

การสังเคราะห์อนุพันธ์ของพอลิเอมีน Pseudoceratidine

โดยเทคนิควิทยาศาสตร์ของแข็ง



เลขที่.....
เลขทะเบียน..... 49258
วัน, เดือน, ปี..... 18 ก.พ. 2547

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

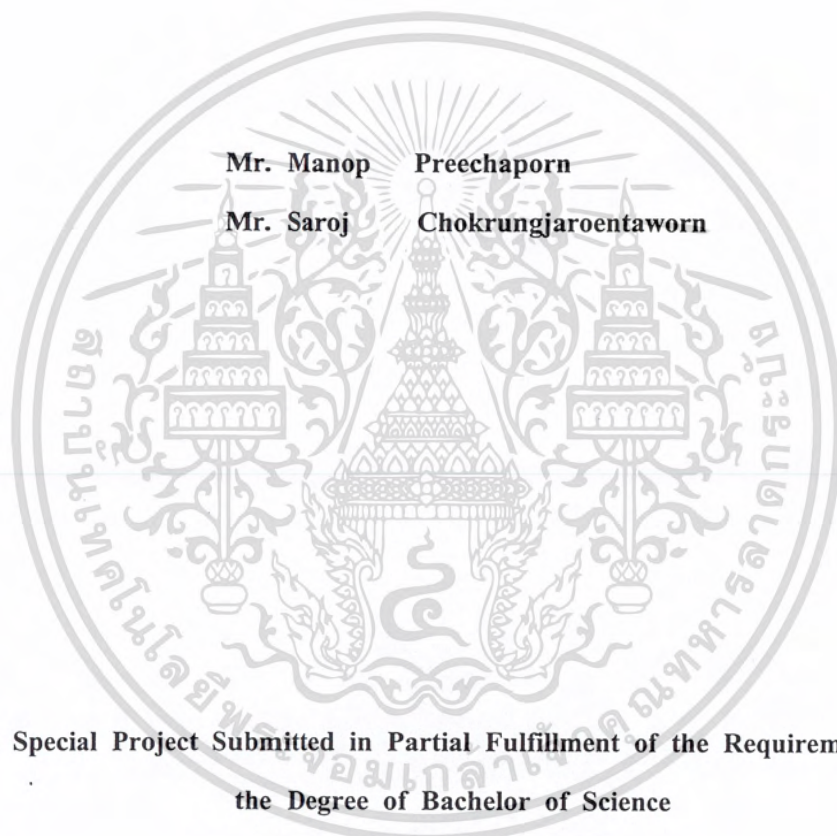
โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์

สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

ปีการศึกษา 2545

**Synthesis Derivative of Polyamine, Pseudoceratidine,
on Solid Phase**



Mr. Manop Preechaporn
Mr. Saroj Chokrungraroentaworn

**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 อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

หัวข้อโครงการพิเศษ การสังเคราะห์อนุพันธ์ของพอลิเอมีน Pseudoceratidine โดยเทคนิควิทยุภาคของแข็ง

นักศึกษา นายมานพ ปรีชาพร รหัส 42050104
 นายสาโรจน์ โชครุ่งเจริญถาวร รหัส 42050124

ภาควิชา เคมี
 สาขาวิชา เคมีอุตสาหกรรม
 ปีการศึกษา 2545

อาจารย์ที่ปรึกษา ดร.พัชนี เจริญยิ่ง
 อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ดร.บดินทร์ ชิตกุล

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง อนุมัติให้โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต

คณะกรรมการตรวจสอบ	ลายมือชื่อ
ประธานกรรมการ ดร.ภัทราวุธ มนต์วิเศษ	
กรรมการ ผศ.ดร.ธีรวัฒน์ มงคลอัสวีรัตน์	
กรรมการ ดร.พัชนี เจริญยิ่ง	
กรรมการ ดร.บดินทร์ ชิตกุล	

(รศ.ดร.สมศักดิ์ วรมงคลชัย)
 หัวหน้าภาควิชาเคมี

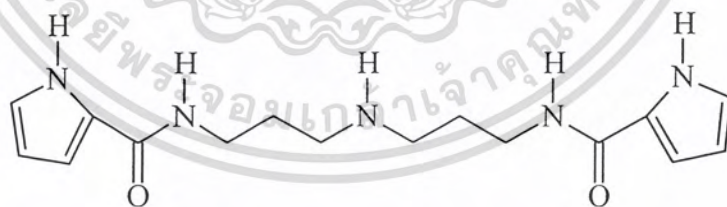
ลิขสิทธิ์ของภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์
 สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

หัวข้อโครงการพิเศษ	การสังเคราะห์อนุพันธ์ของพอลิเอมีน Pseudoceratidine โดยเทคนิค วิทยาศาสตร์ของแข็ง		
นักศึกษา	นายมานพ	ปรีชาพร	รหัส 42050104
	นายสาโรจน์	โชครุ่งเจริญถาวร	รหัส 42050124
ภาควิชา	เคมี		
สาขาวิชา	เคมีอุตสาหกรรม		
ปีการศึกษา	2545		
อาจารย์ที่ปรึกษา	ดร.พัชนี	เจริญยิ่ง	
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ดร.บดินทร์	ชิตกุล	

บทคัดย่อ

จากการศึกษาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของพอลิเอมีน, Pseudoceratidine, ด้วยเทคนิควิทยาศาสตร์ของแข็ง โดยใช้ไนอร์-สเปอร์มิดีน เป็นสารตั้งต้นและทำการเชื่อมโยงต่อกับไพโรล-2-คาร์บอกซิลิก เอซิด พบว่าการสังเคราะห์วิธีนี้ ผลิตผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ (1) ถูกผลิตขึ้น 45 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งโครงสร้างของสาร(1) ถูกยืนยันด้วยเทคนิคโปรตอนนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปี

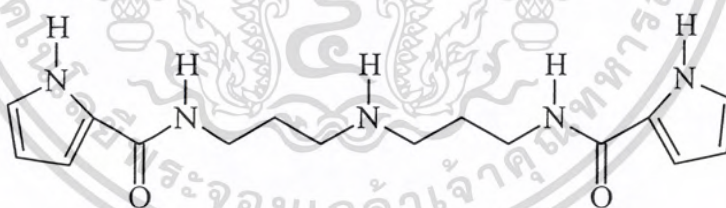


(1)

Special Project Title	Synthesis Derivative of Polyamine , Pseudoceratidine, on Solid Phase		
Student	Mr.Manop Preechaporn	code	42050104
	Mr.Saroj Chokrungraroentaworn	code	42050124
Department	Chemistry		
Programme	Industrial Chemistry		
Year	2002		
Project Advisor	Dr. Patchanee Charoenying		
Project Co-Advisor	Dr. Bordin Chitkul		

Abstract

A model study to synthesize a derivative of polyamine, Pseudoceratidine, on solid phase was investigated. The synthesis was carried out by using nor-spermidine as template and linked on pyrrole-2-carboxylic acid. It was found that the desired product (1) was produced with the overall yield of 45%. The structure of compound (1) was confirmed by using $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy.



(1)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

กิตติกรรมประกาศ

โครงการพิเศษนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดีเนื่องจากได้รับความช่วยเหลือ ความร่วมมือ ตลอดจนคำแนะนำต่างๆ จากคณาจารย์ และบุคลากรหลายฝ่าย คณะผู้จัดทำขอขอบพระคุณ

ขอขอบพระคุณ ดร.พัชนี เจริญยิ่ง อาจารย์ที่ปรึกษา ที่ให้ความรู้ คำแนะนำ และตรวจแก้ไขโครงการ ทำให้โครงการพิเศษฉบับนี้มีความสมบูรณ์ยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณ ดร.บดินทร์ ชิตกุล ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยรามคำแหง ที่ให้คำแนะนำ เอื้อเพื่ออุปกรณ์และอำนวยความสะดวกตลอดการทำโครงการนี้

ขอขอบพระคุณ ผศ.ดร.ธีรวัฒน์ มงคลอัครวัฒน์ และ ดร.ภัทธา วุฒิมนต์วิเศษ ที่เป็นกรรมการตรวจสอบโครงการพิเศษ และช่วยกรุณาตรวจทานแก้ไขโครงการพิเศษฉบับนี้ให้ถูกต้องสมบูรณ์ยิ่งขึ้น

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ภาควิชาเคมีทุกท่านที่คอยช่วยเหลือให้การทำให้โครงการพิเศษนี้ดำเนินไปด้วยดี

สุดท้ายนี้คณะผู้จัดทำขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่คอยถามไถ่ ให้กำลังใจและคำปรึกษาที่ดีตลอดมา ขอขอบคุณเพื่อนๆ ทุกคนที่ช่วยเหลือและคอยให้กำลังใจตลอดการทำโครงการพิเศษ ถ้ามีสิ่งผิดพลาดประการใดคณะผู้จัดทำขออภัยมา ณ ที่นี้ด้วย

นายมานพ ปรีชาพร

นายสาโรจน์ โชครุ่งเจริญถาวร

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ข
กิตติกรรมประกาศ	ค
สารบัญ	ง
สารบัญรูป	ฉ
อักษรย่อ	ช
บทที่ 1 บทนำ	
1.1 ความเป็นมาของโครงการวิจัย	1
1.2 วัตถุประสงค์งานวิจัย	3
1.3 ขอบเขตงานวิจัย	3
1.4 ขั้นตอนการวิจัยและดำเนินงาน	4
1.5 ผลที่คาดว่าจะได้รับ	4
บทที่ 2 ทฤษฎีและหลักการ	
2.1 บทนำ	5
2.2 การสังเคราะห์ Pseudoceratidine (2)	6
2.2.1 เทคนิควิศวกรรมของแข็ง	7
2.2.1.1 ตัวค้ำจุน (solid support)	7
2.2.1.2 ตัวเชื่อมโยง (linker)	10
2.2.1.3 เทคนิคการสังเคราะห์โดยเทคนิควิศวกรรมของแข็ง	14
2.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	18
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	
3.1 สารเคมี	20
3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง	21
3.3 อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิเคราะห์	22
3.4 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของพอลิเอมีน Pseudoceratidine	22
3.4.1 การสังเคราะห์ตัวเชื่อมโยง (9)	22

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญ (ต่อ)

เรื่อง	หน้า
3.4.2 การใส่หมูป้องกันสารต้นแบบ (12)	22
3.4.3 การสังเคราะห์อนุพันธ์พอลิเอมีน Pseudoceratidine โดยเทคนิควิทยาของแข็ง	23
3.4.4 วิธีการสังเคราะห์ตัวเชื่อมโยง (9)	24
3.4.5 ปฏิกริยารีดักชันสาร (7)	25
3.4.6 การทำปฏิกิริยาคู่ควบระหว่างสาร(8) กับ 4-ไนโตรฟีนิลคลอโรฟอร์มเมต	26
3.4.7 วิธีการใส่หมูป้องกันสารต้นแบบ (12)	27
3.4.8 ปฏิกิริยาคู่ควบระหว่างสารต้นแบบ (12) กับตัวเชื่อมโยง (9)	28
3.4.9 การไฮโดรไลซิสสาร (13)	28
3.4.10 การทำปฏิกิริยาคู่ควบระหว่างสาร (14) กับอะมิโนเรซิน	29
3.4.11 การถอดหมูป้องกันออกจากสารต้นแบบ (15)	30
3.4.12 การทำปฏิกิริยาคู่ควบระหว่างสาร (16) กับ ไพโรล-2-คาร์บอกซิลิกเอซิก	30
3.4.13 การตัดสารผลิตภัณฑ์ (1) ออกจากเรซิน	31
บทที่ 4 ผลการทดลองและอภิปรายผล	
4.1 การสังเคราะห์ตัวเชื่อมโยง (8)	33
4.2 การเตรียมสารต้นแบบ (12)	35
4.3 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของพอลิเอมีน Pseudoceratidine โดยเทคนิควิทยาของแข็ง	37
บทที่ 5 สรุปและข้อเสนอแนะ	
5.1 สรุปผลการทดลอง	41
5.2 ข้อเสนอแนะ	41
เอกสารอ้างอิง	42

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญรูป

เรื่อง	หน้า
รูปที่ 1.1 แสดงโครงสร้างของ Pseudoceratidine	2
รูปที่ 2.1 ลักษณะทางกายภาพของเพรียงทะเล	5
รูปที่ 2.2 การเกาะของเพรียงทะเลบริเวณผิวหนังของเรือ	6
รูปที่ 2.3 แผนภาพแสดงการสังเคราะห์โดยเทคนิควิทยาศาสตร์ของแข็ง	7
รูปที่ 2.4 ภาพโครงสร้างพอลิस्टาไทรินที่ผ่านการเชื่อมโยงและไม่ผ่านการเชื่อมโยง	9
รูปที่ 2.5 ปฏิกริยาการแทนที่ด้วยฮาโลเจนเพื่อให้ตัวคำนวณมีหมู่ฟังก์ชันที่ว่องไว ในการทำปฏิกิริยาเชื่อมต่อกับตัวเชื่อมโยง	10
รูปที่ 2.6 กลไกการตัดสารออกจากตัวเชื่อมโยง	11
รูปที่ 2.7 โครงสร้างของอะมิโนเมทิลพอลิस्टาไทริน	11
รูปที่ 2.8 โครงสร้างเรซินเมอริไฟด์	12
รูปที่ 2.9 โครงสร้างตัวเชื่อมโยงแวน	12
รูปที่ 2.10 โครงสร้างตัวเชื่อมโยงซัสตริน	13
รูปที่ 2.11 โครงสร้างตัวเชื่อมโยงฮอล	14
รูปที่ 2.12 โครงสร้างตัวเชื่อมโยงพอล	15
รูปที่ 2.13 แสดงการติดตั้งอุปกรณ์ที่ใช้ในการสังเคราะห์โดยเทคนิควิทยาศาสตร์ของแข็ง	16
รูปที่ 2.14 แสดงลักษณะการเข้าทำปฏิกิริยาแบบ Pre-loading	17
รูปที่ 2.15 แสดงลักษณะการเข้าทำปฏิกิริยาแบบ Direct-loading	17
รูปที่ 4.1 แสดง ¹ H-NMR ของสาร (7) โดยใช้CDCl ₃ /TMS เป็นตัวทำละลาย	34
รูปที่ 4.2 แสดง ¹ H-NMR ของสาร (12) โดยใช้CDCl ₃ /TMS เป็นตัวทำละลาย	36
รูปที่ 4.3 แสดง ¹ H-NMR ของสาร (1) โดยใช้CD ₃ ODเป็นตัวทำละลาย	40

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

อักษรย่อ

Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
Bpoc	2-(<i>p</i> -biphenyl)-2-propyloxycarbonyl
d	Doublet
DCM	Dichloromethane
DIC	<i>N,N'</i> -diisopropylcarbodiimide
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N'</i> -dimethylformamide
ED	Effective Dose
EtOH	Ethanol
Fmoc	9-fluorenylmethyloxycarbonyl
HAL	Hypersensitive Acid Linker
HOBt	<i>N</i> -hydroxybenzotriazole
m	Multiplet
MBHA	2-nitrobenzhydrylamine
Me	Methyl
MeOH	Methanol
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PAL	Peptide Amide Linker
PEG	Poly(ethylene glycol)
ppm	part per million
PS	Polystyrene
PTFE	Polytetrafluoroethylene
q	Quatlet
RT	room temperature
s	Singlet
SASRIN	Super Acid Sensitive Resin
SPOS	Solid-Phase Organic Synthesis
SPPS	Solid-Phase Peptide Synthesis
t	Triplet

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

TBT	Tributyl tin
TFA	Trifluoroacetic acid
TFMSA	Trifluoromethanesulfonic acid
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Thin Layer Chromatography



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาของโครงการพิเศษ

เพรียงทะเล (*banacle Balanus amphitrite*) เป็นสัตว์ที่ไม่มีกระดูกสันหลังชนิดหนึ่ง ซึ่งมีหลายสายพันธุ์ เช่น เพรียงหัวหอม และเพรียงหิน เป็นต้น ปัจจุบันพบว่าเพรียงทะเลนี้เป็นต้นเหตุในการก่อปัญหาให้กับอุตสาหกรรมการเดินเรือและชาวประมงเป็นอย่างมาก เนื่องจากการเกาะติดของเพรียงทะเลที่บริเวณผิวหน้าของท้องเรือหรือส่วนต่างๆ ของเรือ จะทำให้บริเวณนั้นเกิดการผุกร่อนขึ้นอย่างรวดเร็วกว่าปกติ เมื่อเพรียงทะเลตายเศษเปลือกของเพรียงทะเลจะยังคงเกาะติดอยู่มีลักษณะเป็นก้อนแข็ง ชาวประมงต้องกำจัดเศษเปลือกออกก่อนทาสีเรือใหม่ซึ่งเป็นการสิ้นเปลืองงบประมาณและแรงงานมาก หนทางแก้ไขปัญหที่เกิดขึ้นนี้ในอดีตจนถึงปัจจุบันคือ การใช้สีทาเคลือบผิวเรือ แต่พบว่าสีที่นิยมใช้กันมีส่วนผสมของไตรบิวทิลทิน ซึ่งมีโลหะหนักคือ ดีบุก เป็นองค์ประกอบที่สำคัญ

จากรายงานพบว่าการใช้สีที่มีส่วนผสมของ ไตรบิวทิลทิน นั้นส่งผลกระทบต่อสิ่งแวดล้อมทางทะเลเป็นอย่างมาก ทั้งนี้เนื่องจากการชะของน้ำทะเลเป็นเวลานานต่อเนื่องก่อให้เกิดมลพิษขึ้นและส่งผลกระทบต่อวงจรชีวิตของสัตว์ทะเลชนิดอื่นและมนุษย์ ในปี 1990 The International Maritime Organization (IMO) ได้เล็งเห็นถึงมลพิษที่เกิดขึ้นจึงได้ออกข้อกำหนดในการใช้ไตรบิวทิลทิน ผสมลงในสี และในปี 2001 ก็เริ่มออกคำสั่งห้ามใช้อย่างเด็ดขาด

ดังนั้นด้วยตระหนักถึงพิษภัยและอันตรายที่เกิดขึ้นจากการใช้สารเคมีที่มีส่วนประกอบของไตรบิวทิลทิน เป็นส่วนผสมในสีดังกล่าว นักวิจัยนานาชาติจึงได้พยายามค้นคว้าและพัฒนาสารเคมีเพื่อนำมาใช้ทดแทนไตรบิวทิลทิน ในปี 1987 จึงได้เริ่มมีการศึกษาอย่างจริงจังในเรื่องของการเลือกสารเคมีที่จะนำมาใช้เป็นส่วนผสมและให้ฤทธิ์ที่ใกล้เคียงหรือดีกว่าเดิม วิธีในการสังเคราะห์การพัฒนาสูตร และการนำมาทดสอบกับสิ่งแวดล้อมจริง Rittschof ได้คิดค้นและเสนอสารทดแทนไตรบิวทิลทิน มีชื่อว่า NB17 จากผลการทดลองโดยนับจำนวนตัวอ่อนของเพรียงทะเลที่มาเกาะที่ผิวของพื้นที่ทดสอบที่เคลือบด้วยสีที่ผสมด้วย NB17 พบว่าตัวอ่อนของเพรียงทะเลมาเกาะลดลง เมื่อใช้ความเข้มข้นของ NB17 เพิ่มมากขึ้น (โดยเฉลี่ยจะใช้ NB17 0.1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักสี 1 กรัม) นอกจากนั้นจากการทดลองนี้ยังพบว่า สีชนิดนี้จะมีผลลดการเกาะติดของตัวอ่อนเพรียงทะเลแต่ไม่ส่งผลให้เพรียงทะเลนั้นตายลง และในปี 1998 ก็เริ่มมีการใช้ NB17 เป็นสารทดแทนไตรบิวทิลทิน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

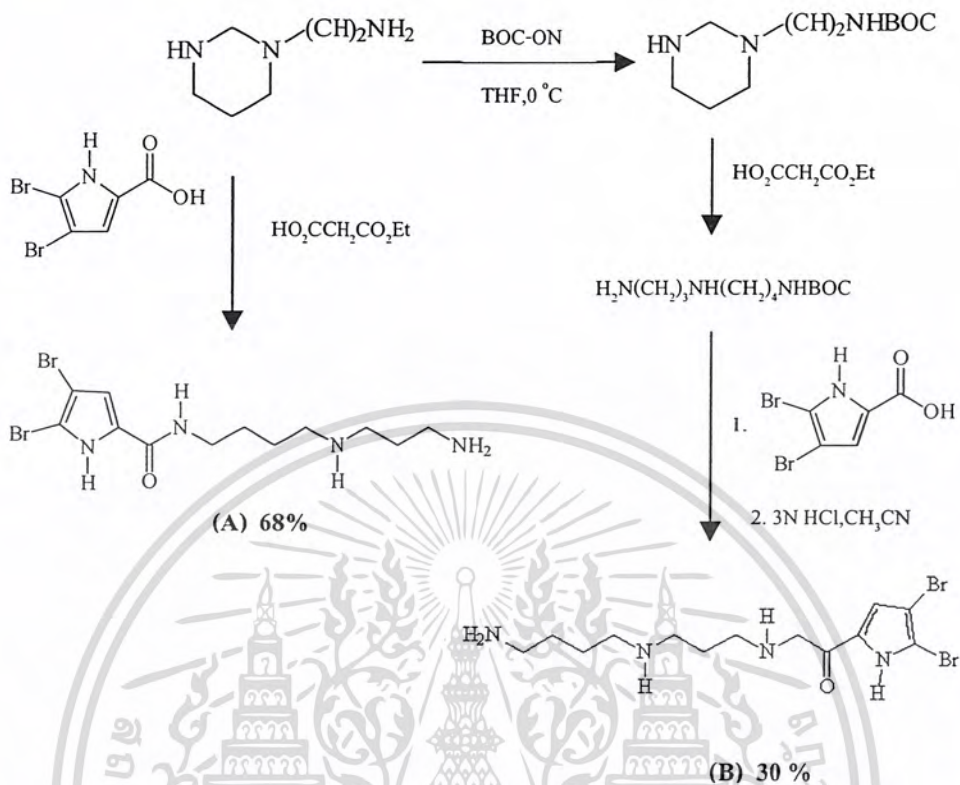
ผสมลงในสีและเริ่มมีการใช้กันอย่างกว้างขวาง นอกจากนั้นยังมีการวิจัยสารเคมีที่มีโครงสร้างและฤทธิ์ในการยับยั้งการเกาะติดของตัวอ่อนเพรียงทะเลใกล้เคียงกับ NB17

จากแนวความคิดที่ว่าสารชีวภาพเป็นสารที่ปลอดภัยต่อมนุษย์และสิ่งแวดล้อมมากกว่า (Copping 1996)¹ นักวิจัยจึงหาแนวทางที่จะหาสารชีวภาพมาใช้ทดแทนสารสังเคราะห์ Fusetani ได้ ทำการสกัดแยกสารในชั้นเมทานอลที่ชื่อว่า Pseudoceradine จากฟองน้ำทะเลชื่อ *Pseudoceratina Purpurea* (Fusetani, 1996)² ซึ่งโครงสร้างประกอบด้วยสายโซ่พอลิเอมีน จากผลการทดสอบพบว่า Pseudoceratidine สามารถยับยั้งการเกาะติดของเพรียงทะเล โดยมีค่า ED_{50} ที่ดีที่สุดเมื่อใช้ Pseudoceratidine 8.0 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และพบว่าเมื่อใช้ Pseudoceratidine เพิ่มมากขึ้นถึง 30 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร³ จะสามารถฆ่าเพรียงทะเลได้



รูปที่ 1.1 แสดงโครงสร้างของ Pseudoceratidine

และในปีเดียวกัน Ganem ได้ทำการสังเคราะห์ Pseudoceratidine โดยเทคนิควิทยาศาสตร์ ละลาย สารตั้งต้นที่ใช้คือ สเปอรัมิดีน (spermidine) และ 4,5-ไดโบรโมไพโรล-2-คาร์บอนิล (4,5-dibromopyrrole-2-carbonyl) นอกจากนั้นยังได้เตรียมอนุพันธ์ของสาร(2)³ ขึ้นอีก 2 ตัวดังรูป



และนำไปทดสอบทางชีวภาพ พบว่า Pseudoceratidine มีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อโรคต่างๆ ได้อีกด้วย (Ganem, 1996)³

ด้วยเหตุนี้โครงการพิเศษนี้จึงขอเสนอการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ Pseudoceratidine บนวิถึภาคของแข็ง ซึ่งเทคนิคนี้มีการยอมรับในข้อดีหลายประการคือ ลดขั้นตอนในการแยกสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์และสามารถสังเคราะห์สารได้ในปริมาณที่น้อยเป็นมิลลิกรัม

1.2 วัตถุประสงค์งานวิจัย

1. เพื่อเป็นแนวทางในการสังเคราะห์อนุพันธ์ของพอลิเอมีนที่มีความสามารถในการเกาะติดของเพรียงทะเล
2. เพื่อเป็นการนำเสนอการสังเคราะห์อนุพันธ์ของพอลิเอมีนบนวิถึภาคของแข็ง โดยลดขั้นตอนในการแยกสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์

1.3 ขอบเขตงานวิจัย

สังเคราะห์อนุพันธ์ของพอลิเอมีนที่มีความสามารถในการยับยั้งการเกาะติดของเพรียงทะเล โดยเทคนิควิถึภาคของแข็ง (Solid Phase)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

1.4 ขั้นตอนการวิจัยและดำเนินงาน

1. สืบค้นข้อมูลที่เกี่ยวข้อง
2. ออกแบบการทดลอง จัดหาอุปกรณ์และสารเคมี
3. ดำเนินการทดลอง โดยจะทำการสังเคราะห์สารพอลิเอมีนโดยเทคนิควิทยาศาสตร์ของแข็ง (solid phase)
4. สรุปผลและรายงานผล

1.5 ผลที่คาดว่าจะได้รับ

1. เป็นแนวทางในการนำเทคนิคใหม่มาใช้ในการสังเคราะห์ทางเคมีอินทรีย์
2. เป็นประโยชน์แก่ผู้ที่ต้องการศึกษาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของพอลิเอมีน Pseudoceratidine ด้วยเทคนิควิทยาศาสตร์ของแข็ง



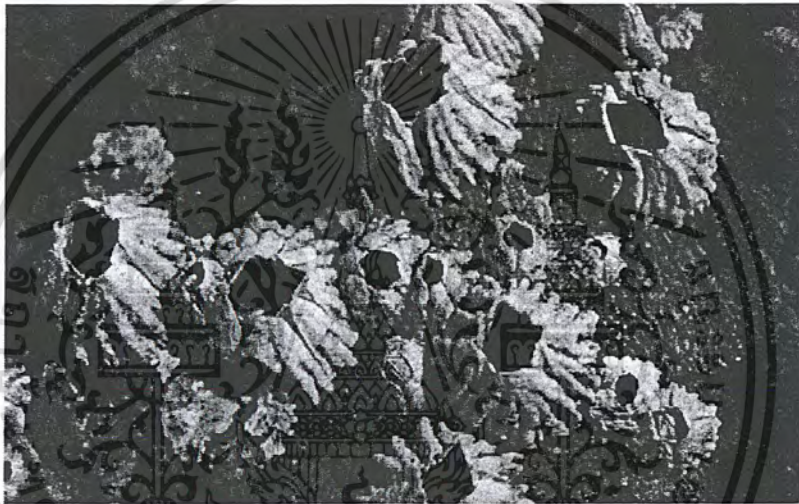
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 2

ทฤษฎีและหลักการ

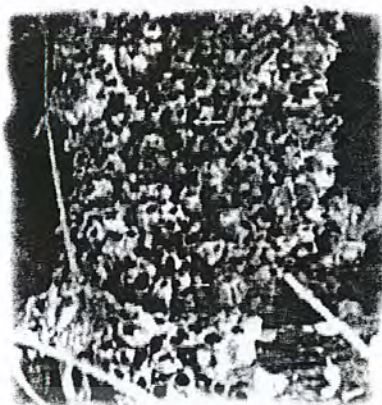
2.1 บทนำ

เพรียงทะเลเป็นสัตว์ทะเลชนิดหนึ่งที่มีหลายสายพันธุ์ เช่น เพรียงหัวหอม เพรียงหิน ในการศึกษาครั้งนี้จะเป็นเพรียงทะเล ซึ่งจะเป็นการศึกษาถึงการสังเคราะห์สารที่สามารถป้องกันการเกาะติดบริเวณผิวหนังของเรือ โดยเฉพาะบริเวณใต้ท้องเรือที่แช่อยู่ในน้ำเป็นเวลานาน เพรียงทะเลมีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า barnacle *Balanus amphitrite* ลักษณะทางกายภาพของเพรียงทะเลจะมีลักษณะดังรูปที่ 2.1



รูปที่ 2.1 ลักษณะทางกายภาพของเพรียงทะเล

เนื่องจากสัตว์ทะเลชนิดนี้ ก่อปัญหาแก่ชาวประมงและอุตสาหกรรมการเดินทางเรือเป็นอย่างมาก นักวิทยาศาสตร์จึงได้สนใจศึกษาหาวิธีป้องกันการเกาะติดของเพรียงทะเล จากรูปที่ 2.2 เมื่อเพรียงทะเลมาเกาะที่บริเวณผิวหนังของเรือและบริเวณอื่นๆ ของเรือ ถ้าไม่มีการกำจัดออก บริเวณนั้นจะมีการผุร่อนอย่างรวดเร็วกว่าปกติ



รูปที่ 2.2 การเกาะของเพรียงทะเลบริเวณผิวหน้าของเรือ

เมื่อเพรียงทะเลตายเศษของเพรียงทะเลก็ยังจะเกาะอยู่มีลักษณะแข็งขาวประมงจะต้องหาวิธีทางที่จะต้องกำจัดเศษเหล่านี้ออก ซึ่งจะเป็นการสิ้นเปลืองงบประมาณและแรงงานมาก วิธีการที่มีใช้กันอยู่ในปัจจุบันนี้ก็คือ การใช้สปีคลือบผิวเรือเพื่อป้องกันการเกาะของเพรียงทะเล แต่สปีที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันเป็นปัญหาคือสิ่งแฉะลื่นมาก เพราะมีส่วนผสมของโลหะหนัก เช่น ดีบุกซึ่งเป็นอันตรายอย่างมาก จากรายงานพบว่าบริเวณที่มีการชะของดีบุกออกจากตัวเรืออย่างต่อเนื่อง ประชากรของปลาจะลดลงและมีการกลายพันธุ์ของสัตว์ทะเล ต่อมาในปี 1996 ก็ได้มีการค้นพบสารตัวใหม่ที่เป็นพวกพอลิเอมีน ที่มีฤทธิ์ป้องกันการเกาะติดของเพรียงทะเลบริเวณผิวหน้าของเรือได้ โดยสารนี้มีชื่อว่า Pseudoceratidine (2) มีลักษณะโครงสร้างดังรูปที่ 1.1 โดยสาร (2) นี้เป็นสารที่สกัดจากฟองน้ำทะเลที่มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า Marine Sponge *Pseudoceratina purpurea*

Pseudoceratidine สามารถยับยั้งการเกาะของเพรียงทะเล โดยมีค่า ED_{50} ของ $8 \mu\text{g/ml}$ ซึ่งหมายความว่า Pseudoceratidine ปริมาณ $8 \mu\text{g/ml}$ สามารถยับยั้งการมาเกาะของเพรียงทะเลได้ 50 % แต่ถ้าจะใช้ในการทำลายเพรียงทะเลต้องใช้ความเข้มข้น $30 \mu\text{g/ml}$ ³

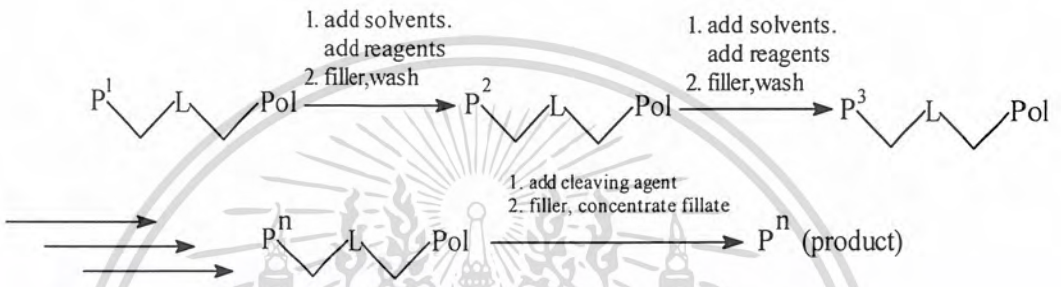
ในการศึกษาครั้งนี้จะทำการสังเคราะห์สาร Pseudoceratidine (2) ด้วยเทคนิควิศวกรรมเคมีและจะเปรียบเทียบถึงประสิทธิภาพในการแยกตัวทำลายออกจากสารผลิตภัณฑ์ด้วย

2.2 การสังเคราะห์ Pseudoceratidine (2)

วิธีการในการสังเคราะห์ Pseudoceratidine (2) มีอยู่ด้วยกันหลายวิธีด้วยกัน ในโครงการพิเศษนี้จะศึกษาการสังเคราะห์สารพอลิเอมีน โดยเทคนิควิศวกรรมเคมี ซึ่งมียุทธศาสตร์ดังนี้

2.2.1 เทคนิควิศวกรรมของแข็ง (Solid phase)⁴

การสังเคราะห์สารเคมีอินทรีย์โดยเทคนิควิศวกรรมของแข็ง หมายถึง การสังเคราะห์สารโดยมีตัวกลางในการสังเคราะห์นั้นก็คือตัวเชื่อมโยงซึ่งเป็นตัวเชื่อมต่อกับสารตั้งต้น (substrate) และตัวค้ำจุนซึ่งสามารถทำให้กลไกในการแยกออกจากตัวเชื่อมโยงของสารตั้งต้นและตัวทำละลายง่ายขึ้นหรืออาจกล่าวได้ว่า การสังเคราะห์สารเคมีอินทรีย์โดยใช้เทคนิควิศวกรรมของแข็งทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีความบริสุทธิ์มากขึ้นและได้ผลิตภัณฑ์ปริมาณมากขึ้นในเวลาที่ยรวดเร็ว



รูปที่ 2.3 แผนภาพการสังเคราะห์สารโดยเทคนิควิศวกรรมของแข็ง
Pol: support, L: linker, P: synthetic intermediate

จากแผนภาพแสดงปฏิกิริยาข้างบน จะเห็นว่าการสังเคราะห์สารโดยเทคนิควิศวกรรมของแข็งประกอบด้วย 2 ส่วนสำคัญในการเกิดปฏิกิริยา คือ

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

2.2.1.1 ตัวค้ำจุน (Supports)

ตัวค้ำจุนที่ใช้ในการสังเคราะห์สารโดยเทคนิควิศวกรรมของแข็งส่วนใหญ่เป็นพอลิเมอร์ เช่น พอลิสไตรีน มีความแตกต่างกันในด้านรูปร่างที่สามารถสังเกตเห็นได้จากภายนอก ซึ่งโดยส่วนใหญ่จะมีรูปร่างเป็นอนุภาคทรงกลม (ทรงกลมขนาดเล็กประมาณ 0.04-0.15 มิลลิเมตร) ด้วยขนาดที่เล็กของตัวค้ำจุนจะทำให้การซั่ง การกรองและการทำให้แห้งทำได้อย่างรวดเร็วและเหมาะสำหรับการประยุกต์ใช้ในงานอื่น ๆ นอกจากตัวค้ำจุนจะมีรูปร่างเป็นทรงกลมแล้วก็ยังมีรูปร่างอื่นที่แตกต่างกันออกไป เช่น แบบแผ่น (sheet)หรือแบบแผ่นกลมขนาดเล็ก (small disc)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

คุณสมบัติโดยทั่วไปของตัวค้ำจุน คือ

- ความเสถียรเชิงกล (mechanical stability) พอลิเมอร์ที่ใช้เป็นตัวค้ำจุนจะต้องไม่เกิดการแตกหักได้ง่ายเพราะจะทำให้ขนาดอนุภาคของพอลิเมอร์เล็กลงเกินไปซึ่งจะทำให้เกิดการอุดตันของตัวกรอง (filter)
- ตัวค้ำจุนต้องเฉื่อยต่อปฏิกิริยาภายใต้สภาวะที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา
- ตัวค้ำจุนจำเป็นต้องมีหมู่ฟังก์ชันที่ว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาเพื่อที่ว่าในการสังเคราะห์ ตัวเชื่อมโยงสามารถสร้างพันธะโควาเลนต์ติดกับตัวค้ำจุนได้ในตำแหน่งที่เหมาะสมถ้าตำแหน่งการ สร้างพันธะระหว่างตัวเชื่อมคองกับตัวค้ำจุนอยู่ในตัวค้ำจุน (ไม่อยู่บนผิวหน้า) ความสามารถในการแพร่ของ Reagent เพื่อเข้าไปในอนุภาคตัวค้ำจุนก็เป็นสิ่งจำเป็นที่ต้องพิจารณาถึงพอลิเมอร์ที่ละลายได้ เช่น พอลิสไตรีน (Polystyrene) ที่ไม่ได้เชื่อมโยง หรือพอลิเอทิลีน ไกลคอล (Poly(ethylene glycol); PEG) สามารถนำมาใช้เป็นตัวค้ำจุนสำหรับการสังเคราะห์สารเคมีอินทรีย์

โดยทั่วไปแล้วพอลิเมอร์ที่ละลายได้สามารถทำให้ตกตะกอนออกจากตัวทำละลายได้หรือทำให้บริสุทธิ์ได้ โดยการกรองผ่านเยื่อเลือกผ่านหรือการทำให้ตกผลึกใหม่ซึ่งพอลิเมอร์ที่ไม่ละลายทำไม่ได้ เพราะฉะนั้น ความต้องการที่จะแยกตัวเชื่อมโยงออกจาก reagent ก็สามารถทำได้ง่ายกว่าพอลิเมอร์ที่ไม่ละลาย ตัวค้ำจุนที่ละลายได้สามารถใช้กับ reagent ที่ไม่ละลายได้ อย่างไรก็ตาม การสังเคราะห์บนตัวค้ำจุนที่ละลายได้ก็มีข้อเสีย คือ การสังเคราะห์บนตัวค้ำจุนที่ละลายได้จะยากต่อการควบคุมหรือปฏิบัติการโดยอัตโนมัติ นอกจากนี้ reagent หรือตัวทำละลายสามารถเกิดการเชื่อมโยงหรือผูกมัดทางกายภาพที่แข็งแรงกับพอลิเมอร์ได้ง่าย ทำให้เกิดการตกตะกอนเป็นสารเหนียว ๆ ซึ่งการกรองก็จะทำได้ยากขึ้นและใช้เวลานานขึ้นด้วย ทั้งหมดแสดงให้เห็นว่าปฏิกิริยาการสังเคราะห์บนพอลิเมอร์ที่ละลายได้ไม่รวดเร็วไปกว่าการสังเคราะห์บนพอลิเมอร์ที่ไม่ละลายหรือพอลิเมอร์ที่เกิดการเชื่อมโยง

วัสดุที่ใช้เป็นตัวค้ำจุนในการสังเคราะห์สารเคมีอินทรีย์โดยใช้เทคนิควิศวกรรมของแข็งมีมากมายแต่ไม่ใช่ทั้งหมดจะสามารถเข้าได้กับตัวทำละลายและสารตั้งต้นทำปฏิกิริยาทุกชนิด อย่างไรก็ตาม การเลือกใช้ชนิดของตัวค้ำจุนให้เหมาะสมขึ้นกับการใช้งาน

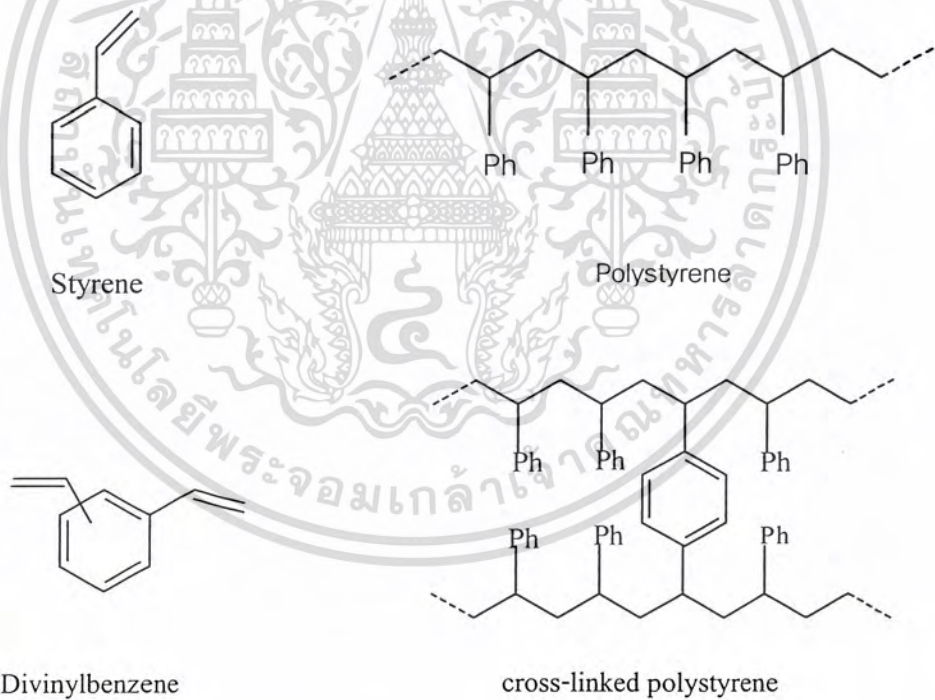
พอลิสไตรีน (Polystyrene)

โดยทั่วไปนิยมใช้พอลิสไตรีนและพอลิเมอร์ร่วมของพอลิสไตรีนกับตัวเชื่อมโยงหลายชนิดเป็นตัวค้ำจุนในการสังเคราะห์สารเคมีอินทรีย์โดยวิศวกรรมของแข็ง

พอลิเมอร์ร่วมของสไตรีนกับไดไวนิลเบนซีน (divinylbenzene) เป็นตัวค้ำจุนที่นิยมใช้มากที่สุดซึ่งมีหลายชนิดด้วยกันขึ้นอยู่กับชนิดของสารตัวเติมที่ใช้ในระหว่างการพอลิเมอไรเซชัน (Polymerization) และอัตราส่วนของสไตรีนต่อไดไวนิลเบนซีน อย่างไรก็ตาม พอลิสไตรีนที่ไม่ผ่านการเชื่อมโยงก็ยังสามารถใช้เป็นตัวค้ำจุนได้อยู่ โดยสามารถละลายได้ในตัวทำละลายเคมีอินทรีย์ เช่น โทลูอีน, ฟริดีน, เอทิลอะซิเตต, THF, คลอโรฟอร์ม หรือ DCM ที่อุณหภูมิต่ำ ๆ และสามารถทำให้ตกตะกอนได้โดยการเติมเมทานอลหรือน้ำ

พอลิเมอร์ร่วมของสไตรีนกับไดไวนิลเบนซีน (styrene-divinylbenzene copolymer)

ตัวค้ำจุนที่นิยมใช้กันมากในการสังเคราะห์สารเคมีอินทรีย์โดยวัฏภาคของแข็ง คือ พอลิเมอร์ร่วมของสไตรีนกับไดไวนิลเบนซีน (รูปที่ 2.4) พอลิเมอร์ไม่สามารถละลายได้เมื่อทำการเชื่อมโยงมากกว่า 0.2 % แต่สามารถบวมตัวได้มากในตัวทำละลายอินทรีย์ โดยทั่วไปความสามารถในการบวมตัวของพอลิสไตรีนจะลดลงเมื่อการเชื่อมโยงเพิ่มมากขึ้น

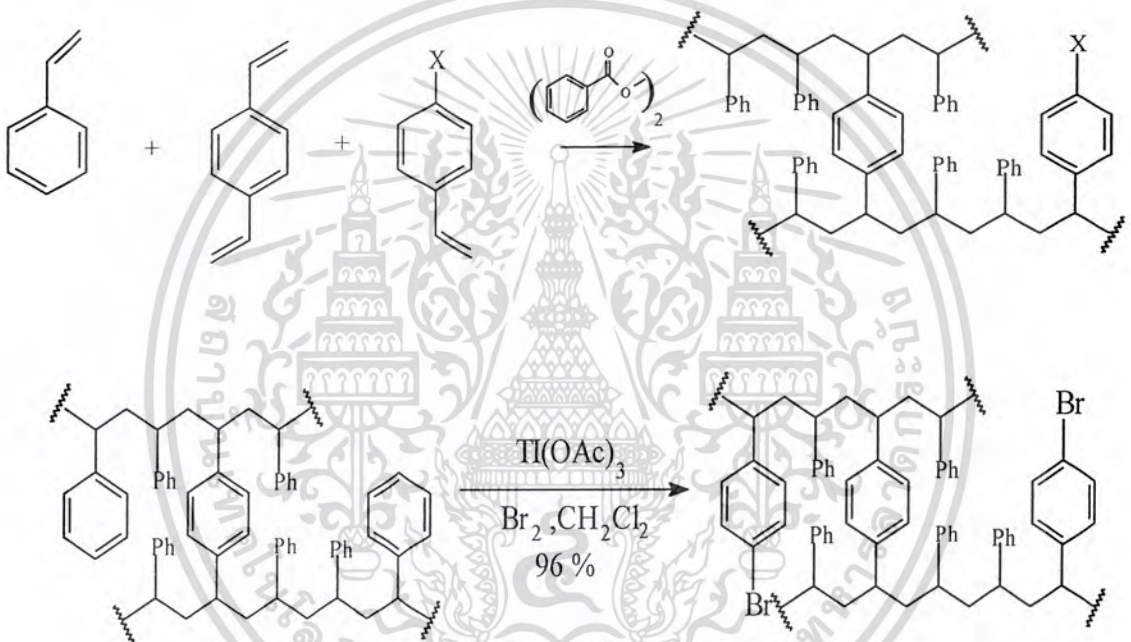


รูปที่ 2.4 ภาพ โครงสร้างของพอลิสไตรีนที่ไม่ผ่านการเชื่อม โยงและผ่านการเชื่อม โยง

พอลิสไตรีนที่ผ่านการเชื่อมโยงถูกเตรียมขึ้น โดยการสังเคราะห์พอลิเมอร์แบบอนมูลติสระของสารแขวนลอยของสไตรีนและไดไวนิลเบนซีนดังรูปที่ 2.4 การควบคุมขนาดของเม็ดพอลิเมอร์

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้คัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ทำได้โดยการเติมสารลดแรงตึงผิวและโดยการปรับอัตราเร็วในการปั่นกววนซึ่งมีผลทำให้พอลิเมอร์ มีขนาดช่องว่างที่แตกต่างกัน พอลิสไตรีนที่มีช่องว่างขนาดเล็กและถูกเชื่อมโยงด้วยไดไวนิลเบนซีน 1-2 % เป็นพอลิเมอร์ที่นิยมใช้กันโดยทั่วไปในการสังเคราะห์โดยวัฏภาคของแข็ง เช่น เรซิน เมอร์ฟีลสำหรับการสังเคราะห์เปปไทด์โดยวัฏภาคของแข็ง แต่พอลิเมอร์ที่มีการเชื่อมโยง น้อยๆ(0.5% ไดไวนิลเบนซีน) นั้นก็ยังมิใช้กันอยู่บ้างแต่น้อย ดังนั้น สิ่งที่ต้องพิจารณาในการเลือก ใช้ตัวค้ำจุนคือ ขนาดของเม็ดพอลิเมอร์ซึ่งจะสัมพันธ์กับองศาการเชื่อมโยง และที่สำคัญคือหมู่ ฟังก์ชันที่ว่องไวต่อการทำปฏิกิริยาในการเชื่อมต่อกับตัวเชื่อมโยงดังรูปที่ 2.5 ซึ่งหมู่ฟังก์ชันไม่ได้ อยู่เฉพาะบนผิวหน้าของเม็ดพอลิเมอร์เท่านั้นแต่ยังอยู่ในทุก ๆ ส่วนของเม็ดพอลิเมอร์



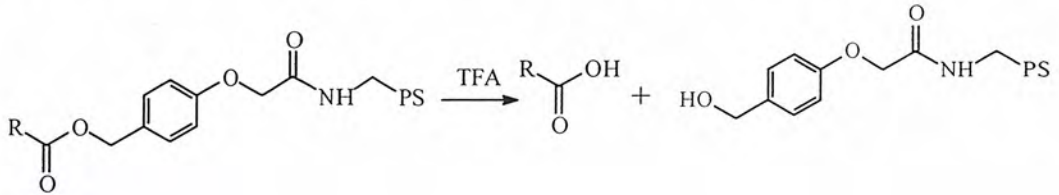
รูปที่ 2.5 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยฮาโลเจนเพื่อให้ตัวค้ำจุนมีหมู่ฟังก์ชันที่ว่องไวในการทำปฏิกิริยาเชื่อมต่อกับตัวเชื่อมโยง

2.2.1.2 ตัวเชื่อมโยง (Linker)

ตัวเชื่อมโยงเป็นโมเลกุลซึ่งเป็นตัวกลางที่ใช้เชื่อมโยงกับตัวค้ำจุนในการสังเคราะห์โดยใช้เทคนิควัฏภาคของแข็ง ตัวเชื่อมโยงต้องสามารถเกิดปฏิกิริยากับสารต้นแบบและตัวค้ำจุนได้ง่าย และต้องเสถียรภายใต้สภาวะในการเกิดปฏิกิริยาและสามารถที่จะแยกออกได้เมื่อสิ้นสุดการสังเคราะห์โดยไม่เกิดอันตรายกับผลิตภัณฑ์

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตัวเชื่อมโยงจะต่อกับตัวคำจูน โดยมี spacer เป็นตัวเชื่อมดังรูปที่ 2.6 เพื่อให้มีความยืดหยุ่นและยังทำให้การแพร่ของ reagent เพื่อเข้ามาสร้างพันธะกับตัวเชื่อมโยงได้ง่ายลดความเกะกะ เพราะตัวเชื่อมโยงสามารถเชื่อมต่อกับตัวคำจูนได้และไม่มีการหลุดของตัวเชื่อมโยงเกิดขึ้นในระหว่าง



รูปที่ 2.6 กลไกการตัดสารออกจากตัวเชื่อมโยง

ที่ทำการสังเคราะห์อย่างต่อเนื่องแต่จะมีการแตกพันธะของตัวเชื่อมโยงและผลิตภัณฑ์ ตัวเชื่อมโยงมีหมู่คาร์บอกซิล(carboxyl) ซึ่งไม่สามารถผันกลับได้ในการเชื่อมกันระหว่างตัวเชื่อมโยงกับหมู่อะมิโนที่ติดกับตัวคำจูนได้เป็นเอไมด์ในกรณีนี้ตัวคำจูนที่ใช้จะเป็นพอลิสไตรีน, อะมิโนเมทิลพอลิสไตรีน หรือ amino(4-methylphenyl) methyl polystyrene(‘methylbenzhydrylamine’, MBHA resin) ดังรูปที่ 2.7

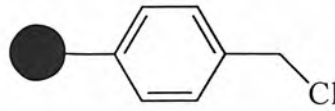


รูปที่ 2.7 โครงสร้างของอะมิโนเมทิลพอลิสไตรีน

โดยตัวเชื่อมโยงมีหลายชนิดแล้วแต่ละชนิดจะเหมาะสำหรับการสังเคราะห์สารประเภทต่าง ๆ กัน ดังนี้

1. เรซินเมอร์ฟีลด์ (Merrifield Resin)⁸

คลอโรเมทิลพอลิสไตรีนเป็นอีกชื่อหนึ่งของเรซินเมอร์ฟีลด์ มีสูตรโครงสร้าง ดังรูปที่ 2.8

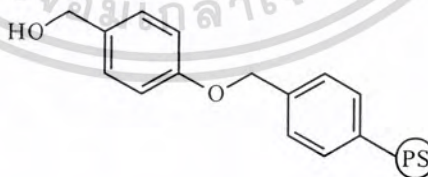


รูปที่ 2.8 โครงสร้างของเรซินเมอร์ฟีลด์

เป็นตัวเชื่อมโยงที่เหมาะสมในการเชื่อมกับสารที่มีฤทธิ์เป็นกรด หรือสารประเภททุติยภูมิเอมีน (secondary amines) และสามารถทำการตัด (cleavage) ได้โดยใช้ไฮโดรเจนฟลูออไรด์แสดงดัง Scheme 1 ซึ่งจะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ เวลาในการเกิดปฏิกิริยา และความเข้มข้น ซึ่งจะขึ้นกับความแข็งแรงของหมู่ป้องกันสายโซ่ข้างเคียงที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาใช้ไฮโดรเจนฟลูออไรด์มีความเข้มข้นต่ำกับสายโซ่อัลคิล ใช้ไฮโดรเจนฟลูออไรด์ความเข้มข้นสูง กับการตัดผลิตภัณฑ์ออกจากเรซินหรืออาจใช้กรดไตรฟลูออโรมีเทนซัลโฟนิค (TFMSA) แทนไฮโดรเจนฟลูออไรด์แม้ว่ามันจะเป็นกรดที่แรงแต่ TFMSA ไม่สามารถระเหยได้เหมือนไฮโดรเจนฟลูออไรด์ แต่เป็นการยากในการกำจัดออก

2. ตัวเชื่อมโยงแวง (Wang Linker)^{9,10}

ตัวเชื่อมโยงแวงมีอีกชื่อหนึ่งว่า 4-แอลคอกซีเบนซิลแอลกอฮอล์ มีสูตรโครงสร้าง ดังรูปที่ 2.9



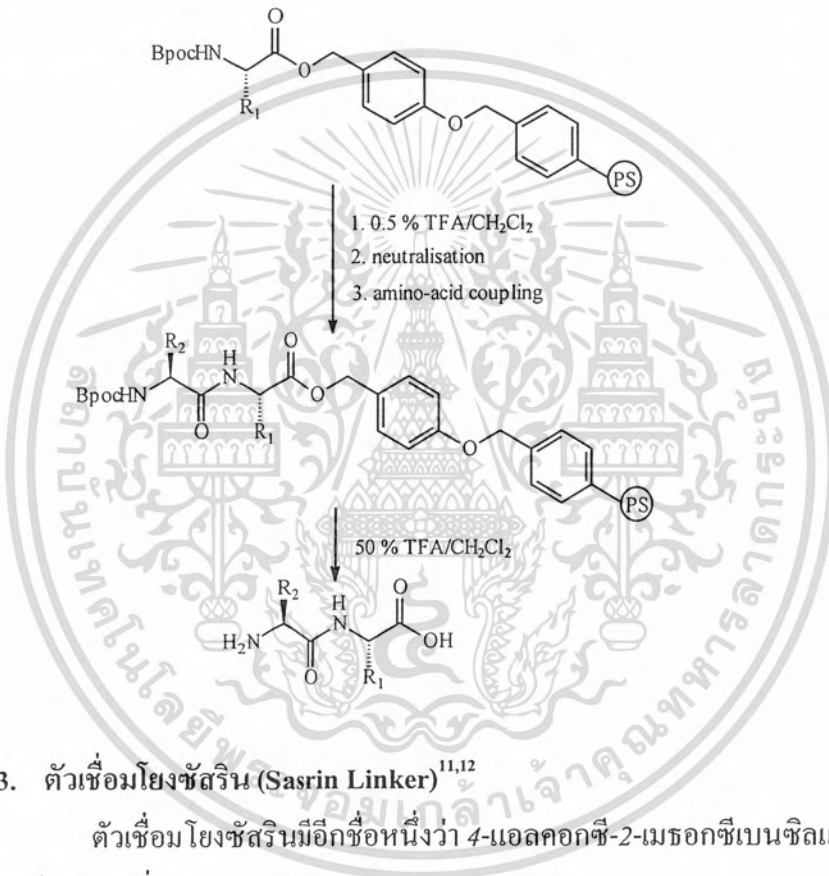
รูปที่ 2.9 โครงสร้างตัวเชื่อมโยงแวง

ซึ่งตัวเชื่อมโยงแวงสามารถที่จะเตรียมได้โดยนำ 4-ไฮดรอกซีแอลกอฮอล์ทำปฏิกิริยากับเรซินเมอร์ฟีลด์ในสภาวะที่เป็นตัวเชื่อมโยงที่เป็นเบสชนิดนี้เหมาะกับการสังเคราะห์สารประกอบเอมีน และ สารประกอบฟีนอล ซึ่งในการตัดจะต้องทำในสภาวะที่เป็นกรดโดยใช้กรดไตรฟลูออ-

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

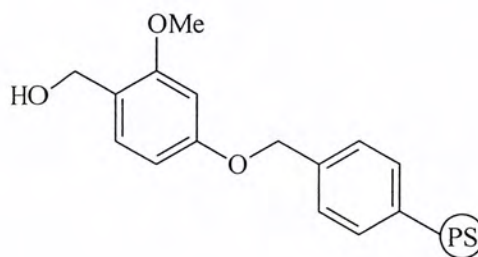
โรอะซิดิก (TFA) ภายใต้สภาวะที่หมู่ข้างเคียงยังมีความเสถียรอยู่ ถ้าใช้หมู่ 2-(*p*-biphenyl)-2-propyloxy-carbonyl (Bpoc) สามารถเอาออกโดยใช้ 0.5 % TFA ในไดคลอโรมีเทนซึ่งถ้าใช้ 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc) เป็นหมู่ป้องกันอะมิโน สามารถกำจัดหมู่ป้องกันออกโดย 50 % TFA ใน CH_2Cl_2 30 นาที ซึ่งเป็นสภาวะที่ทำให้การกำจัดมีประสิทธิภาพ จึงทำให้ตัวเชื่อมโยงนี้เป็นที่นิยมและมักใช้กับ SPPS, SPOS

Scheme 1



3. ตัวเชื่อมโยงซัสริน (Sasrin Linker)^{11,12}

ตัวเชื่อมโยงซัสรินมีอีกชื่อหนึ่งว่า 4-แอลคอกซี-2-เมธอกซีเบนซิลแอลกอฮอล์มีสูตรโครงสร้างดังรูปที่ 2.10



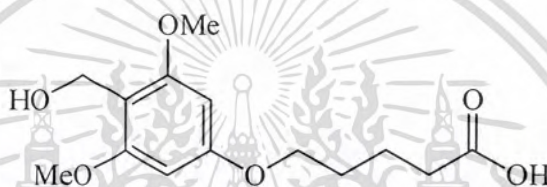
รูปที่ 2.10 สูตรโครงสร้างของตัวเชื่อมโยงซัสริน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ซึ่งสามารถสังเคราะห์ได้โดยการทำปฏิกิริยา อีเทอร์รีฟิเคชัน กับตัวเชื่อมโยงวงซึ่ง ตัวเชื่อมโยงซัสตริน เหมาะกับการสังเคราะห์สารประกอบเอมีน เอไมด์ ซัลโฟนาไมด์ ยูเรียและเฮทเทอโรไซเคิล โดยตัวเชื่อมโยงซัสตรินเกาะกับตัวค้ำจุนด้วยพันธะอีเทอร์ โดยมีการเติม 1 หมู่แอลคอกซีหรือมากกว่า บนตัวเชื่อมโยงวงซึ่งช่วยเพิ่มความเสถียรของประจุบวกขณะทำการตัด 2,4-ไดแอลคอกซีเบนซิลแอลกอฮอล์ซึ่งสามารถตัดได้โดยใช้ 1 %TFA

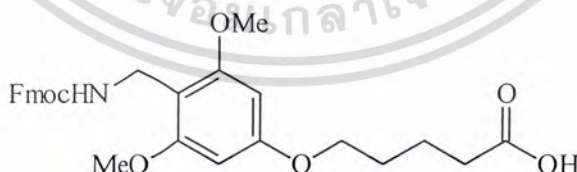
4. ตัวเชื่อมโยงพอล (PAL linker)

ตัวเชื่อมโยงฮอล (HAL linker) มีอีกชื่อหนึ่ง คือ 4-แอลคอกซี-2,6-ไดเมทอกซีเบนซิล แอลกอฮอล์มีสูตรโครงสร้างดังรูปที่ 2.11



รูปที่ 2.11 สูตร โครงสร้างของตัวเชื่อมโยงฮอล

เป็นตัวเชื่อมโยงที่มีหมู่เมทอกซี 2 หมู่ที่ตำแหน่งอโทของตัวเชื่อมโยงวงและเมื่อทำปฏิกิริยาการแทนที่หมู่ไฮดรอกซิลเมทิลด้วยหมู่เบนซิลามีนที่มีหมู่ป้องกันเป็น Fmoc ซึ่งจะเรียกว่าตัวเชื่อมโยงพอล (PAL linker) มีสูตรโครงสร้างดังรูปที่ 2.12 ซึ่งสามารถตัดได้โดย 0.1 % TFA ใน DCM เป็นตัวทำละลาย ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง



รูปที่ 2.12 สูตร โครงสร้างของตัวเชื่อมโยงพอล

2.2.1.3 เทคนิคในการสังเคราะห์โดยเทคนิควิทยาของแข็ง

การสังเคราะห์สารเคมีอินทรีย์โดยเทคนิควิทยาของแข็งเป็นวิธีที่ง่าย ปฏิกริยาบนวิทยาของแข็งทำโดยเข้าตัวค้ำจุนกับของผสมระหว่างตัวทำละลายกับสารตั้งต้นเป็นระยะเวลาหนึ่ง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

กรองของผสมและล้างตัวทำจุณด้วยตัวทำละลายที่เหมาะสม แยกผลิตภัณฑ์ออกจากตัวทำจุณ ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีความบริสุทธิ์สูงซึ่งสามารถได้มาโดยตรงหรือต้องเอาไปทำให้บริสุทธิ์อีกครั้งโดยการทำให้เกิดผลึกใหม่ หรือโครมาโทกราฟี

ตัวทำจุณส่วนใหญ่ที่ใช้สำหรับการสังเคราะห์โดยวัฏภาคของแข็งเป็นอนุภาคทรงกลมขนาดเล็ก(0.04-0.15)มิลลิเมตร)พอลิเมอร์ทรงกลมขนาดเล็กสามารถกรองได้โดยแก้วหรือพอลิโพรพิลีนและการสูญหายของตัวพุงต่ำ ควรหลีกเลี่ยงการให้แรงกับเม็ดพอลิเมอร์เพราะจะทำให้เม็ดพอลิเมอร์เป็นผงซึ่งจะนำไปสู่การอุดตันของตัวกรองต่อไป

การสังเคราะห์ที่อุณหภูมิห้องมีอุปกรณ์ดังรูป 2.13 ใช้หลอดพอลิโพรพิลีนตั้งอยู่บนเครื่องเหมือนกับใช้หลอดเป็นreactorเพราะว่าพอลิโพรพิลีนมีน้ำหนักเบาและใสสามารถมองเห็นปฏิกิริยาของของผสมได้ โดยทั่วไปใช้หลาย ๆ reactor ได้ต่อเครื่องเขย่าอย่างไรก็ตามไม่ต้องให้ความร้อนแก่ปฏิกิริยาแต่ถ้าต้องให้ความร้อนควรใช้ reactor เป็น PTFE หรือแก้ว แต่ละ reactor ถูกปิดด้วย septum และต่อกับหลอดพอลิเอทิลีนไปยัง filtering flask ซึ่งของเสียจะอยู่ใน reactor

ตัวทำจุณไม่จำเป็นต้องทำให้แห้งระหว่างปฏิกิริยาที่แตกต่างกันแต่ล้างให้มากพอ (2-4 ครั้ง) ด้วยตัวทำละลายที่เหมาะสม การล้างครั้งสุดท้ายก่อนจะแยกสมควรถือจะล้างให้มากเป็นพิเศษ ความไม่บริสุทธิ์ทางกายภาพสังเกตได้จากตัวทำจุณจะคายสารเหล่านั้นระหว่างแยกออกและเป็นสิ่งปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์สุดท้าย

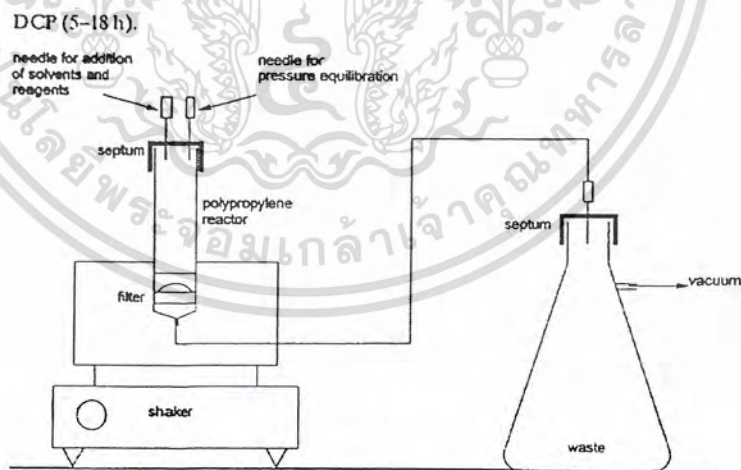


Fig. 1.1. Typical setup for manual solid-phase synthesis.

รูปที่ 2.13 แสดงการติดตั้งอุปกรณ์ที่ใช้ในการสังเคราะห์สาร โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง

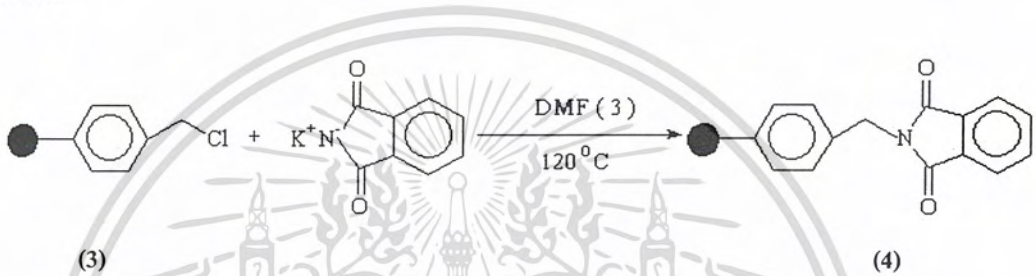
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ในการสังเคราะห์สาร โดยเทคนิควิทยาศาสตร์ของแข็งสิ่งที่จำเป็นต้องมี คือ ค้ำจุนและตัวเชื่อม โยง

การเตรียมตัวค้ำจุน

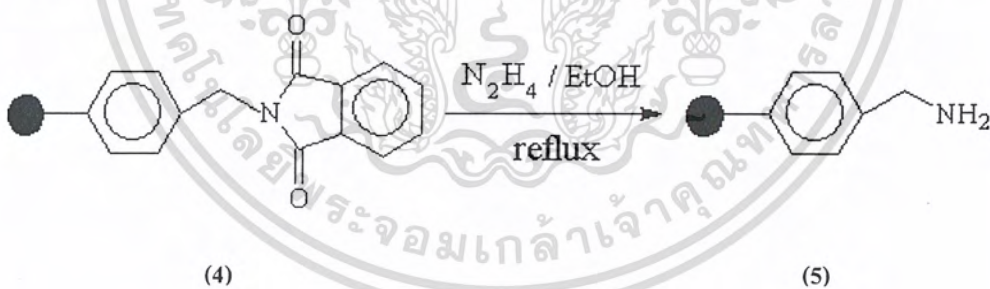
นำเรซินเมอร์ฟีล (3) ทำปฏิกิริยากับโพแทสเซียมฟทาเลอไมด์โดยใช้ DMF เป็นตัวทำละลายพร้อมกับให้ความร้อน จะเกิดการแทนที่คลอไรด์อะตอมด้วยหมู่ฟทาเลอไมด์ได้เป็นสารผลิตภัณฑ์ (4)

Scheme 2



จากนั้นนำมาทำปฏิกิริยารีดักชัน โดยใช้ไฮดราซีนเป็นตัวรีดิวซ์ ในตัวทำละลายเมทานอล ได้เป็นอะมิโนเรซิน (5)

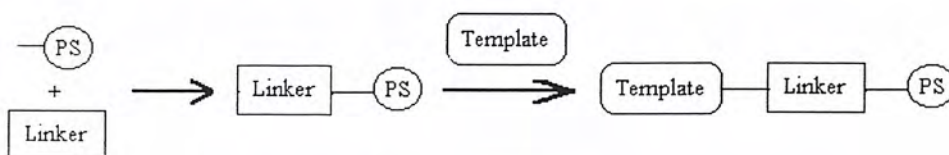
Scheme 3



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

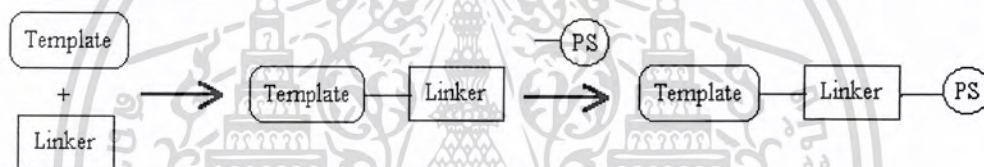
การเตรียมตัวเชื่อมโยง

Pre-loading of the scaffold



รูปที่ 2.14 แสดงลักษณะการเข้าทำปฏิกิริยาแบบ Pre-loading

Direct loading of the scaffold



รูปที่ 2.15 แสดงลักษณะการเข้าทำปฏิกิริยาแบบ Direct loading

1. Pre-loading of the scaffold

เป็นวิธีที่ตัวเชื่อมโยงเข้าทำปฏิกิริยากับพอลิเมอร์ที่เป็นตัวตัวค้ำจุนแล้วค่อยเกิดปฏิกิริยาการเชื่อมโยงกับสารต้นแบบ แสดงดังรูปที่ 2.14 ซึ่งจากลักษณะการเข้าทำปฏิกิริยาแบบนี้เมื่อตัวค้ำจุนเชื่อมต่อกับตัวเชื่อมโยงแล้วการที่ตัวเชื่อมโยงจะเข้าทำปฏิกิริยาเชื่อมต่อกับสารต้นแบบจะเกิดขึ้นได้ไม่สมบูรณ์เนื่องจากความเกะกะของตัวตัวเชื่อมโยงเอง

2. Direct loading of the scaffold

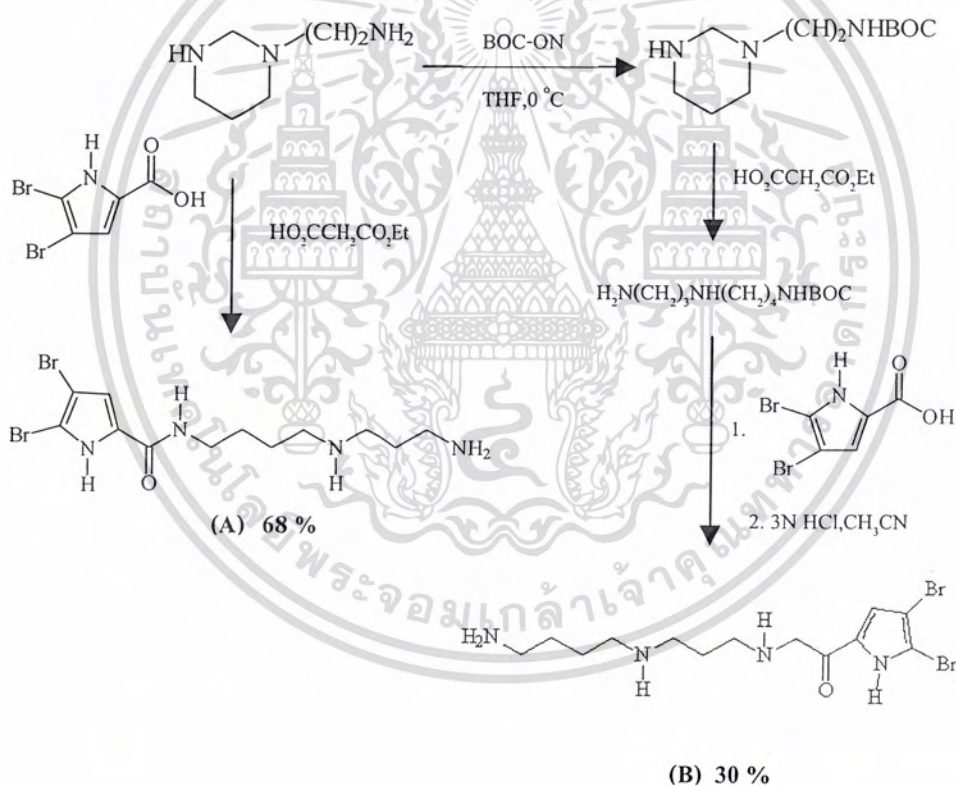
เป็นวิธีที่สารต้นแบบซึ่งในการศึกษาครั้งนี้ คือนอร์สเปอร์มีดิน ที่ทำการใส่หมู่ป้องกันที่ตำแหน่ง 2 °เอมีน แล้วเข้าทำปฏิกิริยากับตัวเชื่อมโยงก่อนที่จะเชื่อมติดกับพอลิเมอร์ที่เป็นตัวค้ำจุน แสดงดังรูปที่ 2.15 วิธีนี้มีข้อดีคือ ไม่มีความเกะกะของตัวเชื่อมโยงจึงทำให้การสังเคราะห์มีประสิทธิภาพมากกว่าวิธี Pre-loading of the scaffold

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

2.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1. Nobuhiro Fusetani และคณะ (1996)²⁴ ได้ค้นพบ Pseudoceratidine ซึ่งสามารถสกัดได้จากฟองน้ำทะเล Pseudocerratina purpurer และพบว่า Pseudoceratidine สามารถยับยั้งการเกาะตัวของตัวอ่อนเพรียงทะเล Balanus amphitrite ที่ผิวหน้าของเรือโดยมีค่า ED₅₀ ถ้าใช้ความเข้มข้น 8 ug/ml
2. Ganem และคณะ (1996)⁷ ได้ค้นพบวิธีสังเคราะห์พอลิเอมีน Pseudoceratidine โดยเทคนิควิทยาศาสตร์ละลาย โดยสังเคราะห์จากสเปอร์มีดิน และ 4,5-ไดโบรมโไพโรล-2-คาร์บามิล และจากงานวิจัยนี้ยังได้ศึกษาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ Pseudoceratidine อีกด้วยดังนี้

Scheme 4



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

จากการนำไปทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพพบว่า

	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
Pseudoceratidine	4	32	128	32
A	64	128	256	128
B	>256	256	>256	>256

ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบความเข้มข้นของสารพอลิเอมีน ($\mu\text{g/ml}$) ที่มีความสามารถในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเพรียงทะเลสายพันธุ์ต่างๆ โดยมีค่า ED_{50}



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 สารเคมีที่ใช้ในการทดลอง

- 3.1.1 นอร์สเปอร์มีดีน
- 3.1.2 3-เมทอกซี-4-ไฮดรอกซีเบนซาลดีไฮด์
- 3.1.3 4-ไฮดรอกซีเบนซาลดีไฮด์
- 3.1.4 แอลลิลคลอโรคาร์บอกซิเลต
- 3.1.5 4-ไนโตรฟีนิลคลอโรฟอร์มเมต
- 3.1.6 โซเดียมโบโรไฮไดรด์
- 3.1.7 โพแทสเซียมไอโอไดด์
- 3.1.8 โบรมีน
- 3.1.9 ฟิริดีน
- 3.1.10 ไฮดรารซีน
- 3.1.11 อะมิโนเรซิน
- 3.1.12 ไตรฟลูออโรอะซิติกเอซิด
- 3.1.13 *N*-carbonyl ethoxy phathanamide
- 3.1.14 *N,N*-diisopropylcarbodiimide
- 3.1.15 HOBt
- 3.1.16 DMAP
- 3.1.17 DMF
- 3.1.18 โพแทสเซียมคาร์บอเนต
- 3.1.19 อะซิโตนไทล์
- 3.1.20 โซเดียมซัลเฟต
- 3.1.21 เอทิลคลอโรอะซิเตต
- 3.1.22 เตตระไฮโดรฟิวเรน
- 3.1.23 โซเดียมไฮดรอกไซด์
- 3.1.24 10 % กรดไฮโดรคลอริก
- 3.1.25 นิโนไฮดริน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

- 3.1.26 ไคคโลโรมีเทน
- 3.1.27 เอทิลอะซิเตต
- 3.1.28 เฮกเซน
- 3.1.29 เอทานอล
- 3.1.30 เมทานอล
- 3.1.31 น้ำมันพาราฟิน
- 3.1.32 ผงถ่าน

3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง

- 3.2.1 ปีกเกอร์ ขนาด 50 มิลลิลิตร
- 3.2.2 กระจบอขวดวง ขนาด 10 มิลลิลิตร
- 3.2.3 ขวดกั้นกลม ขนาด 50 และ 100 มิลลิลิตร
- 3.2.4 กระจกยกรอง
- 3.2.5 เทอร์โมมิเตอร์
- 3.2.6 หลอดทดลอง
- 3.2.7 ข้อนตักสาร
- 3.2.8 หลอดหยด
- 3.2.9 เครื่องปั่นกวนแม่เหล็ก
- 3.2.10 แท่งแม่เหล็ก
- 3.2.11 หลอดฉีดยาพลาสติก
- 3.2.12 เครื่องเขย่า
- 3.2.13 เครื่องกรองลดความดัน
- 3.2.14 เตาอบ
- 3.2.15 คอลัมน์
- 3.2.16 กรวยแยก
- 3.2.17 เครื่องระเหยสูญญากาศ
- 3.2.18 เครื่องชั่ง 4 ตำแหน่ง
- 3.2.19 แผ่นทินเลเซอร์โครมาโทกราฟี

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3.3 อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิเคราะห์

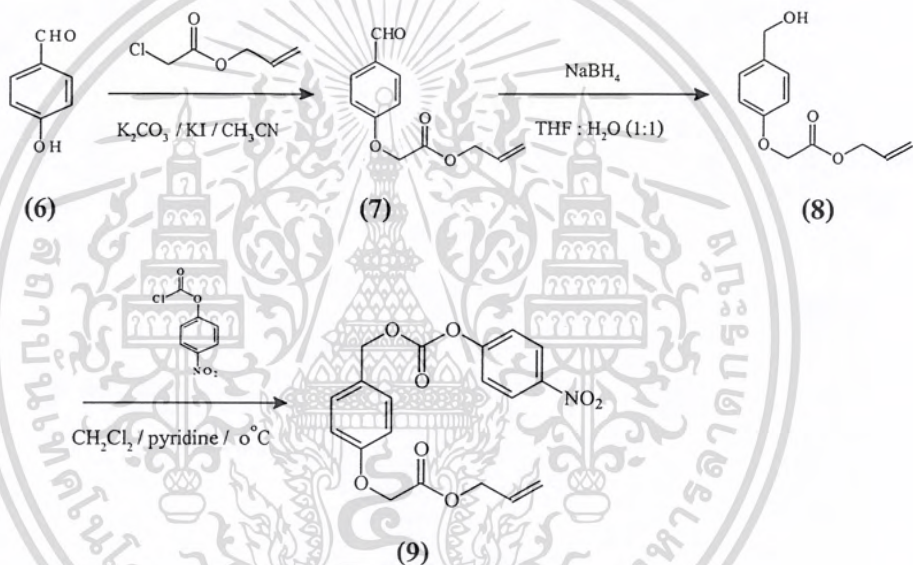
3.3.1 เครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ ยี่ห้อ BRUKER รุ่น Avance DPX 300 ความถี่ 300 เมกกะเฮิร์ต

3.4 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารพอลิเอมีน Pseudoceratidine

ขั้นตอนในการสังเคราะห์อนุพันธ์ของพอลิเอมีน Pseudoceratidine โดยเทคนิควิทยาศาสตร์ของแข็ง เริ่มจาก

3.4.1 การสังเคราะห์ตัวเชื่อมโยง (9)

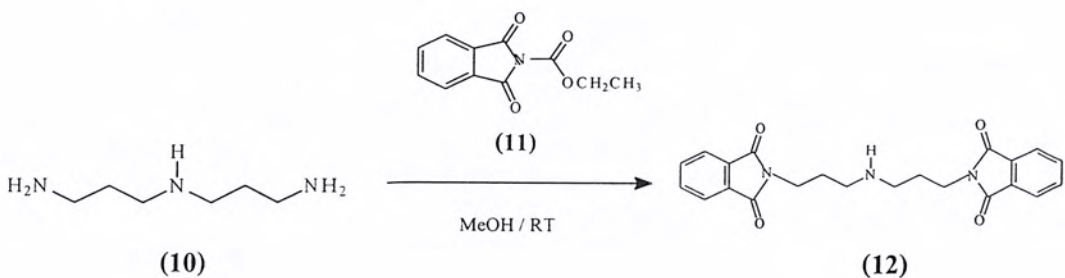
Scheme 5



3.4.2 การใส่หมู่ป้องกันสารต้นแบบ (12)

การใส่หมู่ป้องกันสารต้นแบบเพื่อป้องกันไม่ให้ ตำแหน่ง 1° เอมีนทำปฏิกิริยากับสาร (9)

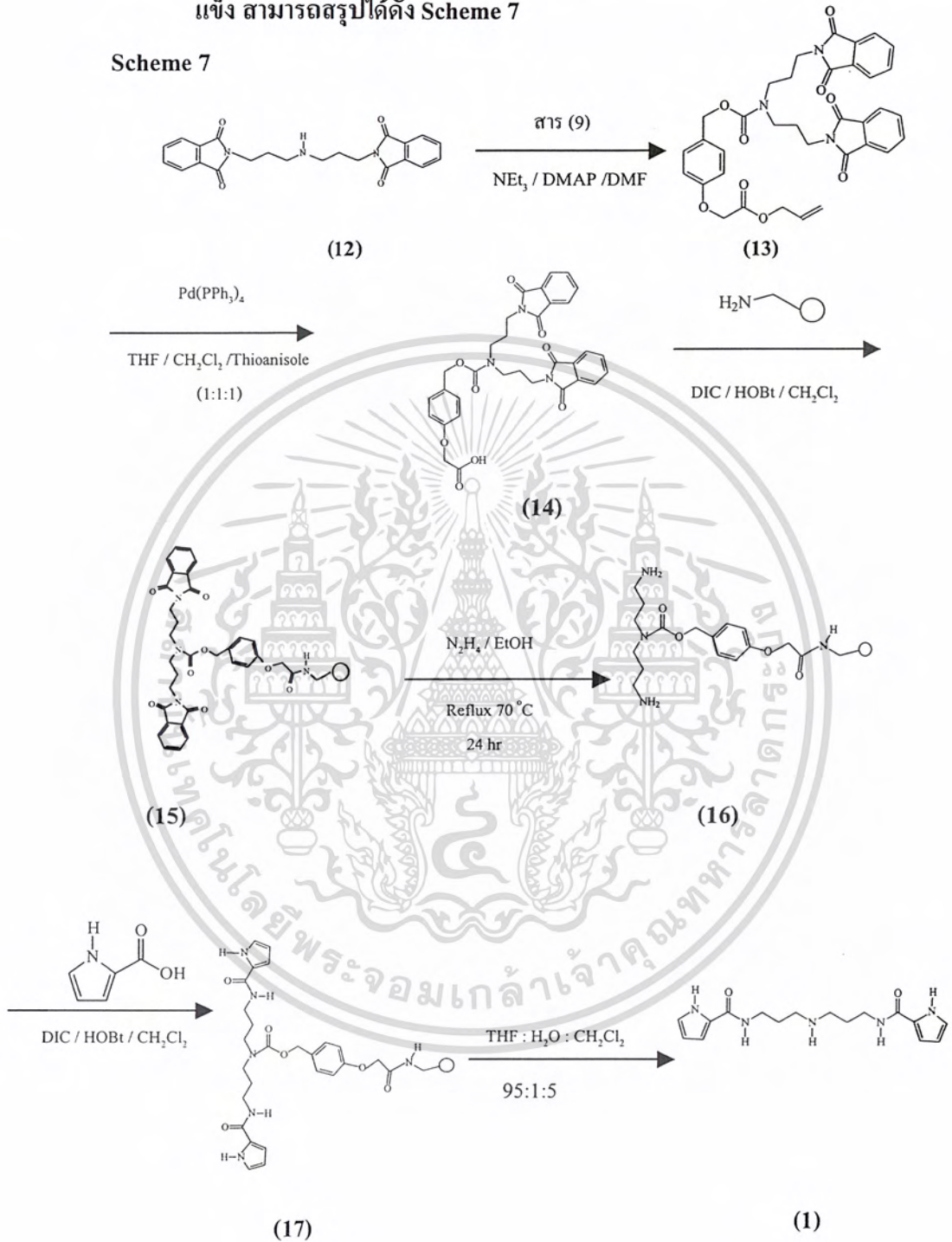
Scheme 6



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3.4.3 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของพอลิเอมีน Pseudoceratidine โดยเทคนิควิศวกรรมเคมี สามารถสรุปได้ดัง Scheme 7

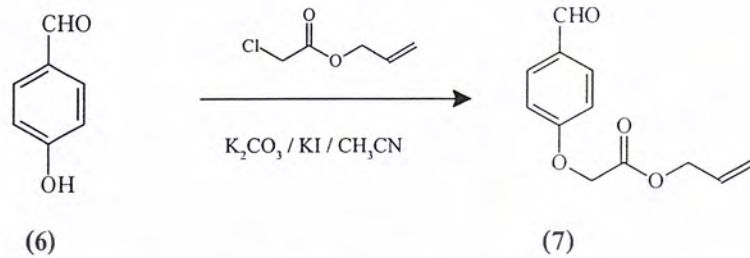
Scheme 7



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3.4.4 วิธีการสังเคราะห์ตัวเชื่อมโยง

Scheme 8

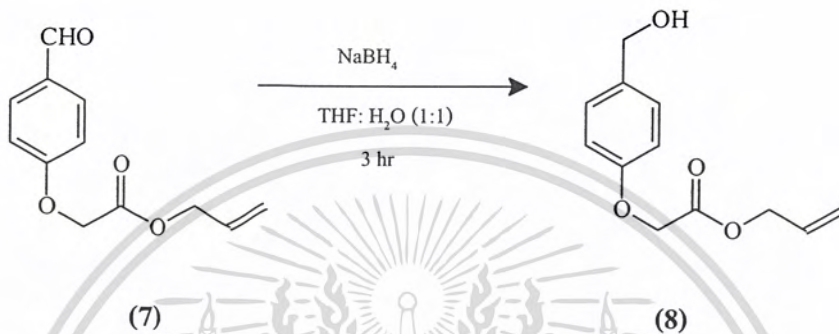


1. ชั่งสารตั้งต้น (6) 20 มิลลิกรัม (0.1638 มิลลิโมล) ใส่ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร
2. ชั่งสารแอลคิลคลอโรคาร์บอซิเลต 28.65 มิลลิกรัม (0.2130 มิลลิโมล) ละลายในอะซิโตนไทล์ และชั่งโพแทสเซียมไฮโอไดด์ 2.74 มิลลิกรัม (0.0163 มิลลิโมล)
3. นำสารในข้อ 2 ใส่ในขวดก้นกลมที่มีสารตั้งต้น (6)
4. เติมโพแทสเซียมคาร์บอเนตในปริมาณที่มากเกินไปลงในขวดก้นกลมที่มีสารตั้งต้น (6)
5. ปั่นกวนที่อุณหภูมิ 120 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 48 ชั่วโมง
6. ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาโดยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟี ด้วยระบบตัวทำละลายเฮกเซน : เอทิลอะซิเตต เท่ากับ 2 : 1
7. เมื่อเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์แล้ว ทำการหยุดปฏิกิริยาโดยเติมน้ำ 5 มิลลิลิตรแล้วสกัดด้วยไดคลอโรมีเทน
8. นำชั้นไดคลอโรมีเทนไประเหยด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศ
9. นำสารที่ได้ไปแยกให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี ได้สารผลิตภัณฑ์ (7)
10. ตรวจสอบสารผลิตภัณฑ์ (7) ด้วยเครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์

3.4.5 ปฏิกริยารีดักชันของสาร (7)

การรีดิวซ์สาร (7) เพื่อเปลี่ยนอัลดีไฮด์ให้เป็นแอลกอฮอล์ ทำให้ง่ายต่อการเชื่อมต่อกับสาร 4-ไนโตรฟีนิลคลอโรฟอร์มเมต

Scheme 9



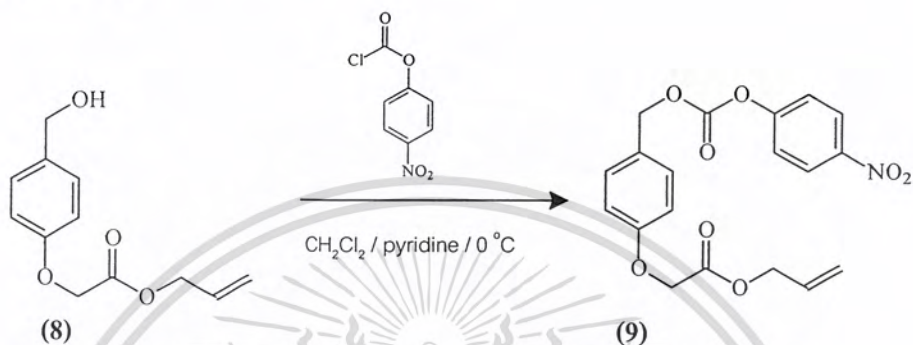
1. ชั่งสารตั้งต้น (7) 15.02 มิลลิกรัม (0.1014 มิลลิโมล) ใส่ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร
2. เตรียมตัวทำละลายเตตระไฮโดรฟูแรน : น้ำ ด้วยอัตราส่วน 1:1 ใส่ในขวดก้นกลมที่มีสารตั้งต้น (7)
3. เติมโซเดียมโบโรไฮไดรด์ 25.20 มิลลิกรัมลงในขวดก้นกลมที่มีสารตั้งต้น (7)
4. ปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 3 ชั่วโมง
5. ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทีนเลเซอร์โครมาโทกราฟี
6. เมื่อเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์แล้ว นำไปประเหยด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศจะได้สารผลิตภัณฑ์ (8)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3.4.6 การทำปฏิกิริยาคู่ควบระหว่างสาร (8) กับ 4-ไนโตรฟีนิลคลอโรฟอร์มเมต

การทำปฏิกิริยาคู่ควบระหว่างสาร (8) กับ 4-ไนโตรฟีนิลคลอโรฟอร์มเมต เพื่อให้ได้ตัวเชื่อมโยงที่เราต้องการ (9)

Scheme 10



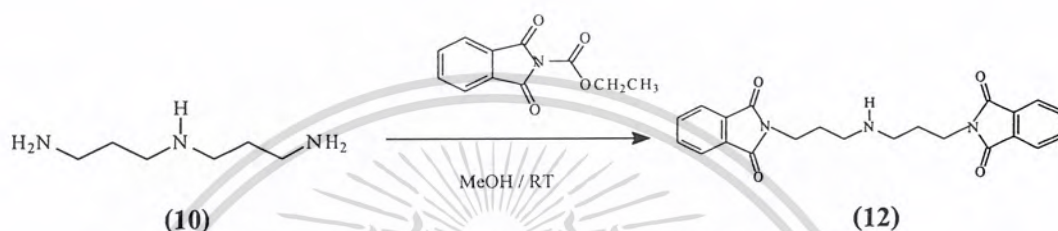
1. อบเครื่องแก้วที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วทำให้เย็นในเดสิเคเตอร์
2. ชั่งสาร (8) 100 มิลลิกรัม (0.4717 มิลลิโมล) ใส่ขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร ละลายด้วยไดคลอโรมีเทน จากนั้นเติมพริดีนปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา ½ ชั่วโมง
3. ชั่ง 4-ไนโตรฟีนิลคลอโรฟอร์มเมต 105 มิลลิกรัม (0.5211 มิลลิโมล) เติมลงขวดก้นกลมที่มีสาร (9) อยู่ นำไปปั่นกวนที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส
4. ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิคThin layer chromatography ทุก ½ ชั่วโมง
5. เมื่อเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์แล้วนำไประเหยตัวทำละลายที่เหลืออยู่ด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศ
6. นำสารที่ได้ไปแยกให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี ได้สารผลิตภัณฑ์ (9)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3.4.7 การใส่หมู่ป้องกันของสารต้นแบบ (10)

การใส่หมู่ป้องกันสารต้นแบบเพื่อป้องกันไม่ให้ ตำแหน่ง 1° เอมีนทำปฏิกิริยากับสาร (9)

Scheme 11

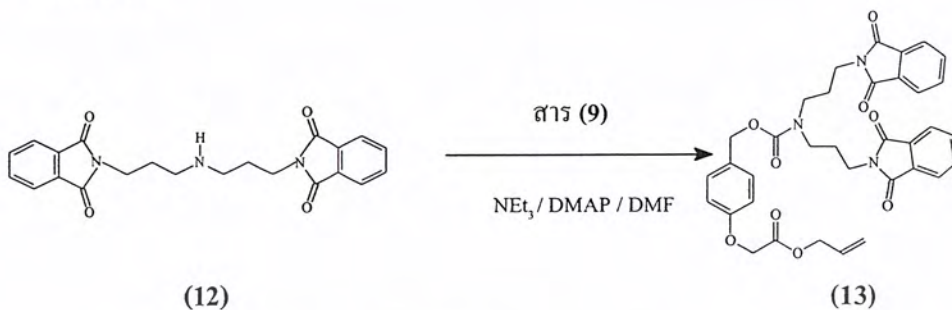


1. อบเครื่องแก้วที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วทำให้เย็นในเตาเคเตอร์
2. ชั่งสารตั้งต้น (10) 39 มิลลิกรัม (0.2690 มิลลิโมล) ใส่ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร
3. ชั่งสาร *N*-carbonyl ethoxy phathanamide 129 มิลลิกรัม (0.6355 มิลลิโมล) ใส่ในบีกเกอร์แล้วละลายด้วยเมทานอล
4. ใส่สารละลาย *N*-carbonyl ethoxy phathanamide ลงในขวดก้นกลมในขวดก้นกลมที่มีสารตั้งต้น (10)
5. นำไปปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 6 ชั่วโมง
6. ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาทุก ๆ ½ ชั่วโมง ด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟี อัตราส่วนตัวทำละลายเอทิลอะซิเตต : เมทานอลเท่ากับ 4 : 1
7. เมื่อเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์แล้วนำไปแยกให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี
8. เมื่อเกิดตะกอนขึ้น นำตะกอนที่ได้ไปกรองด้วยเครื่องกรองแบบลดความดัน
9. นำสารผลิตภัณฑ์ (12) ไปตรวจสอบด้วยเครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3.4.8 การทำปฏิกิริยาคู่ควระหว่างสารต้นแบบ (12) กับตัวเชื่อมโยง (9)

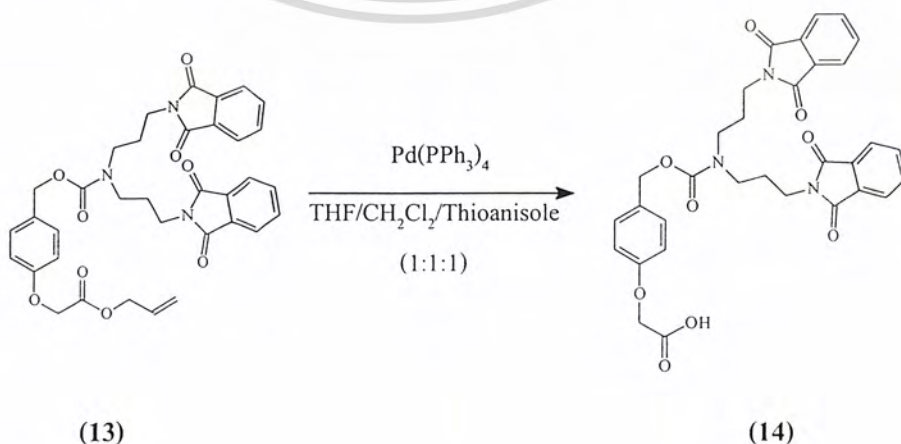
Scheme 12



1. อบเครื่องแก้วที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วทำให้เย็นในเตสติเคเตอร์
2. ชั่งสารตั้งต้น (11) 100 มิลลิกรัม (0.3861 มิลลิโมล) ใส่ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตรละลายด้วย DMF
3. ชั่งสาร (8) 154.80 มิลลิกรัม (0.4 มิลลิโมล) ใส่ในขวดก้นกลมที่มีสารตั้งต้น (11) อยู่เติมไตรเอทิลเอมีน และ DMAP ลงไป ปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 8 ชั่วโมง
4. ตรวจสอบปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทีนเลเซอร์โครมาโทกราฟี ทุกๆ ½ ชั่วโมง
5. เมื่อเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์แล้วนำไปประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศ ได้สารผลิตภัณฑ์ (12)

3.4.9 การไฮโดรไลซิสสาร (13)

Scheme 13



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

1. ชั่งสารตั้งต้น (13) 50 มิลลิกรัม (0.0782 มิลลิโมล) เติลงในขวดก้นกลมขนาดปริมาตร 50 มิลลิลิตร ละลายด้วยตัวทำละลาย THF:H₂O:Thioanisole ด้วยอัตราส่วน 1:1:1
2. เติม Pd(PPh₃)₄ นำไปปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 3 ชั่วโมง
3. ตรวจสอบปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟี ทุกๆ ½ ชั่วโมง
4. เมื่อเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์แล้วนำไปประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศ ได้สารผลิตภัณฑ์ (14)

3.4.10 การทำปฏิกิริยาคู่ควบระหว่างสาร (14) กับอะมิโนเรซิน

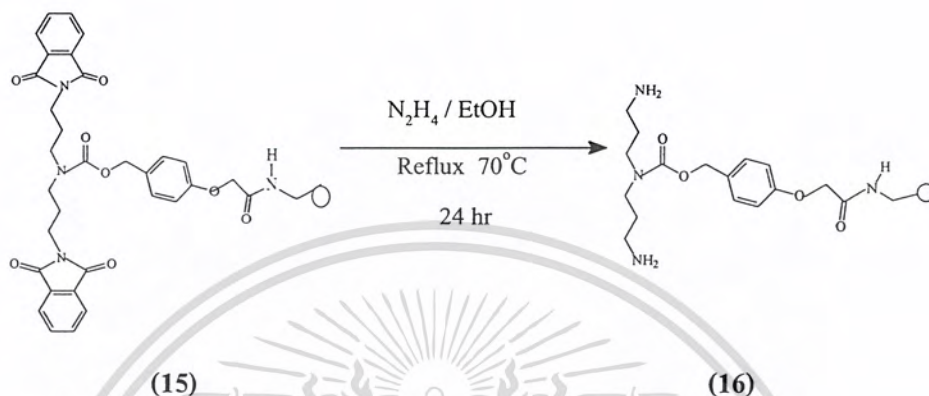
Scheme 14



1. ชั่งอะมิโนเรซิน 100 มิลลิกรัม (0.1 มิลลิโมล) ใส่ในหลอดฉีดยา แช่ด้วยไดคลอโรมีเทน เป็นเวลา ½ ชั่วโมง
2. ชั่งสารตั้งต้น (14) 238.13 มิลลิกรัม (0.3982 มิลลิโมล) ละลายในไดคลอโรมีเทน และ ชั่ง HOBT 54 มิลลิกรัม (0.4 มิลลิโมล) และ DIC 82.40 มิลลิกรัม (0.4 มิลลิโมล) ละลายใน DMF
3. คูดไดคลอโรมีเทนในข้อ 1. ออก ใส่สารผสมในข้อ 2. ปิดฝาหลอดฉีดยาให้สนิท
4. นำไปเขย่าด้วยเครื่องเขย่าเป็นเวลา 24 ชั่วโมง
5. ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยนินไฮดริน
6. เมื่อเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์แล้ว ล้างเรซินเพื่อเอาตัวทำละลายออกด้วย เมทานอล DMF และไดคลอโรมีเทน ด้วยเครื่องกรองแบบลดความดัน ได้สารผลิตภัณฑ์ (15)

3.4.11 การถอดหมู่ป้องกันออกจากสารต้นแบบ (15)

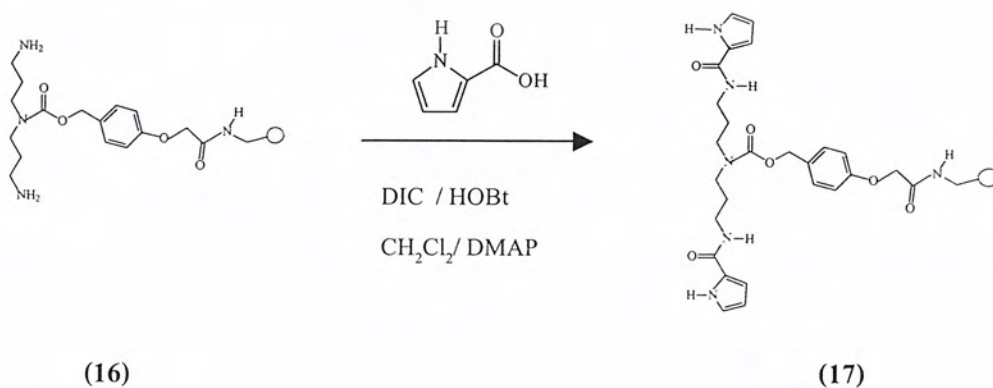
Scheme 15



1. ชั่งสารตั้งต้น (15) 100 มิลลิกรัม (0.1 มิลลิโมล) ใส่ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร เติมหเอทานอลปริมาณ 15 มิลลิลิตร
2. ใส่ ไฮดราซีนลงในขวดก้นกลมที่มีสารตั้งต้น (15) ในปริมาณที่มากเกินไป
3. นำไปรีฟลักซ์ที่อุณหภูมิ 70-80 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 24 ชั่วโมง
4. ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยนินไฮดริน
5. เมื่อเกิดปฏิกิริยานำไปกรองตะกอนแบบลดความดัน
6. ล้างตะกอนด้วย น้ำกลั่น และ เอทานอล ได้สารผลิตภัณฑ์ (16)

3.4.12 การทำปฏิกิริยาคู่ควระหว่างสาร (16) กับไพโรล-2-คาร์บอกซิลิกแอซิด

Scheme 16



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้拿去ใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

5. นำสารละลายที่ได้จากการล้างเรซินมาระเหยให้แห้งด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศ ได้สารผลิตภัณฑ์ (1)
6. นำไปวิเคราะห์โครงสร้างสารผลิตภัณฑ์ (1) ด้วยเครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 4

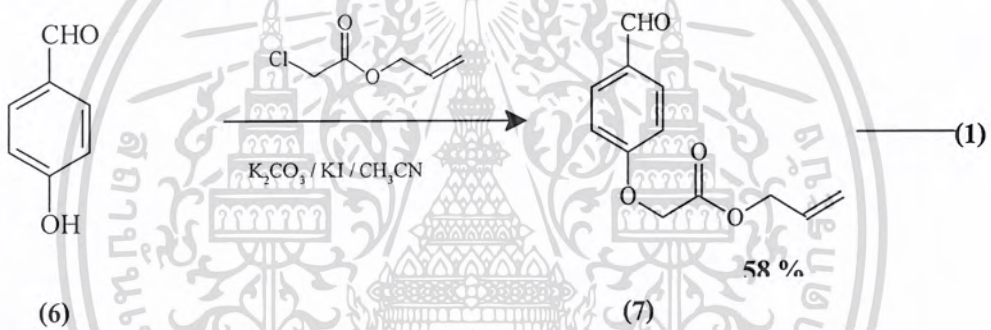
ผลการทดลอง

ขั้นตอนในการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ Pseudoceratidine สามารถแบ่งออกได้ดังนี้

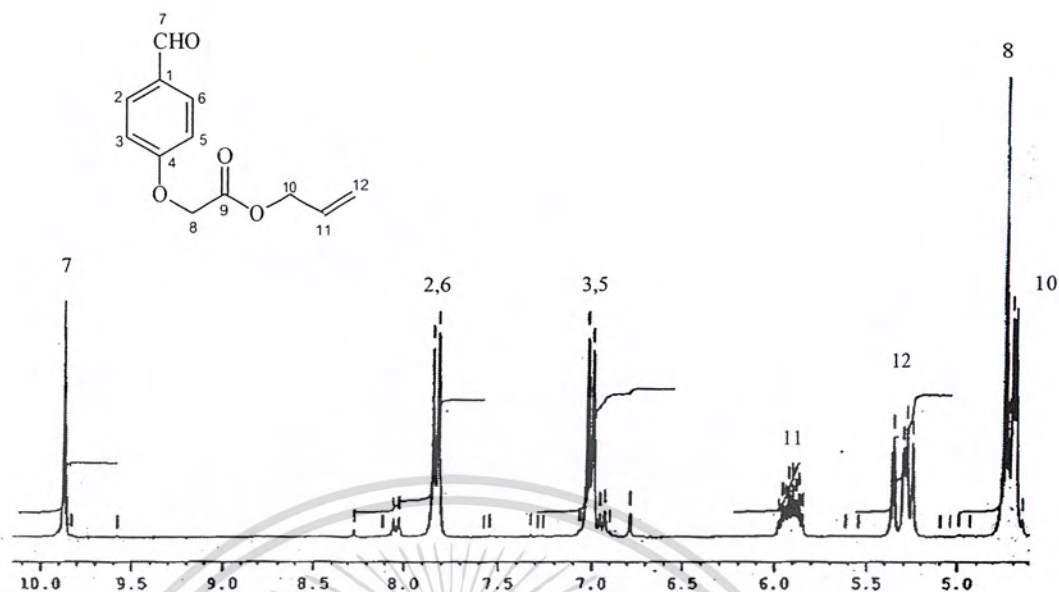
4.1 การสังเคราะห์ตัวเชื่อมโยง (8)

Linker หรือ ตัวเชื่อมโยงที่ใช้ในการทดลองนี้คือตัวเชื่อมโยง (8)

การเตรียมเริ่มจากการใช้ 4-ไฮดรอกซีเบนซาลดีไฮด์เป็นสารตั้งต้น โดยนำมาละลายในอะซิโตนไทล์จากนั้นเติมแอลลิลคลอโรคาร์บอกซิเลต โพแทสเซียมไอโอไดด์ และโพแทสเซียมคาร์บอเนตมากเกินไป ดังสมการที่ (1)



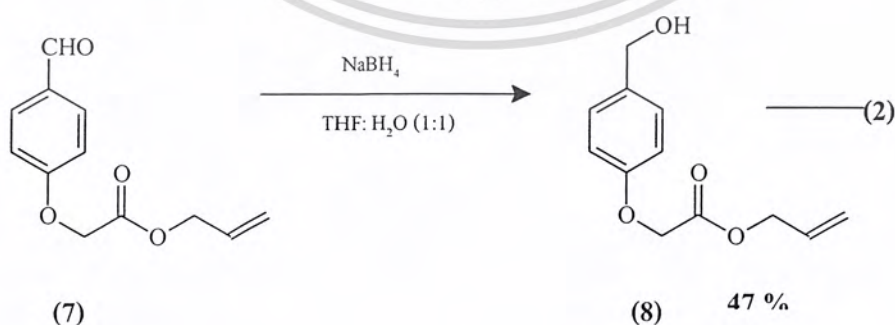
ปฏิกิริยาของผสมที่อุณหภูมิห้องประมาณ 1 ชั่วโมง และรีฟลักซ์ที่ 120 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 2 วัน ทำการตรวจปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโตกราฟีขณะที่ทำปฏิกิริยา ผลจากการตรวจสอบปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโตกราฟี โดยใช้ระบบตัวทำละลายคือ 2 : 1 เฮกเซน : เอทิลอะซิเตต ปรากฏจุดเรืองแสงยูวีที่ 254 นาโนเมตร แสดงความมีขั้วน้อยกว่าสารตั้งต้น และมีสารตั้งต้นเหลืออยู่ในปริมาณน้อยมาก ทำการสกัด และล้างปฏิกิริยาด้วย ไดคลอโรมีเทน และน้ำ นำสารที่คาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี และนำสารบริสุทธิ์ไปหาสูตรโครงสร้างด้วยเทคนิค $^1\text{H-NMR}$ ซึ่งแสดงข้อมูลดังรูปที่ 4.1



รูปที่ 4.1 แสดง $^1\text{H-NMR}$ ของสาร (7) โดยใช้ CDCl_3/TMS เป็นตัวทำละลาย

จากผล $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) พบว่า (2 H, d, H-2 และ H-6), 7.81 ppm, (2H, d, H-2 และ H-6), 6.99 ppm, (1H, s, H-4), 9.80 ppm, (2H, s, H-8), 4.74 ppm, (2H, d, H-10), 4.69 ppm, (1H, m, H-11), 5.92 ppm, (2H, q, H-12), 5.29 ppm จากปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (7) 58 เปอร์เซ็นต์

จากนั้นนำสาร (7) มาทำปฏิกิริยารีดักชันด้วยโซเดียมโบโรไฮไดรไรต์โดยใช้ 1 : 1 THF : H_2O เป็นตัวทำละลายแสดงในสมการที่ (2)



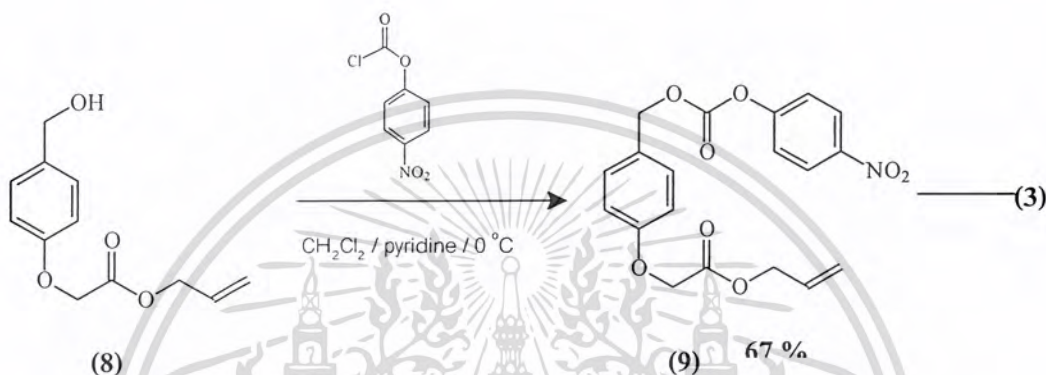
ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิคThin Layer Chromatography โดยใช้ระบบตัวทำละลาย

คือเฮกเซน : เอทิลอะซิเตต ในอัตราส่วน 2 : 1 ปรากฏจุดเรืองแสงยูวีที่มีความเข้มต่ำกว่าสารตั้งต้น

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้คัดลอกเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารผลิตภัณฑ์ถูกทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี ยืนยันสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้น โดยการเทียบผลกับสารที่มีการพิสูจน์โครงสร้างแล้ว ด้วยเทคนิคทิลเลอร์โครมาโตกราฟี ผลปรากฏว่าสารที่คาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์มีค่า R_f เท่ากันกับสารที่มีการพิสูจน์โครงสร้างแล้ว สารตั้งต้น (5) จากปฏิกิริยาได้สารผลิตภัณฑ์ (8) 47 เปอร์เซ็นต์

จากนั้นนำสาร (8) มาทำปฏิกิริยากับสาร 4-ไนโตรคลอโรฟอร์มเมตโดยใช้ ไดคลอโร มีเทน : พิริดีน ในอัตราส่วน 1 : 1 ดังสมการที่ (3)



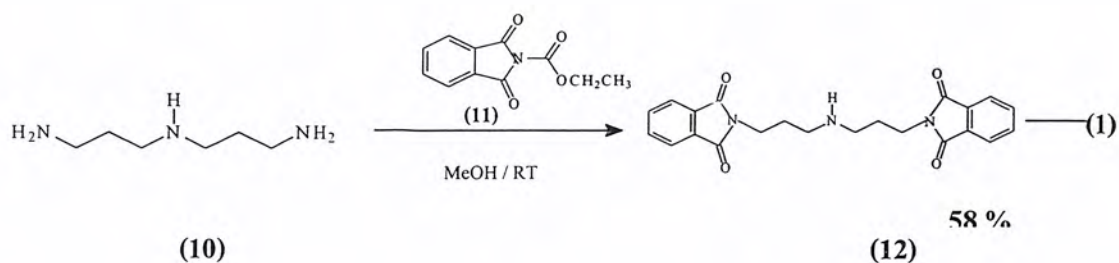
ปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องประมาณ 1 ชั่วโมงและนำไปปั่นกวนที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทิลเลอร์โครมาโตกราฟี โดยใช้ระบบ ตัวทำละลายเอทิลอะซิเตต : เมทานอลในอัตราส่วน 1 : 1 ปรากฏมีจุดเรืองแสงยูวีที่ 254 นาโนเมตร โดยแสดงความมีขั้วต่ำกว่าสารตั้งต้น นำสารที่คาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค คอลัมน์โครมาโตกราฟี ยืนยันสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้น โดยการเทียบผลกับสารที่มีการพิสูจน์โครงสร้างแล้ว ปรากฏว่าสารที่คาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์มีค่า R_f เท่ากันกับสารที่มีการพิสูจน์โครงสร้าง แล้วจากปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (9) 67 เปอร์เซ็นต์

4.2 การเตรียมสารต้นแบบ (12)

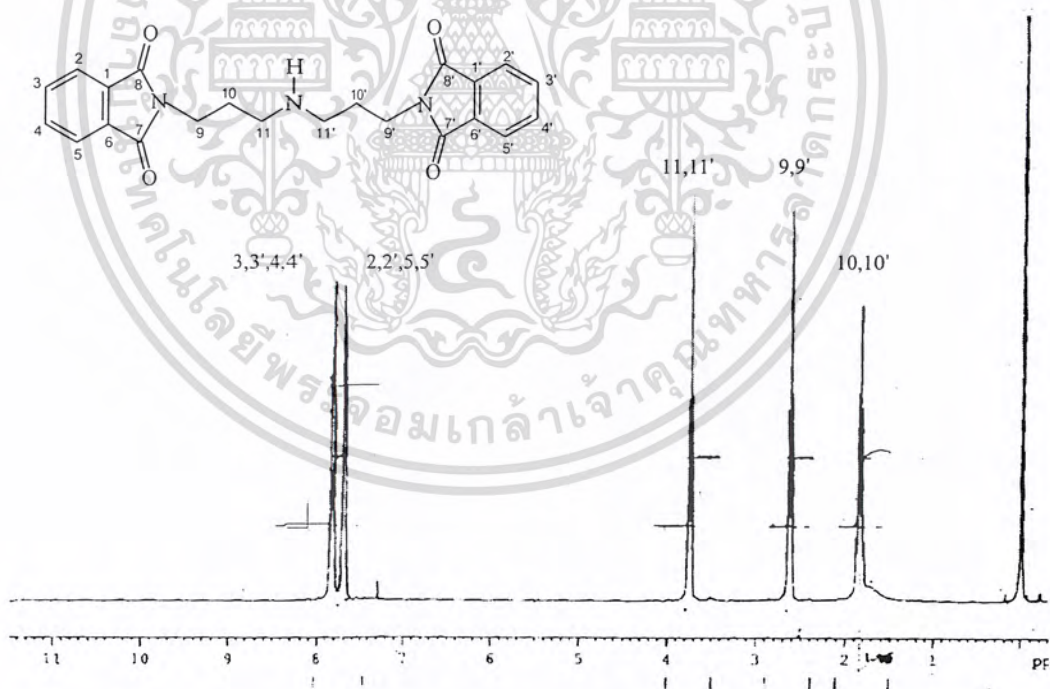
สารต้นแบบที่ใช้คืออนุอร์สเปอร์มีดินจากโครงสร้างของหมู่ที่วงไวต่อการเกิดปฏิกิริยา 3 ตำแหน่งซึ่งในที่นี้เราต้องการให้ตำแหน่ง 2° เอมีนทำปฏิกิริยากับตัวเชื่อมโยง เพื่อป้องกันไม่ให้ ปฏิกิริยาเกิดขึ้นที่ 1° เอมีน เราจึงต้องใส่หมู่ป้องกันที่ตำแหน่ง 1° เอมีน โดยใช้ *N*-carbonyl ethoxy phathanamide

การใส่หมู่ป้องกันเริ่มจากการใช้อนุอร์สเปอร์มีดิน (10) เป็นสารตั้งต้นนำมาละลายในเมทานอล จากนั้นเติม *N*-carbonyl ethoxy phathanamide ลงไปปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 6 ชั่วโมง ดังสมการที่ 4

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



ทำการตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโตกราฟี โดยใช้ระบบตัวทำละลาย เอทิลอะซิเตต : เมทานอล ในอัตราส่วน 4 : 1 ปรากฏจุดเรืองแสงยูวีที่ 254 นาโนเมตรแต่ไม่ชัดเจน จึงนำไปย้อมติดสีด้วยนินไฮดรินและให้ความร้อน ปรากฏจุดสีม่วงแสดงควมมีขั้วน้อยกว่าสารตั้งต้นและมีสารตั้งต้นเหลืออยู่น้อยมาก นำสารที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี และพบว่าสารที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ออกมาที่ระบบตัวทำละลาย เอทิลอะซิเตต : เมทานอล ในอัตราส่วน 4 : 96 และนำสารที่บริสุทธิ์ไปตรวจสอบ โครงสร้างด้วยเทคนิค $^1\text{H-NMR}$ แสดงข้อมูลดังรูปที่ 4.2



รูปที่ 4.2 แสดง $^1\text{H-NMR}$ ของสาร (12) โดยใช้ CDCl_3/TMS เป็นตัวทำละลาย

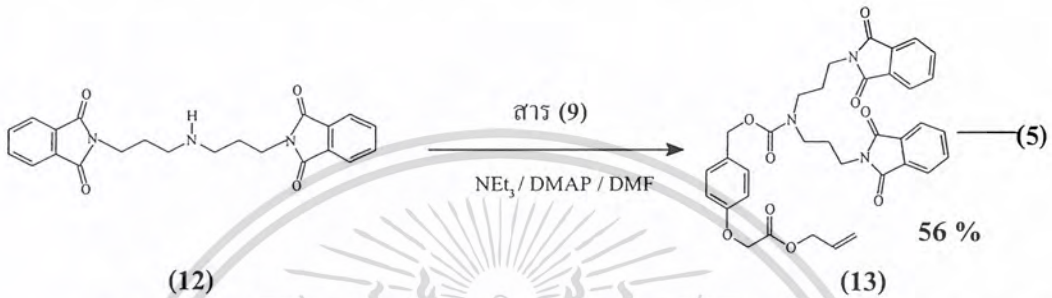
จากผล $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) พบว่า (4 H, m, H-2, H-2', H-5 และ H-5'), 7.70 ppm, (4H, m, H-3, H-3', H-4 และ H-4'), 7.82 ppm, (2H, t, H-9 และ H-9'), 2.63 ppm, (2H, m, H-10 และ H-10'), 1.84 ppm, (2H, t, H-11 และ H-11'), 3.73 ppm จากปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (12) 58 เปอร์เซ็นต์

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

4.3 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของพอลิเอมีน Pseudoceratidine โดยเทคนิควิทยาศาสตร์ของแข็ง

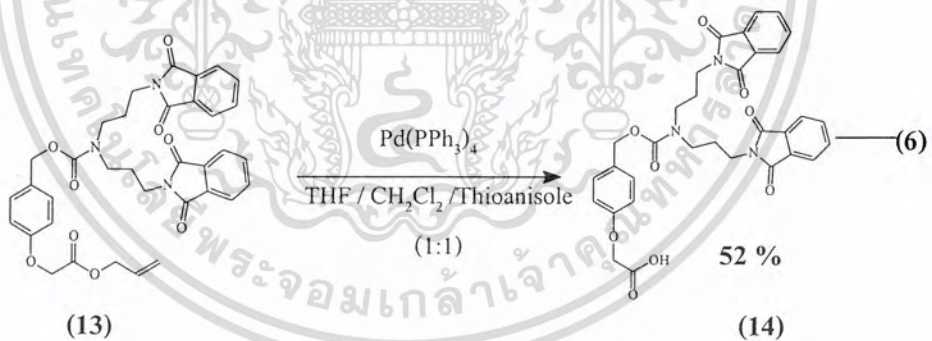
การทำปฏิกิริยาคู่ควบระหว่างตัวเชื่อมโยกับสารต้นแบบ

เริ่มจากใช้สารต้นแบบ (12) มาละลายในไตรเอทิลเอมีน, DMAP และ DMF จากนั้นเติมตัวเชื่อมโย (9) ปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 8 ชั่วโมงดังสมการที่ 5



ผลการตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทีนเลเซอร์โครมาโตกราฟีโดยเทียบกับสารที่มีการพิสูจน์โครงสร้างแล้วพบว่ามีค่า R_f เท่ากัน นำสารที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ไปแยกให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี จากปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (13) 56 เปอร์เซ็นต์

นำสาร (13) มาทำปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสด้วย Pd(PPh₃)₄ โดยละลายในตัวทำละลายเตตระไฮโดรฟูเรน : ไดคลอโรมีเทน ในอัตราส่วน 1 : 1 ดังสมการที่ 6

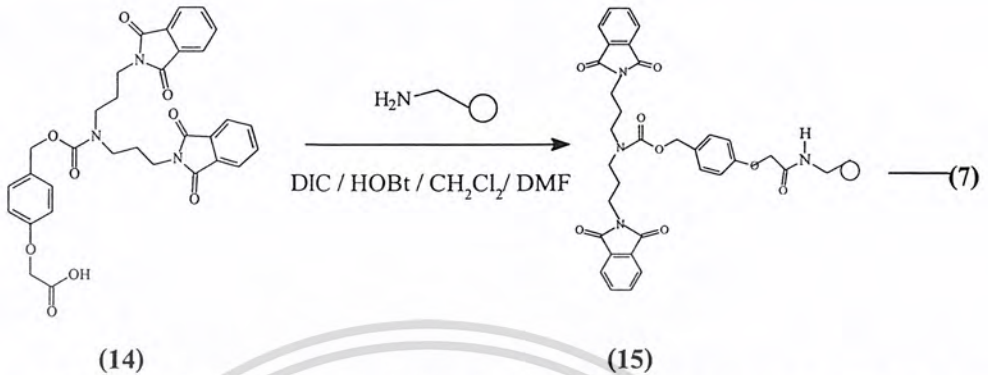


ผลการตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทีนเลเซอร์โครมาโตกราฟี โดยระบบตัวทำละลายที่ใช้คือเอทิลอะซิเตต : เมทานอลในอัตราส่วน 4 : 1 ปรากฏจุดเรืองแสงยูวีที่ 254 นาโนเมตร แสดงความมีขั้วน้อยกว่าสารตั้งต้นและมีสารตั้งต้นเหลืออยู่น้อยมาก นำสารที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ไปแยกให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี จากปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (14) 52 เปอร์เซ็นต์

ต่อจากนั้นนำสาร (14) มาทำปฏิกิริยาคู่ควบกับตัวกำจุน โดยเริ่มจากนำอะมิโนเรซินใส่ในหลอดฉีดยา แช่ในไดคลอโรมีเทน 10 นาที เมื่อครบ 10 นาทีดูดไดคลอโรมีเทนออก นำสาร (14)

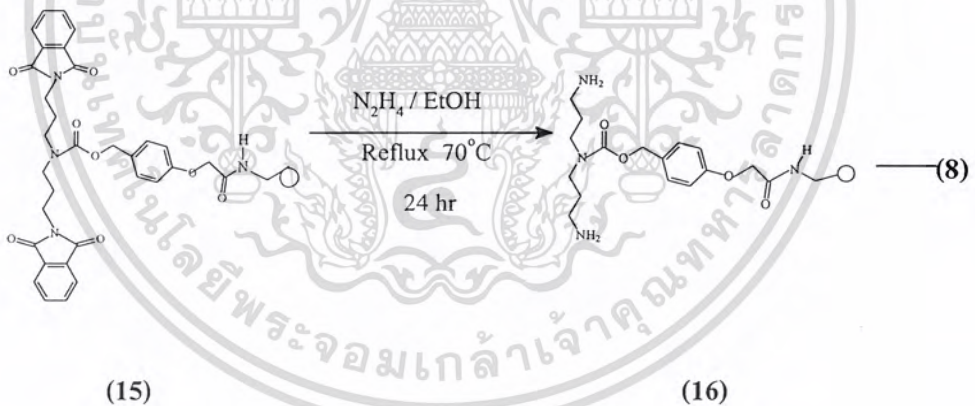
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ละลายในไดคลอโรมีเทน ผสมกับ DIC และ HOBt ที่ละลายใน DMF ใส่ลงหลอดฉีดยา เขย่าที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมงดังสมการที่ 7



จากนั้นล้างด้วย DMF เมทานอลและ ไดคลอโรมีเทน ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาดัวยรีเจนต์เอและรีเอเจนต์บีและให้ความร้อน พบว่าสารละลายไม่เปลี่ยนเป็นสีม่วง แสดงว่าเกิดปฏิกิริยาขึ้นแล้วเนื่องจากไม่มีตำแหน่ง 1° เอมีนของอะมิโน

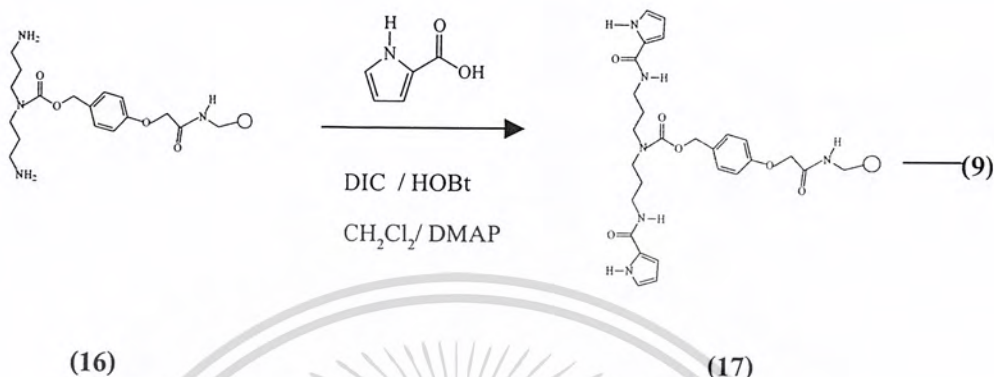
ขั้นตอนต่อไปเป็นการลดหมู่ป้องกันของสาร (15) ออกโดยการเติมไฮดราซีน และ เอทานอล นำไปรีฟลักซ์ที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ดังสมการ (8)



นำสาร (16) ล้างด้วย DMF เมทานอล และ ไดคลอโรมีเทนตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยานินไฮดริน และให้ความร้อน พบว่าสารละลายได้เปลี่ยนเป็นสีม่วง แสดงว่าหมู่ป้องกันได้ถูกถอดออกแล้ว

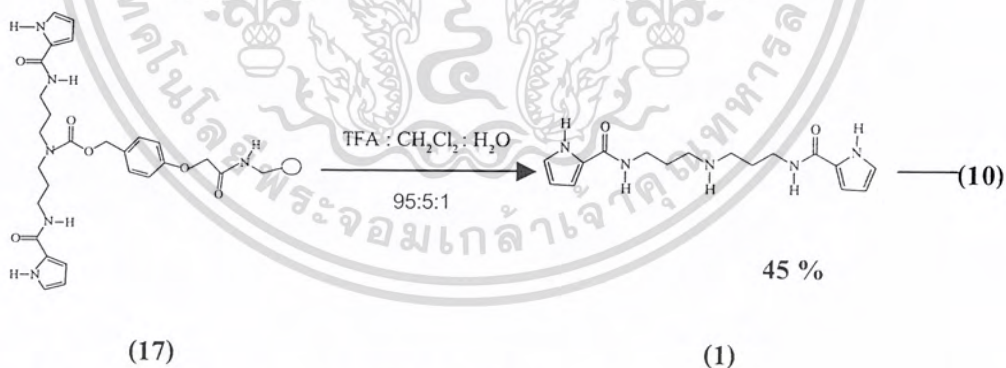
นำสารที่คาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ (16) ไปทำปฏิกิริยากู้ควบกับไฟโรล-2-คาร์บอกซิลิกเอซิด โดยนำสารที่คาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ (16) แช่ไดคลอโรมีเทนเป็นเวลา 10 นาที จากนั้นดูดไดคลอโรมีเทนออก นำสาร DIC และ HOBt ละลายใน DMF เติมไฟโรล-2-คาร์บอกซิลิกเอซิดที่

ละลายในไดคลอโรโรมีเทนลงไปนำของผสมที่ได้เติมลงหลอดฉีดยาที่มีสารที่คาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ (16) ดังสมการ (9)



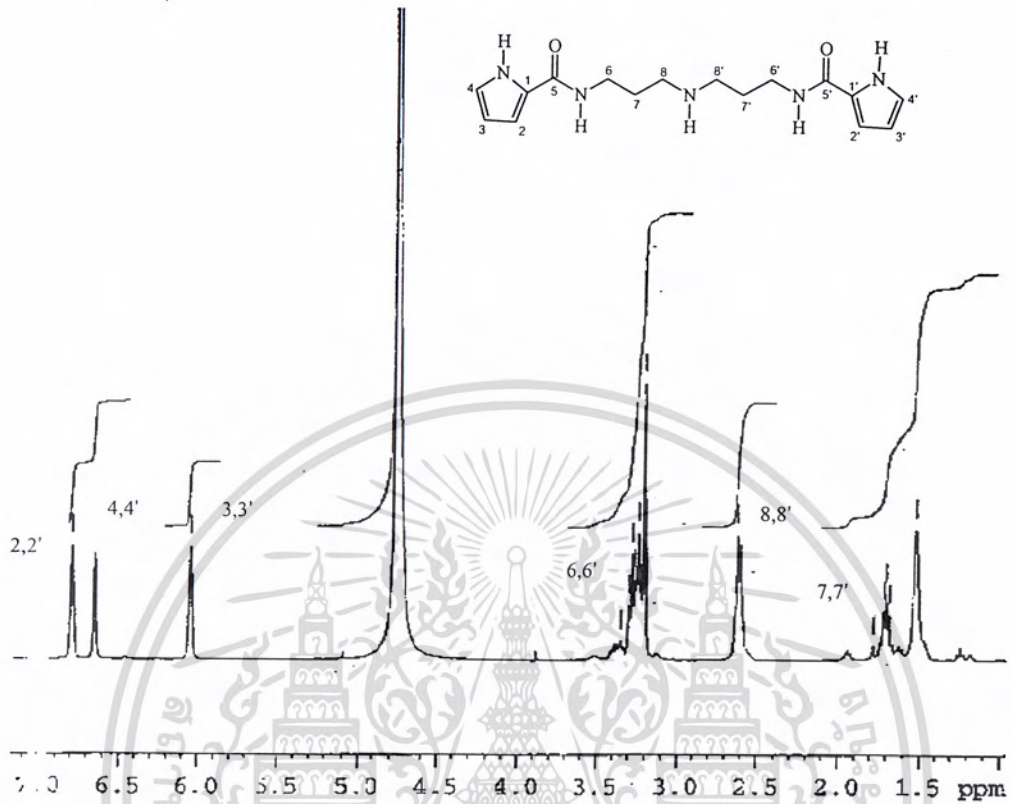
นำไปเขย่าเป็นเวลา 24 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำไปล้างด้วย ไดคลอโรโรมีเทน เมทานอล และ DMF ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาคด้วย รีเอเจนต์เอและรีเอเจนต์บี ปรากฏว่าไม่เปลี่ยนสีเป็นสีม่วง แสดงว่าสารตั้งต้น (16) ได้เปลี่ยนเป็นสารผลิตภัณฑ์ (17) แล้ว

นำสารที่คาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ (17) ไปทำการตัดออกจากตัวเชื่อมโยงโดยใช้ TFA : CH₂Cl₂ : H₂O 95 : 5 : 1 เขย่าที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมงดังสมการ (10)



ล้างเรซินด้วยไดคลอโรโรมีเทน ได้สารที่คาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ (1)นำไปตรวจสอบโครงสร้างด้วย ¹H-NMR แสดงดังรูปที่ (4.3)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 4.3 แสดง $^1\text{H-NMR}$ ของสาร (1) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย

จากผล $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) พบว่า (2H, d, H-2 และ H-2'), 6.79 ppm, (2H, d, H-3 และ H-3'), 6.02 ppm, (2H, d, H-4 และ H-4'), 6.53 ppm, (2H, t, H-6 และ H-6'), 3.21 ppm, (2H, m, H-7 และ H-7'), 1.70 ppm, (2H, m, H-8 และ H-8'), 2.60 ppm จากปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (1) 45 เปอร์เซ็นต์

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 5

สรุปและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการทดลอง

1. สามารถสังเคราะห์อนุพันธ์ของพอลิเอมีน Pseudoceratidine บนวิถีภาคของแข็ง ได้ สารผลิตภัณฑ์(1) 45 เปอร์เซ็นต์
2. การสังเคราะห์โดยเทคนิควิถีภาคของแข็งสามารถแยกสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ได้ง่ายกว่าการสังเคราะห์โดยเทคนิควิถีภาคสารละลาย

5.2 ข้อเสนอแนะ

การแยกสารที่มีขั้วสูงให้บริสุทธิ์ในขั้นตอนการเตรียมสารต้นแบบควรเปลี่ยนจากเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี เป็น High Performance Liquid Chromatography



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

เอกสารอ้างอิง

1. Copping, L.G.1996.**Crop Protection Agents from Nature Natural Product and Analogues**.The Royal Society of Chemistry, Cambridge, U.K.
2. Sachiko, T.; Haruko, K.; Hirochi, H. and Nobuhiro, F.1996. **Tetrahedron Lett.** 37: 1439-1440.
3. James, A.P.; Darren, J.K. and Brece, G.1996. **Tetrahedron Lett.** 37: 6041-6044.
4. Dorwald, F.Z.1999. **Organic Synthesis on Solid Phase**. Germany.Federal Rep.
5. Guiller, F.; Orain, D. and Bradley, M.2000. **Chemical Reviews.** 100: 2091-2157.
6. Jares-Erijman, E.A.; Sakai, R. And Rinehart, K.L.1991. **J. Org. Chem.** 56: 5712.
7. Tice, C.M. and Ganem, B.1983. **J. Org. Chem.** 48: 2106.
8. Brix, B.; Clark, 1988,T. **J.Org.Chem.** 53: 3365-3366.
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.
13. www.banacle.com
14. www.banacleblok.com
15. www.umassd.edu
16. www.poseidonsciences.com

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้