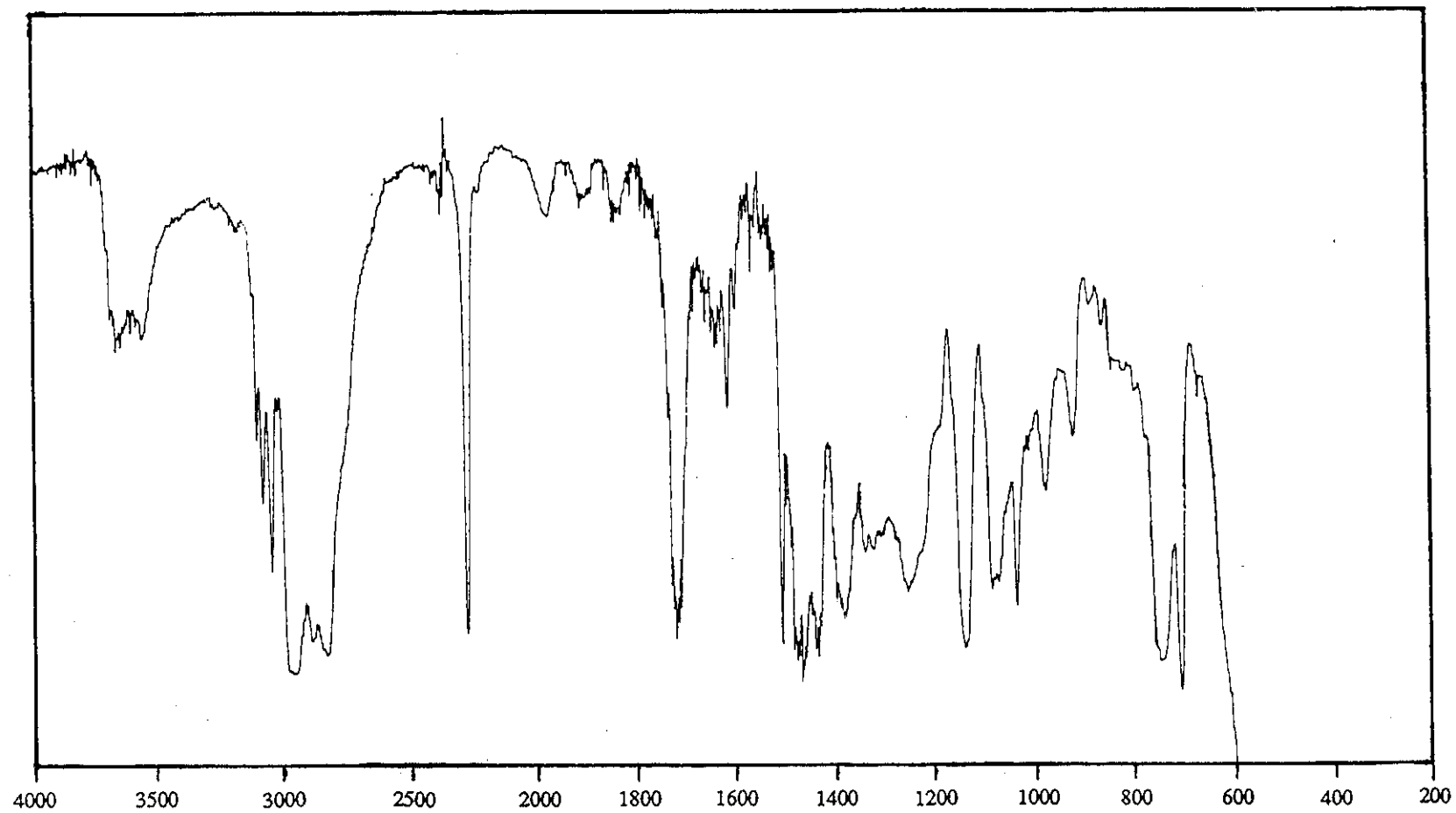
รูปที่ 75 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N-(2-cyanoethyl) benzylamine (155) (CDCl_3)



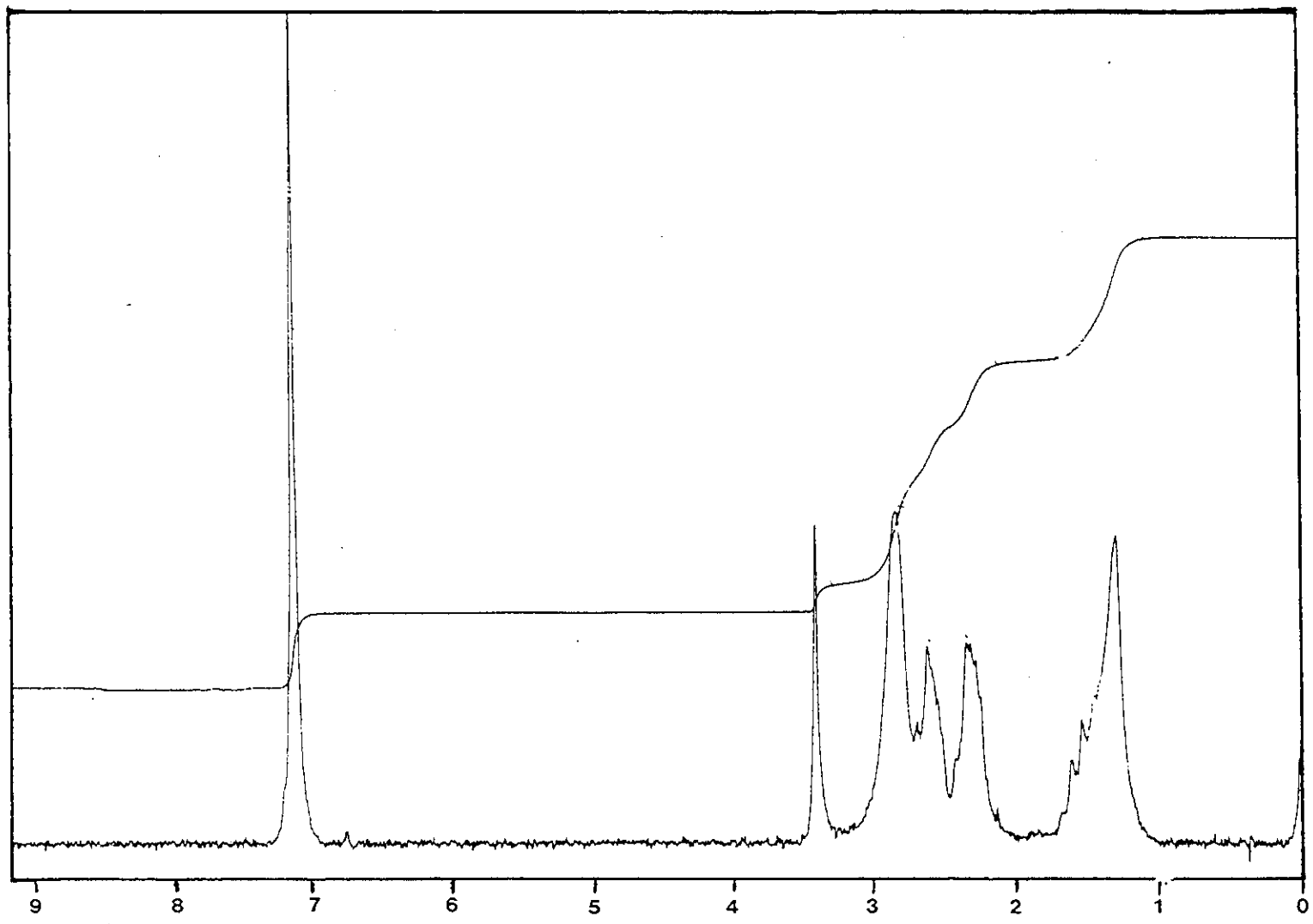
รูปที่ 76 IR spectrum ของสารประกอบ N-(cyanoethyl) benzylamine (155) (neat)



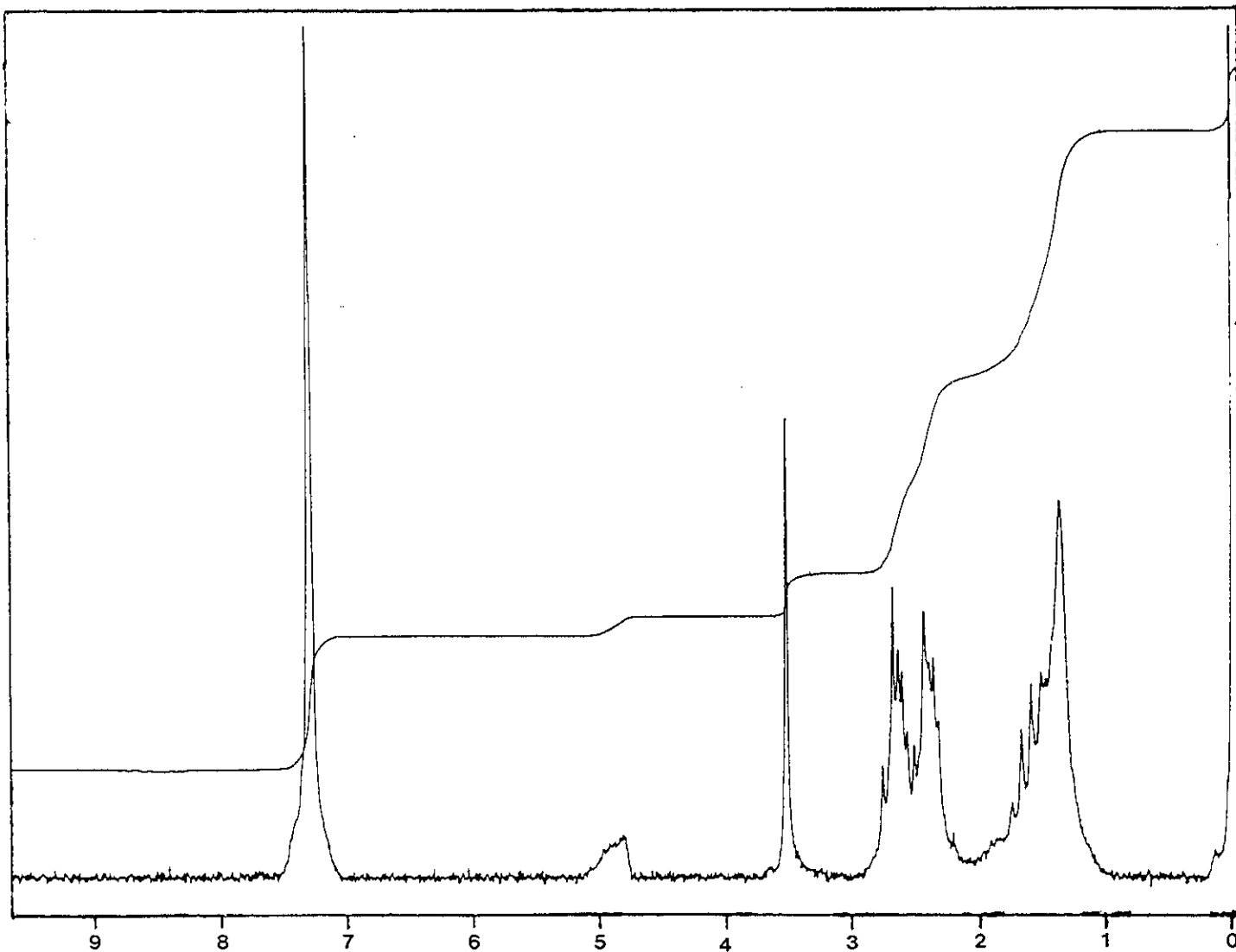
รูปที่ 77 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N-(2-cyanoethyl)-N-(4-cyanobutyl)benzylamine (156) (CDCl_3)



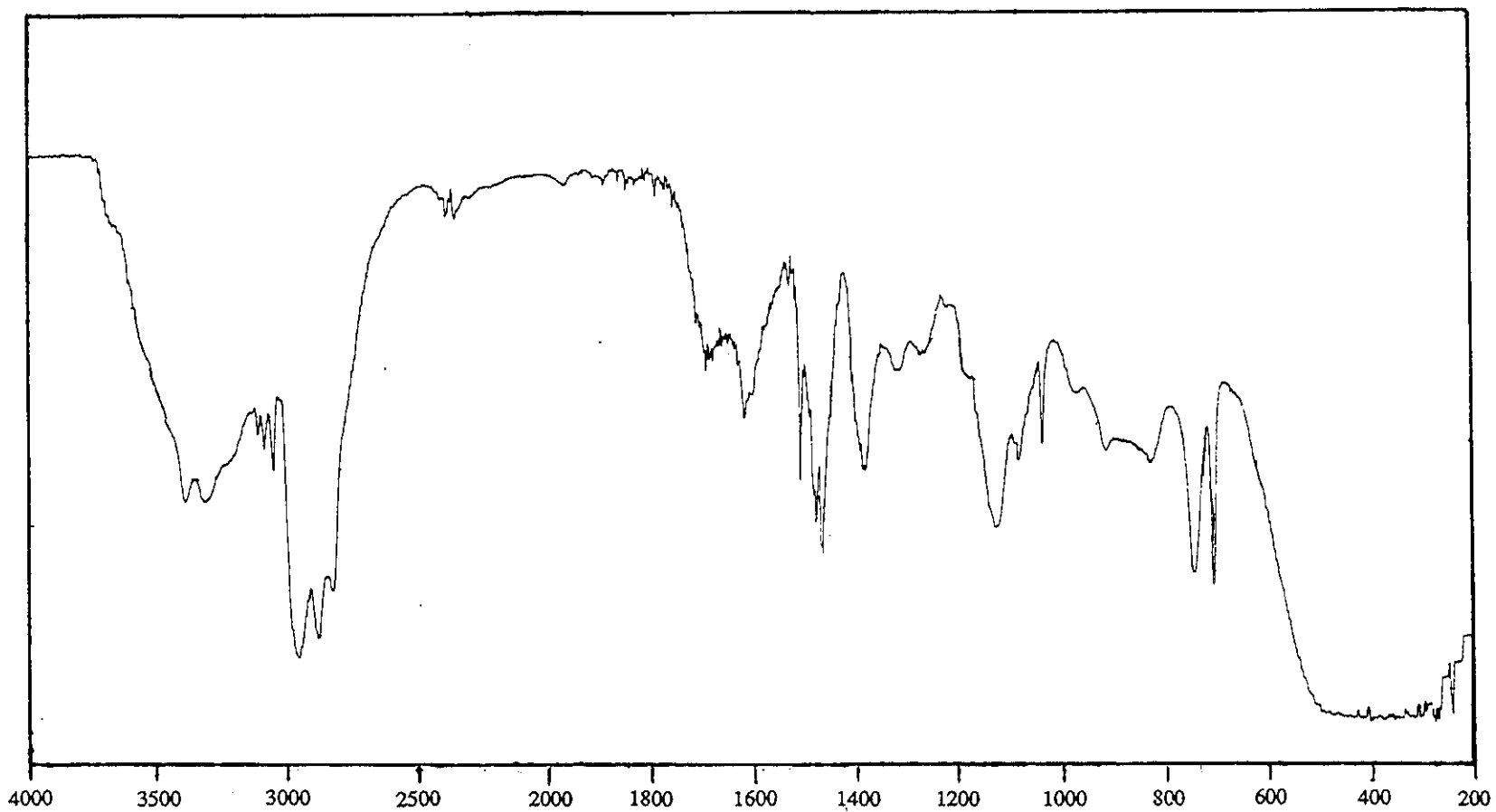
รูปที่ 78 IR spectrum ของสารประกอบ N-(cyanoethyl)-N-(4-cyanobutyl) benzylamine (156) (neat)



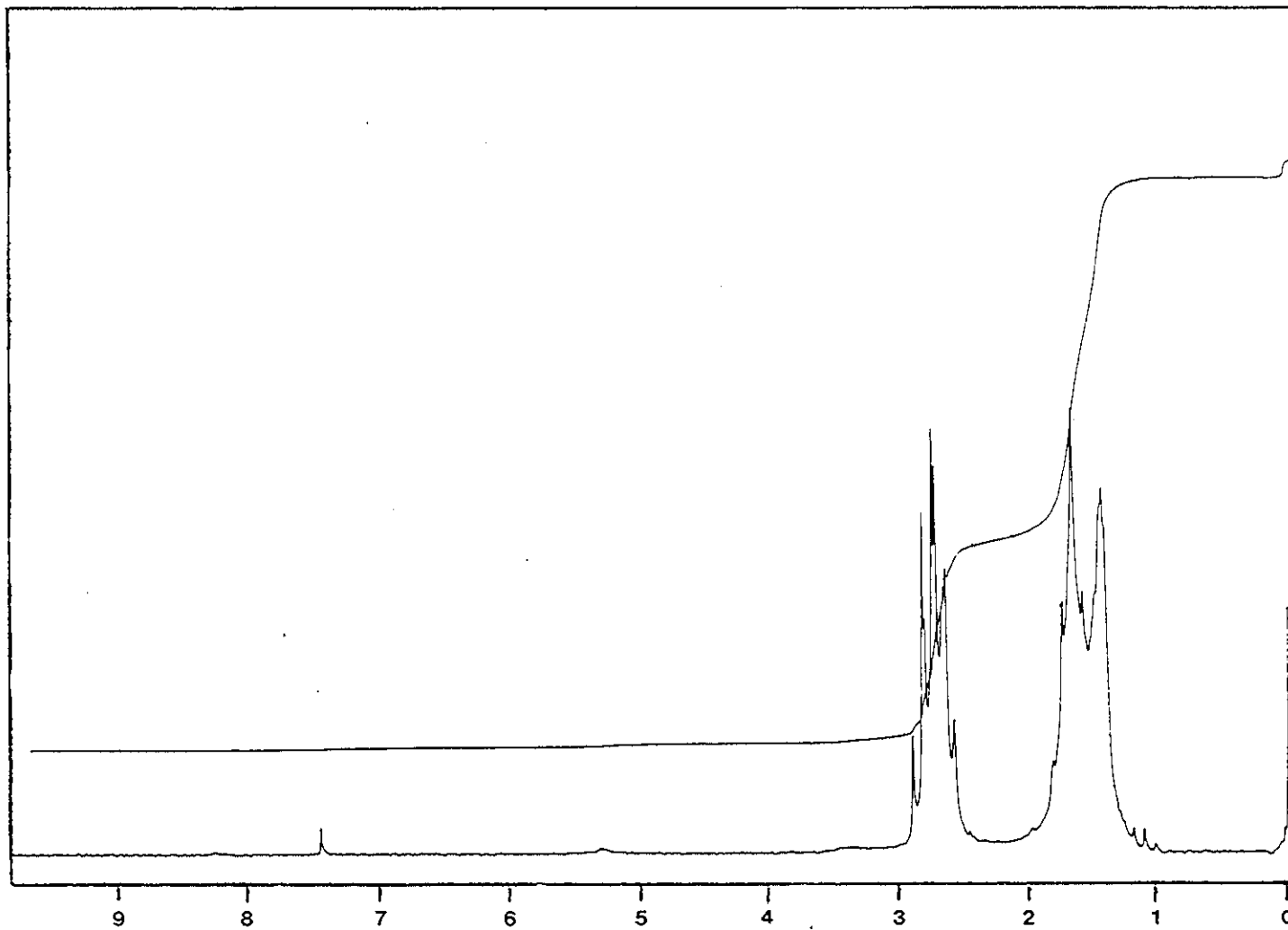
รูปที่ 79 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1 -benzyl- N^1 -(3-aminopropyl)-1,5-diaminopentane (157) (CDCl_3)



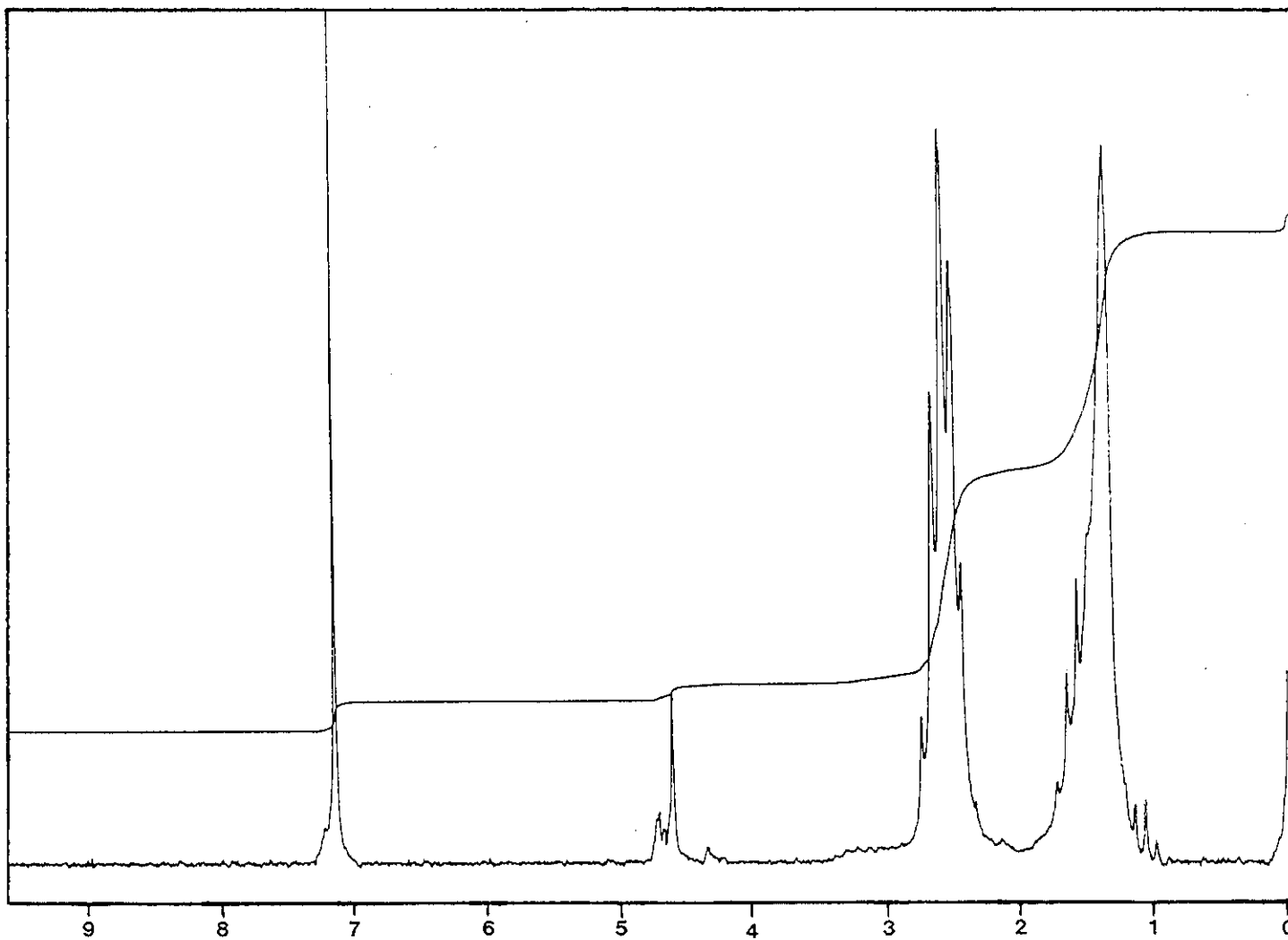
รูปที่ 80 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1 -benzyl- N^1 -(3-aminopropyl)-
1,5-diaminopentane (157) ($\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$)



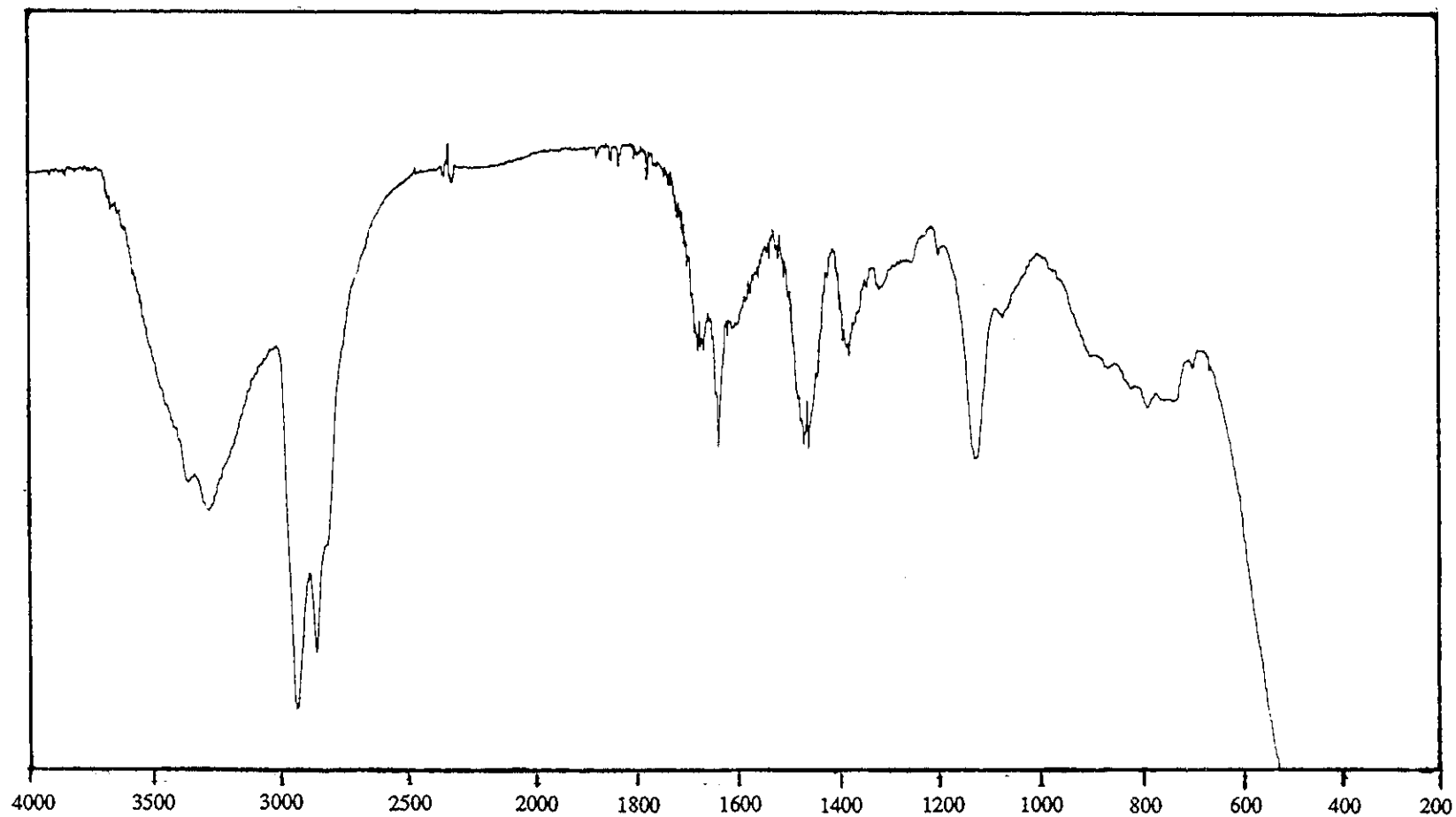
รูปที่ 81 IR spectrum ของสารประกอบ N^1 -benzyl- N^1 -(3-aminopropyl)-1,5-diaminopentane (157) (neat)



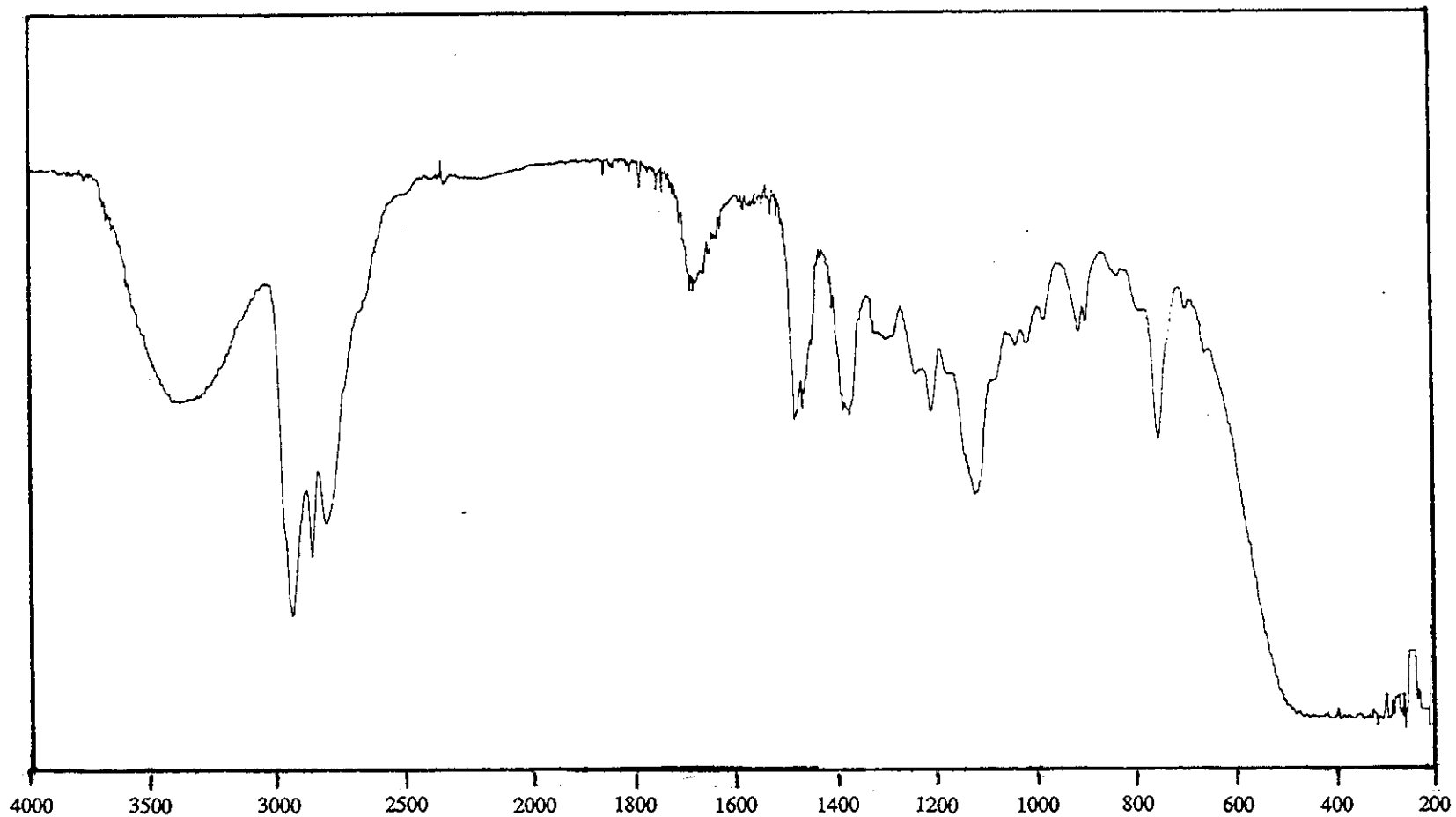
รูปที่ 82 H^1 NMR spectrum ของสารประกอบ N-(3-aminopropyl)-1,5-diaminopentane (86) (CHCl_3)



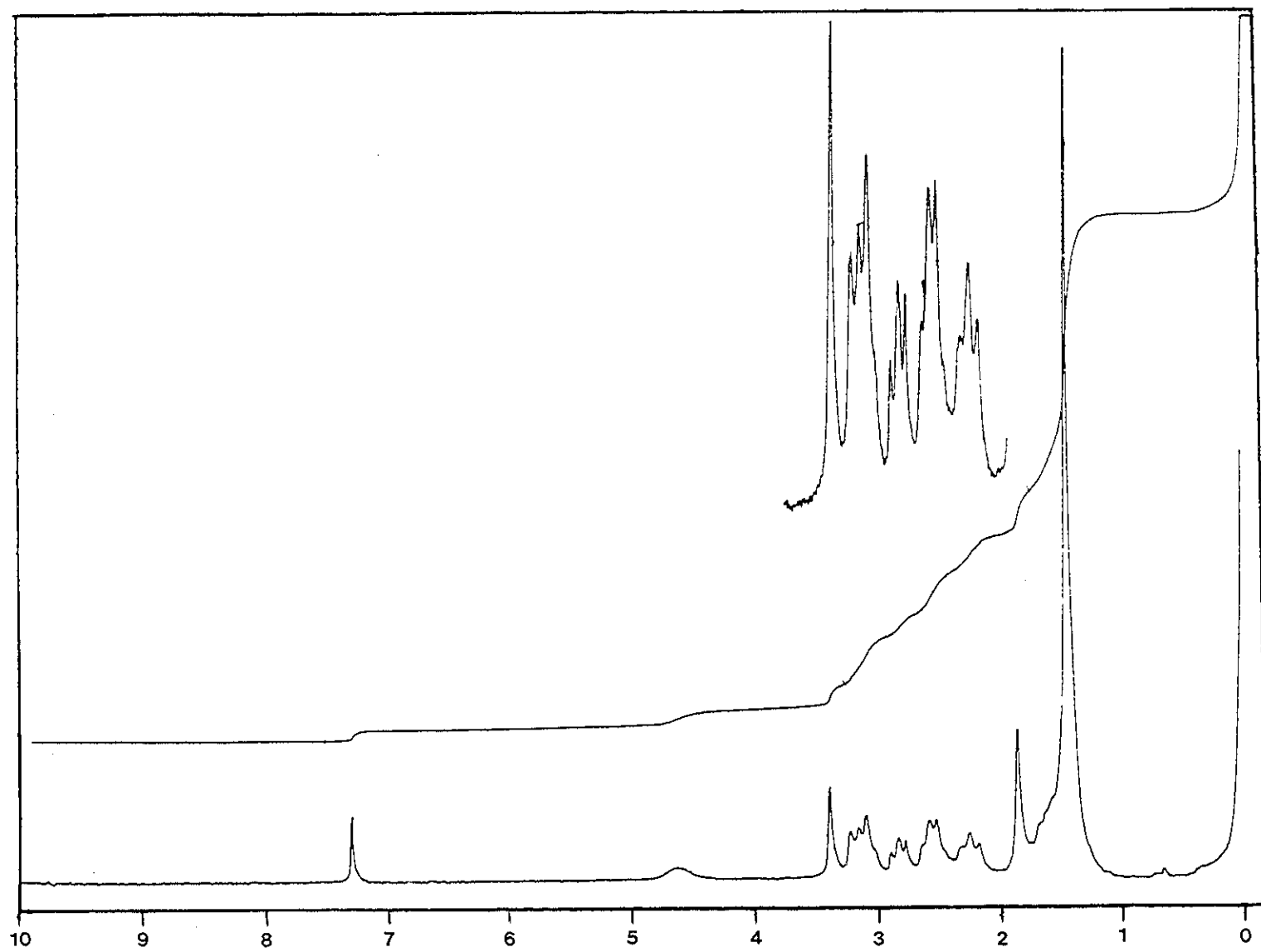
รูปที่ 83 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N-(3-aminopropyl)-1,5-diaminopentane (86) ($\text{CHCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)



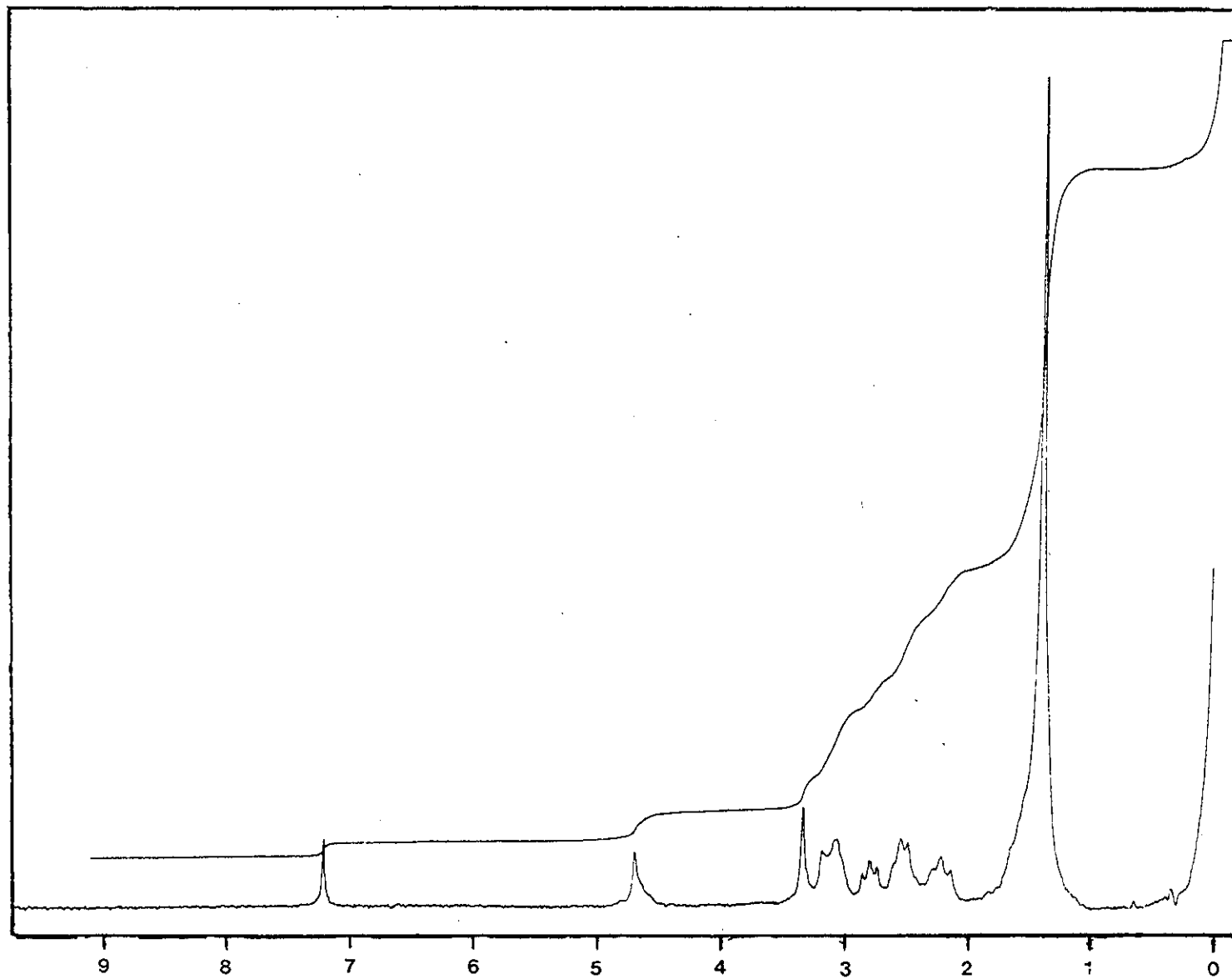
รูปที่ 84 IR spectrum ของสารประกอบ N-(3-aminopropyl)-1,5-diaminopentane (86) (neat)



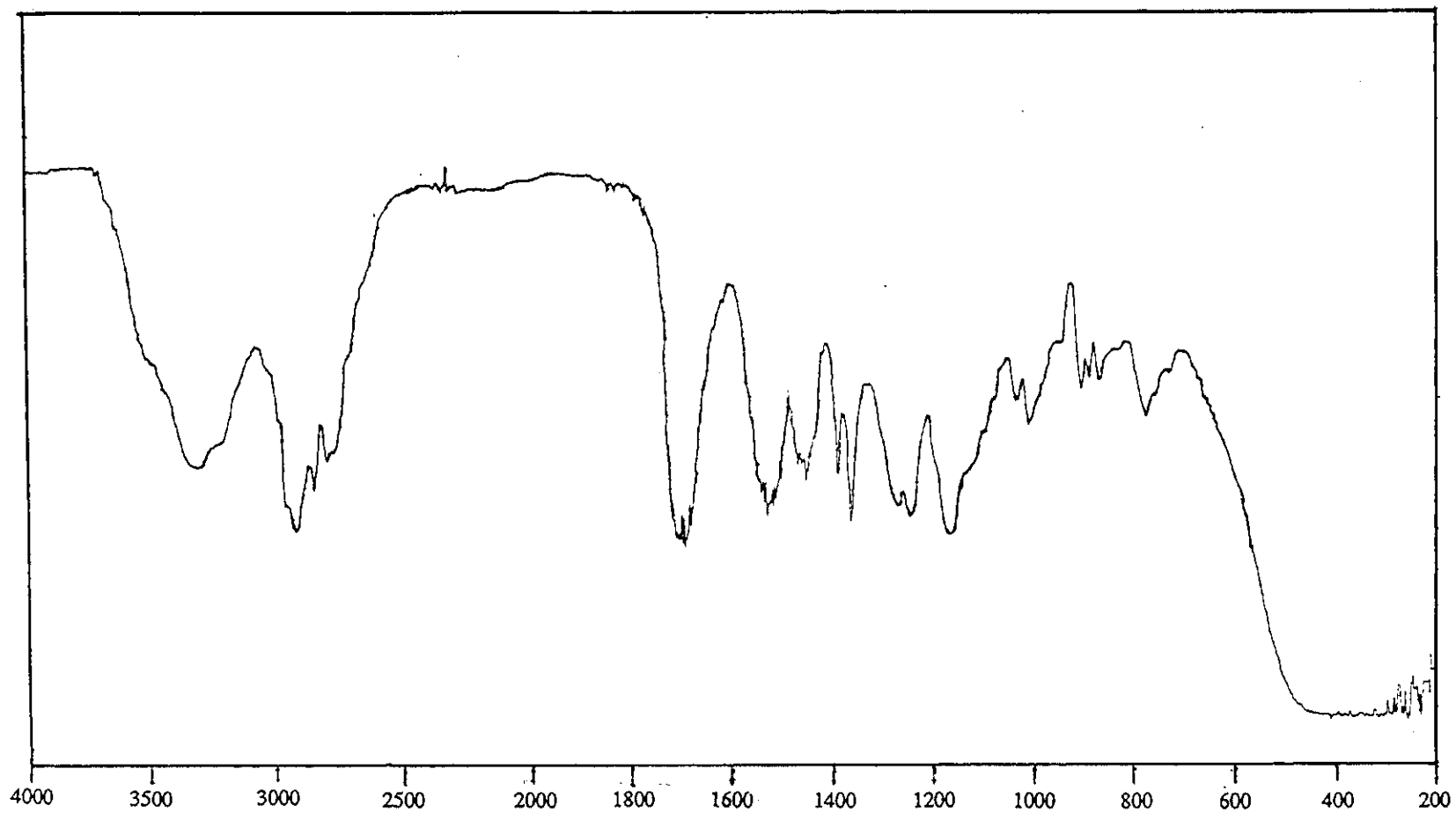
รูปที่ 85 IR spectrum ของสารประกอบ hexahydropyrimidine (158) (neat)



รูปที่ 86 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^9 -(tert-butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (159a) (CDCl_3)



รูปที่ 87 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^9 -(tert-butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (159a) ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)



รูปที่ ๘๘ IR spectrum ของสารประกอบ N⁹-(tert-butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (159a) (neat)

เอกสารอ้างอิง

1. เจริญ แซ่อึ้ง. 2532. การสังเคราะห์สารประกอบอนุพันธ์ โพลีเอมีน. วิทยาลักษณ์
วิทยาศาสตร์มหบัณฑิต มหาวิทยลัยสงขลานครินทร์.
2. อุดุลย์ เทียงจรรยา. 2529. การสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารต่อต้านการลดความดันบาง
ตัว และการสังเคราะห์อะไกลโคเดนของสารประกอบ LL-BM 123. วิทยาลักษณ์
วิทยาศาสตร์มหบัณฑิต มหาวิทยลัยสงขลานครินทร์.
3. U. Bachrach, "Function of Naturally Occurring Polyamines."
Academic Prees, New York, 1973
4. S.S Cohen, "Introduction to the Polyamines." Prentice-Hall,
Englewood Cliffs, New Jersey, 1971, pp.85-182
5. D.H.Russell "Polyamines in Normal and Neoplastic Growth." Rosen
Press, New York, 1973
6. M.L.S.Almeida, L.Grehn and U.Ragnarson. *J.Chem.Soc.Chem.Commum.*
1250(1987)
7. R.J. Bergeron, et.al. *J.Org.Chem.* 45, 1589(1980)
8. R.J. Bergeron, et.al. *J.Org.Chem.* 46, 3712(1981)
9. R.J. Bergeron and N.J.Stolowich. *Synthesis.* 689(1982)
10. R.J. Bergeron, et.al. *J.Org.Chem.* 48, 3432(1983)
11. R.J. Bergeron and J.R.Garlich. *Synthesis.* 782(1984)
12. R.J. Bergeron et.al. *J.Org.Chem.* 49, 2997(1984)
13. R.J. Bergeron, et.al. *Tetrahedron.* 41, 507(1985)
14. R.J. Bergeron, et.al. *J.Org.Chem.* 51, 4701(1986)
15. R.J. Bergeron, and J.S.McManis. *J.Org.Chem.* 52, 1700(1987)
16. R.J. Bergeron and J.S.McManis. *J.Org.Chem.* 53, 3108(1988)
17. R.J. Bergeron, et.al. *J.Med.Chem.* 31, 1184(1988)

18. R.J. Bergeron, et.al. *J.(Coll.Pharm.,Univ.Florida Gainesville, FL 32610 U.S.A) Cancer Res.* 49(11), 2959-2964(1989)
19. J.W. Blunt, M.H.G.Munro and S.C.Yorke. *Tetrahedron Lett.* 23, 2793-2796(1982)
20. H. Bosshardt, et.al. *Pharm.Acta.Helv.* 51, 371(1976)
21. H. Bosshardt, et.al. *Pharm. Acta.Helv.* 53, 355(1978)
22. G.T.Carter and K.L.Rinehart, Jr. *J.Amer.Chem.Soc.* 100, 4302(1978)
23. K. Chantrapomma, J.S.McManis and B. Ganem. *Tetrahedron Lett.* 21, 2475(1980)
24. K. Chantrapomma and B.Ganem. *Tetrahedron Lett.* 21, 2605(1980)
25. K.Chantrapomma and B.Ganem. *Tetrahedron Lett.* 22, 23(1981)
26. M.T.Cheng and K.L.Rinehart, Jr. *J.Amer.Chem.Soc.* 100, 7409(1978)
27. P. Datwyler, et.al. *Helv.Chim.Acta.* 61, 2646(1978)
28. P.Datwyler, et.al. *Helv.Chim.Acta.* 62, 2712(1979)
29. W.Dietsche and C.H.Eugster. *Chimia.* 14, 353(1960)
30. S.A.Dredar, J.W.Blankenship, P.E.Marchant, V.Manneh and D.S. Fries. *J.Med.Chem.* 32, 984-989(1989)
31. H.W. Dudley, O.Rosenheim and W.W. Starling. *Biochem.J.* 20, 1082 (1926)
32. H. Echert, M.Listl and I. Ugi. *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* 17, 361-362 (1978)
33. G.A. Ellestad, et.al. *J.Amer.Chem.Soc.* 100, 2515(1978)
34. M.A. Elsohly, et.al. *J.Pharm.* 67, 124(1978)
35. G. Englert, et.al. *Helv. Chim. Acta.* 56, 474(1973)
36. C.H.Eugster. *Heterocycles.* 4, 51(1976)
37. W.C. Evans, A.Ghani and V.A. Woodlley. *J.Chem.Soc.,Perkin Trans.I.* 2017(1972)

38. W.C. Evans and A. Somanabandhu. *Phytochemistry*. 16, 1859(1977)
39. S. Funayama, K. Yoshida, C. Konno and H. Hikino. *Tetrahedron Lett.*
1355(1980)
40. B. Ganem. *Acc. Chem. Res.* 15, 290-298(1982)
41. E. Glet, J. Gutschmid and P.Glet. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. chem.*
244, 229(1936)
42. M. Gold and H.K.J. Powell. *J.Chem.Soc., Dalton trans.* 230(1976)
43. A. Guggisberg, et.al. *Helv.Chim.Acta.* 57, 414(1974)
44. A. Guggisberg, et.al. *Helv.Chim.Acta.* 59, 3013(1976)
45. A. Guggisberg, R.W. Gray and M.Hesse. *Helv.Chim.Acta.* 60, 112(1977)
46. B.M. Guirard and E.E.Shell. *J. Bacteriol.* 88, 72(1964)
47. K. Haman, et.al. *Microbiol.Lett.* 50, 79(1988)
48. E.J.Herbst and E.E.Shell. *J.Biol.Chem.* 181, 47(1949)
49. T.P.Hettinger, et.al. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 171, 1002(1970)
50. M.J. Humora, and J.Quick.*J.Org.chem.* 44, 1166(1979)
51. M.J. Humora, D.E. Seitz and J.Quick. *Tetrahedron Lett.* 3971(1980)
52. M. Itoh, D.Hagiwara and T.kamiya. *Tetrahedron Lett.* 4393(1975)
53. J.A.D. Jeffreys and G.Ferguson. *J.Chem.Soc. B.* 13, 826(1970)
54. T. Kosaki, et.al. *Science (Washington,D.C.)*. 127, 1176(1958)
55. S.M. Kupchan, et.al. *J.Amer.Chem.Soc.* 89, 5718(1967)
56. S.M.Kupchan, et.al. *J.Org.Chem.* 34, 3888(1969)
57. S.M. Kupchan, et.al. *J.Chem.Soc.,Chem.Commun.* 329,(1974)
58. H.L.Lotter, et.al. *Tetrahedron Lett.* 2815(1975)
59. H.R. Mahler and G.Green. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 171, 783-800(1970)
60. J. Martin-Tanguy, et.al. *Phytochemistry*. 17, 1927(1978)
61. J.S. McManis and B.Ganem. *J.Org.Chem.* 45, 2041(1980)
62. S.Mizusaki,et.al. *Phytochemistry*. 10, 1347(1971)

63. Y.Nagao, et.al. *J.Chem.Soc.,Perkin Trans.I.* 183(1984)
64. S.Nagarajan and B. Ganem. *J.Org.Chem.* 50, 5735(1985)
65. S.A.Ong, T.Peterson and J.B.Neillands, *J.Biol.Chem.* 254, 1860(1979)
66. T. Oschima. *J.Biol.Chem.* 254, 8720(1979)
67. B.N. Palmer and H.K.J.Powell. *J.Chem.Soc.,Dalton Trans.* 2086-2089
(1974)
68. M. Paris, et.al. *C.R.Hebd.Seances Acad.Sci.,Ser.C.* 266, 37(1968)
69. M. Paris, et.al. *C.R.Hebd.Seances Acad.Sci.,Ser.C.* 266, 82(1968)
70. M. Paris, et.al. *C.R.Hebd.Seances Acad.Sci.,Ser.C.* 272, 1728(1971)
71. M. Paris, R. Sarfati and F.X.Jerreau. *Bull.Soc.Chim.Fr.Part.2*, 331
(1973)
72. M. Paris, et.al. *Tetrahedron.* 29, 1001(1973)
73. N.A. Pilewski, et.al. *Lloydia.* 35, 186(1972)
74. F.Ramiandrasoa and Marie-Louise Milat. *Tetrahedron Lett.* 30,
1365-1368(1989)
75. O.Rosenheim. *Biochem.J.* 18, 1253(1924)
76. S.M.Rosenthal and C.W. Tabor. *J.Pharmacol, Exp. Ther.* 116, 131
(1956)
77. D.H. Russell. *Biochem. Pharmacol.* 20, 3481(1971)
78. D.H.Russell, C.C.Levy and S.C.Schimpff. *Proc.Am.Assoc.Canser Res.*
12, 76(1971); *Cancer Res.* 31, 1555(1971)
79. Shang hai ke hye gi shu chu ban she. *Shang hai* (1978)
80. S.K. Sharma, M.J.Miller and S.M. Payne. *J.Med. Chem.* 32, 357-367
(1989)
81. K. Seifert, S. Johne and M. Hesse. *Helv.Chim.Acta.* 65,2540(1982)
82. F.J.Schmitz, K.H. Hollenbeak and R.S. Prasad. *Tetrahedron Lett.*
3387(1979)

83. F. Schneider, et.al. *Helv.Chim.Acta.* 57, 434(1974)
84. R. Sundaramoorthi, et.al. *Tetrahedron Lett.* 25, 3191(1984)
85. H. Tabor and C.W. Tabor. *Pharmacol.Rev.* 16, 245(1964)
86. G.H.Tait. *Biochem.J.* 146, 191(1975)
87. C. Tamura, et.al. *J.Chem.Soc.Chem.Commun.* 20, 485(1965)
88. C. Tamura and G.A. Sim. *J.Chem.Soc B.* 13, 991(1970)
89. M. Tamada, et.al. *Tetrahedron Lett.* 873(1979)
90. C.E. Turner, et.al. *J.Pharm. Sci.* 65, 1084(1976)
91. H.J. Veith, M.Hesse and H.Schmid. *Helv.Chim.Acta.* 53, 1355(1970)
92. H.H.Wassermann, R.P.Robinson and H. Matsuyama. *Tetrahedron Lett.*
3493(1980)
93. H.H. Wassermann and .H.Matsuyama. *J.Am.Chem.Soc.* 103, 461(1981)
94. H.H. Wassermann, G.D.Berger and K.R.Cho. *Tetrahedron Lett.* 465
(1982)
95. H.H. Wassermann, R.P.Robinson and C.G.Carter. *J.Am.Chem.Soc.*
105, 1697(1983)
96. H.H. Wassermann and R.P.Robinson. *Heterocycles.* 21, 279(1984)
97. K. Wiesner, et.al. *Can. J.Chem.* 30, 761(1952)
98. F. Wrede, H.Fonselow and Strack. *Z.Physiol.Chem.* 163, 219(1927)
99. H. Yamamoto and K.Marouka. *J.Am.Chem.Soc.* 103, 6133(1981)
100. J. Yamahara, et.al. *Shoyakugaku Zasshi.* 18, 33(1964)
101. Zhung Jua da ci dian, p. 819