



โครงการ : การสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธุ์ทางยาด้วยไมโครเวฟ

โดย ดร. วยา เสียงประชา และ คณะ

2 กรกฎาคม 2552

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ : การสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธุ์ทางยาด้วยไมโครเวฟ

คณะผู้วิจัย

สังกัด

1. ดร. วยา เสงี่ยมประชา

มหาวิทยาลัยศิลปากร

2. รศ. ดร. ดั่ง พงศ์สุกร์

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

สนับสนุนโดยสำนักคณะกรรมการการอุดมศึกษา และสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกอ. และ สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

รหัสโครงการ : RMU5080006

ชื่อโครงการ : การสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์ทางยาด้วยไมโครเวฟ

ชื่อนักวิจัย : ดร. วยา สेंงประชา

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์

มหาวิทยาลัยศิลปากร อ. เมือง จ. นครปฐม 73000

E-mail Address : waya.sengpracha@gmail.com

ระยะเวลาโครงการ : 1 กรกฎาคม 2550 ถึงวันที่ 2 กรกฎาคม 2552 (รวม 24 เดือน)

Abstract:

The synthesis of the medicinal heterocyclic compounds using microwave irradiation was studied of the heterocyclic naphthoquinones, which were divided into 2 parts. The first part was concentrated of the synthesis of the heterocyclic naphthoquinones fused with 5-7 membered rings and the second part was concentrated of the synthesis of the heterocyclic naphthoquinones fused with 3-4 membered rings. Firstly, various natural occurring naphthoquinones were prepared and used as starting materials. For the first part, nucleophilic substitution of the quinone rings with 1° and 2° amines using microwave irradiation gave the corresponding aminonaphthoquinone in high yields. Intramolecular cyclisation of aminonaphthoquinones using microwave irradiation also afford the heterocyclic 6- and 7-membered rings. For the second part, the 3-membered ring naphthoquinones were synthesised using epoxidation reaction. A selected number of novel heterocyclic compounds were evaluated for their antimicrobial activities. Most of the tested compounds showed weak antifungal activity against the fungal strain *Candida albicans* and all strains of bacteria at the maximum concentration (64 µg/mL).

บทคัดย่อ

การสังเคราะห์สารวงวิวิธพันธ์ทางยาโดยใช้ไมโครเวฟ ได้ทำการศึกษาการเตรียมสารประกอบวงวิวิธพันธ์ของสารประกอบแนฟโทควิโนน โดยแบ่งการสังเคราะห์ออกเป็นสองกลุ่มใหญ่ คือ การสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์ที่มีขนาดกลาง 5-7 เหลี่ยม และการสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์ที่มีขนาดเล็ก 3-4 เหลี่ยม โดยเริ่มการสังเคราะห์สารประกอบแนฟโทควิโนนที่พบในธรรมชาติเพื่อใช้เป็นสารตั้งต้น จากนั้นจึงทำการเติมนิวคลีโอไฟล์ได้แก่ เอมีนปฐมภูมิ และ ทูติยภูมิเข้าที่วงควิโนน โดยใช้ไมโครเวฟ ให้สารผลิตภัณฑ์ aminonaphthoquinone ในเปอร์เซ็นต์ผลผลิตสูง เมื่อทำการปิดวงของสารประกอบ

aminonaphthoquinone โดยใช้ปฏิกิริยา intramolecular cyclisation โดยใช้คลีนไมโครเวฟ ให้สารประกอบวงวิวิธพันธ์แนฟโทควิโนนที่มีขนาด 6-7 เหลี่ยม ส่วนการเตรียมสารประกอบวงวิวิธพันธ์ที่มีขนาดเล็กสาม-สี่เหลี่ยม เตรียมได้โดยทำปฏิกิริยาอีพอกซิเดชัน เกิดเป็นสารประกอบอีพอกไซด์ เมื่อสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์ของแนฟโทควิโนนได้แล้ว จึงนำสารที่สังเคราะห์ได้ไปทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพกับเชื้อจุลชีพก่อโรค ผลการทดสอบพบว่า สารส่วนใหญ่มีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อจุลชีพได้ค่อนข้างต่ำที่ความเข้มข้นสูงสุดที่ 64 µg/mL

Keywords : Naphthoquinone, indole, azepine, benzazepine, antimicrobial activity

2. Excutive summary

การสังเคราะห์สารวงวิวิธพันธ์ทางยาโดยใช้ไมโครเวฟ ได้ทำการศึกษาการเตรียมสารประกอบวงวิวิธพันธ์ของสารประกอบแนฟโทควิโนน เนื่องจากสารประกอบกลุ่มแนฟโทควิโนนส่วนมาก ได้ถูกรายงานไว้ว่ามีฤทธิ์ทางชีวภาพ ได้แก่ ฤทธิ์ต้านเชื้อรา เชื้อแบคทีเรีย และ ต้านมะเร็งเป็นต้น ดังนั้นจึงมีนักวิจัยจำนวนมากสนใจศึกษาสมบัติทางชีวภาพโดยการสกัด สังเคราะห์สารประกอบแนฟโทควิโนนขึ้นมามากมาย รวมทั้งการสังเคราะห์สารวงวิวิธพันธ์ 5-6 เหลี่ยมของสารประกอบแนฟโทควิโนนซึ่งพบว่ามีสมบัติทางชีวภาพที่ดี อย่างไรก็ตามได้มีการรายงานไว้ถึงการสังเคราะห์การสังเคราะห์สารวงวิวิธพันธ์ 7 เหลี่ยมของสารประกอบแนฟโทควิโนนแต่ยังไม่มีรายงานการทดสอบฤทธิ์ ดังนั้นในการวิจัยนี้จึงสนใจสังเคราะห์การสังเคราะห์สารวงวิวิธพันธ์ของสารประกอบแนฟโทควิโนน โดยแบ่งการสังเคราะห์ออกเป็นสองกลุ่มใหญ่ คือ การสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์ที่มีขนาดกลาง 5-7 เหลี่ยม และ การสังเคราะห์ สารประกอบวงวิวิธพันธ์ที่มีขนาดเล็ก 3-4 เหลี่ยม โดยเริ่มการสังเคราะห์สารประกอบแนฟโทควิโนนที่พบในธรรมชาติเพื่อใช้เป็นสารตั้งต้น จากนั้นจึงทำการเติมนิวคลีโอไฟด์ได้แก่ เอมีน ปฐมภูมิ และทุติยภูมิเข้าที่วงควิโนน โดยทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง และใช้คลีนไมโครเวฟ ให้สารผลิตภัณฑ์ aminonaphthoquinone ในเปอร์เซ็นต์ผลผลิตสูง เมื่อทำการปิดวงของสารประกอบ aminonaphthoquinone โดยใช้ปฏิกิริยา intramolecular cyclisation โดยใช้คลีนไมโครเวฟ พบว่าตำแหน่งของหมู่แทนที่มีผลต่อการปิดวง โดยถ้าวง quinones มีหมู่ฮาโลเจน เป็นหมู่แทนที่ จะไม่สามารถปิดวงได้ ดังนั้นจึงย้ายฮาโลเจนไปอยู่ด้านตรงกันข้ามจึงจะสามารถปิดวงได้ ให้สารประกอบวงวิวิธพันธ์แนฟโทควิโนนที่มีขนาด 6-7 เหลี่ยม ส่วนการเตรียมสารประกอบวงวิวิธพันธ์ที่มีขนาดเล็กสาม-สี่เหลี่ยม เตรียมได้โดยทำปฏิกิริยาอีพอกซิเดชัน เกิดเป็นสารประกอบอีพอกไซด์ เมื่อสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์ของแนฟโทควิโนนได้แล้ว จึงนำสารที่สังเคราะห์ได้ไปทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพกับเชื้อจุลชีพก่อโรค ได้แก่ *Candida albicans* ATCC-90028 และ เชื้อแบคทีเรียได้แก่ *Bacillus subtilis* (ATCC-6633), *Staphylococcus aureus* (ATCC-25932), และ *Escherichia coli* (ATCC-10536) ผลการทดสอบพบว่า สารส่วนใหญ่มีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อจุลชีพได้ค่อนข้างต่ำที่ความเข้มข้นสูงสุดที่ 64 µg/mL

3. ผลงานวิจัย

3.1 วัตถุประสงค์ของโครงการ

- สามารถใช้ไมโครเวฟสังเคราะห์สารในกลุ่ม Heterocyclic ได้
- นำสารใหม่ที่สังเคราะห์ได้ไปทดสอบฤทธิ์ทางยา
- นำสารวงวิวิธพันธ์ที่มีฤทธิ์ทางยาดี มาพัฒนาใช้ในงานเภสัชกรรมและตีพิมพ์ในวารสารชั้นนำได้

3.2 การดำเนินการวิจัย

3.2.1 การปรับปรุงเครื่องทำปฏิกิริยาเคมีด้วยรังสีไมโครเวฟ (OCRMJ Domestic Microwave Reactor) เพื่อให้ทำปฏิกิริยา

ปัจจุบัน งานวิจัยด้านนี้กำลังมีมากขึ้น เนื่องจากทำให้การใช้เวลาในการเกิดปฏิกิริยาน้อยกว่า แต่ให้เปอร์เซ็นต์ผลผลิตสูง ดังนั้นเครื่องทำปฏิกิริยาเคมีด้วยไมโครเวฟออกจำหน่ายทั่วไป ทั้งที่ควบคุมโดยใช้ปุ่มควบคุม และควบคุมอัตโนมัติ โดยใช้ระบบคอมพิวเตอร์ ซึ่งมีราคาแพง (รูปที่ 2.1) ในการวิจัยนี้ ได้พัฒนาเครื่องไมโครเวฟบ้าน มาเป็นเครื่องทำปฏิกิริยาเคมีด้วยไมโครเวฟ ควบคุมการทำงานโดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่พัฒนาขึ้นเอง ผ่านไมโครคอนโทรลเลอร์ (Microwave Reactor Control Software via Micro Controllers) โดยใช้ภาษา Visual Basic Version 6 ในการพัฒนาโปรแกรม



รูปที่ 2.1 Commercial Microwave Reactor

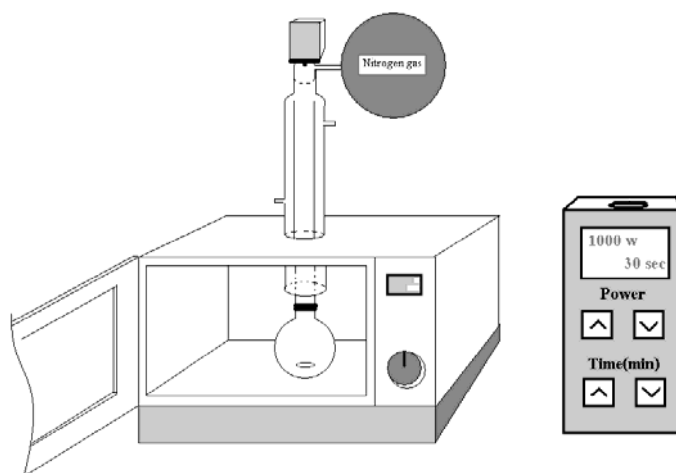
การนำเตาอบไมโครเวฟมาใช้ในการสังเคราะห์สาร จะทำการดัดแปลงเตาอบไมโครเวฟที่ใช้ในครัวเรือนทั่วไป ซึ่งความถี่ 2.45 GHz โดยอาศัยหลักการเปลี่ยนพลังงานไฟฟ้าให้เป็นคลื่น

แม่เหล็กไฟฟ้าที่มีความถี่สูง และมีพลังงานสูงทำให้ปฏิกิริยาเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและให้เปอร์เซ็นต์ผลผลิตสูง และได้ดัดแปลงเพื่อให้สามารถทำปฏิกิริยาโดยวิธี Reflux ภายใต้สภาวะไนโตรเจนได้

ได้ดัดแปลงเตาอบไมโครเวฟ Sumsung M1932 โดยดัดแปลงเอาจานหมุนแก้วที่รองอาหารออก เอาพื้นโลหะ และระบบมอเตอร์ของจานหมุนออก และใช้อลูมิเนียมมาแทนพื้นโลหะ เชื่อมติดกันด้วยกาว Elastomer ทนไฟ สาเหตุที่ใช้แผ่น อลูมิเนียมแทน เพราะต้องการให้ Magnetic Stirrer และ Magnetic bar ใน Reaction Flask หมุนได้ เนื่องจากหากพื้นเป็นโลหะ Magnetic Bar จะไม่ขยับเลย

ได้เครื่องไมโครเวฟจะสร้างกล่องควบคุม และติดตั้ง Electric Stirrer โดยแผงควบคุมถูกย้ายมารวมกันด้านหน้า และสร้าง Port (RS232) เพื่อต่อสัญญาณกับตัว Remote control เพื่อควบคุมระยะไกลได้ นอกจากนี้ ได้รวมวงจรควบคุม ต่อเข้ากับกล่อง Micro controller ควบคุมผ่านคอมพิวเตอร์ ผ่าน Port RS233

ด้านบนของเครื่อง Microwave Reactor ได้เจาะรู เพื่อใส่ Condenser ซึ่งออกแบบมาพิเศษ ให้สามารถต่อได้พอดีกับ Reaction Flask ภายในเตาไมโครเวฟ ด้านบนจะติดตั้ง Infrared Thermometer ส่งตรงมาที่ก้น Reaction Flask เพื่อตรวจสอบอุณหภูมิในระหว่างเกิดปฏิกิริยา (รูปที่ 2.2)



รูปที่ 2.2 OCRMJ Domestic Microwave Reactor®

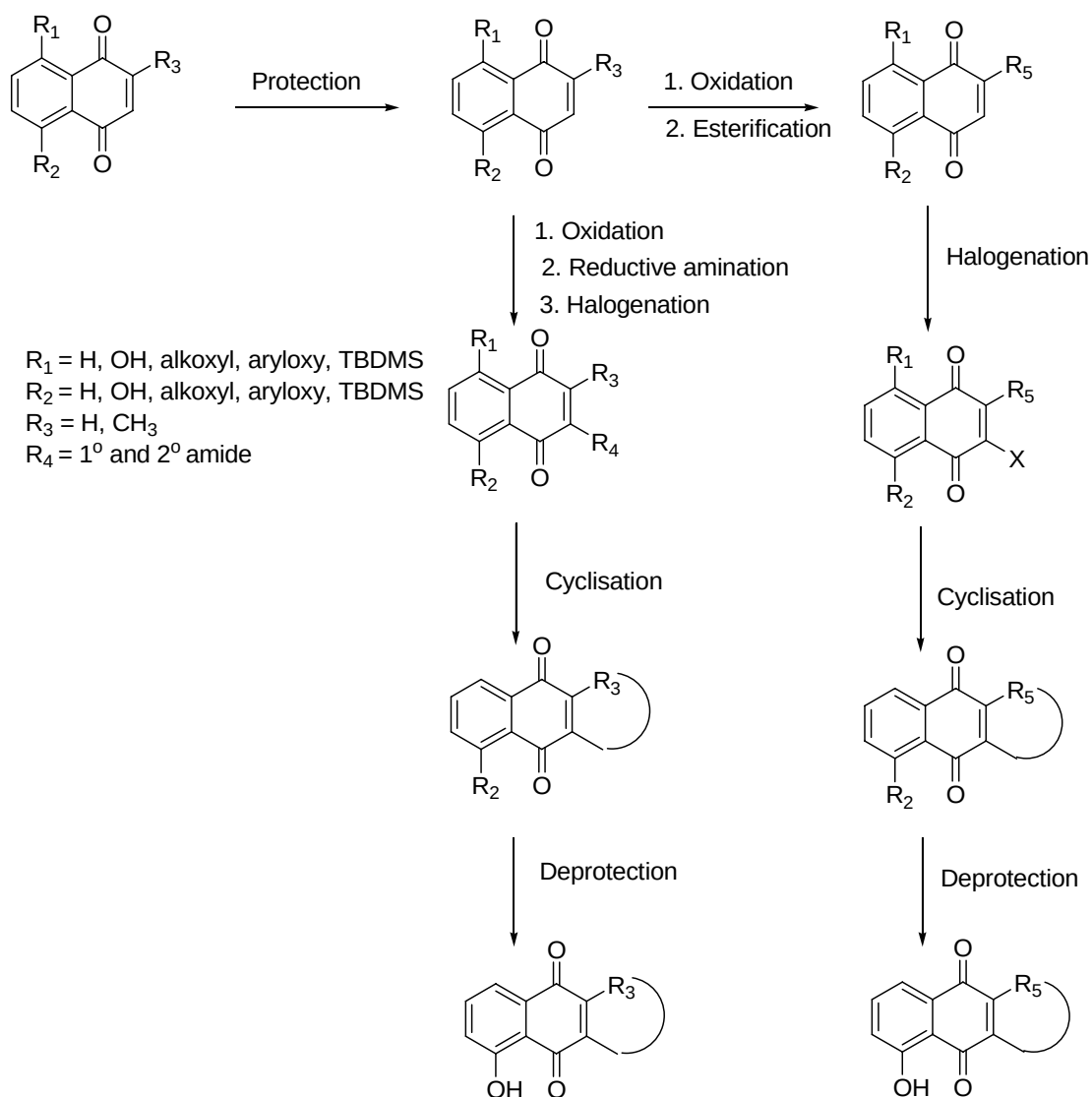
3.2.2 การสังเคราะห์สารวงวิธพันธ์

สารประกอบจำพวก naphthoquinones จำนวนมาก เป็นสารที่มีรายงานไว้ว่ามีฤทธิ์ทางชีวภาพ ดังนั้นจึงมีนักวิจัยจำนวนมากสนใจศึกษาสมบัติทางชีวภาพของสารประกอบประเภทนี้ ทั้งจากที่ได้จากการสกัดได้จากสิ่งมีชีวิตในธรรมชาติ หรือ ได้จากการสังเคราะห์โครงสร้างขึ้นมา

ใหม่ การสังเคราะห์สารประกอบ naphthoquinones โดยเติมหมู่แทนที่ที่เป็นสายโซ่ สายยาว หรือ หมู่ที่มีอะตอมที่ไม่ใช่ C และ H เข้าที่ตำแหน่งต่างๆภายในโมเลกุล พบว่าสามารถเพิ่มฤทธิ์ทางชีวภาพได้ ขึ้นอยู่กับหมู่แทนที่ที่เติมเข้าไป หากการเพิ่มวงวิวิธพันธ์เข้ากับวงควิโนน ของสารประกอบ naphthoquinones นั้นได้มีการศึกษากันไม่มากนัก ดังนั้นการศึกษาสารประกอบวงวิวิธพันธ์ของ naphthoquinones จึงเป็นที่น่าสนใจของการทำวิจัยครั้งนี้

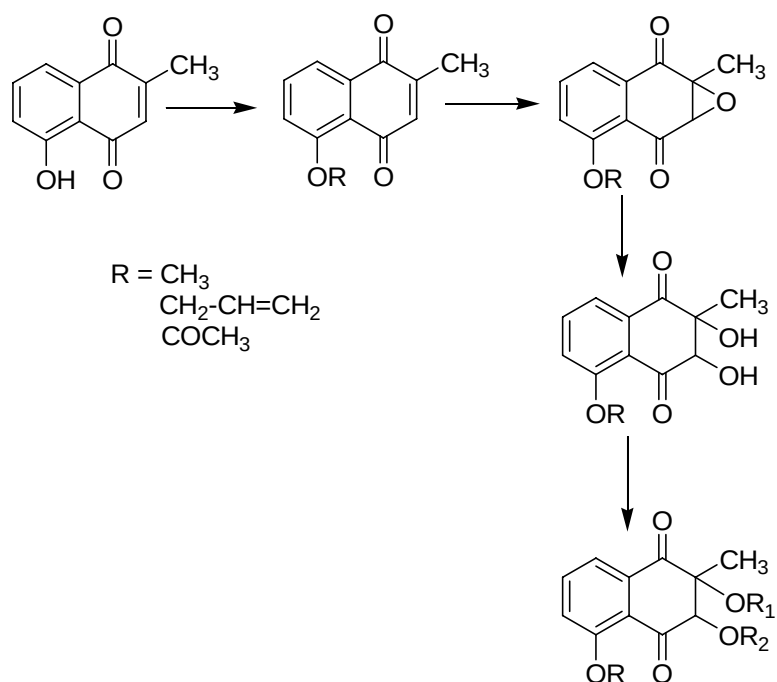
3.2.2.1 การสังเคราะห์วงวิวิธพันธ์ที่มีขนาดปานกลาง 5-7 เหลี่ยม

นำแนฟโทควิโนนมาทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ โดยการเติมหมู่ป้องกันหมู่ไฮดรอกซิลก่อน โดยใช้หมู่ป้องกันที่สามารถจัดออกได้ง่าย และ ไม่รบกวนต่อสภาวะการทำปฏิกิริยาต่างๆ เช่น หมู่อะซิetyl หรือ หมู่อัลคิล โดยทำปฏิกิริยา *O*-acylation หรือ *O*-alkylation จากนั้นทำการ ใส่หมู่แทนที่ตำแหน่ง C-3 โดยเริ่มจากปฏิกิริยา halogenation ตามด้วย halogen exchange หรือ nucleophilic substitution จากนั้นเปลี่ยนหมู่เมทิลที่ตำแหน่ง C-2 เพื่อเตรียมสำหรับการปิดวง โดยเริ่มจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน ตามด้วย เอสเทอร์ฟิเคชัน (esterification) หรือ amidation จากนั้นทำการปิดวง หรือ ในทางกลับกัน คือ ทำการเปลี่ยนหมู่เมทิลที่ตำแหน่ง C-2 ก่อน จากนั้นจึงใส่หมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C-3 จากนั้นจึงทำการปิดวง จากนั้นจึงเอาหมู่ป้องกันออก ตามแผนการสังเคราะห์ต่อไปนี้



3.2.2.2 การสังเคราะห์วงวิวิธพันธ์ที่มีขนาดเล็ก 3-4 เหลี่ยม และ ปฏิกริยาไฮโดรลิซิส

ในการวิจัยนี้จะทำการเติมหมู่ hydroxy group ที่ตำแหน่งที่ 2 และ 3 ของวง quinone โดยผ่านสารประกอบ epoxide แล้วทำการเปิดวง epoxide ด้วยการ hydrolysis แล้วเติมหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งของ hydroxy group เช่น หมู่ acetyl แล้วนำสารที่สังเคราะห์ได้ไปทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ

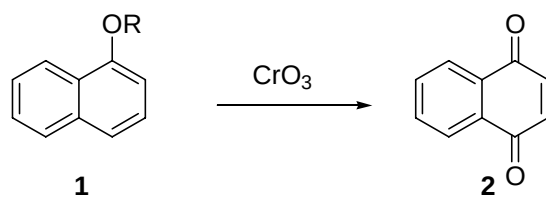


3.3 ผลการวิจัย

3.3.1 การสังเคราะห์สารตั้งต้นเพื่อนำมาเตรียมสารประกอบวงวิวิธพันธ์

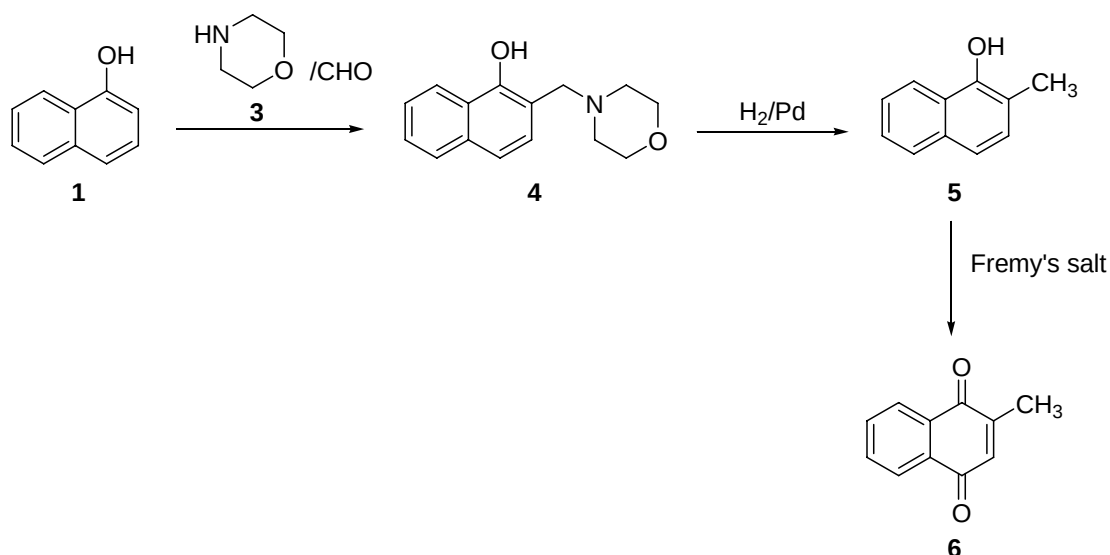
การเตรียมสารประกอบวงวิวิธพันธ์ของ naphthoquinones เริ่มด้วยการสังเคราะห์ naphthoquinones ตั้งต้นซึ่งได้แก่ 1,4-naphthoquinone, 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone (juglone), 2-methyl-1,4-naphthoquinone (vitamin K3), 5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (plumbagin) และ 5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinone (naphthazarin) ซึ่ง naphthoquinones ทั้ง 5 ชนิดนี้พบได้ในธรรมชาติและมีสมบัติทางชีวภาพหลายอย่าง¹ เช่น มีฤทธิ์ต้านเชื้อรา ต้านเชื้อแบคทีเรีย ต้านมะเร็ง เป็นต้น

การสังเคราะห์ 1,4-naphthoquinone และ 2-methyl-1,4-naphthoquinone (vitamin K₃) เริ่มต้นโดยใช้ naphthalene (1 R = H) ซึ่งเมื่อทำปฏิกิริยาออกซิเดชัน จะได้สารประกอบ 1,4-naphthoquinone (2) เป็นผลึกรูปเข็มสีส้ม ในปริมาณ 30 % yield และมี ¹H-NMR เป็นไปตามที่เคยมีรายงานไว้² (Scheme 1)



Scheme 1 การสังเคราะห์ 1,4-naphthoquinone

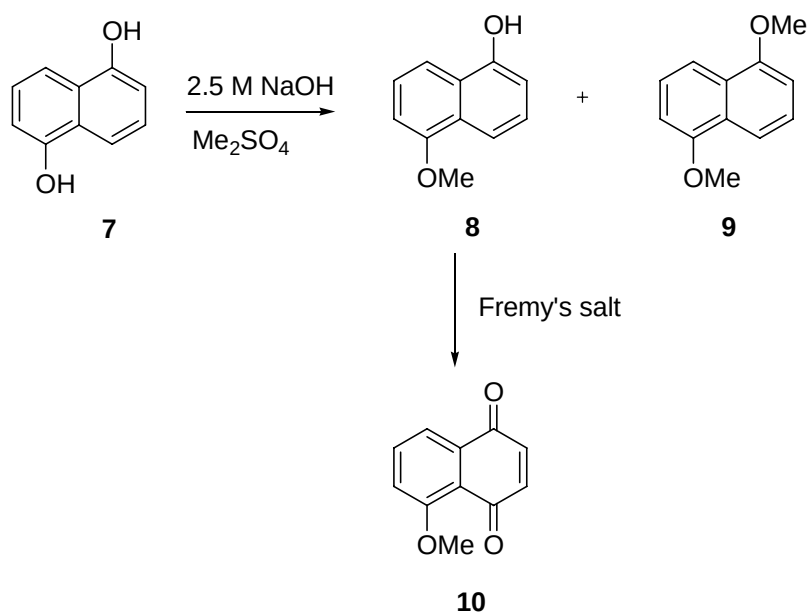
เมื่อนำ 1-naphtol (**1** $R = OH$) มาทำปฏิกิริยากับ morpholine (**3**) และ formaldehyde ผ่าน Mannich reaction ได้สารผลิตภัณฑ์ **4** จากนั้นทำปฏิกิริยาไฮโดรจิเนชัน (hydrogenation) ด้วย H_2/Pd จะได้ หมู่เมทิลที่ตำแหน่งที่ 2 ของ 1-naphtol ดังแสดงในสาร **5** ในปริมาณ 45 % yield (Scheme 2) เมื่อนำสาร **5** มาทำปฏิกิริยาออกซิเดชันโดยใช้ Fremy's salt จะได้ 2-methyl-1,4-naphthoquinone (vitamin K₃) (**6**) เป็นผลึกสีเหลือง ในปริมาณ 88 % yield



Scheme 2 การเตรียมสารประกอบ 2-methyl-1,4-naphthoquinone (vitamin K₃) (**6**)

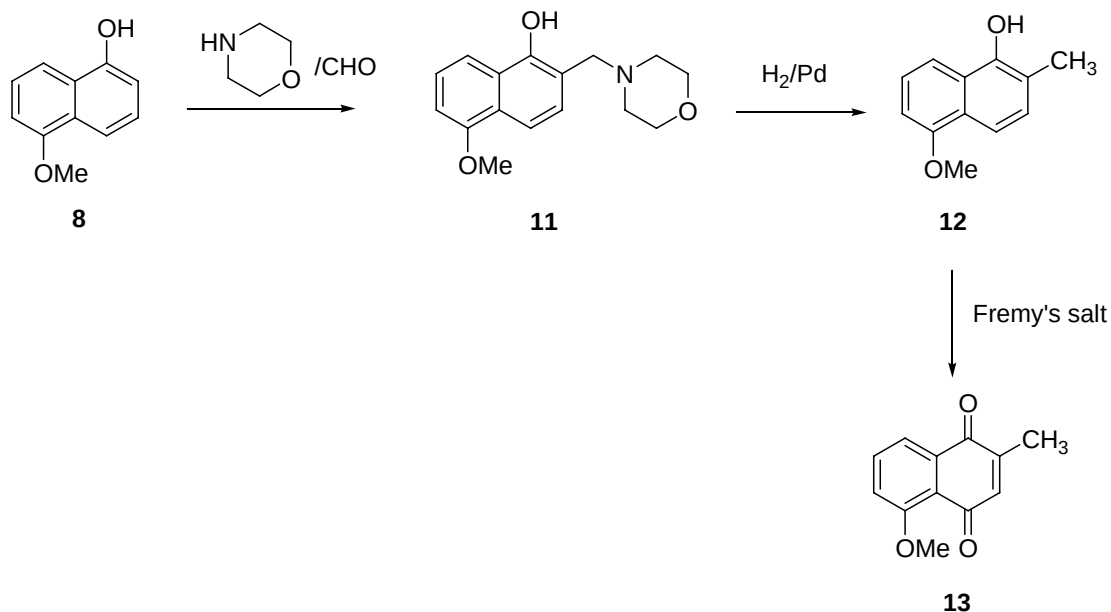
5-hydroxy-1,4-naphthoquinone (jugone) และอนุพันธ์ สามารถสังเคราะห์ได้โดยเริ่มจาก 1,5-dihydroxynaphthalene (**7**) นำมาใส่หมู่ป้องกันหมู่ไฮดรอกซิล ด้วยไดเมทิลซัลเฟต (Me_2SO_4) ปฏิกิริยานี้ต้องทำการควบคุมอย่างระมัดระวัง เพราะว่าปฏิกิริยาจะเริ่มโดยหมู่เมทิลหมู่แรกเข้าไปทำปฏิกิริยากับหมู่ไฮดรอกซิล เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ (**8**) จากนั้นหมู่เมทิลอีกหมู่จะเข้าไปทำปฏิกิริยาอย่างรวดเร็วเป็นสารหมายเลข **9** ปฏิกิริยานี้สามารถตามด้วย TLC ซึ่งพบว่าเมื่อปฏิกิริยาเริ่มไปสักพัก จะมี spot เกิดขึ้นบนแผ่น TLC เพียง spot เดียว เมื่อทิ้งปฏิกิริยาให้ดำเนินไปสักครู่ จะมี spot ใหม่เกิดขึ้นอีกหนึ่ง spot (R_f สูงกว่า) ให้หยุดปฏิกิริยาทันที จะได้ สาร

หมายเลข 8 และ 9 เกิดขึ้นในปริมาณ 17 % และ 54 % ตามลำดับ เมื่อนำสาร 8 มาทำปฏิกิริยาออกซิเดชันโดยใช้ Fremy's salt จะได้สาร 5-methoxy-1,4-naphthoquinine (10) เป็นผลึกสีขาว ในปริมาณ 13 % yield



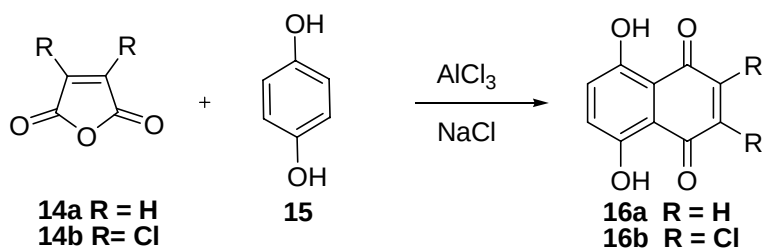
Scheme 3 สารเตรียมสอกรประกอบ 5-methoxy-1,4-naphthoquinine (10)

หากเมื่อนำสาร 8 ที่ได้มาทำการเติมหมู่เมทิล โดยทำปฏิกิริยากับ morpholine และ formaldehyde ผ่าน Mannich reaction ได้สารผลิตภัณฑ์ 11 ตามด้วยทำปฏิกิริยาไฮโดรจิเนชัน (hydrogenation) ด้วย H_2/Pd จะได้ หมู่เมทิลที่ตำแหน่งที่ 2 ของ 1-hydroxy-5-methoxynaphthalene ดังแสดงในสาร 12 ในปริมาณ 67% yield เมื่อนำสาร 12 มาทำปฏิกิริยาออกซิเดชันด้วย Fremy's salt จะได้อนุพันธ์ของพลัมบาเกินที่มีหมู่เมทิลที่หมู่ไฮดรอกซิล (13) 80% yield^{3, 4} (Scheme 4)



Scheme 4

การสังเคราะห์ 5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinone (naphthazarin) (16) สามารถทำได้โดยใช้ maleic anhydride (14a) หรือ 2,3-dichloromaleic anhydride (14b) ทำปฏิกิริยากับ hydroquinone (15) โดยใช้ aluminium chloride เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ได้ 5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinone (16a) 2,3-dichloro-5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinone (16b) ตามต้องการในปริมาณ 13 และ 70% yield ตามลำดับ

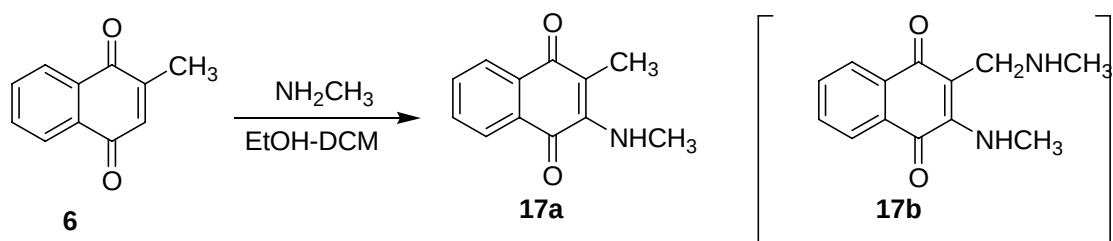


Scheme 5 การสังเคราะห์ 5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinone (16a) 2,3-dichloro-5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinone (16b)

3.3.1.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบ naphthoquinones

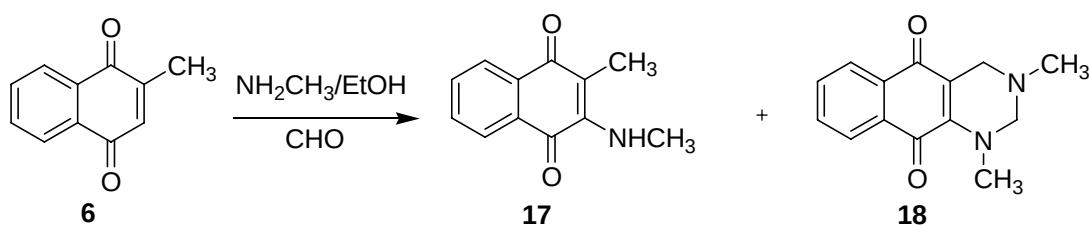
เมื่อได้สารตั้งต้นตามต้องการแล้ว ขั้นตอนต่อไปเป็นการเติมหมู่แทนที่เพื่อเตรียมการปิดวงเป็นสารประกอบวงวิวิธพันธ์ โดยทำปฏิกิริยา nucleophilic substitution โดยใช้ methylamine เป็น nucleophile พบว่าเมื่อสาร 6 ทำปฏิกิริยากับ methylamine ที่มากเกินไป โดยทำการกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง จะได้สารผลิตภัณฑ์หลักชนิดคือ สาร 17a ในปริมาณ 31% yield โดยโครงสร้างของสารได้ถูกยืนยันโดยใช้ $^1\text{H-NMR}$ Spectroscopy และ เปรียบเทียบ

ข้อมูลทางสเปกโตรสโคปีกับข้อมูลที่มีรายงานไว้^{5, 6} เป็นที่น่าแปลกใจว่า จากข้อมูลที่ยังมีรายงานไว้ ปฏิกริยานี้น่าจะมี diamino substituted compound **17b** เกิดขึ้น แต่จากการทดลองไม่พบ ¹H-NMR spectra ของทั้งสาร **17** ไม่ปรากฏสัญญาณโปรตอน C-3 ของวง quinone ที่ chemical shift ประมาณ 6.83 ppm ซึ่งน่าจะเกิดจากหมู่ methylamine เข้ามาแทนที่ โดยสามารถยืนยันได้จากการที่พบสัญญาณโปรตอนของ 3 โปรตอนเพิ่มขึ้นที่ 3.15 ppm ของหมู่เมทิลที่ shift down field เนื่องจากอิทธิพลของไนโตรเจน



Scheme 6

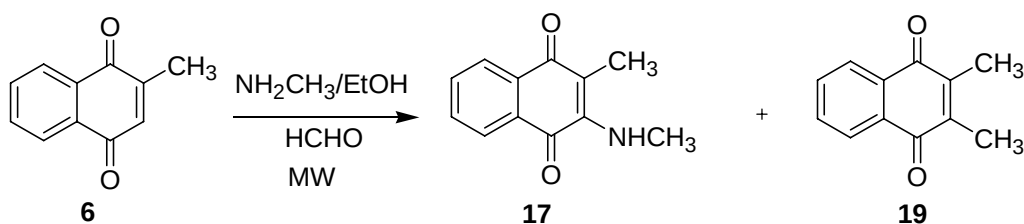
ในทำนองเดียวกัน พบว่าเมื่อใส่ 37% formaldehyde ลงไปในปฏิกิริยาข้างต้น ในสภาวะเปิด พร้อมกับทำการกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง ผ่านขบวนการ air oxidation เกิดเป็นสารประกอบวงวิวิธพันธ์ **17** ในปริมาณ 41% และ **18** 12% yield ซึ่งจากการตรวจสอบโครงสร้างด้วยเทคนิค ¹H-NMR spectroscopy พบสัญญาณโปรตอนของ NCH_3 ที่ 2.51 และ 3.38 ppm ตามลำดับนอกจากนี้ยังพบสัญญาณของ $-\text{CH}_2$ ที่ 3.76 และ 3.91 ppm ซึ่งเป็นไปตามที่มีรายงานไว้⁶



Scheme 7

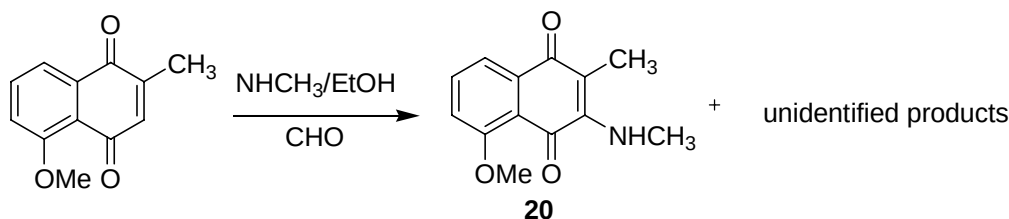
เมื่อทำการทดลองทำปฏิกิริยาเดียวกัน โดยใช้ microwave irradiation เป็นเวลา 3 นาที พบว่าได้สารผลิตภัณฑ์หลักเป็นสาร **17** ในปริมาณ 13% yield นอกจากนี้ยังพบสารอีกชนิดหนึ่งซึ่งเกิดขึ้นในปริมาณที่ไม่มาก จากการศึกษาคโครงสร้างทาง spectroscopy พบว่า ¹H-NMR

spectrum ปรากฏสัญญาณของ 6 โปรตอน ที่ 2.18 ppm และ พบสัญญาณของ 4 โปรตอน บริเวณ aromatic region โดยสารชนิดนี้น่าจะเป็นสาร **19** ในปริมาณ 5% (Scheme 8)



Scheme 8

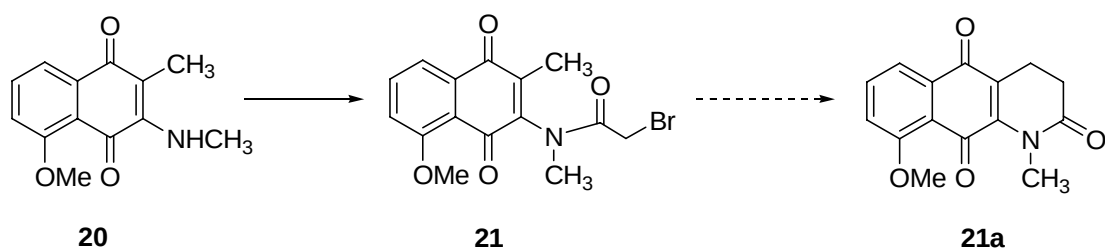
เมื่อเปลี่ยนสารตั้งต้นเป็น 5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (plumbagin)⁷ และ อนุพันธ์ 5-methoxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**13**) เป็นทำปฏิกิริยากับ methylamine และ formaldehyde พบว่าทั้งการกวนสาร 24 ชั่วโมง และ ใช้ microwave reactor ให้ผลเช่นเดียวกัน คือมีสาร **20** เกิดขึ้นประมาณ 21 % yield และที่เหลือเป็น unidentified products



Scheme 9

3.3.2 การสร้างวงวิวิธพันธ์ที่มีขนาดกลาง 5-7 เหลี่ยม

เมื่อสังเคราะห์สารตั้งต้นได้เรียบร้อยแล้ว จึงนำสารตั้งต้นมาทำปฏิกิริยาเพื่อปิดวงเป็น สารประกอบวงวิวิธพันธ์ โดยเริ่มจากสารหมายเลข **20** มาทำปฏิกิริยากับ bromoacetyl bromide ในสภาวะเบสพบว่า มีสารหมายเลข **21** เกิดขึ้นโดยพิจารณาจาก $^1\text{H-NMR}$ ซึ่งพบ สัญญาณของ $-\text{NCH}_3$ ที่บริเวณ 2.70 ppm และ สัญญาณของ $-\text{CH}_2$ ที่บริเวณ 4.20 ppm และ จากสัญญาณของ $^{13}\text{C-NMR}$ พบหมู่คาร์บอนิลเพิ่มขึ้น 1 หมู่ อย่างไรก็ตามสาร **21** เกิดขึ้นใน ปริมาณน้อยมากจึงไม่สามารถนำมาทำปฏิกิริยาต่อได้

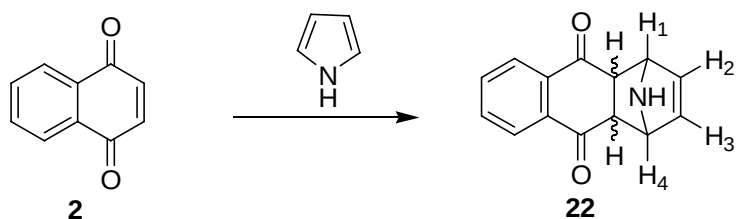


Scheme 10 ปฏิกิริยา acylation ของ secondary amine 20

$^1\text{H-NMR}$ spectrum ของ **20** ไม่ปรากฏสัญญาณของโปรตอนที่ C-3 ของวง quinone ซึ่งน่าจะเกิดจากหมู่ methylamine เข้ามาแทนที่ โดยสามารถยืนยันได้จากการที่พบสัญญาณโปรตอนของ 3 โปรตอนเพิ่มขึ้นที่ 3.15 ppm ของหมู่เมทิลที่ shift down field เนื่องจากอิทธิพลของไนโตรเจน

ปฏิกิริยาที่สามารถสร้างสารประกอบวงวิวิธพันธ์กับวง quinone ได้แก่ปฏิกิริยา Diels-Alder ซึ่งเมื่อ quinone ทำปฏิกิริยากับสารประกอบประเภท dienophile จะเกิดการปิดวงเป็นสารประกอบวงวิวิธพันธ์ได้ จากการสืบค้นข้อมูลยังไม่มีรายงานการทำปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบ naphthoquinones และ pyrrole แต่พบว่าปฏิกิริยา Diels-Alder ระหว่าง naphthoquinone และ dienophiles จะเกิดช้า และได้สารผลิตภัณฑ์น้อย ดังนั้นการทำปฏิกิริยาใน microwave reactor อาจช่วยให้ปฏิกิริยาเกิดได้เร็วขึ้น หรือ ได้สารผลิตภัณฑ์สูงขึ้น

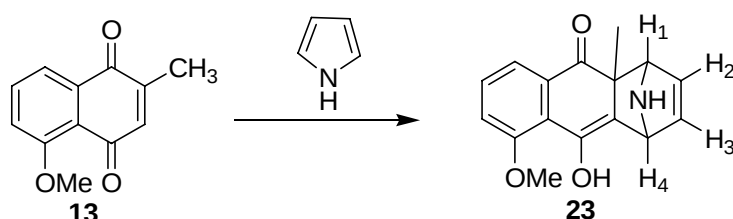
แต่จากการทดลองพบว่าเมื่อทำการอุ่น สารประกอบ 1,4-naphthoquinone กับ pyrrole ในสารละลายอะซิโตน เป็นเวลา 2 ชั่วโมง มีสารประกอบที่ไม่สามารถระบุชนิดได้ (unidentified products) เกิดขึ้นมากมาย แต่เมื่อรีฟลักซ์ในสารละลาย toluene เป็นเวลา 2 วัน พบว่ามีสารประกอบ **22** เกิดขึ้นในปริมาณ 5 % yield ซึ่งโครงสร้างของสาร **22** ได้ถูกยืนยันโครงสร้างด้วยเทคนิค spectroscopy โดยพบ 2 โปรตอน doublet ที่ ประมาณ 6.35 และ 7.00 ppm ของโปรตอนบนวง pyrrole นอกจากนี้ยังพบสัญญาณของ 2 โปรตอนที่ประมาณ 7.20 ppm ของโปรตอนบนวง quinone



Scheme 11

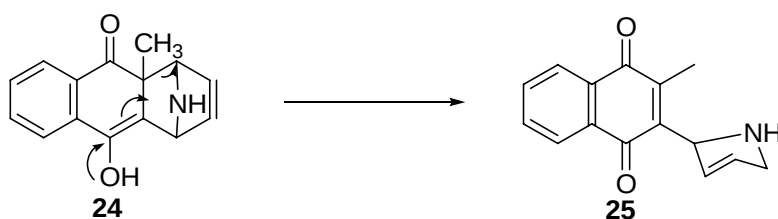
เมื่อใช้สารตั้งต้นเป็นสาร **13** ทำปฏิกิริยาเช่นเดียวกันพบว่าไม่เกิดการปิดวง แต่เมื่อเปลี่ยน conditions เป็น reflux ใน pressure tube เป็นเวลา 2 วัน มีสารผลิตภัณฑ์เกิดขึ้นในปริมาณน้อยมาก โดยคาดว่าโครงสร้างของสารที่ได้เป็นดังแสดงในสาร **23** เนื่องจาก $^1\text{H-NMR}$

spectrum ของสาร **23** พบสัญญาณsinglet ของสามโปรตอนที่ 2.05 ppm ของหมู่เมทิล และสัญญาณของ singlet ของสามโปรตอนที่ 3.97 ppm ของหมู่ methoxy นอกจากนี้ยังพบสัญญาณ multiplet ของ H₂ และ H₃ ที่บริเวณ 5.99-6.08 ppm และ สัญญาณของ multiplet ของ H₁ ที่บริเวณ 6.53 ppm และ สัญญาณของ 1 โปรตอน doublet of doublet ที่ 6.64 ppm ($J=3.9, 1.5$ Hz) และ ยังปรากฏสัญญาณ 3 โปรตอนของวงอะโรมาติก (Scheme 12)



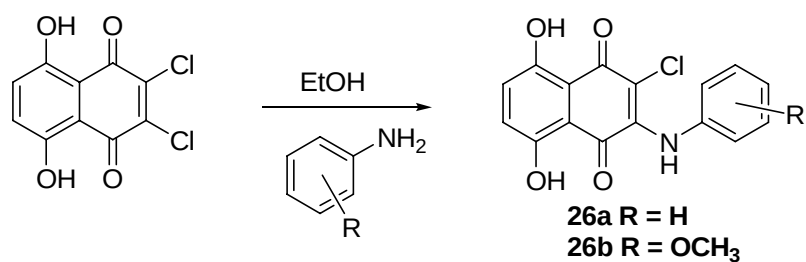
Scheme 12

หากเมื่อใช้สารต้นต้น **6** ทำปฏิกิริยาเช่นเดียวกันกับข้างต้น โดยทำปฏิกิริยาใน pressure tube เป็นเวลา 4 วัน พบว่ามีสารสีแดงเกิดขึ้นในปริมาณไม่มาก โดยเมื่อเปรียบเทียบกับ ¹H-NMR spectrum กับสาร **23** พบว่าสิ่งที่แตกต่างกัน คือ สารสีแดงนี้มีสัญญาณ singlet ที่ 1.66 ppm ของหมู่เมทิล สัญญาณของ doublet 2 กลุ่ม ขึ้นที่ 3.36 และ 3.49 ppm ($J=16.23$ Hz และ 16.94 ตามลำดับ) นอกจากนี้ยังพบสัญญาณ multiplet ของ 2 โปรตอน ที่ 6.00-6.05 ppm และ สัญญาณ multiplet ของ 1 โปรตอน ที่ 6.67-6.69 ppm นอกจากนั้นเป็นสัญญาณของ โปรตอน 4 ตัว บนวงอะโรมาติกและ สัญญาณ broad singlet ที่ 8.24 ppm โดยคาดว่า โครงสร้างของสารสีแดงที่ได้เป็นดังแสดงในสาร **25** ซึ่งน่าจะเกิดผ่าน intermediate **24** ซึ่งคล้าย กับ สาร **23** แต่สาร **23** หมู่ methoxy น่าจะช่วย stabilize โมเลกุลให้เสถียรโดยสร้างพันธะ ไฮโดรเจนกับโปรตอนของหมู่ไฮดรอกซิล แต่ intermediate **24** ไม่มีสามารถสร้างพันธะ ไฮโดรเจนกับหมู่ methoxy ได้จึงเกิดการ rearrange ได้เป็นสาร **25** ในปริมาณ 4%



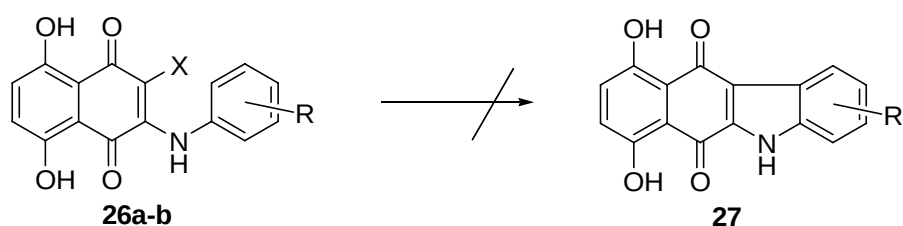
Scheme 13

เมื่อนำ **16b** มาทำปฏิกิริยากับ aniline หรือ *p*-anisidine โดยกวนสารละลายเป็นเวลา 16 ชั่วโมง จะมีตะกอนสีแดงเกิดขึ้น เมื่อทำการกรองตะกอนจะได้สาร **26a** และ **26b** ในปริมาณ 82 และ 78% ตามลำดับ

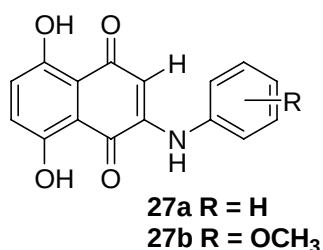


Scheme 14

เมื่อได้สาร **26a** และ **26b** แล้ว การพยายามทำให้เกิดการปัดวงโดยใช้ความร้อน หรือ ใช้ปฏิกิริยาผ่านอนุมูลอิสระ (free radical) ไม่ประสบความสำเร็จ สารผลิตภัณฑ์ที่ได้มีโปรตอนเพิ่มขึ้น 1 ตัว ซึ่งคาดว่าฮาโลเจนหลุดไป ได้เป็นสาร **27a-b**



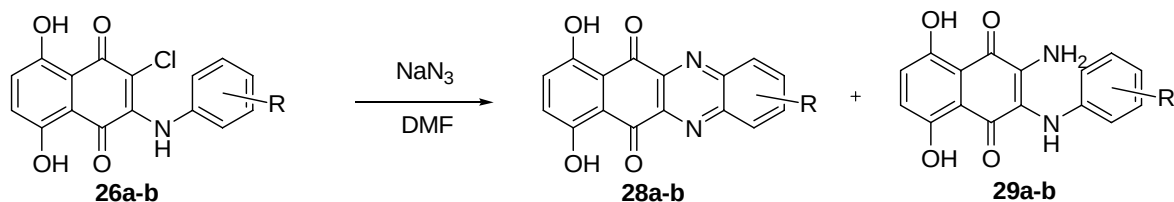
Scheme 15



แต่เมื่อเติม NaN_3 แล้ว reflux เป็นเวลา 3 ชั่วโมง ใน DMF พบว่ามีตะกอนสีแดงเกิดขึ้น เมื่อกรองแยกตะกอนแล้วเก็บส่วนของสารละลายไว้ แล้วทำการตรวจสอบโครงสร้างของตะกอนที่ได้ พบว่าจำนวนโปรตอนบนวงอะโรมาติกของ aniline และ *p*-anisidine หายไป 1 ตัว โดย $^1\text{H-NMR}$ spectrum ของ **28a** มีความสมมาตร โดยพบกลุ่มของสัญญาณโปรตอนจำนวน 2 โปรตอน จำนวน 4 กลุ่ม ซึ่งคือ กลุ่มของ 2 โปรตอนบนวง naphthoquinone และ อีก 2 กลุ่มของ 2 โปรตอนบนวงอะโรมาติก แสดงถึงการปัดวงเป็นสาร 28a ส่วน $^1\text{H-NMR}$ spectrum ของ 28b คล้ายกับ 28a ต่างกันตรงที่ความสมมาตรหายไปจึงทำให้กลุ่มของโปรตอนจำนวน 2 โปรตอน นั้นแยกออกจากกัน

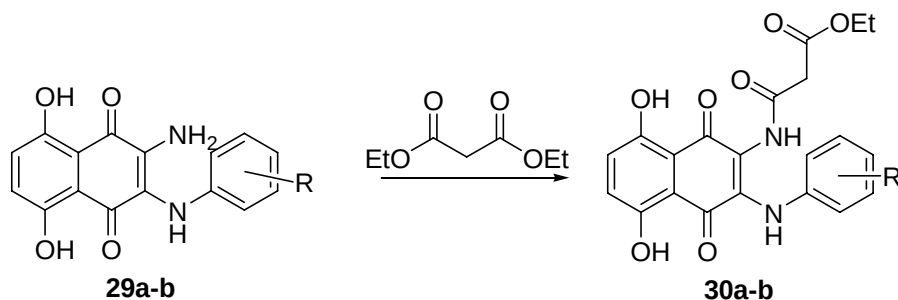
ส่วนสารละลายที่เป็นไว้ เมื่อนำมาสกัดด้วยไดคลอโรมีเทน แล้วทำบริสุทธิ์ พบสัญญาณของ broad singlet ใน $^1\text{H-NMR}$ spectrums ของหมู่ NH_2 ที่ 4.69 ppm และ broad single

ของ NH ที่ 6.56 ppm นอกจากนี้ยังพบสัญญาณของโปรตอนบนวงอะโรมาติก จำนวน 6 โปรตอน และ ยังพบสัญญาณโปรตอนของ -OH จำนวน 2 กลุ่ม ที่ 12.14 และ 12.50 ppm



Scheme 16

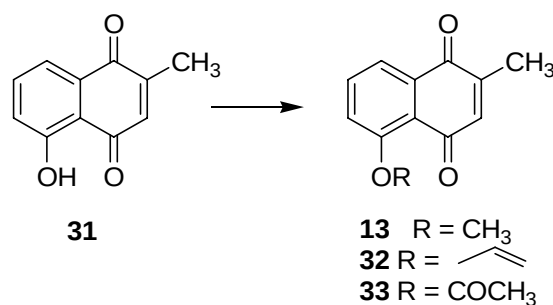
เมื่อทดลองนำสาร **29a** และ **29b** มาทำปฏิกิริยากับ diethyl malonate ในสภาวะปราศจากตัวทำละลาย โดยทำปฏิกิริยาใน pressure tube พบว่าเฉพาะ primary amine เท่านั้นที่ทำปฏิกิริยากับ diethyl malonate ส่วน secondary amine ไม่ทำปฏิกิริยาเนื่องจากความเกะกะ การทำปฏิกิริยาในสภาวะเบสไม่สามารถทำได้ เนื่องจากเบสจะไปทำปฏิกิริยากับ -CH₂ ของ malonate ก่อนที่จะมาดิงโปรตอนของ secondary amine ดังนั้นจึงจะต้องหาสภาวะที่เหมาะสมเพื่อทำการปิดวงเป็นสารประกอบวงวิวิธพันธ์ที่สนใจต่อไป



Scheme 17

3.3.3 การสร้างวงวิวิธพันธ์ที่มีขนาดเล็ก 3-4 เหลี่ยม และ ปฏิกิริยาไฮโดรลิซิส

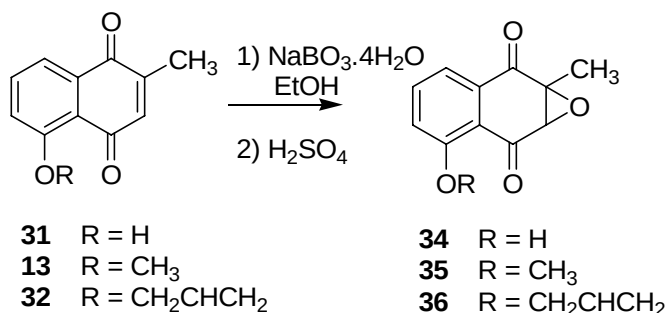
นำ plumbagin มาทำการสังเคราะห์ด้วยการเติมหมู่ป้องกัน (protecting group) ที่ hydroxyl group ตรงตำแหน่งที่ 5 ของ plumbagin เสียก่อน



Scheme 18 การเติมหมู่ป้องกันของพลัมบาเกิน

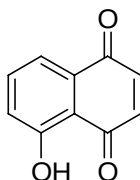
โดยหมู่ที่เลือกมาใช้ protect คือ methyl, allyl, acetyl การสังเคราะห์จะคล้ายกัน คือ เริ่มจากการนำ plumbagin มาทำปฏิกิริยากับเบสเสียก่อน แล้วจึงเติม protecting group ในการสังเคราะห์ methoxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone หรือ พลัมบาเกิน (**31**) จะเริ่มจากนำ พลัมบาเกิน มาทำปฏิกิริยากับ potassium carbonate ก่อนแล้วจึงเติม dimethyl sulphate¹⁰ จะได้สารหมายเลข **13** (57.69 %yield) หลังจากปฏิกิริยาเหมือนเดิมแต่เปลี่ยนจากการใช้ dimethyl sulphate เป็น allyl bromide แทนจะได้ 5-allyloxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**32**) (37.04 %yield) ส่วนการ protect ด้วยหมู่ acetyl นั้นจะใช้ pyridine กับ acetic anhydride พบว่าได้ 5-Acetyloxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone(**33**) 62.23 %yield

จากนั้นอนุพันธ์ของ plumbagin ที่เติมป้องกันต่างๆไปแล้วมาดัดแปลงโครงสร้างตรงคาร์บอนตำแหน่งที่ 2,3 ให้เป็นวง epoxide จากที่เคยมีการศึกษาสามารถเติมสารประกอบ epoxide ได้โดยใช้ H₂O₂ แต่ในงานวิจัยครั้งนี้จะใช้ sodium perborate เนื่องจากสามารถเตรียมได้ง่ายและควบคุมปฏิกิริยาได้ดี¹¹ พบว่าได้ผลผลิตตามต้องการและเปอร์เซ็นต์ผลผลิตจะค่อนข้างดีเมื่อเทียบกับการใช้ hydrogen peroxide¹²



Scheme 19 การเตรียมสารประกอบ epoxide

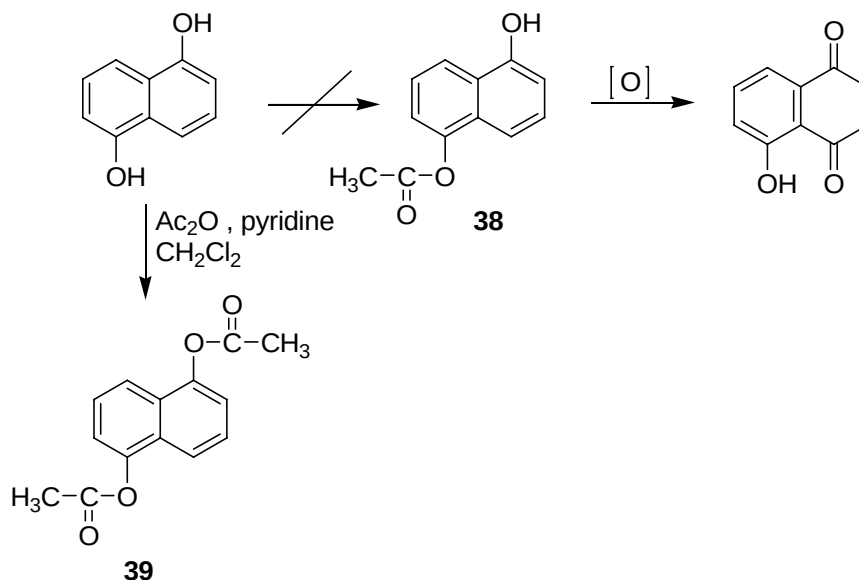
เมื่อทำการสังเคราะห์สารประกอบ epoxide อนุพันธ์ของ plumbagin ได้แล้ว ขั้นตอนต่อไปจึงทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ naphthoquinone ตัวอื่นด้วย จึงพยายามสังเคราะห์ 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone ขึ้น เพื่อนำมาเปรียบเทียบกับ plumbagin เนื่องจากโครงสร้างของสาร 2 ตัวนี้คล้ายกันมาก ต่างกันตรงหมู่ methyl ที่ตำแหน่งที่ 2 เท่านั้นเอง



37; 5-Hydroxy-1,4-naphthoquinone

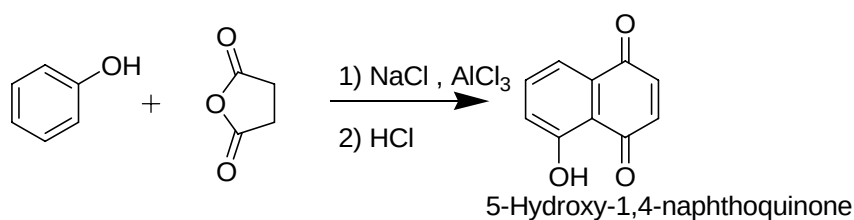
รูปที่ 1 5-Hydroxy-1,4-naphthoquinone

เริ่มจาก 1,5-dihydroxynaphthalene ทำการ protect หมู่ hydroxy หนึ่งหมู่ด้วย acetyl group จากนั้นทำการ oxidize สารหมายเลข **38** ด้วย fremy's salt จะได้ 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**37**) แต่จากสารพยายามสังเคราะห์ โดยใช้ acetic anhydride กับ pyridine พบว่าได้สาร **39** เพียงโมเลกุลเดียวเท่านั้น มีเปอร์เซ็นต์ผลผลิตเท่ากับ 65 %yield แต่ไม่พบสาร **38** ที่ต้องการ จึงทำให้ไม่ประสบความสำเร็จในการสังเคราะห์อนุพันธ์ 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone



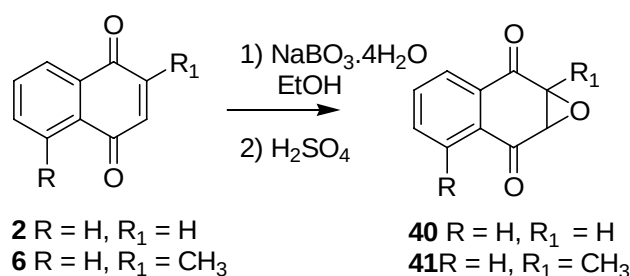
Scheme 20 การพยายามสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 1,4-naphthoquinone

ดังนั้นจึงเปลี่ยนวิธีการสังเคราะห์ใหม่ โดยอาศัยปฏิกิริยา Friedel-Crafts acylation¹³ ของ maleic anhydride กับ phenol และใช้ aluminium chloride และ sodium chloride เป็น reagent และเติมกรดลงไปที่ปฏิกิริยาได้เป็น 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**37**) แต่ปรากฏว่าปฏิกิริยาเกิดได้ไม่ดี จึงเปลี่ยนมาสนใจสาร naphthoquinone ตัวอื่นที่มีโครงสร้างคล้ายกับ plumbagin เช่นกัน



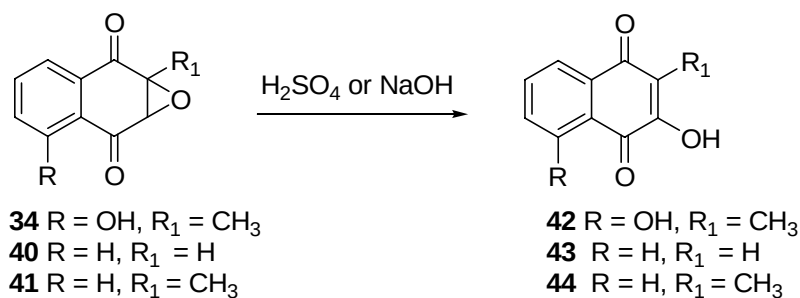
Scheme 21 การสังเคราะห์ 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone โดยปฏิกิริยา Friedel-Crafts acylation

สาร naphthoquinone ที่เลือกมาศึกษา คือ 1,4-naphthoquinone (**2**) และ 2-methyl-1,4-naphthoquinone (**6**) ซึ่งเป็นสารที่มีการสังเคราะห์ที่หาซื้อได้ในราคาไม่แพง และโครงสร้างของสารใกล้เคียงกับ plumbagin เนื่องจากโครงสร้างของสาร 2 โมเลกุลนี้ไม่มีหมู่ hydroxy จึงไม่ต้องเติม protecting group เหมือนกับ plumbagin เมื่อนำมาทำปฏิกิริยา epoxidation ปรากฏว่าปฏิกิริยาเกิดได้ดีมาก ได้เปอร์เซ็นต์ผลผลิตถึง 81.80 %yield สำหรับ 2,3-epoxy-1,4-naphthoquinone (**40**) และ 74.32 %yield สำหรับ 2,3-epoxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**41**)



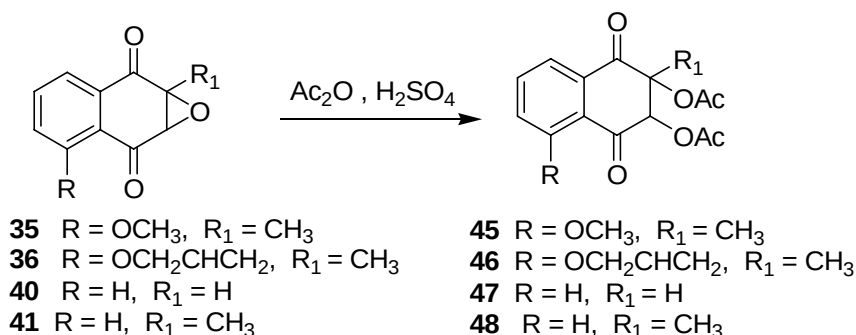
Scheme 22 ปฏิกิริยา epoxidation ของ naphthoquinones

เมื่อสังเคราะห์อนุพันธ์ของสาร naphthoquinone ที่เป็นวน epoxide ได้แล้วต่อมาก็คือ การเปิดวง¹² epoxideโดยใช้ปฏิกิริยาไฮโดรลิซิส ซึ่งทั่วไปเมื่อเปิดวงแล้วจะได้ hydroxy group เพียงหมู่เดียว



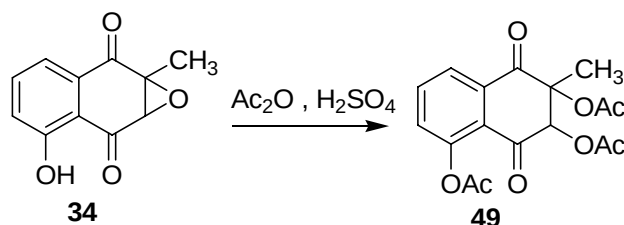
Scheme 23 ปฏิกิริยาไฮโดรลิซิสโดยให้กรด หรือ เบส

แต่เราต้องการให้ได้ hydroxy group 2 หมู่ จึงทำปฏิกิริยาโดยใช้ acetic anhydride กับ conc.H₂SO₄ เปิดผ่านปฏิกิริยา acetylation¹⁴ พบว่าได้เป็ดวง epoxide ได้เป็น diacetyloxy ในปริมาณ 55-85 %yield แผนภาพด้านล่าง



Scheme 24 ปฏิกิริยา acetylation ของ epoxide ในสารละลายกรด

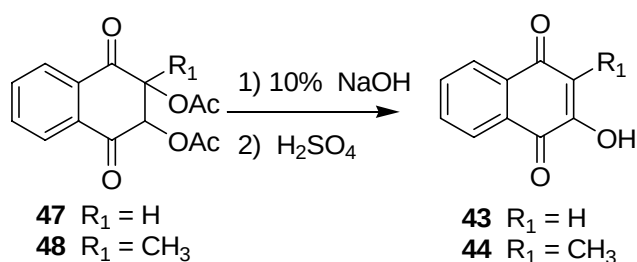
การทำปฏิกิริยา acylation ด้วย acetic anhydride มีว่องไวมาก เมื่อนำสาร **34** มาทำปฏิกิริยาเปิดวง epoxide โดยใช้ acetic anhydride กับ conc.H₂SO₄ พบว่าได้เป็นสาร **49** ซึ่งมีหมู่ acetyloxy 3 หมู่ โดยโครงสร้างของสาร **49** สามารถยืนยันได้โดยใช้เทคนิค NMR spectroscopy พบว่า ¹H-NMR พบ 9 โปรตอนของหมู่ -COCH₃ ที่ δ 2.13, 2.29, และ 2.39 ppm



Scheme 25 ปฏิกิริยา acylation ของ plumbagin epoxide

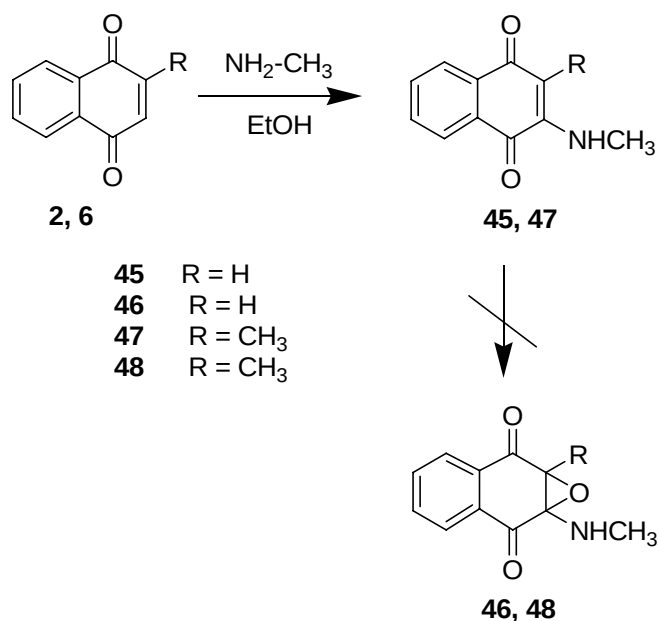
ขั้นต่อไปจะเป็นการ hydrolysis หมู่ diacetyloxy ให้เป็นหมู่ dihydroxy ด้วย 10% NaOH และ 1M H₂SO₄ ซึ่งจากที่เคยรายงานไว้¹⁴ พบว่าได้ สารประกอบ dihydroxy ในปริมาณ 70 %yield แต่เมื่อทำตามขั้นตอนที่รายงานไว้ โดยผ่านอากาศเข้าสู่สารละลายเบสของ epoxide ตรวจสอบโครงสร้างโดยใช้เทคนิค NMR และ IR พบว่า หมู่ acetate หลุดหายไป โดยไม่พบสัญญาณของหมู่ acetyl แต่พบสัญญาณของ 1 โปรตอน ที่ 6.37 ppm ของ สาร **43** ส่วนในกรณีของสาร **44** ไม่ปรากฏสัญญาณของโปรตอนประมาณ 6 ppm จึงแสดงว่าเหลือ hydroxy เพียงหมู่เดียวเท่านั้น

เหตุที่เป็นเช่นนี้น่าจะมาจากความเสถียรของโครงสร้างของสาร naphthoquinone ที่เหมาะสมอยู่ในรูปที่มีความเสถียรมากกว่า โดยมีเปอร์เซ็นต์ผลผลิตเป็น 75.48 %yield สำหรับ 3-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone และ 79.30 %yield สำหรับ 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone



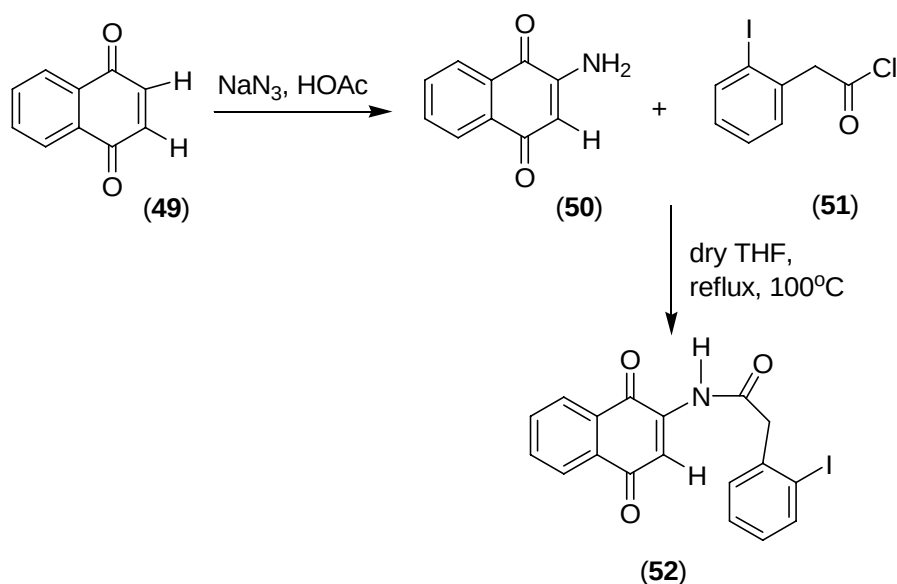
Scheme 26 ปฏิกิริยาไฮโดรลิซิสของ diacetoxy compounds

การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ Plumbagin เพื่อเติมหมู่ amine¹⁵ เข้าไปตรงตำแหน่งที่ 3 โดยเลือกใช้ methylamine เพราะเป็น amine ที่มีความกะกะน้อยสามารถเติมเข้าไปได้ง่าย แล้วนำมาเปรียบเทียบกับตัวที่ไม่ได้เติมว่าจะมีฤทธิ์ทางชีวภาพเพิ่มขึ้นหรือไม่ โดยเริ่มจาก นำเอา 1,4-naphthoquinone มาทำปฏิกิริยา amination เติมหมู่ amine เข้าไป แล้วนำมาทำให้เป็น epoxide แต่ปรากฏว่าด้วยอิทธิพลของอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวของไนโตรเจนซึ่งมีประจุเป็นลบเช่นเดียวกับ epoxide ทำให้ไปขัดขวางไม่สามารถทำให้เป็น epoxide ได้



Scheme 27 การเตรียมสารประกอบ epoxide ของ amine

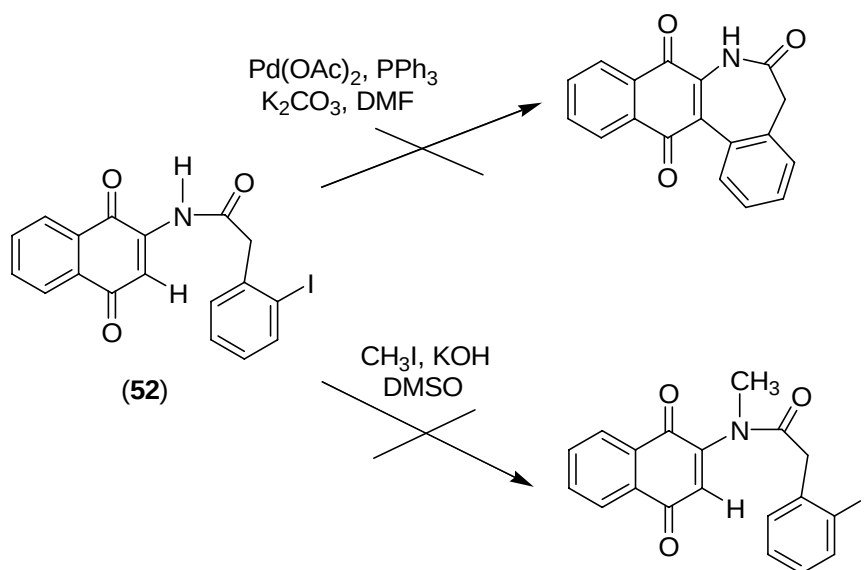
เตรียม 2-amino-1,4-naphthoquinone (50)¹⁹ เริ่มต้นจากการนำ 1,4-naphtho quinone (49) มาทำปฏิกิริยากับ NaN_3 ใน glacial acetic acid (HOAc) ให้สารประกอบ 2-amino-1,4-naphthoquinone (50) ในปริมาณ 50% yield (Scheme 28) จากนั้นนำสาร 50 reflux ใน THF แล้วค่อยๆเติม acid chloride (51) ลงไป ได้สาร amide (52) ในปริมาณ 25 % yield^{20,21}



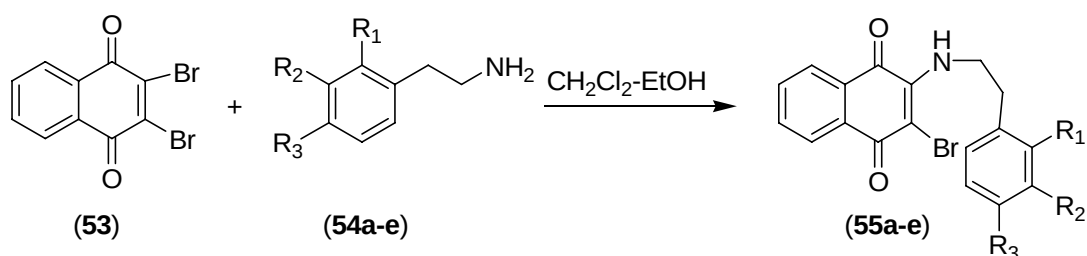
Scheme 28 การสังเคราะห์สารประกอบ amidesubstituted naphthoquinone (52)

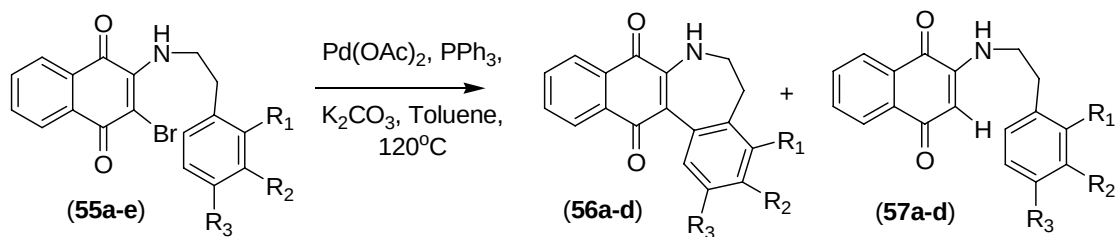
จากนั้นนำสาร 52 มาทำการปิดวงโดยผ่านปฏิกิริยา intramolecular cyclisation โดยใช้ปฏิกิริยา Heck coupling (Scheme 28) ซึ่งจากการตรวจสอบโครงสร้างด้วยเทคนิค $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy พบสัญญาณโปรตอนที่มี chemical shift 5.25 ppm เป็น 2 โปรตอน ของ $-\text{NH}_2$ และ 4 โปรตอนที่มีบริเวณ aromatic ring ของ 2-amino-1,4-naphthoquinone (49) ซึ่งแสดงว่าพันธะ amide แตกออก ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงทำการ protect หมู่ $-\text{NH}$ ของ amide ก่อนที่จะทำการปิดวงด้วย MeI และ KOH แต่อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลทาง $^1\text{H-NMR}$ ยืนยันว่า พันธะ amide แตกออกเช่นกัน ได้ amine ตั้งต้น (49)

จากการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่าภายใต้สภาวะเบสที่ใช้นั้นไม่เหมาะสมในการทำปฏิกิริยาการปิดวง จึงต้องหาทางเลี่ยงไม่ใช้สภาวะที่เป็นเบส เนื่องจาก amide ที่ได้ไม่เสถียรในสภาวะเบส รวมทั้งโมเลกุลของแนพโทควิโนนเองก็ไม่เสถียรในสภาวะเบส



เพื่อหลีกเลี่ยงการสร้างวง 7 เหลี่ยมโดยการปิดวงที่ภายในโมเลกุลประกอบด้วยพันธะ amide จึงหันมาสนใจโมเลกุลแนฟโทควิโนนที่ต่อกับวง 7 เหลี่ยมของ diazepine แทน โดยเตรียมสารตั้งต้นที่จะทำการปิดวงโดยนำ 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone (53) ซึ่งเตรียมจากการทำปฏิกิริยา bromination ของ naphthoquinone 49 จากนั้นนำ dibromonaphthoquinone (53) มาทำปฏิกิริยา nucleophilic substitutions โดยใช้ 1° amine (54a-e) เป็น nucleophiles เข้าทำปฏิกิริยากับสาร 53 ได้สารประกอบ 2-substituted amino-3-bromo-1,4-naphthoquinones (55a-e) จากนั้นทำการปิดวงผ่าน palladium-catalysed intramolecular cyclisation ในสภาวะต่างๆ ได้แก่ การให้ความร้อนโดยการรีฟลักซ์ การให้ความร้อนโดยทำปฏิกิริยาโดยใช้ seal tube และ การทำ irradiation โดยใช้ไมโครเวฟ ผลปรากฏว่าการปิดวงประสบความสำเร็จภายใต้การให้ความร้อนโดยทำปฏิกิริยาโดยใช้ seal tube เท่านั้นได้สารผสมของสารประกอบวงวิวิธพันธ์เจ็ดเหลี่ยมของแนฟโทควิโนน (56a-d) ในปริมาณที่ใช้การได้ และสารประกอบ (57a-d) (Scheme 29) ได้ผลผลิตดังแสดงในตารางที่ 1 แต่เมื่อใช้ amine 55e ไม่พบสารประกอบ 56e และ 57e ตามต้องการ โดยเมื่อตรวจสอบโครงสร้างด้วยเทคนิค $^1\text{H-NMR}$ spectrum พบเพียงสารตั้งต้นเท่านั้น



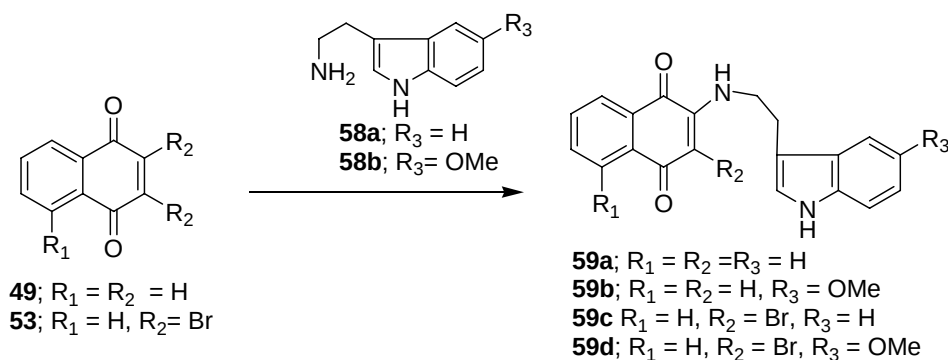


Scheme 29 การสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์เจ็ดเหลี่ยมของแนฟโทควิโนนโดยใช้ปฏิกิริยา intramolecular cyclisation

ตารางที่ 1 แสดงร้อยละผลผลิตของสารประกอบวงวิวิธพันธ์เจ็ดเหลี่ยมของแนฟโทควิโนน (56a-e) และสารประกอบ (57a-e)

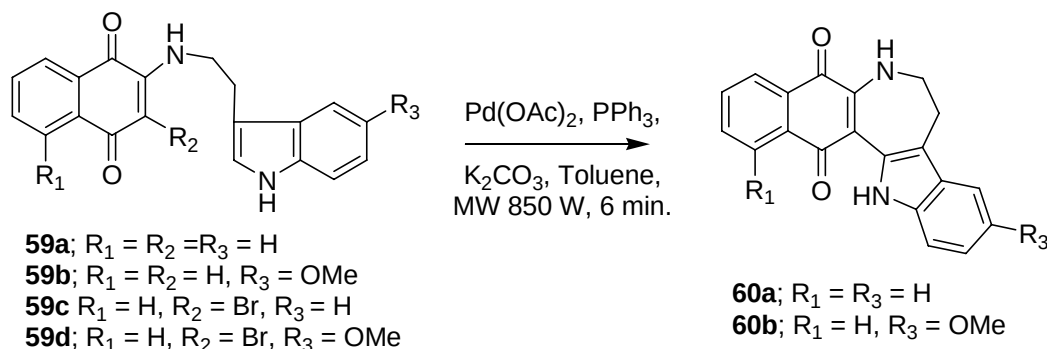
1° amine (55)	R_1	R_2	R_3	สาร 55 (% yield)	สาร 56 (% yield)	สาร 57 (% yield)
a	OCH_3	OCH_3	OCH_3	49	16	31
b	H	OCH_3	OCH_3	66	7.3	28
c	H	$-\text{OCH}_2\text{O}-$		75	5	26
d	H	OCH_2Ph	OCH_3	36	14	23
e	H	OCH_3	H	60	-	-

ในการทำนองเดียวกับข้างต้นแนฟโทควิโนน 49 และ 50 ทำปฏิกิริยา nucleophilic substitution กับนิวคลีโอไฟล์ tryptamine โดยใช้คลีนไมโครเวฟ ให้ 2-substituted amino-3-bromo-1,4-naphthoquinones (59a-d) ในเปอร์เซ็นต์ผลผลิตที่สูง โดยโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ได้ถูกยืนยันโดยเทคนิค mass spectrometry และ NMR spectrometry



Scheme 30 ปฏิกิริยา nucleophilic substitution ระหว่างอนุพันธ์ของ naphthoquinones กับอนุพันธ์ของ tryptamines

นำ 2-substituted amino-3-bromo-1,4-naphthoquinones (59a-d) ที่ได้มาทำปฏิกิริยาการปิดวง โดยผ่าน palladium-catalysed intramolecular cyclisation ในสภาวะต่างๆ ได้แก่ การให้ความร้อนโดยการรีฟลักซ์ การให้ความร้อนโดยทำปฏิกิริยาโดยใช้ seal tube และ การทำ irradiation โดยใช้ไมโครเวฟพบว่า การปิดวงโดยใช้คลื่นไมโครเวฟให้เปอร์เซ็นต์ผลผลิตสูงสุด และ ใช้เวลาน้อยที่สุด โดยเมื่อตรวจสอบโครงสร้างโดยใช้ $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy พบโปรตอนที่ตำแหน่งที่ C-2 ของวง indole หายไปซึ่งน่าจะเกิดการปิดวง และ ผลการตรวจสอบ mass spectrometry พบ molecular formula ตามที่คาดไว้



Scheme 31 การสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์เจ็ดเหลี่ยมของแนฟโทควิโนนโดยใช้ปฏิกิริยา intramolecular cyclisation โดยใช้คลื่นไมโครเวฟ

3.3.3 การทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของสารประกอบวงวิวิธพันธ์เจ็ดเหลี่ยมของแนฟโทควิโนน

เมื่อสังเคราะห์สารประกอบวงวิวิธพันธ์เจ็ดเหลี่ยมของแนฟโทควิโนนได้แล้วจึงนำมาทดสอบการออกฤทธิ์การยับยั้งเชื้อเชื้อรา ได้แก่ *Candida albicans* ATCC-90028 และ เชื้อแบคทีเรีย ได้แก่ *Bacillus subtilis* (ATCC-6633), *Staphylococcus aureus* (ATCC-25932), และ *Escherichia coli* (ATCC-10536) โดยใช้วิธี twofold serial dilution technique และ ใช้ dimethyl formamide (DMF) เป็นตัวทำละลายและเป็นตัวควบคุม

Compound	Minimum Inhibition Concentration ($\mu\text{g/mL}$)			
	<i>C. albicans</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>
55a	NT	NA	NT	64
55b	NT	NA	NT	NA
56a	NT	NA	NT	NA
56b	NT	NA	NT	NA
59a	128	128	NA	128
59b	128	64	NA	128
59c	128	128	NA	NA
59d	64	128	128	128
60a	128	128	NA	128
60b	128	128	NA	128

NT = Not Test

NA = Not active

4. สรุปผลการทดลอง

สารประกอบวงวิวิธพันธ์ของแนฟโทควิโนนได้ถูกสังเคราะห์ขึ้น โดยเริ่มจากสารประกอบแนฟโทควิโนนที่พบในธรรมชาติ แล้วเติมหมู่อะมิโนเข้าไปเพื่อใช้เป็นสารตั้งต้นสำหรับการปัดวง จากนั้นทำการปัดวงโดยใช้ปฏิกิริยา palladium catalysed intramolecular cyclisation พบว่าสามารถเตรียมสารประกอบวงวิวิธพันธ์ของแนฟโทควิโนนได้ในปริมาณปานกลาง ส่วนการทำปฏิกิริยา epoxidation ของสารประกอบแนฟโทควิโนน ให้สารประกอบ epoxide ได้ในปริมาณสูง อย่างไรก็ตามการเตรียมสารประกอบ epoxide ของแนฟโทควิโนนที่มีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนสูง เป็นหมู่แทนที่ไม่ประสบความสำเร็จ

การตรวจสอบฤทธิ์การยับยั้งเชื้อราและแบคทีเรียก่อโรคพบว่า มีฤทธิ์ค่อนข้างต่ำที่ความเข้มข้นสูงสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้ที่ $64\mu\text{g/mL}$

5. ข้อเสนอแนะสำหรับงานวิจัยในอนาคต

สารประกอบวงวิวิธพันธ์เจ็ดเหลี่ยมของแนฟโทควิโนนยังไม่มีการศึกษาสมบัติทางชีวภาพมาก่อนซึ่งคาดว่าน่าจะมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่ดี แต่ปัญหาของสารประกอบที่เตรียมได้นั้นคือไม่สามารถละลายได้ในอาหารเลี้ยงเชื้อขณะทดสอบฤทธิ์ สามารถสังเกตเห็นตะกอนของสารตกลงมาเพื่อเติมอาหารเลี้ยงเชื้อ จึงทำให้ผลที่ได้ค่อนข้างต่ำ ซึ่งตามความเป็นจริงแล้วน่าจะสูงกว่านี้ ดังนั้นแนวทางการวิจัยในอนาคตจึงควรพัฒนาความสามารถในการละลายของสารที่สังเคราะห์ได้โดยอาจเติมหมู่ที่ช่วยในการละลาย หรือ เปลี่ยนสารประกอบให้อยู่ในรูปของเกลือที่ละลายน้ำได้ นอกจากนี้อาจจะทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพอย่างอื่นของสารประกอบกลุ่มนี้ควบคู่ไปด้วย

6. วิธีการทดลอง

Preparation of 1,4-naphthoquinone (2)

To a solution of CrO_3 6 g (0.036 mol) in 80% aqueous Acetic acid (7.5 ml) at 0°C was added a solution of naphthalene 3.21 g (0.025 mol) in glacial acetic acid (30 ml) and stirred for 2-3 hours at $10 - 15^\circ\text{C}$ and allowed to warm to room temperature and further stirred for 3 days. The reaction mixture was turned to green then water (50 – 60 ml) was poured to the mixture and extracted with DCM (3 x 20 ml). The organic layer was washed with water, dried, and evaporated to give the dark solid. The solid was subjected to column chromatography (silica gel, 10:1 hexane: EtOAc) to give 1,4-naphthoquinone (1.21 g, 30.4 % yield) as a yellow crystal. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.99 (s, 2H), 7.74-7.80 (m, 2H), 8.07-8.12 (m, 2H).

Preparation of 2-methylnaphthalen-1-ol (5)

To a solution of 1-naphthol (**1**, $\text{R} = \text{H}$) (1 g, 0.459 mmol) in MeOH (13 ml) were added morpholine (0.73ml, 8.33 mmol) and 35% formaldehyde (0.23ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h and then evaporated under reduced pressure to give a yellow solid. The solid was used without further purification. Pd/C (0.3 g) and MeOH (12 ml) was added and then stirred under hydrogen for 24 h. The catalyst was filtered off and the solvent was removed under reduced pressure to give a crude residue. The residue was subjected to column chromatography (silica gel, 15:1 Hex : EtOAc) to give the 2-methylnaphthalene (**5**) in 67% yield; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (s, 3H, CH_3), 7.29 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.50 (d, 1H, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.85-7.91 (m, 1H), 8.27-8.31(m,1H)

Preparation of 2-methyl-1,4-naphthoquinone (vitamin K_3) (6)

To a solution of 2-methylnaphthalene (**5**) (0.99g, 6.27 mmol) in (3:1) MeOH : DMF (100ml) was added a solution of Fremy's salt (12.50g) in H_2O (52 ml) and 1M aq. NaOAc (8.79ml). The reaction mixture was extracted with Et_2O (3 x 20ml) and the organic layer was washed with brine (30 ml), dried with anhydrous Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure to give 2-methylnaphthoquinone (**6**) in 88% yield; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.19 (d, 3H, $J=1.5\text{ Hz}$), 6.83 (q, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.70-7.74 (m, 2H), 8.02-8.09 (m, 2H).

Preparation of 1-hydroxy-5-methoxynaphthalene (8)

The 1,5-dihydroxynaphthalene (**7**) (1 g, 6.24 mmol) was dissolved in 2.5 M NaOH (6.24 mmol) which had been previously deoxygenated by bubbling argon through it for 30 minutes. The solution was stirred under argon while dimethyl sulfate (3.24 mmol) was added dropwise. After the addition, the mixture was stirred for an additional 20 min, then extracted with ether. The ether extract was discarded and the aqueous layer was acidified with 5 M HCl. The precipitate was taken up in ether, and the ethereal extract was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and the ether was evaporated. The residue was subjected to column chromatography to give the yellow solid of **8** in 54% yield; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.99 (s, 3H), 6.84 (d, 2H, $J=7.5$ Hz), 7.30 (dd, 1H, $J=8.5, 7.5$), 7.39 (dd, 1H, $J=8.5, 7.5$), 7.74 (d, 1H, $J=8.5$), 7.84 (d, 1H, $J=8.5$).

Preparation of 5-methoxy-1,4-naphthoquinine (10**)**

To a solution of 1-hydroxy-5-methoxynaphthalene (**8**) (2.27g, 13 mmol) in (3:1) MeOH : DMF (208 ml) was added a solution of Fremy's salt (15g) in H_2O (52 ml) and 1M aq. NaOAc (21ml). The reaction mixture was extracted with Et_2O (3 x 20ml) and the organic layer was washed with brine (30 ml), dried with anhydrous Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure to give 5-methoxy-1,4-naphthoquinine (**10**) in 13 % yield; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.92 (s, 3H), 6.64 (q, $J=1.4$ Hz), 7.19 (dd, $J=9.0, 1.1$ Hz), 7.60 (dd, 1H, $J=9.0, 7.8$ Hz), 7.71 (dd, 1H, $J=7.8, 1.1$ Hz).

Synthesis of 5-methoxy-2-(morpholinomethyl)naphthalen-1-ol (11**)**

To a solution of 1-hydroxy-5-methoxynaphthalene (**8**) (80 mg, 0.459 mmol) in MeOH (0.9 ml) were added morpholine (0.459 mmol) and 35% formaldehyde (0.459 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h and then evaporated under reduced pressure to give a crude residue. The residue was passed through a quick column (silica gel, 15:1 Hex : EtOAc) to afford compound **11** in 80% yield; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.40 - 2.53 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.73 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 6.93 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 7.25 (dd, 1H, $J=8.5, 7.6$ Hz), 7.59 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J=8.5$ Hz).

Synthesis of 1-hydroxy-5-methoxy-2-methylnaphthalene (12**)**

A mixture of **11** (89 mg, 0.326 mmol), Pd/C (34 mg) and MeOH (0.8 ml) was stirred under hydrogen for 24 h. The catalyst was filtered off and the solvent was removed under reduced pressure to give a crude residue. The residue was subjected to column chromatography (silica gel, 15:1 Hex : EtOAc) to give the 1-hydroxy-5-methoxy-2-methylnaphthalene (**12**) in 67% yield; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.40 (s, 3H, CH_3), 4.00 (s, 3H, OMe), 6.77 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.23 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 7.37 (dd, 1H, $J=8.5, 7.6$ Hz), 7.69 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 7.77 (d, 1H, $J=8.5$ Hz).

Synthesis of 5-methoxy-2-methylnaphthoquinone (**13**)

To a solution of 1-hydroxy-5-methoxy-2-methylnaphthalene (**12**) (0.28g, 1.50 mmol) in (3:1) MeOH : DMF (24 ml) was added a solution of Fremy's salt (1.59g, 5.98 mmol) in H_2O (52 ml) and 1M aq. NaOAc (2.5ml). The reaction mixture was extracted with Et_2O (3 x 20ml) and the organic layer was washed with brine (30 ml), dried with anhydrous Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure to give 5-methoxy-2-methylnaphthoquinone (**13**) in 80% yield; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.06 (d, 1H, $J=1.4$ Hz), 3.90 (s, 3H), 6.66 (q, $J=1.4$ Hz), 7.21 (dd, $J=9.0, 1.1$ Hz), 7.58 (dd, 1H, $J=9.0, 7.8$ Hz), 7.68 (dd, 1H, $J=7.8, 1.1$ Hz).

Preparation of 5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinone (**16a**)

A mixture of NaCl (2.70 g, 0.046 mol) and AlCl_3 (12.00 g, 0.090 mol) was heated until melt at 170°C under the Argon atmosphere. Maleic anhydride (2.94 g, 0.030 mol) and 1,4-dimethoxybenzene 1.38 g (0.010 mol) was added to a solution mixture and stirred at $175\text{--}180^\circ\text{C}$ for 5 minutes. After cool down to room temperature, 10% HCl was then added and left to stir overnight. The reaction mixture was suction filtration and the filter was soxhlet using EtOAc. Then, EtOAc was evaporated to give 2,3-dichloronaphthazarin 0.25 g (13 % yield) as orange crystals. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.05 (s, 4H), 12.31 (s, 2H, OH)

Preparation of 2,3-dichloro-5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinone (**16b**)

A mixture of NaCl (2.70 g, 0.046 mol) and AlCl_3 (12.00 g, 0.090 mol) was heated until melt at 170°C under the Argon atmosphere. Maleic anhydride (1.38 g, 0.010 mol) and 1,4-dimethoxybenzene 5.00 g (0.030 mol) was added to a solution mixture and stirred at $175\text{--}180^\circ\text{C}$ for 5 minutes. After cool down to room temperature, 10% HCl was then added and left to stir overnight. The reaction mixture was suction filtration and the filter

was soxhlet using EtOAc. Then, EtOAc was evaporated to give 2,3-dichloronaphthazarin 1.80 g (70 % yield) as orange crystals. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.32 (s, 2H), 12.30 (s, 2H, OH)

Reaction of 2-methylnaphthoquinone (6) with methylamine in EtOH

A 33% ethanolic solution of methylamine (0.054 mL, 1.2 mmol) was added dropwise to a solution of **6** (50 mg, 0.25 mmol) at room temperature and the mixture was stirred for 24 h. The solvent was evaporated and 10% Na_2CO_3 and DCM were added to the residue. The organic layer was dried and evaporated. The residue was purified by preparative thin layer chromatography (silica gel, 1:1 Hex : EtOAc) to give a first fraction of 2-methyl-3-methylamino-1,4-naphthoquinone **17a** (31% yield) as a red solid. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.28 (s, 3H, CH_3), 3.24 (d, 3H, $J = 4.7$ Hz), 5.78-5.85 (br, 1H, NH), 7.52 (td, 1H, $J = 7.5, 1.3$ Hz), 7.68 (td, 1H, $J = 7.5, 1.3$ Hz), 7.98 (dd, 1H, $J = 7.5, 1.3$ Hz), 8.08 (dd, 1H, $J = 7.5, 1.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.9 (CH_3), 32.89 (NCH_3), 112.0, 125.9, 126.2, 130.3, 131.8, 133.5, 134.3, 147.0, 182.4.

Reaction of 2-methylnaphthoquinone (6) with methylamine and 37% formaldehyde in EtOH

Method A

A mixture of **6** (0.34g, 2 mmol), 33% Ethanolic solution of methylamine (8.0 ml, 64 mmol), and 37% formaldehyde (3.0 ml, 36 mmol) was stirred at room temperature for 24 hours. The solvent was evaporated and 10% Na_2CO_3 and DCM were added to the residue. The organic layer was dried and evaporated. The residue was purified by preparative thin layer chromatography (silica gel, 1:1 Hex: EtOAc) to give a first fraction of 2,3-dimethyl-1,4-naphthoquinone (**17**) (41% yield) as a yellow solid and the secondary fraction as **18** (12% yield) as a red solid.

Compound **18** was obtained as a yellow solid in 17.8% yield; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.51 (s, 3H, NCH_3), 3.38 (s, 3H, NCH_3), 3.76 (s, 2H, CH_2), 3.99 (s, 2H, CH_2), 7.55-8.20 (m, 4H)

Method B:

A mixture of **6** (0.21g, 1.22 mmol), 33% Ethanolic solution of methylamine (4.88ml, 39mmol), and 37% formaldehyde (1.83ml, 18mmol) was irradiated in microwave reactor at 850 W for 3 minutes. The solvent was evaporated and 10% Na₂CO₃ and DCM were added to the residue. The organic layer was dried and evaporated. The residue was purified by preparative thin layer chromatography (silica gel, 1:1 Hex: EtOAc) to give a first fraction of 2,3-dimethyl-1,4-naphthoquinone (**19**) (10 mg, 5% yield) as a yellow solid and the secondary fraction of 2-methyl-3-methylamino-1,4-naphthoquinone **17** (13% yield) as a red solid.

Compound **19**: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.18 (s, 6H, CH₃), 7.66-7.72 (m, 2H), 8.05-8.11 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 12.9 (CH₃), 126.25, 132.15, 133.32, 143.45, 184.94.

Reaction of 5-methoxy-2-methylnaphthoquinone (13) with methylamine in EtOH

A 40% ethanolic solution of methylamine (0.054 mL, 1.2 mmol) was added dropwise to a solution of **13** (50 mg, 0.25 mmol) at room temperature and the mixture was stirred for 24 h. The solvent was evaporated and 10% Na₂CO₃ and DCM were added to the residue. The organic layer was dried and evaporated. The residue was purified by preparative thin layer chromatography (silica gel, 1:1 Hex : EtOAc) to give compound **20** as a major product together with other unidentified products.

Compound **20** was obtained as a red solid in 21% yield; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.19 (s, 3H), 3.16 (d, 3H, J = 5.6 Hz), 3.92 (s, 3H), 7.07 (dd, 1H, J = 8.5, 1.0 Hz), 7.55 (dd, 1H, J = 8.4, 7.7 Hz), 7.71 (dd, 1H, J = 7.7, 1.0 Hz).

Synthesis of 2-methyl-3-(N-bromoacetyl,N-methylamino)-1,4-naphthoquinone (21)

A mixture of compound **20** (80 mg, 0.35 mmol) and anhydrous K₂CO₃ (87 mg, 0.88 mmol) in THF (15 mL) was added a solution bromoacetyl bromide (0.08 mL, 0.88 mmol). The reaction mixture was left to stir overnight. The solvent was evaporated to dryness under reduced pressure to give a dark residue. Dichloromethane (15 mL) was added and then extracted with water (3 x 15 mL). The organic extract was separated, dried and evaporated to give a dark residue. The residue was subjected to column chromatography (silica gel, 1:1 Hex : EtOAc) to give compound **21** as a yellow solid in 4% yield; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.14 (s, 3H), 3.26 (d, 3H, J = 5.6 Hz), 3.90 (s, 3H), 4.20

(s, 2H, CH₂), 7.05 (dd, 1H, J = 8.5, 1.0 Hz), 7.56 (dd, 1H, J = 8.4, 7.7 Hz), 7.74 (dd, 1H, J = 7.7, 1.0 Hz).

Diels-Alder Reactions

General Procedure

A mixture of naphthoquinone (1 eq.) and pyrrole (5 eq.) in toluene (2 ml) was refluxed in pressure tube for 3-4 days (monitored by TLC). The solvent was evaporated to dryness and water (15 ml) was added to the residue and the mixture was extracted with DCM (3 x 10 ml). The organic extract was dried and concentrated to give the crude solid. The solid was subject to column chromatography (silica gel, gradient Hexane: EtOAc) to give a Diels-Alder product.

Compound **22** was obtained as a red solid in 5% yield; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.31-6.38 (m, 2H), 6.98-7.00 (m, 2H), 7.72-7.80 (m, 2H), 8.07-8.14 (m, 2H), 10.90 (br.s, 1H, NH).

Compound **23** was obtained as a red solid in trace amount; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.05 (s, 3H, CH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 5.99-6.08 (m, 2H, H₂ and H₃), 6.52-6.54 (m, 1H, H₁), 6.64 (dd, J=3.9, 1.5 Hz, 1H, H₄), 7.21 (dd, J= 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J= 7.8 Hz), 7.67 (dd, J= 7.6, 1.3 Hz, 1H).

Compound **25** was obtained as a red solid in 4% yield; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.66 (s, 3H, CH₃), 3.36 (d, J= 16.23 Hz, 1H, CHH), 3.49 (d, J= 16.94 Hz, 1H, CHH), 6.00-6.05 (m, 2H, H₂ and H₃), 6.67-6.69 (m, 1H), 7.68-7.71 (m, 2H), 7.99-8.11 (m, 2H), 8.24 (br.s, 1H, NH).

2-chloro-5,8-dihydroxyl-3-phenylamino-1,4-naphthoquinone (26a)

To a solution of **16b** (0.20 g, 0.77 mmol) in EtOH (8 ml) was added aniline (0.14 ml, 1.55 mmol) and the reaction mixture was stirred for overnight. The solid was filtered and washed with water to give a red solid of **25a** (0.20 g, 82 % yield); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.09-7.40 (m, 7H), 7.84 (br.s, 1H, NH), 11.90 (s, 1H, OH), 12.86 (s, 1H, OH).

2-chloro-5,8-dihydroxyl-3-(*p*-methoxy)phenylamino-1,4-naphthoquinone (26b)

To a solution of **16b** (0.15 g, 0.58 mmol) in EtOH (2 ml) was added aniline (0.22 ml, 1.74 mmol) and the reaction mixture was stirred for overnight. The solid was filtered and washed with water to give a red solid of **26b** (0.17 g, 78 % yield); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.84 (s, 3H, OCH_3), 6.89 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.07 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.71 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz), 7.30 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz), 7.80 (br.s, 1H, NH), 11.90 (s, 1H, OH), 12.90 (s, 1H, OH).

Attempted synthesis of (27)

Method A:

A solution of compound **26b** (60 mg) in mesitylene (10 ml) was heated under reflux at 140°C for overnight. The solvent was evaporated and water (20 ml) was added and then extracted with DCM (3 x 15 ml). The DCM extracts were combined, dried, and evaporated to give a dark solid. The solid was subjected to column chromatography to give compound **27b** (20 mg, 42%) as a major product; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.85 (s, 3H, OCH_3), 6.24 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.46 (br.s, 1H, NH), 7.67 (dt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.77 (dt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 3.0, 1.2$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 3.0, 1.2$ Hz, 1H), 11.90 (s, 1H, OH), 12.94 (s, 1H, OH).

Method B:

To a solution of **26b** (80 mg) in mesitylene (10 ml) was slowly added a solution of AIBN (0.037 g, 0.23 mmol) and Bu_3SnH (0.2 ml, 0.45 mmol) in mesitylene (40 ml) and the reaction mixture was refluxed at 110°C for overnight. The solvent was evaporated and Et₂O (15 ml) and sat. KF (15 ml) was then added and stirred for 2-3 hours. The organic extract was dried and evaporated to give **27b** in 39 % yield and the starting material was also recovered in 12% yield.

Reaction of 2-chloro-5,8-dihydroxyl-3-phenylamino-1,4-naphtho- quinone (**25a**) with sodiumazide in DMF

Method A:

To a solution of **25a** (0.12 g, 0.38 mmol) in DMF (1.0 ml) was added a solution of NaN_3 (0.037 g, 0.57 mmol) in water (0.1 ml). The reaction mixture was refluxed at 80°C for 3 hours and allowed to warm to room temperature. The solid was filter off to give **28a** as a red solid (0.042 g, 38 % yield). The filtrate was added water (20 ml) and then

extracted with DCM (3 x 15 ml). The DCM layer was separated, dried, and evaporated to give a dark solid. The solid was subjected to column chromatography (silica gel, Hexane: EtOAc (4:1)) to give **29a** (0.025 g, 23 % yield).

Method B:

To a solution of **25a** (0.07 g, 0.22 mmol) in DMF (0.7 ml) was added a solution of NaN₃ (0.030 g, 0.46 mmol) in water (0.1 ml). The reaction mixture was irradiated in microwave reactor at 850 W for 4 minutes. Water (20 ml) was then added to the reaction mixture and the mixture was extracted with DCM (3 x 15 ml). The DCM layer was separated, dried, and evaporated to give a dark solid. The solid was subjected to column chromatography (silica gel, Hexane: EtOAc (4:1)) to give **28a** (0.025 g, 39%) and **29a** (0.025 g, 38 % yield).

Compound **28a**; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.50 (s, 2H), 8.11-8.12 (m, 2H), 8.52-8.53 (m, 2H), 12.95 (s, 2H, OH).

Compound **29a**; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.69 (br. s, 2H, NH₂), 6.56 (br. s, 1H, NH), 6.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 12.14 (s, 1H, OH), 12.51 (s, 1H, OH).

Reaction of 2-chloro-5,8-dihydroxy-3-(*p*-methoxy)phenylamino-1,4-naphthoquinone (25b**) with sodiumazide in DMF**

Method A:

To a solution of **25b** (0.10 g, 0.29 mmol) in DMF (0.7 ml) was added a solution of NaN₃ (0.029 g, 0.44 mmol) in water (0.1 ml). The reaction mixture was refluxed at 80 °C for 3 hours and allowed to warm to room temperature. The solid was filter off to give **28b** as a red solid (0.08 g, 86 % yield); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.08 (s, 1H, OCH₃), 7.46 (s, 2H), 7.70 (dd, *J* = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 12.92 (s, 1H, OH), 13.00 (s, 1H, OH)

Method B:

To a solution of **25b** (0.075 g, 0.22 mmol) in DMF (0.7 ml) was added a solution of NaN₃ (0.021 g, 0.33 mmol) in water (0.1 ml). The reaction mixture was irradiated in microwave reactor at 850 W for 4 minutes. Water (20 ml) was then added to the reaction mixture and the mixture was extracted with DCM (3 x 15 ml). The DCM layer

was separated, dried, and evaporated to give a dark solid. The solid was subjected to column chromatography (silica gel, Hexane: EtOAc (4:1)) to give **29b** (0.017 g, 24%); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.79 (s, 3H, CH_3), 4.51 (br.s, 2H, NH_2), 6.54 (br.s, 1H, NH), 6.77 (d, $J = 9.0$, 2H), 6.85 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.09 (d, $J = 9.6$, 1H), 7.13 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 12.20 (s, 1H, OH), 12.45 (s, 1H, OH).

Ethyl 2-(1,4-dihydro-5,8-dihydroxy-1,4-dioxo-2-(phenylamino)naphthalen-3-ylcarbamoyl)acetate (30a)

A mixture of **29a** (20 mg, 0.068 mmol) and diethyl malonate (1.0 ml) was heated at 130°C in pressure tube for 12 hours. The reaction mixture was subjected to column chromatography (silica gel, Hexane: EtOAc (4:1) to give **30a** (26 mg, 92 % yield). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.80 (s, 2H), 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.16-7.27 (m, 3H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 4H), 12.32 (s, 1H, OH), 12.95 (s, 1H, OH).

Ethyl 2-(2-(4-methoxyphenylamino)-1,4-dihydro-5,8-dihydroxy-1,4-dioxonaphthalen-3-ylcarbamoyl)acetate (30b)

A mixture of **29b** (17 mg, 0.052 mmol) and diethyl malonate (1.0 ml) was heated at 130°C in pressure tube for 12 hours. The reaction mixture was subjected to column chromatography (silica gel, Hexane: EtOAc (4:1) to give **30b** (10 mg, 44 % yield). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H) 7.06-7.14 (m, 3H), 7.15-7.36 (m, 5H), 7.58-7.63 (m, 4H), 12.35 (s, 1H, OH), 13.00 (s, 1H, OH).

Synthesis of 5-allyloxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (32)

A mixture of **31** (98 mg, 0.521 mmole) and potassium carbonate (0.215 g, 1.556 mmole) in acetone (5 mL) was stirred at room temperature under Argon atmosphere and a solution of allyl bromide (0.05 ml) in acetone (2 mL) was added to the reaction mixture. After stirred for overnight, the reaction mixture was filtered out. Water (10 mL) was then added and extracted with dichloromethane (3×10 ml) and washed with 5% NaOH (2×15 ml). The organic extracts were combined, dried and evaporated to give crude 5-allyloxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**32**) (78 mg). The crude was purified using column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate (4:1)) to give compound

23 (44 mg, 37.04 %yield) as orange needles; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.14 (s, 3H, 11-H), 4.73 (m, 2H, CH_2CHCH_2), 5.37 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 5.65 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 6.10 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 6.73 (d, 1H, $J=1.5$ Hz, 3-H), 7.26 (m, 1H, 6-H), 7.63 (t, 1H, $J=7.5$ Hz, 7-H), 7.59 (dd, 1H, $J=7.5, 0.9$ Hz, 8-H)

Synthesis of 5-acetyloxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (33)

To a solution of **31** (103 mg, 0.545 mmol) in dichloromethane (2 mL) was added pyridine (0.08 mL) and a solution mixture was stirred for 30 min. Acetic anhydride (0.09 mL) was added to a mixture and the reaction mixture was further stirred for 2 hrs. Water was added to the solution and then extracted with dichloromethane (3×10 mL) and washed with sat. NaHCO_3 (2×15 mL). The organic extracted was separated, dried and concentrated to give a crude of 5-acetyloxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**33**) (92 mg). The crude was purified using column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate (5:1)) to give compound **33** (78 mg, 62.23 %yield) as yellow needles; mp. 113-

115 $^\circ\text{C}$ (lit.¹⁶, mp. 116-117 $^\circ\text{C}$); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.19 (s, 3H, 11-H), 2.44

(s, 3H, COCH_3), 6.71 (d, 1H, $J=1.5$ Hz, 3-H), 7.36 (dd, 1H, $J=8.1, 0.9$ Hz, 6-H), 7.73 (t,

1H, $J=7.8$ Hz, 7-H), 8.07 (dd, 1H, $J=7.5, 0.9$ Hz, 8-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ

16.07 (C-11), 21.10 (COCH_3), 125.13 (C-6), 129.43 (C-8), 133.87 (C-10), 134.48 (C-3), 135.98 (C-9), 136.26 (C-7), 146.93 (C-2), 149.26 (C-5), 169.50 (COCH_3), 183.63 (C-4), 184.13 (C-1).

Synthesis of 2,3-epoxy-5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (34)

To a solution of **31** (50 mg, 0.266 mmol) in EtOH (12.50 mL) was added a solution of sodium perborate (125 mg, 0.812 mmol) in water (13.50 mL) and stirred at room temperature for 2 min. The solution was turned to green and then adjusted the pH to 5 using 1M H₂SO₄. The reaction mixture was further stirred for a few min. and then extracted with sat. NaCl (10 ml) and diethyl ether (3×10 ml). The organic layer was dried and concentrated to give a crude of 2,3-epoxy-5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**34**) (43 mg). The crude was purified using column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate (4:1)) to give compound **34** (44 mg, 37.04 %yield) as yellow needle (31 mg, 57.13 %yield); mp. 92-94 °C (lit.¹¹, mp. 95-96 °C); ¹H-NMR (300

MHz, CDCl₃) : δ 1.73 (s, 3H, 11-H), 3.82 (s, 1H, 3-H), 7.26 (dd, 1H, J=7.95, 1.5 Hz, 6-

H), 7.62 (m, 2H, 7- and 8-H), 11.18 (s, 1H, -OH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 14.61

(C-11), 61.26 (C-2), 61.36 (C-3), 114.43 (C-10), 119.82 (C-6), 124.19 (C-8), 132.19 (C-9), 137.18 (C-7), 161.42 (C-5), 190.81 (C-4), 196.66 (C-1).

Synthesis of 2,3-epoxy-5-methoxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (35)

Following to above procedure, compound **13** (50 mg, 0.245 mmol) was treated with sodium perborate to give compound **35** (29 mg, 54.72 %yield) as dark yellow needles;

mp. 97-99 °C, ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.71 (s, 3H, 11-H), 3.84 (s, 1H, 3-H),

3.96 (s, 3H, -OCH₃), 7.27 (d, 1H, J=8.4 Hz, 6-H), 7.61 (m, 2H, 7- and 8-H); ¹³C-NMR

(75 MHz, CDCl₃) : δ 14.42 (C-11), 56.46 (OCH₃), 61.47 (C-2), 61.53 (C-3), 117.58 (C-6), 119.48 (C-8), 120.42 (C-10), 134.27 (C-9), 135.03 (C-7), 158.84 (C-5), 191.24 (C-4), 192.97 (C-1).

Synthesis of 5-allyloxy-2,3-epoxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (36)

Following to above procedure, compound **32** (50 mg, 0.245 mmol) was treated with sodium perborate to give compound **36** (22 mg, 36.80 %yield) as orange needle; mp.

89-91°C, ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.72 (s, 3H, 11-H), 3.83 (s, 1H, 3-H), 4.68 (m,

2H, CH₂CHCH₂), 5.35 (dd, 1H, J=10.8, 1.2 Hz, CH₂CHCH₂), 5.54 (dd, 1H, J=17.1, 1.5 Hz, CH₂CHCH₂), 6.06 (m, 1H, CH₂CHCH₂), 7.26 (d, 1H, J=2.4 Hz, 6-H), 7.59 (m, 2H,

7- and 8-H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 14.45 (C-11), 61.51 (C-2), 61.57 (C-3),

69.83 (CH₂CHCH₂), 118.20 (CH₂CHCH₂), 119.00 (C-6), 119.62 (C-8), 121.13 (C-10), 131.89 (C-7), 134.27 (C-9), 134.81 (CH₂CHCH₂), 157.81 (C-5), 190.94 (C-4), 192.98

(C-1); dept 135-NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 14.46 (C-11), 61.57 (C-3), 69.83

(CH₂CHCH₂), 118.20 (CH₂CHCH₂), 119.00 (C-6), 119.62 (C-8), 131.88 (C-7), 134.82 (CH₂CHCH₂).

Attempted synthesis of 1,5-acetyloxynaphthalene (38)

Method A: A mixture of 1,5-hydroxynaphthalene (0.16 g, 0.001 mol), Iodine (0.025 g, 0.0001 mol) and acetic anhydride (1 mL) was refluxed at 65°C for 20 min. Water was

added and then extracted with dichloromethane (3×15 ml). The combined organic extract was washed with sat. NaHCO₃ (2×15 ml), dried and concentrated to give crude diacetyloxynaphthalene (**39**) (0.21 g). The crude was purified using column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate (4:1)) to give compound **39** (0.15 g, 61.5 %yield) as colorless crystals.

Method B: A mixture of 1,5-hydroxynaphthalene (0.16 g, 0.001 mol), pyridine (0.08 mL) in dichloromethane (2 ml) was stirred for 10 min. Acetic anhydride (0.09 mL) was added to the solution and further stirred for 10 min. Water was added and then extracted with dichloromethane (3×15 ml). The combined organic extract was washed with sat. NaHCO₃ (2×15 ml), dried and concentrated to give crude diacetyloxynaphthalene (**39**) (0.21 g). The crude was purified using column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate (4:1)) to give compound **39** (0.16 g, 65.5 %yield) as colorless crystals.

1,5-diacetyloxynaphthalene (**39**) mp. 172-174 °C, ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 2.47

(s, 6H, COCH₃), 7.28 (d, 2H, J=7.2 Hz, 2- and 6-H), 7.51 (t, 2H, J=7.8 Hz, 3- and 7-H), 7.79 (d, 2H, J=8.1 Hz, 4- and 8-H)

Synthesis of 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**37**)

A mixture of aluminium chloride (6.00 g, 0.045 mol) and sodium chloride (1.2 g, 0.02 mol) was refluxed at 180 °C. Maleic anhydride (0.5 g, 5.00 mmol) and phenol (0.5 ml, 5.00 mmol) was slowly added. The temperature was allowed to warm to 60 °C and then added 12N hydrochloric acid (15 mL). The reaction mixture was left stirring for 20 min. and the dark solid was filtered out. The solid was subjected to column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate(1:1)) to give 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**37**) (0.21 g, 24.14 % yield) as a yellow solid; mp. 152-153 °C (lit.¹⁷, mp. 155 °C); ¹H-NMR (300

MHz, CDCl₃) : δ 7.22 (d, 1H, 6-H), 7.45 (m, 2H, 7- and 8-H), 7.78 (dd, 2H, J=7.8,1.2

Hz, 2- and 3-H), 12.03 (s, 1H, OH).

Synthesis of 2,3-epoxy-1,4-naphthoquinone (40)

Following the procedure of compound **34**, compound **2** (1.00 mg, 6.323 mmol) was treated with sodium perborate to give compound **40** (0.90 mg, 81.80 %yield) as brown

needles; mp. 127-129°C, $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 4.03 (s, 2H, 2- and 3-H), 7.78

(m, 2H, 6- and 7-H), 8.06 (m, 2H, 5- and 8-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ 55.31

(C-2 and 3), 127.24 (C-5 and 8), 131.79 (C-9 and 10), 134.74 (C-6,7), 190.73 (C-1,4)

Synthesis of 2,3-epoxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (41)

Following the procedure of compound **34**, compound **6** (3.00 g, 0.0174 mol) was treated with sodium perborate to give compound **41** (2.43 g, 74.32 %yield); as yellow

needles; mp. 99-101°C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.74 (s, 3H, 11-H), 3.87 (s, 1H,

3-H), 7.76 (m, 2H, 6- and 7-H), 7.95 (m, 1H, 5-H), 8.02 (m, 1H, 8-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (300

MHz, CDCl_3) : δ 14.67 (C-11), 61.37 (C-2), 61.44 (C-3), 126.78 (C-5), 127.42 (C-8),

131.97 (C-10), 132.08 (C-9), 134.35 (C-6), 134.54 (C-7), 191.75 (C-4), 191.91 (C-1).

Synthesis of 3,5-dihydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (42)

2,3-Epoxy-5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**34**) (50 mg, 0.265 mmol) was added to 1 M H_2SO_4 (10 mL) and the reaction mixture was stirred for 10 min. Ice-water (15 mL) was poured into the reaction mixture and the precipitate was filter out to

give compound **42** (29 mg, 58 %yield) as pale yellow needles; mp. 167-169 °C, ^1H -

NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.11 (s, 3H, 11-H), 7.75 (m, 2H, 5- and 8-H), 8.13 (m, 2H,

6- and 7-H), ^{13}C -NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.69 (C-11), 120.55 (C-10), 126.14 (C-5),

126.75 (C-8), 129.43 (C-9), 132.92 (C-6), 134.84 (C-7), 153.17 (C-2), 181.19 (C-3), 185.05 (C-4), 185.81 (C-1); IR (NaCl) 3411 cm^{-1} (R-OH)

Synthesis of 2-hydroxy-1.4-naphthoquinone (43)

2,3-Acetyloxy-1.4-naphthoquinone (**40**) (0.10 g, 0.58 mmol) was added to 1M H_2SO_4 (10 mL) and the reaction mixture was stirred for 10 min. Ice-water (15 mL) was poured into the reaction mixture and the precipitate was filter out to give compound **43** (81 mg,

81 %yield), mp. 192-194 °C (lit.¹⁸, mp. 195-196 °C), ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ

6.37 (s, 1H, 3-H), 7.77 (m, 2H, 5- and 8-H), 8.09 (m, 2H, 6- and 7-H), ^{13}C -NMR (300

MHz, CDCl_3) : δ 110.72 (C-3), 126.52 (C-5), 126.73 (C-8), 127.32 (C-10), 133.16 (C-6),

134.27 (C-9), 135.30 (C-7), 156.34 (C-2), 181.95 (C-4), 184.97 (C-1); IR (NaCl) 3411 cm^{-1} (R-OH).

Synthesis of 2-hydroxy-3-methyl-1.4-naphthoquinone (44)

2,3-Acetyloxy-3-methyl-1.4-naphthoquinone (**41**) (0.10 g, 0.53 mmol) was added to 1M H_2SO_4 (10 mL) and the reaction mixture was stirred for 10 min. Ice-water (15 mL) was

poured into the reaction mixture and the precipitate was filter out to give compound **44**

(77 mg, 77 %yield); mp. 167-169 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.11 (s, 3H, 11-

H), 7.75 (m, 2H, 5- and 8-H), 8.13 (m, 2H, 6- and 7-H), $^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) :

δ 8.69 (C-11), 120.55 (C-10), 126.14 (C-5), 126.75 (C-8), 129.43 (C-9), 132.92 (C-6),

134.84 (C-7), 153.17 (C-2), 181.19 (C-3), 185.05 (C-4), 185.81 (C-1); IR (NaCl) 3411 cm^{-1} (R-OH)

Synthesis of 2,3,-acetyloxy-5-methoxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**45**)

2,3,-Epoxy-5-methoxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**35**) (40 mg, 0.183 mmol) was added to a mixture of acetic anhydride (0.50 mL) and conc. H_2SO_4 (0.02 mL) and stirred for 10 min. Cool water was added to give white precipitate. The precipitate was filtered out and washed with diethyl ether to give compound **45** (33 mg, 67.13 %yield)

as a yellow solid; mp. 137-139 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.49 (s, 3H, 11-H),

2.13 (s, 3H, COCH_3), 2.29 (s, 3H, COCH_3), 3.96 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 6.55 (s, 1H, 3-H), 7.32 (d, 1H, $J=8.1$ Hz, 6-H), 7.73 (t, 1H, $J=7.8$ Hz, 7-H), 7.84 (d, 1H, $J=7.2$ Hz, 8-H); $^{13}\text{C-}$

NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 19.26 (C-11), 20.63 (COCH_3), 20.88 (COCH_3), 56.48 (C-2),

56.58 (C-3), 77.09 (OCH_3), 118.18 (C-6), 120.88 (C-8), 122.07 (C-10), 133.98 (C-9), 135.50 (C-7), 158.92 (C-5), 169.64 ($\underline{\text{COCH}_3}$), 170.05 ($\underline{\text{COCH}_3}$), 187.81 (C-4), 191.89 (C-1)

Synthesis of 2,3-acetyloxy-5-allyloxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (46)

Following the above procedure, 2,3-epoxy-5-allyloxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**36**) (60 mg, 0.245 mmol) was reacted with acetic anhydride and conc. H_2SO_4 to give the target compound **46** (84 mg, 59.76 %yield) as a yellow solid; mp. 126-128 °C; $^1\text{H-NMR}$

(300 MHz, CDCl_3) : δ 1.52 (s, 3H, 11-H), 2.13 (s, 3H, COCH_3), 2.29 (s, 3H, COCH_3),

4.70 (m, 2H, CH_2CHCH_2), 5.34 (d, 1H, $J=10.5$ Hz, CH_2CHCH_2), 5.54 (d, 1H, $J=17.1, 1.5$ Hz, CH_2CHCH_2), 6.06 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 7.26 (d, 1H, $J=2, 4$ Hz, 6-H), 7.59 (m, 2H, 7- and 8-H).

Synthesis of 2,3-acetyloxy-1,4-naphthoquinone (47)

Following the above procedure, 2,3-epoxy-1,4-naphthoquinone (**40**) (56 mg, 0.275 mmol) was reacted with acetic anhydride and conc. H_2SO_4 to give the target compound **47** as a colourless solid (72 mg, 85.45 %yield); mp. 177-179 °C; $^1\text{H-NMR}$

(300 MHz, CDCl_3) : δ 2.29 (s, 6H, COCH_3), 5.98 (s, 2H, 2-, 3-H), 7.87 (m, 2H, 6-, 7-H), 8.16

(m, 2H, 5-, 8-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ 20.53 (COCH_3), 74.59 (C-2,3), 127.59 (C-

5,8), 133.47 (C-9,10), 135.38 (C-6,7), 169.67 (COCH_3), 188.46 (C-1,4).

Synthesis of 2,3-acetyloxy-2-methyl-[1,4]naphthoquinone (48)

Following the above procedure, 2,3-epoxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**41**) (0.2724 g, 1.449 mmol) was reacted with acetic anhydride and conc. H_2SO_4 to give the target compound **48** as pale yellow needles (0.27 g, 64.57 %yield); mp. 113-115 °C; $^1\text{H-NMR}$

(300 MHz, CDCl₃) : δ 1.50 (s, 3H, 11-H), 2.15 (s, 3H, COCH₃), 2.31 (s, 3H, COCH₃),

6.72 (s, 1H, 3-H), 7.83 (m, 2H, 5- and 8-H), 8.07 (m, 1H, 6-H), 8.23 (m, 1H, 7-H); ¹³C-

NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 19.75 (COCH₃), 20.56 (COCH₃), 20.88 (COCH₃), 76.23 (C-

3), 82.00 (C-2), 127.08 (C-10), 128.28 (C-8), 132.17 (C-10), 133.83 (C-9), 135.07 (C-7), 135.13 (C-7), 169.57 (COCH₃), 170.07 (COCH₃), 189.79 (C-4), 191.50 (C-1).

Synthesis of 2,3,5-triacetyloxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (49)

Following the above procedure, 2,3-epoxy-5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**34**) (50 mg, 0.25 mmol) was reacted with acetic anhydride and conc. H₂SO₄ to give compound **49** as light brown needles (40 mg, 54 %yield); mp. 156-158°C; ¹H-NMR (300

MHz, CDCl₃) : δ 1.49 (s, 3H, 11-H), 2.13 (s, 3H, COCH₃), 2.29 (s, 3H, COCH₃), 2.39

(s, 3H, COCH₃), 6.61 (s, 1H, 3-H), 7.46 (d, 1H, J=8.1 Hz, 6-H), 7.82 (t, 1H, J=7.8 Hz,

7-H), 8.19 (d, 1H, J=7.8 Hz, 8-H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 18.39 (C-11), 19.55

(COCH₃), 19.79 (COCH₃), 21.67 (COCH₃), 75.44 (C-3), 80.44 (C-2), 124.92 (C-10), 125.39 (C-8), 129.59 (C-6), 132.72 (C-9), 134.42 (C-7), 148.24 (C-5), 168.39 (COCH₃), 168.44 (COCH₃), 169.04 (COCH₃), 186.41 (C-4), 189.95 (C-1).

Deacetylation of 2,3-acetyloxy-1,4-naphthoquinone

2,3-Acetyloxy-1,4-naphthoquinone (**47**) (0.170 g, 0.616 mmol) was added to a solution of 10% NaOH (11.80 mL) with air bobble. The solution was stirred for 10 min. and then

acidified using 1M H₂SO₄ to give a red solid. The solid was filtered out, washed with water and dried in air to give 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**43**) (85 mg, 79 %yield); mp. 192-194 °C.

Deacetylation of 2,3-acetyloxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone

Following the above procedure, 2,3-acetyloxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (**48**) (0.1028 g, 0.398 mmole) was treated with 10% NaOH to give 2-hydroxy-3-methyl-1,4-naphthoquinone (**44**) (57 mg, 74.32 %yield) as a pale solid; mp. 167-169 °.

Synthesis of 3-methylamino-1,4-naphthoquinone (**45**)

To a solution of 1,4-naphthoquinone (**2**) (0.1 g, 0.633 mmol) was added a solution of 33% methylamine in ethyl alcohol (25 mL). The reaction mixture was irradiated in microwave oven for 4 min. (monitor using TLC) The reaction mixture was re-heated for another 4 min. and then the solvent was evaporated to give a red solid. The solid was recrystallized in EtOH to give red crystals of 3-methylamino-1,4-naphthoquinone (**45**) (90 mg g, 76 %yield) as pale yellow crystals; mp. 246-248 °C, ¹H-NMR (300 MHz,

CDCl₃) : δ 2.29 (s, 3H, 11-H), 3.24 (s, 3H, NHCH₃), 7.57 (m, 1H, 6-H), 7.69 (m, 1H, 7-H), 7.97 (d, 1H, J=1.2 Hz, 5-H), 8.00 (d, 1H, J=1.2 Hz, 8-H).

Synthesis of 2-methyl-3-methylamino-1,4-naphthoquinone (**47**)

To a solution of 2-methyl-1,4-naphthoquinone (**6**) (1.0 g, 5.79 mmol) was added a solution of 33% methylamine in ethyl alcohol (25 mL). The reaction mixture was irradiated in microwave oven for 4 min. (monitor using TLC) The reaction mixture was re-heated for another 4 min. and then the solvent was evaporated to give a red solid. The solid was recrystallized in EtOH to give red crystals of 2-methyl-3-methylamino-1,4-naphthoquinone (**47**) (1.01 g, 86 %yield); mp. 128-130°C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) :

δ 2.29 (s, 3H, 11-H), 3.24 (s, 3H, NHCH_3), 7.55 (m, 1H, 6-H), 7.69 (m, 1H, 7-H), 8.06 (m, 2H, 5- and 8-H)

Attempted epoxidation of methylamino-1,4-naphthoquinone (46 and 48)

To a solution of **45** or **47** (50 mg, 0.266 mmol) in EtOH (12.50 mL) was added a solution of sodium perborate (125 mg, 0.812 mmol) in water (13.50 mL) and stirred at room temperature for 2 min. The solution was turned to green and then adjusted the pH to 5 using 1M H_2SO_4 . The reaction mixture was further stirred for a few min. and then extracted with sat. NaCl (10 ml) and diethyl ether (3×10 ml). The organic layer was dried and concentrated to give crude mixture. The crude was subjected to column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate (4:1)), however, to give only the starting material.

General Procedure for the synthesis of 2-substituted amino-3-bromo-1,4-naphthoquinones (**55a-e**)

To a stirred solution of 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone (**53**) (0.5 g, 1.60 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) was added a solution of 1°amines (**54a-e**) (2.08 mmol) in ethanol (2 mL) and then the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 h. The solvent was evaporated to dryness and the crude solid was further purified using column chromatography (silica gel, 6:1 Hexane : EtOAc) to obtained the desired products.

Compound 55a ($\text{R}_1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}_2 = \text{OCH}_3$, $\text{R}_3 = \text{OCH}_3$) obtained as viscous solid (0.34 g, 49% yield); IR (CH_2Cl_2) : 3429 (NH), 1735 (C=O), 1638 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.93 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, C- CH_2), 3.83 (s, 3H, ArOCH_3), 3.86 (s, 3H, ArOCH_3), 3.93 (s, 3H, ArOCH_3), 4.05-4.13 (m, 2H, N- CH_2), 6.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-13), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-12), 7.60 (dt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H-6 or H-7), 7.69 (dt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H-7 or H-6), 7.99 (d, $J = 7.5$ Hz, H-8 or H-5), 8.13 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5 or H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\square$ 29.9, 45.5, 54.9, 59.8, 89.9, 106.4, 122.8, 123.5, 125.7,

125.9, 128.9, 131.2, 131.7, 133.7, 133.9, 141.2, 146.1, 150.9, 141.9, 175.4, 179.1; HR-ESIMS m/z: Calcd. for $C_{21}H_{21}BrNO_5$, 446.0603. Found, 446.0685 ($M+H$)⁺.

Compound 55b ($R_1 = H$, $R_2 = OCH_3$, $R_3 = OCH_3$) obtained as a red solid (0.61 g, 66% yield); m.p. 154-158°C; IR (CH_2Cl_2) : 3423 (NH), 1735 (C=O), 1679 (C=O) cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.93 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, C- CH_2), 3.85 (s, 3H, ArOCH₃), 3.88 (s, 3H, ArOCH₃), 4.13 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, N- CH_2), 6.75-6.83 (m, 3H, H-12, H-13, H-16), 7.62 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H, H-6 or H-7), 7.71 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H-7 or H-6), 8.00 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H, H-8, or H-5), 8.14 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H-5 or H-8); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 36.6, 46.4, 55.8, 55.9, 111.5, 112.1, 120.9, 126.8, 126.9, 129.8, 130.2x2C, 132.3, 132.4, 134.8, 146.6, 147.9, 149.2, 176.3, 179.9; HR-ESIMS m/z: Calcd. for $C_{20}H_{19}BrNO_4$, 416.0497. Found, 416.0574 ($M+H$)⁺.

Compound 55c ($R_1 = H$, R_2 , $R_3 = -OCH_2O-$) obtained as a red solid (0.19 g, 75% yield); m.p. 145-148°C; IR (CH_2Cl_2) : 3414 (NH), 1734 (C=O), 1608 (C=O) cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.82 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, C- CH_2), 4.00 (apparent q, $J = 6.8$ Hz, 2H, N- CH_2), 5.84 (s, 2H, OCH₂O), 5.97 (brs, 1H, N-H), 6.59-6.68 (m, 3H, H-12, H-13, H-16), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, H-6 or H-7), 7.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-7 or H-6), 7.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8 or H-5), 8.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5 or H-8); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 32.8, 45.4, 99.9, 107.5, 108.0, 120.9, 125.8, 126.0, 126.2, 130.3, 130.9, 131.3, 131.4, 131.7, 133.8, 146.5, 146.9, 175.4, 179.0; HR-ESIMS m/z: Calcd. for $C_{19}H_{15}BrNO_4$, 400.0184. Found, 400.0252 ($M+H$)⁺.

Compound 55d ($R_1 = H$, $R_2 = OCH_2Ph$, $R_3 = OCH_3$) obtained as viscous solid (0.51 g, 36% yield); IR (CH_2Cl_2) : 3427 (NH), 1734 (C=O), 1604 (C=O) cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, C- CH_2), 3.86 (s, 3H, ArOCH₃), 4.04 (dt, $J = 6.9, 6.6$ Hz, 1H, N- CH_2), 5.15 (s, 2H, O- CH_2), 6.06 (brs, 1H, NH), 6.77-6.83 (m, 3H, H-12, H-13, H-16), 7.24-7.44 (m, 5H, Ar-H), 7.62 (dt, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H, H-6 or H-7), 7.71 (dt, $J = 7.5, 1.5$ Hz, H-7 or H-6), 8.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8 or H-5), 8.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5 or H-8); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 36.5, 46.3, 56.1, 71.1, 112.2, 114.9, 121.6, 126.8, 127.0, 127.3(x 2C), 127.5, 127.8, 127.9, 128.5 (x2C), 130.1, 132.4, 134.8, 137.0, 146.6, 148.3, 148.7, 149.9, 176.4, 179.3; HR-ESIMS m/z: Calcd. for $C_{21}H_{21}BrNO_5$, 492.0810. Found, 492.0909 ($M+H$)⁺.

Compound 55e ($R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OCH}_3$, $R_3 = \text{H}$) obtained as a red solid (0.22 g, 60% yield); m.p. 137-139 °C; IR (CH_2Cl_2) : 3427 (NH), 1735 (C=O), 1682 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.89 (dd, $J = 7.2, 6.9$ Hz, 2H, C- CH_2), 3.72 (s, 3H, ArOCH_3), 4.07 (apparent q, $J = 6.9$ Hz, 2H, N- CH_2), 6.04 (brs, 1H, NH), 6.71-6.78 (m, 3H, H-12, H-14, H-16), 7.15-7.20 (m, 1H, H-13), 7.55 (dt, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H, H-7 or H-6), 7.64 (dt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H-6, or H-7), 7.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5 or H-8), 8.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8 or H-5); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 37.1, 46.2, 55.2, 112.2, 114.6, 121.2, 126.9, 127.0, 128.2, 129.9, 132.4, 134.5, 134.8, 139.3, 142.6, 146.5, 159.9, 176.4, 180.0.

General Procedure for the palladium catalysed cyclization

A mixture of 2-amino-3-bromo-1,4-naphthoquinone derivative (0.12 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.012 mmol), PPh_3 (0.024 mmol) and K_2CO_3 (0.35 mmol) in toluene (1.5 mL) in pressure tube under Ar was heated at 120 °C for 36 h. Water (20 mL) was added to the reaction mixture, and then the solution was extracted with EtOAc (2x10 mL). The organic layer was dried with anh. Na_2SO_4 , evaporated and purified by column chromatography (Silica gel; 6:1 Hexane: EtOAc) to give the desired product in fair yield.

Compound 56a ($R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = \text{OCH}_3$, $R_3 = \text{OCH}_3$) obtained as a viscous purple solid (7.7 mg, 18% yield); IR (CH_2Cl_2) : 3429 (NH), 1733 (C=O), 1635 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.12-3.14 (m, 2H, C- CH_2), 3.81-3.84 (m, 2H, N- CH_2), 3.87 (s, 3H, ArOCH_3), 3.89 (s, 3H, ArOCH_3), 3.94 (s, 3H, ArOCH_3), 6.57 (brs, 1H, N-H), 6.94 (s, 1H, H-13), 7.65 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H, H-6 or H-7), 7.77 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H, H-7 or H-6), 8.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-8 or H-5), 8.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-5 or H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 25.3, 51.9, 56.0, 60.9, 61.6, 112.4, 113.1, 125.9, 126.9, 128.2, 128., 130.2, 132.1, 133.9, 134.8, 141.7, 146.7, 149.6, 150.9, 182.2, 182.3; HR-ESIMS m/z : Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_5$, 366.1341. Found, 366.1415 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

compound 57a ($R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = \text{OCH}_3$, $R_3 = \text{OCH}_3$) obtained as orange solid (13.3 mg, 31% yield); m.p. 142-145 °C; IR (CH_2Cl_2) : 3388 (NH), 1735 (C=O), 1679 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.93 (dd, $J = 6.9, 6.6$ Hz, 2H, C- CH_2), 3.36 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, N- CHH), 3.40 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, N- CHH), 3.85 (s, 3H, ArOCH_3), 3.89 (s, 3H, ArOCH_3), 3.98 (s, 3H, ArOCH_3), 5.78 (s, 1H, H-3), 6.33 (brs, 1H, N-H), 6.63 (d, $J = 8.4$

Hz, 1H, H-12 or H-13), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-13 or H-12), 7.60 (dt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H-6 or H-7), 7.71 (dt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H-7 or H-6), 8.02 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H-8 or H-5), 8.09 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H-5 or H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 28.8, 43.7, 56.0, 60.8, 61.0, 100.7, 107.4, 123.9, 124.3, 126.1, 126.2, 130.6, 131.8, 133.7, 134.6, 142.3, 148.2, 141.9, 152.9, 181.8, 182.9; HR-ESIMS m/z : Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_5$, 368.1498. Found, 368.1579 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

compound 56b ($\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{OCH}_3$, $\text{R}_3 = \text{OCH}_3$) obtained as a viscous red-purple solid, (11.5 mg, 7.3% yield); IR (CH_2Cl_2) : 3426 (NH), 1734 (C=O); 1606 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.96-3.00 (m, 2H, C- CH_2), 3.83-3.87 (m, 2H, N- CH_2), 3.90 (s, 3H, ArOCH_3), 3.91 (s, 3H, ArOCH_3), 6.54 (brs, 1H, N-H), 6.61 (s, 1H, H-16), 7.15 (s, 1H, H-13), 7.63 (dt, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H, H-6 or H-7), 7.74 (dt, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H, H-7 or H-6), 8.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-8 or H-5), 8.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-5 or H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 34.9, 51.8, 55.9, 56.0, 110.9, 113.3, 116.3, 124.9, 125.9, 126.8, 130.2, 132.0, 133.9, 134.4, 134.7, 143.5, 146.7, 148.6, 182.3, 182.5; HR-ESIMS m/z : Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_4$, 336.1236. Found, 336.1301 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compound 57b ($\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{OCH}_3$, $\text{R}_3 = \text{OCH}_3$) obtained as an orange solid (36.8 mg, 28% yield); m.p. 140-142 $^\circ\text{C}$; IR (CH_2Cl_2) : 3427 (NH), 1733 (C=O), 1605 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.83 (dd, $J = 7.2, 6.9$ Hz, 2H, C- CH_2), 3.33 (apparent q, $J = 6.9$ Hz, 2H, N- CH_2), 3.77 (s, 3H, ArOCH_3), 3.78 (s, 3H, ArOCH_3), 5.68 (s, 1H, H-3), 5.91 (brs, 1H, N-H), 6.64-6.75 (m, 3H, H-12, H-13, H-16), 7.50 (dt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H-6 or H-7), 7.61 (dt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H-7 or H-6), 7.90 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H-8 or H-5), 7.96 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H-5 or H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 33.9, 13.7, 55.9 x 2C, 100.9, 111.8, 120.6, 126.1, 126.2, 130.3, 130.5, 131.9, 133.6, 134.7, 147.7, 148.0, 149.2, 181.7, 182.9; HR-ESIMS m/z : Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_4$, 338.1392. Found, 338.1456 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compound 56c ($\text{R}_1 = \text{H}$, R_2 , $\text{R}_3 = -\text{OCH}_2\text{O}-$) obtained as red purple solid (5 mg, 5% yield); m.p. 275-279 $^\circ\text{C}$; IR (CH_2Cl_2) : 3418 (NH), 1734 (C=O), 1606 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.94-2.98 (t, 2H, C- CH_2), 3.83-3.90 (m, 2H, N- CH_2), 5.99 (s, 2H, OCH_2O), 6.51 (brs, 1H, N-H), 6.62 (s, 1H, H-16), 7.05 (s, 1H, H-13), 7.65 (dt, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H, H-6 or H-7), 7.77 (dt, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H, H-7 or H-6), 8.08 (dd, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H, H-8 or H-5), 8.21 (dd, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H, H-5 or H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (75

MHz, CDCl₃) δ 33.8, 50.9, 100.1, 106.9, 107.4, 111.9, 112.5, 125.0, 125.9, 129.2, 131.1, 132.9, 133.8, 134.6, 142.4, 144.9, 146.3, 180.1, 181.3; HR-ESIMS m/z: Calcd. for C₁₉H₁₄NO₄, 320.0923. Found, 320.0984 (M+H)⁺.

Compound 57c (R₁= H, R₂, R₃= -OCH₂O-) obtained as an orange solid (27.5 mg, 26% yield); m.p. 150-153 °C; IR (CH₂Cl₂) : 3391 (NH), 1732 (C=O), 1609 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.78 (t, J= 7.0 Hz, 1H, C-CH₂), 3.30 (apparent q, J=7.0 Hz, 2H, N-CH₂), 5.66 (s, 1H, H-3), 5.82 (s, 2H, OCH₂O), 5.93 (brs, 1H, N-H), 6.55-6.59 (m, 2H, H-13 or H-16), 6.65 (d, J= 7.8 Hz, 1H, H-12), 7.49 (dt, J= 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-6 or H-7), 7.61 (dt, J= 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-7 or H-6), 7.89 (dd, J= 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-8 or H-5), 7.98 (dd, J=7.5, 1.2 Hz, 1H, H-5 or H-8); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 32.9, 42.7, 99.5, 99.9, 107.4, 108.0, 120.6, 125.1, 125.2, 129.4, 130.5, 130.9, 132.5, 133.7, 145.5, 146.7, 146.9, 180.7, 181.9; HR-ESIMS m/z: Calcd. for C₁₉H₁₅NO₄, 322.1079. Found, 322.1148 (M+H)⁺.

Compound 56d (R₁= H, R₂= OCH₂Ph, R₃= OCH₃) obtained as red purple solid (18 mg, 14% yield); m.p. 194-196 °C; IR (CH₂Cl₂) : 3429 (NH), 1735 (C=O), 1635 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.88-2.92 (m, 2H, C-CH₂), 3.79-3.82 (m, 2H, N-CH₂), 3.91 (s, 3H, ArOCH₃), 5.76 (s, 2H, OCH₂), 6.52 (brs, 1H, N-H), 6.62 (s, 1H, H-16), 7.17 (s, 1H, H-13), 7.30-7.34 (m, 5H, Ar-H), 7.63 (t, J= 7.5 Hz, 1H, H-6 or H-7), 7.75 (t, J= 7.5 Hz, 1H, H-7 or H-6), 8.06 (d, J=7.5 Hz, 1H, H-8 or H-5), 8.20 (d, J=7.5 Hz, 1H, H-5 or H-8); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 33.7, 50.7, 55.2, 70.0, 112.2, 112.6, 115.9, 124.5, 124.9, 125.8, 162.2(x2C), 126.8, 127.5(x2C), 129.2, 130.9, 132.9, 133.3, 133.7, 136.1, 142.5, 146.4, 146.8, 181.3, 181.4; HR-ESIMS m/z: Calcd. for C₂₆H₂₂NO₄, 412.1549. Found, 412.1634 (M+H)⁺.

Compound 57d (R₁= H, R₂= OCH₂Ph, R₃= OCH₃) obtained as red purple solid (30 mg, 23% yield); m.p. 136-138 °C; IR (CH₂Cl₂) : 3391 (NH), 1733 (C=O), 1609 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.85 (dd, J= 7.2, 6.9 Hz, 1H, C-CH₂), 3.34 (dt, J= 6.9, 6.6 Hz, 1H, N-CH₂), 3.87 (s, 3H, ArOCH₃), 5.14 (s, 2H, O-CH₂), 5.74 (s, 1H, H-3), 5.91 (brs, 1H, N-H), 6.74-6.78 (m, 2H, H-13 or H-16), 6.85 (d, J= 8.1 Hz, 1H, H-12), 7.25-7.28 (dt, J= 8.1, 1.2 Hz, 5H, Ar-H), 7.34 (dt, J= 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-6 or H-7), 7.71 (dt, J= 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-7 or H-6), 8.00 (d, J= 7.5 Hz, H-8 or H-5), 8.10 (s, J= 7.5 Hz, 1H,

H-5 or H-8); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 33.7, 43.6, 53.4, 71.2, 100.9, 112.2, 114.7, 121.4, 126.4, 126.2, 127.3 (x2C), 127.9, 128.5 (x2C), 130.2, 130.5, 132.0, 133.6, 134.8, 137.0, 147.7, 148.4, 148.8, 181.7, 182.9; HR-ESIMS m/z : Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}_4$, 414.1705. Found, 414.1787 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

General Procedure for the nucleophilic substitution of naphthoquinones (59a-d).

To a solution of naphthoquinones (1 equiv.) in DCM (1 mL) was added a solution of tryptamine (1.2 equiv.) in EtOH (3 mL) at room temperature under argon. The mixture was irradiated in microwave reactor at 850 W for 4 min. and then cooled. The mixture was concentrated in vacuo, and the residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane: EtOAc (4:1) to give the substituted amino- naphthoquinones in moderate to high yields.

2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamino-1,4-naphthoquinone (59a)

According to the general procedure; treatment of 1,4-naphthoquinone (50 mg, 0.32 mmol) in DCM (0.5 mL) with tryptamine (**58a**) (61 mg, 0.38 mmol) in EtOH (3 mL) gave **3a** as a red solid (40 mg, 40 %), mp 184-185 $^{\circ}\text{C}$; IR (CH_2Cl_2) ν_{max} : 1509, 1575, 1609, 1678, 3382, 3469 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3) δ 3.16 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.52 (q, $J=6.4$ Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 6.03 (br s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.15 (td, $J=0.8, 7.3$ Hz, 1H), 7.23 (td, $J=1.1, 7.7$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.60 (td, $J=1.0, 7.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.72 (td, $J=1.2, 7.5$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J=1.0, 7.6$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J=0.8, 7.6$ Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 24.2, 42.5, 100.9, 111.5, 112.7, 118.5, 119.7, 122.2, 122.5, 126.2, 126.3, 127.0, 130.5, 132.0, 133.7, 134.8, 136.5, 147.9, 181.0, 183.0; HRES-MS m/z calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$: 317.1285, found: 317.1251.

2-(5-methoxy-*H*-indol-3-yl)ethylamino-1,4-naphthoquinone (59b)

According to the general procedure; treatment of 1,4-naphthoquinone (50 mg, 0.316 mmol) in DCM (0.5 mL) with 5-methoxy-tryptamine (**58b**) (72 mg, 0.379 mmol) in EtOH (3 mL) gave **3b** (42 mg, 38 %), mp 158-160 $^{\circ}\text{C}$; IR (CH_2Cl_2) ν_{max} : 1509, 1575, 1609, 1678, 3381, 3469 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3) δ 3.12 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.50 (d, $J=6.4$ Hz, 2H) 3.86 (s, 3H), 5.81 (s, 1H), 6.05 (br s, 1H), 6.88 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.60 (td, $J=1.3, 7.5$ Hz, 1H), 7.72 (td, $J=1.3, 7.5$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J=1.1, 7.7$ Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.09 (dd, $J=1.0, 7.7$ Hz, 1H);

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 24.2, 42.5, 55.9, 100.3, 100.9, 111.8, 112.2, 112.7, 122.9, 126.2, 126.3, 127.4, 130.5, 131.6, 132.0, 133.7, 134.8, 147.9, 154.2, 181.8, 183.0.; HRES-MS m/z calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$: 347.1390, found: 347.1383

2-bromo-3-(1*H*-indol-3-yl)ethylamino-1,4-naphthoquinone (**59c**)

According to the general procedure; treatment of 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone (120 mg, 0.380 mmol) in DCM (1 mL) with tryptamine (**58a**) (73 mg, 0.456 mmol) in EtOH (4 mL) gave **3c** (135 mg, 89 %), mp 155-156 °C; IR (CH_2Cl_2) ν_{max} : 1515, 1574, 1680, 3333, 3469 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3) δ 3.15 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 4.22 (q, $J=6.5$ Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.14 (td, $J=1.1, 7.4$ Hz, 1H), 7.20 (td, $J=1.1, 7.5$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.58 (td, $J=1.2, 7.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.68 (td, $J=1.2, 7.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H). ^{13}C -NMR (DMSO) δ 23.8, 45.4, 109.8, 111.4, 111.8, 118.9, 121.5, 123.7, 126.1, 126.4, 127.0, 127.9, 130.4, 132.1, 133.0, 135.2, 136.7, 148.3, 175.6, 180.3; HRES-MS m/z calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_2$: 395.0390, found: 395.0428.

2-bromo-3-(5-methoxy-*H*-indol-3-yl)ethylamino-1,4-naphthoquinone (**59d**)

According to the general procedure; treatment of 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone (50 mg, 0.158 mmol) in DCM (0.5 mL) with 5-methoxy-tryptamine (**58b**) (36 mg, 0.190 mmol) in EtOH (3 mL) gave **59d** (50 mg, 75 %), mp 155-156 °C; IR (CH_2Cl_2) ν_{max} : 1556, 1572, 1602, 1680, 3336, 3470 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3) δ 3.12 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.21 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 6.17 (br s, 1H), 6.86 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=2.3, 11.0$ Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.60 (td, $J=1.3, 7.5$ Hz, 1H), 7.70 (td, $J=1.4, 7.5$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J=1.1, 7.6$ Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H), 8.13 (dd, $J=1.1, 7.6$ Hz, 1H). ^{13}C -NMR (DMSO) δ 27.2, 45.2, 55.7, 100.5, 110.7, 110.8, 111.7, 112.4, 124.2, 126.4, 126.8, 127.8, 130.2, 131.9, 132.2, 132.7, 135.0, 148.1, 153.5, 175.5, 180.2; HRES-MS m/z calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_3$: 425.0495, found: 425.0561.

General Procedure for Palladium Cyclisation.

A mixture of substituted aminonaphthoquinone (**59a-d**) (1 equiv), palladium acetate ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) (0.10 equiv), triphenylphosphine ($\text{P}(\text{Ph})_3$) (0.2 equiv), and K_2CO_3 (3 equiv) in dry DMF (4 mL) was irradiate in the modified domestic microwave reactor at 850W for

6 minutes under an Ar atmosphere. After cooling, the DMF was evaporated, and then EtOAc (15 mL) was added and washed with water several times. The EtOAc layer was washed with brine, dried, evaporated and subjected to flash column chromatography (silica gel, 4:1 Hexane:EtOAc)

1,5,6,7,8,14b-hexahydro-naphtho[2,3-*d*]-azepino[4,5-*b*]indole-9,14-dione (60a)

According the general procedure, treatment of **59c** (46 mg, 0.12 mmol), Pd(OAc)₂ (3 mg, 0.012 mmol), P(Ph)₃ (7 mg, 0.024 mmol) and K₂CO₃ (48 mg, 0.35 mmol) in DMF (4.0 ml) gave **60a** (35 mg, 94%) as a blue solid, mp 218-219 °C; IR (CH₂Cl₂) $\nu_{\max}$: 1519, 1566, 1599, 1630, 1668, 3347 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.16 (t, *J*=4.5 Hz, 2H), 3.65 (q, *J*=4.5 Hz, 2H), 7.00 (td, *J*=1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.10 (td, *J*=1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.50 (td, *J*=1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.62 (td, *J*=1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*=1.0, 7.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J*=1.0, 7.5 Hz, 1H), 11.46 (br s, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 26.4, 44.1, 105.0, 110.1, 114.4, 116.6, 118.2, 121.5, 125.0, 125.7, 126.2, 128.7, 128.8, 131.4, 133.1, 133.9, 134.5, 143.6, 180.1, 183.6; HRES-MS *m/z* calcd for [M+H]⁺ C₂₀H₁₅N₂O₃: 315.1128, found: 315.1032

13-Methoxy-1,5,6,7,8,14b-hexahydro-naphtho[2,3-*d*]-azepino[4,5-*b*]indole-9,14-dione (60b)

According the general procedure, treatment of **59d** (50 mg, 0.12 mmol), Pd(OAc)₂ (3 mg, 0.012 mmol), P(Ph)₃ (7 mg, 0.024 mmol) and K₂CO₃ (48 mg, 0.35 mmol) in DMF (4.0 ml) gave **60b** (20 mg, 49%) as a blue solid, mp 233-235 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.27 (t, *J*=4.5 Hz, 2H), 3.78 (q, *J*=4.8 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 7.09 (td, *J*=0.9, 7.4 Hz, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.38 (br s, 1H), 7.41 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.68 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*=1.0, 7.7 Hz, 1H), 11.56 (s, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 27.3, 45.1, 56.5, 104.7, 111.1, 114.5, 116.1, 117.5, 119.1, 119.5, 122.2, 127.2, 129.6, 135.2, 136.1, 136.6, 145.9, 159.7, 179.4, 183.9; HRES-MS *m/z* calcd for [M+H]⁺ C₂₁H₁₇N₂O₃: 345.1234, found: 345.1213

เอกสารอ้างอิง

- (1) Bhat, S. V.; Nagasampagi, B. A.; Meenakshi, S. *The Chemistry of Natural Products*; Narosa: New Delhi, 2005.

- (2) Hiudlicky, M. *Oxidations in Organic Chemistry*; ACS Monograph Washington, DC, 1990, and references therein.
- (3) Mohrle, H.; Folttmann, H. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1988**, 321, 259.
- (4) Bell, K. H.; Folttmann, H. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1988**, 321, 167.
- (5) Salmon-Chemin, L.; Buisine, E.; Yardley, V.; Kohler, S.; Debreu, M.-A.; Landry, V.; Sergheraert, C.; Croft, S. L.; Krauth-Siegel, L.; Davioud-Charvet, E. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 548.
- (6) Ohta, S.; Hinata, Y.; Yanashita, M.; Kawasaki, I.; Junda, Y.; Herie, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 1730.
- (7) Kapadia, N. S.; Isarani, S. A.; Shah, M. B. *Pharm. Bio.* **2005**, 43, 551.
- (8) Brimble, M. A.; McEwan, J. F. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 4069.
- (9) Nakazumi, K.; Kondo, K.; Kitao, T. *Synthesis*, **1982**, 878.
- (10) Alvarenga, E-S. De; Mann, J. *J. Braz. Chem. Soc.*, **1999**, 10(2), 107.
- (11) Ogihara, K.; Yamashiro, R.; Higa, M.; Yogi, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45 (3), 437.
- (12) <http://chemicaland21.com/industrialchem/inorganic/SODIUM%20PERBORATE%20TETRAHYDRATE.htm>
- (13) Van der Kooy, F. 2007 ,University of Pretoria etd, p. 57.
- (14) Graden, J. F.; Thomson, R. H *J. Chem. Soc.* **1957**, 2483.
- (15) Luisa, K-S.; Elisabeth, D-C. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 548.
- (16) Tobinaga, S.; Takeya, T.; Kajiyama, M.; Nakamura, C., *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47 (2), 209.
- (17) <http://en.wikipedia.org/wiki/Juglone>
- (18) <http://en.wikipedia.org/wiki/Lawsone>
- (19) Parker, K. A.; Sworin, M. E. *J. Org. Chem.* **1981**, 46(16), 3218-3223.
- (20) Lien, J. -C.; Huang, L. -J., Wang. J. -P.; Teng, C. -M.; Lee, K. -H.; Kuo, S. -C. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, 5(12). 2111-2120.
- (21) Bakare, O. Ashendel, C. L.; Peng, H.; Zalkow, L. H.; Burgess, E. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 165-3170.

Output จากโครงการวิจัยที่ได้รับทุนจาก สกว.

1. ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ
Phutdhawong, W. S.; Ruensamran, W.; Phutdhawong, W.;
Taechowisan, T. Synthesis of 1,5,6,7,8,14b-hexahydro-naphtho[2,3-
d]-azepino[4,5-b]indole-9,14-diones and their inhibitory effects on
pro-inflammatory cytokines, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* submitted.
2. การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์
มีการสร้างนักวิจัยจากนักศึกษาระดับปริญญาโทและปริญญาตรีโดย
นักศึกษามาเป็นผู้ช่วยวิจัย ได้เรียนรู้ และ พัฒนาเทคนิคในการวิจัย
3. การเสนอผลงานในที่ประชุมวิชาการระดับนานาชาติ จำนวน 2 เรื่อง ได้แก่
Ruensamran, W.; Sengpracha, W. Microwave-assisted synthesis and
antimicrobial activity of Heterocyclic naphthoquinones, PACCON
2009, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand
Eaksinitkun, G.; Sengpracha, W. Synthesis and antibacterial activity
of N-heterocyclic Naphthoquinone, PACCON 2009, Naresuan
University, Phitsanulok, Thailand