สำนักหอสมุดกลาง พระจอมเกล้าลาดกระบัง

การสังเคราะห์อะมิโนสเตียรอยด์โดยใช้เทคนิควัฏภาคของแข็ง

T 049267

นางสาวบัวชุม อุดมทรัพย์

สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

เลขหมู่.....
เลขทะเบียน 49267
วัน, เดือน, ปี 18 ก.พ. 2547

.b.....
.i.....

โครงงานพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์

สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

ปีการศึกษา 2545

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Synthesis of Amino Steroid on Solid Phase

Miss Buachum Udomsap

A Special Project Submitted in Partial Fulfillment of the Requirement for

the Degree of Bachelor of Science

Department of Chemistry

Faculty of Science

King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang

Academic Year 2002

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

หัวข้อโครงงานพิเศษ	การสังเคราะห์อะมิโนสเตียรอยด์โดยใช้เทคนิควัฏภาคของแข็ง
	(Synthesis of Amino Steroid on Solid Phase)
นักศึกษา	นางสาวบัวชุม อุดมทรัพย์
ภาควิชา	เคมี
สาขาวิชา	เคมีอุตสาหกรรม
ปีการศึกษา	2545
อาจารย์ที่ปรึกษา	ดร.พัชนี เจริญยิ่ง
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ดร.บดินทร์ ชิตกุล

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง อนุมัติให้โครงงานพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต

คณะกรรมการตรวจสอบ	ลายมือชื่อ
ประธานกรรมการ ดร.ภัทธาวุธ มนต์วิเศษ	.....
กรรมการ ดร.สุภารัตน์ รักชลธี	.....
กรรมการ ดร.พัชนี เจริญยิ่ง	.....
กรรมการ ดร.บดินทร์ ชิตกุล	.....

.....

(รศ.ดร.สมศักดิ์ วรมงคลชัย)

หัวหน้าภาควิชาเคมี

ลิขสิทธิ์ของภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์
สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

หัวข้อโครงงานพิเศษ การสังเคราะห์อะมิโนสเตียรอยด์โดยใช้เทคนิควัฏภาคของแข็ง
นักศึกษา นางสาวบัวชุม อุดมทรัพย์
ภาควิชา เคมี
สาขาวิชา เคมีอุตสาหกรรม
ปีการศึกษา 2545
อาจารย์ที่ปรึกษา ดร.พัชนี เจริญยิ่ง
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ดร.บดินทร์ ชิตกุล

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาการสังเคราะห์อะมิโนสเตียรอยด์โดยใช้เทคนิควัฏภาคของแข็ง ซึ่งเป็นเทคนิคที่ใช้ในการสังเคราะห์สารที่มีความเป็นขั้วสูง โดยทั่วไปเทคนิคนี้มีองค์ประกอบที่สำคัญในการสังเคราะห์ 4 ส่วน ได้แก่

1. เรซิน ซึ่งใช้เป็นตัวค้ำจุน (Support)
2. แวงค์ ลิงค์เกอร์ (Wang Linker) ซึ่งใช้เป็นตัวเชื่อม (Linker)
3. สารตั้งต้น (Template)
4. สารที่เข้าทำปฏิกิริยา (Reagent)

ในการทำปฏิกิริยาขั้นแรก นำเรซินมาเชื่อมต่อกับแวงค์ ลิงค์เกอร์ ต่อมาทำปฏิกิริยาเชื่อมต่อกับนอร์-สเปอร์มิดีนและกรดลิโธโคลิกตามลำดับ ซึ่งทดสอบการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้นินไฮดริน ขั้นตอนสุดท้ายเป็นการตัดเอาส่วนตัวค้ำจุนออกจากสารผลิตภัณฑ์ได้สารผลิตภัณฑ์คิดเป็น 45 เปอร์เซ็นต์ ทำการตรวจสอบโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ที่ได้โดยใช้เทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ สเปกโตรสโคปี พบว่า สเปกตรัมของสารผลิตภัณฑ์ที่ได้มีสเปกตรัมของตัวทำละลายปะปนอยู่มากสามารถยืนยันโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ได้โดย พบว่า (1H, t, H-3), 3.8 ppm, (2H, t, H-23), 2.5 ppm, (2H, t, H-22), 2.2 ppm, (3H, d, H-21), 1.1 ppm, (3H, s, H-18), 1.0 ppm, (3H, s, H-19), 0.8 ppm และ Chemical shift ช่วงที่ 1.2-2.0 ppm จะเป็นโปรตอนของหมู่เมทิลลีนของนอร์-สเปอร์มิดีนและกรดลิโธโคลิกปะปนกันอยู่

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Special Project Title	Synthesis of Amino Steroid on Solid Phase
Student	Miss Buachum Udomsap
Department	Chemistry
Program	Industrial Chemistry
Academic Year	2002
Special Project Advisor	Dr. Patchanee Charoenying
Special Project Co-advisor	Dr. Bordin Chitkul

Abstract

In this research, method for synthesis amino steroid by solid phase technique was studied. This technique has been considered as an excellent method for producing the high polar compounds. It is known that the constitution method of synthesizing these compounds generally divides into 4 parts:

1. Resin as support
2. Wang linker as linker
3. Template
4. Reagent

For our study, the first step of reaction was begun with the connection of resin and Wang linker, followed by the reaction of Nor-spermidine and Lithocholic acids. Ninhydrin was also used for the analysis of each reaction. In the last step, the product was cleaved from resin to give the expected product of 45 %. The structure of the product was determined by ^{1}H-NMR spectroscopy and the spectrum showed the contamination between the expected product and solvent. To confirm the structure of expected product, ^{1}H-NMR data showed the signals of starting material at (1H, t, H-3), 3.8 ppm, (2H, t, H-23), 2.5 ppm, (2H, t, H-22), 2.2 ppm, (3H, d, H-21), 1.1 ppm, (3H, s, H-18), 1.0 ppm, (3H, s, H-19), 0.8 ppm and methylene protons of Nor-spermidine and Lithocholic acids appearing in the region at 1.2-2.0 ppm

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ดร.พัชนี เจริญยิ่ง และ ดร.บดินทร์ ชิตกุล เป็นอย่างสูงที่ให้คำปรึกษา ช่วยแก้ปัญหา เอาใจใส่ดูแล และให้ความช่วยเหลือในการทำโครงงานพิเศษนี้มาโดยตลอด

ขอขอบพระคุณอาจารย์คณะกรรมการตรวจสอบโครงงานพิเศษ ดร. สุภารัตน์ รักชลธี, ดร. ชลลดา ฤตวิรุฬห์ และ ดร. ภัทธาวุธ มนต์วิเศษ ที่ช่วยกรุณาตรวจทานแก้ไขโครงงานพิเศษฉบับนี้ให้ถูกต้องสมบูรณ์ยิ่งขึ้น และเจ้าหน้าที่ภาควิชาเคมีทุกท่านที่คอยช่วยเหลือให้การทำโครงงานพิเศษนี้ดำเนินไปด้วยดี

สุดท้ายขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้คำปรึกษาที่ดีและให้กำลังใจตลอดมา ขอบคุณเพื่อน ๆ ทุกคนที่คอยช่วยเหลือตลอดการทำโครงงานพิเศษ

นางสาวบัวชุม อุดมทรัพย์

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ข
กิตติกรรมประกาศ	ค
สารบัญ	ง
สารบัญรูป	ฉ
อักษรย่อ	ช
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของโครงงานวิจัย	1
1.2 วัตถุประสงค์	2
1.3 ขอบเขตของงานวิจัย	3
1.4 ผลที่คาดว่าจะได้รับ	3
บทที่ 2 ทฤษฎีและหลักการ	4
2.1 บทนำ	4
2.2 เทคนิควัฏภาคของแข็ง	4
2.2.1 ตัวค้ำจุน	5
2.2.2 ตัวเชื่อมในการสังเคราะห์	8
2.2.3 เทคนิคในการสังเคราะห์โดย เทคนิควัฏภาคของแข็ง	11
2.3 การสังเคราะห์อะมิโนสเตียรอยด์โดยเทคนิค วัฏภาคของแข็ง	13
2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	16
บทที่ 3 การดำเนินงานวิจัย	18
3.1 สารเคมี	18

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
3.2 อุปกรณ์และเครื่องมือ	19
3.3 แผนการดำเนินงาน	
- ตอนที่ 1 การสังเคราะห์แวงค์ ลิงค์เกอร์	19
- ตอนที่ 2 การสังเคราะห์อะมิโนสเตียรอยด์ โดยใช้เทคนิควัฏภาคของแข็ง	22
บทที่ 4 ผลการทดลองและอภิปรายผล	29
4.1 การสังเคราะห์ตัวเชื่อม	29
4.2 การสังเคราะห์อะมิโนสเตียรอยด์โดย ใช้เทคนิควัฏภาคของแข็ง	34
บทที่ 5 สรุปผลการทดลอง	40
5.1 สรุปผลการทดลอง	40
5.2 ข้อเสนอแนะ	40
เอกสารอ้างอิง	41

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญรูป

รูปที่		หน้า
2.1	การสังเคราะห์สารโดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง	4
2.2	โครงสร้างของพอลิสไตรีนที่ไม่ผ่านการเชื่อมโยง และผ่านการเชื่อมโยง	7
2.3	ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยฮาโลเจนเพื่อให้ตัวค้ำจุนมีหมู่ฟังก์ชั่นที่ว่องไวในการทำปฏิกิริยาเชื่อมต่อกับตัวเชื่อมโยง	8
2.4	ลักษณะของตัวค้ำจุนที่ใช้ในการสังเคราะห์	8
2.5	ชนิดของตัวเชื่อมโยง	9
2.6	โครงสร้างของ Merrifield Resin	9
2.7	โครงสร้างของ Wang Linker	10
2.8	โครงสร้างของ Sasrin Linker	10
2.9	โครงสร้างของ HAL Linker	11
2.10	โครงสร้างของ PAL Linker	11
2.11	การติดตั้งอุปกรณ์ที่ใช้ในการสังเคราะห์สารโดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง	12
2.12	ลักษณะการเข้าทำปฏิกิริยาแบบ Pre- Loading	15
2.13	ลักษณะการเข้าทำปฏิกิริยาแบบ Direct Loading	15
2.14	ลักษณะการเข้าทำปฏิกิริยาของสารโดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง	16
4.1	^{1}H-NMR สเปกตรัมของสาร (14)	30
4.2	^{1}H-NMR สเปกตรัมของสาร (15)	32
4.3	^{1}H-NMR สเปกตรัมของสาร (16)	33
4.4	^{1}H-NMR สเปกตรัมของสาร (26)	37
4.5	^{1}H-NMR สเปกตรัมของสาร (3)	38
4.6	^{1}H-NMR สเปกตรัมของสาร (23)	38

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

อักษรย่อ

Boc	tert-butyloxycarbonyl
Bpoc	*2*-(p-biphenyl)-*2*-propyloxycarbonyl
DCC	*N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide
DCM	dichloromethane
DCP	*1,2*-dichloropropane
DIC	*N,N'*-diisopropyl-carbodiimide
DMF	*N,N'*-dimethylformamide
Et	ethyl
Fmoc	*9*-fluorenylmethyloxycarbonyl
FAB	fast atom bombardment mass spectroscopy
HAL	hypersensitive acid linker
HOBt	*N*-hydroxybenzotriazole
Me	methyl
MBHA	*2'*-nitrobenzhydrylamine
NMR	nuclear magnetic resonance
s	singlet
d	doublet
t	triplet
q	quatet
m	multiplet
Ph	phenyl
Pyr.	pyridine
PAL	peptide amide linker
PEG	poly(ethylene glycol)
PS	polystyrene
PTFE	polytetrafluoroethylene
SASRIN	superacid sensitive resin
TFA	trifluoroacetic acid

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

TFMSA	trifluoromethanesulfonic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography

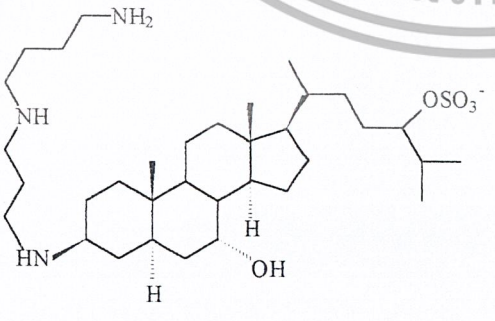
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 1
บทนำ

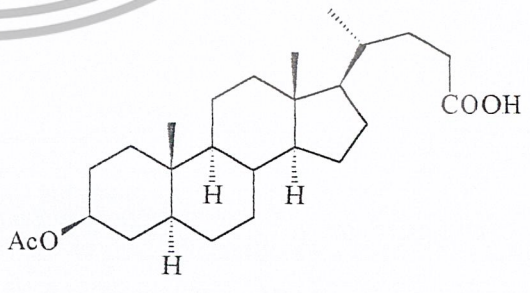
1.1 ความสำคัญและที่มาของโครงงานวิจัย

จากการวิจัยที่ผ่านมา[1] ได้มีการค้นพบว่าในน้ำมันตับปลาฉลามที่สกัดได้มาจากเนื้อเยื่อของปลาฉลามขนาดเล็กพันธุ์สควอลัส (Dogfish shark squalus) ประกอบด้วยสารที่มีฤทธิ์คล้ายยาปฏิชีวนะตามธรรมชาติ ตัวหนึ่ง คือ สควอลามีน (Squalamine)[1] (1) ซึ่งเป็นสารประเภท Sterol-spermidine ที่เกาะเชื่อมโยงกันในตับของปลาฉลามและสามารถสกัดรวมกับน้ำมันตับปลาฉลามได้ มีสมบัติคล้ายยาปฏิชีวนะซึ่งสามารถต่อต้านแบคทีเรียหลายชนิด เช่น Gram-positive, Gram-negative และเชื้อราบางชนิด ประโยชน์ของสารที่มีขอบเขตอย่างกว้างขวางในการต่อต้านเชื้อรานี้จะเป็นประโยชน์อย่างมากต่อการรักษาโรคที่เกี่ยวกับภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น เอดส์และมะเร็ง

สูตรโครงสร้างทางเคมีของ Squalamine คือ 3β-N-1-{N[3-(4-aminobutyl)]-1,3-diaminopropane}-7α,24ζ-dihydroxy-5α-cholestane 24-sulfate (1) ซึ่งตรวจสอบได้จาก Fast atom bombardment mass spectroscopic (FAB-MS) และ ^{1}H และ ^{13}C NMR Squalamine (1) มีลักษณะเป็น Cationic steroid เกิดจากปฏิกิริยาควบแน่นระหว่าง 3β-acetoxy-5-cholenic acid (2) ซึ่งเป็น Steroidal bile acid ชนิดหนึ่งกับ Spermidine ได้เป็นสารประกอบ Polyaminosterol sulfate ซึ่งมีฤทธิ์เป็นยา จะเห็นได้ว่า จากสูตรโครงสร้างของ Squalamine มีทั้งหมู่ซัลเฟตและหมู่อะมิโนอยู่ในโครงสร้างเดียวกันซึ่งทำการสังเคราะห์ในวัฏภาคสารละลายเกิดขึ้นได้ยากเนื่องจากมีความเป็นขั้วสูงจึงทำให้ผลิตภัณฑ์แยกออกจากตัวทำละลายได้ยากและใช้เวลานานในการทำปฏิกิริยา



(1)

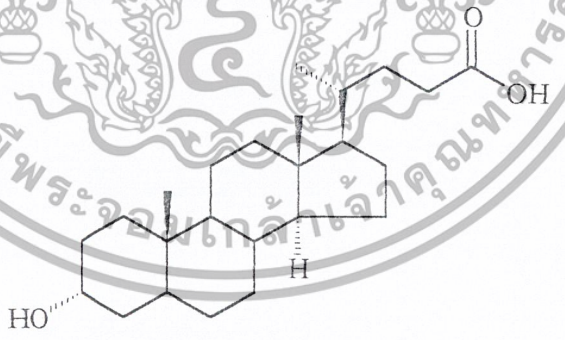


(2)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ต่อมาได้มีการวิจัย[2,3] Squalamine (1) โดยให้ความสำคัญกับประสิทธิภาพในการต้านมะเร็งระยะต่าง ๆ ของสาร squalamine (1) จากการทดลองในกระต่ายพบว่า squalamine (1) สามารถช่วยยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งในทวารหนัก โดยยับยั้งการเกิดเส้นเลือดใหม่ๆ ซึ่งจำเป็นอย่างยิ่งสำหรับการเจริญเติบโตของมะเร็ง และจากการทดลองในหนูพบว่า squalamine (1) สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งในสมองและช่วยให้ชีวิตของสัตว์ทดลองยืนยาวยิ่งขึ้นโดยที่ squalamine (1) ออกฤทธิ์ควบคุมการทำงานของเซลล์ที่ทำหน้าที่สร้างเส้นเลือดฝอยและมีการศึกษาเกี่ยวกับ squalamine (1) และมะเร็งสมองต่อไปเพื่อพัฒนาให้สามารถนำมาใช้ได้กับมนุษย์ในอนาคตเนื่องจาก squalamine (1) มีประโยชน์มากมายจึงได้มีงานวิจัยที่ทำการสังเคราะห์ squalamine[4] (1) ขึ้นมาใช้เพื่อเป็นการทดแทน squalamine (1) ที่ได้จากการสกัดจากเนื้อเยื่อของปลาฉลาม ซึ่งเป็นกรรมวิธีที่ยุ่งยากและยังเป็นการทำลายทรัพยากรธรรมชาติด้วย

ในงานวิจัยครั้งนี้เป็นการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ squalamine โดยการนำเทคนิคการสังเคราะห์ทางเคมีอินทรีย์บนวัฏภาคของแข็งซึ่งเป็นเทคนิคที่สามารถแยกตัวทำละลายออกจากผลิตภัณฑ์ที่ต้องการได้ง่ายกว่าวัฏภาคสารละลาย หรืออาจกล่าวได้ว่า ผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้จะมีความบริสุทธิ์สูงขึ้น อะมิโนสเตียรอยด์ที่สนใจทำการสังเคราะห์ขึ้นจาก steroidal bile acid ในที่นี้ใช้ Lithocholic acid (3) ทำปฏิกิริยากับพอลิเอมีน ซึ่งอะมิโนสเตียรอยด์ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นมาจะทำการตรวจสอบโดยเทคนิคสเปกโทรสโคปี (spectroscopy)



(3)

1.2 วัตถุประสงค์

1. เพื่อเป็นการนำเสนอเทคนิควัฏภาคของแข็งในการสังเคราะห์ทางเคมีอินทรีย์
2. เพื่อศึกษาถึงวิธีการสังเคราะห์อะมิโนสเตียรอยด์โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

1.3 ขอบเขตของงานวิจัย

1. เตรียมตัวเชื่อมโยง (Linker) ได้แก่ แวงค์ ลิงค์เกอร์ (Wang Linker)
2. ทำการสังเคราะห์อะมิโนสเตียรอยด์โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง

1.4 ผลที่คาดว่าจะได้รับ

1. สามารถเตรียมตัวเชื่อมโยง (Linker) ที่ใช้ในการสังเคราะห์ทางเคมีอินทรีย์โดยเทคนิควัฏภาคของแข็งได้
2. สามารถเตรียมอะมิโนสเตียรอยด์โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

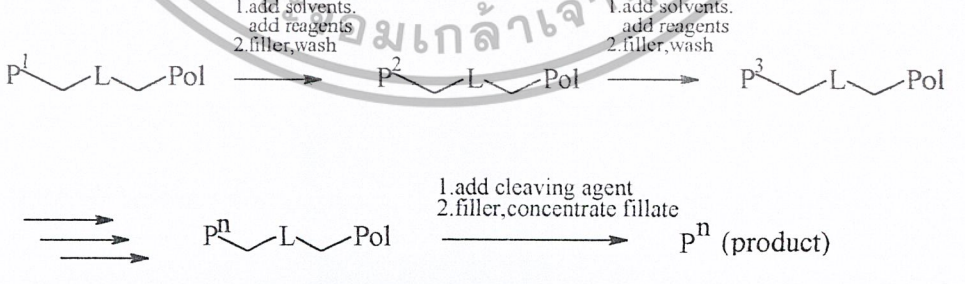
บทที่ 2
ทฤษฎีและหลักการ

2.1 บทนำ

สควอลามีนเป็นยาปฏิชีวนะตามธรรมชาติที่สกัดได้จากเนื้อเยื่อในท้องของปลาฉลาม และต่อมาได้มีการค้นพบว่า สควอลามีนมีประโยชน์ในการต่อต้านแบคทีเรียและเชื้อราซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งได้ ด้วยเหตุนี้จึงได้มีการสังเคราะห์สควอลามีนขึ้น โดยทำการสังเคราะห์ในวัฏภาคสารละลาย ซึ่งสารผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้มีความเป็นขั้วสูงทำให้การแยกสารผลิตภัณฑ์ออกจากตัวทำละลายทำได้ยาก ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีความบริสุทธิ์ต่ำ ในงานวิจัยครั้งนี้จึงทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสควอลามีนขึ้นจากเทคนิควัฏภาคของแข็งเพื่อศึกษาเทคนิครวมถึงกลไกในการสังเคราะห์และการแยกสารผลิตภัณฑ์ออกจากตัวทำละลาย

2.2 เทคนิควัฏภาคของแข็ง (Solid phase)[5]

การสังเคราะห์สารเคมีอินทรีย์โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง หมายถึง การสังเคราะห์สารโดยมีตัวกลางในการสังเคราะห์ (Linker) เป็นตัวเชื่อมต่อกับสารที่เข้าทำปฏิกิริยา (Reagent) และตัวค้ำจุน (Support) ซึ่งสามารถทำให้กลไกในการแยกออกจากตัวเชื่อมของสารตั้งต้นและตัวทำละลายง่ายขึ้นหรืออาจกล่าวได้ว่า การสังเคราะห์สารเคมีอินทรีย์โดยใช้เทคนิควัฏภาคของแข็งทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีความบริสุทธิ์มากขึ้นและได้ผลิตภัณฑ์ปริมาณมากขึ้นในเวลาที่รวดเร็ว (รูปที่ 2.1)



รูปที่ 2.1 การสังเคราะห์สารโดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง;

Pol: support, L: linker, P: synthetic intermediate

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

จากแผนภาพแสดงปฏิกิริยาข้างต้น จะเห็นว่าการสังเคราะห์สารโดยเทคนิควัฏภาคของแข็งประกอบด้วย 2 ส่วนสำคัญในการเกิดปฏิกิริยา คือ

1. ตัวค้ำจุน (Supports)
2. ตัวเชื่อมโยง (Linker)

2.2.1 ตัวค้ำจุน (Supports)[5]

ตัวค้ำจุน (Supports) ที่ใช้ในการสังเคราะห์สารโดยเทคนิควัฏภาคของแข็งส่วนใหญ่เป็นพอลิเมอร์ เช่น พอลิสไตรีน มีความแตกต่างกันในด้านรูปร่างที่สามารถสังเกตเห็นได้จากภายนอก ซึ่งโดยส่วนใหญ่จะมีรูปร่างเป็นอนุภาคทรงกลม (ทรงกลมขนาดเล็ก (bead); 0.04-0.15 mm) ด้วยขนาดที่เล็กของตัวค้ำจุนจะทำให้การชั่ง การกรองและการทำให้แห้งทำได้อย่างรวดเร็วและเหมาะสำหรับการประยุกต์ใช้ในงานอื่นๆ นอกจากตัวค้ำจุนจะมีรูปร่างเป็นทรงกลมแล้วก็ยังมีรูปร่างอื่นที่แตกต่างกันออกไป เช่น แบบแผ่น (Sheet) หรือแบบแผ่นกลมขนาดเล็ก (Small disc)

คุณสมบัติโดยทั่วไปของตัวค้ำจุน คือ

1. ความเสถียรเชิงกล (Mechanical stability) พอลิเมอร์ที่ใช้เป็นตัวค้ำจุนจะต้องไม่เกิดการแตกหักได้ง่ายเพราะจะทำให้ขนาดอนุภาคของพอลิเมอร์เล็กจนเกินไปซึ่งจะทำให้เกิดการอุดตันของตัวกรอง (Filter)
2. ตัวค้ำจุนต้องเฉื่อยต่อปฏิกิริยาภายใต้สภาวะที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา
3. ตัวค้ำจุนจำเป็นต้องมีหมู่ฟังก์ชันที่ว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาเพื่อที่ว่าในการสังเคราะห์ตัวเชื่อมสามารถสร้างพันธะโควาเลนต์ติดกับตัวค้ำจุนได้ในตำแหน่งที่เหมาะสมถ้าตำแหน่งการสร้างพันธะระหว่างตัวเชื่อมกับตัวค้ำจุนอยู่ภายในตัวค้ำจุน (ไม่อยู่บนผิวหน้า) ความสามารถในการแพร่ของสารที่เข้าทำปฏิกิริยาเข้าไปในอนุภาคตัวค้ำจุนเป็นสิ่งจำเป็นที่ต้องพิจารณาถึง

พอลิเมอร์ที่ละลายได้ เช่น พอลิสไตรีน (Polystyrene) ที่ไม่ได้เชื่อมโยงหรือพอลิเอทิลีนไกลคอล (Poly(ethylene glycol); PEG) สามารถนำมาใช้เป็นตัวค้ำจุนสำหรับการสังเคราะห์สารเคมีอินทรีย์โดยทั่วไป พอลิเมอร์ที่ละลายได้สามารถทำให้ตกตะกอนออกจากตัวทำละลายได้หรือทำให้บริสุทธิ์ได้โดยการกรองผ่านเยื่อเลือกผ่านหรือการทำให้ตกผลึกใหม่ซึ่งพอลิเมอร์ที่ไม่ละลายทำไม่ได้ เพราะฉะนั้นความต้องการที่จะแยกตัวเชื่อมออกจากสารที่เข้าทำปฏิกิริยา ก็สามารถทำได้ง่ายกว่าพอลิเมอร์ที่ไม่ละลาย ตัวค้ำจุนที่ละลายได้สามารถใช้กับสารที่เข้าทำปฏิกิริยาที่ไม่ละลาย อย่างไรก็ตามการสังเคราะห์บนตัวค้ำจุนที่ละลายได้ก็มีข้อเสีย คือ การสังเคราะห์บนตัวค้ำจุนที่ละลายได้จะยากต่อการควบคุมการทำปฏิกิริยา นอกจากนี้ สารที่เข้าทำปฏิกิริยาหรือตัวทำละลายสามารถเกิด

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

การเชื่อมโยงกับพอลิเมอร์ได้ง่าย ทำให้เกิดการตกตะกอนเป็นสารเหนียว ๆ ซึ่งการกรองก็จะทำได้ยากขึ้นและใช้เวลานานขึ้นด้วย ทั้งหมดแสดงให้เห็นว่าปฏิกิริยาการสังเคราะห์บนพอลิเมอร์ที่ละลายได้ไม่รวดเร็วไปกว่าการสังเคราะห์บนพอลิเมอร์ที่ไม่ละลายหรือพอลิเมอร์ที่เกิดการเชื่อมโยง

วัสดุที่ใช้เป็นตัวค้ำจุนในการสังเคราะห์สารเคมีอินทรีย์โดยใช้เทคนิควัฏภาคของแข็งมีมากมาย ดังนั้นการเลือกใช้ชนิดของตัวค้ำจุนต้องให้เหมาะสมกับการใช้งาน

พอลิสไตรีน (Polystyrene)[5]

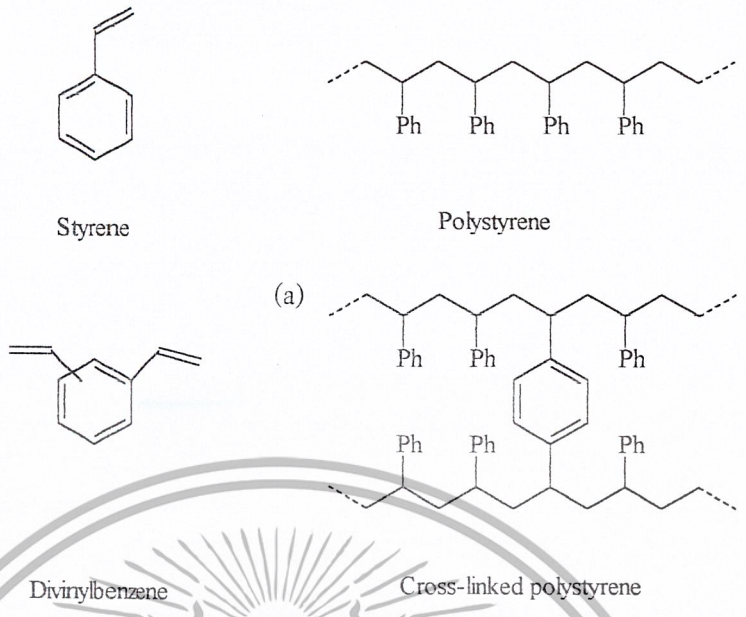
โดยทั่วไปตัวค้ำจุนที่นิยมใช้ คือ พอลิสไตรีนและพอลิเมอร์ร่วมของพอลิสไตรีน (Copolymer of styrene) ซึ่งเชื่อมต่อกับสารเชื่อมโยงหลายชนิดเพื่อใช้ในการสังเคราะห์สารเคมีอินทรีย์โดยวัฏภาคของแข็ง

พอลิเมอร์ร่วมของสไตรีน (Styrene) กับ ไดไวนิลเบนซีน (Divinylbenzene) เป็นตัวค้ำจุนที่นิยมใช้มากที่สุดซึ่งมีหลายเกรดด้วยกันขึ้นอยู่กับ ชนิดของสารตัวเติมที่ใช้ในปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชัน (Polymerization) และอัตราส่วนของสไตรีนต่อไดไวนิลเบนซีน อย่างไรก็ตามพอลิสไตรีนที่ไม่ผ่านการเชื่อมโยงก็ยังสามารถใช้เป็นตัวค้ำจุนได้ โดยละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์ เช่น Toluene, Pyridine, Ethyl acetate, THF, Chloroform หรือ Dichloromethane ที่อุณหภูมิต่ำ ๆ และสามารถทำให้ตกตะกอนได้โดยการเติมเมทานอล (Methanol) หรือน้ำ

พอลิเมอร์ร่วมของสไตรีนกับไดไวนิลเบนซีน (Styrene-divinylbenzene copolymer)[5]

ตัวค้ำจุนที่นิยมใช้กันมากในการสังเคราะห์สารเคมีอินทรีย์โดยวัฏภาคของแข็ง คือ พอลิเมอร์ร่วมของสไตรีนกับไดไวนิลเบนซีน (รูปที่ 2.2) พอลิเมอร์ไม่สามารถละลายได้เมื่อทำการเชื่อมโยงมากกว่า 0.2 % แต่สามารถบวมตัวได้ในตัวทำละลายอินทรีย์ โดยทั่วไปความสามารถในการบวมตัวของพอลิสไตรีนจะลดลงเมื่อการเชื่อมโยงเพิ่มมากขึ้น

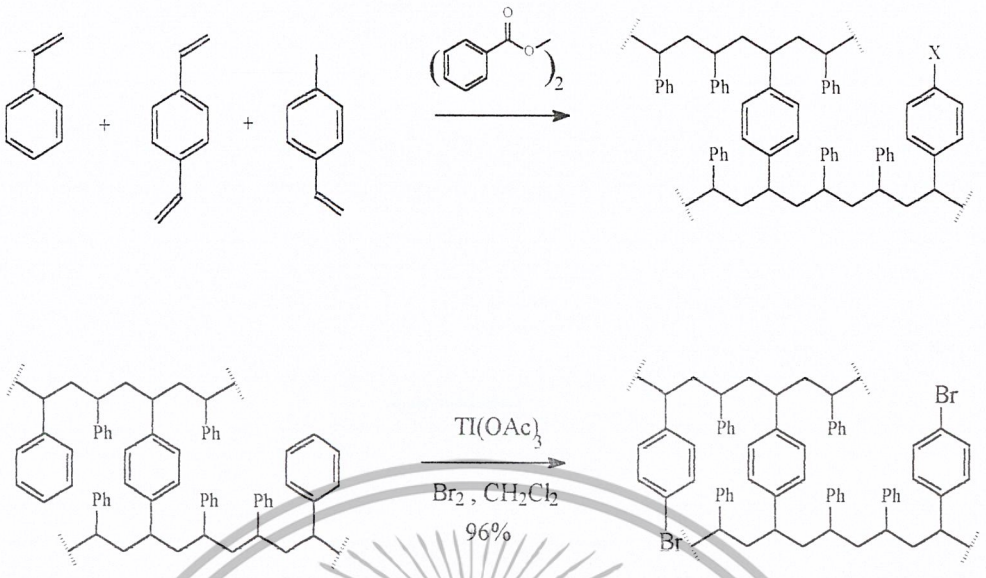
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 2.2 โครงสร้างของพอลิสไตรีนที่ไม่ผ่านการเชื่อมโยง (a) และผ่านการเชื่อมโยง (b)

พอลิสไตรีนที่ผ่านการเชื่อมโยงถูกเตรียมขึ้นโดยวิธี Radical polymerization ของสารแขวนลอยของสไตรีนและไดไวนิลเบนซีน (รูปที่ 2.3) การควบคุมขนาดของ Bead ทำได้โดยการเติมสารลดแรงตึงผิวและโดยการปรับอัตราเร็วในการปั่นกวน พอลิสไตรีนที่ถูกเชื่อมโยงด้วยไดไวนิลเบนซีน 1-2 % เป็นพอลิเมอร์ที่นิยมใช้กันโดยทั่วไปสำหรับการสังเคราะห์เพปไทด์โดยวัฏภาคของแข็ง แต่พอลิเมอร์ที่มีการเชื่อมโยงน้อยๆ (0.5% ไดไวนิลเบนซีน) ก็ยังมีใช้กันอยู่ ดังนั้นสิ่งที่ต้องพิจารณาในการเลือกใช้ตัวค้ำจุนคือ ขนาดของ Bead ซึ่งจะสัมพันธ์กับองศาการเชื่อมโยง และที่สำคัญคือหมู่ฟังก์ชันที่ว่องไวต่อการทำปฏิกิริยาในการเชื่อมต่อกับตัวเชื่อม (รูปที่ 2.3) ซึ่งหมู่ฟังก์ชันไม่ได้อยู่เฉพาะบนผิวหน้าของ Bead พอลิเมอร์เท่านั้นแต่ยังอยู่ในทุก ๆ ส่วนของพอลิเมอร์

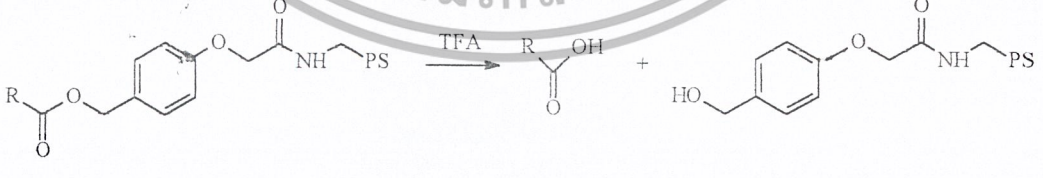
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 2.3 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยฮาโลเจน (Halogenation) เพื่อให้ตัวค้ำจุน มีหมู่ฟังก์ชันที่ว่องไวในการทำปฏิกิริยาเชื่อมต่อกับตัวเชื่อม

2.2.2 ตัวเชื่อมในการสังเคราะห์ (Linker)[5,6]

ตัวเชื่อมเป็นโมเลกุลซึ่งเป็นตัวกลางที่ใช้เชื่อมโยงกับตัวค้ำจุนในการสังเคราะห์โดยใช้เทคนิควัฏภาคของแข็ง ตัวเชื่อมต้องสามารถเกิดปฏิกิริยากับสารตั้งต้นและตัวค้ำจุนได้ง่ายและต้องเสถียรภายใต้สภาวะในการเกิดปฏิกิริยาและสามารถที่จะแยกออกได้เมื่อสิ้นสุดการสังเคราะห์โดยไม่เกิดอันตรายกับผลิตภัณฑ์ตัวเชื่อมจะต่อกับตัวค้ำจุนโดยมี Spacer เป็นตัวเชื่อม (รูปที่ 2.4) เพื่อให้มีความยืดหยุ่นและยังทำให้การแพร่ของสารเข้าทำปฏิกิริยา เพื่อเข้ามาสร้างพันธะกับตัวเชื่อมได้ง่าย ลดความเกะกะ (Steric effect) เพราะระยะห่างจากตัวค้ำจุนเพิ่มขึ้น

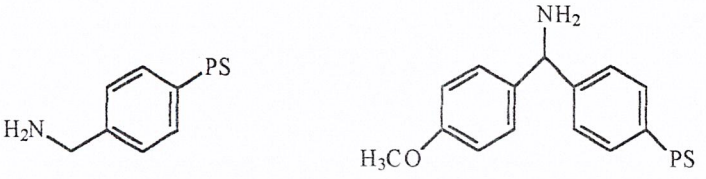


รูปที่ 2.4 ลักษณะของตัวค้ำจุนที่ใช้ในการสังเคราะห์โดยเทคนิควัฏภาคของของแข็ง

ตัวเชื่อมสามารถเชื่อมต่อกับตัวค้ำจุนได้และไม่มีการหลุดของตัวเชื่อมเกิดขึ้นในระหว่างที่ทำการสังเคราะห์อย่างต่อเนื่องแต่จะมีการแตกพันธะของตัวเชื่อมกับผลิตภัณฑ์ ในกรณีนี้ตัวค้ำจุนที่

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

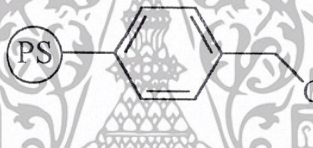
ใช้จะเป็น Polystyrene, Aminomethyl polystyrene หรือ Amino(4-methyphenyl)methyl polystyrene (รูปที่ 2.5)



รูปที่ 2.5 ชนิดของตัวเชื่อม

ตัวเชื่อมมีหลายชนิดแต่ละชนิดจะเหมาะสำหรับการสังเคราะห์สารประเภทต่าง ๆ กัน ดังนี้

1. **Merrifield Resin**[6,7]



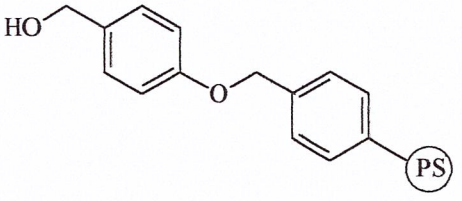
(4)

รูปที่ 2.6 โครงสร้างของ Merrifield Resin (4)

Chloromethyl polystyrene เป็นอีกชื่อหนึ่งของ Merrifield Resin (4) มีสูตรโครงสร้างดังรูปที่ 2.6 เป็นตัวเชื่อมที่เหมาะในการเชื่อมกับสารที่มีฤทธิ์เป็นกรด หรือสารประเภททุติยภูมิเอมีน (Secondary amines) และสามารถทำการตัด (Cleavage) ได้โดยใช้ไฮโดรเจนฟูลออไรด์ที่มีความเข้มข้นสูงหรืออาจใช้ Trifluoromethane sulfonic acid (TFMSA) แทนไฮโดรเจนฟูลออไรด์แม้ว่ามันจะเป็นกรดที่แรงแต่ TFMSA ไม่สามารถระเหยได้เหมือนไฮโดรเจนฟูลออไรด์ แต่เป็นการยากในการกำจัดออก

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

2. Wang Linker[8,9]

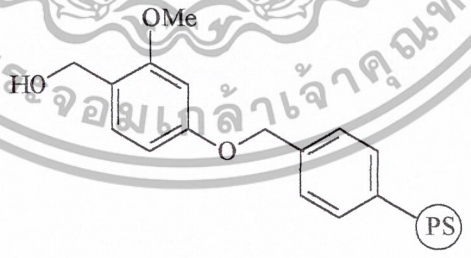


(5)

รูปที่ 2.7 โครงสร้าง Wang linker (5)

Wang linker (5) มีอีกชื่อหนึ่งว่า 4-alkoxybenzyl alcohol มีสูตรโครงสร้างดังรูปที่ 2.7 ซึ่ง Wang linker (5) สามารถที่จะเตรียมได้โดยนำ 4-hydroxy alcohol ทำปฏิกิริยากับ Merrifield Resin (4) ในสภาวะที่เป็นเบส ตัวเชื่อมชนิดนี้เหมาะกับการสังเคราะห์สารประกอบเอมีน และ สารประกอบฟีนอล ซึ่งในการตัดจะต้องทำในสภาวะที่เป็นกรด โดยใช้ Trifluoro acetic acid (TFA) ภายใต้สภาวะที่หมู่ข้างเคียงยังมีความเสถียรอยู่ ถ้าใช้หมู่ *2*-(p-biphenyl)-*2*-propyloxy-carbonyl (Bpoc) สามารถตัดออกโดยใช้ 0.5 % TFA ใน CH_2Cl_2 ซึ่งถ้าใช้ 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc) เป็นหมู่ป้องกันอะมิโน สามารถกำจัดหมู่ป้องกันออกโดยใช้ 50 % TFA ใน CH_2Cl_2 30 นาที ซึ่งเป็นสภาวะที่ทำให้การกำจัดมีประสิทธิภาพ จึงทำให้ตัวเชื่อมตัวนี้เป็นที่นิยม

3. Sasrin Linker[10,11]



(6)

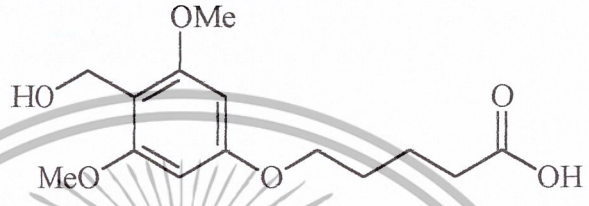
รูปที่ 2.8 โครงสร้างของ Sasrin linker (6)

4-alkoxy-2-methoxybenzyl alcohol (Sasrin linker) (6) มีสูตรโครงสร้างดังรูปที่ 2.8 ซึ่งสามารถสังเคราะห์ได้โดยการทำปฏิกิริยา อีเทอร์ริฟิเคชัน กับ wang linker (5) ซึ่ง Sasrin linker(6) เหมาะกับการสังเคราะห์สารประกอบเอมีน เอไมด์ ซัลโฟนาไมด์ (Sulfonamides) ยูเรีย (Urea) และ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

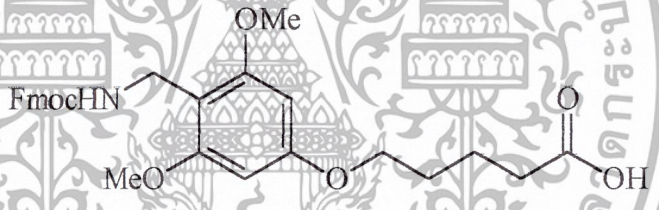
เฮทเทอโรไซเคิล (Heterocycles) ซึ่ง Sasrin linker เกาะกับตัวพยุงด้วยพันธะอีเทอร์ โดยมีการเติมหนึ่งหมู่ Alkoxy หรือมากกว่า Wang Linker (5) ซึ่งช่วยเพิ่มความเสถียรของประจุบวกขณะทำการตัด 2,4-dialkoxybenzyl alcohol ซึ่งสามารถตัดได้โดยใช้ 1 %TFA

4. PAL linker [12]



(7)

รูปที่ 2.9 โครงสร้างของ HAL linker (7)



(8)

รูปที่ 2.10 โครงสร้างของ PAL linker (8)

HAL linker (7) มีอีกชื่อหนึ่ง คือ *4*-alkoxy-*2,6*-dimethoxybenzyl alcohol มีสูตรโครงสร้างดังรูปที่ 2.9 เป็นตัวเชื่อมที่มีหมู่ methoxy สองหมู่ที่ตำแหน่งออโทของ Wang linker (5) และเมื่อทำปฏิกิริยาการแทนที่หมู่ไฮดรอกซิเมทิลด้วยหมู่เบนซิลามีนที่มีหมู่ป้องกันเป็น Fmoc ซึ่งจะเรียกว่า PAL linker (8) มีสูตรโครงสร้างดังรูปที่ 2.10 ซึ่งสามารถตัดได้โดยใช้ 0.1 % TFA ใน DCM เป็นตัวทำละลาย ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง

2.2.3 เทคนิคในการสังเคราะห์สารอินทรีย์โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง[5]

การสังเคราะห์สารอินทรีย์โดยเทคนิควัฏภาคของแข็งเป็นวิธีที่ง่าย ปฏิกิริยาบนวัฏภาคของแข็งทำโดยเขย่าตัวค้ำจุนกับของผสมระหว่างตัวทำละลายกับสารตั้งต้นเป็นระยะเวลาหนึ่ง กรอง

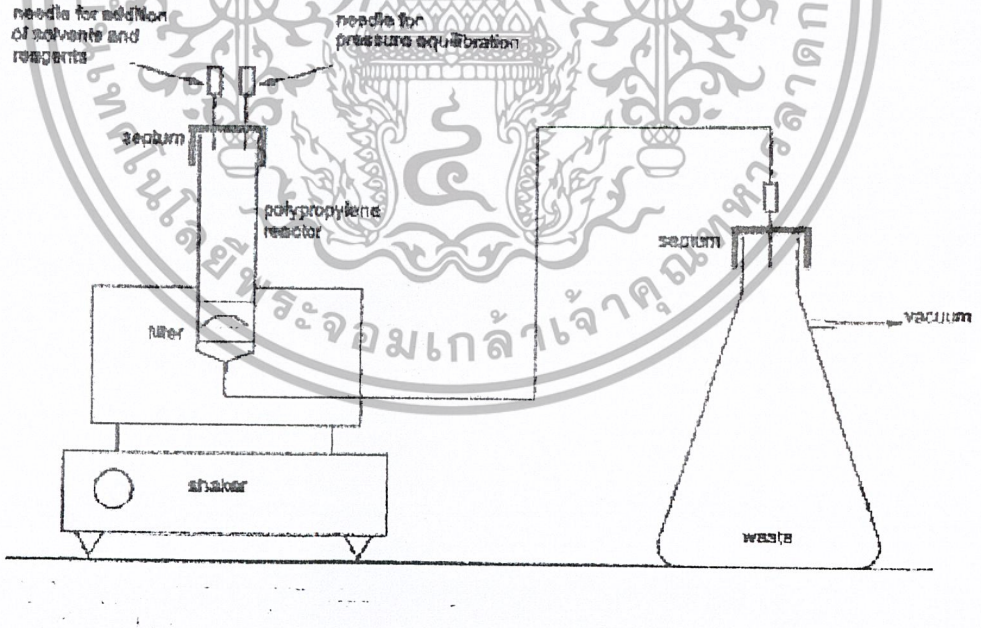
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ภัณฑ์ที่ได้มีความบริสุทธิ์สูงซึ่งสามารถได้มาโดยตรงหรือต้องเอาไปทำให้บริสุทธิ์อีกครั้งโดยการทำให้เกิดผลึกใหม่ หรือ โครมาโทกราฟี

ตัวค้ำจุนส่วนใหญ่ที่ใช้สำหรับการสังเคราะห์สารเคมีอินทรีย์โดยวัฏภาคของแข็งเป็นอนุภาคทรงกลมขนาดเล็ก (Bead, 0.04-0.15 mm) และควรหลีกเลี่ยงการให้แรงกับ bead พอลิเมอร์ เพราะจะทำให้ bead พอลิเมอร์เป็นผงซึ่งจะนำไปสู่การอุดตันของตัวกรองต่อไป

การสังเคราะห์สารเคมีอินทรีย์โดยวัฏภาคของแข็งที่อุณหภูมิห้องมีอุปกรณ์ดังรูปที่ 2.11 ใช้หลอดพอลิโพรพิลีนตั้งอยู่บนเครื่องเหมือนกับใช้หลอดเป็น Reactor เพราะว่าพอลิโพรพิลีนมีน้ำหนักเบาและใสสามารถมองเห็นปฏิกิริยาของของผสมได้ แต่ถ้าต้องให้ความร้อนควรใช้ Reactor เป็น PTFE หรือแก้ว แต่ละReactor ถูกปิดด้วย Septum และต่อกับหลอดพอลิเอทิลีนไปยังขวดรูปชมพู่

ตัวค้ำจุนไม่จำเป็นต้องทำให้แห้งแต่ล้างให้มากพอ (2-4 ครั้ง) ด้วยตัวทำละลายที่เหมาะสม การล้างครั้งสุดท้ายก่อนจะแยกควรล้างให้มากเป็นพิเศษ เพื่อจะได้ไม่มีสิ่งปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์สุดท้าย



รูปที่ 2.11 การติดตั้งอุปกรณ์ที่ใช้ในการสังเคราะห์สารโดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง

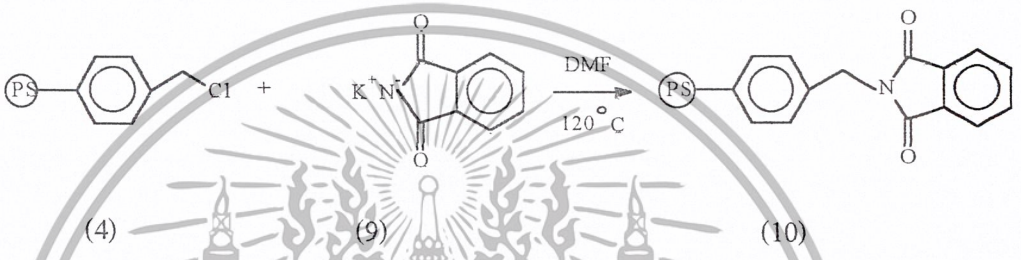
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

2.3 การสังเคราะห์อะมิโนสเตียรอยด์โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง[5]

ในการสังเคราะห์สาร โดยเทคนิควัฏภาคของแข็งสิ่งที่จำเป็นต้องมี คือ ตัวค้ำจุน (Support) และ ตัวเชื่อม (Linker)

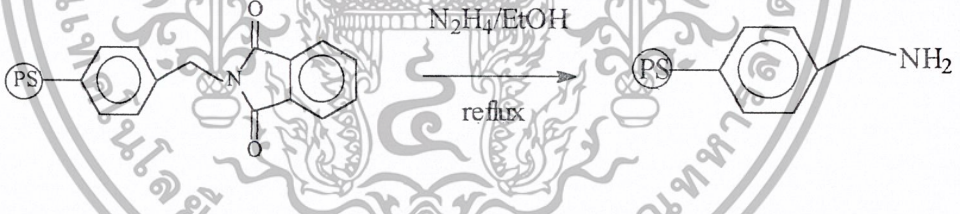
2.3.1 การเตรียมตัวค้ำจุน (Support)

นำ Merrifield resin (4) ทำปฏิกิริยากับ Potassium phatalimide (9) โดยใช้ไดเมทิลฟอร์มาไมด์ (DMF) เป็นตัวทำละลายพร้อมกับให้ความร้อน จะเกิดการแทนที่คลอไรด์อะตอมด้วยหมู่ Phatalimide ได้เป็น Phatalimidemethyl resin (10)



(4) (9) (10)

นำสาร (10) มาทำปฏิกิริยารีดักชัน (Reduction) โดยใช้ Hydrazine monohydrate เป็นตัวรีดิวซ์ (Reduce) ในตัวทำละลายเมทานอล ได้เป็นอะมิโนเมทิลเรซิน (11)

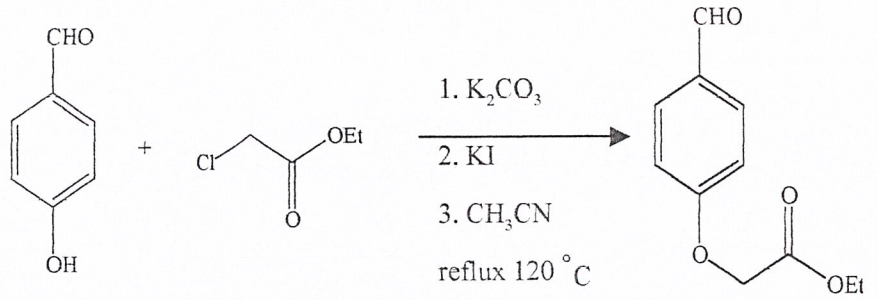


(10) (11)

2.3.2 การเตรียมตัวเชื่อม (Linker)

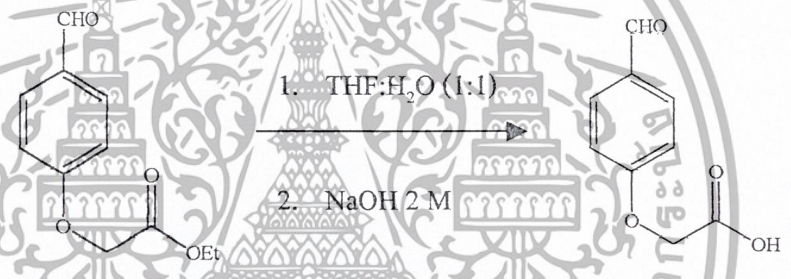
สารตั้งต้นคือ 4-Hydroxybenzaldehyde (12) ทำปฏิกิริยากับ Ethyl chloroacetate (13) โดยมีโพแทสเซียมคาร์บอเนตเป็นเบสเพื่อทำปฏิกิริยากับหมู่ไฮดรอกซิลและใช้โพแทสเซียมไอโอไดด์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (Catalyst) ในตัวทำละลายอะซิโตไนไตรล์ (Acetonitrile) ได้ผลิตภัณฑ์ (14)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



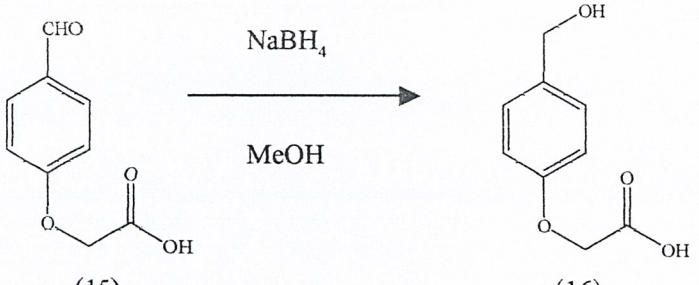
(12) (13) (14)

นำผลิตภัณฑ์สาร (14) ที่ได้มาทำปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (Hydrolysis) ในสภาวะเบสในตัวทำละลายเตตระไฮโดรฟิวแรนต่อน้ำ (THF : H_2O) ในอัตราส่วน 1:1



(14) (15)

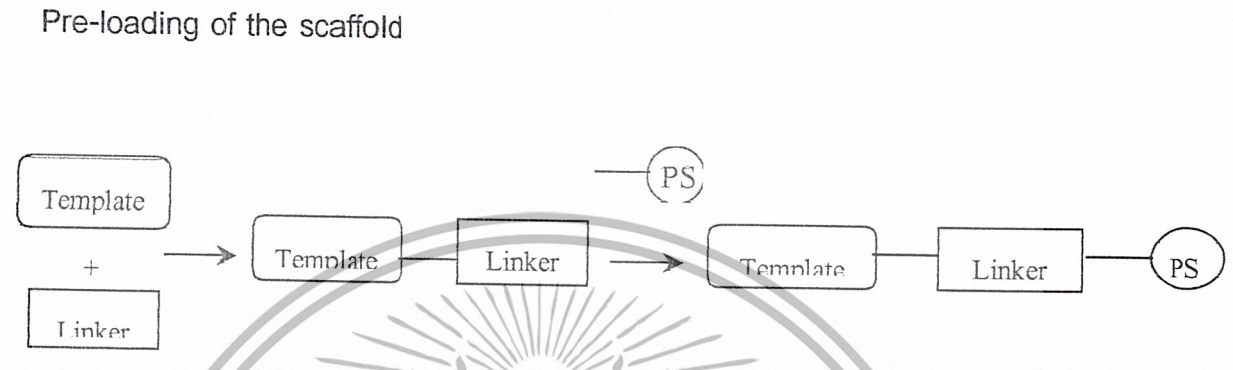
เพื่อป้องกันสารผลิตภัณฑ์ (15) เปลี่ยนเป็นเกลือต้องนำของผสมมาทำการหยุดปฏิกิริยา (Work up of hydrolysis) โดยการเติมน้ำและหยดกรดไฮโดรคลอริกเข้มข้น 10 % จนเกิดตะกอนได้สารผลิตภัณฑ์ออกมา จากนั้นนำสารผลิตภัณฑ์ (15) ที่ได้ไปทำปฏิกิริยารีดักชันโดยใช้โซเดียมโบโรไฮไดร์เป็นตัวรีดิวซ์ในตัวทำละลายเมทานอลทำให้ได้ผลิตภัณฑ์สุดท้าย (16) ที่ใช้เป็นตัวเชื่อมโยง (Linker) ในปฏิกิริยาออกมา



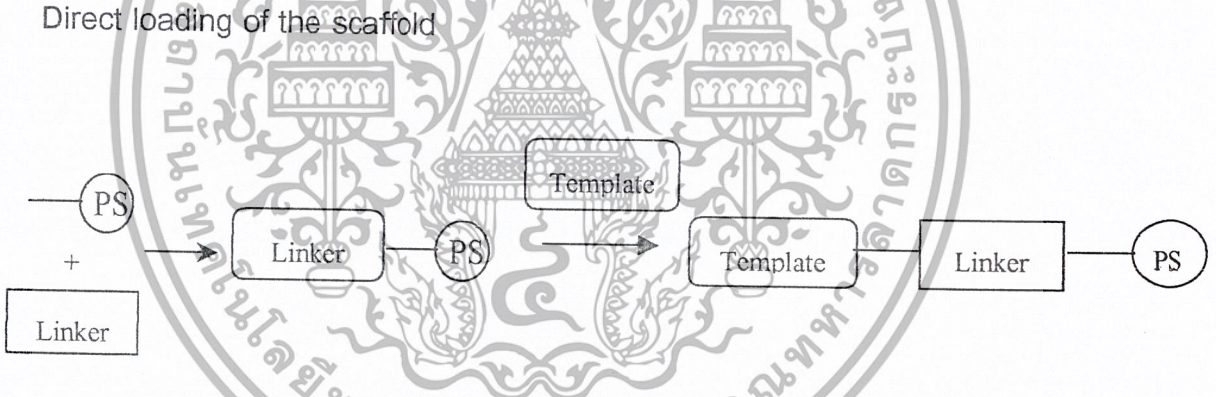
(15) (16)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

เมื่อทำการสังเคราะห์ตัวค้ำจุน (Support) และ ตัวเชื่อม (Linker) ซึ่งเป็นส่วนสำคัญในการสังเคราะห์สารเคมีอินทรีย์โดยใช้เทคนิควัฏภาคของแข็งแล้ว ลักษณะการเข้าทำปฏิกิริยาของสารต้นแบบ (Template) มี 2 แบบ ดังนี้



รูปที่ 2.12 ลักษณะการเข้าทำปฏิกิริยาแบบ Pre-loading



รูปที่ 2.13 ลักษณะการเข้าทำปฏิกิริยาแบบ Direct loading

1. Pre-loading of the scaffold

เป็นวิธีที่สารต้นแบบ (Template) เข้าทำปฏิกิริยากับตัวเชื่อม (Linker) ก่อนที่จะเชื่อมติดกับพอลิเมอร์ที่เป็นตัวค้ำจุน (Support) แสดงดังรูปที่ 2.12

2. Direct loading of the scaffold

เป็นวิธีที่ตัวเชื่อม (Linker) เข้าทำปฏิกิริยากับตัวค้ำจุน (Support) ก่อนแล้วจึงเข้าทำปฏิกิริยาเชื่อมต่อกับสารต้นแบบ (Template) แสดงดังรูปที่ 2.13

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

1. Pre-loading of the scaffold

เป็นวิธีที่สารต้นแบบ (Template) เข้าทำปฏิกิริยากับตัวเชื่อม (Linker) ก่อนที่จะเชื่อมติดกับพอลิเมอร์ที่เป็นตัวค้ำจุน (Support) แสดงดังรูปที่ 2.12

2. Direct loading of the scaffold

เป็นวิธีที่ตัวเชื่อม (Linker) เข้าทำปฏิกิริยากับตัวค้ำจุน (Support) ก่อนแล้วจึงเข้าทำปฏิกิริยาเชื่อมต่อกับสารต้นแบบ (Template) แสดงดังรูปที่ 2.13

ลักษณะการเข้าทำปฏิกิริยาแบบที่หนึ่งเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพมากกว่าในแบบที่สอง เนื่องจากในแบบที่สองจะเกิดปฏิกิริยาเชื่อมต่อได้ไม่สมบูรณ์เป็นผลมาจากความเกะกะของตัวเชื่อมเอง ลักษณะการเข้าทำปฏิกิริยาทั้งหมดจนได้สารผลิตภัณฑ์แสดงดังแผนภาพที่ 2.14

รูปที่ 2.14 ลักษณะการเข้าทำปฏิกิริยาของสารโดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง
A: template, B: reagent

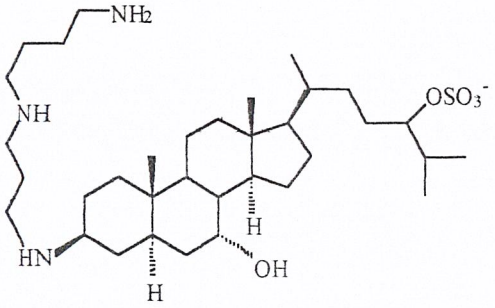
ในงานวิจัยนี้ การสังเคราะห์อะมิโนสเตียรอยด์จะทำการสังเคราะห์โดยทำการติดตั้งอุปกรณ์ที่ใช้ในการสังเคราะห์ดังรูปที่ 2.11 ซึ่งในหลอดฉีดยาบรรจุตัวค้ำจุน (เรซินเชื่อมต่อกับตัวเชื่อมโยง) จากนั้นเติมไดคลอโรมีเทนเพื่อทำให้ตัวค้ำจุนบวมตัวซึ่งจะทำให้การเข้าทำปฏิกิริยาของสารง่ายขึ้น จากนั้นเติมสารต้นแบบ (Template,A) ลงไปจะเกิดการเชื่อมโยงของสารต้นแบบกับตัวค้ำจุนเติมสารที่เข้าทำปฏิกิริยาที่ต้องการ (Reagent,B) และทำการตัดสารผลิตภัณฑ์ออกจากตัวค้ำจุนในสภาวะที่เป็นกรด ทำการกรองสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ออกจากตัวค้ำจุน

2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1. Moore และคณะ (1993)[1] ได้ค้นพบสารปฏิชีวนะตามธรรมชาติชื่อสควอลามีน (Squalamine) (1) ซึ่งสกัดได้จากน้ำมันตับปลาฉลามขนาดเล็กพันธุ์สควอลัส (Squalus) และได้ทำการตรวจสอบสูตรโครงสร้างของสควอลามีนโดยเทคนิค Fast Atom Bombardment Mass Spectroscopy (FAB-MS) และ ^{1}H และ ^{13}C NMR

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สำนักหอสมุดกลาง พระจอมเกล้าลาดกระบัง



(1)

2. Moriarty และคณะ (1994)[4] ได้ทำการสังเคราะห์สควอลามีนโดยเทคนิควัฏภาคสารละลายและตรวจสอบโครงสร้างของสควอลามีนโดยเทคนิค Fast Atom Bombardment Mass Spectroscopy (FAB-MS) และ ^{1}H และ ^{13}C NMR

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

49267

บทที่ 3
การดำเนินงานวิจัย

3.1 สารเคมี

1. 4-hydroxybenzaldehyde เกรดวิเคราะห์ บริษัท ACROS ORGANICS
2. Potassium carbonate (K_2CO_3) เกรดวิเคราะห์ บริษัท CARLO ERBA
3. Potassium iodide (KI) เกรดวิเคราะห์ บริษัท Riedel-detlaen
4. Sodium sulphate (Na_2SO_4) เกรดวิเคราะห์ บริษัท CARLO ERBA
5. Sodium hydroxide (NaOH)) เกรดวิเคราะห์ บริษัท LAB-SCAN
6. Sodiumborohydride ($NaBH_4$)) เกรดวิเคราะห์ บริษัท Fluka
7. *N,N'*-Diisopropyl-carbodiimide ($C_7H_{14}N_2$)(DIC)) เกรดวิเคราะห์ บริษัท Fluka
8. 1-Hydroxybenzotriazole ($C_6N_3H_5O$)(HOBt)) เกรดวิเคราะห์ บริษัท Fluka
9. Ninhydrin (นินไฮดรินผสมกับพิริดีนในเอทานอล)
10. 4-Nitrophenyl chloroformate เกรดวิเคราะห์ บริษัท Fluka
11. Bis(3-aminopropyl)amine ($C_6N_3H_{17}$) (Nor-spermidine) เกรดวิเคราะห์ บริษัท Fluka
12. 3α-Hydroxy-5β-cholanic acid ($C_{24}H_{40}O_3$) (Lithocholic acid) เกรดวิเคราะห์ บริษัท Fluka
13. 3α,7α-Dihydroxy-5β-cholanic acid ($C_{24}H_{40}O_4$) (Chenodeoxycholic acid) เกรดวิเคราะห์ บริษัท Fluka
14. Trifluoroacetic acid เกรดวิเคราะห์ บริษัท Fluka
15. Ethyl chloroacetate เกรดการค้า บริษัท ZEN POINT
16. Acetonitrile เกรดการค้า บริษัท ZEN POINT
17. Tetrahydrofuran เกรดการค้า บริษัท ZEN POINT
18. 10% Hydrochloric acid
19. Ethanol เกรดการค้า บริษัท ZEN POINT
20. Methanol เกรดการค้า บริษัท ZEN POINT
21. Ethylacetate เกรดการค้า บริษัท ZEN POINT
22. Water
23. Dichloromethane เกรดการค้า บริษัท ZEN POINT

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

24. *N,N'*-Dimethylformamide เกรดวิเคราะห์ บริษัท CARLO ERBA

25. Pyridine เกรดวิเคราะห์ บริษัท LAB-SCAN

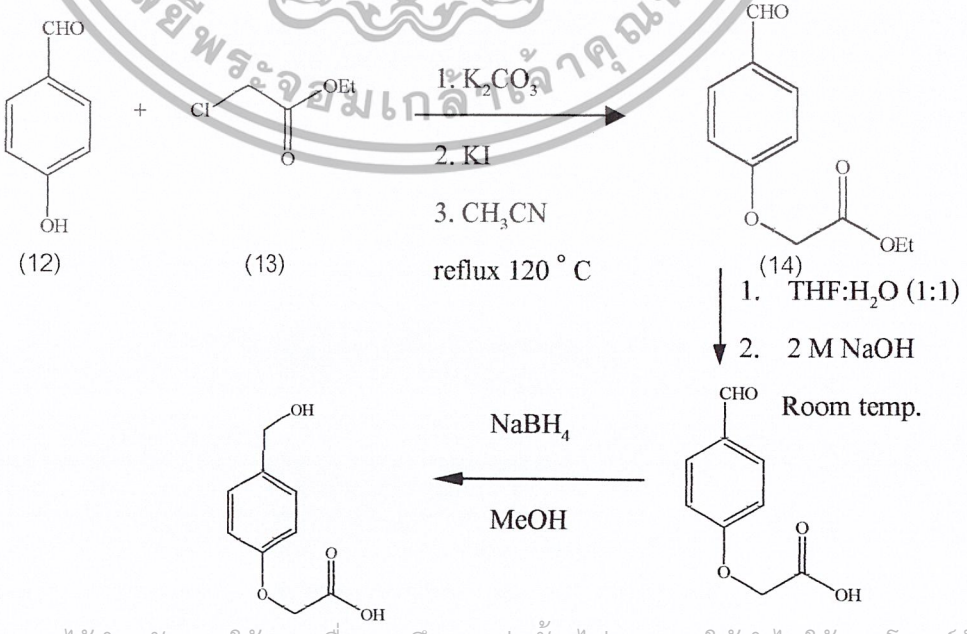
หมายเหตุ สารเคมีทุกชนิดเปิดใช้งานเลย ยกเว้น สาร 17, 25 ต้องทำการกลั่นธรรมดาก่อนการใช้งาน

3.2 อุปกรณ์และเครื่องมือ

1. ขวดก้นกลม
2. แท่งแม่เหล็กกวน (Magnetic Bar)
3. แท่นให้ความร้อน (Hot plate)
4. เครื่องระเหยสุญญากาศชนิดหมุน (Vacuum Rotary Evaporator)
5. คอลัมน์ (Column)
6. กรวยแยก
7. หลอดฉีดยา (Syring)
8. ชุดเครื่องกรองลดความดัน
9. เครื่องเขย่า (Flask shaker)
10. หลอดทดลอง
11. FT-NMR 300 MHz รุ่น Avance DPX 300 ยี่ห้อ BRUKER

3.3 แผนการดำเนินงาน

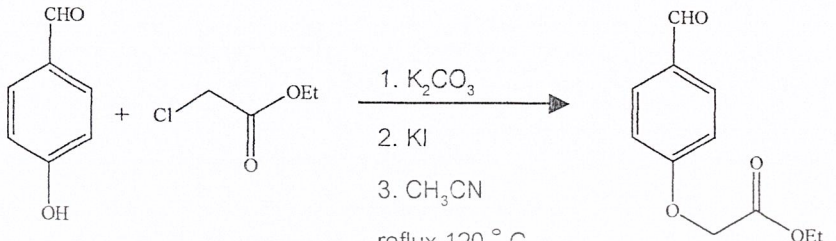
ตอนที่ 1 การสังเคราะห์แวงค์ ลิงค์เกอร์ (Wang linker) (16)



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตอนที่ 1 การสังเคราะห์แวงค์ ลิงค์เกอร์ (Wang linker) (16) แบ่งออกได้เป็น 3 ขั้นตอน ดังนี้

ขั้นตอนที่ 1

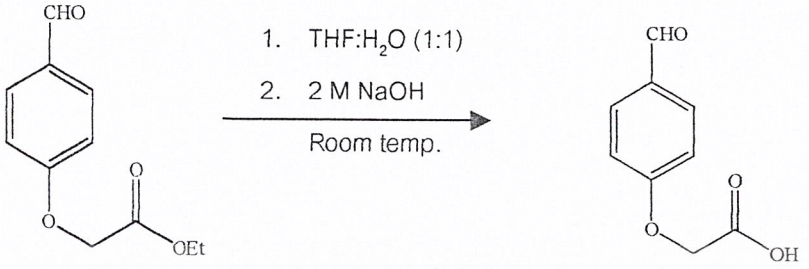


(12) (13) (14)

1. อบเครื่องแก้วที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วทำให้เย็นในเดสิเคเตอร์
2. ชั่ง 4- hydroxybenzaldehyde (12) 20.0012 กรัม (163.78 mmol) และ Ethyl chloroacetate (13) 28.5417 กรัม (232.90 mmol) รวมทั้ง Potassium carbonate 34.2730 กรัม (248.36 mmol)และ Potassium iodide 2.9950 กรัม (18.04 mmol) ลงในขวดก้นกลมพร้อมด้วยเศษกระเบื้อง 2-3 ชิ้น เติมอะซิโตไนไตรล์เกรดวิเคราะห์ 100 มิลลิลิตร ลงในขวดก้นกลม ทำการปั่นกวนและรีฟลักซ์ที่อุณหภูมิ 120 องศาเซลเซียส 24 ชั่วโมง
3. ทดสอบการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้ เทคนิคทินเลเยอร์โครมาโตกราฟี
4. เมื่อปฏิกิริยาเกิดขึ้นสมบูรณ์แล้วนำไปกรองแยกตะกอนและสารละลายออกจากกัน ล้างสารผลิตภัณฑ์ (14) ออกจากตะกอนด้วยเอทิลอะซิเตต
5. นำสารละลายที่ได้จากการกรองไประเหยตัวทำละลายจนได้สารที่มีลักษณะหนืด ทดสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโตกราฟี
6. สกัดล้างสารผลิตภัณฑ์ที่ได้โดยใช้ตัวทำละลายของน้ำผสมกับไดคลอโรมีเทนในอัตราส่วน 2:1 ซึ่งสารผลิตภัณฑ์ (14) จะละลายอยู่ในชั้นอินทรีย์ (Organic layer) ทำการสกัดด้วยน้ำครั้งละ 50 มิลลิลิตร 2 ครั้ง เติมแอนไฮดรัสโซเดียมซัลเฟตเพื่อดูดน้ำออกจากชั้นอินทรีย์ กรองแอนไฮดรัสโซเดียมซัลเฟตออกจากสารละลาย
7. นำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลายจนแห้งได้สารผลิตภัณฑ์ (14) เป็นของแข็งแล้วทำการตรวจสอบสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วยเทคนิค ^{1}H-NMR

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

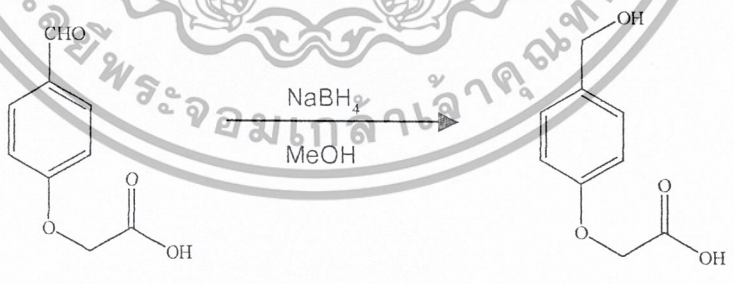
ขั้นตอนที่ 2



(14) (15)

1. ชั่งสารผลิตภัณฑ์ (14) 1.0753 กรัม (5.17 mmol) ละลายในตัวทำละลายผสมของเตตระไฮโดรฟูแรนกับน้ำ ($THF:H_2O$) ในอัตราส่วน 1:1 ปริมาตร 5 มิลลิลิตรและเติมโซเดียมไฮดรอกไซด์เข้มข้น 2 M 10 มิลลิลิตร แล้วทำการปั่นกวนที่อุณหภูมิห้อง
2. ทดสอบการเกิดของสารผลิตภัณฑ์ (15) โดยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโตกราฟี เมื่อปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์แล้วทำการหยุดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (Work up of hydrolysis) โดยทำการเติมน้ำ 20 มิลลิลิตร และหยดกรดไฮโดรคลอริกเข้มข้น 10% จนกระทั่งเกิดตะกอน กรองตะกอนที่ได้และล้างด้วยน้ำแล้วเก็บตะกอนที่ได้จากนั้นทำการตกผลึกใหม่ (Recrystallization)
3. ตรวจสอบสารผลิตภัณฑ์ (15) ที่ได้ด้วยเทคนิค ^{1}H-NMR

ขั้นตอนที่ 3



(15) (16)

1. ชั่งสารผลิตภัณฑ์ (15) ที่ได้ 0.5654 กรัม (3.14 mmol) ละลายในเมทานอล 30 มิลลิลิตร จากนั้นเติมโซเดียมโบโรไฮไดร์มากเกินพอที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส
2. ตรวจสอบการเกิดสารผลิตภัณฑ์ (16) โดยใช้เทคนิคทินเลเยอร์โครมาโตกราฟี

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3. เมื่อเกิดปฏิกิริยาแล้วนำมาระเหยตัวทำละลายออกจนได้สารผลิตภัณฑ์ (16) ที่เป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน
4. ตรวจสอบสารผลิตภัณฑ์ (16) ที่ได้ด้วยเทคนิค ^{1}H-NMR

ตอนที่ 2 การสังเคราะห์อะมิโนสเตียรอยด์โดยใช้เทคนิควัฏภาคของแข็ง (Solid phase)

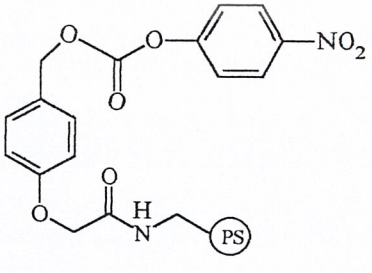
แบ่งการทดลองออกเป็น 4 ขั้นตอนดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 การนำเรซิน (17) ต่อกับตัวเชื่อม (16)

ขั้นตอนที่ 2 การนำเรซิน (22) ต่อกับนอร์-สเปอร์มิดีน (23)

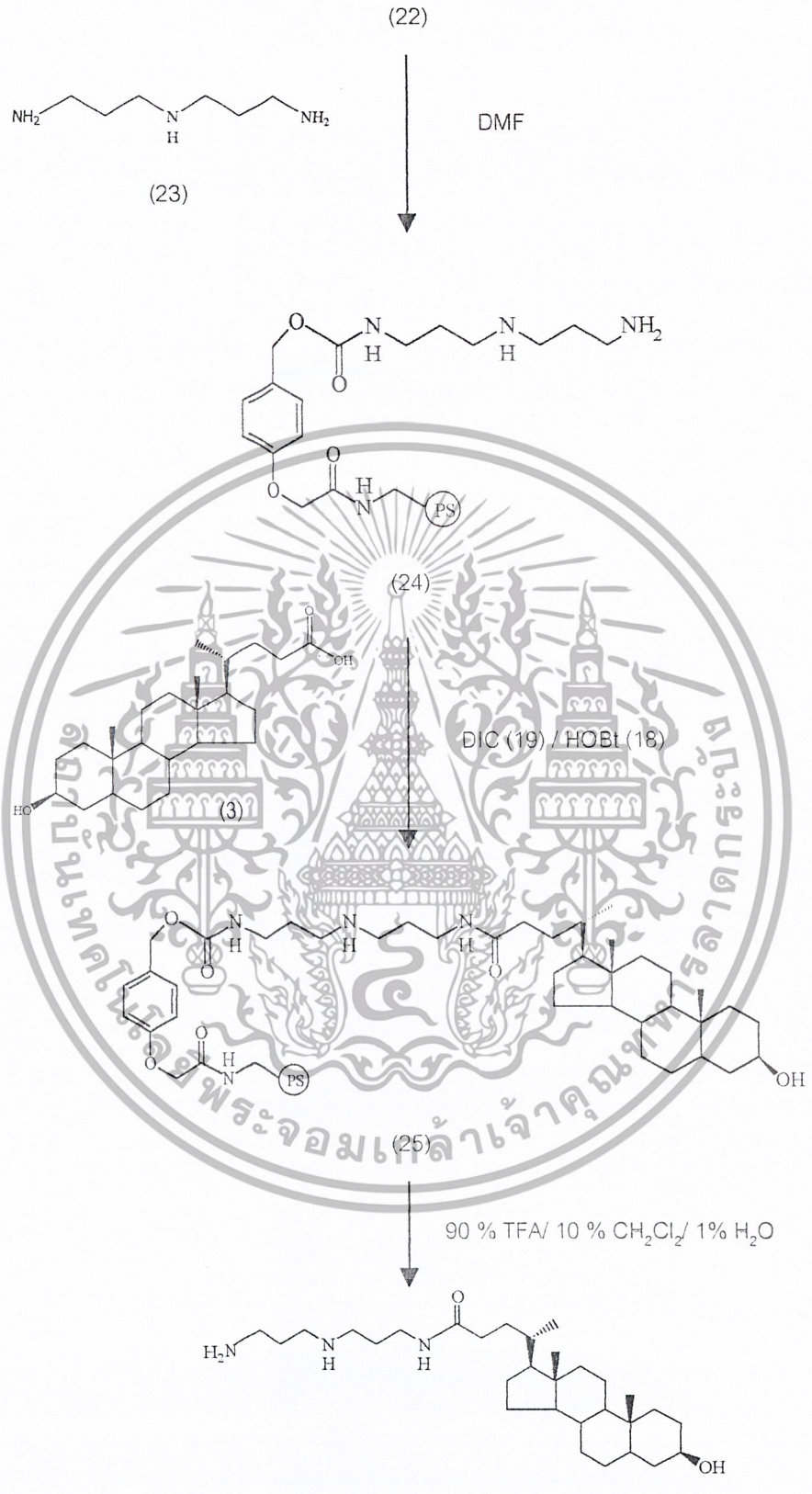
ขั้นตอนที่ 3 การนำสเตียรอยด์ (3) ต่อกับสาร (24)

ขั้นตอนที่ 4 การตัดเรซินออกจากสารผลิตภัณฑ์ (26)



(22)

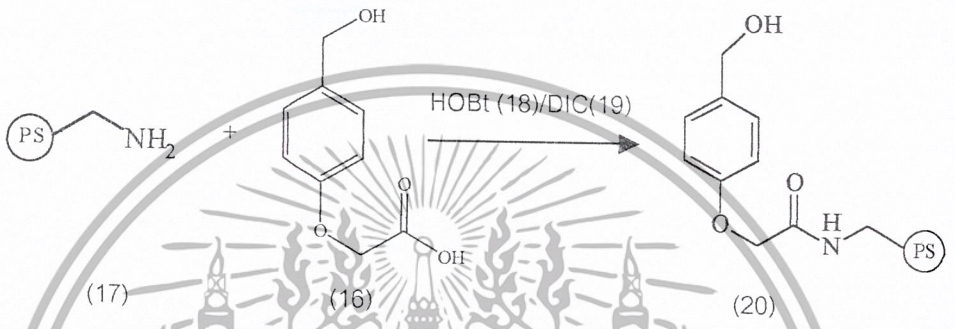
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

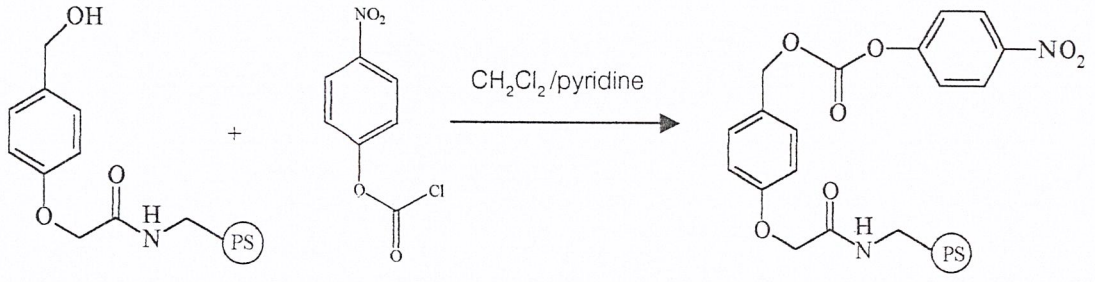
ตอนที่ 2 การสังเคราะห์อะมิโนสเตียรอยด์ โดยใช้เทคนิควัฏภาคของแข็ง (Solid phase) (26) แบ่งออกได้เป็น 4 ขั้นตอนดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 การนำเรซิน (17) ต่อกับตัวเชื่อม (16)



1. ชั่ง เรซิน (17) มา 1.072 กรัม (1.072 mmol) ใส่ในหลอดฉีดยา (Syring)แช่ด้วยไดคลอโรมีเทน ให้ เรซินบวมตัวแล้วดูดไดคลอโรมีเทนออกโดยใช้เครื่องกรองลดความดันไม่ให้เรซินแห้งมาก
2. ชั่งสาร (16) 0.4101 กรัม (2.253 mmol) ละลายด้วยเมทานอลเทลงในหลอดฉีดยาที่มีเรซิน
3. ชั่งสาร (18) มา 0.329 กรัม (2.437 mmol) ใช้ DIC (19) ละลายให้หมดเทลงในหลอดฉีดยาที่มีเรซิน
4. ทำการปิด (Seal) หัวและท้ายของหลอดฉีดยา (Syring) แล้วเขย่าโดยใช้เครื่องเขย่า Flask shaker เป็นเวลา 24 ชั่วโมง
5. เมื่อครบ 24 ชั่วโมง ทำการล้างเอาตัวทำละลายออก โดยใช้เครื่องกรองลดความดันและใช้ ไดคลอโรมีเทน เมทานอลและไดเมทิลฟอร์มาไมด์ ล้างสลับกันไปจนตัวทำละลายออกหมด และดูดตัวทำละลายออกจนเรซิน (20) แห้ง
6. แบ่งเรซิน (20) ที่ล้างสะอาดและแห้งแล้วมาทดสอบการเกิดปฏิกิริยาโดยนำเรซิน (20) มาใส่หลอดทดลองแล้วทดสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยนินไฮดรินซึ่งเป็นนินไฮดรินที่เตรียมในสองสภาวะคือ Reagent A เป็นนินไฮดรินที่เตรียมโดยใช้โพแทสเซียมไซนาไนด์ และ Reagent B เป็นนินไฮดรินที่เตรียมโดยใช้เอทานอลทำการหยด Reagent A 6 หยดผสมกับ Reagent B 3 หยดลงในเรซิน (20) ที่แบ่งมานำไปให้ความร้อน ซึ่งถ้าเรซิน (20) ไม่เกิดการเปลี่ยนสีเป็นสีม่วงแสดงว่าสาร (17) เกิดปฏิกิริยากับสาร (16) สมบูรณ์แล้ว

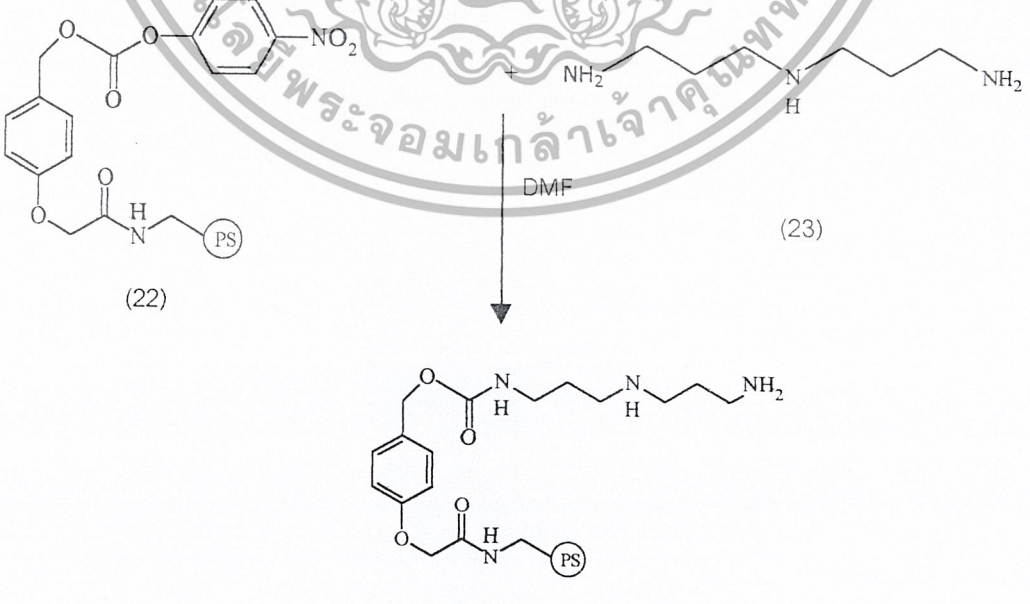
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



(20) (21) (22)

7. ชั่งเรซิน (20) ที่ได้ 0.1193 กรัม (0.71mmol) แช่ด้วยไดคลอโรมีเทน แล้วล้างออกโดยที่เรซิน (20) ไม่ต้องแห้งมาก
8. เตรียมตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับพิริดีนในอัตราส่วน 1: 1 2 มิลลิลิตร เทใส่เรซินพอให้ท่วมเรซิน
9. ชั่งสาร (21) มา 0.3097 กรัม (1.537 mmol) ละลายด้วยไดคลอโรมีเทนให้หมดจากนั้นค่อย ๆ หยดสารละลายลงในเรซิน (20) แล้วทำการปิด (Scal) หัวและท้ายหลอดฉีดยาแล้วเขย่าด้วยเครื่องเขย่า Flask shaker เป็นเวลา 3 ชั่วโมงเมื่อครบ 3 ชั่วโมงแล้วทำการกรองเอาตัวทำละลายออกล้างด้วยไดคลอโรมีเทนและไดเมทิลฟอร์มาไมด์สลับกันไป

ขั้นตอนที่ 2 การนำเรซิน (22) ต่อกับนอร์-สเปอร์มิดีน (23)



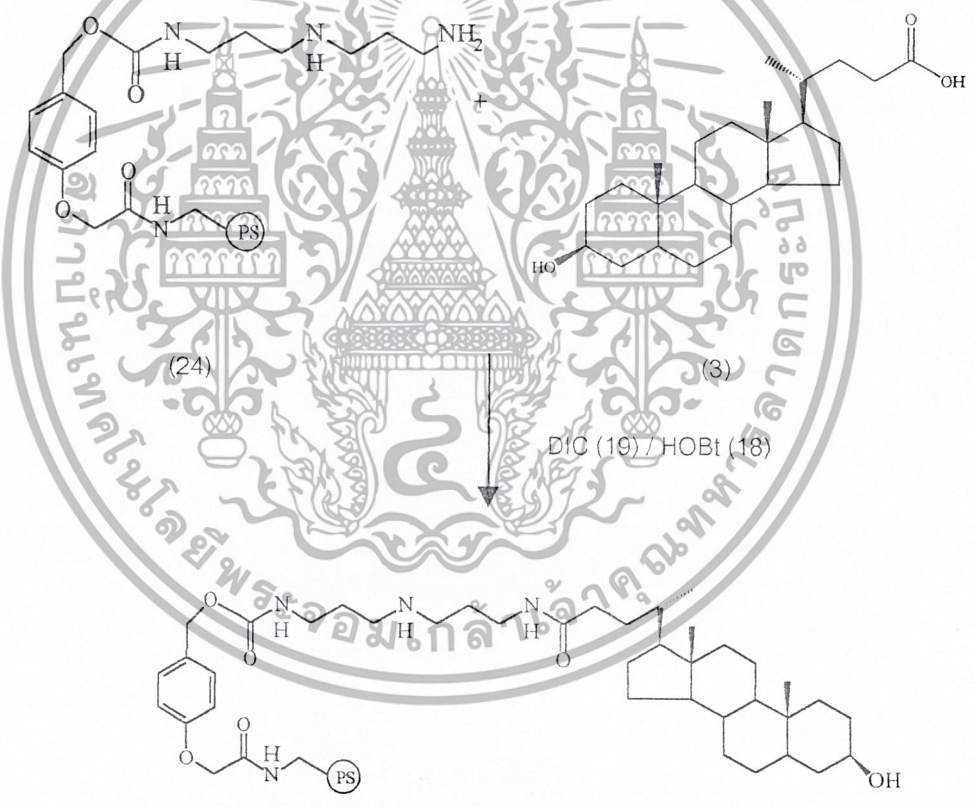
(22) (23)

(24)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

1. เติมสาร (23) 0.3233 มิลลิลิตร (2.464 mmol) ละลายด้วยไดเมทิลฟอร์มาไมด์ ปิด (Seal) หัวและท้ายหลอดฉีดยาแล้วทำการเขย่าด้วยเครื่องเขย่า Flask shaker
2. ทำการล้างเอาตัวทำละลายออก โดยใช้เครื่องกรองลดความดันและใช้ ไดคลอโรมีเทน เมทานอลและไดเมทิลฟอร์มาไมด์ ล้างสลับกันไปจนตัวทำละลายออกหมด และดูดตัวทำละลายออกจนเรซิน (24) แห้ง
3. แบ่งเรซิน (24) ที่ล้างสะอาดและแห้งแล้วมาทดสอบการเกิดปฏิกิริยาโดยนำเรซิน (24) มาใส่หลอดทดลองทดสอบด้วยนินไฮดรินแล้วนำไปให้ความร้อน

ขั้นตอนที่ 3 การนำสเตียรอยด์ (3) ต่อกับสาร (24)



1. ชั่งสาร (3) 0.1154 กรัม (0.3064 mmol) ละลายด้วยไดเมทิลฟอร์มาไมด์ และเติมสาร (18) 0.0522 กรัม (0.3867 mmol) ที่ละลายด้วย DIC (19) จากนั้นค่อย ๆ เติมสารละลายทั้งหมดลงใน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

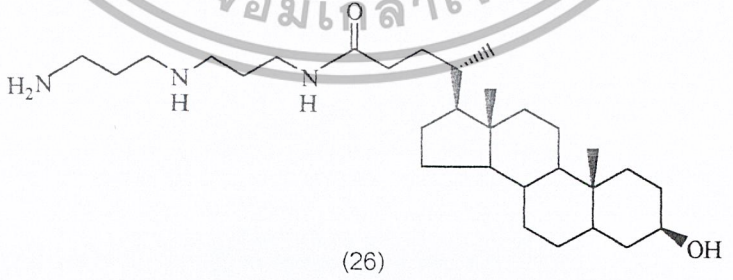
เรซิน (24) ปิด (Seal) หัวและท้ายหลอดฉีดยาแล้ว ทำการเขย่าด้วยเครื่องเขย่า Flask shaker เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

2. ทำการล้างเอาตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกรองลดความดันและใช้ไดคลอโรมีเทน เมทานอล และไดเมทิลฟอร์มาไมด์ ล้างสลับกันไปจนตัวทำละลายออกหมด และดูดตัวทำละลายออกจนสาร (25) แห้ง
3. แบ่งสาร (25) ที่ล้างสะอาดและแห้งแล้วมาทดสอบการเกิดปฏิกิริยาโดยนำสาร (25) มาใส่หลอดทดลองแล้วหยด Reagent A 6 หยด ผสมกับ Reagent B 3 หยด นำไปให้ความร้อน

ขั้นตอนที่ 4 การตัดเรซินออกจากสารผลิตภัณฑ์ (26)

(25)

90 % TFA/ 10 % CH_2Cl_2/ 1% H_2O



(26)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

1. ทำการตัดเรซิน (20) ออกจากสาร (25) โดยใช้กรดไตรฟลูออโร อะซิติก 90 % ในตัวทำละลายไดคลอโรมีเทนผสมกับน้ำ 9:1 ค่อย ๆ เติมกรดลงในสาร (25) แล้วทำการเขย่าด้วยเครื่องเขย่า Flask shaker เป็นเวลา 24 ชั่วโมง
2. ใช้เครื่องกรองลดความดันดูดสารละลายเก็บไว้ ล้างเรซินด้วยไดคลอโรมีเทนและเก็บสารละลายและเรซินไว้ทั้งหมด แล้วนำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลายออกจนแห้งแล้วทำการตรวจสอบโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ (26) โดยเทคนิค ^{1}H-NMR

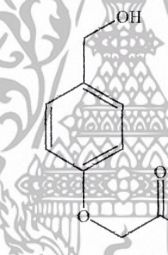
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 4
ผลการทดลองและอภิปรายผล

4.1 การสังเคราะห์ตัวเชื่อม (Linker)

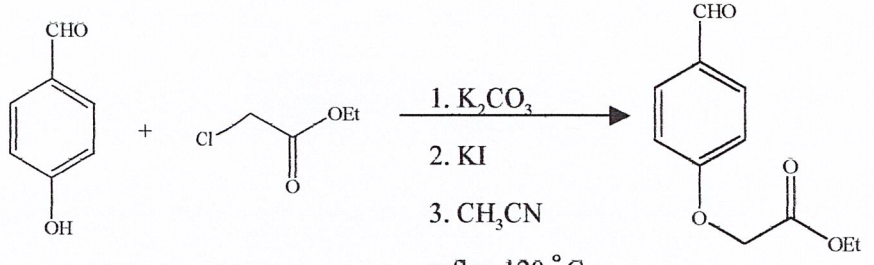
การสังเคราะห์ทางเคมีอินทรีย์โดยเทคนิควัฏภาคของแข็งเป็นการสังเคราะห์สารโดยมีตัวกลางในการสังเคราะห์ที่เรียกว่า Linker เป็นตัวเชื่อมต่อกับสารที่เข้าทำปฏิกิริยา (Reagent) และตัวค้ำจุน (Support) ซึ่งทำให้กลไกในการแยกออกจากตัวเชื่อมของสารตั้งต้นและตัวทำละลายง่ายขึ้น ตัวเชื่อมจะช่วยเพิ่มระยะห่าง (Spacer) ระหว่างตัวค้ำจุนกับสารผลิตภัณฑ์ ซึ่งในงานวิจัยครั้งนี้เลือกใช้แวงค์ ลิงค์เกอร์ (Wang linker) (16)

โครงสร้างแวงค์ ลิงค์เกอร์ (Wang Linker) (16)



(16)

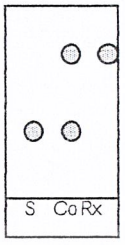
การดำเนินการสังเคราะห์ขั้นตอนแรก คือ การสังเคราะห์ตัวเชื่อม โดยนำ 4-ไฮดรอกซิลเบนซอลดีไฮด์ (12) ทำปฏิกิริยากับเอทิลคลอโรอะซิเตต (13) โดยมีโพแทสเซียมคาร์บอเนตทำหน้าที่เป็นเบสจุดประสงค์เพื่อเกิดปฏิกิริยาที่หมู่ไฮดรอกซิลโดยมีโพแทสเซียมไอโอไดด์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (Catalyst) ในตัวทำละลายอะซิโตไนไตรล์



(12) (13) (14) 45 %

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ทำการตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้เทคนิคทินเลเยอร์โครมาโตกราฟีในระบบตัวทำละลายผสมระหว่างเฮกเซนกับเอทิลอะซิเตตในอัตราส่วน 2 :1 ได้ผลดังนี้

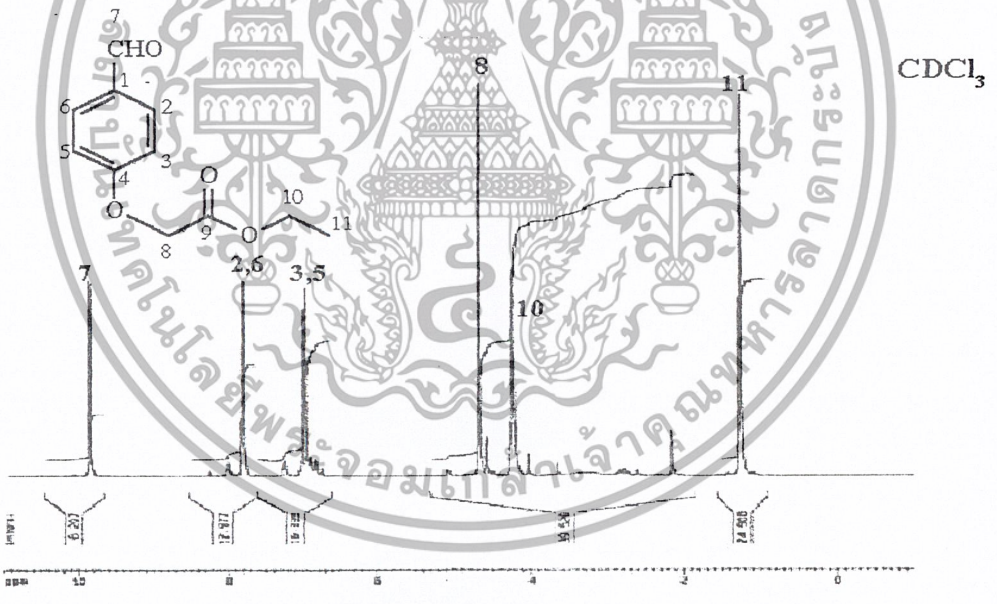


S : สารตั้งต้น (12)

Co: สารตั้งต้น + สารผลิตภัณฑ์ (12+14)

Rx: สารผลิตภัณฑ์ (14)

จากปฏิกิริยาข้างต้น สารผลิตภัณฑ์ (14) ที่ได้จะมีความเป็นขั้วต่ำกว่าสารตั้งต้น (12) ดังนั้นจึงทำให้ค่า R_f เพิ่มขึ้นจากของสารตั้งต้น หลังจากทำให้สารผลิตภัณฑ์ (14) บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี ได้สารผลิตภัณฑ์ (14) 45 เปอร์เซ็นต์ ตรวจสอบโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ (14) โดยใช้เทคนิค ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ได้ผลดังรูปที่ 4.1



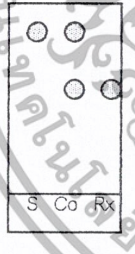
รูปที่ 4.1 ^{1}H-NMR สเปกตรัมของสาร (14)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

จากผล ^{1}H-NMR พบว่ามีค่า Chemical shift ดังนี้ (1H, s, H-7), 9.9 ppm, (2H, d, H-2 และ H-6), 7.8 ppm, (2H, d, H-3 และ H-5), 7.1 ppm, (2H, s, H-8), 4.6 ppm, (2H, q, H-10), 4.2 ppm และ (3H, t, H-11), 1.2 ppm

นำผลิตภัณฑ์สาร (14) ที่ได้มาทำปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (Hydrolysis) ในสภาวะเบส ตัวทำละลายที่ใช้ คือ เตตระไฮโดรฟิวแรนต่อน้ำ (THF : H_2O) ในอัตราส่วน 1:1

จากการตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้เทคนิคทินเลเยอร์โครมาโตกราฟีในระบบตัวทำละลายผสมระหว่างเฮกเซนกับเอทิลอะซิเตตในอัตราส่วน 2 :1 ได้ผลดังนี้



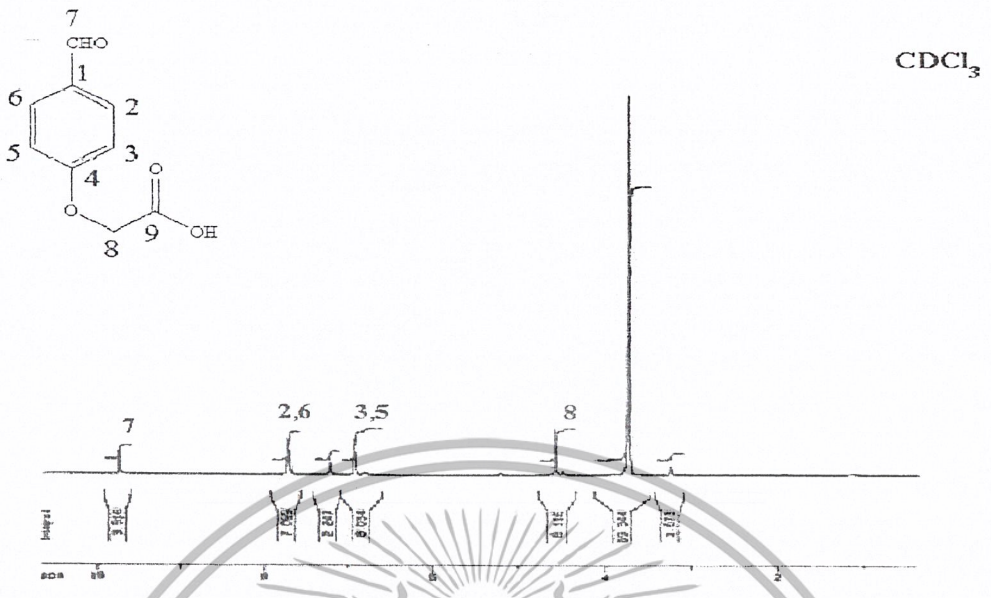
S : สารตั้งต้น (14)

Co: สารตั้งต้น + สารผลิตภัณฑ์ (14+15)

Rx: สารผลิตภัณฑ์ (15)

จากปฏิกิริยาข้างต้น สารผลิตภัณฑ์ (15) ที่ได้แสดงความมีขั้วมากกว่าสารตั้งต้น (14) ดังนั้นจึงทำให้ค่า R_f ลดลงจากของสารตั้งต้น (14) หลังจากทำสารผลิตภัณฑ์ (15) ให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี ได้สารผลิตภัณฑ์ (15) 30 เปอร์เซ็นต์ ตรวจสอบโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ (15) โดยใช้เทคนิค ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ได้ผลดังรูปที่ 4.2

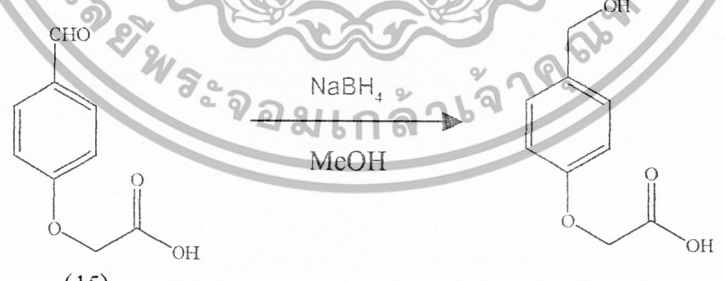
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 4.2 ^{1}H-NMR สเปกตรัมของสาร (15)

จากผล ^{1}H-NMR พบว่ามีค่า Chemical shift ดังนี้ (1H, s, H-7), 9.9 ppm, (2H, d, H-2 และ H-6), 7.8 ppm, (2H, d, H-3 และ H-5), 6.9 ppm, (2H, s, H-8), 4.6 ppm

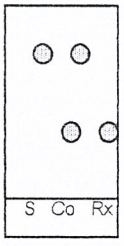
ในขั้นตอนต่อไปเป็นปฏิกิริยารีดักชันของสาร (15) ด้วยโซเดียมโบโรไฮไดร์โดยมีเมทานอลเป็นตัวทำละลาย



(15) (16) 30 %

จากการตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้เทคนิคทินเลเยอร์โครมาโตกราฟีในระบบตัวทำละลายผสมระหว่างเมทานอลกับเอทิลอะซิเตตในอัตราส่วน 1:2 ได้ผลดังนี้

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



S : สารตั้งต้น (15)

Co: สารตั้งต้น + สารผลิตภัณฑ์ (15+16)

Rx: สารผลิตภัณฑ์ (16)

จากปฏิกิริยาข้างต้น สารผลิตภัณฑ์ (16) ที่ได้จะมีความเป็นขั้วมากกว่าสารตั้งต้น (15) ดังนั้นจึงทำให้ค่า R_f ลดลงจากของสารตั้งต้น (15) จากนั้นทำสารผลิตภัณฑ์ (16) ให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี ได้สารผลิตภัณฑ์ (16) 30 เปอร์เซ็นต์ ตรวจสอบโครงสร้างของผลิตภัณฑ์สุดท้าย (16) โดยใช้เทคนิค ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO) ได้ผลดังรูปที่ 4.3

รูปที่ 4.3 ^{1}H-NMR สเปกตรัมของสาร (16)

จากผล ^{1}H-NMR พบว่ามีค่า Chemical shift ดังนี้ (2H, d, H-3 และH-5), 7.2 ppm, (2H, d, H-2 และ H-6), 6.8 ppm, (2H, s, H-8), 4.4 ppm, (2H, d, H-7), 4.1 ppm

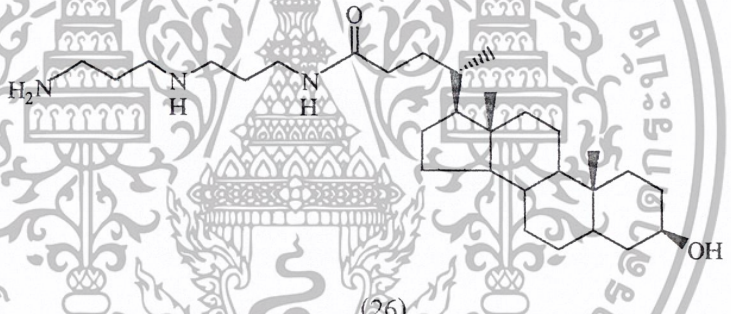
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

4.2 การสังเคราะห์อะมิโนสเตียรอยด์โดยใช้เทคนิควัฏภาคของแข็ง

ในการสังเคราะห์สควอลามีน (1) หรืออนุพันธ์ของสควอลามีนที่เป็นพอลิอะมิโนสเตียรอยด์ (Polyaminosterol) ด้วยเทคนิควัฏภาคสารละลายจะทำให้ได้สารผลิตภัณฑ์ที่มีความบริสุทธิ์ได้ยากเนื่องจากสารตั้งต้นมีความเป็นขั้วสูง ดังนั้นการสังเคราะห์โดยใช้เทคนิควัฏภาคของแข็งเป็นทางเลือกหนึ่งในการใช้สังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ที่มีสารตั้งต้นมีขั้วสูง ซึ่งเป็นเทคนิคที่จะทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีความบริสุทธิ์สูงขึ้นด้วย โดยต้องมีองค์ประกอบ 4 อย่างดังนี้

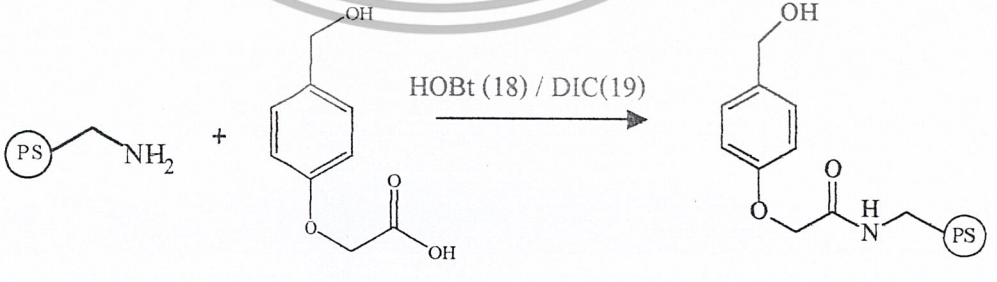
1. ตัวค้ำจุน (Support) ซึ่งในที่นี้เลือกใช้อะมิโนเรซิน (17)
2. ตัวเชื่อม (Linker) ซึ่งในที่นี้เลือกใช้แวงค์ ลิงค์เกอร์ (Wang Linker) (16)
3. สารต้นแบบ (Template) ซึ่งในที่นี้เลือกใช้นอร์- สเปอร์มิดีน (Nor-spermidine) (23)
4. สารเข้าทำปฏิกิริยา (Reagent) ซึ่งในที่นี้เลือกใช้กรดลิโธโคลิก (Lithocholic) (3)

โครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ (26)



(26)

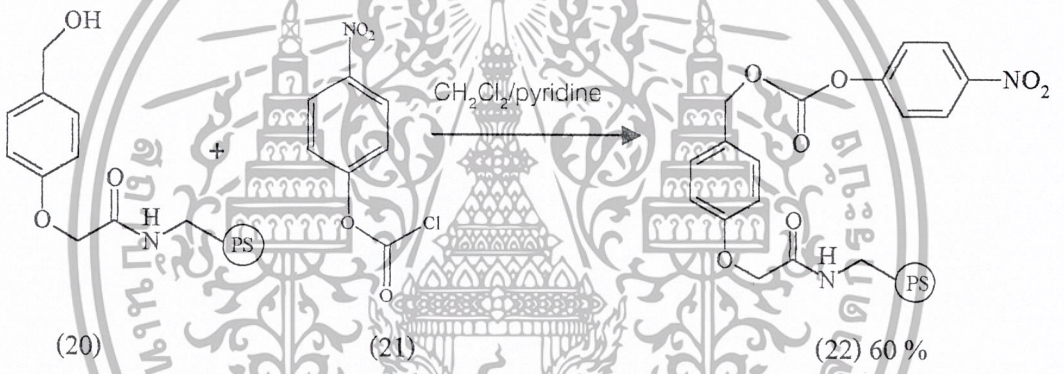
ขั้นตอนในการทดลองสามารถสรุปได้ดังนี้



(17) (16) (20) 75 %

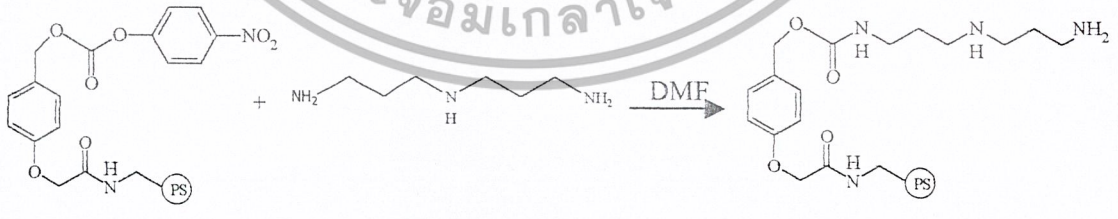
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ในขั้นตอนแรกนำสาร (17) ซึ่งเป็นตัวค้ำจุนมาทำปฏิกิริยาเชื่อมต่อกับแวงค์ ลิงค์เกอร์ (16) (Wang Linker) โดยใช้ HOBt (18) และ DIC (19) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาโดยมีไดคลอโรมีเทนเป็นตัวทำละลาย จากนั้นตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้นินไฮดริน (Ninhydrin) โดยจะแบ่งเป็น Reagent A คือ นินไฮดรินที่ถูกเตรียมในโพแทสเซียมไซยาไนด์และ Reagent B คือ นินไฮดรินที่ถูกเตรียมในเอทานอลซึ่งนินไฮดรินจะให้สีม่วงกับสารประเภท 1° Amine ดังนั้นเมื่อเรซิน (17) ทำปฏิกิริยากับแวงค์ ลิงค์เกอร์ (16) แล้วจะกลายเป็น 2° Amine จึงไม่ให้สีนินไฮดรินอีก กล่าวคือเมื่อนำสาร (20) มาทดสอบด้วยนินไฮดรินโดยใช้ Reagent A 6 หยด และ Reagent B 3 หยดแล้ว สาร (20) ต้องไม่เปลี่ยนสีเป็นสีม่วงควรเป็นสีเหลืองส้มซึ่งเป็นสีของสารผลิตภัณฑ์แต่ต้น และเมื่อนำสาร (20) ที่เกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์แล้วมาทดสอบตามวิธีข้างต้น ปรากฏว่า สาร (20) ไม่เปลี่ยนสีเป็นสีม่วงแสดงว่า สาร (17) เกิดปฏิกิริยาเชื่อมต่อกับสาร (16) ได้สารผลิตภัณฑ์ (20) 75 เปอร์เซ็นต์



(20) (21) (22) 60 %

จากนั้นนำสาร (20) มาทำปฏิกิริยากับ 4- ไนโตรฟีนิล คลอโรฟอร์เมต (21) ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับพิริดีนได้สาร (22) 60 เปอร์เซ็นต์

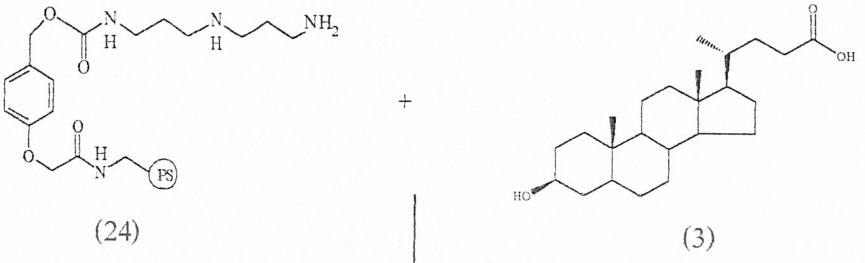


(22) (23) (24) 65 %

ขั้นตอนที่สองนำสาร (22) ทำปฏิกิริยากับนอร์-สเปอร์มิดีน (23) โดยใช้ไดเมทิลฟอร์มาไมด์เป็นตัวทำละลาย จากนั้นตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้นินไฮดริน ซึ่งสาร (24) ต้องให้สี

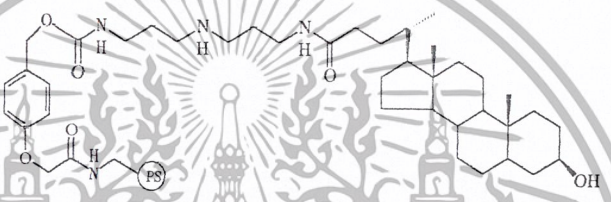
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ม่วงและเมื่อนำสาร (24) มาทดสอบด้วยนินไฮดรินแล้วปรากฏว่า สาร (24) ให้สีม่วงแสดงว่า สาร (22) เกิดปฏิกิริยาเชื่อมต่อกับสาร (23) ได้สารผลิตภัณฑ์ (24) 65 เปอร์เซ็นต์



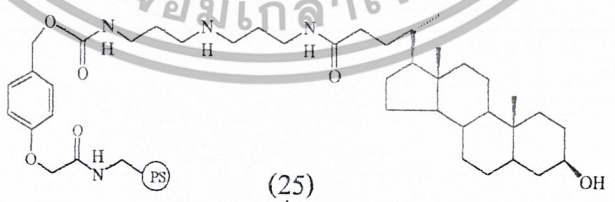
(24) (3)

DIC (19) /HOBt (18)



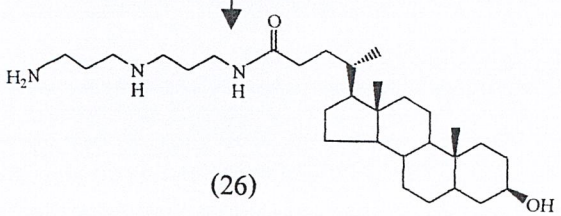
(25) 60 %

ขั้นตอนที่สามนำสาร (24) ทำปฏิกิริยากับสเตียรอยด์ซึ่งในที่นี้ใช้กรดลิโธโคลิก (3) ซึ่งถูกกระตุ้นด้วย HOBt (18) และ DIC (19) โดยใช้ไดเมทิลฟอร์มาไมด์เป็นตัวทำละลายจากนั้นทำการตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้นินไฮดรินซึ่งสาร (25) ต้องไม่ให้สีม่วงและเมื่อนำสาร (25) มาทดสอบด้วยนินไฮดรินแล้วปรากฏว่า สาร (25) ไม่ให้สีม่วงแสดงว่า สาร (24) เกิดปฏิกิริยาเชื่อมต่อกับสาร (3) ได้สารผลิตภัณฑ์ (25) 60 เปอร์เซ็นต์



(25)

90 % TFA/ 10 % CH_2Cl_2/ 1% H_2O



(26)

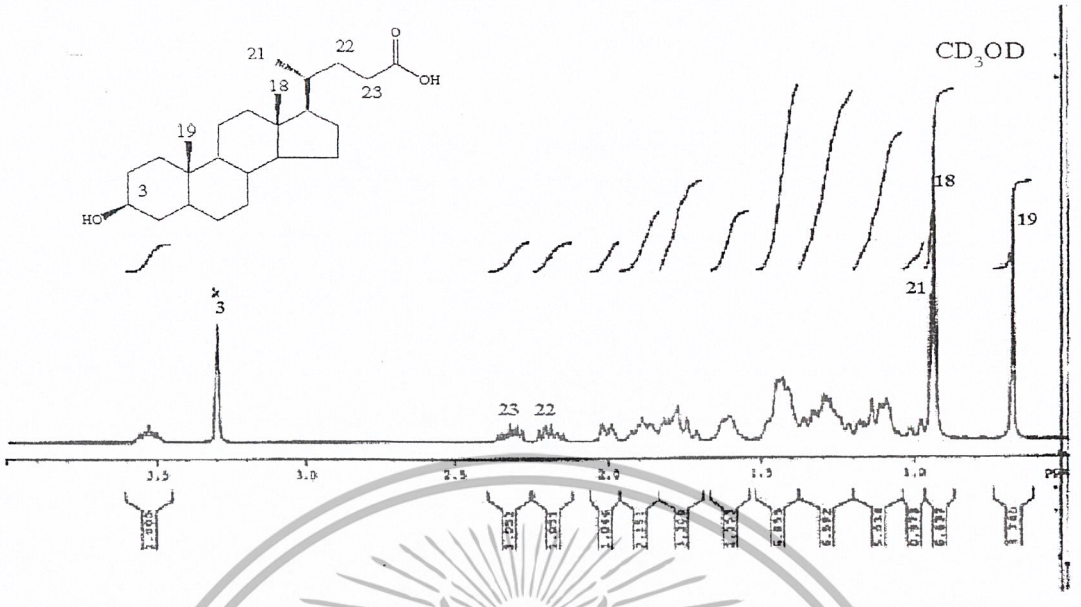
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ขั้นตอนสุดท้ายคือการตัดเรซินออกจากสารผลิตภัณฑ์ที่ได้โดยใช้ 90%กรดไตรฟลูออโรอะซิติก ได้สารผลิตภัณฑ์สุดท้าย (26) มีลักษณะเป็นน้ำมัน (Oil) สีเหลืองและตรวจสอบโครงสร้างของผลิตภัณฑ์สุดท้าย (26) ด้วยเทคนิค ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) ได้ผลดังรูปที่ 4.4

รูปที่ 4.4 ^{1}H-NMR สเปกตรัมของสาร (26)

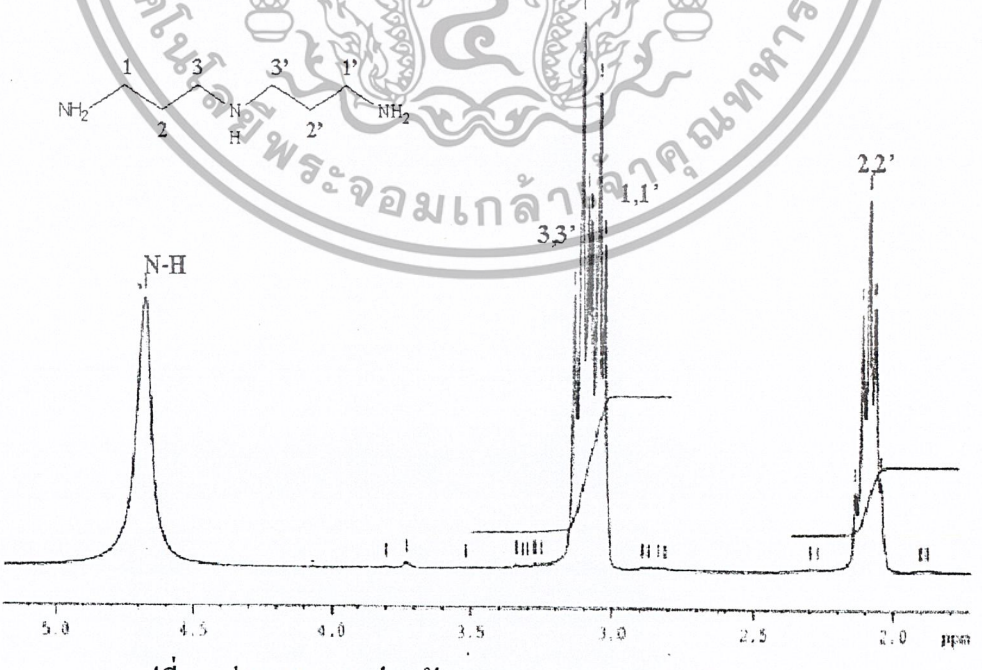
จากผล ^{1}H-NMR พบว่า สเปกตรัมของสาร (26) มีพีคของตัวทำละลายปะปนอยู่กับพีคของสารผลิตภัณฑ์ (26) จำนวนมาก แต่เมื่อนำสเปกตรัมของสาร (3) (รูปที่ 4.5) และสาร (23) (รูปที่ 4.6) ซึ่งเป็นสารตั้งต้น มาเปรียบเทียบกับสเปกตรัมของสาร (26) พบว่า สเปกตรัมมีความใกล้เคียงกันมากและสามารถเห็นพีคหลักของสารที่คาดว่าจะเป็นของสารผลิตภัณฑ์ (26) ได้ ดังนี้ (1H, t, H-3), 3.8 ppm, (2H, t, H-23), 2.5 ppm, (2H, t, H-22), 2.2 ppm, (3H, d, H-21), 1.1 ppm, (3H, s, H-18), 1.0 ppm, (3H, s, H-19), 0.8 ppm และ Chemical shift ช่วงที่ 1.2-2.0 ppm เป็นโปรตอนของหมู่เมทิลลีน (-CH_2) ของสาร (3) และสาร (23) ปะปนกันอยู่

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 4.5 ^{1}H-NMR สเปกตรัมของสาร (3) (300 MHz, CD_3OD)

จากผล ^{1}H-NMR พบว่ามีค่า Chemical shift ดังนี้ (1H, t, H-3), 3.3 ppm, (2H, t, H-23), 2.3 ppm, (2H, t, H-22), 2.2 ppm, (3H, d, H-21), 0.9 ppm, (3H, s, H-18), 0.89 ppm, (3H, s, H-19), 0.7 ppm ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับสเปกตรัมของสาร (26) จะเห็นว่าตำแหน่งของพีคขึ้นที่ Chemical shift ใกล้เคียงกันและสามารถเห็นพีคหลักของสาร (3) ได้ชัดเจน



รูปที่ 4.6 ^{1}H-NMR สเปกตรัมของสาร (23) (300 MHz, CD_3OD)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ผลจาก ^{1}H-NMR พบว่ามีค่า Chemical shift ดังนี้ (1H, s, N-H), 4.2 ppm, (2H, t, H-3 และ H-3'), 3.1 ppm, (2H, t, H-1 และ H-1'), 3.0 ppm และ (2H, m, H-2 และ H-2'), 2.1 ppm ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับสเปกตรัมของสาร (26) จะเห็นว่าโปรตอนของหมู่เมทิลลีนที่ตำแหน่งคาร์บอน 2 และ 2' ขึ้นที่ Chemical shift 2.1 ppm ส่วนโปรตอนของหมู่เมทิลลีนที่ตำแหน่งคาร์บอน 1, 1', 3 และ 3' ขึ้นที่ Chemical shift 3.0 และ 3.1 ppm ซึ่งส่วนนี้จะปะปนและถูกทับด้วยพีคของตัวทำละลายจึงไม่สามารถเห็นพีคของสารได้ชัดเจนดังนั้นในการล้างเรซินควรล้างจนสารละลายที่ไหลผ่านเรซินออกมาใสและควรคนเรซินในระหว่างการล้างเพื่อให้ตัวทำละลายที่ใส่ไปล้างไหลผ่านเรซินได้อย่างทั่วถึง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 5
สรุปผลการทดลอง

5.1 สรุปผลการทดลอง

การสังเคราะห์อะมิโนสเตียรอยด์ (26) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็งจากผล ^{1}H-NMR จะเห็นว่ามีพีคของตัวทำละลายปะปนอยู่กับพีคของสารผลิตภัณฑ์ (26) จำนวนมาก แต่ก็สามารถเห็นพีคหลักของสารที่คาดว่าจะเป็นของสารผลิตภัณฑ์ (26) ซึ่งการปะปนของตัวทำละลายอาจเป็นผลมาจากขั้นตอนในการล้างตัวทำละลายออกในแต่ละขั้นของการทดลองที่ไม่สะอาดเพียงพอ

5.2 ข้อเสนอแนะ

ในการล้างควรใช้ไดเมทิลฟอร์มาไมด์ในการล้างให้น้อยที่สุดเพราะเป็นตัวทำละลายที่มีจุดเดือดสูงการระเหยตัวทำละลายออกทำได้ยากและทำให้เหลือปะปนอยู่ในสารผลิตภัณฑ์ (26)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

เอกสารอ้างอิง

1. Moore, K. S. Wehrli, H. Roder, M. Rogers, J.N. McCrimmon, D. and Zasloff, M. 1993. **J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA**. 90: 1354-1358.
2. http://www.thai.net
3. http://www.genaera.com
4. Moriarty, R. M. Tuladhar, S. M. Guo, L. and Wehrli, S. 1994. **Tetrahedron Letter**. 35(44): 8103-8106.
5. Dorwald, F. Z. 1999. **Organic Synthesis on Solid Phase.** Germany.Federal Rep.
6. Guiller, F.; Orain, D. and Bradley, M. 2000. **Chemical Reviews.** 100.2091-2157.
7. Jares-Erijman, E.A.; Sakai, R. and Rinehart, K.L. 1991. **J. Org. Chem**. 56: 5712.
8. Tice, C.M. and Ganem, B. 1983. **J. Org. Chem**. 48: 2106.
9. Wang. S. 1973. **J. Am. Chem. Soc**. 95: 1328-1333.
10. Sheppard, R.C.; Williams, B. J. 1982. **Int. J. Pept. Prot. Res.** 20: 451-454.
11. Mergler, M.; Gosteli, J.; Grogg, P.; Nyfeler, R.; Taner, R. 1999. **Chimia**. 53:29-34.
12. Mergler, M.; Taner, R.; Gosteli, J.; Grogg, P. 1988. **Tetrahedron Lett**. 29: 4005-4008.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้