การสังเคราะห์สาร PSEUDOCERATIDINE และอนุพันธ์บนวัฏภาคของแข็ง

SYNTHESIS OF PSEUDOCERATIDINE AND ITS DERIVATIVES ON SOLID PHASE

ละออ สมสกีสิทธิ์

LAOR SOMSAKEESIT

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย

สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

พ.ศ. 2549

ISBN 974-15-2583-4

การสังเคราะห์สาร PSEUDOCERATIDINE และอนุพันธ์บนวัฏภาคของแข็ง

SYNTHESIS OF PSEUDOCERATIDINE AND ITS DERIVATIVES ON SOLID PHASE

ละออ สมสกีสิทธิ์

LAOR SOMSAKEESIT

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย

สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

พ.ศ. 2549

ISBN 974-15-2583-4

SYNTHESIS OF PSEUDOCERATIDINE AND ITS DERIVATIVES ON SOLID PHASE

LAOR SOMSAKEESIT

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENT FOR THE DEGREE FO MASTER OF SCIENCE IN CHEMISTRY

SCHOOL OF GRADUATE STUDIES

KING MONGKUT'S INSTITUTE OF TECHNOLOGY LADKRABANG

2006

ISBN 974-15-2583-4

COPYRIGHT 2006

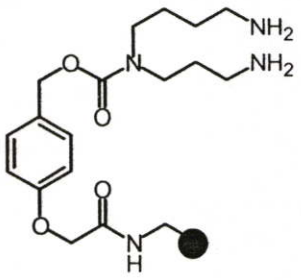
SCHOOL OF GRADUATE STUDIES

KING MONGKUT'S INSTITUTE OF TECHNOLOGY LADKRABANG

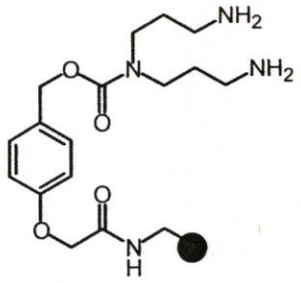
หัวข้อวิทยานิพนธ์	การสังเคราะห์สาร Pseudoceratidine และอนุพันธ์บนวัฏภาคของแข็ง
นักศึกษา	นางสาวละออ สมสกีสิทธิ์
รหัสประจำตัว	44065501
ปริญญา	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชา	เคมี
พ.ศ.	2549
อาจารย์ผู้ควบคุมวิทยานิพนธ์	ผศ.ดร. พัชนี เจริญยิ่ง

บทคัดย่อ

การสังเคราะห์สารพอลิเอมีน Pseudoceratidien **(1)** และอนุพันธ์ **(16)**, **(148)** และ **(149)** โดยเทคนิควัฏภาคของแข็งแบบ Pre-loading solid phase chemistry เตรียมได้จากการนำ template **(97)** ทำปฏิกิริยาคู่ควบกับกรดไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิก **(14)** และ กรด 4,5-ไดโบรโมไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิก **(15)** ได้ผลิตผลโดยรวมของ Pseudoceratidine **(1)** และอนุพันธ์ **(16)** 65 และ 68 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ ที่สภาวะเดียวกันได้สังเคราะห์อนุพันธ์ **(148)** และ **(149)** จาก template **(96)** ได้ผลิตผลโดยรวม 72 และ 70 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ

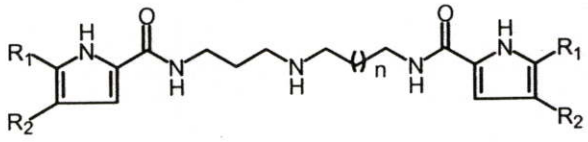


97



96

เมื่อทำการเปรียบเทียบกับการสังเคราะห์สารพอลิเอมีน Pseudoceratidien **(1)** และอนุพันธ์ **(16)** **(148)** และ **(149)** โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย พบว่าสังเคราะห์สารพอลิเอมีน Pseudoceratidine **(1)** **(16)** **(148)** และ **(149)** ได้ผลิตผลโดยรวม 60 63 69 และ 67 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ



1 ; n =2, R_1, R_2 = Br

16 ; n =2, R_1, R_2 = H

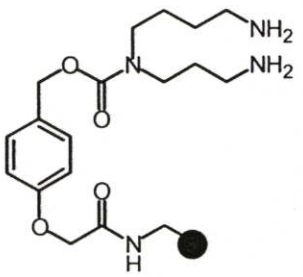
148 ; n =1, R_1, R_2 = H

149 ; n =1, R_1, R_2 = Br

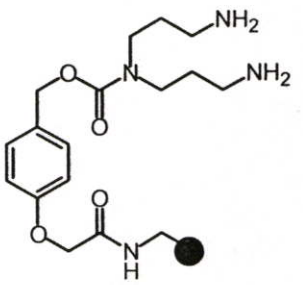
Thesis	Synthesis of Pseudoceratidine and Its Derivatives on Solid Phase
Student	Miss. Laor Somsakeesit
Student ID	44065501
Degree	Master of Science
Program	Chemistry
Year	2006
Thesis Advisor	Asst. Prof. Dr. Patchanee Charoenying

ABSTRACT

The synthesis of polyamine, Pseudoceratidine (**1**) and its derivatives (**16**), (**148**) and (**149**) on solid phase was prepared using pre-loading solid phase chemistry. The expected products were obtained from the coupling reaction of template (**97**) with pyrrole-2-carboxylic acid (**14**) and 4, 5-dibromopyrrole-2-carboxylic acid (**15**). The results shown that Pseudoceratidine (**1**) and derivative (**16**) were synthesied with the overall yield of 65 and 68 % respectively. Under the same conditions, the derivatives (**148**) and (**149**) were yielded by the coupling reaction of template (**96**) with pyrrole-2-carboxylic acid (**14**) and 4, 5-dibromopyrrole-2-carboxylic acid (**15**). It was found that the products (**148**) and (**149**) were achieved with the overall yield of 72 and 70 % respectively.

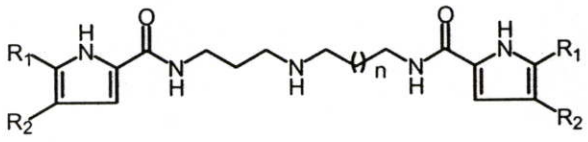


97



96

In comparision to the synthesis of polyamine, Pseudoceratidine (**1**) and its derivatives (**16**), (**148**) and (**149**) on solution phase. Pseudoceratidine (**1**) has been prepared with the overall yield of 60 %, the derivatives of Pseudoceratidine (**16**), (**148**) and (**149**) have been prepared with the overall yield of 63 %, 69 % and 57 % respectively.



1 ; n =2, R_1, R_2 = Br

16 ; n =2, R_1, R_2 = H

148 ; n =1, R_1, R_2 = H

149 ; n =1, R_1, R_2 = Br

Keywords : Pseudoceratidine, Pre-loading solid phase chemistry

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จได้ด้วยความกรุณาจากอาจารย์ที่ปรึกษา ผศ. ดร. พัชนี เจริญยิ่ง และอาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ดร. บดินทร์ ชิตกุล ที่ให้ความช่วยเหลือ ให้คำชี้แนะช่วยแก้ปัญหาตลอดจนให้ความรู้และประสบการณ์ที่ดีแก่ข้าพเจ้า

ขอขอบพระคุณ ผศ. ดร. ภัทธาวุธ มนต์วิเศษ ผศ. ดร. วันฉัตร ชื่นชม และ ผศ. ดร. บุญเอก ยิ่งยงณรงค์กุล ทุกท่านที่สละเวลามาเป็นคณะกรรมการสอบหัวข้อและโครงร่างวิทยานิพนธ์ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำตลอดจนชี้แนะ จนในที่สุดทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลงได้

ขอขอบพระคุณ มูลนิธิส่งเสริมวิทยาศาสตร์โทเรประเทศไทย (Thailand Toray Science Foundation) ที่ให้การสนับสนุนการวิจัยนี้บางส่วน ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการทุกท่าน และขอขอบพระคุณน้อง ๆ ในห้องปฏิบัติการทุกคน

สุดท้ายต้องขอขอบพระคุณเพื่อน ๆ ทุกคน ที่เป็นเพื่อนและเป็นกำลังใจที่ดีตลอดมา

สำหรับคุณงามความดีอันใดที่เกิดขึ้นจากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ข้าพเจ้าขอมอบให้กับบิดามารดา ซึ่งเป็นที่รักและเคารพยิ่ง ตลอดจนครูอาจารย์ที่เคารพทุกท่านที่ได้ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้และถ่ายทอดประสบการณ์ที่ดีให้แก่ข้าพเจ้า

ละออ สมสกีสิทธิ์

รายการคำย่อ

AA	amino acid
Ac	acyl
Ar	aryl
AcOH	acetic acid
Boc	*tert*-butyloxycarbonyl
Bpoc	2-(*p*-biphenyl)-2-propyloxycarbonyl
Bn	benzyl
CDI	carbonyldiimidazole
DCM	dichloromethane
Dde	1-(4,4-dimethyl-2,6-dioxocyclohexylidene)ethyl
DIC	*N,N*-diisopropylcarbodiimide
DIPEA	*N,N*-diisopropyl ethylamine
DMAP	4-*N,N*-(dimethylamino) pyridine
DMF	*N,N*-dimethylformamide
Fmoc	9-flouoroenylmethyloxycarbonyl
HOBt	*N*-hydroxybenzotriazole
HAL	hypersensitive acid linker
NMR	nuclear magnetic resonance
PEG	poly(ethylene glycol)
PS	polystyrene
PAL	peptide amide linker
Py	pyridine
ppm	part per million
RT	room temperature
SPOS	solid - phase organic synthesis
SPPS	solid - phase peptide synthesis
^{t}Bu	*tert*-butyl

TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
Trt	tritlyl

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....I

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....III

กิตติกรรมประกาศ.....V

สารบัญ.....VI

สารบัญตาราง.....XI

สารบัญรูป.....XII

บทที่ 1 บทนำ.....1

1.1 ความเป็นมาและเหตุผล.....1

1.2 วัตถุประสงค์.....6

1.3 ขอบเขตงานวิจัย.....6

1.4 ผลที่คาดว่าจะได้รับ.....6

บทที่ 2 ทฤษฎีและหลักการ.....7

2.1 การสังเคราะห์สารอินทรีย์โดยวัฏภาคของแข็ง.....7

2.1.1 ตัวค้ำจุน.....7

2.1.1.1 พอลิสไตรีน.....8

2.1.1.2 พอลิเมอร์ร่วมของสไตรีนกับไดไวนิลเบนซีน.....9

2.1.2 ตัวเชื่อมโยง.....10

2.1.2.1 เมอริฟิลเรซิน.....11

2.1.2.2 ตัวเชื่อมโยง Wang Linker.....12

2.1.2.3 ตัวเชื่อมโยง Sasrin Linker.....14

2.1.2.4 ตัวเชื่อมโยง HAL Linker.....14

2.1.3 เทคนิคในการสังเคราะห์โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง.....15

2.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....18

บทที่ 3 วิธีการดำเนินวิจัย.....35

3.1 สารเคมี.....35

3.2 อุปกรณ์และเครื่องมือ.....36

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

3.3 การเตรียม Reagent A และ Reagent B.....37

3.4 การสังเคราะห์สาร Pseudoceratidine (**1**) และอนุพันธ์ของ Pseudoceratidine (**16**) (**148**) และ (**149**) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง.....37

3.4.1 การเตรียมตัวเชื่อม ally-(4-formyl-1-phenoxy)-ethanoate (**82**).....42

3.4.2 การเตรียมสาร(ally-(4-hydroxy-1-phenoxy)-ethanoate) (**83**).....43

3.4.3 การเตรียม 4-nitrocabonyl carbonate (**84**).....44

3.4.4 การเตรียมสารต้นแบบ N^1,N^8-bis(Pht)spermidine (**88**).....45

3.4.5 การเตรียมสารต้นแบบ N^1,N^7-bis(Pht)norspermidine (**87**).....46

3.4.6 การเตรียม N^1,N^8-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)-ethanoate spermidine (**91**).....47

3.4.7 การเตรียม N^1,N^8-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)-ethanoic acid spermidine (**94**).....48

3.4.8 การเตรียมสารประกอบ (**94a**).....49

3.4.9 การเตรียมสารประกอบ (**97**).....50

3.4.10 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^8-di(2-pyrrolyl)amide spermidine (**16**) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง.....51

3.4.11 การเตรียมกรด 4,5 – dibromopyrrole – carboxylic acid (**15**).....53

3.4.12 การสังเคราะห์ Pseudoceratidine (**1**) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง.....54

3.4.13 การเตรียม N^1,N^7-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)ethanoate norspermidine (**90**).....56

3.4.14 การเตรียม N^1,N^7-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)ethanoic acid norspermidine (**93**).....57

3.4.15 การเตรียมสารประกอบ (**93a**).....58

3.4.16 การเตรียมสารประกอบ (**96**).....59

3.4.17 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^7-di(2-pyrrolyl)amide norspermidine (**148**) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง.....60

3.4.18 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^7-di(4,5-dibromo-2-pyrrolyl)amide norspermidine (**149**) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง.....62

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

3.4.19 การเตรียม 4,5-trichloroacetylpyrrole (**42**).....64

3.4.20 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^8-di(2-pyrrolyl)amide spermidine (**16**) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย.....65

3.4.21 การสังเคราะห์ Pseudoceratidine (**1**) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย.....66

3.4.22 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^7-di(2-pyrrolyl)amide norspermidine (**148**) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย.....67

3.4.23 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^7-di(4,5-dibromo-2-pyrrolyl)amide norspermidine (**149**) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย.....68

บทที่ 4 ผลการทดลองและวิจารณ์.....69

4.1 การเตรียมตัวเชื่อม allyl-(4-formyl-1-phenoxy)-ethanoate(**82**).....69

4.2 การเตรียมสาร(allyl-(4-hydroxy-1-phenoxy)-ethanoate)(**83**).....72

4.3 การเตรียม 4-nitrocabonyl carbonate (**84**).....75

4.4 การเตรียมสารต้นแบบ N^1,N^8-bis(Pht)spermidine (**88**).....78

4.5 การเตรียมสารต้นแบบ N^1,N^7-bis(Pht)norspermidine (**87**).....81

4.6 การเตรียม N^1,N^8-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)-ethanoate spermidine (**91**).....84

4.7 การเตรียม N^1,N^8-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)-ethanoic acid spermidine (**94**).....87

4.8 การเตรียมสารประกอบ (**94a**).....89

4.9 การเตรียมสารประกอบ (**97**).....90

4.10 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^8-di(2-pyrrolyl)amide spermidine (**16**) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง.....91

4.11 การเตรียมกรด 4,5 – dibromopyrrole – carboxylic acid (**15**).....93

4.12 การสังเคราะห์ Pseudoceratidine (**1**) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง.....95

4.13 การเตรียม N^1,N^7-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)ethanoate norspermidine (**90**).....98

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

4.14 การเตรียม N^1,N^7-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)ethanoic acid norspermidine (**93**).....101

4.15 การเตรียมสารประกอบ (**93a**).....104

4.16 การเตรียมสารประกอบ (**96**).....104

4.17 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^7-di(2-pyrrolyl)amide norspermidine (**148**)โดเทคนิควัฏภาคของแข็ง.....105

4.18 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^7-di(4,5-dibromo-2-pyrrolyl)amide norspermidine (**149**) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง.....108

4.19 การเตรียม 4,5-trichloroacetylpyrrole (**42**).....110

4.20 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^8-di(2-pyrrolyl)amide spermidine (**16**) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย.....111

4.21 การสังเคราะห์ Pseudoceratidine (**1**) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย.....112

4.22 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^7-di(2-pyrrolyl)amide norspermidine (**148**)โดเทคนิควัฏภาคสารละลาย.....113

4.23 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^7-di(4,5-dibromo-2-pyrrolyl)amide norspermidine (**149**) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย.....113

บทที่ 5 สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ.....114

5.1 การเตรียมตัวเชื่อม allyl-(4-formyl-1-phenoxy)-ethanoate(**82**).....114

5.2 การเตรียมสาร(allyl-(4-hydroxy-1-phenoxy)-ethanoate)(**83**).....114

5.3 การเตรียม 4-nitrocabonyl carbonate (**84**).....115

5.4 การเตรียมสารต้นแบบ N^1,N^8-bis(Pht)spermidine (**88**).....115

5.5 การเตรียมสารต้นแบบ N^1,N^7-bis(Pht)norspermidine (**87**).....115

5.6 การเตรียม N^1,N^8-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)-ethanoate spermidine (**91**).....116

5.7 การเตรียม N^1,N^8-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)-ethanoic acid spermidine (**94**).....116

สารบัญ(ต่อ)

หน้า

5.8 การเตรียมสารประกอบ(**94a**).....117

5.9 การเตรียมสารประกอบ (**97**).....117

5.10 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^8-di(2-pyrrolyl)amide spermidine (**16**) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง.....118

5.11 การเตรียมกรด 4,5 – dibromopyrrole – carboxylic acid (**15**).....119

5.12 การสังเคราะห์ Pseudoceratidine (**1**) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง.....119

5.13 การเตรียม N^1,N^7-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)ethanoate norspermidine (**90**).....120

5.14 การเตรียม N^1,N^7-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)ethanoic acid norspermidine (**93**).....120

5.15 การเตรียมสารประกอบ (**93a**).....120

5.16 การเตรียมสารประกอบ (**96**).....121

5.17 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^7-di(2-pyrrolyl)amide norspermidine (**148**)โดเทคนิควัฏภาคของแข็ง.....121

5.18 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^7-di(4,5-dibromo-2-pyrrolyl)amide norspermidine (**149**) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง.....122

5.19 การเตรียม 4,5-trichloroacetylpyrrole (**42**).....123

5.20 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^8-di(2-pyrrolyl)amide spermidine (**16**) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย.....124

5.21 การสังเคราะห์ Pseudoceratidine (**1**) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย.....124

5.22 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^7-di(2-pyrrolyl)amide norspermidine (**148**)โดเทคนิควัฏภาคสารละลาย.....124

5.23 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^7-di(4,5-dibromo-2-pyrrolyl)amide norspermidine (**149**) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย.....124

เอกสารอ้างอิง.....126

ประวัติผู้เขียน.....128

สารบัญตาราง

ตารางที่ หน้า

2.1 การทดสอบฤทธิ์ในการต่อต้านแบคทีเรีย 5 ชนิด ที่ความเข้มข้นต่ำ (MIC).....19

2.2 ผลการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของ *Pseudoceratina purpurea*.....21

2.3 แสดงการเปรียบเทียบความเข้มข้นของสารพอลิเอมีน (μg/ml) ที่มีความสามารถในการยับยั้งจุลินทรีย์ชนิดต่าง ๆ.....22

4.1 แสดงค่า ^{1}H NMR และ^{13}C NMR ของสาร (**82**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....70

4.2 แสดงค่า ^{1}H NMR และ^{13}C NMR ของสาร (**83**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....73

4.3 แสดงค่า ^{1}H NMR และ^{13}C NMR ของสาร (**84**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....76

4.4 แสดงค่า ^{1}H NMR และ^{13}C NMR ของสาร (**88**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....79

4.5 แสดงค่า ^{1}H NMR และ^{13}C NMR ของสาร (**87**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....82

4.6 แสดงค่า ^{1}H NMR และ^{13}C NMR ของสาร (**91**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....85

4.7 แสดงค่า ^{1}H NMR (**94**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....88

4.8 แสดงค่า ^{1}H NMR และ^{13}C NMR ของสาร (**16**) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย.....92

4.9 แสดงค่า ^{1}H NMR และ^{13}C NMR ของสาร (**15**) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย.....94

4.10 แสดงค่า ^{1}H NMR และ^{13}C NMR ของสาร (**1**) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย.....96

4.11 แสดงค่า ^{1}H NMR และ^{13}C NMR ของสาร (**90**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....99

4.12 แสดงค่า ^{1}H NMR และ^{13}C NMR ของสาร (**93**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....102

4.13 แสดงค่า ^{1}H NMR และ^{13}C NMR ของสาร (**148**) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย.....106

4.14 แสดงค่า ^{1}H NMR และ^{13}C NMR ของสาร (**149**) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย.....109

สารบัญรูป

รูปที่ หน้า

2.1 แผนภาพแสดงการสังเคราะห์สารอินทรีย์โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง.....7

2.2 ภาพโครงสร้างของพอลิสไตรีนที่ไม่ผ่านการเชื่อมโยง กับ ผ่านการเชื่อมโยง.....9

2.3 แสดงปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยฮาโลเจนเพื่อให้ตัวค้ำจุนมีหมู่ฟังก์ชันที่ว่องไวในการทำปฏิกิริยาเชื่อมต่อกับตัวค้ำจุน.....10

2.4 แสดงส่วน Spacer และการตัดสารออกจากตัวเชื่อมโยง.....10

2.5 โครงสร้างของอะมิโนเมทิลพอลิสไตรีน.....11

2.6 โครงสร้างของเรซินเมอริฟิล.....11

2.7 โครงสร้างตัวเชื่อมโยงแวง.....12

2.8 โครงสร้างของตัวเชื่อมโยงซัสริน.....14

2.9 โครงสร้างของตัวเชื่อมโยงฮอล.....14

2.10 โครงสร้างของตัวเชื่อมโยงพอล.....15

2.11 แสดงการติดตั้งอุปกรณ์ที่ใช้ในการสังเคราะห์สารโดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง.....16

2.12 แสดงลักษณะการเข้าทำปฏิกิริยาแบบ Pre-loading.....17

2.13 แสดงลักษณะการเข้าทำปฏิกิริยาแบบ Direct loading.....17

4.1 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร (**82**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....71

4.2 สเปกตรัม ^{13}C NMR ของสาร (**82**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....71

4.3 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร (**83**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....74

4.4 สเปกตรัม ^{13}C NMR ของสาร (**83**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....74

4.5 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร (**84**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....77

4.6 สเปกตรัม ^{13}C NMR ของสาร (**84**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....77

4.7 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร (**88**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....80

4.8 สเปกตรัม ^{13}C NMR ของสาร (**88**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....80

4.9 สเปกตรัม ^{1}H NM ของสาร (**87**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....83

4.10 สเปกตรัม ^{13}C NMR ของสาร (**87**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....83

4.11 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร (**91**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....86

4.12 สเปกตรัม ^{13}C NMR ของสาร (**91**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....86

4.13 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร (**94**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....89

4.14 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร (**16**) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย.....92

สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่ หน้า

4.15 สเปกตรัม ^{13}C NMR ของสาร (**16**) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย.....93

4.16 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร (**15**) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย.....94

4.17 สเปกตรัม ^{13}C NMR ของสาร (**15**) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย.....95

4.18 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร (**1**) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย 97

4.19 สเปกตรัม ^{13}C NMR ของสาร (**1**) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย 97

4.20 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร (**90**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....100

4.21 สเปกตรัม ^{13}CNMR ของสาร (**90**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....100

4.22 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร (**93**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....103

4.23 สเปกตรัม ^{13}C NMR ของสาร (**93**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย.....103

4.24 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร (**148**) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย.....107

4.25 สเปกตรัม ^{13}C NMR ของสาร (**148**) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย.....107

4.26 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร (**149**) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย.....109

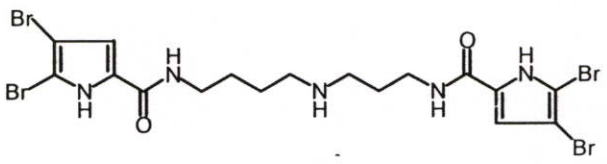
4.27 สเปกตรัม ^{13}C NMR ของสาร (**149**) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย.....110

บทที่ 1
บทนำ

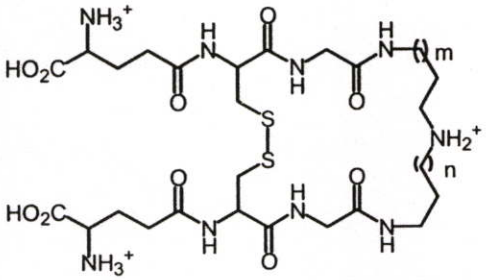
1.1 ความเป็นมาและเหตุผล

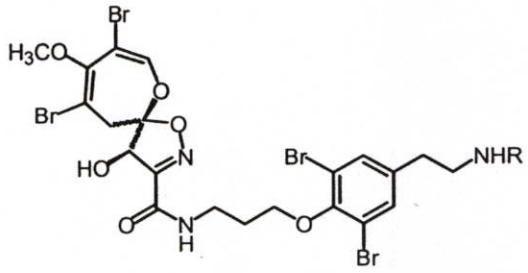
สารประกอบที่มีไนโตรเจนเป็นองค์ประกอบในโมเลกุลหรือสารประกอบเอมีนส่วนใหญ่จะมีบทบาทและหน้าที่ที่สำคัญในสิ่งมีชีวิต อาทิเช่น กรดอะมิโน โปรตีน เอนไซม์ และ DNA เป็นต้น สารประกอบที่มีหมู่เอมีนมากกว่า 1 หมู่ ซึ่งเรียกว่า สารประกอบพอลิเอมีน จากรายงานพบว่าสารพอลิเอมีนเป็นสารชีวโมเลกุลที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพต่อสิ่งมีชีวิต อาทิเช่น มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ แบคทีเรีย และสามารถยับยั้งการเกาะติดของตัวอ่อนเพรียงทะเล [1] นอกจากนั้นสารพอลิเอมีนยังใช้ในการรักษาโรคที่เกิดกับมนุษย์ เช่น ใช้ในการรักษาโรคสมองเสื่อม รักษาโรคลมชัก [2] รักษาโรคมะเร็ง [3] และใช้เป็นยาในการรักษาคนที่ติดเชื้อเอดส์ [4] เป็นต้น ดังแผนภาพที่ 1 แสดงโครงสร้างของสารพอลิเอมีนที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพบางตัว เช่น Pseudoceratidine (**1**) เป็นสารพอลิเอมีนที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเกาะติดของเพรียงทะเล *Balanus amphitrite* ส่วนเอ็นไซม์ Tryphanothione reductase (**2**) มีผลในการยับยั้งกลไกการทำงานของปรสิตโดยจะส่งผลให้เกิดการออกซิไดส์ที่ขบวนการเมทาบอลิซึมในปรสิตไม่ให้ทำงานได้ Ceratinamine A (**3**) [5] เป็นสารพอลิเอมีนมีผลในยับยั้งตัวอ่อนและเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเพรียงทะเล สารพอลิเอมีน Philanthotoxin-3.4.3 (PhTx-3.4.3) (**4**) จะมีผลในการหยุดไม่ให้เซลล์ของระบบประสาทของมนุษย์ตายหรือหยุดทำงานเมื่อได้รับอุบัติเหตุอย่างรุนแรง โรคลมชัก หรือเป็นลมอย่างเฉียบพลัน และอนุพันธ์พอลิเอมีนของกรดอะมิโน (**5**) และ (**6**) จะมีผลในการยับยั้งการจับของโปรตีน tar-TAR ของเชื้อไวรัส HIV กับ DNA ของเซลล์มนุษย์ ซึ่งจะทำให้เชื้อไวรัส HIV ไม่สามารถขยายหรือถ่ายทอดรหัส (transcription) DNA ไปยังเซลล์มนุษย์ได้

แผนภาพที่ 1



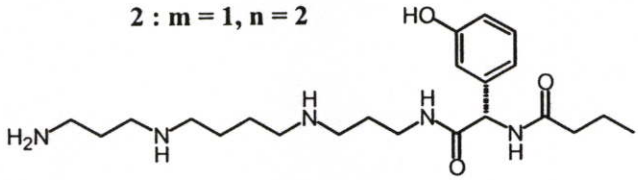
1



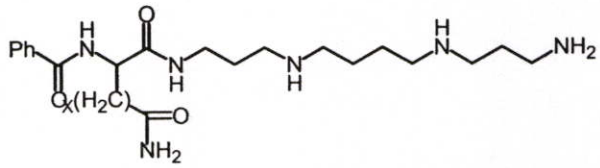


3

2 : m = 1, n = 2



4



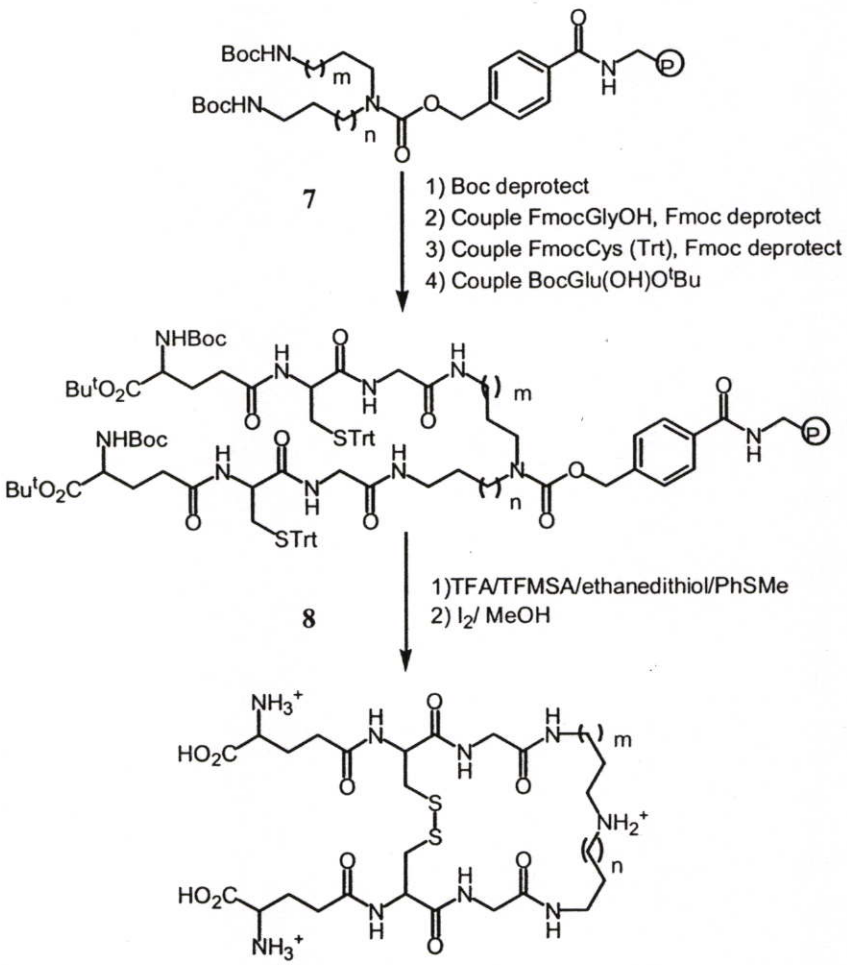
5 : x = 1

6 : x = 2

จากการศึกษาที่ผ่านมาสารพอลิเอมีนต่าง ๆ ที่ได้มาจากสารสกัดจากธรรมชาติ พบว่ามีปัญหา คือ สารพอลิเอมีนที่ได้จากการสกัดสารธรรมชาตินั้นจะได้สารปริมาณที่น้อยแต่ใช้วัตถุดิบในการสกัดปริมาณมาก ดังนั้นจึงมีปริมาณไม่เพียงพอที่จะนำมาใช้ประโยชน์ได้ จึงได้มีการศึกษาการสังเคราะห์สารพอลิเอมีนด้วยเทคนิควัฏภาคสารละลาย พบว่าสามารถสังเคราะห์สารพอลิเอมีนได้และได้ปริมาณเพียงพอตามที่ต้องการ แต่ปัญหาที่พบก็คือ ขั้นตอนการแยกสารให้บริสุทธิ์จะยุ่งยาก เพราะว่าสารพอลิเอมีนเป็นสารที่มีขั้วค่อนข้างมีสูง ดังนั้นในการแยกสารให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีจึงต้องใช้เวลาในการแยกสารนานและอาจจะเกิดการเกาะติดของสารพอลิเอมีนบนซิลิกาเจล [3]

นักวิจัยจึงได้ทำการคิดค้นเทคนิคใหม่ในการสังเคราะห์สารพอลิเอมีน คือ เทคนิควัฏภาคของแข็ง เช่น การสังเคราะห์สารพอลิเอมีนที่เป็นเอ็นไซม์ คือ เอ็นไซม์ Trypanothione reductase (2) โดยใช้เทคนิควัฏภาคของแข็ง [2] แสดงดังแผนภาพที่ 2

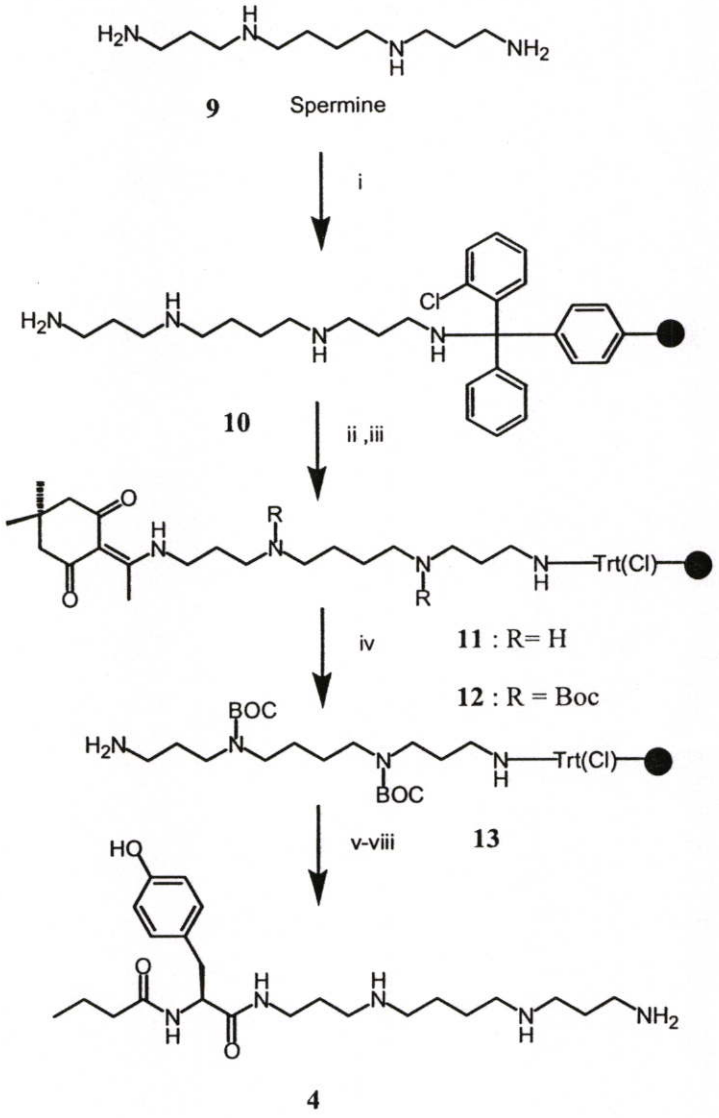
แผนภาพที่ 2



2 : m = 1, n = 2

การสังเคราะห์สารพอลิเอมีน Philanthotoxin – 343 (PhTX- 343) **(4)** โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง [6] แสดงดังแผนภาพที่ 3

แผนภาพที่ 3

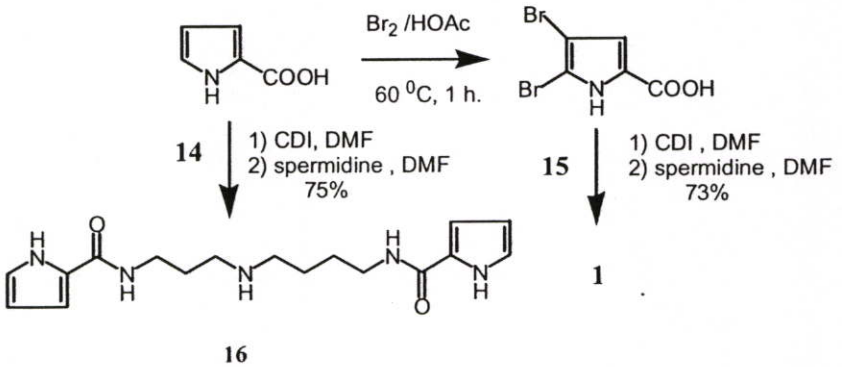


Reagents and Conditions : i) 2-chlorotrityl chloride polystyrene resin, DCM ; ii) 2-acetyldimedone, DMF ; iii) Boc_2O, DIPEA ; iv) 2% hydrazine in DMF ; v) Activated Fmoc-L-Tyr(O^tBu)-OH ; vi) 20% piperidine in DMF ; vii) Activated butyric acid ; viii) TFA : $^iPt_3SiH$: H_2O

จากแนวความคิดที่ว่าสารพอลิเอมีนเป็นสารชีวภาพที่ปลอดภัยต่อมนุษย์และสิ่งแวดล้อม นักวิจัยจึงหาแนวทางที่จะหาสารชีวภาพมาใช้ทดแทนสารสังเคราะห์ Fusetani และคณะ [7] ได้ทำการสกัดแยกสารในชั้นเมทานอลที่มีชื่อว่า Pseudoceratidine **(1)** จากฟองน้ำทะเลชื่อ *Pseudoceratina purpurea* ซึ่งโครงสร้างประกอบด้วยสายโซ่พอลิเอมีน จากผลการทดสอบพบว่า Pseudoceratidine สามารถยับยั้งการเกาะติดของเพรียงทะเลโดยมีค่า ED_{50} ที่ดีที่สุดเมื่อใช้ Pseudoceratidine 8.0 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และพบว่าเมื่อใช้ Pseudoceratidine เพิ่มมากขึ้นถึง 30 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จะสามารถฆ่าเพรียงทะเลได้ ซึ่งจะเห็นได้ว่า Pseudoceratidine เป็นสาร Natural Product Antifoulant ตัวหนึ่งที่เป็นสารประกอบประเภทมีไนโตรเจนเป็นองค์ประกอบและมีวงเฮเทอโรไซคลิกของไพโรล (Pyrrole) บรรจุอยู่ในโมเลกุลด้วย พบว่าโครงสร้างของ Pseudoceratidine มีสายโซ่พอลิเอมีนที่มีผลต่อการออกฤทธิ์และยังมีวงไพโรลที่ช่วยสนับสนุนการออกฤทธิ์ได้ดีมากขึ้น แต่การสกัดแยกสาร Pseudoceratidine จากฟองน้ำทะเล *P. purpurea* นั้นจะได้ Pseudoceratidine น้อยมากและต้องใช้ฟองน้ำจำนวนมากเพื่อที่จะได้สารเพียงพอที่จะนำไปใช้ประโยชน์ และอีกประการหนึ่งคือมีความยุ่งยากและใช้เวลานานเพื่อให้ได้สารบริสุทธิ์ ทำให้ต้องใช้ต้นทุนที่สูง และยังเป็นการทำลายฟองน้ำ *P. purpurea* ในทะเลด้วย โครงสร้างของ Pseudoceratidine แสดงในแผนภาพที่ 1

Ganem และคณะ [8] ได้ค้นคว้าวิธีที่จะสังเคราะห์ Pseudoceratidine โดยใช้เทคนิควัฏภาคสารละลาย ดังแสดงในแผนภาพที่ 4 เพื่อให้ได้ปริมาณสารให้เพียงพอกับความต้องการ ง่ายและรวดเร็ว ที่สำคัญต้นทุนต่ำ พบว่าจากโครงสร้าง Pseudoceratidine ประกอบด้วย 2 ส่วน คือ สายโซ่ของสเปอร์มีดีนที่เป็นพอลิเอมีนและกรด 4, 5 -ไดโบรโมไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิก จึงเลือกใช้สารตั้งต้นที่ใช้คือ สเปอร์มิดีน (Spermidine) และกรด 4, 5-ไดโบรโมไพโรล–2-คาร์บอกซิลิก (4, 5-dibromopyrrole-2-carboxylic acid) นอกจากนั้นยังได้เตรียมอนุพันธ์ของ Pseudoceratidine **(15)** และนำไปทดสอบทางชีวภาพพบว่า Pseudoceratidine และอนุพันธ์มีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อโรคได้หลายชนิดด้วยกัน

แผนภาพที่ 4



จากการสังเคราะห์สาร Pseudoceratidene และอนุพันธ์ของ Pseudoceratidene ด้วยเทคนิควัฏภาคสารละลายจะมีปัญหาในขั้นตอนการทำสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ซึ่งจะต้องใช้เทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีในการแยกสารพอลิเอมีนซึ่งค่อนข้างจะแยกสารออกจากกันได้ยาก ดังนั้นผู้เขียนจึงได้นำการสังเคราะห์สาร Pseudoceratidine และอนุพันธ์ Pseudoceratidine ด้วยเทคนิควัฏภาคของแข็ง ซึ่งเทคนิคนี้มีข้อดีหลายประการคือ ขั้นตอนในการแยกสารให้บริสุทธิ์ สามารถสังเคราะห์สารได้ในปริมาณที่น้อยเป็นมิลลิกรัม ซึ่งคาดว่าเทคนิควัฏภาคของแข็งจะเหมาะสมในการสังเคราะห์ Pseudoceratidine และอนุพันธ์ Pseudoceratidine ได้ดีกว่าเทคนิควัฏภาคสารละลาย

1.2 วัตถุประสงค์

1. เพื่อการสังเคราะห์สาร Pseudoceratidine **(1)** และอนุพันธ์ของ Pseudoceratidine **(16)** **(148)** และ **(149)** โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง

2. เพื่อเปรียบเทียบการสังเคราะห์สาร Pseudoceratidine **(1)** และอนุพันธ์ของ Pseudoceratidine **(16)** **(148)** และ **(149)** โดยเทคนิควัฏภาคของแข็งและวัฏภาคสารละลาย

1.3 ขอบเขตงานวิจัย

1. เตรียมตัวเชื่อมโยง (Linker) และสารต้นแบบเพื่อใช้ในการสังเคราะห์สาร Pseudoceratidine **(1)** และอนุพันธ์ของ Pseudoceratidine **(16)** **(148)** และ **(149)**

2. สังเคราะห์สาร Pseudoceratidine **(1)** และอนุพันธ์ของ Pseudoceratidine **(16)** **(148)** และ **(149)** โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง

3. เปรียบเทียบการสังเคราะห์สาร Pseudoceratidine **(1)** และอนุพันธ์ของ Pseudoceratidine **(16)** **(148)** และ **(149)** โดยเทคนิควัฏภาคของแข็งและวัฏภาคสารละลาย

1.4 ผลที่คาดว่าจะได้รับ

1. เป็นแนวทางในการนำเทคนิคใหม่มาใช้ในการสังเคราะห์พอลิเอมีนและอนุพันธ์พอลิเอมีน

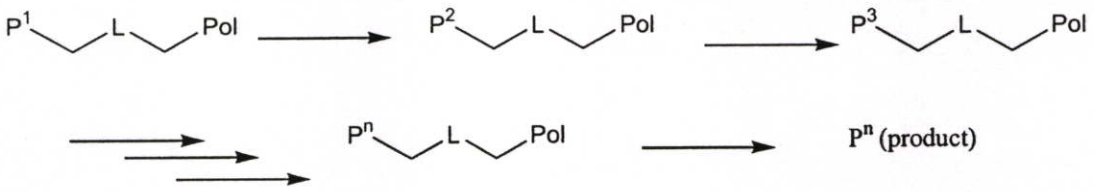
2. เป็นข้อมูลเบื้องต้นในการนำไปสู่การผลิตพอลิเอมีนที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพในปริมาณมาก

บทที่ 2

ทฤษฎีและหลักการ

2.1 การสังเคราะห์สารอินทรีย์โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง [9]

การสังเคราะห์สารอินทรีย์โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง หมายถึง การสังเคราะห์สาร โดยมีตัวกลางในการสังเคราะห์สารเป็นตัวเชื่อมต่อกับสารตั้งต้น (Substrate) และตัวค้ำจุนซึ่งสามารถทำให้กลไกในการแยกออกจากตัวเชื่อมโยงของสารตั้งต้นและตัวทำละลายง่ายขึ้นหรืออาจกล่าวได้ว่าการสังเคราะห์สารอินทรีย์โดยใช้เทคนิควัฏภาคของแข็งทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีความบริสุทธิ์มากขึ้นและได้ผลิตภัณฑ์ปริมาณมากขึ้นในเวลาที่รวดเร็ว แสดงในรูปที่ 2.1



รูปที่ 2.1 แผนภาพแสดงการสังเคราะห์สารอินทรีย์โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง :

Pol = support ; L = linker ; P = synthetic intermediate

จะเห็นว่าการสังเคราะห์สารอินทรีย์โดยใช้เทคนิควัฏภาคของแข็งประกอบด้วย 2 ส่วนที่สำคัญในการเกิดปฏิกิริยาคือ

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

2.1.1 ตัวค้ำจุน (Supports)

ตัวค้ำจุนที่ใช้ในการสังเคราะห์สาร โดยเทคนิควัฏภาคของแข็งส่วนใหญ่เป็นพอลิเมอร์ เช่น พอลิสไตรีนมีความแตกต่างกันในด้านรูปร่างที่สามารถสังเกตเห็นได้จากภายนอก ซึ่งโดยส่วนใหญ่จะมีรูปร่างเป็นอนุภาคทรงกลม (ทรงกลมขนาดเล็กประมาณ 0.04 - 0.15 มิลลิเมตร) ด้วยขนาดที่เล็กของตัวค้ำจุนจะทำให้การชั่ง การกรอง และการทำให้แห้งทำได้อย่างรวดเร็วและเหมาะสำหรับการประยุกต์ใช้ในงานอื่นๆ นอกจากตัวค้ำจุนจะมีรูปร่างเป็นทรงกลมแล้วยังมีรูปร่างอื่นที่แตกต่างกันออกไป เช่น แบบแผ่น (Sheet) หรือแบบแผ่นกลมขนาดเล็ก (Small disc) เป็นต้น

คุณสมบัติโดยทั่วไปของตัวค้ำจุน คือ

1. ความเสถียรเชิงกล (Mechanical stability) พอลิเมอร์ที่ใช้เป็นตัวค้ำจุนจะต้องไม่เกิดการแตกหักได้ง่ายเพราะจะทำให้ขนาดอนุภาคของพอลิเมอร์เล็กจนเกินไป ซึ่งจะทำให้เกิดการอุดตันของตัวกรอง (Filter)

2. ตัวค้ำจุนต้องเฉื่อยต่อปฏิกิริยาภายใต้สภาวะที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา เช่น ในภาวะที่เป็นกรดและสภาวะที่เป็นเบส

3. ตัวค้ำจุนต้องมีหมู่ฟังก์ชันที่ว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาเพื่อว่าในการสังเคราะห์ตัวเชื่อมโยงสามารถสร้างพันธะโควาเลนต์ติดกับตัวค้ำจุนได้ในตำแหน่งที่เหมาะสม ถ้าตำแหน่งการสร้างพันธะระหว่างตัวเชื่อมโยงกับตัวค้ำจุนอยู่ภายในตัวค้ำจุนหรือไม่ได้อยู่บนผิวหน้า ดังนั้นความสามารถในการแพร่ของรีเอเจนต์ (Reagent) เพื่อเข้าไปในอนุภาคตัวค้ำจุนเป็นสิ่งจำเป็นที่ต้องพิจารณาถึง พอลิเมอร์ที่ละลายได้เช่น พอลิสไตรีน (Polystyrene) ที่ไม่ได้เชื่อมโยง หรือพอลิเอทิลีนไกลคอล (Poly(ethylene glycol); PEG) สามารถนำมาใช้เป็นตัวค้ำจุนสำหรับการสังเคราะห์สารอินทรีย์

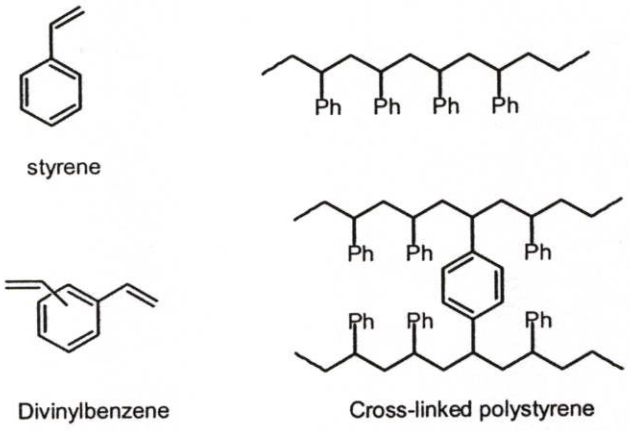
วัสดุที่ใช้เป็นตัวค้ำจุนในการสังเคราะห์สารอินทรีย์โดยใช้ในเทคนิควัฏภาคของแข็งมีมากมาย แต่ไม่สามารถนำมาใช้ได้ทั้งหมด ดังนั้นวัสดุที่ใช้เป็นตัวค้ำจุนที่ดีจะต้องมีคุณสมบัติที่เหมาะสม คือ บวมได้ดีกับตัวทำละลายที่ใช้ และไม่ทำปฏิกิริยากับสารที่ทำปฏิกิริยา ซึ่งพบว่าวัสดุที่นิยมใช้เป็นตัวค้ำจุนโดยทั่วไปคือ พอลิสไตรีนกับพอลิเมอร์ร่วมของสไตรีนกับไดไวนิลเบนซีน

2.1.1.1 พอลิสไตรีน (Polystyrene)

พอลิสไตรีนเป็นพอลิเมอร์ที่ใช้เป็นตัวค้ำจุนเชื่อมกับตัวเชื่อมโยงหลายชนิดที่ใช้ในการสังเคราะห์สารอินทรีย์โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง พอลิสไตรีนที่ใช้ไม่ได้ผ่านการเชื่อมโยงแต่ก็ยังสามารถใช้เป็นตัวค้ำจุนได้ โดยสามารถละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์ เช่น โทลูอีน พิริดีน เอทิลอะซิเตต เตตระไฮโดรฟูแรน และDCM ที่อุณหภูมิต่ำ ๆ และสามารถทำให้ตกตะกอนได้โดยการเติมเมทานอลหรือน้ำ แต่พอลิสไตรีที่ไม่ได้ผ่านการเชื่อมโยงจะมีคุณสมบัติเชิงกลไม่ดีซึ่งมีความยืดหยุ่นและการบวมตัวในตัวทำละลายได้น้อย จึงทำให้การเกิดปฏิกิริยาได้ไม่ค่อยดีและพอลิเมอร์จะแตกหักได้ง่าย

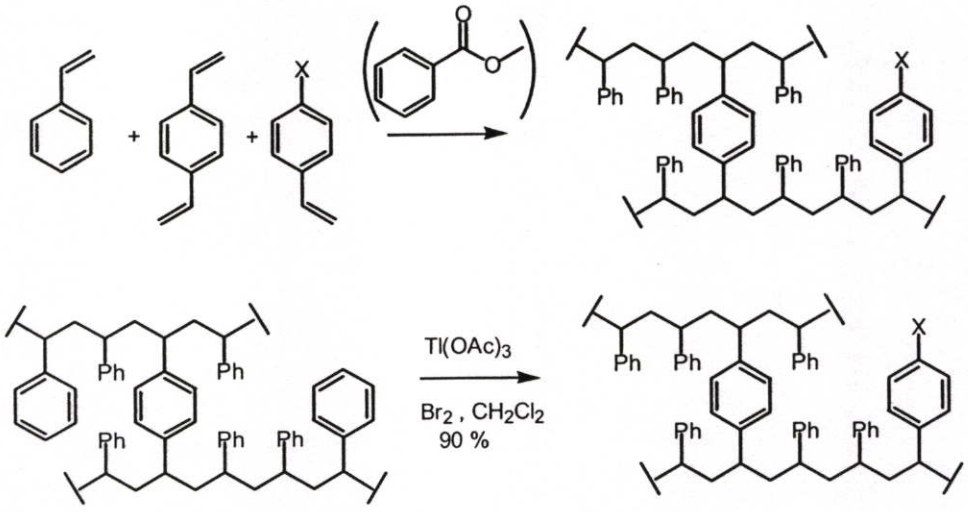
2.1.1.2 พอลิเมอร์ร่วมของสไตรีนกับไดไวนิลเบนซีน (Styrene-divinylbenzene Copolymer)

ตัวค้ำจุนที่นิยมใช้กันมากในการสังเคราะห์สารเคมีอินทรีย์โดยวัฏภาคของแข็ง คือ พอลิเมอร์ร่วมของสไตรีนกับไดไวนิลเบนซีน แสดงในรูปที่ 2.2 พอลิเมอร์ไม่สามารถละลายได้เมื่อทำการเชื่อมโยงมากกว่า 0.2% แต่สามารถบวมตัวได้มากในตัวทำละลายอินทรีย์ โดยทั่วไปความสามารถในการบวมตัวของพอลิสไตรีนจะลดลงเมื่อการเชื่อมโยงเพิ่มมากขึ้น



รูปที่ 2.2 ภาพโครงสร้างของพอลิสไตรีนที่ไม่ผ่านการเชื่อมโยงและผ่านการเชื่อมโยง

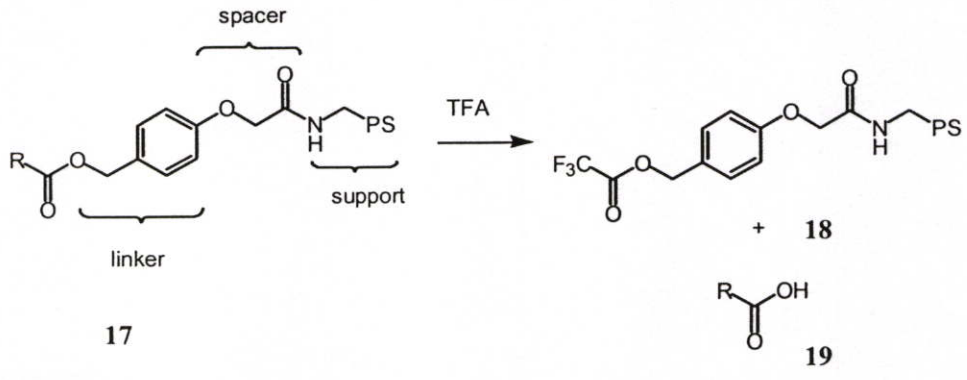
พอลิสไตรีนที่ผ่านการเชื่อมโยง แสดงในรูปที่ 2.2 ถูกเตรียมขึ้นโดยการสังเคราะห์พอลิเมอร์แบบเรดิคัลของสารแขวนลอยของสไตรีนและไดไวนิลเบนซีน การควบคุมขนาดของเม็ดพอลิเมอร์ทำได้โดยการเติมสารลดแรงตึงผิวและโดยการปรับอัตราเร็วในการปั่นกวนซึ่งมีผลทำให้พอลิเมอร์มีขนาดช่องว่างที่แตกต่างกัน พอลิสไตรีนที่มีช่องว่างขนาดเล็กและถูกเชื่อมโยงด้วยไดไวนิลเบนซีน 1-2 % เป็นพอลิเมอร์ที่นิยมใช้กันโดยทั่วไปในการสังเคราะห์โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง เช่น เรซินเมอริฟิลใช้สำหรับการสังเคราะห์พันธะเพปไทด์โดยวัฏภาคของแข็ง แต่พอลิเมอร์ที่มีการเชื่อมโยงน้อย ๆ (0.5 % ไดไวนิลเบนซีน) จะยังมีใช้กันอยู่แต่น้อย ดังนั้นสิ่งที่ต้องพิจารณาในการเลือกใช้ตัวค้ำจุนคือขนาดของเม็ดพอลิเมอร์ซึ่งจะสัมพันธ์กับองศาการเชื่อมโยง และที่สำคัญคือหมู่ฟังก์ชันที่ว่องไวต่อการทำปฏิกิริยาในการเชื่อมต่อกับตัวเชื่อม แสดงในรูปที่ 2.3 ซึ่งหมู่ฟังก์ชันไม่ได้อยู่เฉพาะบนผิวหน้าของเม็ดบีดพอลิเมอร์เท่านั้นแต่ยังอยู่ในทุก ๆ ส่วนของเม็ดพอลิเมอร์



รูปที่ 2.3 แสดงปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยฮาโลเจนเพื่อให้ตัวค้ำจุนมีหมู่ฟังก์ชันที่ว่องไวในการทำปฏิกิริยาเชื่อมต่อกับตัวค้ำจุน

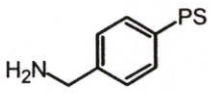
2.1.2 ตัวเชื่อมโยง (Linker) [10]

ตัวเชื่อมโยงเป็นโมเลกุลซึ่งเป็นตัวกลางที่ใช้เชื่อมโยงกับตัวค้ำจุนในการสังเคราะห์โดยใช้เทคนิควัฏภาคของแข็ง ตัวเชื่อมโยงต้องสามารถเกิดปฏิกิริยากับสารต้นแบบและตัวค้ำจุนได้ง่าย และต้องเสถียรภายใต้สภาวะในการเกิดปฏิกิริยา และสามารถที่จะแยกออกได้เมื่อสิ้นสุดการสังเคราะห์โดยไม่เกิดอันตรายกับสารผลิตภัณฑ์ ตัวเชื่อมโยงจะต่อกับตัวค้ำจุนโดยมี Spacer ที่อยู่ระหว่างตัวค้ำจุนกับตัวเชื่อมโยง แสดงในรูปที่ 2.4 การที่มีตัว Spacer เพื่อให้มีความยืดหยุ่นและยังทำให้การแพร่ของรีเอเจนต์เพื่อเข้ามาสร้างพันธะกับตัวเชื่อมโยงได้ง่ายและลดความเกะกะ เพราะว่าจะทำให้ตัวเชื่อมโยงสามารถเชื่อมต่อกับตัวค้ำจุนได้และไม่มีการหลุดของตัวเชื่อมโยงเกิดขึ้น ในระหว่างที่ทำการสังเคราะห์อย่างต่อเนื่องแต่จะมีการแตกพันธะของตัวเชื่อมโยงและสารผลิตภัณฑ์



รูปที่ 2.4 แสดงส่วน Spacer และการตัดสารออกจากตัวเชื่อมโยง

ตัวเชื่อมโยงมีหมู่คาร์บอกซิลซึ่งไม่สามารถผันกลับได้ในการเชื่อมกันระหว่างตัวเชื่อมโยงกับหมู่อะมิโนที่ติดกับตัวค้ำจุนจะได้เป็นเอไมด์ ในกรณีนี้ตัวค้ำจุนที่ใช้จะเป็นพอลิสไตรีนอะมิโนเมทิลพอลิสไตรีน หรือ amino (4-methylphenyl) methylpolystyrene (methylbenzhydrylamine ; MBHA resin) (**20**) แสดงในรูปที่ 2.5

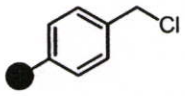


20

รูปที่ 2.5 โครงสร้างของอะมิโนเมทิลพอลิสไตรีน

ตัวเชื่อมโยงมีหลายชนิดแล้วแต่ละชนิดจะเหมาะสำหรับการสังเคราะห์สารประเภทต่าง ๆ กัน ดังนี้

2.1.2.1 เมอริฟิลเรซิน (Merrifield Resin) (21)

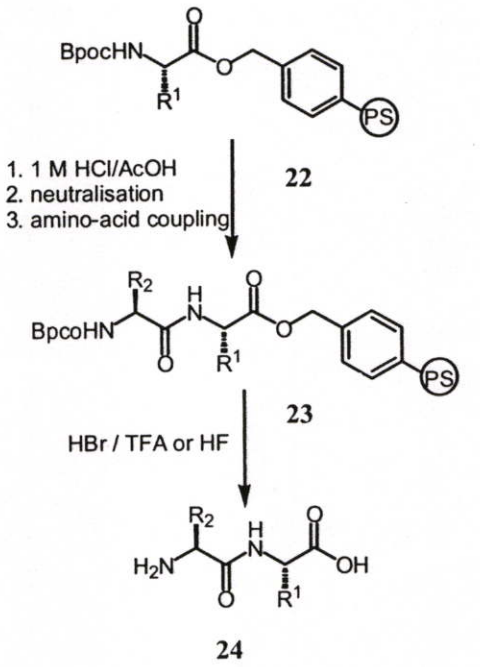


21

รูปที่ 2.6 โครงสร้างของเรซินเมอริฟิล

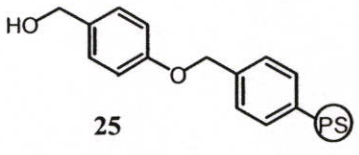
เรซินเมอริฟิล (**21**) มีโครงสร้างแสดงในรูปที่ 2.6 เป็นตัวเชื่อมโยงที่เหมาะในการเชื่อมกับสารที่มีฤทธิ์เป็นกรดหรือสารประเภททุติยภูมิเอมีน (secondary amines) และสามารถทำการตัดได้โดยใช้กรดไฮโดรเจนโบไมด์ กรดไตรฟลูออโรอะซิติก หรือ กรดไฮโดรเจนฟลูออไรด์ แสดงดังแผนภาพที่ 5

แผนภาพที่ 5



การใช้กรดไฮโดรเจนฟลูออไรด์เพื่อตัดเพปไทด์และทำการถอดหมู่ป้องกันออก ซึ่งในขั้นตอนการตัดเพปไทด์โดยใช้ไฮโดรเจนฟลูออไรด์จะได้สารผลิตภัณฑ์ที่มีความบริสุทธิ์สูงและทำให้ได้เปอร์เซ็นต์ผลผลิตสูง แต่เมื่อใช้ไฮโดรเจนฟลูออไรด์ในปริมาณที่มากเกินพอจะยากต่อการกำจัดออกในขั้นตอนสุดท้าย และการใช้ไฮโดรเจนฟลูออไรด์มีข้อจำกัดคือ ต้องทำที่อุณหภูมิต่ำ ใช้เวลาในการตัดสารออกจากตัวเชื่อมโยงสั้น ประมาณ 30-60 นาที เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดสารผลิตภัณฑ์ข้างเคียง การใช้กรดไฮโดนเจนฟลูออไรด์ในการตัดเพปไทด์ออกจากตัวเชื่อมโยงจะมีข้อเสียคือ ไม่สามารถระเหยกรดไฮโดรเจนฟลูออไรด์ออกจากเพปไทด์ได้ ดังนั้นต้องมีการทำให้เพปไทด์ตกตะกอนโดยใช้อีเทอร์เป็นตัวทำละลายและใช้เกลือเป็นตัวช่วยในการตกตะกอนและสุดท้ายทำการปรับสารละลายให้เป็นกลางด้วยเบสจะได้ผลิตภัณฑ์เพปไทด์ที่บริสุทธิ์และสามารถแยกเกลือออกจากผลิตภัณฑ์ได้

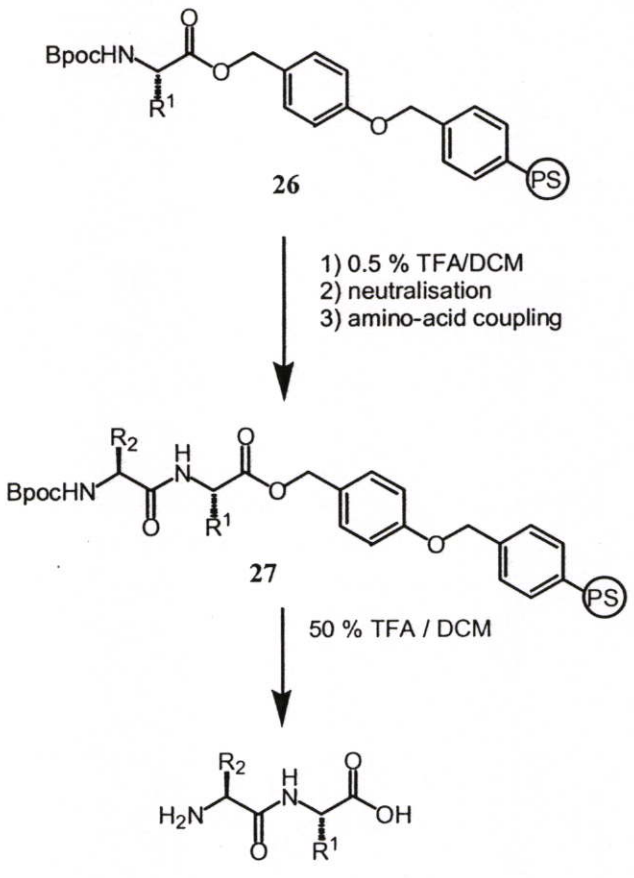
2.1.2.2 ตัวเชื่อมโยง *p*-Benzyloxybenzylalcohol Polystyrene Resins (Wang Linker) (25)



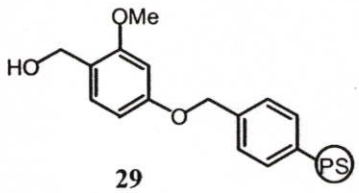
รูปที่ 2.7 โครงสร้างตัวเชื่อมโยงแวง

ตัวเชื่อมโยงนี้มีอีกชื่อหนึ่งว่า Wang Linker (25) โครงสร้างแสดงในรูปที่ 2.7 ซึ่งตัวเชื่อมโยงแวงสามารถเตรียมได้โดยนำพารา-เบนซิลออกซีเบนซิลแอลกอฮอล์ทำปฏิกิริยากับเมอริฟิลเรซินในสภาวะเบส ซึ่งตัวเชื่อมโยงชนิดนี้เหมาะกับการสังเคราะห์สารประกอบเอมีนและสารประกอบฟีนอล ในการตัดสารผลิตภัณฑ์จะต้องทำในสภาวะที่เป็นกรด โดยใช้กรดไตรฟลูออโรอะซิติก ภายใต้สภาวะนี้หมู่ข้างเคียงยังมีความเสถียรอยู่ ถ้าใช้หมู่ 2-(*p*-biphenyl)-2-propyloxy-carbonyl (Bpoc) สามารถถอดหมู่ป้องกันออกโดยใช้ 0.5% TFA ในไดคลอโรมีเทน และถ้าใช้ 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc) เป็นหมู่ป้องกันอะมิโนสามารถกำจัดหมู่ป้องกันออกได้โดยใช้ 50 % ของ TFA ในไดคลอโรมีเทน 30 นาที ซึ่งเป็นสภาวะที่ทำให้การกำจัดมีประสิทธิภาพ จึงทำให้ตัวเชื่อมโยงนี้เป็นที่นิยม และมักใช้กับการสังเคราะห์เพปไทด์บนวัฏภาคของแข็ง (solid phase peptide synthesis : SPPS) และการสังเคราะห์สารอินทรีย์บนวัฏภาคของแข็ง (solid phase organic synthesis : SPOS) ดังแผนภาพที่ 6

แผนภาพที่ 6



2.1.2.3. ตัวเชื่อมโยง 2-methoxy-4-alkoxybenzylalcohol – polystyrene resin (Sasrin Linker) (29)

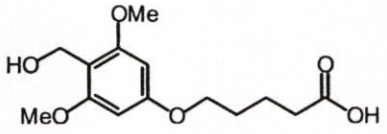


29

รูปที่ 2.8 โครงสร้างของตัวเชื่อมโยงซัสริน

ตัวเชื่อมโยงนี้มีอีกชื่อหนึ่งว่า ซัสริน มีโครงสร้างแสดงในรูปที่ 2.8 ซึ่งสามารถสังเคราะห์ได้โดยการทำปฏิกิริยาอีเทอร์ฟีเคชัน กับตัวเชื่อมโยงแวง ซึ่งตัวเชื่อมโยงซัสรินเหมาะกับการสังเคราะห์สารประกอบเอมีน เอไมด์ ซัลโฟนาไมด์ ยูเรียและเฮทเทอโรไซเคิล โดยตัวเชื่อมโยงซัสรินเกาะกับตัวค้ำจุนด้วยพันธะอีเทอร์ โดยมีการเติม 1 หมู่แอลคอกซีหรือมากกว่า บนตัวเชื่อมโยงแวงซึ่งช่วยเพิ่มความเสถียรของประจุบวกขณะทำการตัด 2, 4 – ไดแอลคอกซีเบนซิลแอลกอฮอล์ซึ่งสามารถตัดได้โดยใช้ 1% ของ TFA

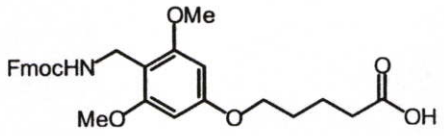
2.1.2.4 ตัวเชื่อมโยง5-(4-Aminomethyl-3,5-dimethoxyphenoxyvaleryl-oxymethyl-polystyrene resin) (HAL Linker) (30)



30

รูปที่ 2.9 โครงสร้างของตัวเชื่อมโยงฮอล

ตัวเชื่อมโยงฮอล (HAL Linker) หรือ 4-แอลคอกซี-2, 6-ไดเมทอกซีเบนซิลแอลกอฮอล์ มีโครงสร้างแสดงในรูปที่ 2.9 เป็นตัวเชื่อมโยงที่มีหมู่เมทอกซี 2 หมู่ที่ตำแหน่งออร์โทของตัวเชื่อมโยงแวง และเมื่อทำปฏิกิริยาการแทนที่หมู่ไฮดรอกซิเมทิลด้วยหมู่เบนซิลามีนที่มีหมู่ป้องกันเป็น Fmoc ซึ่งจะเรียกว่าตัวเชื่อมโยงพอล (PAL Linker) มีโครงสร้างแสดงในรูปที่ 2.10 ซึ่งสามารถตัดได้โดย 0.1% ของ TFA ใน DCM เป็นตัวทำละลาย ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง



31

รูปที่ 2.10 โครงสร้างของตัวเชื่อมโยงพอล

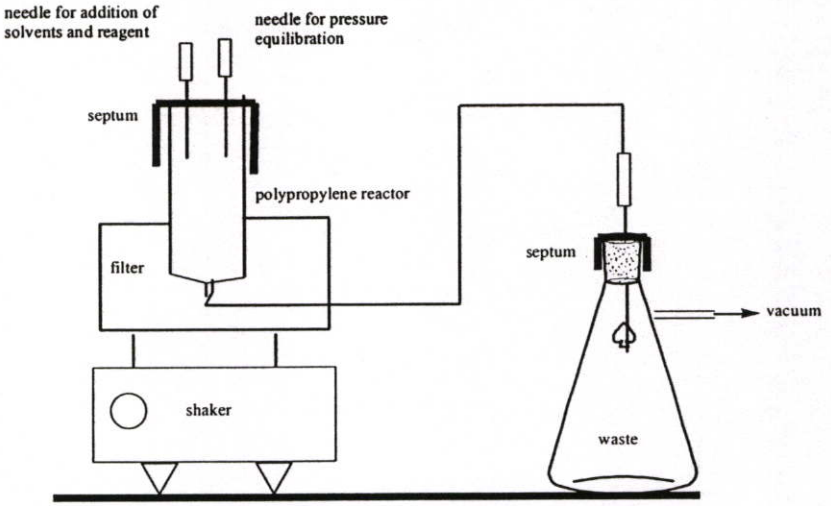
2.1.3 เทคนิคในการสังเคราะห์โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง [9]

การสังเคราะห์สารอินทรีย์โดยเทคนิควัฏภาคของแข็งเป็นวิธีที่ง่าย ปฏิกิริยาบนวัฏภาคของแข็งทำโดยแขย่าตัวค้ำจุนกับของผสมระหว่างตัวทำละลายกับสารตั้งต้นเป็นระยะเวลาหนึ่ง และทำการกรองของผสมและล้างตัวค้ำจุนด้วยตัวทำละลายที่เหมาะสม แยกผลิตภัณฑ์ออกจากตัวค้ำจุน ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีความบริสุทธิ์สูง ซึ่งสามารถได้มาโดยตรงหรือต้องเอาไปทำให้บริสุทธิ์อีกครั้งโดยการทำให้เกิดผลึกใหม่ หรือด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟี

ตัวค้ำจุนส่วนใหญ่ที่ใช้สำหรับการสังเคราะห์โดยวัฏภาคของแข็งเป็นอนุภาคทรงกลมขนาดเล็ก (0.04 - 0.15 มิลลิเมตร) พอลิเมอร์ทรงกลมขนาดเล็กสามารถกรองได้โดยแก้วหรือพอลิโพรพิลีนและการสูญหายของตัวพยุงต่ำ ควรหลีกเลี่ยงการใช้แรงอัดขณะการกรองสารผลิตภัณฑ์กับเม็ดพอลิเมอร์เพราะจะทำให้เม็ดพอลิเมอร์เป็นผงซึ่งจะนำไปสู่การอุดตันของตัวกรองต่อไป

การสังเคราะห์ที่อุณหภูมิห้องมีอุปกรณ์แสดงในรูปที่ 2.11 ใช้หลอดพอลิโพรพิลีนเปรียบเหมือนหลอดพอลิโพรพิลีนเป็น reactor เพราะว่าพอลิโพรพิลีนมีน้ำหนักเบาและใสสามารถมองเห็นปฏิกิริยาของของผสมได้ โดยทั่วไปใช้หลาย ๆ หลอดพอลิโพรพิลีนได้ต่อเครื่องเขย่า อย่างไรก็ตาม ไม่ต้องให้ความร้อนแก่ปฏิกิริยา แต่ถ้าต้องให้ความร้อนควรเปลี่ยนหลอดพอลิโพรพิลีนเป็น PTFE หรือแก้ว แต่ละหลอดพอลิโพรพิลีนถูกปิดด้วย Septum และนำหลอดพอลิโพรพิลีนที่ปิดด้วย Septum เรียบร้อยต่อผ่านหลอดพอลิเอทิลีนไปยัง Filtering Flask ซึ่งไว้ใส่ของเสียทั้งหมดที่ได้จากหลอดพอลิโพรพิลีน

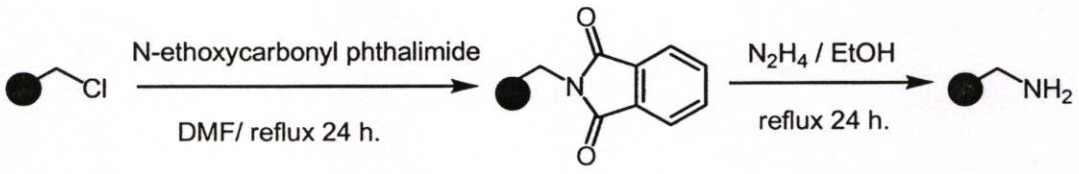
ตัวค้ำจุนไม่จำเป็นต้องทำให้แห้งระหว่างปฏิกิริยาที่แตกต่างกันแต่ล้างให้มากพอ (2-4 ครั้ง) ด้วยตัวทำละลายที่เหมาะสม การล้างครั้งสุดท้ายก่อนที่จะทำการตัดสารผลิตภัณฑ์ออกจากตัวค้ำจุนสมควรที่จะล้างให้มากเป็นพิเศษ ความไม่บริสุทธิ์ทางกายภาพสังเกตได้จากตัวค้ำจุนจะคายสารเหล่านั้นระหว่างแยกออกและเป็นสิ่งปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์สุดท้าย



รูปที่ 2.11 แสดงการติดตั้งอุปกรณ์ที่ใช้ในการสังเคราะห์สารโดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง

ในการสังเคราะห์สารโดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง สิ่งที่จำเป็นต้องมี คือ ตัวค้ำจุนและตัวเชื่อมโยง โดยการเตรียมตัวค้ำจุนสามารถเตรียมได้โดยนำเรซินเมอริฟิล (21) ทำปฏิกิริยากับโพแทสเซียมพาทาลาไมด์โดยใช้ DMF เป็นตัวทำละลายพร้อมกับให้ความร้อน จะเกิดการแทนที่คลอไรด์อะตอมด้วยหมู่พาทาลาไมด์ได้เป็นสารผลิตภัณฑ์ (32) จากนั้นนำมาทำปฏิกิริยารีดักชันโดยใช้ไฮดราซีนเป็นตัวรีดิวซ์ในตัวทำละลายเมทานอลได้เป็นอะมิโนเรซิน (33) [11] ดังแผนภาพที่ 7

แผนภาพที่ 7

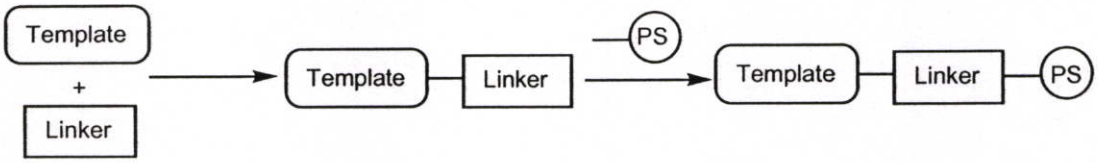


21 **32** **33**

การเตรียมตัวเชื่อมโยง [9] ของเทคนิควัฏภาคของแข็งที่ใช้ในการสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์จะมีลักษณะการเข้าทำปฏิกิริยา 2 แบบ คือ

1. Pre-loading of the scaffold

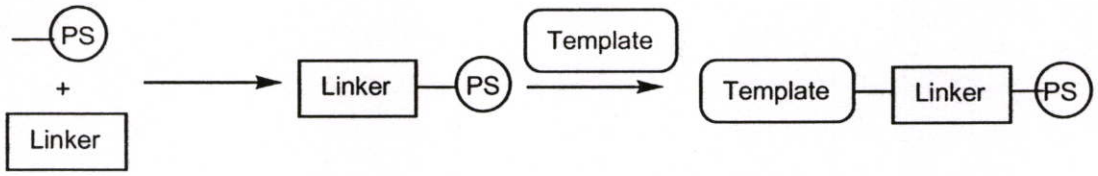
เป็นวิธีที่สารต้นแบบเข้าทำปฏิกิริยากับตัวเชื่อมโยงก่อนที่จะเชื่อมติดกับพอลิเมอร์ที่เป็นตัวค้ำจุนแสดงในรูปที่ 2.12 วิธีนี้มีข้อดีคือ ไม่มีความเกะกะของตัวเชื่อมโยงจึงทำให้การสังเคราะห์มีประสิทธิภาพมากกว่าวิธี Direct loading of the scaffold



รูปที่ 2.12 แสดงลักษณะการเข้าทำปฏิกิริยาแบบ Pre-loading

2. Direct loading of the scaffold

เป็นวิธีที่ตัวเชื่อมโยงเข้าทำปฏิกิริยากับพอลิเมอร์ที่เป็นตัวค้ำจุนแล้วค่อยเกิดปฏิกิริยาการเชื่อมโยงกับสารต้นแบบ แสดงในรูปที่ 2.13 ซึ่งจากลักษณะการเข้าทำปฏิกิริยาแบบนี้เมื่อตัวค้ำจุนเชื่อมต่อกับตัวเชื่อมโยงแล้วการที่ตัวเชื่อมโยงจะเข้าทำปฏิกิริยาเชื่อมต่อกับสารต้นแบบจะเกิดขึ้นได้ไม่สมบูรณ์เนื่องจากความเกะกะของตัวเชื่อมโยงเอง



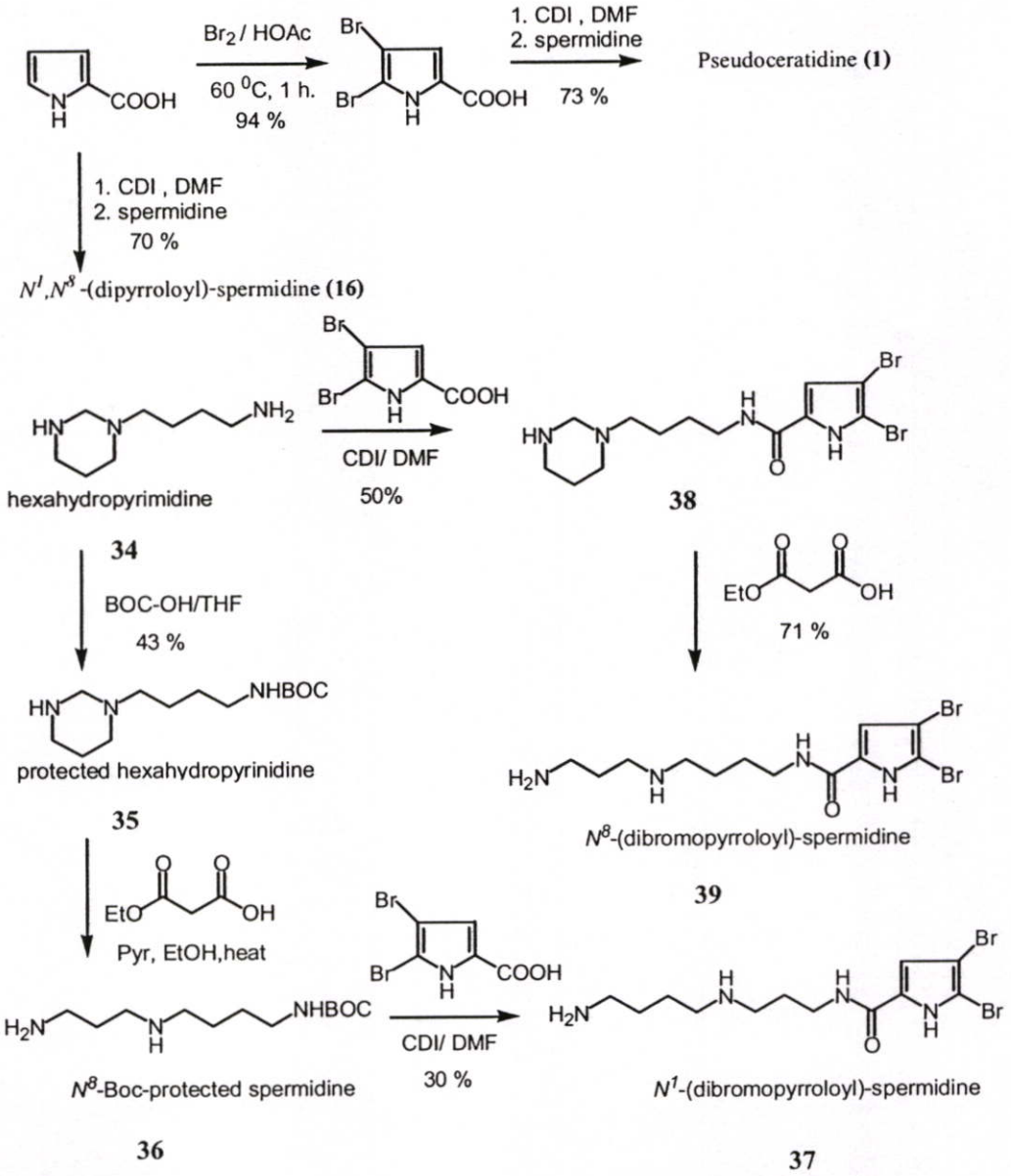
รูปที่ 2.13 แสดงลักษณะการเข้าทำปฏิกิริยาแบบ Direct loading

2.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Fusetani และคณะ [7] ได้ค้นพบ Pseudoceratidine (1) โดยสกัดได้จากฟองน้ำทะเล *P. purpurer* และพบว่า Pseudoceratidine สามารถยับยั้งการเกาะตัวของตัวอ่อนเพรียงทะเล *B. amphitrite* ที่ผิวหน้าของเรือโดยมีค่า ED_{50} ในระดับที่ดีมาก

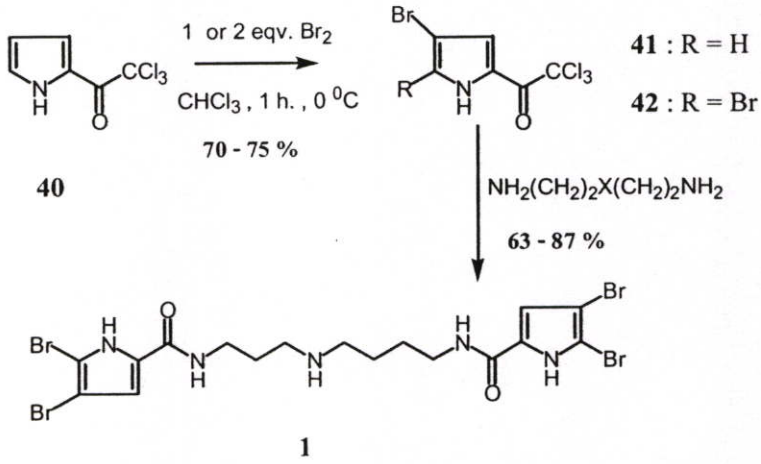
Ganem และคณะ [8] ได้ค้นพบวิธีสังเคราะห์พอลิเอมีน Pseudoceratidine (1) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลายโดยสังเคราะห์จากสเปอร์มีดีนและกรด 4, 5-ไดโบรโมไพโรล–2-คาร์บอกซิลิกและจากงานวิจัยนี้ยังได้ศึกษาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ Pseudoceratidine อีกด้วย ดังแผนภาพที่ 8

แผนภาพที่ 8



Behren และคณะ [12] ได้ทำการสังเคราะห์ Pseudoceratidine (**1**) จาก 2-trichloroacetylpyrrole (**40**) โดยทำปฏิกิริยาโบรมิเนชัน หลังจากนั้นทำปฏิกิริยากับสเปอร์มิดีนและยังได้ทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ Pseudoceratidine พบว่า Pseudoceratidine และอนุพันธ์มีฤทธิ์ในการต่อต้านแบคทีเรียดังแผนภาพที่ 9

แผนภาพที่ 9



1 : R = Br, X = -$CH_2NHCH_2CH_2$– (Pseudoceratidine)

43 : R = H , X = - $CH_2NHCH_2CH_2$- (5.5' – didebromo pseudoceratidine)

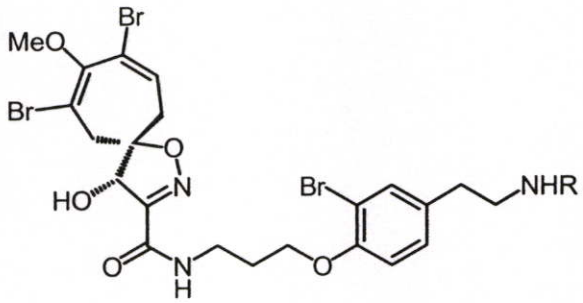
44 : R = Br , X = - CH_2NHCH_2-

45 : R = Br, x = -$NHCH_2CH_2NH$-

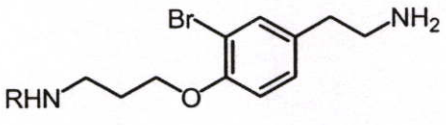
ตารางที่ 2.1 ผลการทดสอบฤทธิ์ในการต่อต้านแบคทีเรีย 5 ชนิด ที่ความเข้มข้นต่ำ (MIC)

Bacterial species	Temperature (^{0}C)	Media	MIC (μg/ml) of compounds **1 , 43-45**			
			1	**43**	**44**	**45**
Staphylococcus aureus	37	TSB	5	100	10	50
Listeria monocytogenes	37	TSB	5	250	10	50
Pseudomonas aeruginosa	37	TSB	250	>500	100	>500
Escherichia coli	37	TSB	50	250	50	100
Serratia liquefaciens	25	LB	>500	>500	>500	>500

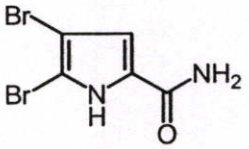
Fusetani และคณะ [5] ได้ค้นพบ Ceratinamides A และB และอนุพันธ์ Bromotyrosine คือ Psammaplysin A และ B Ceratinamine Moloka'iamine Pseudoceratidine และ 4, 5-dibromipyrrole-2-carbamide จากฟองน้ำ *P. purpurea* พบว่าสารดังกล่าวสามารถยับยั้งการเกาะติดของตัวอ่อนเพรียงทะเล *B. amphitrite* โดยมีค่า ED_{50} ที่ความเข้มข้น 0.10 - 8.0 μg/ml สามารถต่อต้าน P388 ที่เป็นเซลล์ murine leukemia โดยมีค่า IC_{50} ที่ความเข้มข้น 3.4 - 2.1 μg/ml และยังสามารถต่อต้านแบคทีเรีย *Flavobacterium marinotypicum*



	R
3 : Ceratinamide A	CHO
46 : Ceratinamide B	$CO(CH_2)_{11}CHCH_2$
47 : Psammaplysin A	H

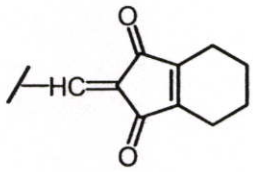


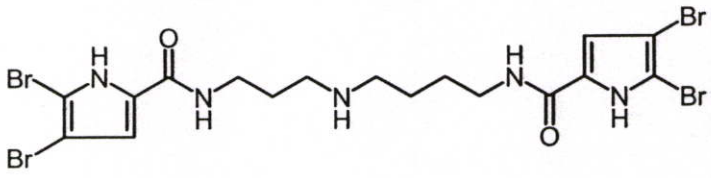
	R
49 : Ceratinamine	COCN
50 : Moloka'iamine	H



51 : 4, 5 – Dibromopyrrole-2-carbamine

48 : Psammaplysin





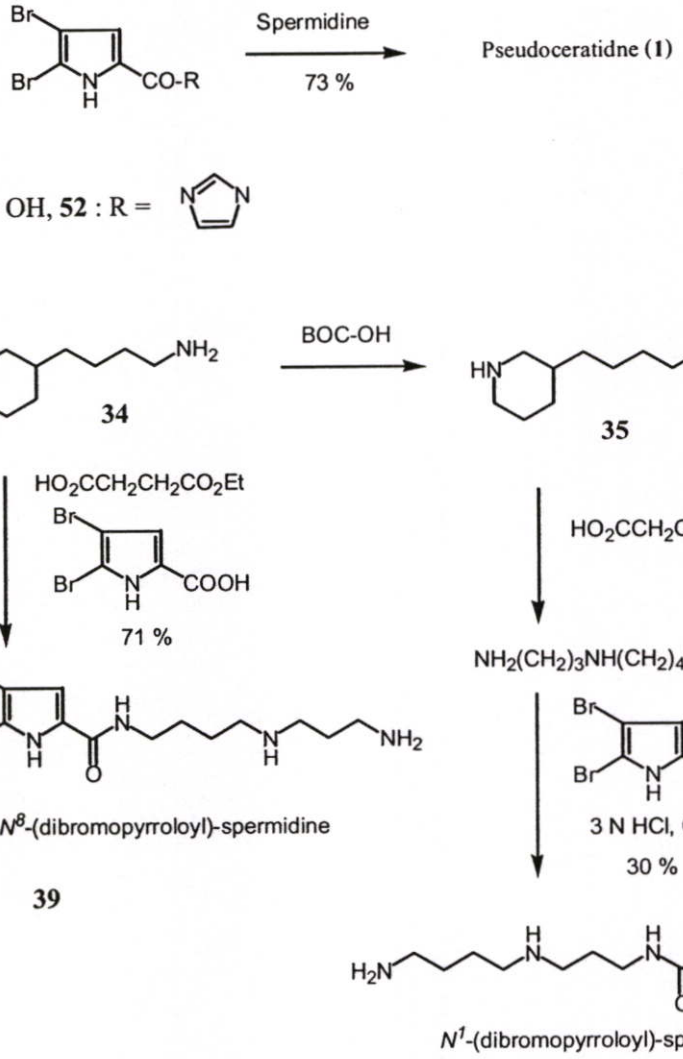
1

ตารางที่ 2.2 ผลการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของ *P. purpurea*

Compounds	Metamorphosis inducing activity on ascidian *Halocynthia roretzi*, ED_{100} (μg/ml)	Antifouling activity against barnacle *B. amphitrite* ED_{50} (μg/ml)	Antibacterial activity against *Flavobacterium marinotypicum*, halo (mm)	Cytotoxic activity against P388 cell, IC_{50} (μg/ml)
Ceratinamide A	-	0.10	-	>10
Ceratinamide B	-	2.4	-	>10
Psammaplysin A	1.2	0.27	10	>10
Psammaplysin E	-	4.8	-	2.1
Ceratinamine	-	5.0	-	3.4
Moloka'iamine	-	4.3	-	2.1
Pseudoceratidine	-	8.0	15	>10
4, 5-Dibromopyrrole-2-carbamide	25	>30	-	>10

Ganem และคณะ [1] ได้สังเคราะห์ Pseudoceratidine (**1**) และอนุพันธ์ของพอลิเอมีนที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเกาะติดของเพรียงทะเลและยังมีฤทธิ์ในการต้านจุลินทรีย์ต่าง ๆ ได้โดยสังเคราะห์จากปฏิกิริยาระหว่างกรด 4,5-Dibromopyrrole-2-carboxylic ทำปฏิกิริยากับสเปอร์มิดีนจะได้ Pseudoceratidine (**1**) และอนุพันธ์อีกหลายชนิด ดังแผนภาพที่ 10

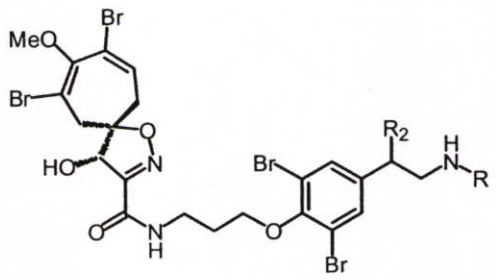
แผนภาพที่ 10



ตารางที่ 2.3 แสดงการเปรียบเทียบความเข้มข้นของสารพอลิเอมีน (μg/ml) ที่มีความสามารถในการยับยั้งจุลินทรีย์ชนิดต่าง ๆ

Compounds	*S.aureus*	*E.coli*	*P.aeruginosa.*	*C.albicans*
Pseudoceratidine	4	32	128	32
39	64	128	256	128
37	>256	256	>256	>256

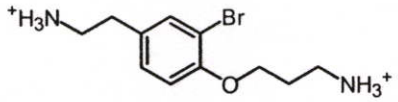
Clardy และคณะ [13] ได้ค้นพบ Psammaplysin A และ B จากฟองน้ำ *Psammaplysilla purpurea* พบว่ามีสารที่มีฤทธิ์ในการต่อต้านแบคทีเรีย



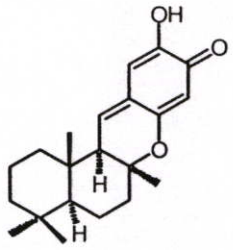
47 : Psammaplysin – A : R_1 =H, R_2 = H

53 : Psammaplysin – B : R_1 =H, R_2 = OH

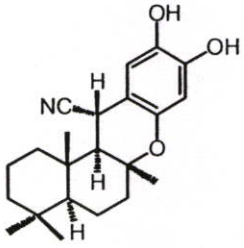
Scheuer และคณะ [14] ได้ค้นพบอนุพันธ์ Bromotyramine คือ Moloka'iamine Puupehenone และ อนุพันธ์ของ Puupehenone จากฟองน้ำ *Verongid* ตระกูล Aplysinellidae พบว่าที่มีฤทธิ์ในการต้านไวรัสและสามารถต้านการเกาะติดของเพรียงทะเลได้



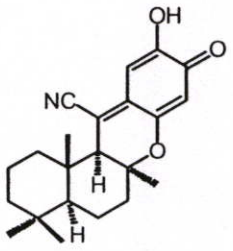
50 : Moloka'iamine



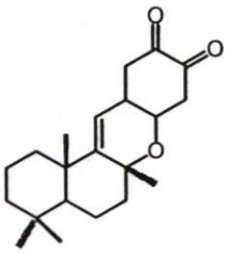
54 : Puupehenone



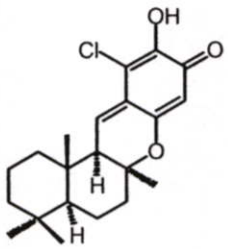
55 : Cyanopuuphenol



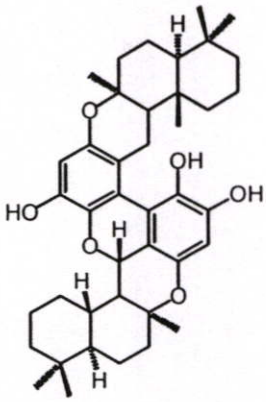
56 : Cyanopuupehenone



57 : Puupehedione



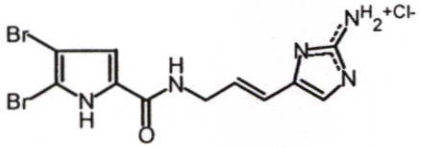
58 : 21-chloro-puupehenoe



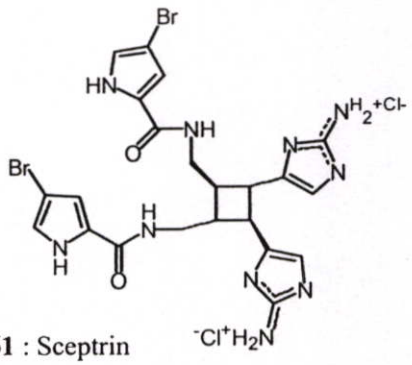
59 : dipuupehetriol

Fusetani และคณะ [15] ได้ค้นพบ Ceratinamine Moloka'iamine และอนุพันธ์ จากฟองน้ำ *P. purpurea* โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย ซึ่งมีฤทธิ์ในการยับยั้งการเกาะติดของเพรียงทะเล *B. amphitrite*

Faulkner และคณะ [16] ได้ค้นพบ Oroidin และ Sceptrin จากฟองน้ำ Caribbean ที่อยู่ในจีนัส *Agelas* โดยใช้เอทานอลเป็นตัวทำละลาย ที่มีฤทธิ์ในการต้านจุลินทรีย์ได้



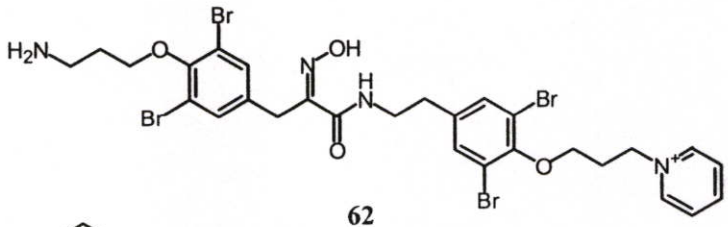
60 : Oroidin



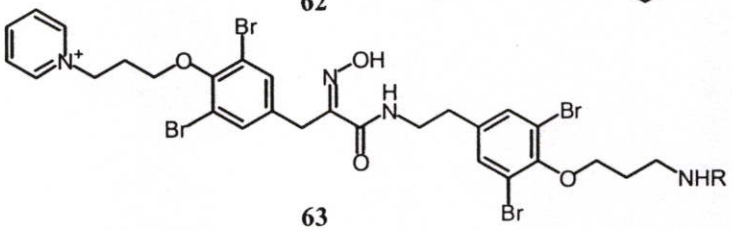
61 : Sceptrin

Gribble และคณะ [17] ได้ทำการสกัดแยกสาร Pseudoceratidine (**1**) จากฟองน้ำ *P. purpurea* ซึ่งสามารถยับยั้งการเกาะติดของตัวอ่อนเพรียงทะเลได้ดี

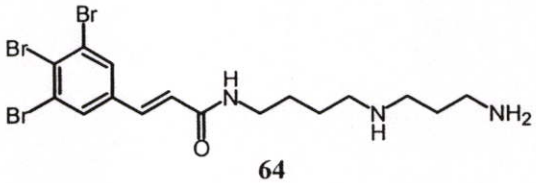
Fusetani และคณะ [18] ได้ทำการแยกฟองน้ำ *P. purpurea* ได้ค้นพบอนุพันธ์ของ bromotyrosine คือ Tokaradines A (**62**) B (**63**) และ C (**64**) ที่มีฤทธิ์ในการต้านแบคทีเรียและยังสามารถยับยั้งการเกาะติดของเพรียงทะเลได้ด้วย



62

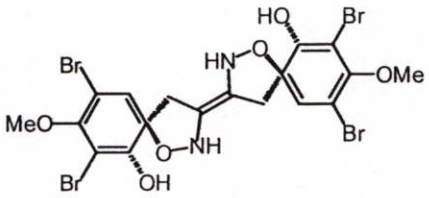


63



64

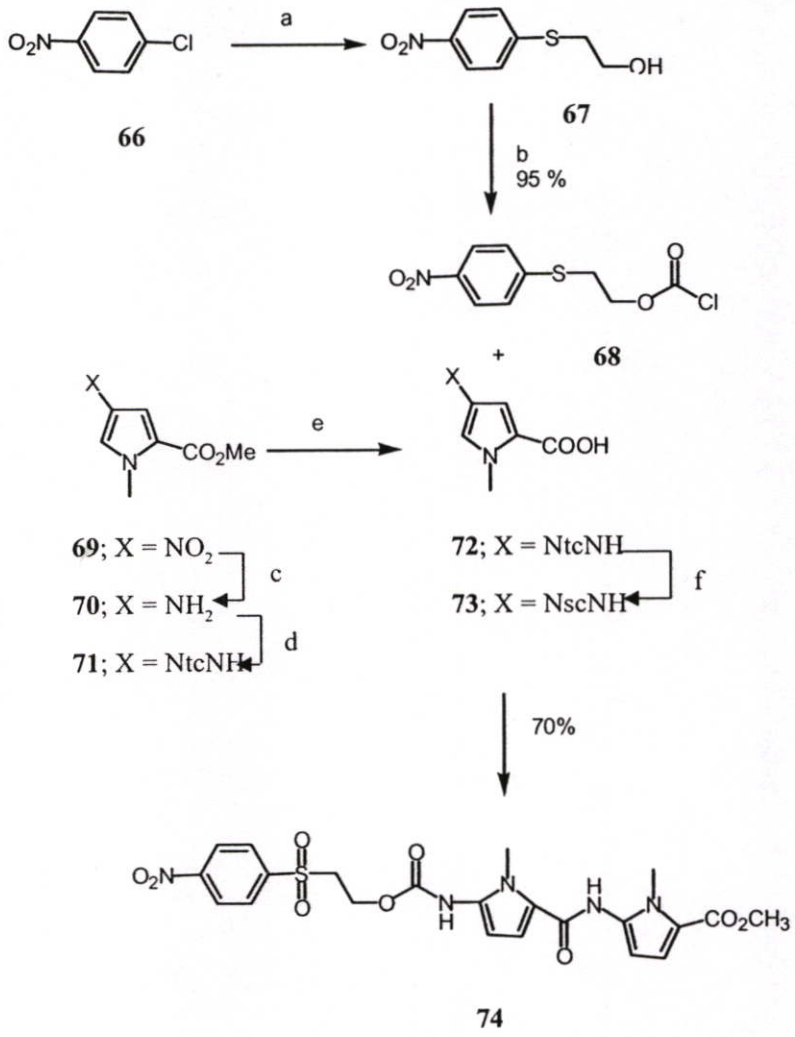
Uemura และคณะ [19] ได้ทำการแยกฟองน้ำ *P. purpurea* ได้ค้นพบอนุพันธ์ bromotyrosine คือ Zamamistatin (**65**) ซึ่งพบว่ามีฤทธิ์ในการต้านแบคทีเรียที่อยู่ในทะเล *Rhodospirillum salexigens* SCRC และสามารถยับยั้งการเกาะติดของเพรียงทะเลได้ด้วย



65 : Zamamistatin

Han และคณะ [20] ได้ทำการสังเคราะห์การป้องกันหมู่อะมิโนด้วย Nsc คือ Nsc – Py – OH (**74**) ที่มี pyrrole amino acid อยู่ด้วยโดยใช้เทคนิควัฏภาคของแข็งในการสังเคราะห์ ดังแผนภาพที่ 11

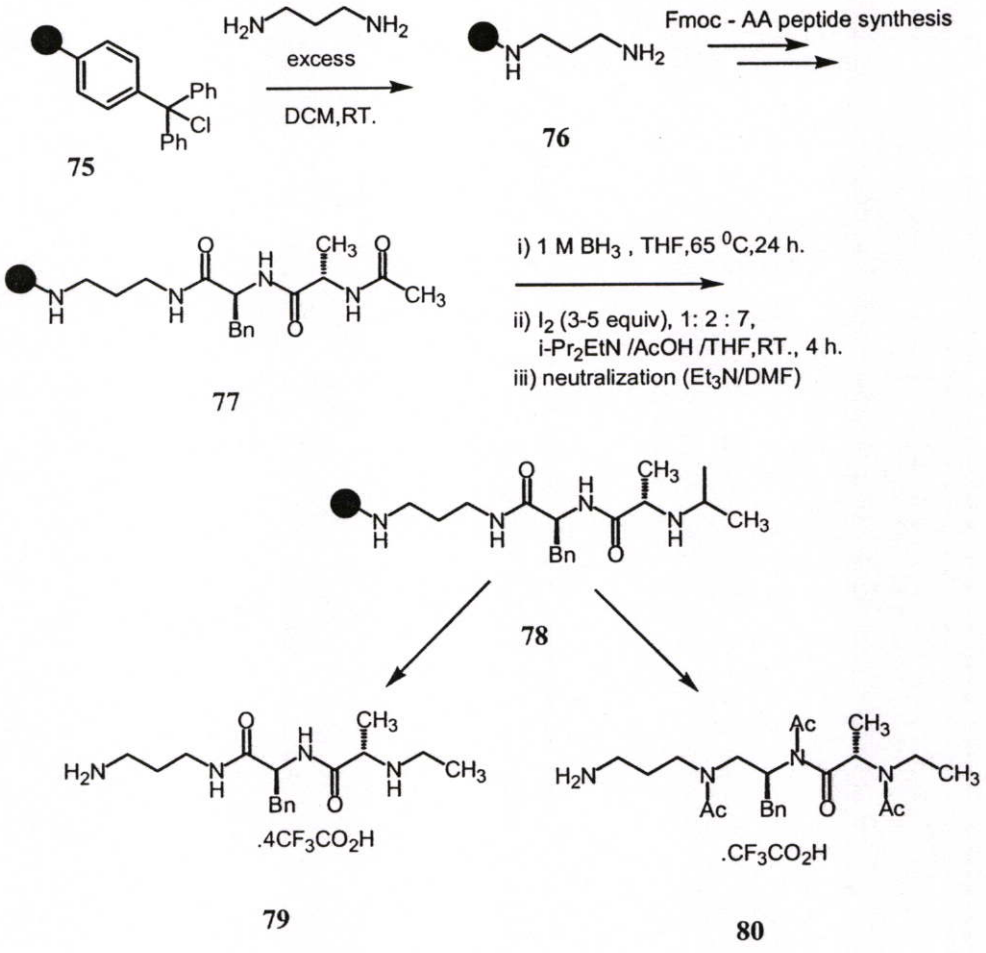
แผนภาพที่ 11



Reagents and Conditions : a) mercaptoethanol , KOH ,70 ^{0}C ; b) $COCl_2$,THF, -20 ^{0}C , 95 %. ; c) 10% Pd/C, 40 psi H_2, EtOAc, RT. ; d) **68**, TEA, EtOAc, RT., 78% from **69** ; e) LiOH, THF : H_2O (2 : 1), RT., 79% ; f) Na_2MoO_4 , H_2O_2 , 1,4-dioxane, RT., 64%

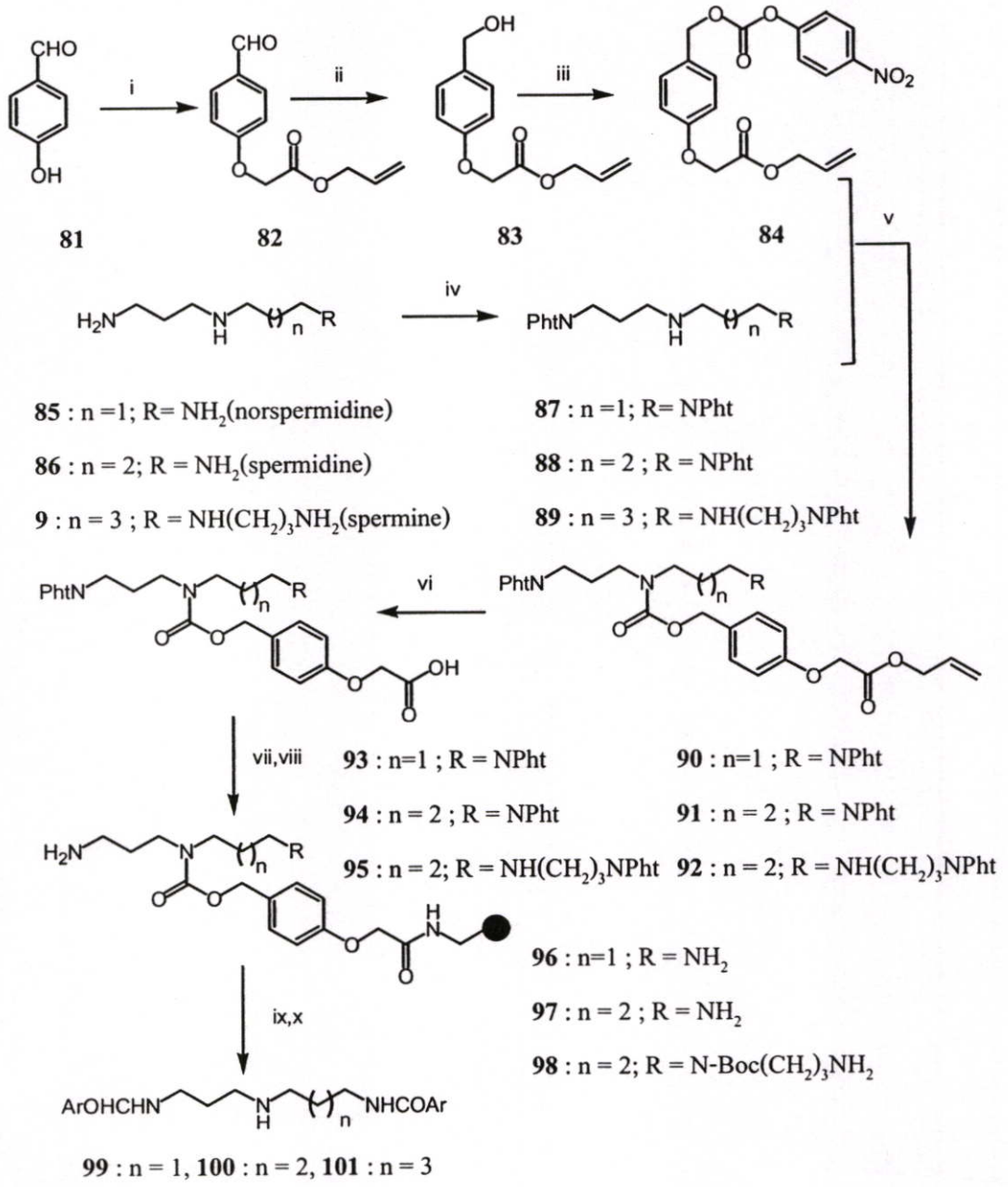
Hall และคณะ [21] ได้ทำการสังเคราะห์พอลิเอมีนที่เป็นไครัลและทำการตัดพอลิเอไมด์ออกจากตัวค้ำจุนโดยไครัลพอลิเอมีนจะมีสายโซ่ข้างเคียง (side chain) เป็นหมู่ฟังก์ชันและได้มีการเปลี่ยน α - อะมิโนให้มีความหลากหลาย ซึ่งการสังเคราะห์พอลิเอมีนด้วยเทคนิควัฏภาคของแข็งเป็นวิธีที่เหมาะสมกว่าเทคนิคสารละลายดังแผนภาพที่ 12

แผนภาพที่ 12



Bradley และคณะ [22] ได้ทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ของพอลิเอมีนโดยใช้เทคนิควัฏภาคของแข็งซึ่งจะใช้พอลิเอมีนเป็นโครงสร้างหลักและทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ของพอลิเอมีนต่าง ๆ ซึ่งพอลิเอมีนที่ใช้มี 3 ตัวคือ สเปอร์มิดีน นอร์สเปอร์มิดีน และสเปอร์มีน จากผลการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพพบว่าอนุพันธ์พอลิมีนของสเปอร์มิดีนที่มีการติดอินโดล (indole) จะมีฤทธิ์ทางชีวภาพดีกว่าอนุพันธ์ของพอลิเอมีนนอร์สเปอร์มิดีนและสเปอร์มีน ซึ่งขั้นตอนการสังเคราะห์อนุพันธ์พอลิเอมีนด้วยเทคนิควัฏภาคของแข็ง ดังแผนภาพที่ 13

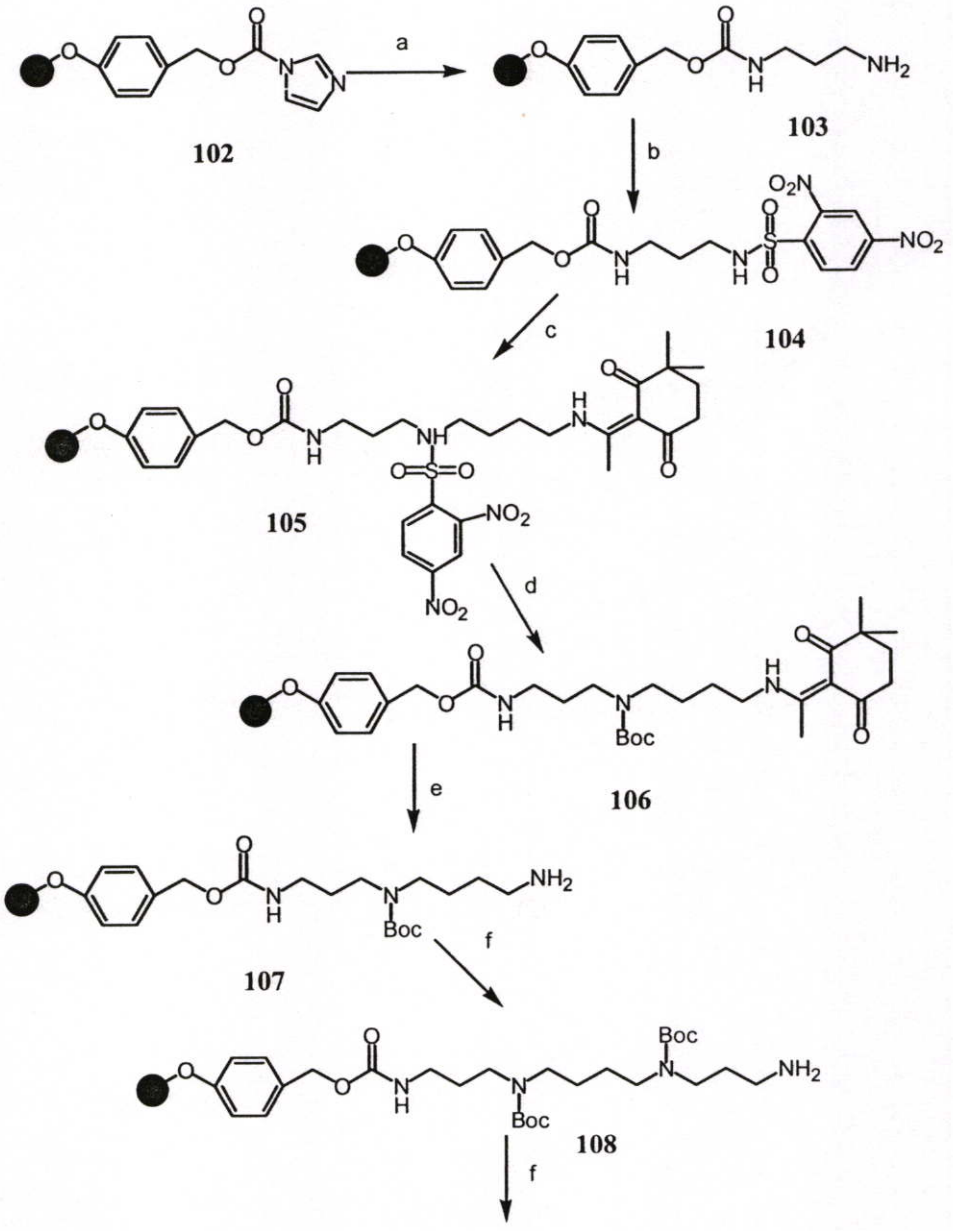
แผนภาพที่ 13

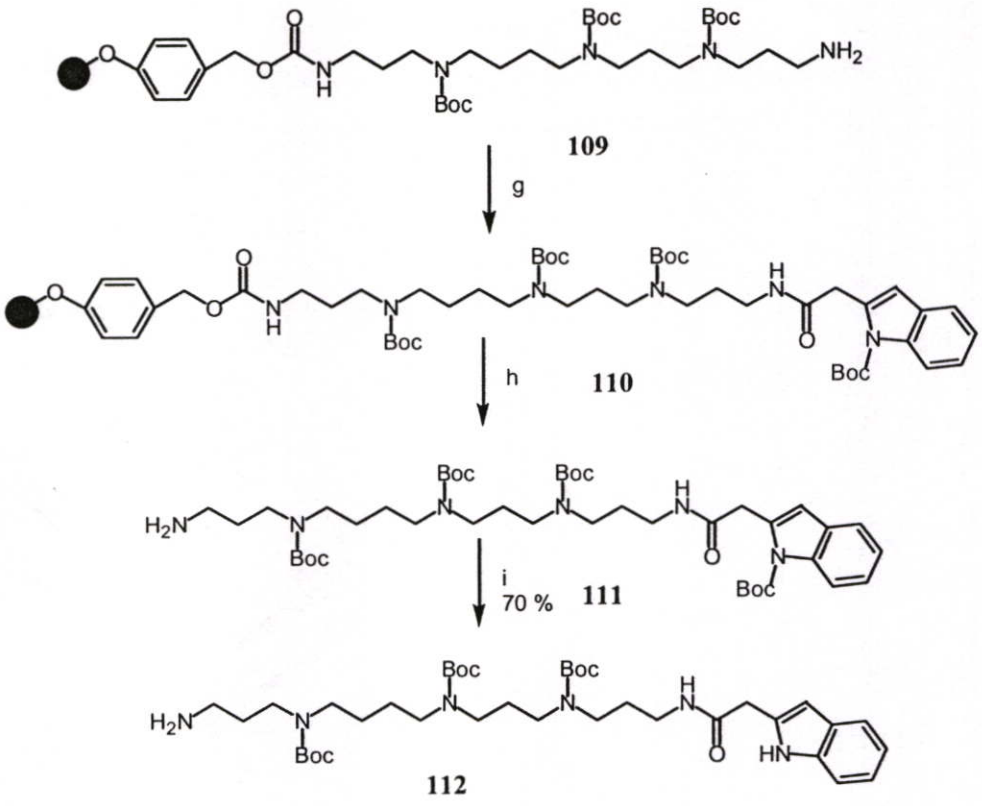


Reagents and Conditions : The immobilisation of the polyamine scaffolds; i) $ClCH_2CO_2allyl$, K_2CO_3, KI, CH_3CN, 95 % ; ii) $NaBH_3CN$, THF, H_2O (1 : 1), 90 % ; iii) *p*-$NO_2PhOCOCl$, Pyridine, 0 ^0C, DCM, 90% ; iv) Phthalimide-*N*-ethoxycarbonyl, DCM, 76-80% ; v) activated linker, NEt_3, DMAP, DMF, 44-88 % (1.1 equiv of Boc_2O added for spermine) ; vi) $Pd(PPh_3)_4$, mercaptobezoic acid, THF, DCM (1 : 1), 72-79 % ; vii) aminomethyl polystyrene resin, DIC, HOBt, DCM ; viii) N_2H_4, EtOH, reflux ; ix) RCOH, DIC, HOBt, DCM ; x) TFA , H_2O (93 : 5), 4 h.

Hone และคณะ [23] ได้ทำการสังเคราะห์ Agel 416 (**112**) ซึ่งเป็นอนุพันธ์เอซิลพอลีเอมีน (Acylpolyamine) ที่ได้จากแมงมุม *Agenolopsis aperta.* ซึ่งสังเคราะห์ได้จากเทคนิควัฏภาคของแข็ง โดยขั้นตอนการสังเคราะห์ทำได้โดยนำพอลิเอมีนมาต่อกันเป็นสายโอลิโกเมอร์ซึ่งจะใช้ *N*- protected amino alcohol และใช้ปฏิกิริยา Fukuyama Mitunobu ดังแผนภาพที่ 14

แผนภาพที่ 14

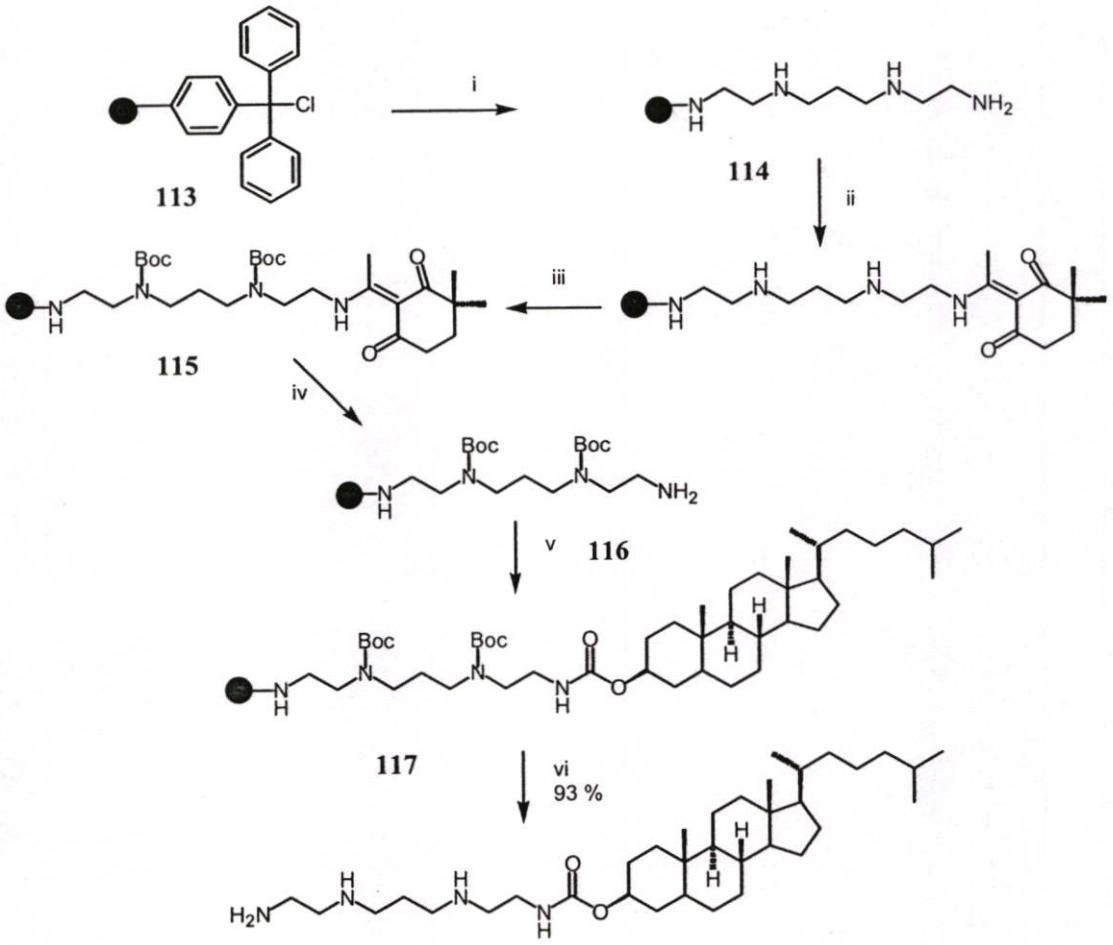




Reactions and Conditions : (a) 1, 3-Diaminopropane (5 equiv), DCM, 1 h ; (b) 2, 4-dinitrobenzenesulfonyl chloride (4 equiv), 2, 6-lutidine (equiv), DCM, 3h. ; (c) *N*-Dde butanolamine (3 equiv), triphenylphosphine (3 equiv), diethylazodicarboxylate (3 equiv), THF, 3h. ; (d) mercaptoacetic acid (10 equiv), *N,N*-diisopropylethylamine (10 equiv), DCM, 30 min., then Boc_2O (5 equiv), *N,N*-diisopropylethylamine (2 equiv), DCM, 3h. ; (e) hydrazine.H_2O (2 % in DMF), 30 min. ; (f) repeat steps b to e using *N*-Dde propanolamine ; (g) *N*-Boc indole-3-acetic acid (5 equiv), HOBt, (5 equiv), DIC (5 equiv), 5 min. (i) 4M HCl in dioxane , 3h.

Oliver และคณะ [24] ได้นำเทคนิควัฏภาคของแข็งมาสังเคราะห์ chlolesterol – based polyamine ซึ่งสารประกอบพวกนี้เป็นองค์ประกอบในนิวคลีอิกเป็นตัวควบคุมในยีสต์ที่จะใช้ในการรักษาโรค โดยวิธีการสังเคราะห์สารอนุพันธ์พอลิเอมีนของกรดไขมันด้วยเทคนิควัฏภาคของแข็งจะได้เปอร์เซ็นต์ผลิตภัณฑ์สูงมากกว่า 87 เปอร์เซ็นต์ และมีความบริสุทธิ์สูง ดังแผนภาพที่ 15

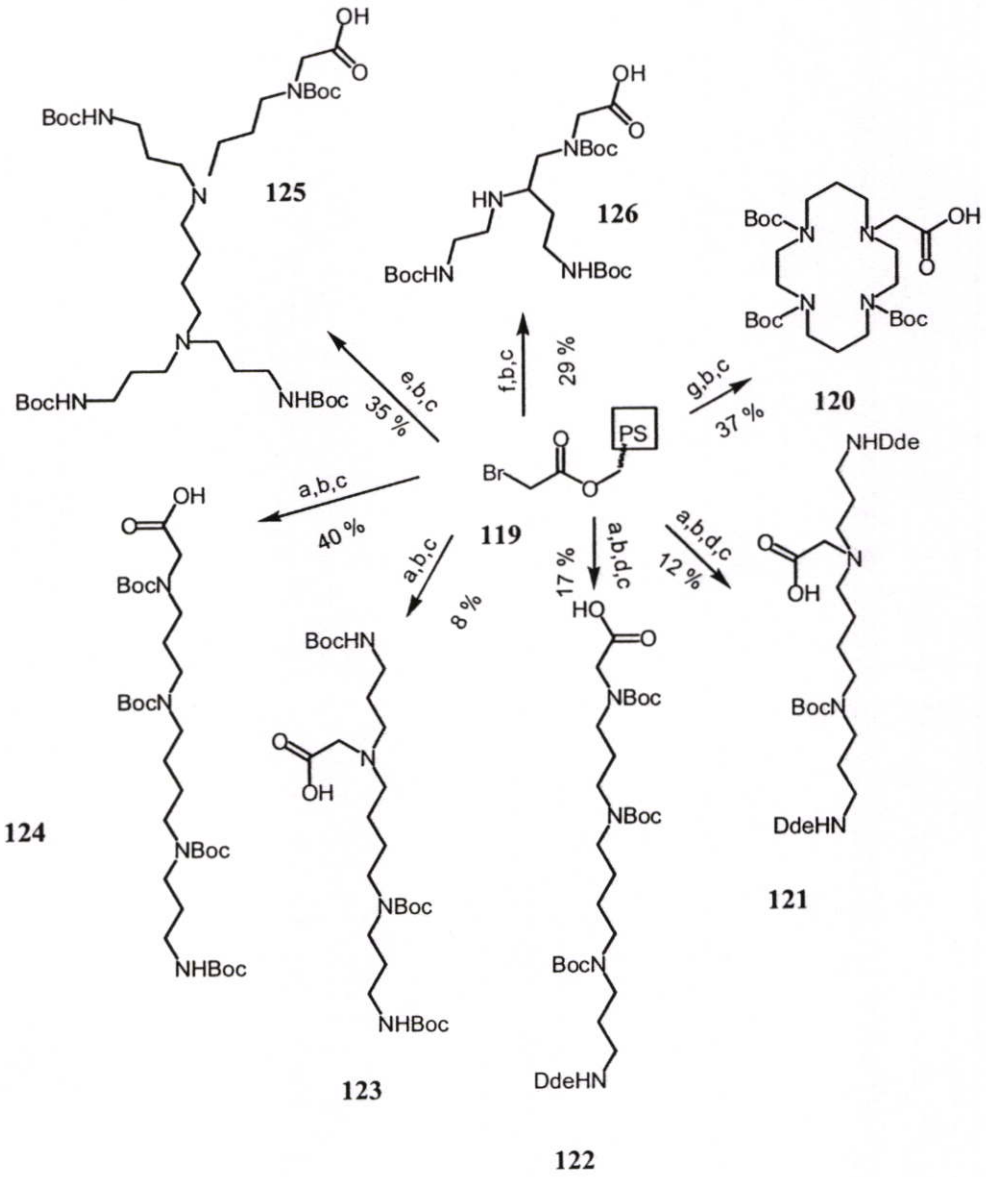
แผนภาพที่ 15



Reactions and Conditions : i) polyamine (10 equiv), DCM, RT., 2 h., then MeOH (1000 equiv), RT., 10 min ; ii) Dde-OH (10 equiv), DMF, RT., 2 h., ; iii) Boc_2O (5 equiv per free amine). NEt_3 (2 equiv per free amine), DCM, RT., 4 h. ; iv) 2%hydrazine hydrate in DMF, RT., 10 min, (repeat step x 2) ; v) cholesteral chloroformate (10 equiv), NEt_3, (3 equiv), RT., 4 h. ; vi) 50 % TFA in DCM, RT., 1 h., 93 %

Byk และคณะ [25] ได้มีการพัฒนานำเทคนิควัฏภาคของแข็งมาใช้ในการสังเคราะห์สารพวกพอลิเอมีนที่มีหมู่ฟังก์ชันเดียว นับได้ว่าเป็นเทคนิคที่รวดเร็วและง่ายในการสังเคราะห์สารที่มีขั้วสูง ๆ ดังแผนภาพที่ 16

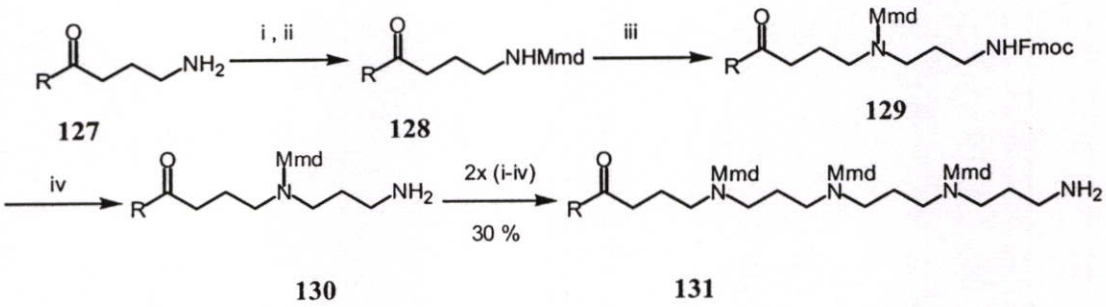
แผนภาพที่ 16



Reactions and Conditions : synthesis of functionalized polyamines by solid phase strategy ; (a) spermine in DCM ; (b) $(Boc)_2CO_2$ in DCM ; (c) cleavage with trifluoroethanol/DCM ; (d) DdeOH, ; (e) tetra-(3-aminopropyl)-diaminobutane ; (f) *tris* (2-aminoethyl)amine ; (g) 1, 4, 8, 11-tetraazacyclotetradecane

Jonsson และคณะ [26] ได้ทำการสังเคราะห์พอลิเอมีนด้วยเทคนิควัฏภาคของแข็งโดยให้หมู่ 1^0 เอมีนต่อกับพอลิสไตรีนเรซิน ซึ่งจะใช้ 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc) เป็นหมู่ป้องกันอะมิโนอัลดีไฮด์จะได้ *N*-benzhydryl polyamine เป็นโครงสร้างหลัก (backbone) โดยจะใช้กรด TFA ตัดพอลิเอมีนออกจากเรซินซึ่งในการสังเคราะห์จะใช้พอลิเอมีนที่มีกิ่งและพอลิเอมีนที่ไม่มีกิ่งซึ่งจะเปรียบเทียบความเสถียรกันในการสังเคราะห์ ดังแผนภาพที่ 17

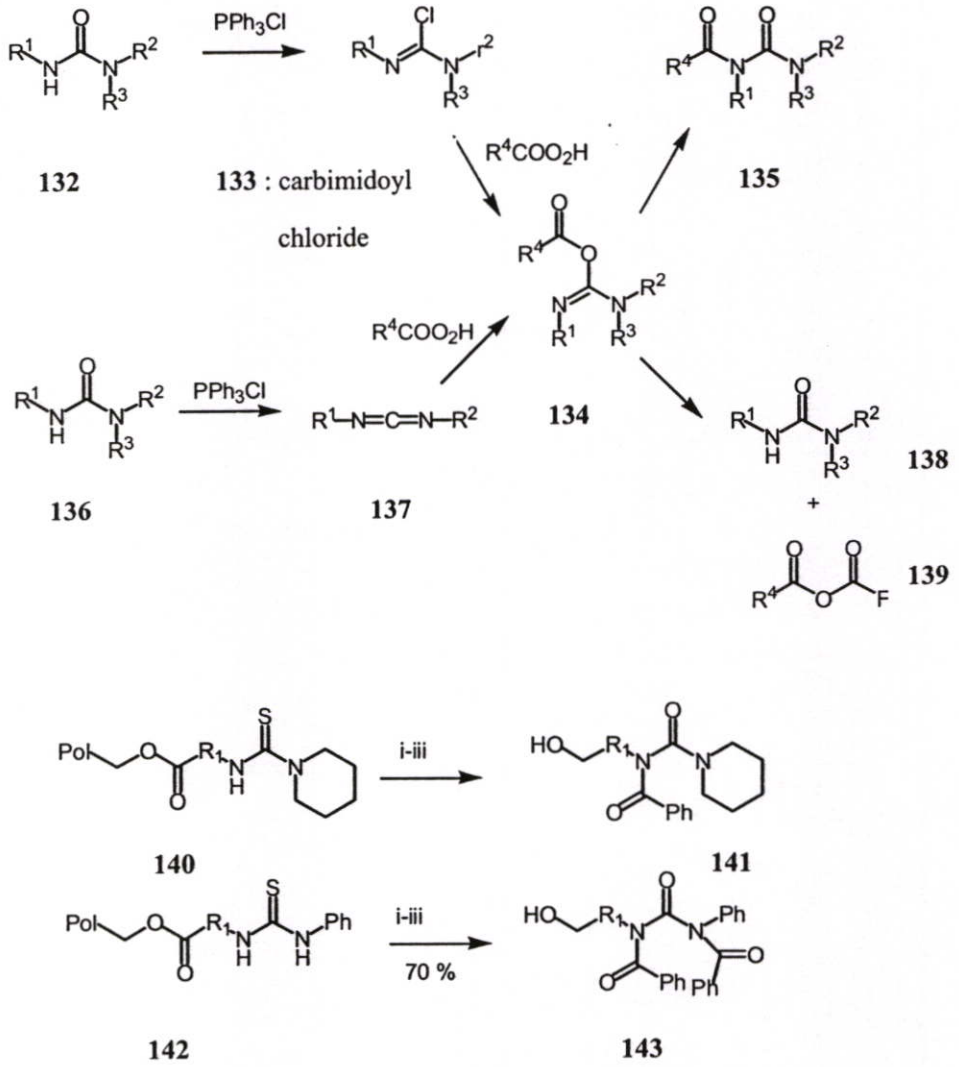
แผนภาพที่ 17



Reagents and Conditions : i) 4 equiv. of Mmd-Cl, 10 equiv. Of DIPEA, DCM, 1h ; ii) 6x10 s with 10 % TFA in DCM ; iii) 3 equiv. Fmoc-aminopropanal, 3 equiv. $NaCNBH_3$, NMP with 3% AcOH, 40 ^{0}C 3x1 h ; iv) 20% piperidine in DMF, 30 min.

Lau และคณะ [27] ได้ทำการสังเคราะห์ *N*-acyl ureas ที่มีการแทนที่ 2 หมู่และ 3 หมู่บนวัฏภาคของแข็ง สังเคราะห์ได้โดยเติมกรดคาร์บอกซิลลิกไปยังเรซินที่จับกับคาร์บิมิโดอิลคลอไรด์ (Carbimidoyl Chloride) จะได้ *O*-acyl isourea และมีการจัดตัวใหม่เพื่อให้ได้ *N*-acyl urea และได้นำ Wang resin เข้ามาใช้ในการทำการแทนที่ 3 หมู่ของ *N*-acyl ureas ซึ่งอาจจะใช้ Fmoc amino acid secondary amine และ carboxylic acid มาเติมเข้าไป หลังจากนั้นทำการตัดเอาผลิตภัณฑ์ออกจะใช้กรดในการตัดซึ่งจะได้ผลิตภัณฑ์ที่มีความบริสุทธิ์สูงและเปอร์เซ็นต์ผลิตภัณฑ์สูง ดังแผนภาพที่ 18

แผนภาพที่ 18



Reagents and Conditions : Pol = Wang PS, R^1 =4-$CH_2(C_6H_4)CH_2$- ; i) C_2Cl_6, PPh_3, dry THF, 20 ^{0}C, 5 h ; ii) $PhCO_2H$, 20 ^{0}C, 16 h. ; iii) TFA/DCM (1 : 1, v/v), 20 ^{0}C, 1h.

บทที่ 3
วิธีการดำเนินการวิจัย

3.1 สารเคมี

	เกรด	บริษัท
1. สเปอร์มีดีน	AR	Fluka
2. นอร์สเปอร์มิดีน	AR	Fluka
3. 4-ไฮดรอกซีเบนซาลดีไฮด์	AR	Fluka
4. แอลลิลคลอโรอะซิเตต	AR	Fluka
5. 4-ไนโตรฟีนิลคลอโรฟอร์เมต	AR	ACROS
6. โซเดียมไซยาโนโบโรไฮดรายด์	AR	Fluka
7. โซเดียมโบโรไฮดรายด์	AR	ACROS
8. โพแทสเซียมไอโอได์	AR	Riedel-dehaen
9. โบรมีน	AR	CARLO ERBA
10. พิริดีน	AR	Lab SCAN
11. ไฮดราซีน	AR	Lab SCAN
12. อะมิโนเมททิลเรซิน	AR	Fluka
13. *N*-ethoxycarbonyl phthalimide	AR	Fluka
14. *N,N*-diisopropylcarbodiimide (DIC)	AR	Sigma
15. 1-hydroxybenzotriazole (HOBt)	AR	ACROS
16. 4-*N,N*-dimethylaminopyridine (DMAP)	AR	ACROS
17. นินไฮดริน	AR	Fluka
18. โพแทสเซียมคาร์บอเนต	AR	CARLO ERBA
19. เอทิลคลอโรอะซิเตต	AR	Fluka
20. โซเดียมซัลเฟต	AR	CARLO ERBA
21. โซเดียมไฮดรอกไซด์	AR	Lab SCAN
22. ไฮโดรคลอริก	AR	Fluka
23. พาลาเดียมคลอไรด์	AR	ACROS
24. กรดไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิก	AR	Fluka, Aldrich

	เกรด	บริษัท
25. ไตรฟีนิลฟอสฟีน	AR	Fluka
26. ฟีนอล	AR	Fluka
27 โพแทสเซียมไซยาไนด์	AR	Fluka
28. โพแทสเซียมเปอร์แมงกาเนต	AR	Fluka
29. กรดไทโอซาลิไซลิก	AR	Fluka
30. น้ำมันพาราฟิน	-	LABCHEM
31. ผงถ่าน	-	Fluka
32. ซิลิกาเจลขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 0.04 - 0.06 มิลลิเมตร		Scharlau
33. เททระไฮโดรฟิวแรน	AR	Lab SCAN
34. ไทโออะนิซอล	AR	Fluka
35. อะซิโตไนไทล์	AR	Lab SCAN
36. ไตรเอทิลลามีน	AR	Fluka
37. ไดเมทิลฟอร์มาไมด์	AR	Lab SCAN
38. ไตรฟลูออโรอะซิติกเอซิด (TFA)	AR	Fluka
39. ไดคลอโรมีเทน	เกรดการค้า	Zen point
40. เอทิล อะซิเตต	เกรดการค้า	Zen point
41. เฮกเซน	เกรดการค้า	Zen point
42. เอทานอล	AR	CARLO ERBA
43. เมทานอล	AR	CARLO ERBA

3.2 อุปกรณ์และเครื่องมือ

1. เครื่องปั่นกวนแม่เหล็ก
2. แท่งแม่เหล็ก
3. Column cap
4. เครื่องเขย่า (Shaker)
5. เครื่องดูดสุญญากาศ
6. ตู้อบ
7. คอลัมน์
8. กรวยแยก
9. เครื่องระเหยสุญญากาศ Buchi รุ่น Waterbath B-481

10. เครื่องชั่ง 4 ตำแหน่ง
11. แผ่นทิลเลเยอร์โครมาโตกราฟฟี MERCK DC-Plastikfolien Kieselgel 60F_{254}
12. แผ่นให้ความร้อน
13. เครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์ Bruker AVANCE DPX 300
14. เครื่อง FT-IR Spectrometer Perkin Elmer Spectrum GX

3.3 การเตรียม Reagent A และ Reagent B [29]

3.3.1 การเตรียม Reagent A

มีขั้นตอนการเตรียม ดังนี้ คือ

1. เตรียม Solution 1 คือ ชั่งฟีนอล 40 กรัม เติมเอทานอล ปริมาตร10 มิลลิลิตร หลังจากนั้นนำไปอุ่นที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซลียส ประมาณ 10 นาที จนสารละลายหมด จะได้ Solution 1
2. เตรียม Solution 2 คือ ชั่งโพแทสเซียมไซยาไนด์ 65 มิลลิกรัม เติมน้ำกลั่น 100 มิลลิกรัม หลังจากนั้นปิเปตสารละลายโพแทสเซียมไซยาไนด์มา 2 มิลลิลิตร ใส่ในขวดปรับปริมาตรขนาด 100 มิลลิลิตร และปรับปริมาตรให้ครบ 100 มิลลิลิตร โดยใช้พิริดีนที่กลั่น จะได้ Solution 2
3. นำ Solution 1 เทผสมกับ Solution 2 ใส่ในขวดแก้วสีชาที่หุ้มด้วยแผ่นอะลูมิเนียม จะได้ Reagent A

3.3.2 การเตรียม Reagent B

มีขั้นตอนการเตรียมดังนี้ คือ ชั่งนินไฮดริน 2.5 กรัม เติมเอทานอล 50 มิลลิลิตร ทำการปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องจนสารละลายหมด เทใส่ใสขวดแก้วสีชาที่หุ้มด้วยแผ่นอะลูมิเนียม จะได้ Reagent B

3.4 การสังเคราะห์สาร Pseudoceratidine (1) และอนุพันธ์ของ Pseudoceratidine (16) (148) และ (149) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง

ในการสังเคราะห์ Pseudoceratidine (**1**) และอนุพันธ์ของ Pseudoceratidine (**16**) (**148**) และ (**149**) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง ดังแผนภาพที่ 19 ซึ่งจะมีขั้นตอนการสังเคราะห์ดังนี้ คือ

3.4.1 การเตรียมตัวเชื่อมโยง allyl-(4-formyl-1-phenoxy)-ethanoate (**82**)

3.4.2 การเตรียมตัวเชื่อมโยง allyl-(4-hydroxy-1-phenoxy)-ethanoate (**83**)

3.4.3 การเตรียมตัวเชื่อมโยง 4-nitrocarbonyl carbonate (**84**)

3.4.4 การเตรียมสารต้นแบบ N^1,N^8- bis(Pht)spermidine (**88**)

3.4.5 การเตรียมสารต้นแบบ N^1,N^7- bis(Pht)norspermidine (**87**)

3.4.6 การเตรียม N^1,N^8-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)-ethanoate spermidine (**91**)

3.4.7 การเตรียม N^1,N^8-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)-ethanoic acid spermidine (**94**)

3.4.8 การเตรียมสารประกอบ (**94a**)

3.4 9 การเตรียมสารประกอบ (**97**)

3.4.10 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1, N^8-di(2-pyrrolyl)amide spermidine (**16**) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง

3.4.11 การเตรียม 4,5-dibromopyrrole-2-carboxylic acid (**15**)

3.4.12 การสังเคราะห์ Pseudoceratidine (**1**) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง

3.4.13 การเตรียม N^1,N^7-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)-ethanoate norspermidine (**90**)

3.4.14 การเตรียม N^1,N^7-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)-ethanoic acid norspermidine (**93**)

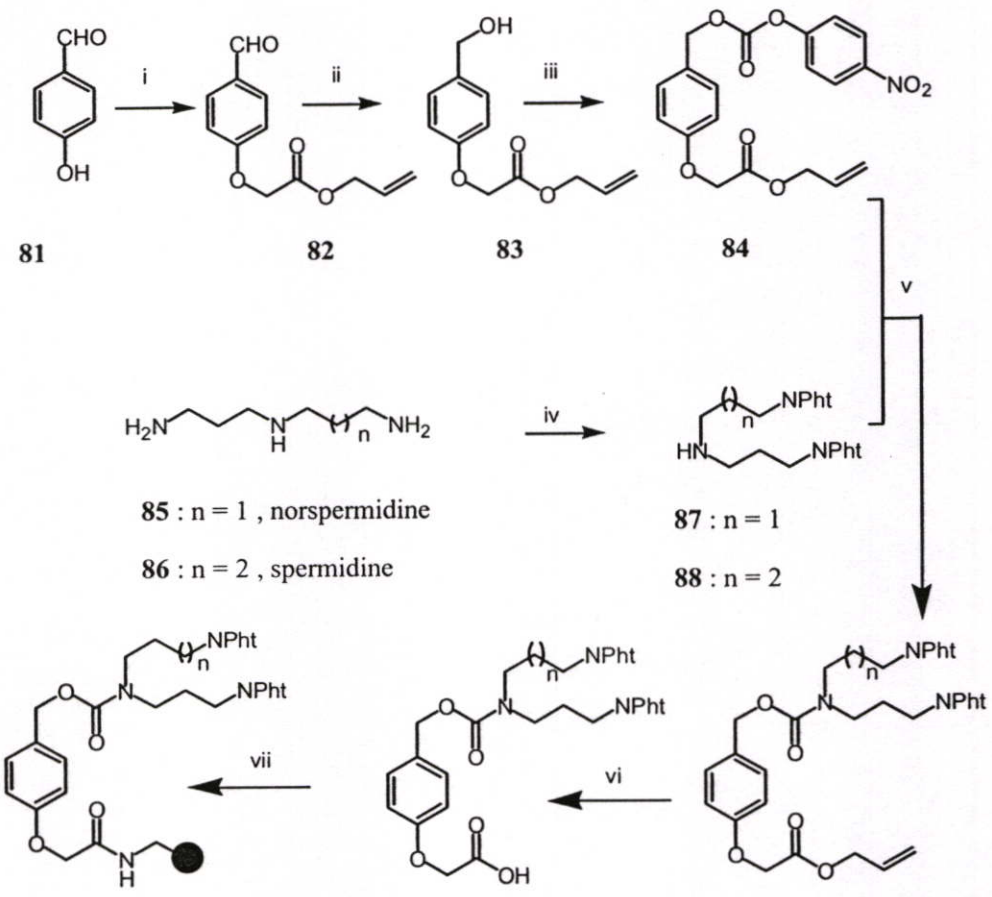
3.4.15 การเตรียมสารประกอบ (**93a**)

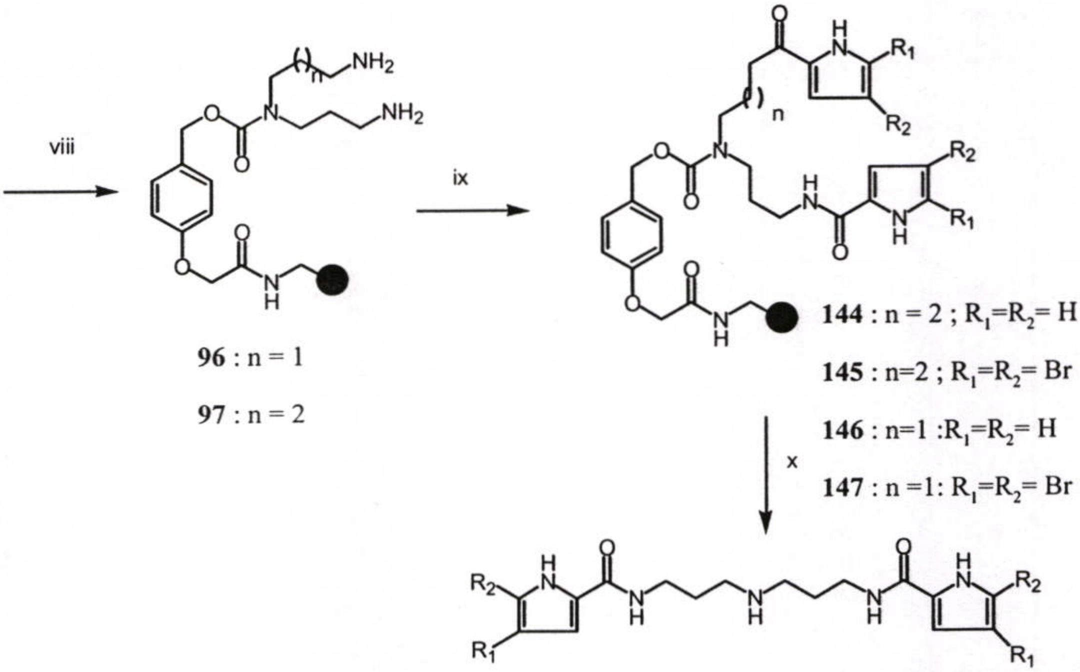
3.4.16 การเตรียมสารประกอบ (**96**)

3.4.17 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1, N^7- di(2-pyrrolyl)amide norspermidine (**148**) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง

3.4.18 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1, N^7- di(4,5-dibromo-2-pyrrolyl)amide norspermidine (**149**) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง

แผนภาพที่ 19


CHO
OH
i
ii
iii
NO2
81
82
83
84
v
H2N
NH2
iv
NPht
HN
85 : n = 1 , norspermidine
86 : n = 2 , spermidine
87 : n = 1
88 : n = 2
vii
vi
93a: n = 1
94a: n = 2
93 : n = 1
94 : n = 2
90 : n = 1
91 : n = 2



96 : n = 1

97 : n = 2

144 : n = 2 ; R_1=R_2= H

145 : n=2 ; R_1=R_2= Br

146 : n=1 :R_1=R_2= H

147 : n =1: R_1=R_2= Br

16 : n = 2 : R_1=R_2= H , **1** : R_1=R_2= Br

148: n= 1 : :R_1=R_2= H , **149** : R_1=R_2= Br

Reagents and Conditions : i) allyl chloroacetate, K_2CO_3, KI, CH_3CN, reflux 24 h. 97% ; ii) $NaCNBH_3$, THF : H_2O (1 : 1), 32% ; iii) *p*-nitrophenyl chloroformate, DCM : Pyr (1 : 4), 0 ^{0}C – RT, 90% ; iv) *N*-ethoxycarbonyl phthalimide , DCM , 93 – 95 %; v) activated linker , NEt_3 , 40 – 60 % vi) $Ph(PPh_3)_4$, Thiosalicylic acid, THF : DCM (1 : 1), 73 - 86% ; vii) aminomethyl resin, DIC, HOBt, DMAP, DMF; viii) N_2H_4, EtOH, reflux 24 h. ; ix) R_1R_2-pyrrole–2-carboxylic acid, DIC, HOBt, DMAP, DMF ; x) TFA : DCM : H_2O : Thioanisole (95 : 5 : 1 : 1) , 65-72 %.

และได้ทำการสังเคราะห์สาร Pseudoceratidine **(1)** และอนุพันธ์ของ Pseudoceratidine **(16)** **(148)** และ **(149)** โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย ที่ใช้ในการเปรียบเทียบกับเทคนิควัฏภาคของแข็ง ดังแผนภาพที่ 20 [8, 12] ซึ่งมีขั้นตอนการสังเคราะห์ดังนี้ คือ

3.4.19 การเตรียม 4,5 – dibromo -2- trichloroacetylpyrrole **(42)**

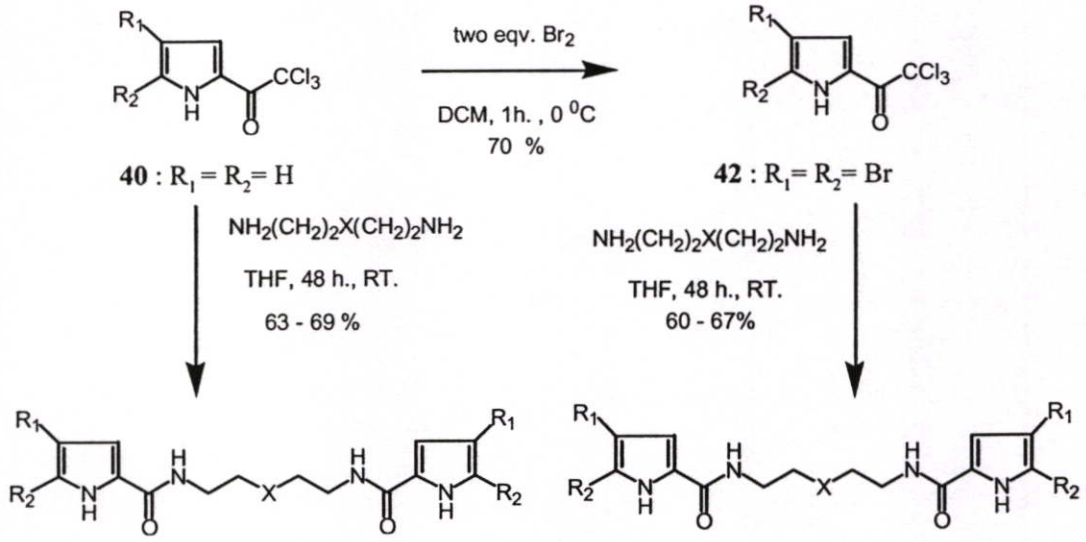
3.4.20 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^8- di(2-pyrrolyl)amide spermidine **(16)** โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย

3.4.21 การสังเคราะห์ Pseudoceratidine **(1)** โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย

3.4.22 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^7- di(2-pyrrolyl)amide norspermidine **(148)** โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย

3.4.23 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^7- di(2-pyrrolyl)amide norspermidine **(149)** โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย

แผนภาพที่ 20



16 : X = -$CH_2NHCH_2CH_2$-, $R_1 = R_2 = H$

148 : X= -CH_2NHCH_2-, $R_1 = R_2 = H$

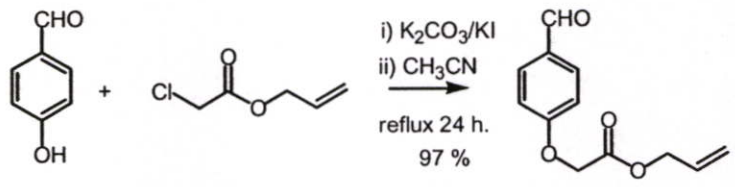
1 : X = -$CH_2NHCH_2CH_2$- , $R_1 = R_2 = Br$

149 : X= -CH_2NHCH_2- $R_1 = R_2 = Br$

3.4.1 การเตรียมตัวเชื่อมโยง allyl-(4-formyl-1-phenoxy)-ethanoate (82)

[2, 10, 22]

แผนภาพที่ 21



81 **allyl chloroacetate** **82**

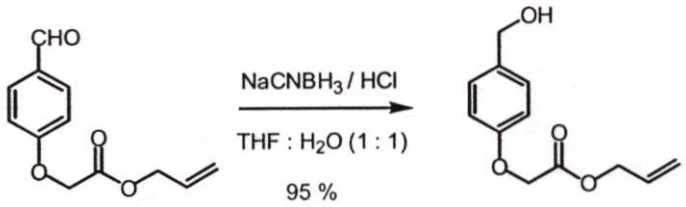
1. อบเครื่องแก้วที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วทำให้เย็นในเดสิเคเตอร์
2. ชั่ง 4 – ไฮดรอกซีเบนซาลดีไฮด์ (**81**) 6.02 กรัม (49.29 มิลลิโมล) และแอลลิลคลอโร อะซิเตต 7.95 กรัม (59.15 มิลลิโมล) และโพแทสเซียมคาร์บอเนต 10 กรัม และโพแทสเซียมไอโอไดด์ 0.83 กรัม (4.93 มิลลิโมล) เทลงในขวดก้นกลมขนาด 500 มิลลิลิตรพร้อมใส่เศษกระเบื้อง 2-3 ชิ้น เติมอะซิโตไนไตร์ เกรดAR 250 มิลลิลิตร ลงในขวดก้นกลมทำการปั่นกวนและรีฟลักซ์ประมาณ 24 ชั่วโมง
3. ทดสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาโดยใช้เทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟีในระบบตัวทำละลายผสมของเฮกเซนและเอทิล อะซิเตตในอัตราส่วน 2 : 1
4. หลังจากที่เกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์แล้ว (ประมาณ 24 ชั่วโมง) นำไปกรองตะกอนด้วยการกรองสุญญากาศและล้างสารผลิตภัณฑ์ (**82**) ที่ต้องการออกจากตะกอนด้วยเอทิล อะซิเตต จำนวน 50 มิลลิลิตร 2 ครั้ง
5. นำสารละลายที่ได้จากการกรองไประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศจนได้สารที่มีลักษณะหนืดสีส้ม (crude)
6. สกัดล้างสารโดยใช้ตัวทำละลายผสมของน้ำและ DCM ในอัตราส่วน 2 : 1 ปริมาตร 100 มิลลิลิตร 2 ครั้ง ซึ่งสารผลิตภัณฑ์ (**82**) จะละลายอยู่ในชั้นอินทรีย์ทำการล้างด้วยน้ำ จำนวน 50 มิลลิลิตร 2 ครั้ง และเติมโซเดียมซัลเฟตแอนไฮดรัสเพื่อดูดน้ำ จากนั้นกรองแยกชั้นสารละลายอินทรีย์กับโซเดียมซัลเฟตแอนไฮดรัส
7. นำสารละลายอินทรีย์ที่ได้ไประเหยตัวทำละลายออกจะได้สารมีลักษณะหนืดสีน้ำตาลอ่อนและทดสอบการเกิดสารผลิตภัณฑ์ (**82**) ด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟี
8. นำสารหนืดสีน้ำตาลอ่อนไปทำให้บริสุทธิ์โดยแยกผลิตภัณฑ์ (**82**) ออกจากผลิตภัณฑ์ข้างเคียงโดยใช้เทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี ระบบตัวชะที่ใช้ คือ เฮกเซนและเอทิล อะซิเตต

ในอัตราส่วน 2 : 1 ได้สารผลิตภัณฑ์ (**82**) 10.21 กรัม (97 %) ที่มีค่า R_f เท่ากับ 0.39 (เฮกเซน : เอทิล อะซิเตต 1 : 1) ทำการตรวจสอบสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์

3.4.2 การเตรียมตัวเชื่อมโยง allyl-(4-hydroxy-1-phenoxy)-ethanoate (83)

[2, 10, 22]

แผนภาพที่ 22

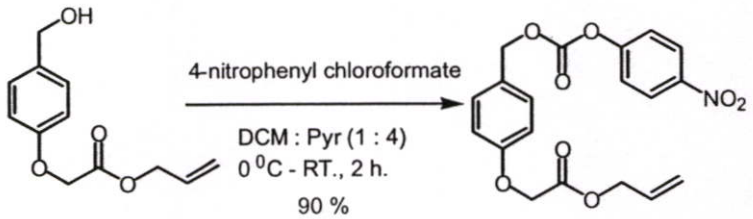


82 **83**

1. **ชั่งสารผลิตภัณฑ์ (82)** 10.21 กรัม (47.87 มิลลิโมล) ซึ่งได้จากขั้นตอน 3.4.1 มาทำปฏิกิริยารีดักชันในตัวทำละลายผสมของเตตะไฮโดรฟูแรนและน้ำในอัตราส่วน 1 : 1 ปริมาตร 20 มิลลิลิตร และเติม bromocresolegreen ซึ่งใช้เป็นอินดิเคเตอร์และเติมสารละลาย 10 % ของกรดไฮโดรคลอริกลงไป 20 หยด สังเกตดูสีสารละลายจะเปลี่ยนจากสีน้ำเงินเป็นสีเขียวอมเหลืองแสดงว่าสภาวะปฏิกิริยาเป็นกรดแล้วทำการเติมโซเดียมไซยาโนโบรโรไฮดรายส์ 3.61 กรัม (62.80 กรัม/โมล 57.44 มิลลิโมล) ทำการปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง
2. ทดสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาโดยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟีโดยใช้ระบบตัวทำละลายผสมของเฮกเซนและเอทิล อะซิเตตในอัตราส่วน 2 : 1 หลังจากที่เกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์ประมาณ 1 ชั่วโมง ทำการหยุดปฏิกิริยาโดยเติมน้ำ 20 มิลลิลิตร หลังจากนั้นทำการสกัดด้วยเอทิล อะซิเตต 30 มิลลิลิตร 2 ครั้ง นำชั้นเอทิล อะซิเตตไประเหยตัวทำละลาย จะได้สารหนืดสีเหลืองอ่อน
3. นำสารหนืดสีเหลืองอ่อนไปทำให้บริสุทธิ์โดยแยกผลิตภัณฑ์ (**83**) ออกจากผลิตภัณฑ์ข้างเคียงโดยใช้เทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีระบบตัวชะที่ใช้ คือ เฮกเซนและเอทิล อะซิเตตในอัตราส่วน 2 : 1 ได้สารผลิตภัณฑ์ (**83**) 10.09 กรัม (95%) มีค่าR_f เท่ากับ 0.38 (เฮกเซน : เอทิล อะซิเตต 2 : 1) ทำการตรวจสอบสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์

3.4.3 การเตรียมตัวเชื่อมโยง 4-nitrocabonyl carbonate (84) [2, 10, 22]

แผนภาพที่ 23



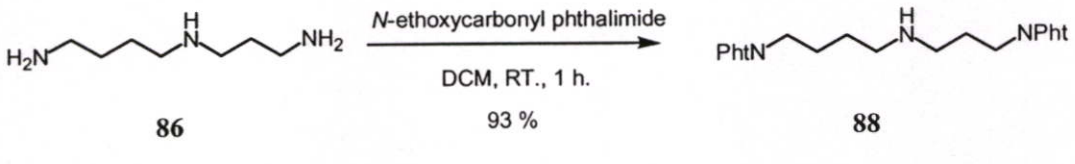
83 **84**

1. นำสาร (**83**) 3.42 กรัม (15.37 มิลลิโมล) ซึ่งได้จากขั้นตอน 3.4.2 ละลายในตัวทำละลายผสมของ DCM และพิริดีนในอัตราส่วน 1 : 4 จำนวน 40 มิลลิลิตร เติม 4-ไนโตรฟีนิลคลอโรฟอร์เมต 3.72 กรัม ทำการปั่นกวนที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 นาที และตั้งปฏิกิริยาให้ดำเนินต่อไปที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 2 ชั่วโมง
2. ทำการตรวจสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟีโดยใช้ระบบตัวทำละลายผสมของเฮกเซนและเอทิล อะซิเตตในอัตราส่วน 4 : 1 ซึ่งสังเกตได้ว่ามีจุดใหม่เกิดขึ้นสูงกว่าสารตั้งต้นแสดงว่าความเป็นขั้วลดลง
3. เมื่อปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ทำการหยุดปฏิกิริยาโดยเติมน้ำ 50 มิลลิลิตร และสกัดด้วยเอทิล อะซิเตตจำนวน 20 มิลลิลิตร 2 ครั้ง
4. นำชั้นเอทิล อะซิเตตมาเติมสารละลาย 10 % ของกรดไฮโดรคลอริก 100 มิลลิลิตร และนำชั้นเอทิล อะซิเตตมาล้างน้ำกลั่น 50 มิลลิลิตร จำนวน 4 ครั้ง
5. นำชั้นเอทิล อะซิเตตมาเติมโซเดียมซัลเฟตแอนไฮดรัสเพื่อกำจัดน้ำและจากนั้นกรองแยกชั้นสารละลายอินทรีย์กับโซเดียมซัลเฟตแอนไฮดรัส
6. นำชั้นเอทิล อะซิเตตไประเหยตัวทำละลายและเติม DCM ลงไป 20 มิลลิลิตร และทำให้แห้งจะได้ผลึกสีเหลือง ทำการแยกผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี ระบบตัวชะที่ใช้ คือ เฮกเซนและเอทิล อะซิเตตในอัตราส่วน 4 : 1 จะได้ผลิตภัณฑ์ (**84**) ที่เป็นผลึกสีเหลือง 4.91 กรัม (90%) มีค่า R_f เท่ากับ 0.31 (เฮกเซน : เอทิล อะซิเตต 4 : 1) ทำการตรวจสอบสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์ (แบ่งสารผลิตภัณฑ์ไปแยกด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีเพื่อต้องการพิสูจน์โครงสร้าง แต่ในการสังเคราะห์ขั้นตอนนี้ไม่ควรนำมาแยกผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีเพราะว่าสารผลิตภัณฑ์ไม่เสถียร ดังนั้นจึงนำผลิตภัณฑ์ที่ได้ไปทำปฏิกิริยาในขั้นต่อไปได้)

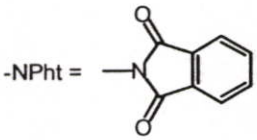
3.4.4 การเตรียมสารต้นแบบ N^1,N^8-bis (Pht)spermidine (88)

การใส่หมู่ป้องกันสารต้นแบบเพื่อป้องกันไม่ให้ตำแหน่ง 1^0 เอมีนทำปฏิกิริยากับสาร (84) ดังแผนภาพที่ 24 [2 , 10, 22]

แผนภาพที่ 24



86 **88**

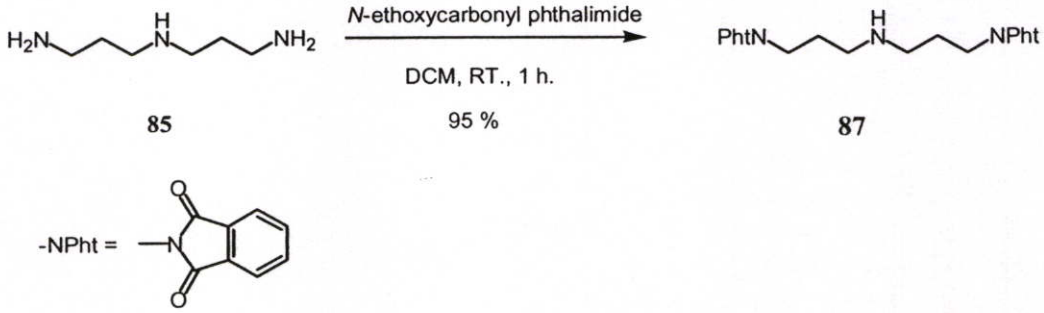


1. ชั่งสเปอร์มีดีน (86) 2.43 กรัม (16.78 มิลลิโมล) ละลายในตัวทำละลาย DCM 10 มิลลิลิตร เติม *N*-ethoxycarbonyl phthalimide 7.35 กรัม (33.56 มิลลิโมล) ทำการปั่นกวนที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 1 ชั่วโมง
2. ทำการตรวจสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทิลเลเยอร์โครมาโทกราฟีโดยใช้ระบบตัวทำละลายผสมของเอทิล อะซิเตตและเมทานอลในอัตราส่วน 4 : 1
3. เมื่อปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ทำการระเหยตัวทำละลายและเติม DCM 2 มิลลิลิตร เพื่อให้สารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน หลังจากนั้นทำการตกผลึกด้วยเมทานอลทำการแยกผลึกโดยกรองออกจากเมทานอลและทำให้ผลึกแห้งโดยการระเหยเมทานอลออกด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศหรือตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง จะได้ผลิตภัณฑ์สารประกอบ (88) เป็นตะกอนสีขาว 6.36 กรัม (93 %) มีค่า R_f เท่ากับ 0.33 (เอทิล อะซิเตต : เมทานอล 4 : 1) ทำการตรวจสอบสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วยเทคนิควิเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์ จะเห็นได้ว่าสารประกอบ (88) ที่ได้จากการตกผลึกมีความบริสุทธิ์สูง ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องแยกให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี

3.4.5 การเตรียมสารต้นแบบ N^1,N^7-bis(Pht)norspermidine (87)

การใส่หมู่ป้องกันสารต้นแบบเพื่อป้องกันไม่ให้ตำแหน่ง 1^0 เอมีนทำปฏิกิริยากับสาร (**84**) ดังแผนภาพที่ 25 [2, 10, 22]

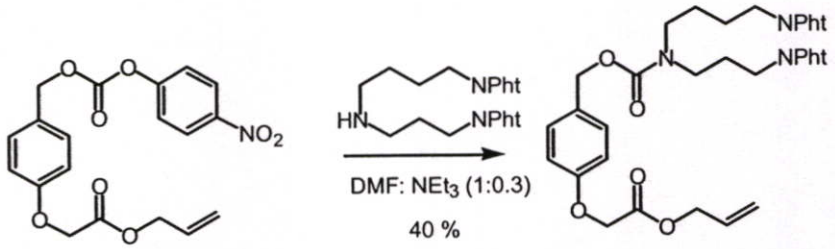
แผนภาพที่ 25



1. ชั่งนอร์สเปอร์มีดีน (**85**) 2.37 กรัม (18.09 มิลลิโมล) ละลายในตัวทำละลาย DCM 10 มิลลิลิตร เติม *N*-ethoxycarbonyl phthalimide 4.76 กรัม (21.71 มิลลิโมล) ทำการปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง
2. ทำการตรวจสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟีโดยใช้ระบบตัวทำละลายผสมของเอทิล อะซิเตตและเมทานอลในอัตราส่วน 4 : 1
3. เมื่อปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ระเหยตัวทำละลายและเติม DCM 2 มิลลิลิตร เพื่อให้สารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน หลังจากนั้นทำการตกผลึกด้วยเมทานอล แต่สารประกอบ (**87**) ไม่สามารถตกผลึกได้ จึงทำการแยกสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี ระบบตัวชะที่ใช้คือ เอทิล อะซิเตตและเมทานอลในอัตราส่วน 4 : 1 จะได้ผลิตภัณฑ์สารประกอบ (**87**) เป็นของแข็งสีขาว 5.68 กรัม (95%) มีค่า R_f เท่ากับ 0.44 (เอทิล อะซิเตต : เมทานอล 4 : 1) ทำการตรวจสอบสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์

3.4.6 การเตรียม N^1,N^8-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)-ethanoate spermidine (91) [2, 10, 22]

แผนภาพที่ 26

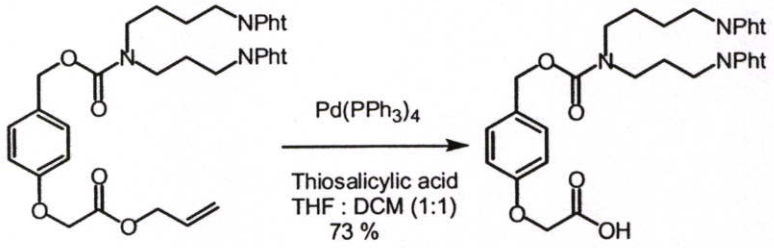


84 **91**

1. ชั่งสารประกอบไดพาทาลิไมด์สเปอร์มิดีน (**88**) 0.51 กรัม ซึ่งได้จากขั้นตอน 3.4.4 ละลายในตัวทำละลาย DMF 10 มิลลิลิตร เติมไตรเอทิลลามีน 3 มิลลิลิตร และชั่งสารประกอบ (**84**) 0.40 กรัม (1.32 มิลลิโมล) ซึ่งได้จากขั้นตอน 3.4.3 ละลายใน DMF 5 มิลลิลิตร และหยดลงไปในปฏิกิริยาอย่างช้า ๆ ประมาณ 30 นาที หลังจากนั้นทำการปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง 30 นาที
2. เมื่อครบ 2 ชั่งโมง 30 นาที ทำการตรวจสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทรกราฟี ระบบตัวทำละลายผสมของเฮกเซนและเอทิล อะซิเตตในอัตราส่วน 4 : 1
3. เมื่อปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์เติมเอทิล อะซิเตต 100 มิลลิลิตร และทำการสกัดล้างด้วยน้ำกลั่น 50 มิลลิลิตร จำนวน 4 ครั้ง และสารละลาย 10 % ของกรดไฮโดรคลอริก 20 มิลลิลิตร จำนวน 2 ครั้ง
4. นำชั้นสารอินทรีย์มาเติมโซเดียมซัลเฟตแอนไฮดรัสเพื่อกำจัดน้ำและและจากนั้นกรองแยกชั้นสารละลายอินทรีย์กับโซเดียมซัลเฟตแอนไฮดรัส
5. นำสารละลายอินทรีย์มาระเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศและทำการแยกสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี ระบบตัวชะที่ใช้ คือ เฮกเซนและเอทิล อะซิเตต ในอัตราส่วน 2 : 1 จะได้ผลิตภัณฑ์ (**91**) ที่เป็นตะกอนสีเหลือง 0.27 กรัม (40%) มีค่า R_f เท่ากับ 0.38 (เฮกเซน : เอทิล อะซิเตต 4 : 1) ทำการตรวจสอบสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์

3.4.7 การเตรียมสารประกอบ N^1,N^8-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)-ethanoic acid spermidine (94) [2, 10, 22]

แผนภาพที่ 27

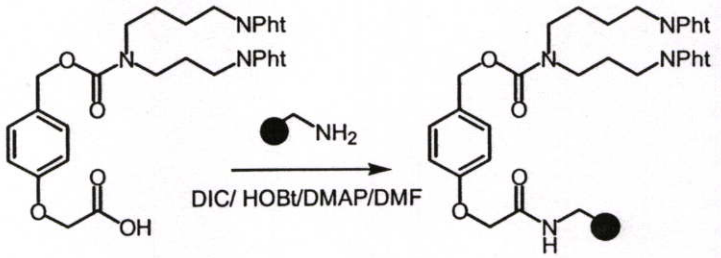


91 **94**

1. ชั่งสารประกอบ (**91**) 0.83 กรัม (1.28 มิลลิโมล) ซึ่งได้จากขั้นตอน 3.4.6 ละลายในตัวทำละลายผสม DCM และเตตระไฮโดรฟูแรนในอัตราส่วน 1 : 1 จำนวน 10 มิลลิลิตร เติม Palladium tetrakistriphenylphosphine ($Pd(PPh_3)_4$ 85.60 มิลลิกรัม (0.13 มิลลิโมล) หลังจากนั้นเติมกรดไทโอซาลิไซลิก 197.12 มิลลิกรัม (2.56 มิลลิโมล) ทำการปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ภายใต้สภาวะไนโตรเจนเพื่อป้องกัน $Pd(PPh_3)_4$ สัมผัสกับออกซิเจน
2. ทำการตรวจสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟีระบบตัวทำละลายผสมของเอทิล อะซิเตตและเมทานอลในอัตราส่วน 2 : 1
3. เมื่อปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ทำการระเหยตัวทำละลาย หลังจากนั้นทำการแยกผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี และผลิตภัณฑ์จะถูกชะออกที่ 10 % ของเมทานอลกับเอทิลอะซิเตต จะได้ผลิตภัณฑ์ (**94**) ที่มีลักษณะหนืดสีเหลืองอ่อน 0.57 กรัม (73%) มีค่า R_f เท่ากับ 0.39 (เอทิล อะซิเตต : เมทานอล 2 : 1) ทำการตรวจสอบสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์

3.4.8 การเตรียมสารประกอบ (94a) [2, 10, 22]

แผนภาพที่ 28



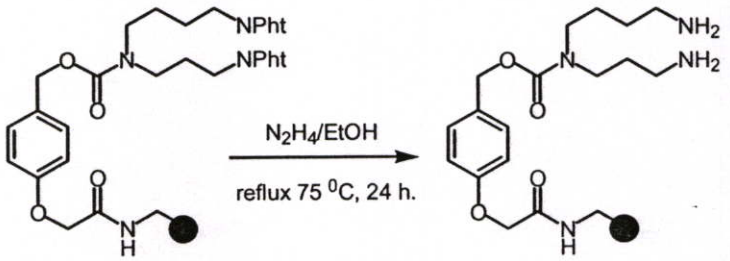
94 **94a**

1. นำอะมิโนเมทิล เรซิน (% loading 1.1 มิลลิโมล/กรัม) (**33**) มา 200 มิลลิกรัม (0.22 มิลลิโมล) ใส่ใน column cap ขนาด 5 มิลลิลิตร แช่อะมิโนเมทิล เรซินใน DCM 3 มิลลิลิตร เป็นเวลา 30 นาที
2. หลังจากนั้นทำการดูด DCM ออกจาก column cap ด้วยเครื่องดูดสุญญากาศ
3. ชั่งสารประกอบ (**94**) 264.4 มิลลิกรัม (0.44 มิลลิโมล) ซึ่งได้มาจากขั้นตอน 3.4.7 ละลายใน DMF 1 มิลลิลิตร เติม DIC 55.53 มิลลิกรัม ลงไปทำการปั่นกวน 5 นาที เติม HOBt 59.45 มิลลิกรัม สารละลายจะขุ่น และหลังจากนั้นเติม DMAP 53.76 มิลลิกรัม ละลายในตัวทำละลายผสมของ DMF และDCM ในอัตราส่วน 3 : 1 2 มิลลิลิตร (ควรใช้ตัวทำละลายให้มีปริมาตรน้อยที่สุด)
4. เทสารละลายในข้อ 3 ลงไปใน column cap ในข้อ 2 ทำการปิด column cap ให้สนิทแล้วทำการเขย่าเป็นเวลา 24 ชั่วโมง
5. เมื่อครบ 24 ชั่วโมง นำ column cap ในข้อ 4 มาดูดสารละลายออกด้วยเครื่องดูดสุญญากาศ
6. เมื่อดูดสารละลายออกหมด ทำการล้าง column cap ด้วยตัวทำละลาย DCM 5 มิลลิลิตร จำนวน 3 ครั้ง กับเมทานอล 5 มิลลิลิตร จำนวน 3 ครั้ง แต่ละครั้งแช่นาน 10 นาที ล้างสลับกัน ทำให้เรซินแห้งโดยใช้เครื่องดูดสุญญากาศดูดตัวทำละลายออกให้หมด แล้วนำมาทดสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วย Reagent A และ Reagent B
7. ขั้นตอนการทดสอบทำได้โดยชั่งสารประกอบ (**94a**) และอะมิโนเมทิลเรซิน (**33**)ที่แห้งมา 5 มิลลิกรัม ใส่ในหลอดทดลองขนาด 5 มิลลิลิตร ชนิดละ 1 หลอด โดยให้เป็นหลอด ก. และหลอด ข. ตามลำดับ แล้วทำการหยด Reagent A 6 หยด และ Reagent B 3 หยด ลงในหลอดทดลองทั้ง 2 หลอด และนำหลอดทดลองทั้ง 2 หลอดมาให้ความร้อนบนแผ่นให้ความร้อนจน

สารละลายเกิดการเปลี่ยนสี หลอด ข. จะให้สีม่วงเพราะว่าในหลอดนี้จะมีอะมิโนเมทิล เรซินที่มีหมู่ 1^0 เอมีนอยู่ที่สามารถเกิดปฏิกิริยากับ Reagent A และ Reagent Bได้โดยจะใช้เป็นหลอดเปรียบเทียบ ถ้าหลอด ก. ไม่ให้สีม่วงแสดงว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ได้สารประกอบ (**94a**) เป็นผลิตภัณฑ์

3.4.9 การเตรียมสารประกอบ (97) [2, 10, 22]

แผนภาพที่ 29



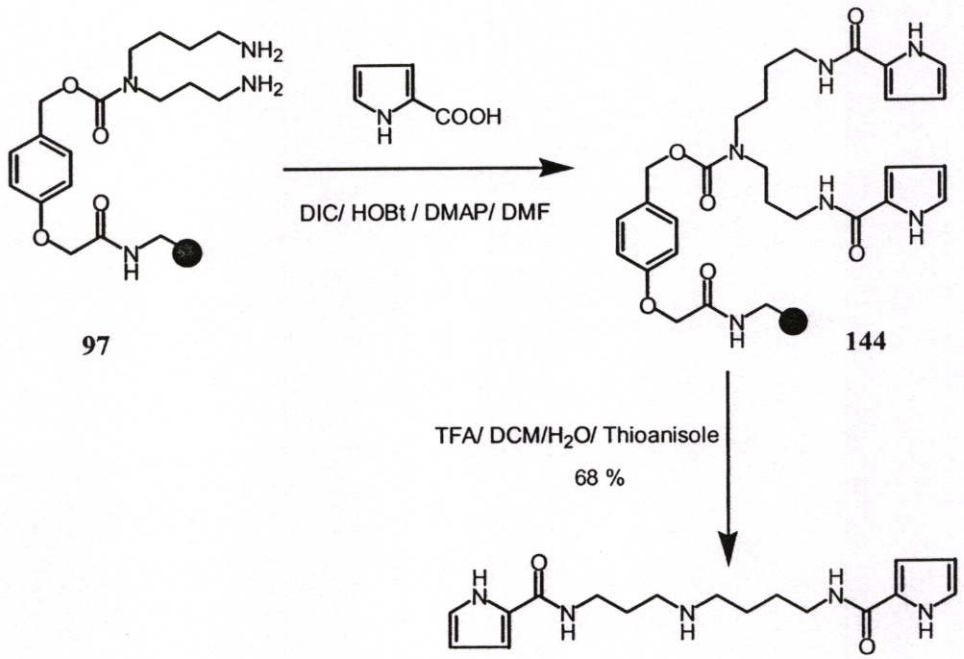
94a **97**

1. ชั่งสารประกอบ (**94a**) 200.0 มิลลิกรัม (0.22 มิลลิโมล) ซึ่งได้จากขั้นตอน 3.4.8 เทลงในขวดก้นกลมขนาด 100 มิลลิลิตร เติมไฮดราซีน 12.85 มิลลิกรัม (0.44 มิลลิโมล) และเติมเอทานอล 50 มิลลิลิตร ทำการรีฟลักซ์นาน 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส
2. เมื่อครบ 24 ชั่วโมง นำของผสมมากรองด้วยเครื่องดูดสุญญากาศ ล้างด้วย เอทานอล ตามด้วย เอทานอล : น้ำ (1 : 1) และเมทานอล จำนวน 50 มิลลิลิตร ตามลำดับ แล้วทำให้แห้งโดยให้เครื่องดูดสุญญากาศดูดตัวทำละลายออกให้หมด นำไปทดสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วย Reagent A และReagent B
3. ขั้นตอนการทดสอบทำได้โดยชั่งสารประกอบ (**94a**) และสารประกอบ (**97**) ที่แห้งมา 5 มิลลิกรัม ใส่ในหลอดทดลองขนาด 5 มิลลิลิตร ชนิดละ 1 หลอด โดยให้เป็น หลอด ก . และ หลอด ข. ตามลำดับ แล้วทำการหยด Reagent A 6 หยด และ Reagent B 3 หยด ลงในหลอดทดลองทั้ง 2 หลอด
4. นำหลอดทดลองทั้ง 2 หลอดมาให้ความร้อนบนแผ่นให้ความร้อนจนสารละลายเกิดการเปลี่ยนสี หลอด ก. จะไม่ให้สีม่วงซึ่งใช้เป็นหลอดเปรียบเทียบ ถ้าหลอด ข. ให้สีม่วงแสดงว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ได้สารประกอบ (**97**) ที่เป็นสารต้นแบบซึ่งจะใช้ในการสังเคราะห์สาร Pseudoceratidine(**1**) และอนุพันธ์ของ Pseudoceratidine (**16**) ในขั้นตอนต่อไป

3.4.10 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^8-di(2-pyrrolyl)amide spermidine (16)

[1, 8, 12] โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง

แผนภาพที่ 30



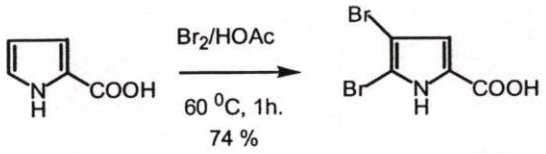
1. ชั่งสารประกอบ (97) 100.0 มิลลิกรัม (0.11 มิลลิโมล) ซึ่งได้จากขั้นตอน 3.4.9 เทใส่ลงใน column cap ขนาด 5 มิลลิลิตร แช่ในตัวทำละลาย DCM 3 มิลลิลิตร เป็นเวลา 30 นาที หลังจากนั้นดูด DCM ออกโดยเครื่องดูดสุญญากาศ
2. ชั่งสารประกอบ (14) 48.88 มิลลิกรัม (0.44 มิลลิโมล) ละลายในDMF จำนวน 1 มิลลิลิตร เติม DIC 55.53 มิลลิกรัม ลงไปทำการปั่นกวน 5 นาที เติม HOBt 59.45 มิลลิกรัม สารละลายจะขุ่น และหลังจากนั้นเติม DMAP 53.76 มิลลิกรัม ละลายในตัวทำละลายผสมของ DMF และ DCM ในอัตราส่วน 3 : 1 ประมาณ 2 มิลลิลิตร (ควรใช้ตัวทำละลายให้มีปริมาตรน้อยที่สุด)
3. เทสารละลายในข้อ 2 ลงใน column cap ข้อ 1 ปิด column cap ให้สนิททำการเขย่าด้วยเครื่องเขย่าเป็นเวลา 24 ชั่วโมง
4. เมื่อครบ 24 ชั่วโมง นำปฏิกิริยามากรองด้วยเครื่องดูดสุญญากาศโดยใช้ DCM 5 มิลลิลิตร จำนวน 3 ครั้ง และเมทานอลจำนวน 5 มิลลิลิตร จำนวน 3 ครั้ง แต่ละครั้งแช่นาน 10 นาที ล้างสลับกันดูดตัวทำละลายออกให้หมดและทำให้แห้งด้วยเครื่องดูดสุญญากาศ จากนั้นทดสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาโดยการชั่งสารประกอบ (97) และ สารประกอบ (144) ที่

แห้งมา 5 มิลลิกรัม ใส่ในหลอดทดลองขนาด 5 มิลลิลิตร ชนิดละ 1 หลอด โดยให้เป็นหลอด ก. และหลอด ข. ตามลำดับ แล้วทำการหยด Reagent A 6 หยด และ Reagent B 3 หยด ลงในหลอดทดลองทั้ง 2 หลอด

5. นำหลอดทดลองทั้ง 2 หลอดมาให้ความร้อนบนแผ่นให้ความร้อนจนสารละลายเกิดการเปลี่ยนสี หลอด ก. จะให้สีม่วงซึ่งใช้เป็นหลอดเปรียบเทียบ ถ้าหลอด ข. ไม่ให้สีม่วงแสดงว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ได้สารประกอบ (**144**)
6. นำสารประกอบ (**144**) ที่อยู่ใน column cap มาแช่ DCM 30 นาที หลังจากนั้นทำการกรอง DCM ออกด้วยเครื่องดูดสุญญากาศ
7. เติมสารละลายผสมของ TFA : DCM : น้ำ : Thioanisole ในอัตราส่วน 95 : 5 : 1 : 1 จำนวน 2 มิลลิลิตรลงไปใน column cap ข้อ 6 ทำการปิด column cap ให้สนิทและทำการเขย่า 2 ชั่วโมง
8. เมื่อครบ 2 ชั่วโมง นำปฏิกิริยามากรองด้วยเครื่องดูดสุญญากาศโดยใช้ DCM มิลลิลิตร จำนวน 3 ครั้ง และเมทานอล 5 มิลลิลิตร จำนวน 3 ครั้ง
9. นำสารละลายที่ล้างออกมาไประเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศ จะได้สารประกอบ (**16**) ที่มีสีน้ำตาลเข้ม 24.76 มิลลิกรัม (53%) ทำการตรวจยืนยันผลด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์

3.4.11 การเตรียมกรด 4, 5-dibromopyrrole-2-carboxylic acid (15)

แผนภาพที่ 31

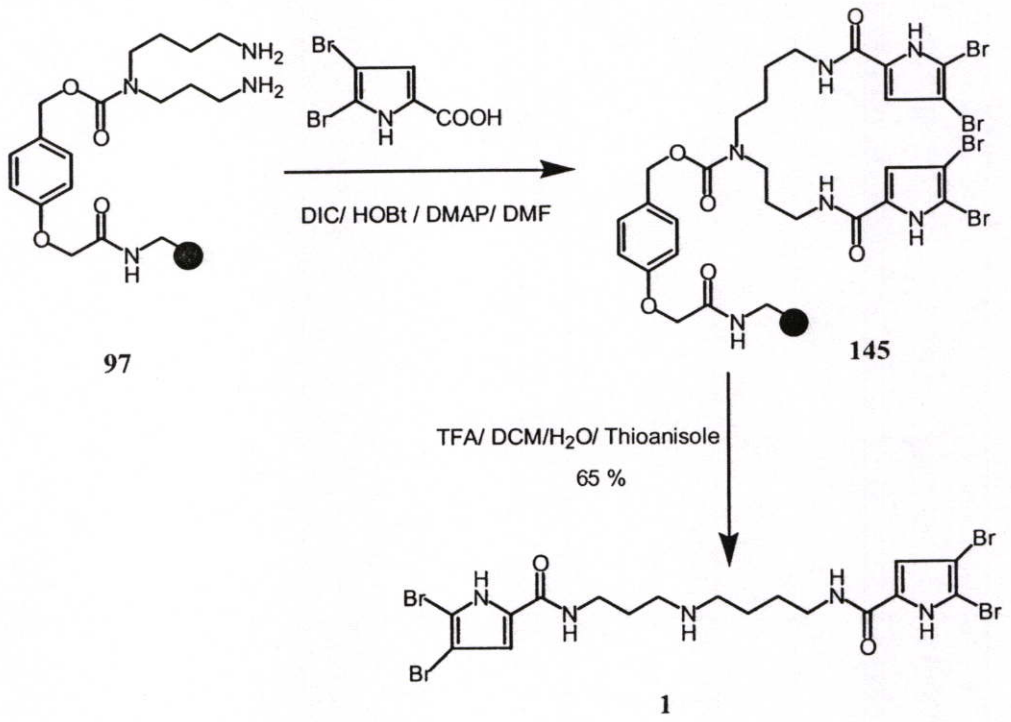


14 **15**

1. ชั่งกรดไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิค (**14**) 0.51 กรัม (4.60 มิลลิโมล) ละลายในกรดอะซิติก 25 มิลลิลิตร
2. ชั่งโบรมีน 1.47 กรัม (9.22 มิลลิโมล) ละลายในกรดอะซิติก 6.2 มิลลิลิตร และหยดโบรมีนที่ละลายในกรดอะซิติกลงไปในสารละลายปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง หลังจากนั้นทำการปั่นกวนที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง
3. เมื่อครบ 1 ชั่วโมงทำการตรวจสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟีระบบตัวทำละลายผสมของเฮกเซนและเอทิล อะซิเตต ในอัตราส่วน 2 : 1
4. เมื่อปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์นำปฏิกิริยาตั้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้องแล้วทำการฟอกสีโบรมีนโดยใช้ผงถ่านหลังจากนั้นทำการกรองผ่านซีไลท์ ทำการระเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศและสุดท้ายทำการตกผลึกผลิตภัณฑ์ด้วยน้ำและเอทานอลในอัตราส่วน 1 : 1 จะได้ผลึกสีส้มของสารประกอบ (**15**) 0.91 มิลลิกรัม (74 %) มีค่า R_f เท่ากับ 0.37 (เฮกเซน : เอทิล อะซิเตต 2 : 1) ทำการตรวจสอบสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์

3.4.12 การสังเคราะห์ Pseudoceratidine (1) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง [2, 8, 10, 12, 22]

แผนภาพที่ 32



97 **145** **1**

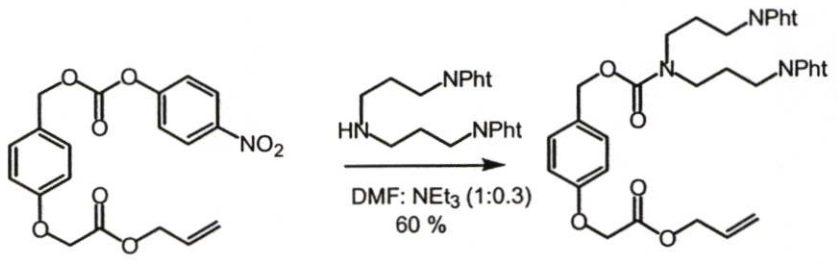
1. ชั่งสารประกอบ (**97**) 100.0 มิลลิกรัม (0.11 มิลลิโมล) ซึ่งได้จากขั้นตอน 3.4.9 เทใส่ลงใน column cap ขนาด 5 มิลลิลิตร แช่ในตัวทำละลาย DCM 3 มิลลิลิตร เป็นเวลา 30 นาที หลังจากนั้นดูด DCM ออกโดยเครื่องดูดสุญญากาศ
2. ชั่งสารประกอบ (**15**) 118.3 มิลลิกรัม (0.44 มิลลิโมล) ซึ่งได้จากขั้นตอน 3.4.11 ละลายใน DMF จำนวน 1 มิลลิลิตร เติม DIC 55.5 มิลลิกรัม ลงไปทำการปั่นกวน 5 นาที เติม HOBt 59.4 มิลลิกรัม สารละลายจะขุ่น และหลังจากนั้นเติม DMAP 53.7 มิลลิกรัม ละลายในตัวทำละลายผสมของ DMF และ DCM ในอัตราส่วน 3 : 1 ประมาณ 2 มิลลิลิตร (ควรใช้สารละลายให้มีปริมาตรน้อยที่สุด)
3. เทสารละลายในข้อ 2 ลงใน column cap ข้อ 1 ปิด column cap ให้สนิททำการเขย่าด้วยเครื่องเขย่าเป็นเวลา 24 ชั่วโมง
4. เมื่อครบ 24 ชั่วโมง นำปฏิกิริยามากรองด้วยเครื่องดูดสุญญากาศโดยใช้ DCM 5 มิลลิลิตร จำนวน 3 ครั้ง และ เมทานอล 5 มิลลิลิตร จำนวน 3 ครั้ง แต่ละครั้งแช่นาน 10 นาที ล้างสลับกัน ดูดตัวทำละลายออกให้หมดและทำให้แห้งด้วยเครื่องดูดสุญญากาศ จากนั้นทดสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาโดยการชั่งสารประกอบ (**97**) และสารประกอบ (**145**) ที่แห้งมา 5 มิลลิกรัม

ใส่ในหลอดทดลองขนาด 5 มิลลิลิตร ชนิดละ 1 หลอด โดยให้เป็นหลอด ก. และหลอด ข. ตามลำดับ แล้วทำการหยด Reagent A 6 หยด และ Reagent B 3 หยด ลงในหลอดทดลองทั้ง 2 หลอด

5. นำหลอดทดลองทั้ง 2 หลอดมาให้ความร้อนบนแผ่นให้ความร้อนจนสารละลายเกิดการเปลี่ยนสี หลอด ก. จะให้สีม่วงซึ่งใช้เป็นหลอดเปรียบเทียบ ถ้าหลอด ข. ไม่ให้สีม่วงแสดงว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ได้สารประกอบ (**145**)
6. นำสารประกอบ (**145**) ที่อยู่ใน column cap มาแช่ DCM 30 นาที หลังจากนั้นทำการกรอง DCM ออกด้วยเครื่องดูดสุญญากาศ
7. เติมสารละลายผสมของ TFA : DCM : น้ำ : Thioanisole ในอัตราส่วน 95 : 5 : 1 : 1 จำนวน 2 มิลลิลิตรลงไปใน column cap ข้อ 6 ทำการปิด column cap ให้สนิทและทำการเขย่า 2 ชั่วโมง
8. เมื่อครบ 2 ชั่วโมง นำปฏิกิริยามากรองด้วยเครื่องดูดสุญญากาศโดยใช้ DCM 5 มิลลิลิตร จำนวน 3 ครั้ง และเมทานอล 5 มิลลิลิตร จำนวน 5 ครั้ง
9. นำสารละลายที่ล้างออกมาไประเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศ จะได้สารประกอบ (**1**) ที่มีสีน้ำตาลเข้ม 34.79 มิลลิกรัม (65%) ทำการตรวจยืนยันผลด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์

3.4.13 การเตรียม N^1,N^7-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)-ethanoate norspermidine (90) [2, 10, 22]

แผนภาพที่ 33

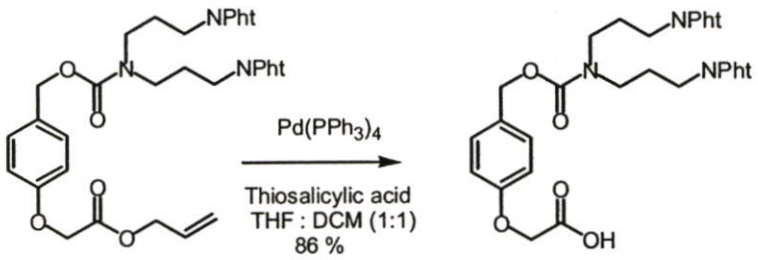


84 **90**

1. ชั่งสารประกอบไดพาทาลิไมด์นอร์สเปอร์มีดีน (**87**) 0.51 กรัม (1.30 มิลลิโมล) ละลายในตัวทำละลาย DMF 10 มิลลิลิตร เติมไตรเอทิลลามีน 3 มิลลิลิตร หลังจากนั้นชั่งสารประกอบ (**84**) 0.23 กรัม (0.59 มิลลิโมล) ซึ่งได้จากขั้นตอน 3.4.3 ละลายใน DMF 5 มิลลิลิตร และหยดลงไปในปฏิกิริยาอย่างช้า ๆ ประมาณ 30 นาที แล้วทำการปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง 30 นาที
2. เมื่อครบ 2 ชั่งโมง 30 นาที ทำการตรวจสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟี ระบบตัวทำละลายผสมของเฮกเซนและเอทิล อะซิเตตในอัตราส่วน 2 : 1
3. เมื่อปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์เติมเอทิล อะซิเตต 100 มิลลิลิตร และทำการสกัดด้วยน้ำกลั่น 50 มิลลิลิตร จำนวน 4 ครั้ง และสารละลาย 10 % ของกรดไฮโดรคลอริก 20 มิลลิลิตร จำนวน 2 ครั้ง
4. นำชั้นสารอินทรีย์มาเติมโซเดียมซัลเฟตแอนไฮดรัสเพื่อกำจัดน้ำและจากนั้นกรองแยกชั้นสารละลายอินทรีย์กับโซเดียมซัลเฟตแอนไฮดรัส
5. นำชั้นสารละลายอินทรีย์มาระเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศและทำการแยกสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี ระบบตัวชะที่ใช้ คือ เฮกเซนและเอทิล อะซิเตตในอัตราส่วน 2 : 1 จะได้ผลิตภัณฑ์ (**90**) ที่มีลักษณะหนืดสีน้ำตาลอ่อน 227.3 มิลลิกรัม (60 %) มีค่า R_f เท่ากับ 0.33 (เฮกเซน : เอทิล อะซิเตต 2 : 1) ทำการตรวจสอบสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์

3.4.14 การเตรียม N^1,N^7-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)-ethanoic acid norspermidine (93) [2, 10, 22]

แผนภาพที่ 34

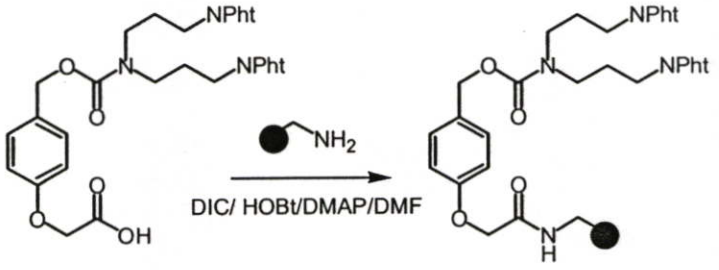


90 **93**

1. ชั่งสารประกอบ (**90**) 230.3 มิลลิกรัม (0.36 มิลลิโมล) ซึ่งได้จากขั้นตอน 3.4.13 ละลายในตัวทำละลายผสมของ DCM และเตตระไฮโดรฟูแรนในอัตราส่วน 1 : 1 จำนวน 10 มิลลิลิตร เติม Palladium tetrakistriphenylphosphine ($Pd(PPh_3)_4$) 85.6 มิลลิกรัม (0.04 มิลลิโมล) และหลังจากนั้นเติมกรดไทโอซาลิไซลิก 113.0 มิลลิกรัม (0.72 มิลลิโมล) ทำการปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ภายใต้สภาวะไนโตรเจนเพื่อป้องกัน $Pd(PPh_3)_4$ สัมผัสกับออกซิเจน
2. ทำการตรวจสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟี ระบบตัวทำละลายผสมของเอทิล อะซิเตตและเมทานอลในอัตราส่วน 2 : 1
3. เมื่อปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ทำการระเหยตัวทำละลาย หลังจากนั้นทำการแยกผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี และผลิตภัณฑ์จะถูกชะออกที่ 10 % ของเมทานอลกับเอทิลอะซิเตต จะได้ผลิตภัณฑ์ (**93**) ที่มีลักษณะหนืดสีเหลืองอ่อน 186.8 กรัม (86%) มีค่า R_f เท่ากับ 0.25 (เอทิล อะซิเตต : เมทานอล 2 : 1) ทำการตรวจสอบสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์

3.4.15 การเตรียมสารประกอบ (93a) [2, 10, 22]

แผนภาพที่ 35



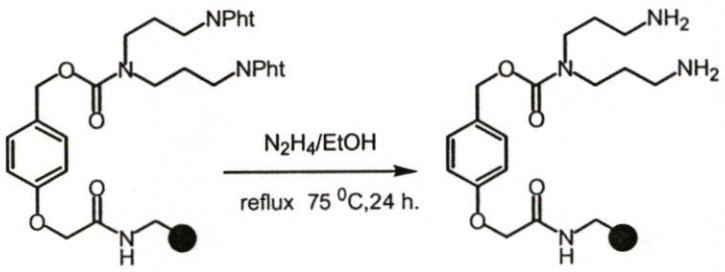
93 **93a**

1. นำอะมิโนเมทิลเรซิน (% loading 1.1 มิลลิโมล/กรัม) (**33**) มา 200.0 มิลลิกรัม (0.22 มิลลิโมล) ใส่ใน column cap ขนาด 5 มิลลิลิตร แช่อะมิโนเมทิลเรซินใน DCM 3 มิลลิลิตร เป็นเวลา 30 นาที
2. หลังจากนั้นทำการดูด DCM ออกจาก column cap ให้หมดด้วยเครื่องดูดสุญญากาศ
3. ชั่งสารประกอบ (**93**) 263.1 มิลลิกรัม (0.44 มิลลิโมล) ซึ่งได้จากขั้นตอน 3.4.14 ละลายใน DMF 1 มิลลิลิตร เติม DIC 55.5 มิลลิกรัม ลงไปทำการปั่นกวน 5 นาที เติม HOBt 59.4 มิลลิกรัม สารละลายจะขุ่น และหลังจากนั้นเติม DMAP 53.7 มิลลิกรัม ละลายในตัวทำละลายผสมของ DMF และ DCM ในอัตราส่วน 3 : 1 2 มิลลิลิตร (ควรใช้ตัวทำละลายให้มีปริมาณน้อยที่สุด)
4. เทสารละลายในข้อ 3 ลงไปใน column cap ในข้อ 2 ทำการปิด column cap ให้สนิทแล้วทำการเขย่าเป็นเวลา 24 ชั่วโมง
5. เมื่อครบ 24 ชั่วโมง นำ column cap ในข้อ 4 มาดูดสารละลายออกด้วยเครื่องดูดสุญญากาศ
6. เมื่อดูดสารละลายออกหมด ทำการล้าง column cap ด้วยตัวทำละลาย DCM 5 มิลลิลิตร จำนวน 3 ครั้ง และเมทานอล 5 มิลลิลิตร จำนวน 3 ครั้ง แต่ละครั้งแช่นาน 10 นาที ล้างสลับกัน ทำให้เรซินแห้งโดยใช้เครื่องดูดสุญญากาศดูดตัวทำละลายออกให้หมด แล้วนำมาทดสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วย Reagent A และ Reagent B
7. ขั้นตอนการทดสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาทำได้โดยชั่งอะมิโนเมทิลเรซิน (**33**) และสารประกอบ (**93a**) ที่แห้งมา 5 มิลลิกรัม ใส่ในหลอดทดลองขนาด 5 มิลลิลิตร ชนิดละ 1 หลอด โดยให้เป็นหลอด ก. และหลอด ข. ตามลำดับ แล้วทำการหยด Reagent A 6 หยด และ Reagent B 3 หยด ลงในหลอดทดลองทั้ง 2 หลอด และนำหลอดทดลองทั้ง 2 หลอดมาให้ความร้อนบนแผ่นให้ความร้อนจนสารละลายเกิดการเปลี่ยนสี หลอด ก. จะให้สีม่วงเพราะว่าใน

หลอดนี้จะมีอะมิโนเมทิล เรซินที่มีหมู่ 1^0 เอมีนอยู่ที่สามารถเกิดปฏิกิริยากับ Reagent A และ Reagent Bได้ โดยจะใช้เป็นหลอดเปรียบเทียบ ถ้าหลอด ข. ไม่ให้สีม่วงแสดงว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ได้สารประกอบ (**93a**) เป็นผลิตภัณฑ์

3.4.16 การเตรียมสารประกอบ (96) [2, 10, 22]

แผนภาพที่ 36

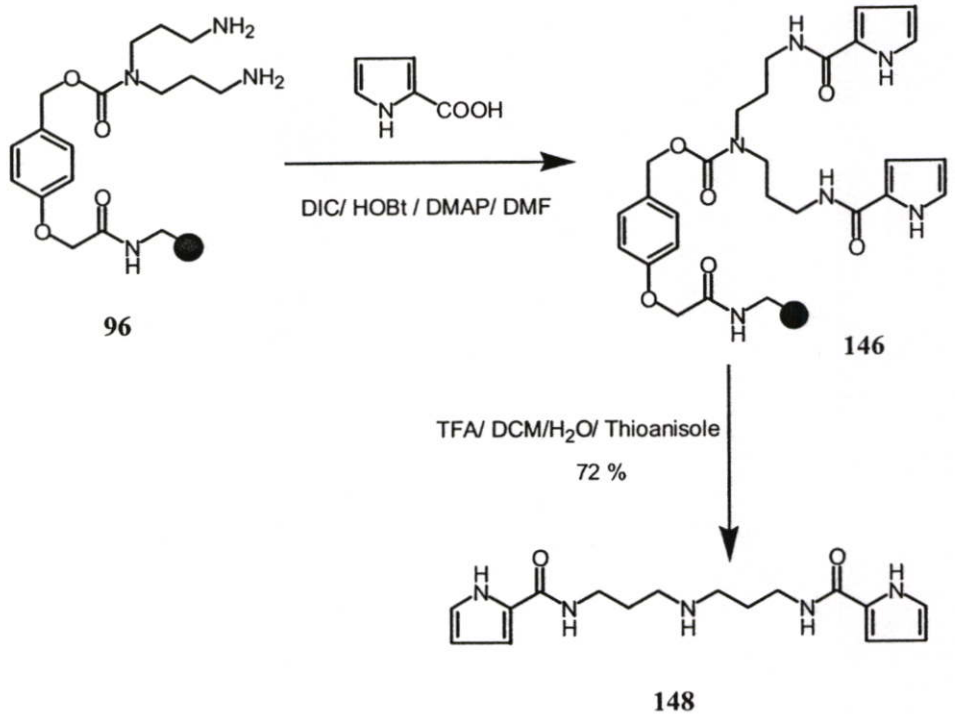


93a **96**

1. ชั่งสารประกอบ (**93a**) 200.0 มิลลิกรัม (0.22 มิลลิโมล) ซึ่งได้จากขั้นตอน 3.4.15 เทลงในขวดก้นกลมขนาด 100 มิลลิลิตร เติมไฮดราซีน 12.85 มิลลิกรัม (0.44 มิลลิโมล) และเติมเอทานอล 50 มิลลิลิตร ทำการรีฟลักซ์นาน 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส
2. เมื่อครบ 24 ชั่วโมง นำของผสมมากรองด้วยเครื่องดูดสุญญากาศ ล้างด้วยเอทานอล ตามด้วยเอทานอล : น้ำ (1 : 1) และเมทานอล จำนวน 50 มิลลิลิตร ตามลำดับ แล้วทำให้แห้งโดยให้เครื่องดูดสุญญากาศดูดตัวทำละลายออกให้หมด นำไปทดสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วย Reagent A และReagent B
3. ขั้นตอนการทดสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาทำได้โดยชั่งสารประกอบ (**93a**) และสารประกอบ (**96**) ที่แห้งมา 5 มิลลิกรัม ใส่ในหลอดทดลองขนาด 5 มิลลิลิตร ชนิดละ 1 หลอด โดยให้เป็นหลอด ก. และหลอด ข. ตามลำดับ แล้วทำการหยด Reagent A 6 หยด และ Reagent B 3 หยด ลงในหลอดทดลองทั้ง 2 หลอด
4. นำหลอดทดลองทั้ง 2 หลอดมาให้ความร้อนบนแผ่นให้ความร้อนจนสารละลายเกิดการเปลี่ยนสี หลอด ก. จะไม่ให้สีม่วงซึ่งใช้เป็นหลอดเปรียบเทียบ ถ้าหลอด ข. ให้สีม่วงแสดงว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ได้สารประกอบ (**96**) ที่เป็นสารต้นแบบซึ่งจะใช้ในการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ Pseudoceratidine ในขั้นตอนต่อไป

3.4.17 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1, N^7- di(2-pyrrolyl)amide norspermidine(148) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง [2, 8, 10, 12, 22]

แผนภาพที่ 37



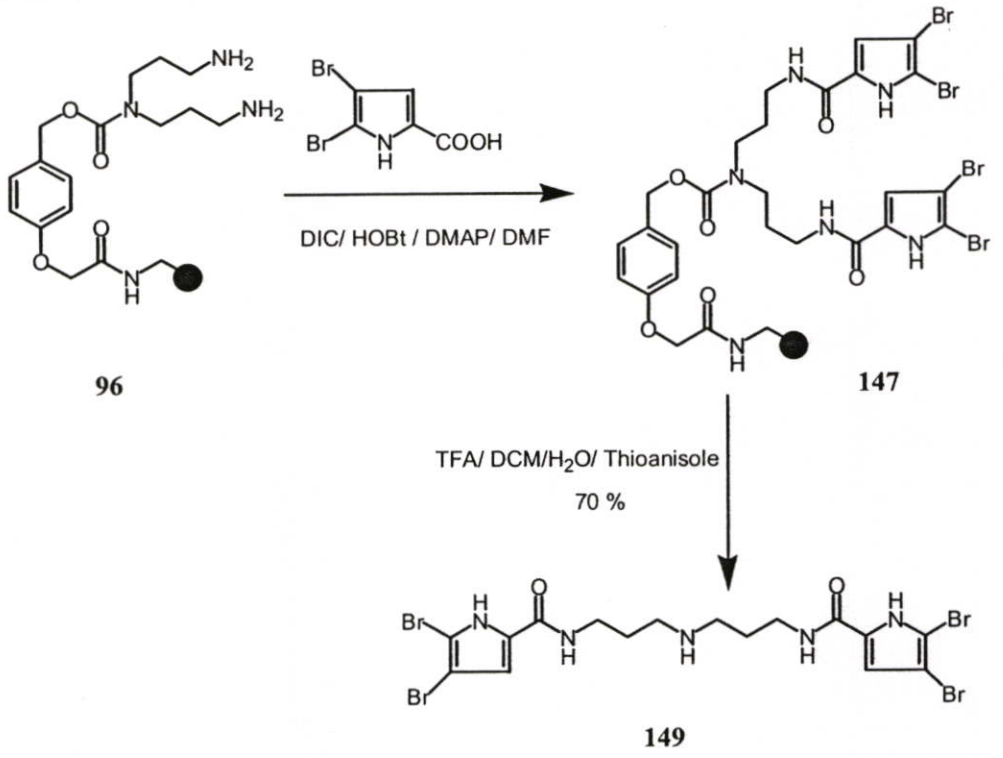
96 **146** **148**

1. ชั่งสารประกอบ (**96**) 100.0 มิลลิกรัม (0.11 มิลลิโมล) ซึ่งได้จากขั้นตอน 3.4.16 เทใส่ลงใน column cap ขนาด 5 มิลลิลิตร แช่ในตัวทำละลาย DCM 3 มิลลิลิตร เป็นเวลา 30 นาที หลังจากนั้นดูด DCM ออกโดยเครื่องดูดสุญญากาศ
2. ชั่งสารประกอบ (**14**) 48.8 มิลลิกรัม (0.44 มิลลิโมล) ละลายในDMF จำนวน 1 มิลลิลิตร เติม DIC 55.5 มิลลิกรัม ลงไปทำการปั่นกวน 5 นาที เติม HOBt 59.4 มิลลิกรัม สารละลายจะขุ่น และหลังจากนั้นเติม DMAP 53.7 มิลลิกรัม ละลายในตัวทำละลายผสมของ DMF และDCM ในอัตราส่วน 3 : 1 ประมาณ 2 มิลลิลิตร (ควรใช้ตัวทำละลายให้มีปริมาตรน้อยที่สุด)
3. เทสารละลายในข้อ 2 ลง column cap ใน ข้อ 1 ปิด column cap ให้สนิท ทำการเขย่าด้วยเครื่องเขย่าเป็นเวลา 24 ชั่วโมง
4. เมื่อครบ 24 ชั่วโมง นำปฏิกิริยามากรองด้วยเครื่องดูดสุญญากาศโดยใช้ DCM 5 มิลลิลิตร จำนวน 3 ครั้ง และเมทานอล 5 มิลลิลิตร จำนวน 3 ครั้ง แต่ละครั้งแช่นาน 10 นาที ล้างสลับกัน ดูดตัวทำละลายออกให้หมดและทำให้แห้งด้วยเครื่องดูดสุญญากาศ

5. ทดสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาทำได้โดยการชั่งสารประกอบ (**96**) และสารประกอบ (**146**) ที่แห้งมา 5 มิลลิกรัม ใส่ในหลอดทดลองขนาด 5 มิลลิลิตร ชนิดละ 1 หลอด โดยให้เป็นหลอด ก. และหลอด ข. ตามลำดับ แล้วทำการหยด Reagent A 6 หยด และ Reagent B 3 หยด ลงในหลอดทดลองทั้ง 2 หลอด
6. นำหลอดทดลองทั้ง 2 หลอดมาให้ความร้อนบนแผ่นให้ความร้อนจนสารละลายเกิดการเปลี่ยนสี หลอด ก. จะให้สีม่วงซึ่งใช้เป็นหลอดเปรียบเทียบ ถ้าหลอด ข. ไม่ให้สีม่วงแสดงว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ได้สารประกอบ (**146**)
7. นำสารประกอบ (**146**) ที่อยู่ใน column cap มาแช่ใน DCM 30 นาที หลังจากนั้นทำการกรอง DCM ออกด้วยเครื่องดูดสุญญากาศ
8. เติมสารละลายผสมของ TFA : DCM : น้ำ : Thioanisole ในอัตราส่วน 95 : 5 : 1 : 1 จำนวน 2 มิลลิลิตร ลงไปใน column cap ข้อ 7 ทำการปิด column cap ให้สนิทและทำการเขย่า 2 ชั่วโมง
9. เมื่อครบ 2 ชั่วโมง นำมากรองด้วยเครื่องดูดสุญญากาศโดยใช้ DCM 5 มิลลิลิตร จำนวน 3 ครั้ง และเมทานอล 5 มิลลิลิตร จำนวน 5 ครั้ง
10. นำสารละลายที่ล้างออกมาไประเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศ จะได้สารประกอบ (**148**) ที่มีสีน้ำตาลเข้ม 25.03 มิลลิกรัม (72 %) ทำการตรวจยืนยันผลด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์

3.4.18 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1, N^7- di(4,5-dibromo-2-pyrrolyl)amide norspermidine (149) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง [2, 8, 10, 12, 22]

แผนภาพที่ 38

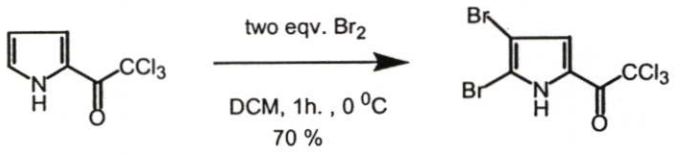


1. ชั่งสารประกอบ (**96**) 100.0 มิลลิกรัม (0.11 มิลลิโมล) ซึ่งได้จากขั้นตอน 3.4.16 เทใส่ลงใน column cap ขนาด 5 มิลลิลิตร แช่ในตัวทำละลาย DCM 3 มิลลิลิตรเป็นเวลา 30 นาที หลังจากนั้นดูด DCM ออกโดยเครื่องดูดสุญญากาศ
2. ชั่งสารประกอบ (**15**) 118.3 มิลลิกรัม (0.44 มิลลิโมล) ซึ่งได้จากขั้นตอน 3.3.11 ละลายในDMF จำนวน 1 มิลลิลิตร เติม DIC 55.5 มิลลิกรัม ลงไปทำการปั่นกวน 5 นาที เติม HOBt 59.4 มิลลิกรัม สารละลายจะขุ่น และหลังจากนั้นเติม DMAP 53.7 มิลลิกรัม ละลายในตัวทำละลายผสมของ DMF และ DCM ในอัตราส่วน 3 : 1 จำนวน 2 มิลลิลิตร (ควรใช้ตัวทำละลายให้มีปริมาตรน้อยที่สุด)
3. เทสารละลายในข้อ 2 ลงใน column cap ข้อ 1 ปิด column cap ให้สนิท ทำการเขย่าด้วยเครื่องเขย่าเป็นเวลา 24 ชั่วโมง
4. เมื่อครบ 24 ชั่วโมง นำปฏิกิริยามากรองด้วยเครื่องดูดสุญญากาศโดยใช้ DCM 5 มิลลิลิตร จำนวน 3 ครั้ง และเมทานอล 5 มิลลิลิตร จำนวน 3 ครั้ง แต่ละครั้งแช่นาน 10 นาที ล้างสลับกัน ดูดตัวทำละลายออกให้หมดและทำให้แห้งด้วยเครื่องดูดสุญญากาศ

5. ทดสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาทำได้โดยการชั่งสารประกอบ (**96**) และสารประกอบ (**147**) ที่แห้งมา 5 มิลลิกรัม ใส่ในหลอดทดลองขนาด 5 มิลลิลิตร ชนิดละ 1 หลอด โดยให้เป็นหลอด ก. และหลอด ข. ตามลำดับ แล้วทำการหยด Reagent A 6 หยด และ Reagent B 3 หยด ลงในหลอดทดลองทั้ง 2 หลอด
6. นำหลอดทดลองทั้ง 2 หลอดมาให้ความร้อนบนแผ่นให้ความร้อนจนสารละลายเกิดการเปลี่ยนสีคือ หลอด ก. จะให้สีม่วงซึ่งใช้เป็นหลอดเปรียบเทียบ ถ้าหลอด ข. ไม่ให้สีม่วงแสดงว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ได้สารประกอบ (**147**)
7. นำสารประกอบ (**147**) ที่อยู่ใน column cap มาแช่ใน DCM 30 นาที หลังจากนั้นทำการกรอง DCM ออกด้วยเครื่องดูดสุญญากาศ
8. เติมสารละลายผสมของ TFA : DCM : น้ำ : Thioanisole ในอัตราส่วน 95 : 5 : 1 : 1 จำนวน 2 มิลลิลิตรลงไปใน column cap ข้อ 7 ทำการปิด column cap ให้สนิทและทำการเขย่า 2 ชั่วโมง
9. เมื่อครบ 2 ชั่วโมง นำปฏิกิริยากรองด้วยเครื่องดูดสุญญากาศโดยใช้ DCM 5 มิลลิลิตร จำนวน 3 ครั้ง และเมทานอล 5 มิลลิลิตร จำนวน 3 ครั้ง
10. นำสารละลายที่ล้างออกมาไประเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศ จะได้สารประกอบ (**149**) ที่มีสีน้ำตาลเข้ม 36.40 มิลลิกรัม (70 %) ทำการตรวจยืนยันผลด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์

3.4.19 การเตรียม 4,5-dibromo-2-trichloroacetylpyrrole (42) [10]

แผนภาพที่ 39

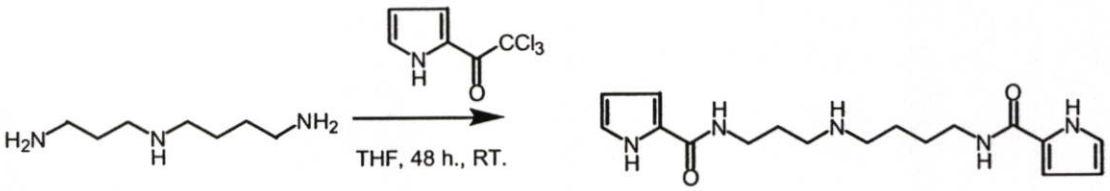


40 **42**

1. ชั่ง 2-ไตรคลอโรอะซิทิลไพรโรล (**40**) 0.51 กรัม (2.40 มิลลิโมล) ละลายในDCM 25 มิลลิลิตร
2. ชั่งโบรมีน 0.84 กรัม (5.28 มิลลิโมล) ละลายในกรดอะซิติก 6.2 มิลลิลิตร และหยดลงไปในสารละลายปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส หลังจากนั้นทำการปั่นกวนที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง
3. เมื่อครบ 1 ชั่วโมงทำการตรวจสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟี ระบบตัวทำละลายผสมของเฮกเซนและเอทิล อะซิเตตในอัตราส่วน 2 : 1
4. เมื่อปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์นำปฏิกิริยาตั้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้องแล้วทำการฟอกสีโบรมีนโดยใช้ผงถ่านหลังจากนั้นทำการกรองผ่านซีไลท์ ทำการระเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศและทำการตกผลึกผลิตภัณฑ์ด้วยน้ำและเอทานอลในอัตราส่วน 1 : 1 จะได้ผลึกสีส้มของสารประกอบ (**42**) 0.21 มิลลิกรัม (70 %) มีค่า R_f เท่ากับ 0.35 (เฮกเซน : เอทิล อะซิเตต 2 : 1) ทำการตรวจสอบสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์

3.4.20 การสังเคราะห์ อนุพันธ์ N^1, N^8-di(2-pyrrolyl)amide spermidine (16) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย [8,10]

แผนภาพที่ 40

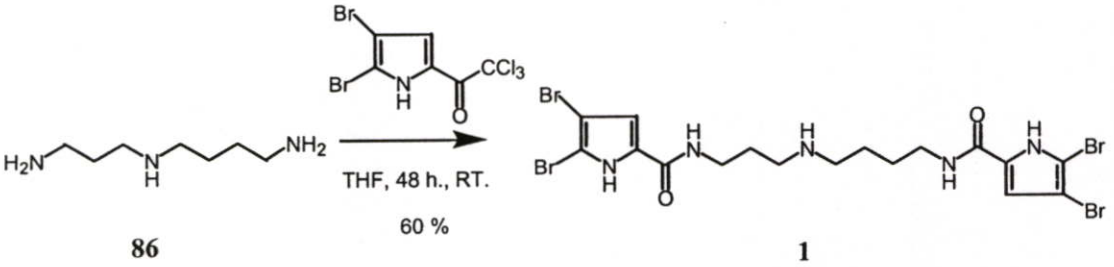


86 **16**

1. ชั่งสเปอร์มิดีน (**86**) 500.1 มิลลิกรัม (3.44 มิลลิโมล) ละลายในเตตระไฮโดรฟูแรน 25 มิลลิลิตร
2. ชั่ง 2–ไตรคลอโรอะซิทิลไพรโรล (**40**) 1.54 กรัม (7.24 มิลลิโมล) และเติมลงไปในสารละลายปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง หลังจากนั้นทำการปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 48 ชั่วโมง
3. เมื่อครบ 48 ชั่วโมง ทดสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาโดยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟี โดยใช้ระบบตัวทำละลายผสมของ DCM : เมทานอล : แอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ในอัตราส่วน 75 : 25 : 3 หลังจากที่ปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ประมาณ 48 ชั่วโมง ทำการระเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศ จะได้สารที่มีลักษณะหนืดสีขาว (crude)
4. สกัดล้างสารโดยใช้สารละลายอิ่มตัวของโซเดียมไบคาร์บอเนตจำนวน 50 มิลลิลิตร และสกัดด้วยเอทิล อะซิเตต จำนวน 50 มิลลิลิตร 3 ครั้ง ซึ่งสารผลิตภัณฑ์ (**16**) ละลายอยู่ในชั้นอินทรีย์ และเติมโซเดียมซัลเฟตแอนไฮดรัสเพื่อดูดน้ำ จากนั้นกรองแยกชั้นสารละลายอินทรีย์กับโซเดียมซัลเฟตแอนไฮดรัสนำสารละลายอินทรีย์ที่ได้ไประเหยตัวทำละลายออกจะได้สารมีลักษณะหนืดสีขาวและนำสารหนืดสีขาวไปทำให้บริสุทธิ์โดยแยกผลิตภัณฑ์ (**16**) ออกจากผลิตภัณฑ์ข้างเคียงโดยใช้เทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี ระบบตัวชะที่ใช้คือ DCM : เมทานอล : แอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ในอัตราส่วน 75 : 25 : 3 ได้สารผลิตภัณฑ์ (**16**) 0.71 กรัม (63 %) มีค่า R_f เท่ากับ 0.40 (DCM : เมทานอล : แอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ 2 : 1 : 0.5) ทำการตรวจสอบสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์

3.4.21 การสังเคราะห์ Pseudoceratidine (1) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย [8,10]

แผนภาพที่ 41

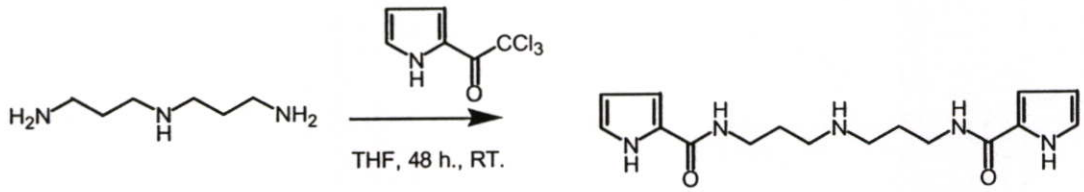


86 **1**

1. ชั่งสเปอร์มิดีน (**86**) 500.9 มิลลิกรัม (3.45 มิลลิโมล) ละลายในเตตระไฮโดรฟูแรน 25 มิลลิลิตร
2. ชั่ง 4, 5–ไดโบรโม-2–ไตรคลอโรอะซิทิลไพรโรล (**42**) 2.16 กรัม (7.25 มิลลิโมล) ที่ได้จากขั้นตอน 3.3.19 และเติมลงไปในสารละลายปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง หลังจากนั้นทำการปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 48 ชั่วโมง
3. เมื่อครบ 48 ชั่วโมง ทดสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาโดยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟีโดยใช้ระบบตัวทำละลายผสมของ DCM : เมทานอล : แอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ในอัตราส่วน 75 : 25 : 3 หลังจากที่ปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ประมาณ 48 ชั่วโมง ทำการระเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศ จะได้สารที่มีลักษณะหนืดสีส้ม (crude)
4. สกัดล้างสารโดยใช้สารละลายอิ่มตัวของโซเดียมไบคาร์บอเนตจำนวน 50 มิลลิลิตร และสกัดด้วยเอทิล อะซิเตต จำนวน 50 มิลลิลิตร 3 ครั้ง ซึ่งสารผลิตภัณฑ์ (**1**) ละลายอยู่ในชั้นอินทรีย์ และเติมโซเดียมซัลเฟตแอนไฮดรัสเพื่อดูดน้ำ จากนั้นกรองแยกชั้นสารละลายอินทรีย์กับโซเดียมซัลเฟตแอนไฮดรัส
5. นำสารละลายอินทรีย์ที่ได้ไประเหยตัวทำละลายออกจะได้สารมีลักษณะหนืดสีส้มและนำสารหนืดสีส้มไปทำให้บริสุทธิ์โดยแยกผลิตภัณฑ์ (**1**) ออกจากผลิตภัณฑ์ข้างเคียงโดยใช้เทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี ระบบตัวชะที่ใช้คือ DCM : เมทานอล : แอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ในอัตราส่วน 75 : 25 : 3 ได้สารผลิตภัณฑ์ (**1**) 1.33 กรัม (60 %) มีค่า R_f เท่ากับ 0.44 (DCM : เมทานอล : แอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ 2 : 1 : 0.5) ทำการตรวจสอบสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์

3.4.22 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^7- di(2-pyrrolyl)amide norspermidine (148) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย [8,10]

แผนภาพที่ 42

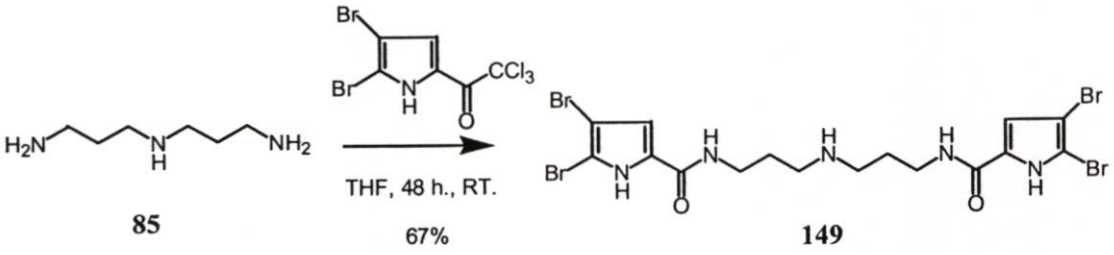


85 **148**

1. ชั่งนอร์สเปอร์มิดีน (**85**) 500.3 มิลลิกรัม (3.82 มิลลิโมล) ละลายในเตตระไฮโดรฟูแรน 25 มิลลิลิตร
2. ชั่ง 2–ไตรคลอโรอะซิทิลไพรโรล (**40**) 1.70 กรัม (8.00 มิลลิโมล) และเติมลงไปในสารละลายปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง หลังจากนั้นทำการปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 48 ชั่วโมง
3. เมื่อครบ 48 ชั่วโมง ทดสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาโดยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟีโดยใช้ระบบตัวทำละลายผสมของ DCM : เมทานอล : แอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ในอัตราส่วน 75 : 25 : 3 หลังจากที่ปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ประมาณ 48 ชั่วโมง ทำการระเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศ จะได้สารที่มีลักษณะหนืดสีขาว (crude)
4. สกัดล้างสารโดยใช้สารละลายอิ่มตัวของโซเดียมไบคาร์บอเนตจำนวน 50 มิลลิลิตร และสกัดด้วยเอทิล อะซิเตต จำนวน 50 มิลลิลิตร 3 ครั้ง ซึ่งสารผลิตภัณฑ์ (**148**) ละลายอยู่ในชั้นอินทรีย์ และเติมโซเดียมซัลเฟตแอนไฮดรัสเพื่อดูดน้ำ จากนั้นกรองแยกชั้นสารละลายอินทรีย์กับโซเดียมซัลเฟตแอนไฮดรัส
5. นำสารละลายอินทรีย์ที่ได้ไประเหยตัวทำละลายออกจะได้สารมีลักษณะหนืดสีขาวและนำสารหนืดสีขาวไปทำให้บริสุทธิ์โดยแยกผลิตภัณฑ์ (**148**) ออกจากผลิตภัณฑ์ข้างเคียงโดยใช้เทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี ระบบตัวชะที่ใช้คือ DCM : เมทานอล : แอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ในอัตราส่วน 75 : 25 : 3 ได้สารผลิตภัณฑ์ (**148**) 0.84 กรัม (69 %) มีค่า R_f เท่ากับ 0.42 (DCM : เมทานอล : แอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ 2 : 1 : 0.5) ทำการตรวจสอบสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์

3.4.23 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^7- di(4,5-dibromo-2-pyrrolyl)amide norspermidine (149) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย [8,10]

แผนภาพที่ 43



85 **149**

1. ชั่งสเปอร์มิดีน (**85**) 500.2 มิลลิกรัม (3.82 มิลลิโมล) ละลายในเตตระไฮโดรฟูแรน 25 มิลลิลิตร
2. ชั่ง 4,5 –ไดโบรโม-2–ไตรคลอโรอะซิทิลไพรโรล (**42**) 2.39 กรัม (8.02 มิลลิโมล) ที่ได้จากขั้นตอน 3.3.19 และเติมลงไปในสารละลายปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง หลังจากนั้นทำการปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 48 ชั่วโมง
3. เมื่อครบ 48 ชั่วโมง ทดสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาโดยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟี โดยใช้ระบบตัวทำละลายผสมของ DCM : เมทานอล : แอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ในอัตราส่วน 75 : 25 : 3 หลังจากที่ปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ประมาณ 48 ชั่วโมง ทำการระเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศ จะได้สารที่มีลักษณะหนืดสีส้ม (crude)
4. สกัดล้างสารโดยใช้สารละลายอิ่มตัวของโซเดียมไบคาร์บอเนตจำนวน 50 มิลลิลิตร และสกัดด้วยเอทิล อะซิเตต จำนวน 50 มิลลิลิตร 3 ครั้ง ซึ่งสารผลิตภัณฑ์ (**149**) ละลายอยู่ในชั้นอินทรีย์ และเติมโซเดียมซัลเฟตแอนไฮดรัสเพื่อดูดน้ำ จากนั้นกรองแยกชั้นสารละลายอินทรีย์กับโซเดียมซัลเฟตแอนไฮดรัส
5. นำสารละลายอินทรีย์ที่ได้ไประเหยตัวทำละลายออกจะได้สารมีลักษณะหนืดสีส้มและนำสารหนืดสีส้มไปทำให้บริสุทธิ์โดยแยกผลิตภัณฑ์ (**149**) ออกจากผลิตภัณฑ์ข้างเคียงโดยใช้เทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี ระบบตัวชะที่ใช้คือ DCM : เมทานอล : แอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ในอัตราส่วน 75 : 25 : 3 ได้สารผลิตภัณฑ์ (**149**) 1.62 กรัม (67 %) มีค่า R_f เท่ากับ 0.45 (DCM : เมทานอล : แอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ 2 : 1 : 0.5) ทำการตรวจสอบสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์

บทที่ 4

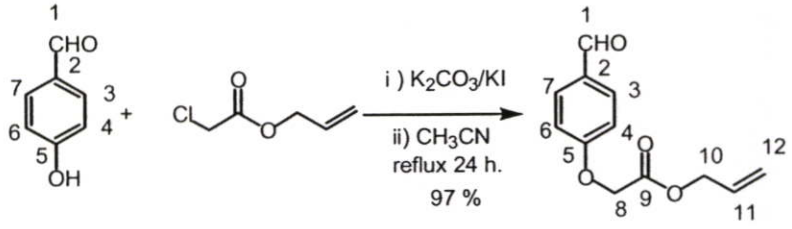
ผลการทดลองและวิจารณ์

ขั้นตอนในการสังเคราะห์ Pseudoceratidine และอนุพันธ์โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง สามารถแบ่งการสังเคราะห์ได้ดังนี้

4.1 การเตรียมตัวเชื่อมโยง allyl-(4-formyl-1-phenoxy)-ethanoate (82)

ตัวเชื่อมโยง (Linker) ที่ใช้ในการทดลองนี้คือ ตัวเชื่อมโยง (**83**) เตรียมจาก 4-ไฮดรอกซีเบนซาลดีไฮด์เป็นสารตั้งต้น โดยนำมาละลายในอะซิโตไนไทล์ จากนั้นเติมแอลลิลคลอโรอะซิเตต โพแทสเซียมไอโอไดด์ และโพแทสเซียมคาร์บอเนตมากเกินพอ ปั่นกวนของผสมที่อุณหภูมิห้อง ประมาณ 1 ชั่วโมง และทำการรีฟลักซ์ที่อุณหภูมิ 82 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 24 ชั่วโมง ตรวจสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟี ขณะที่กำลังทำปฏิกิริยาผลจากการตรวจสอบปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟีโดยใช้ระบบตัวทำละลายผสมของเฮกเซนและเอทิล อะซิเตตในอัตราส่วน 2 : 1 ปรากฏการดูดกลืนแสงยูวีที่ 254 นาโนเมตร แสดงความมีขั้วน้อยกว่าสารตั้งต้นและมีสารตั้งต้นเหลืออยู่ในปริมาณน้อยมาก จากนั้นหยุดปฏิกิริยาโดยทำการสกัดและล้างของผสมด้วย DCM และน้ำ แสดงดังแผนภาพที่ 44 และนำสารที่คาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี และนำสารบริสุทธิ์ไปหาสูตรโครงสร้างด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์ [28] จากปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (**82**) 97 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งแสดงข้อมูล ดังตารางที่ 4.1 และแสดงค่าเคมิคัลชิพของ ^{1}H NMR และ ^{13}C NMR ของสาร (**82**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย ดังรูปที่ 4.1 และรูปที่ 4.2

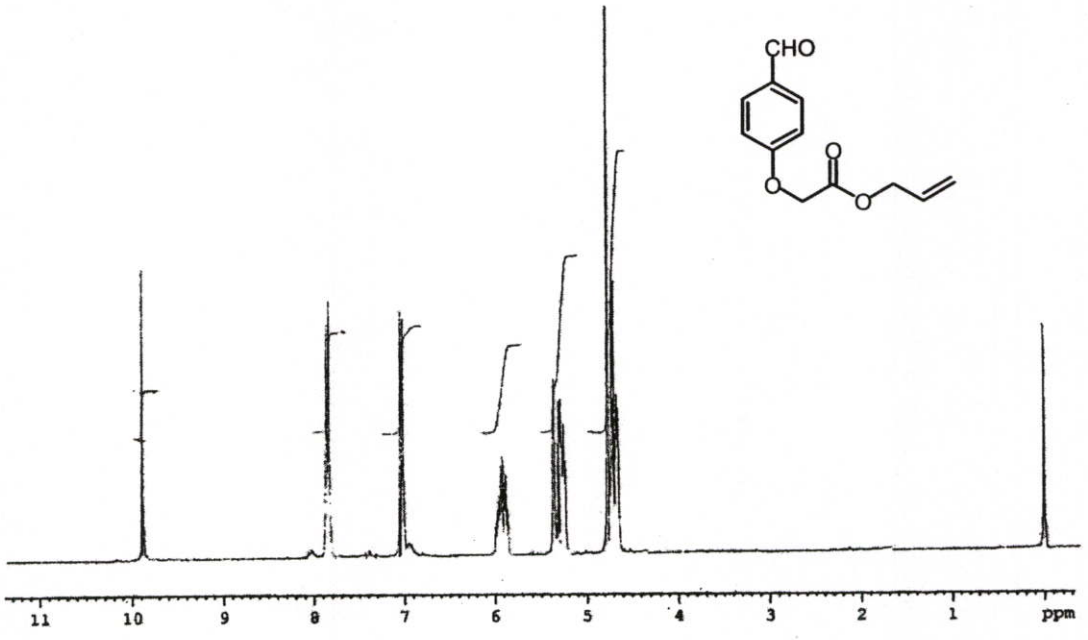
แผนภาพที่ 44



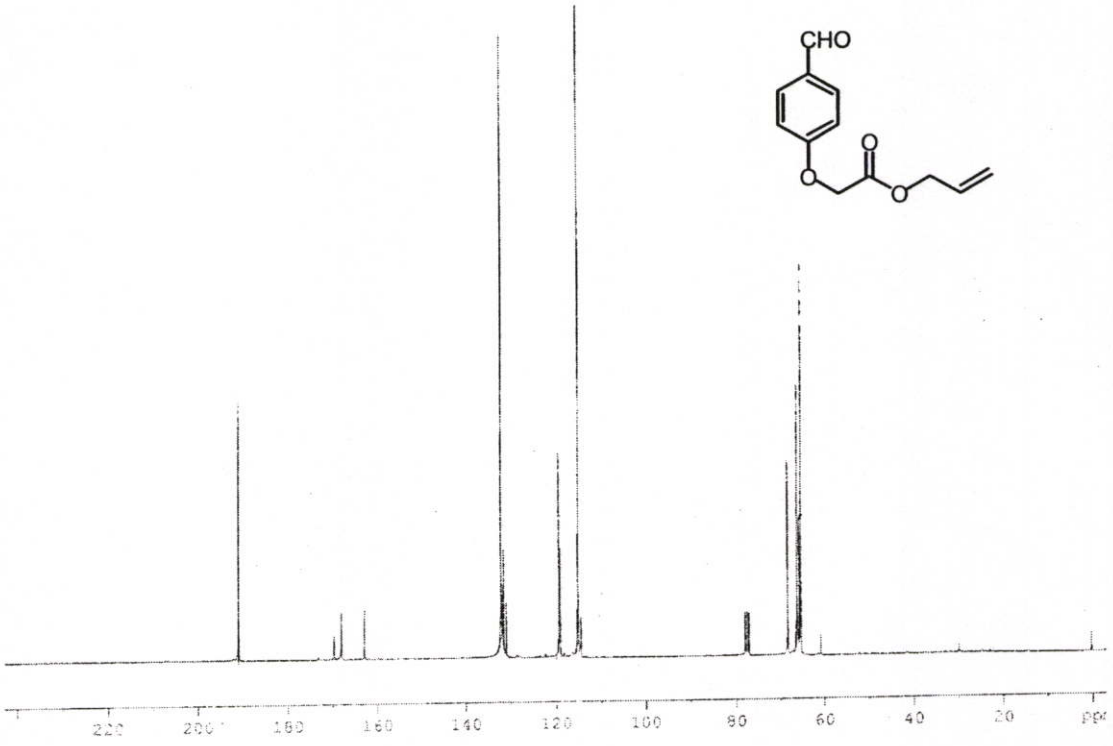
81 **82**

ตารางที่ 4.1 แสดงค่า ^{1}H NMR และ ^{13}C NMR ของสาร (82) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย

สารตั้งต้น (81)				สารประกอบ (82)			
^{1}HNMR		^{13}C NMR		^{1}H NMR		^{13}C NMR	
(δ) ppm	ตำแหน่งโปรตอน	(δ) ppm	ตำแหน่งคาร์บอน	(δ) ppm	ตำแหน่งโปรตอน	(δ) ppm	ตำแหน่งคาร์บอน
6.98	d, 2H, H-4	118	C-4 และ C-6	4.70	d, 2H, H-10	67	C-10
	และ H-6	129	C-2	4.78	s, 2H, H-8	69	C-8
7.82	(J = 8.6 Hz)	132	C-3 และ C-7	5.35	dd, 2H, H-12	116	C-4 และC-6
	d, 2H, H-3	164	C-5	5.90	m,1H, H-11	120	C-12
9.80	และ H-7	192	C-1	7.05	d, 2H, H-4 และ	132	C-2
	(J = 8.6 Hz)				H-6 (J= 8.6Hz)	133	C-11
	s, 1H, H-1			7.86	d, 2H, H-3 และ	134	C-3 และC-7
					H-7 (J=8.6 Hz)	164	C-5
				9.90	s, 1H, H-1	169	C-9
						192	C-1



รูปที่ 4.1 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร **(82)** โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย

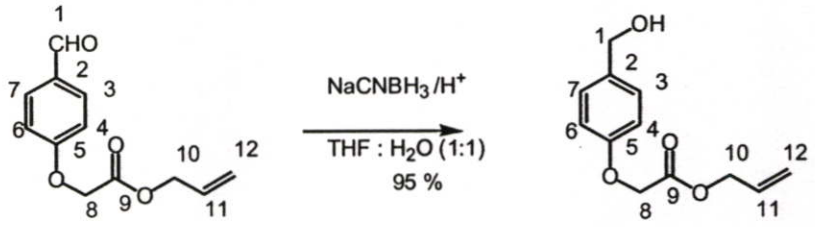


รูปที่ 4.2 สเปกตรัม ^{13}C NMR ของสาร **(82)** โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย

4.2 การเตรียมตัวเชื่อมโยง allyl-(4-hydroxy-1-phenoxy)-ethanoate (83)

นำสาร (82) มาทำปฏิกิริยารีดักชันด้วยโซเดียมไซยาโนโบรโรไฮดรายส์โดยใช้ตัวทำละลายผสมของเตตะไฮโดรฟิวแรนและน้ำในอัตราส่วน 1 : 1 ขณะทำปฏิกิริยาและตรวจสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทรกราฟีโดยใช้ระบบตัวทำละลายผสมระหว่างเฮกเซนและเอทิล อะซิเตต อัตราส่วน 2 : 1 พบว่ายังมีสารตั้งต้นเหลืออยู่มาก หลังจากนั้นได้ทำการเปลี่ยนสภาวะซึ่งได้ใช้สารละลาย 10 % ของกรดไฮโดรคลอริกเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่าปฏิกิริยารีดักชันเกิดได้เร็วขึ้นและใช้โบรโมครีซอลกรีนเป็นอินดิเคเตอร์เพื่อเป็นตัวชี้วัดความเป็นกรดของปฏิกิริยา ซึ่งตามปกติถ้ายังไม่เติมกรดไฮโดรคลอริกลงไปในปฏิกิริยารีดักชันสีของปฏิกิริยาจะเป็นสีน้ำเงินแสดงว่าปฏิกิริยามีสภาวะเป็นเบส แต่เมื่อเติมกรดไฮโดรคลอริกลงไปปฏิกิริยารีดักชันจะทำสีของปฏิกิริยาเปลี่ยนจากสีน้ำเงินเป็นสีเหลืองอมเขียว แสดงดังแผนภาพที่ 45 และทำการตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟีโดยใช้ระบบตัวทำละลายผสมของเฮกเซนและเอทิล อะซิเตตในอัตราส่วน 2 : 1 ปรากฏการดูดกลืนแสงยูวีที่ 254 นาโนเมตร จะเห็นได้ว่าสารที่คาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์มีขั้วสูงกว่าสารตั้งต้น จากนั้นทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี และเปรียบเทียบผลกับสารที่มีการพิสูจน์โครงสร้างแล้ว[28] ด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟี ผลปรากฏว่าสารที่คาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์มีค่า R_f เท่ากับ 0.39 ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับสารที่มีการพิสูจน์โครงสร้างแล้ว นำสารบริสุทธิ์ที่ได้ไปหาสูตรโครงสร้างด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์ [28] จากปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (83) 95 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งแสดงข้อมูลดังตารางที่ 4.2 และแสดงค่าเคมิคัลชิพของ ^{1}H NMR และ ^{13}C NMR ของสาร (83) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย ดังรูปที่ 4.3 และ รูปที่ 4.4 จากสเปกตรัมจะเห็นได้ว่าค่าเคมิคัลชิพของ ^{1}H NMR ของสาร (83) เมื่อเปรียบเทียบกับสาร (82) จะเห็นได้ว่าตำแหน่งโปรตอนของสาร (135) ที่โปรตอนตำแหน่ง H-3 กับ H-7 มีค่าเคมิคัลชิพเท่ากับ 7.28 ppm โดยที่จะเคลื่อนไปที่ตำแหน่ง low field ส่วนโปรตอนตำแหน่ง H-3 กับ H-7 บนวงเบนซีนของสาร (82) มีค่าเคมิคัลชิพเท่ากับ 7.68 ppm ซึ่งได้รับอิทธิพลเมโซเมริกจากหมู่อัลดีไฮด์ที่อยู่บนวงเบนซีนที่ตำแหน่ง C-2 แต่เมื่อหมู่อัลดีไฮด์ถูกรีดิวซ์ให้เป็นหมู่แอลกอฮอล์ โปรตอนตำแหน่ง H-3 กับ H-7 จึงไม่ได้รับอิทธิพลจากหมู่อัลดีไฮด์ ซึ่งจะส่งผลให้มีค่าเคมิคัลชิพของโปรตอนสาร (83) เคลื่อนไปที่ตำแหน่ง high field กว่า

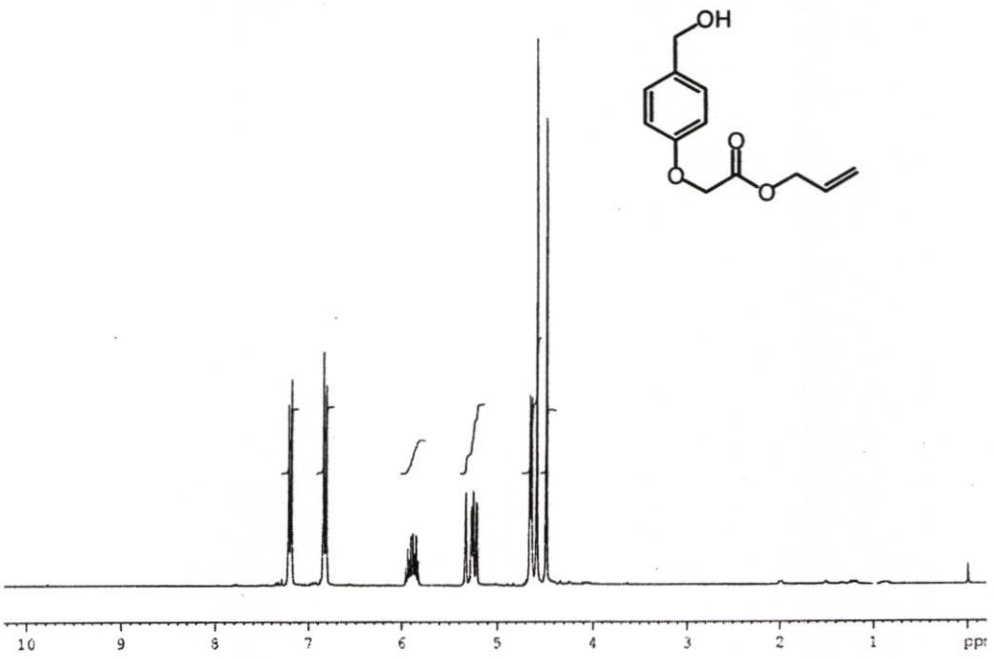
แผนภาพที่ 45



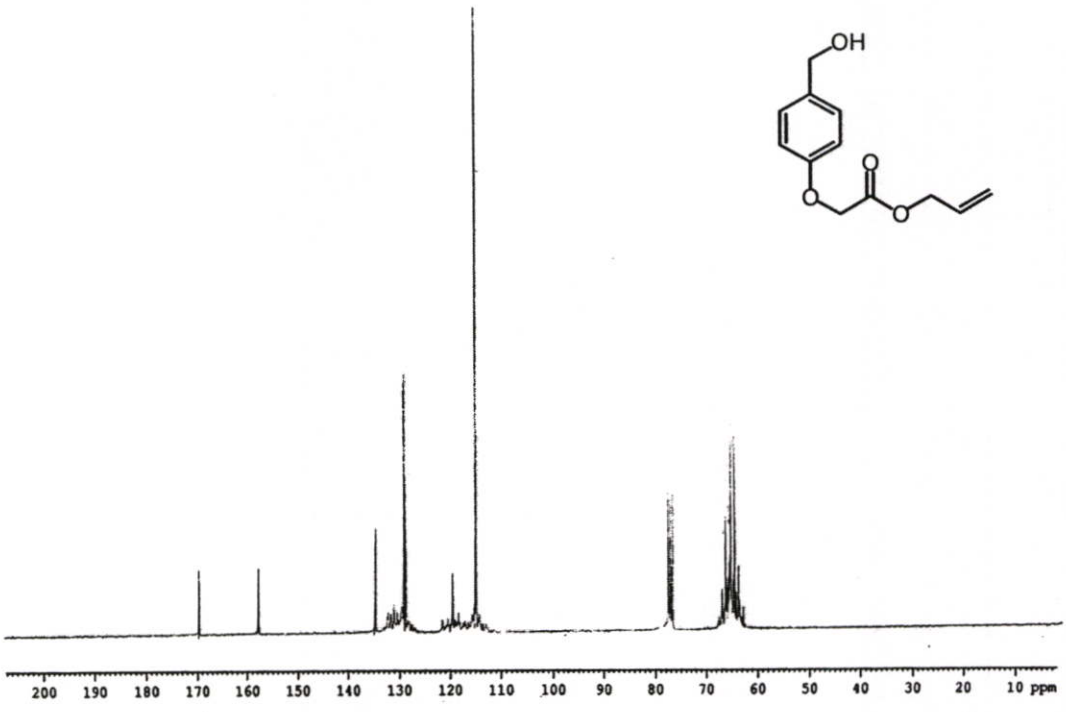
82 **83**

ตารางที่ 4.2 แสดงค่า ^{1}H NMR และ ^{13}C NMR ของสาร **(83)** โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย

สารตั้งต้น **(82)**				สารประกอบ **(83)**			
^{1}HNMR		^{13}C NMR		^{1}H NMR		^{13}C NMR	
(δ) ppm	ตำแหน่งโปรตอน	(δ) ppm	ตำแหน่งคาร์บอน	(δ) ppm	ตำแหน่งโปรตอน	(δ) ppm	ตำแหน่งคาร์บอน
4.70	d, 2H, H-10	67	C-10	4.58	s, 2H, H-1	67	C-1
4.78	s, 2H, H-8	69	C-8	4.62	s, 2H, H-8	68	C-10
5.35	dd, 2H, H-12	116	C-4 และ C-6	4.70	d, 2H, H-10	69	C-8
5.90	m, 1H, H-11	120	C-12	5.35	dd, 2H, H-12	107	C-4 และC-6
7.05	d, 2H, H-4	132	C-2	5.95	m, 1H, H-11	112	C-12
	และ H-6	133	C-11	6.89	d, 2H, H-4	119	C-3 และC-7
	(*J*=8.6 Hz)	134	C-3 และ C-7		และ H-6	121	C-2
7.86	d, 2H, H-3	164	C-5		(*J*=8.6 HZ)	124	C-11
	และ H-7	169	C-9	7.28	d, 2H, H-3	142	C-5
9.90	(*J*=8.6 Hz)	192	C-1		และ H-7	152	C-9
	s, 1H, H-1				(*J*=8.6 Hz)		



รูปที่ 4.3 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร **(83)** โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย

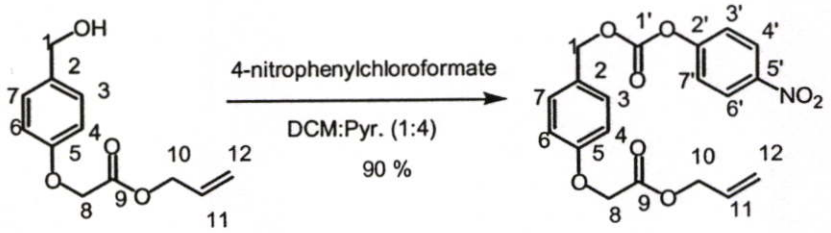


รูปที่ 4.4 สเปกตรัม ^{13}C NMR ของสาร **(83)** โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย

4.3 การเตรียมตัวเชื่อมโยง 4-nitrocabonyl carbonate (84)

นำสาร (83) ทำปฏิกิริยาคู่ควบกับสาร 4-ไนโตรฟีนิลคลอโรฟอร์เมตโดยละลายในตัวทำละลายผสมของ DCM และพิริดีนในอัตราส่วน 1 : 4 แสดงดังแผนภาพที่ 46 ปั่นกวนที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 นาที หลังจากนั้นจึงปล่อยให้ปฏิกิริยาดำเนินไปที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ตรวจสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟีโดยใช้ระบบตัวทำละลายผสมของเฮกเซนและเอทิล อะซิเตต ในอัตราส่วน 4 : 1 ปรากฏการดูดกลืนแสงยูวีที่ 254 นาโนเมตร โดยแสดงความมีขั้วต่ำกว่าสารตั้งต้น นำสารที่คาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี มีค่า R_f เท่ากับ 0.31 ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับสารที่มีการพิสูจน์โครงสร้างแล้ว จากนั้นนำสารบริสุทธิ์ที่ได้ไปหาสูตรโครงสร้างด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์ [2] จากปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (84) 90 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งแสดงข้อมูลดังตารางที่ 4.3 และแสดงค่าเคมิคัลชิพของ ^{1}H NMR และ ^{13}C NMR ของสาร (84) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย ดังรูปที่ 4.5 และ รูปที่ 4.6 แต่ปัญหาที่พบคือสารผลิตภัณฑ์ (84) เป็นสารจำพวกคาร์บาเมตจึงทำให้ไม่เสถียร ซึ่งว่องไวต่อความชื้นและอากาศจึงไม่เหมาะสมที่จะทำให้สารบริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี ดังนั้นสารผลิตภัณฑ์ (84) ที่ได้ในขั้นตอนนี้จึงนำไปทำปฏิกิริยาในขั้นต่อไปได้โดยไม่ต้องทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี

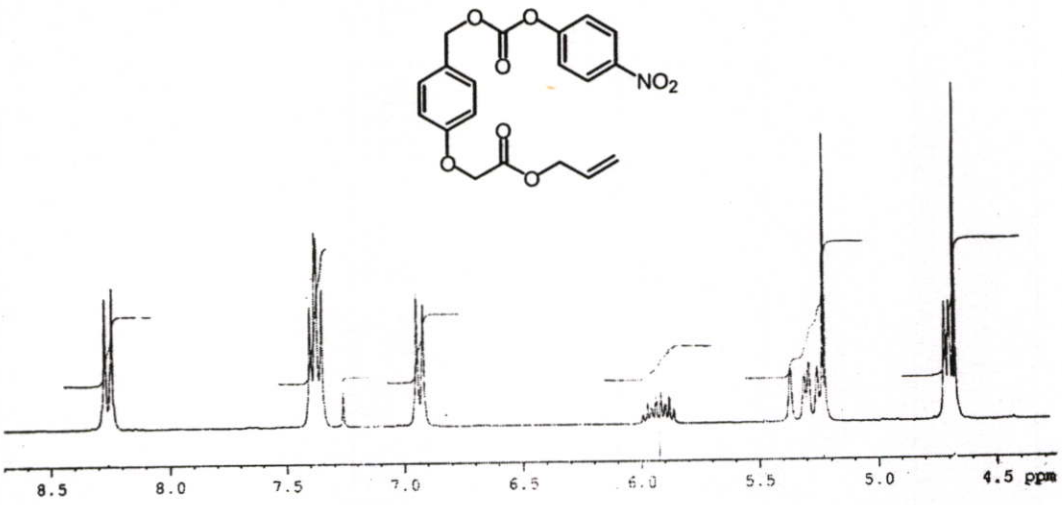
แผนภาพที่ 46



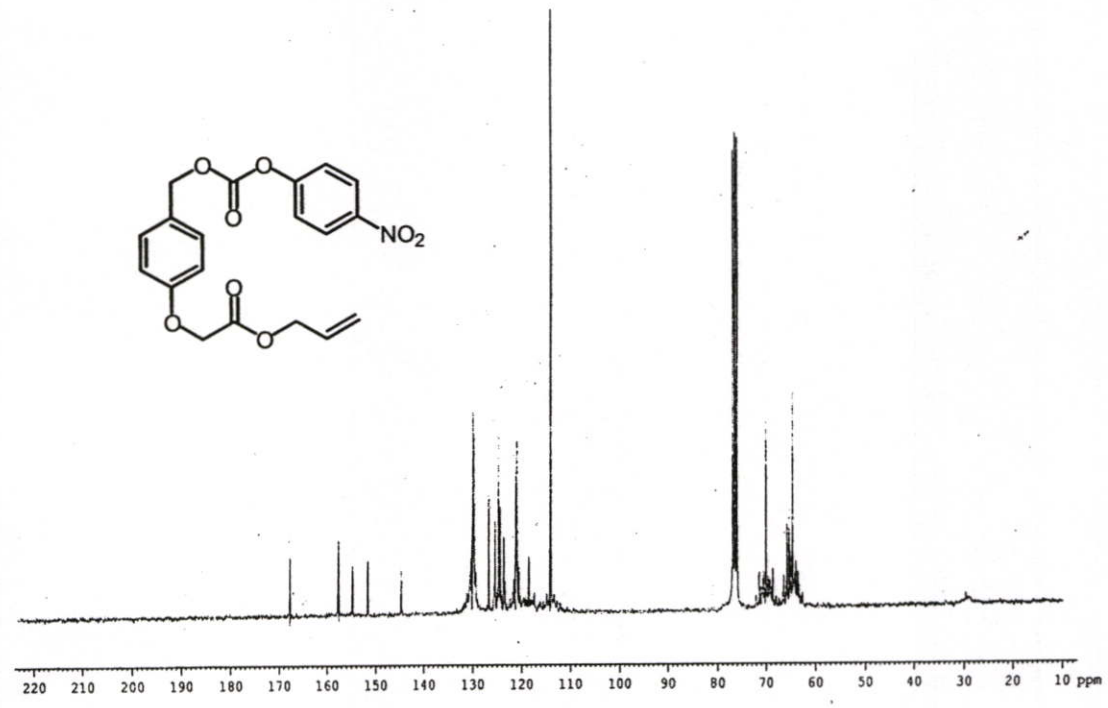
83 **84**

ตารางที่ 4.3 แสดงค่า ^{1}H NMR และ ^{13}C NMR ของสาร (**84**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย

สารตั้งต้น (**83**)				สารประกอบ (**84**)			
^{1}HNMR		^{13}C NMR		^{1}H NMR		^{13}C NMR	
(δ) ppm	ตำแหน่งโปรตอน	(δ) ppm	ตำแหน่งคาร์บอน	(δ) ppm	ตำแหน่งโปรตอน	(δ) ppm	ตำแหน่งคาร์บอน
4.58	s, 2H, H-1	67	C-1	4.68	s, 2H, H-8	65	C-10
4.62	s, 2H, H-8	68	C-10	4.70	d, 2H, H-10	68	C-8
4.70	d, 2H, H-10	69	C-8	5.22	s, 2H, H-1	71	C-1
5.35	dd, 2H, H-12	107	C-4 และ	5.35	dd, 2H, H-12	115	C-4 และ C-6
5.95	m, 1H, H-11		C-6	5.92	m, 1H, H-11	116	C-12
6.89	d, 2H, H-4	112	C-12	6.95	d, 2H, H-4	122	C-3' และ C-7'
	และH-6	119	C-3 และ		และ H-6	123	C-4' และ C-6'
	(*J*=8.6 HZ)		C-7		(*J*=2.1Hz)	126	C-3 และ C-7
7.28	d, 2H, H-3	121	C-2	7.35	d, 2H, H-3	128	C-2
	และ H-7	124	C-11		และ H-7	131	C-11
	(*J*=8.6 Hz)	142	C-5		(*J*=2.1 Hz)	145	C-5'
		152	C-9	7.45	d, 2H, H-3'	153	C-1'
					และ H-7'	156	C-2'
					(*J*=6.3 Hz)	158	C-5
				8.28	d, 2H, H-4'	169	C-9
					และ H-6'		
					(*J*=6 .3 Hz)		



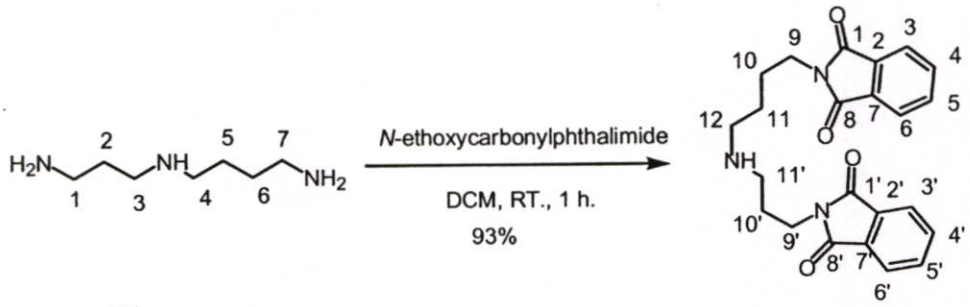
รูปที่ 4.5 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร **(84)** โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย



รูปที่ 4.6 สเปกตรัม ^{13}C NMR ของสาร **(84)** โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย

4.4 การเตรียมสารต้นแบบ N^1,N^8-bis (Pht)spermidine (88)

แผนภาพที่ 47



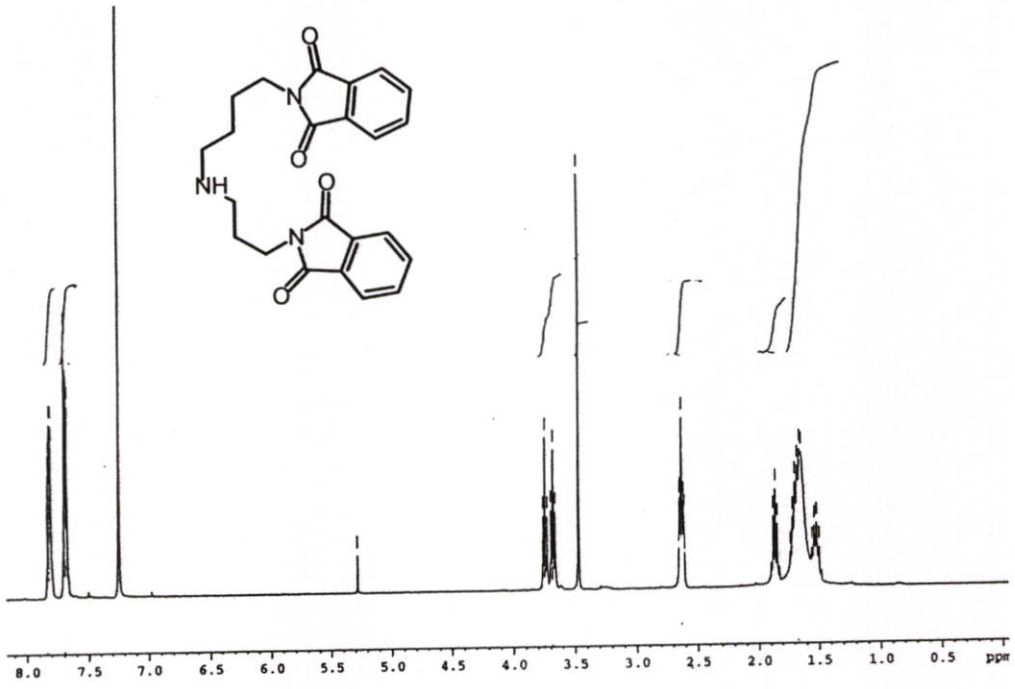
86 **88**

สารต้นแบบที่ใช้คือสเปอร์มีดีน (**86**) จากโครงสร้างของหมู่ที่ว่องไวต่อการเกิดปฏิกิริยา 3 ตำแหน่ง คือ ตำแหน่ง 1^0 เอมีน 2 ตำแหน่ง ที่อยู่ตรงปลายทั้งสองข้างของสเปอร์มีดีน (**86**) และ 2^0 เอมีน 1 ตำแหน่ง ซึ่งในที่นี้เราต้องการให้ตำแหน่ง 2^0 เอมีนทำปฏิกิริยากับตัวเชื่อมโยงเพื่อป้องกันไม่ให้ปฏิกิริยาเกิดที่ 1^0 เอมีน จึงต้องใส่หมู่ป้องกันที่ตำแหน่ง 1^0 เอมีนโดยใช้*N*-ethoxycarbonyl phthalimide การใส่หมู่ป้องกันเริ่มจากการใช้สเปอร์มิดีน (**86**) เป็นสารตั้งต้นนำมาละลายในตัวทำละลาย DCM จากนั้นเติม *N*-ethoxycarbonyl phthalimide ลงไปปั่นกวนที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ทำการตรวจสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟีโดยใช้ระบบตัวทำละลายผสมของเอทิล อะซิเตตและเมทานอลในอัตราส่วน 4 : 1 ปรากฏการดูดกลืนแสงยูวีที่ 254 นาโนเมตร แต่เนื่องจากการดูดกลืนแสงยูวีเห็นไม่ชัดเจนจึงนำแผ่นทินเลเยอร์ไปย้อมติดสีด้วยนินไฮดรินและให้ความร้อนปรากฏจุดสีม่วงแสดงความมีขั้วน้อยกว่าสารตั้งต้นและมีสารตั้งต้นเหลืออยู่น้อยมาก นำสารที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคการตกผลึก และนำสารที่บริสุทธิ์ไปตรวจสอบโครงสร้างด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์ [2] ปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (**88**) 93 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งแสดงข้อมูลดังตารางที่ 4.4 และแสดงค่าเคมิคัลชิพของ ^{1}H NMR และ ^{13}C NMR ของสาร (**88**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย ดังรูปที่ 4.7 และรูปที่ 4.8

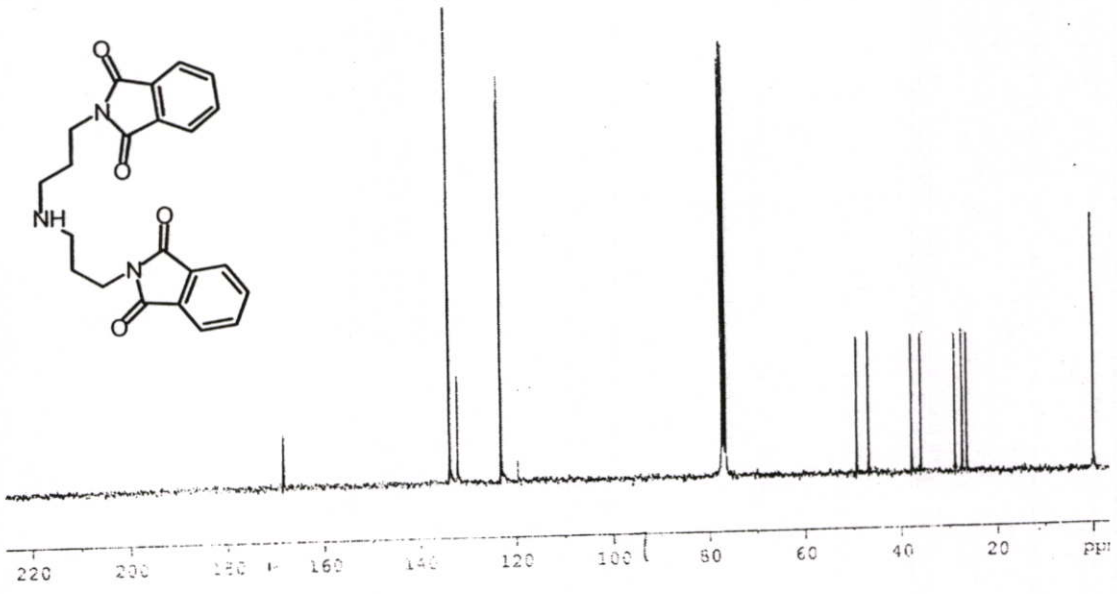
ตารางที่ 4.4 แสดงค่า ^{1}H NMR และ ^{13}C NMR ของสาร (**88**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย

สารประกอบ (**88**)

^{1}H NMR		^{13}C NMR	
(δ) ppm	ตำแหน่งโปรตอน	(δ) ppm	ตำแหน่งคาร์บอน
1.65	m, 6H, H-10, H-11 และ H-10'	26	C-10
		29	C-11
2.65	t, 4H, H-11'และ H-12	30	C-10'
		36	C-9'
3.75	t, 4H, H-9 และ H-9'	38	C-9
7.70	t, 4H, H-4, H-5, H-4' และ H-5'	48	C-11'
		50	C-12
7.85	d, 4H, H-3, H-6, H-3' และ H-6'	124	C-3, C-6, C-3' และ C-6'
		134	C-2, C-4, C-5, C-7, C-2', C-4', C-5' และ C-7'
		168	C-1, C-8, C-1' และ C-8'



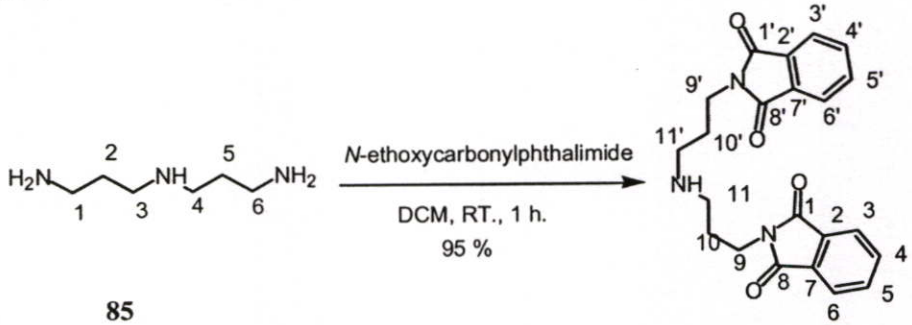
รูปที่ 4.7 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร **(88)** โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย



รูปที่ 4.8 สเปกตรัม ^{13}C NMR ของสาร **(88)** โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย

4.5 การเตรียมสารต้นแบบ N^1,N^7-bis(Pht)norspermidine (87)

แผนภาพที่ 48

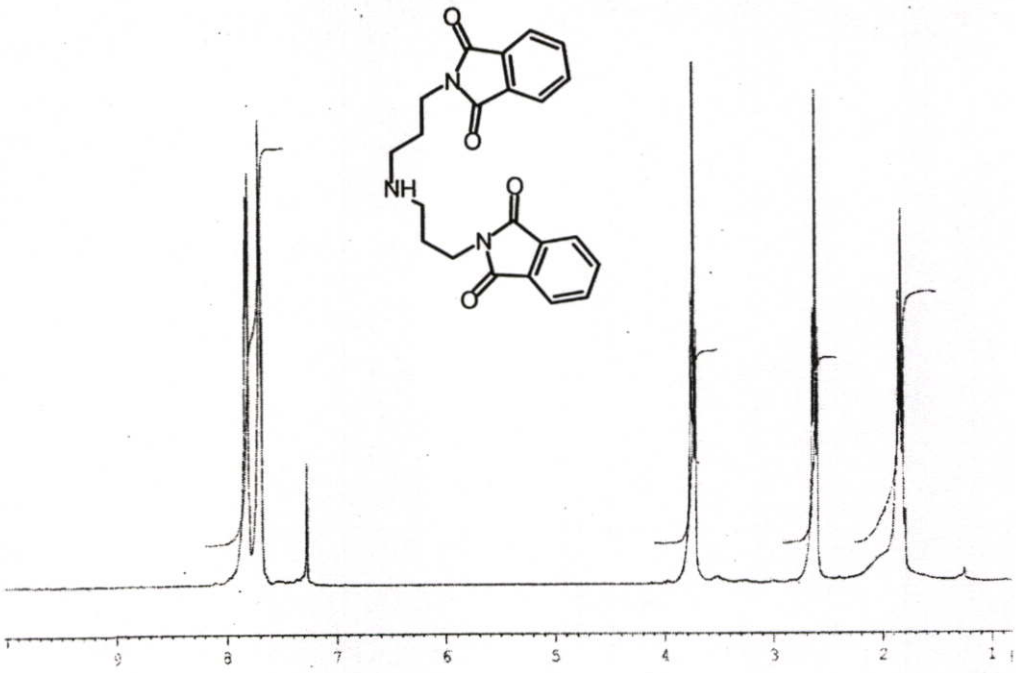


85 **87**

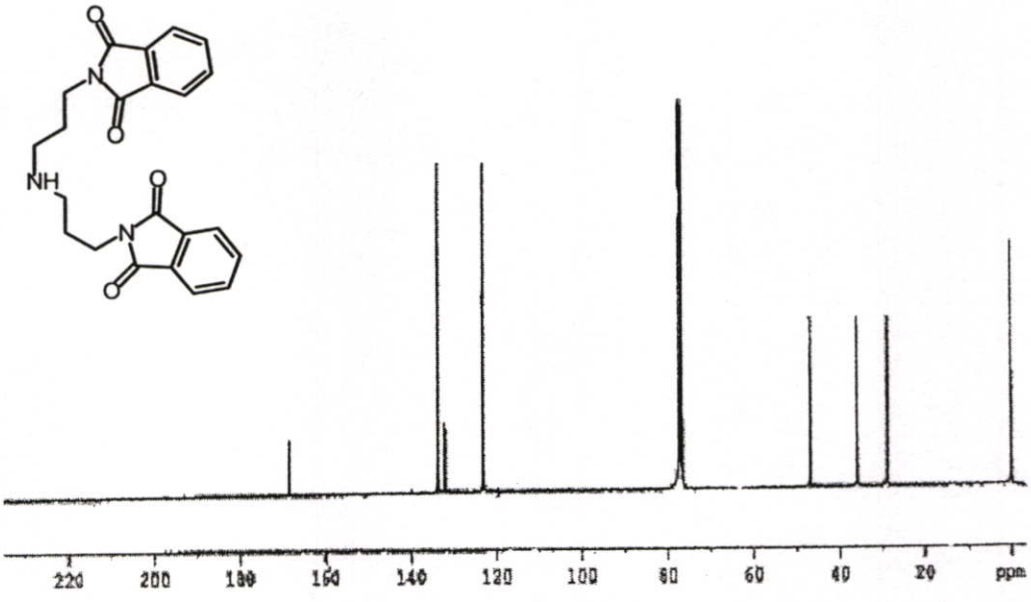
สารต้นแบบที่ใช้คือ นอร์สเปอร์มิดีน (**85**) ทำการใส่หมู่ป้องกันที่ตำแหน่ง 1^0เอมีน โดยใช้ *N*-ethoxycarbonyl phthalimide การใส่หมู่ป้องกันเริ่มจากการใช้นอร์สเปอร์มิดีน (**85**) เป็นสารตั้งต้นนำมาละลายในตัวทำละลาย DCM จากนั้นเติม *N*-ethoxycarbonyl phthalimide ลงไปปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ทำการตรวจสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟีโดยใช้ระบบตัวทำละลายผสมของเอทิล อะซิเตตและเมทานอล ในอัตราส่วน 4 : 1 ปรากฏการดูดกลืนแสงยูวีที่ 254 นาโนเมตร แต่ไม่ชัดเจนจึงนำแผ่นทินเลเยอร์ไปย้อมติดสีด้วยนินไฮดรินและให้ความร้อนปรากฏจุดสีม่วงแสดงความมีขั้วน้อยกว่าสารตั้งต้นและมีสารตั้งต้นเหลืออยู่น้อยมาก แต่สารที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์นี้ไม่สามารถนำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคการตกผลึกได้ ดังนั้นจึงทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี สารผลิตภัณฑ์มีค่า R_f เท่ากับ 0.44 มีค่าใกล้เคียงกับสารที่มีการพิสูจน์โครงสร้างแล้ว และนำสารที่บริสุทธิ์ไปตรวจสอบโครงสร้างด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์ [2] ปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (**87**) 95 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งแสดงข้อมูลดังตารางที่ 4.5 และแสดงค่าเคมิคัลชิพของ ^{1}H NMR และ ^{13}C NMR ของสาร (**87**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย ดังรูปที่ 4.9 และรูปที่ 4.10

ตารางที่ 4.5 แสดงค่า ^{1}H NMR และ ^{13}C NMR ของสาร (87) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย

สารประกอบ (87)			
^{1} H NMR		^{13} C NMR	
(δ) ppm	ตำแหน่งโปรตอน	(δ) ppm	ตำแหน่งคาร์บอน
1.85	m, 4H, H-10 และ H-10'	28	C-10 และ C-10'
		36	C-9 และ C-9'
2.65	t, 4H, H-11'และ H-11	48	C-11 และC-11'
3.85	t, 4H, H-9 และ H-9'	124	C-3, C-6, C-3' และ
7.70	t, 4H, H-4, H-5, H-4'		C-6'
	และ H-5'	134	C-2, C-4, C-5, C-7,
7.85	d, 4H, H-3, H-6, H-3'		C-2', C-4', C-5'
	และ H-6'		และC-7'
		168	C-1, C-8, C-1'และ
			C-8'



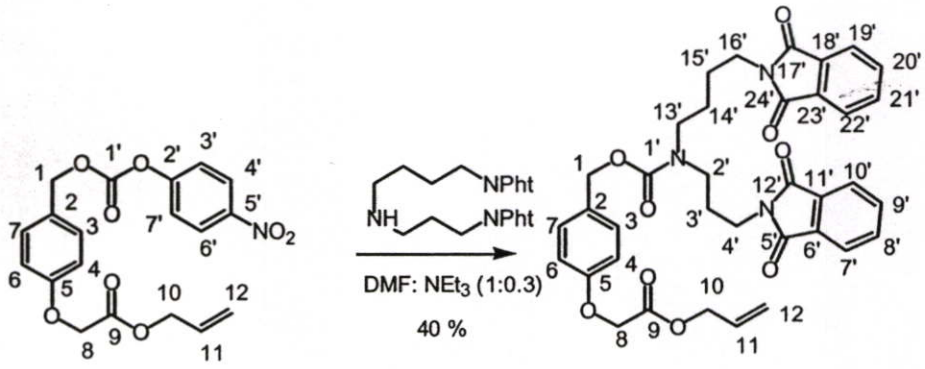
รูปที่ 4.9 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร **(87)** โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย



รูปที่ 4.10 สเปกตรัม ^{13}C NMR ของสาร **(87)** โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย

4.6 การเตรียม N^1,N^8-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)-ethanoate spermidine (91)

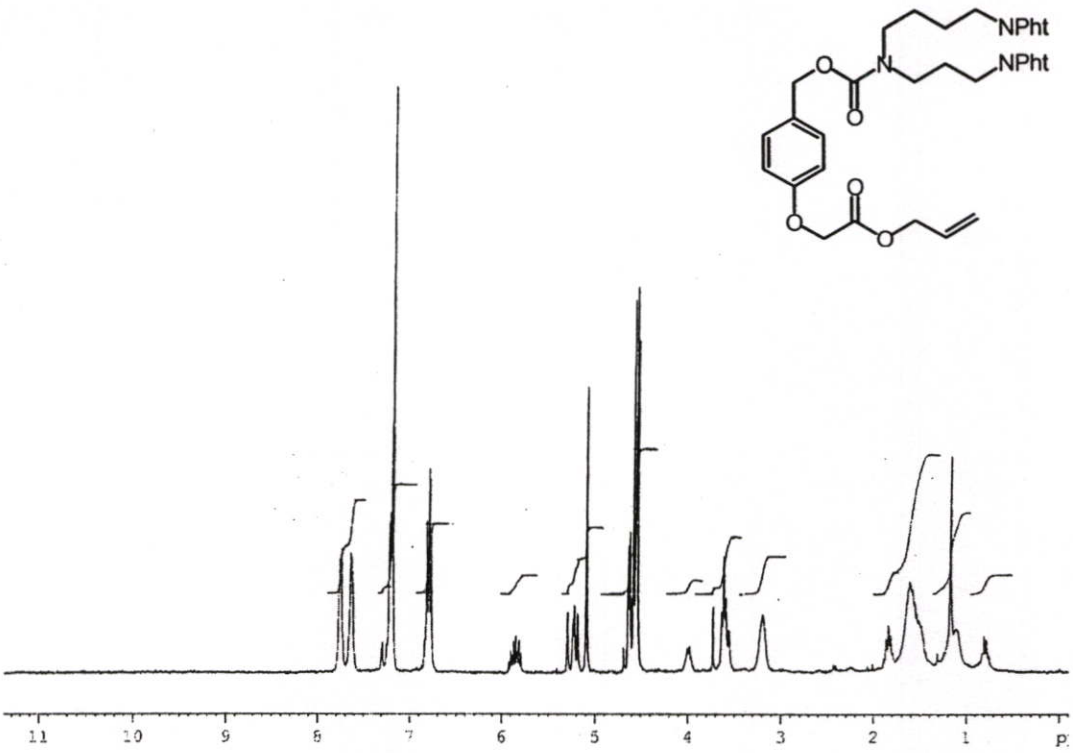
การทำปฏิกิริยาคู่ควบระหว่างตัวเชื่อมโยงกับสารต้นแบบ เริ่มจากใช้สารต้นแบบ (Template) (**88**) มาละลายใน DMF และไตรเอทิลเอมีน จากนั้นเติมตัวเชื่อมโยง (Linker) (**84**) ปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง 30 นาที แสดงดังแผนภาพที่ 49 ทำการตรวจสอบการดำเนินไปปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟีโดยใช้ระบบตัวทำละลายผสมของเฮกเซนและเอทิล อะซิเตตในอัตราส่วน 4 : 1 นำสารที่คาดว่าเป็นสารที่คาดว่าผลิตภัณฑ์ไปแยกให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีและนำสารที่บริสุทธิ์ไปตรวจสอบโครงสร้างด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์ [2] จากปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (**91**) 40 เปอร์เซ็นต์ แสดงข้อมูลดังตารางที่ 4.6 และแสดงค่าเคมิคัลชิพของ ^{1}H NMR และ ^{13}C NMR ของสาร (**91**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย ดังรูปที่ 4.11 และรูปที่ 4.12 จากสเปกตรัมจะเห็นว่ามีตำแหน่งโปรตอน หมู่เมทิลีนของสเปอร์มิดีน (**86**) เพิ่มขึ้นมา 3 ตำแหน่ง ที่ตำแหน่งเคมิคัลชิพเท่ากับ 1.75 3.25 และ 3.65 ppm เมื่อเทียบกับสเปกตรัมของสารตั้งต้น (**84**) พบว่าในปฏิกิริยานี้ได้เปอร์เซ็นต์ผลิตภัณฑ์ค่อนข้างต่ำเนื่องจากคาดว่าเกิดจากผลกระทบจากความเกะกะของหมู่ป้องกัน



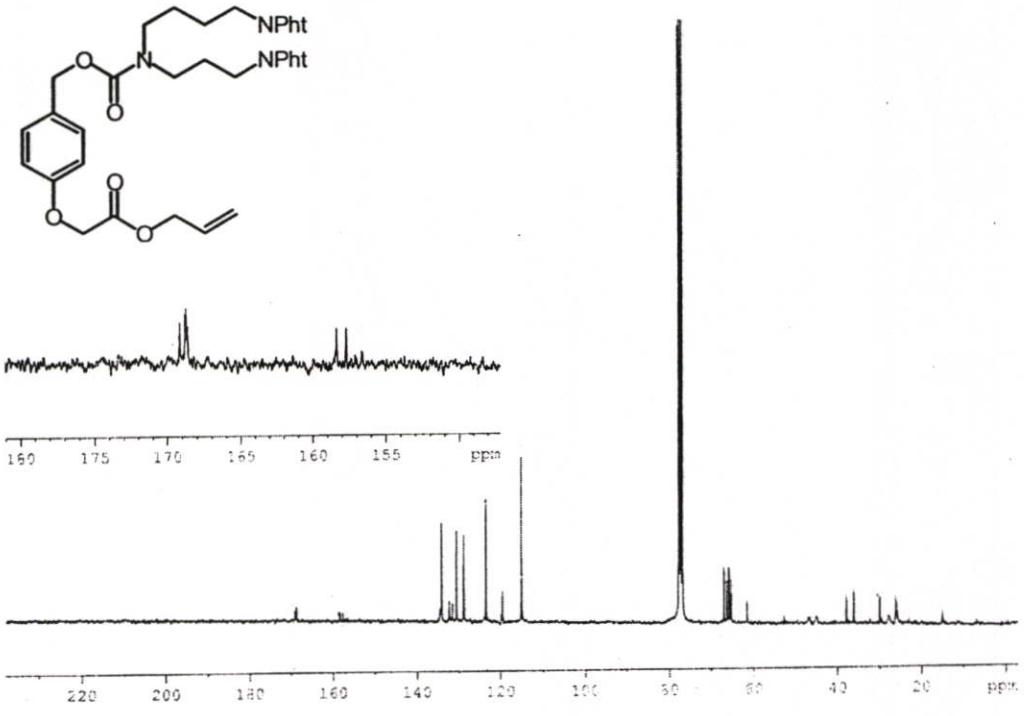
84 **91**

ตารางที่ 4.6 แสดงค่า ^{1}H NMR และ ^{13}C NMR ของสาร (**91**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย

สารประกอบ (**84**)				สารประกอบ (**91**)			
^{1}HNMR		^{13}C NMR		^{1}H NMR		^{13}C NMR	
(δ) ppm	ตำแหน่งโปรตอน	(δ) ppm	ตำแหน่งคาร์บอน	(δ) ppm	ตำแหน่งโปรตอน	(δ) ppm	ตำแหน่งคาร์บอน
4.68	s, 2H, H-8	65	C-10	1.75	m, 6H, H-3',	26	C-14' และ C-15'
4.70	d, 2H, H-10	68	C-8		H-14' และ	30	C-3'
5.22	s, 2H, H-1	71	C-1		H-15'	36	C-4' และ C-16'
5.35	dd, 2H, H-12	115	C-4 และ	3.25	t, 4H, H-2'	38	C-2' และ C-13'
5.92	m, 1H, H-11		C-6		และ H-13'	64	C10
6.95	d, 2H, H-4	116	C-12	3.65	t, 4H, H-4'	66	C-1
	และH-6	122	C-3'และ		และ H-16'	67	C-8
	(J=2.10 Hz)		C-7'	4.50	s, 2H, H-8	115	C-4 และ C-6
7.35	d, 2H, H-3	123	C-4'และ	4.65	d, 2H, H-10	119	C-12
	และ H-7		C-6'	5.00	s, 2H, H-1	124	C-3 และ C-7
	(J= 2.10Hz)	126	C-3 และ	5.25	dd, 2H, H-12	128	C-7', C-10',
7.45	d, 2H, H-3'		C-7	5.90	m, 1H, H-11		C-19' และ C-22'
	และH-7'	128	C-2	6.85	d, 2H, H-4	132	C-6', C-8', C-9',
	(J=6.33Hz)	131	C-11		และ H-6		C-11', C-18',
8.28	d, 2H, H-4'	145	C-5'		(J=6.7Hz)		C-20', C-21',
	และH-6'	153	C-1'	7.25	d, 2H, H-3		และ C-23'
	(J=6.33Hz)	156	C-2'		และ H-7	134	C-2
		158	C-5		(J=6.7 Hz)	136	C-11
		169	C-9	7.65	d, 4H, H-7',	158	C-1'
					H-10', H-19'	168	C-5', C-12',
					และ H-22'		C-17' และ C-24'
				7.85	t, 4H, H-8',	169	C-9
					H-9', H-20'		
					และ H-21'		



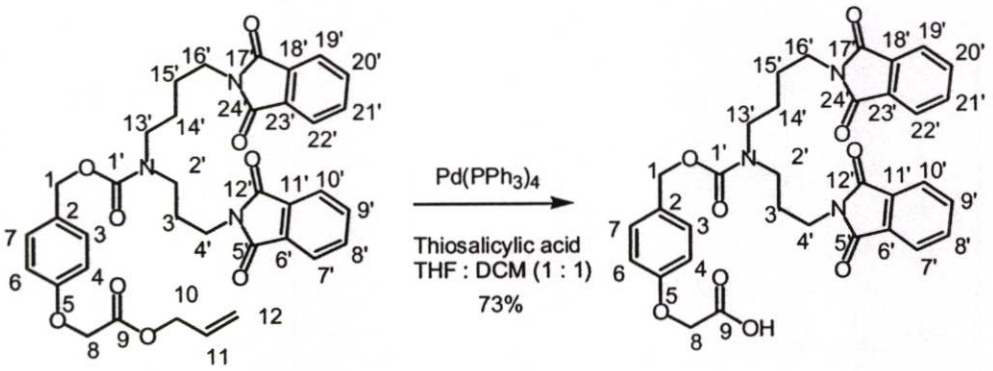
รูปที่ 4.11 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร **(91)** โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย



รูปที่ 4.12 สเปกตรัม ^{13}C NMR ของสาร **(91)** โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย

4.7 การเตรียมสารประกอบ N^1,N^8-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)-ethanoic acid spermidine (94)

แผนภาพที่ 50

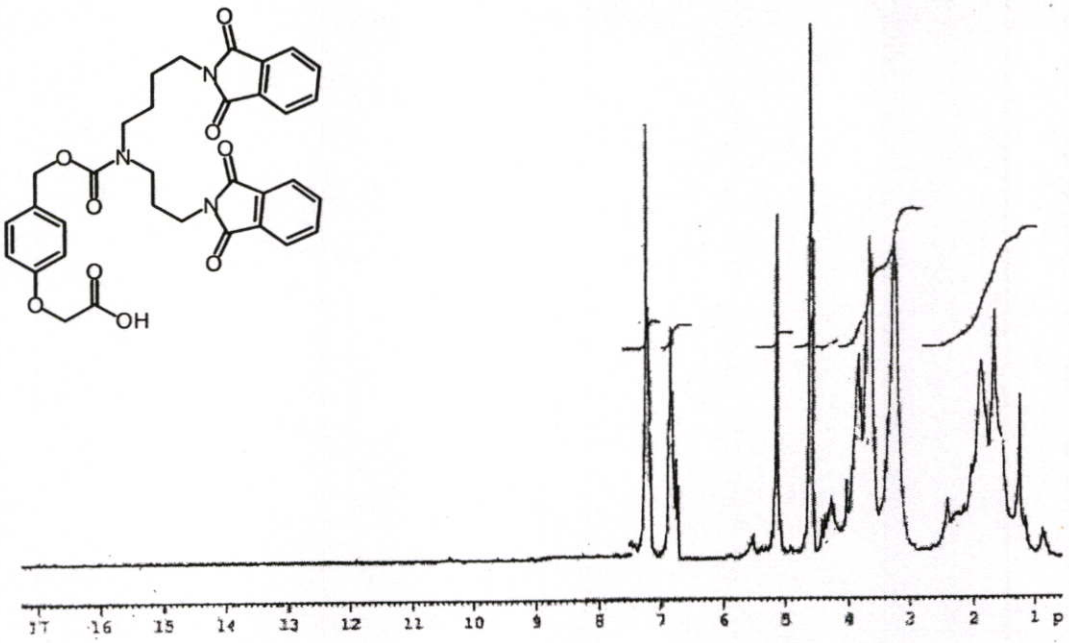


91 **94**

ปฏิกิริยาไฮโดรไลซีสของสารประกอบ (**91**) เปลี่ยนเป็นสารประกอบ (**94**) เริ่มการนำสารประกอบ (**91**) มาละลายในตัวทำละลายผสมของเตตะไฮโดรฟิวแรนและDCM ในอัตราส่วนเท่ากับ 1 : 1 และใช้ Palladium tetrakistriphenylphosphine เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา และกรดไทโอซาลิไซลิกเป็นตัวให้โปรตอนในปฏิกิริยาภายใต้สภาวะไนโตรเจน ในขณะทำปฏิกิริยาทำการตรวจสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟี โดยใช้ระบบตัวทำละลายผสมของเอทิล อะซิเตตและเมทานอลในอัตราส่วน 2 : 1 ปรากฏการดูดกลืนแสงยูวีที่ 254 นาโนเมตร จะได้สารประกอบ (**94**) สารที่คาดว่าผลิตภัณฑ์แสดงความมีขั้วสูงกว่าสารตั้งต้นและมีสารตั้งต้นเหลืออยู่น้อยมาก นำสารที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ไปแยกให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี และนำสารที่บริสุทธิ์ไปตรวจสอบโครงสร้างด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์ [2] จากปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (**94**) 73 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งแสดงข้อมูลดังตารางที่ 4.7 และแสดงค่าเคมิคัลชิพของ ^{1}H NMR ของสาร (**94**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย จากสเปกตรัม (รูปที่ 4.13) จะเห็นได้ว่าตำแหน่งโปรตอนของหมู่แอลลิลของสารประกอบ (**94**) หายไปแสดงว่าหมู่แอลลิลถูกไฮโดรไลส์ออกไป

ตารางที่ 4.7 แสดงค่า ^{1}H NMR และ ^{13}C NMR ของสาร (**94**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย

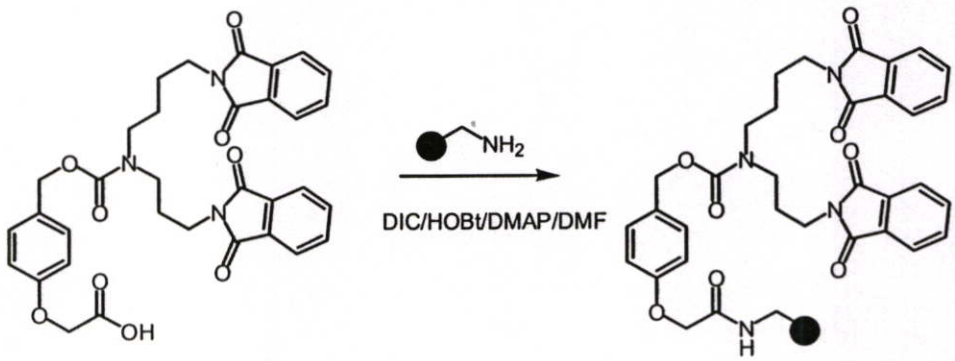
สารประกอบ (**91**)				สารประกอบ (**94**)	
^{1}H NMR		^{13}C NMR		^{1}H NMR	
(δ) ppm	ตำแหน่งโปรตอน	(δ) ppm	ตำแหน่งคาร์บอน	(δ) ppm	ตำแหน่งโปรตอน
1.75	m, 6H, H-3, H-14' และ H-15'	26	C-14' และ C-15'	1.75	m, 6H, H-3', H-14' และ H-15'
		30	C-3'		
		36	C-4' และ C-16'		
3.25	t, 4H, H-2' และ H-13'	38	C-2' และ C-13'	3.25	t, 4H, H-2' และ H-13'
		64	C-10		
3.65	t, 4H, H-4' และ H-16'	66	C-1	3.65	t, 4H, H-4' และ H-16'
		67	C-8		
4.50	s, 2H, H-8	115	C-4 และ C-6	4.50	s, 2H, H-8
4.65	d, 2H, H-10	119	C-12	5.00	s, 2H, H-1
5.00	s, 2H, H-1	124	C-3 และ C-7	6.85	d, 2H, H-4 และ H-6 (J=6.7Hz)
5.25	dd, 2H, H-12	128	C-7', C-10', C-19' และ C-22'		
5.90	m, 1H, H-11				
6.85	d, 2H, H-4 และ H-6 (J=6.7Hz)	132	C-6', C-8', C-9', C-11', C-18', C-20', C-21', และ C-23'	7.25	d, 2H, H-3 และ H-7 (J=6.7 Hz)
7.25	d, 2H, H-3 และ H-7 (J=6.7 Hz)	134	C-2	7.65	d, 4H, H-7', H-10', H-19' และ H-22'
		136	C-11		
7.65	d, 4H, H-7' , H-10', H-9' และ H-22'	158	C-1'		
		168	C-5', C-12', C-17' และ C-24'	7.85	t, 4H, H-8', H-9', H-20' และ H-21'
	t, 4H, H-8', H-9', H-20' และ H-21'	169	C-9		
7.85					



รูปที่ 4.13 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร (**94**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย

4.8 การเตรียมสารประกอบ (94a)

แผนภาพที่ 51



94 **94a**

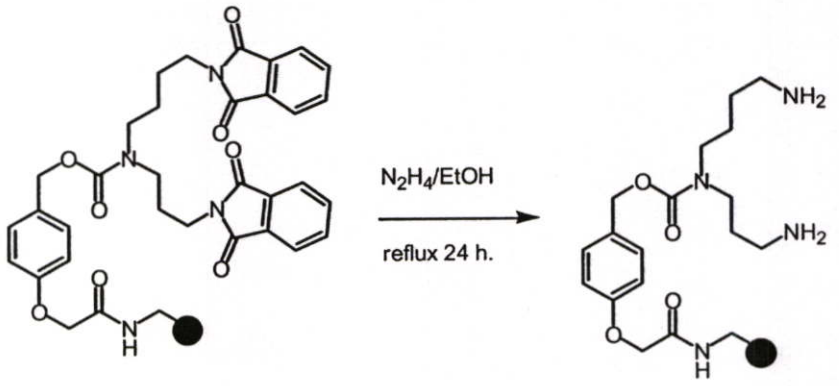
การเตรียมสารต้นแบบเพื่อใช้เป็นวัฏภาคของแข็งในการสังเคราะห์ Pseudoceratidine (**1**) และอนุพันธ์ของพอลิเอมีน Pseudoceratidine (**16**) โดยนำสารตั้งต้น (**94**) มาทำปฏิกิริยาคู่ควบกับตัวค้ำจุน แสดงดังแผนภาพที่ 51โดยเริ่มจากการนำอะมิโนเมทิลเรซินใส่ใน column cap แช่ใน

DCM 30 นาที เมื่อครบ 30 นาที ดูด DCM ออก จากนั้นนำสาร (94) ละลายใน DCM เติม DIC ลงไป ปั่นกวน 5 นาที ตามด้วยเติม HOBt ซึ่งในขั้นตอนนี้สารละลายจะขุ่น และเติม DMAP ที่ละลายใน DMF ลงไป ปั่นกวน 5 นาที หลังจากนั้นนำของผสมที่ได้ใส่ลง column cap และทำการหมุนด้วยเครื่องหมุนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นล้างด้วย DMF DCM และเมทานอล อย่างละ 20 มิลลิลิตร ตามลำดับ ตรวจสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วย Reagent A และ Reagent B และเมื่อให้ความร้อนพบว่าสารละลายไม่เปลี่ยนเป็นสีม่วง แสดงว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์แล้ว เนื่องจากไม่มีตำแหน่ง 1^0 เอมีนของอะมิโนเมทิลเรซิล

4.9 การเตรียมสารประกอบ (97)

สารประกอบ (97) เตรียมได้จากการถอดหมู่ป้องกันของสาร (94a) ออกโดยการเติมไฮดราซีนและเอทานอล ทำการรีฟลักซ์ที่อุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เมื่อครบ 24 ชั่วโมง ล้างเรซินด้วย เอทานอล ตามด้วย เอทานอล : น้ำ (1 : 1) และเมทานอล ตามลำดับ ทำการตรวจสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วย Reagent A และ Reagent B ให้ความร้อนพบว่าสารละลายได้เปลี่ยนเป็นสีม่วงแสดงว่าหมู่ป้องกันได้ถูกถอดออกแล้ว จากปฏิกิริยานี้ได้สารประกอบ (97) ประมาณ 90 เปอร์เซ็นต์ แสดงดังแผนภาพที่ 52

แผนภาพที่ 52

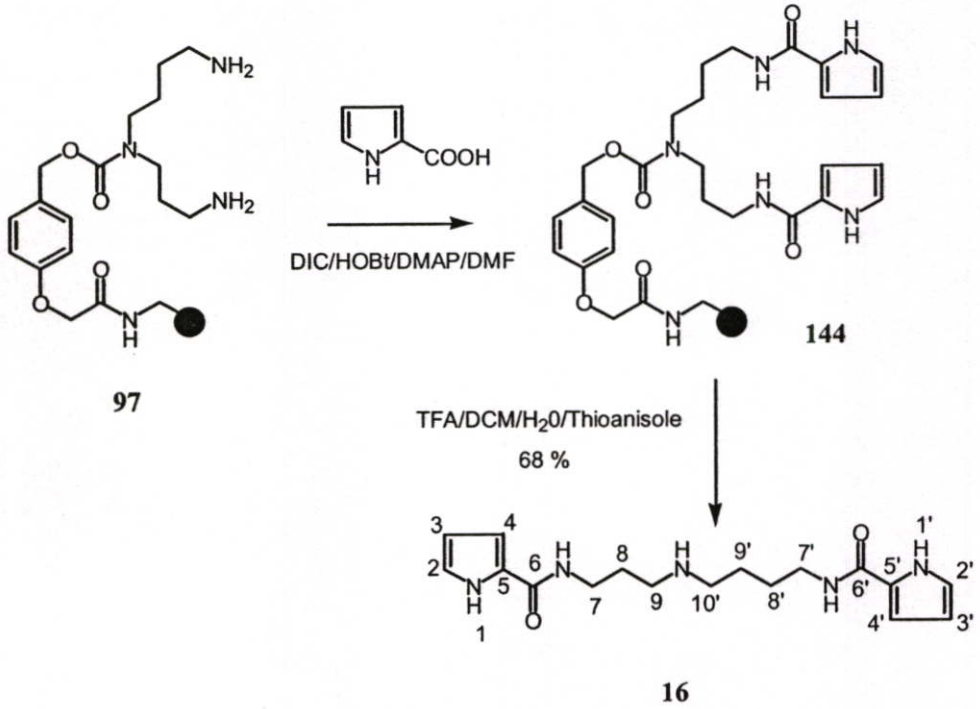


94a **97**

4.10 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^8-di(2-pyrrolyl)amide spermidine (16) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง

นำสาร (97) ไปทำปฏิกิริยาคู่ควบกับกรดไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิก (14) เริ่มจากนำสาร (97) แช่ใน DCM เป็นเวลา 30 นาที จากนั้นดูด DCM ออก เติมกรดไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิกที่ละลายด้วย DMF ตามด้วย DIC ลงไปปั่นกวน 5 นาทีและ HOBt สารละลายจะขุ่น จากนั้นเติม DMAP ที่ละลายใน DMF ลงไป นำของผสมที่ได้ใส่ใน column cap ที่มีสาร (97) แสดงดังแผนภาพที่ 53

แผนภาพที่ 53



16

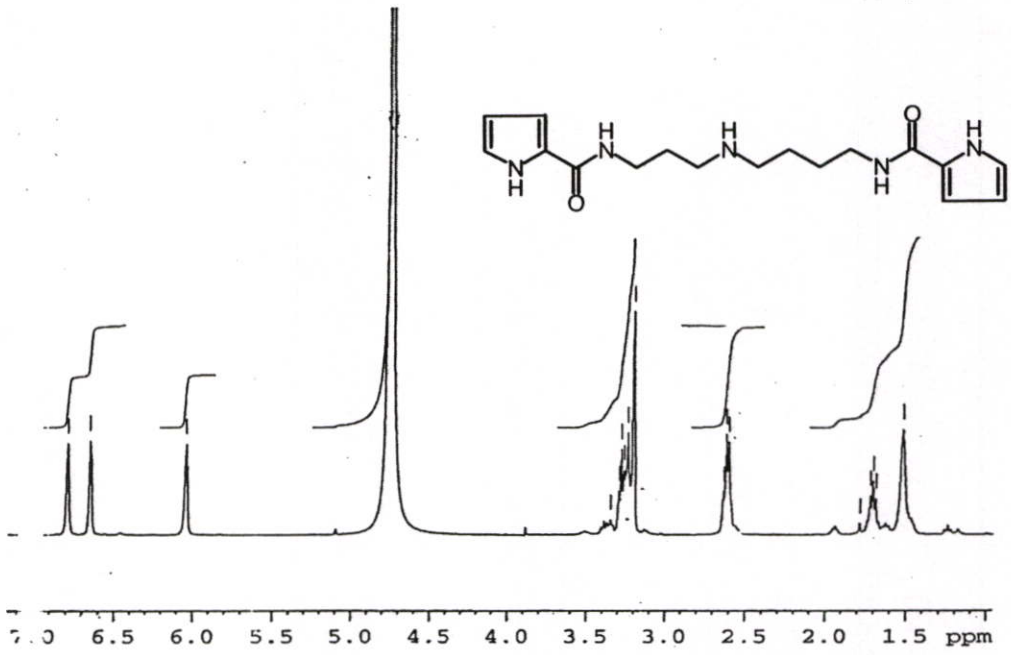
นำ column cap ไปหมุนด้วยเครื่องหมุนเป็นเวลา 24 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำไปล้างด้วย DMF DCM และเมทานอล อย่างละ 20 มิลลิลิตร ตามลำดับ ตรวจสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วย Reagent A และ Reagent B ปรากฏว่าไม่เปลี่ยนสีเป็น สีม่วงแสดงว่าสาร (97) ได้เปลี่ยนเป็นสารที่คาดว่าผลิตภัณฑ์ (144)

จากนั้นนำสารที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ (144) ไปทำการตัดออกจากตัวเชื่อมโยงโดยใช้ตัวทำละลายผสมของ TFA : DCM : น้ำ : Thioanisole ในอัตราส่วน 95 : 5 : 1 : 1 ทำการหมุนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง เมื่อสิ้นสุดปฏิกิริยาล้างเรซินด้วย DCM ได้สารผลิตภัณฑ์ (16) และนำสารผลิตภัณฑ์ไปตรวจสอบโครงสร้างด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์ ซึ่งแสดงข้อมูลค่าเคมิคัลชิพดังตารางที่ 4.8 และ ^{1}H NMR และ^{13}C NMR ของสารผลิตภัณฑ์ (16) เมื่อใช้

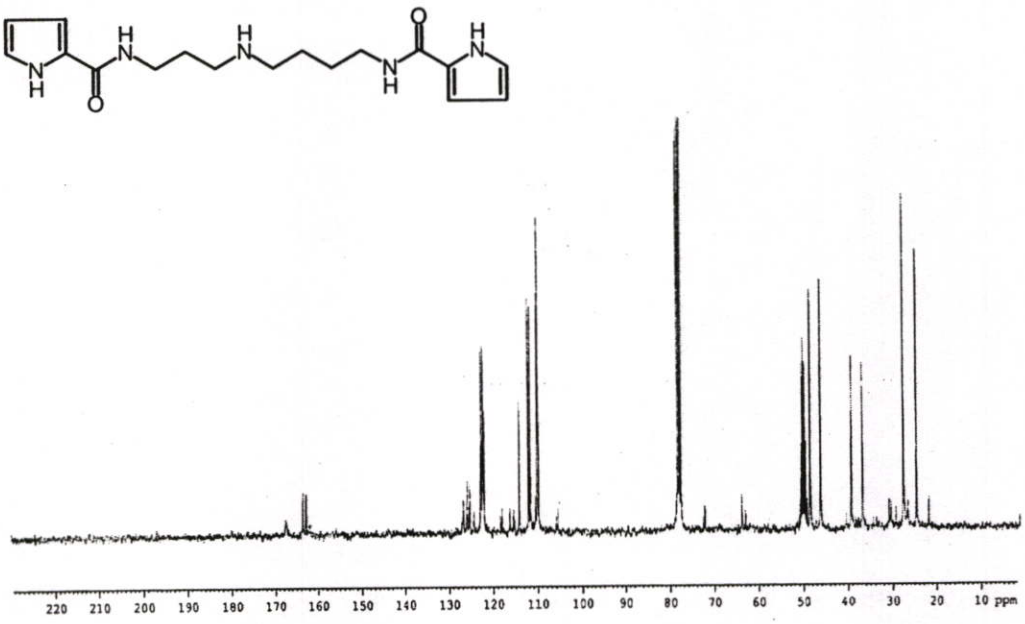
CD_3OD เป็นตัวทำละลาย แสดงดังรูปที่ 4.14 และรูปที่ 4.15 ซึ่งค่าเคมิคัลชิพสอดคล้องค่าทางทฤษฎี [8, 10] จากปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (**16**) 68 เปอร์เซ็นต์

ตารางที่ 4.8 แสดงค่า ^1H NMR และ ^{13}C NMR ของสาร (**16**) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย

สารประกอบ (**16**)			
(δ) ppm	ตำแหน่งโปรตอน	(δ) ppm	ตำแหน่งคาร์บอน
1.59	m, 6H, H-8, H-8' และ H-9'	29.1	C-8', C-9'
2.65	t, 4H, H-9 และ H-10'	33.6	C-8
3.25	t, 4H, H-7 และ H-7'	40.6	C-7
6.00	t, 2H, H-3 และ H-3'	42.9	C-7'
6.65	d, 2H, H-4 และ H-4'	46.6	C-9
6.80	t, 2H, H-2 และ H-2'	49.2	C-10'
		110	C-3, C-3'
		112	C-4, C-4'
		114	C-2, C-2'
		115	C-5, C-5'
		164	C-6, C-6'



รูปที่ 4.14 สเปกตรัม ^1H NMR ของสาร (**16**) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย

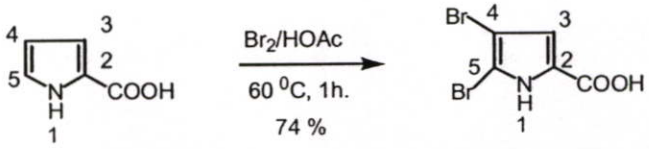


รูปที่ 4.15 สเปกตรัม ^{13}C NMR ของสาร **(16)** โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย

4.11 การสังเคราะห์กรด 4, 5-ไดโบรโมไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิก (15)

เตรียมจากการทำปฏิกิริยาโบรมิเนชันระหว่างกรดไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิก **(14)** กับโบรมีนปั่นกวนที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง [1] แสดงดังแผนภาพที่ 54 และได้สารผลิตภัณฑ์ **(15)** 74 เปอร์เซ็นต์ นำสารผลิตภัณฑ์ไปตรวจสอบโครงสร้างด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์ [8] ซึ่งแสดงข้อมูลดังตารางที่ 4.9 และแสดงค่าเคมิคัลชิพของ ^1H NMR และ ^{13}C NMR ของสารประกอบ **(15)** โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย ดังรูปที่ 4.16 และรูปที่ 4.17 ซึ่งจากปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ **(15)** 74 เปอร์เซ็นต์ แต่การเตรียมสาร **(15)** ค่อนข้างยุ่งยากเนื่องจากเมื่อเกิดปฏิกิริยาสมบรูณ์แล้วขั้นตอนการกำจัดโบรมีนรวมทั้งตัวทำละลายจะกำจัดออกได้ยาก และการเก็บผลิตภัณฑ์ต้องเก็บไว้ในที่ที่เหมาะสมคือต้องผ่านไนโตรเจนและปิดให้สนิทนำไปเก็บไว้ในตู้เย็นที่อุณหภูมิประมาณ 5 องศาเซลเซียส

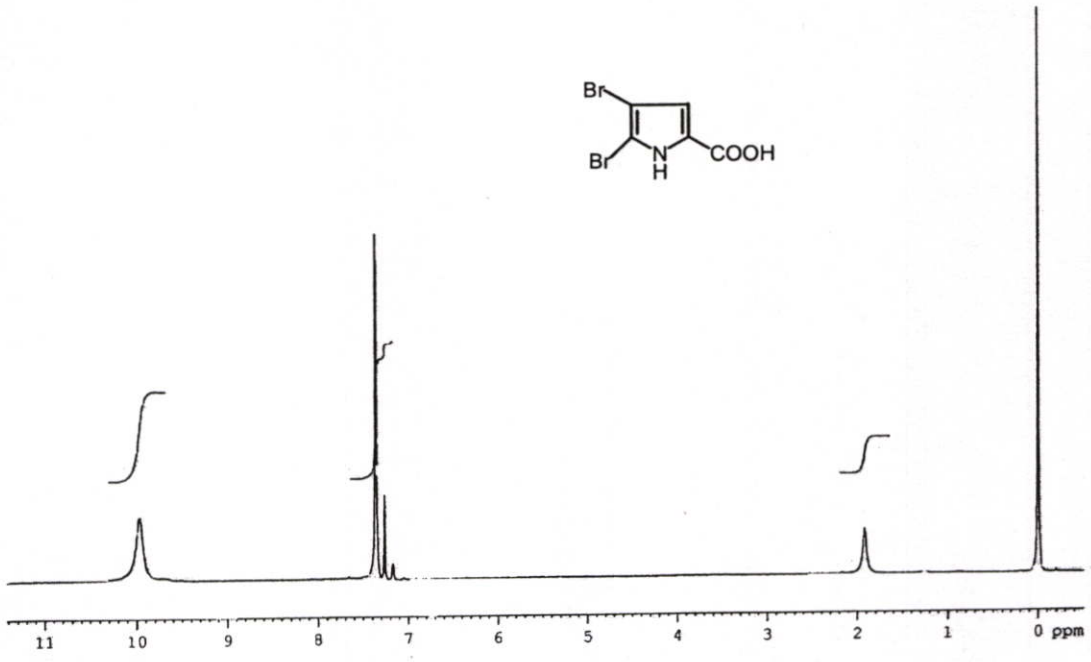
แผนภาพที่ 54



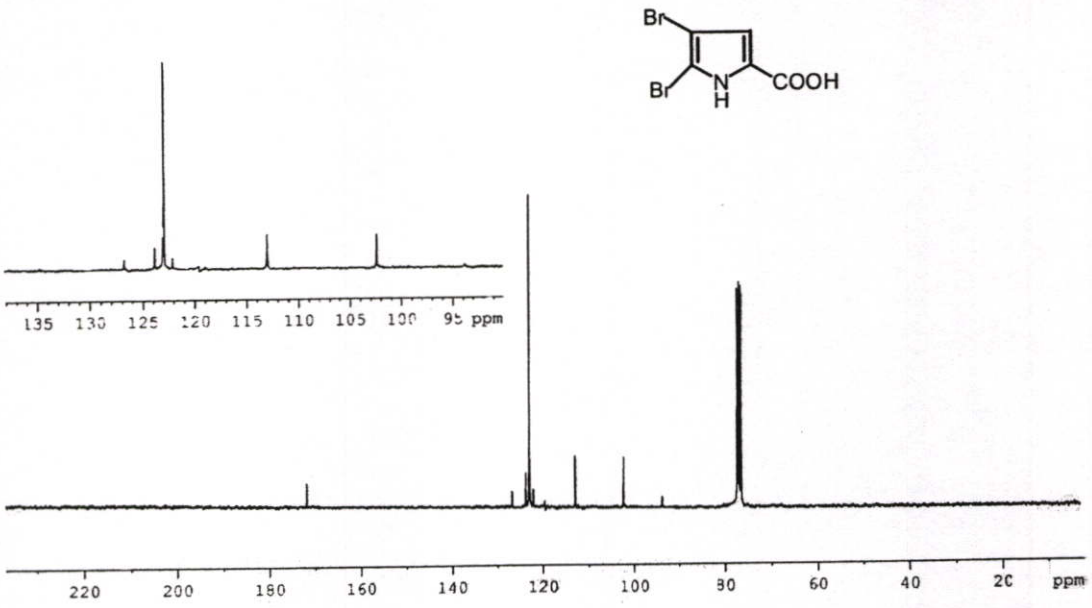
14 **15**

ตารางที่ 4.9 แสดงค่า ^{1}H NMR และ ^{13}C NMR ของสาร **(15)** โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย

กรด 4, 5-ไดโบรโมไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิก **(15)**				กรด 4, 5-ไดโบรโมไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิก ค่าเคมิคัลชิพทางทฤษฎี [8]			
^{1}H NMR		^{13}C NMR		^{1}H NMR(DMSO-d_6)		^{13}C NMR(DMSO-d_6)	
(δ) ppm	ตำแหน่งโปรตอน	(δ) ppm	ตำแหน่งโปรตอน	(δ) ppm	ตำแหน่งโปรตอน	(δ) ppm	ตำแหน่งโปรตอน
7.05	s , 1H, H-3	129	C-4	6.82	d, 1H	98.9	C-4
		132	C-5		(J= 2.7Hz)	106.8	C-5
		134	C-3	10.40	b , 1H	117.0	C-3
		168	C-2			125.09	C-2
		170	COOH			160.4	COOH



รูปที่ 4.16 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร **(15)** โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย

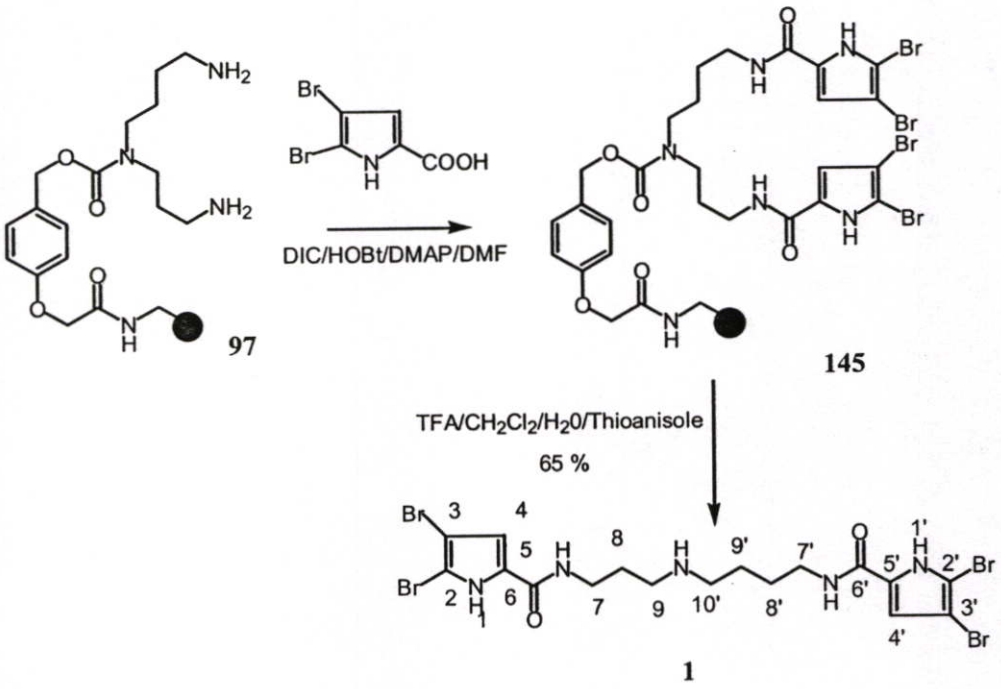


รูปที่ 4.17 สเปกตรัม ^{13}C NMR ของสาร **(15)** โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย

4.12 การสังเคราะห์ Pseudoceratidine (1) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง

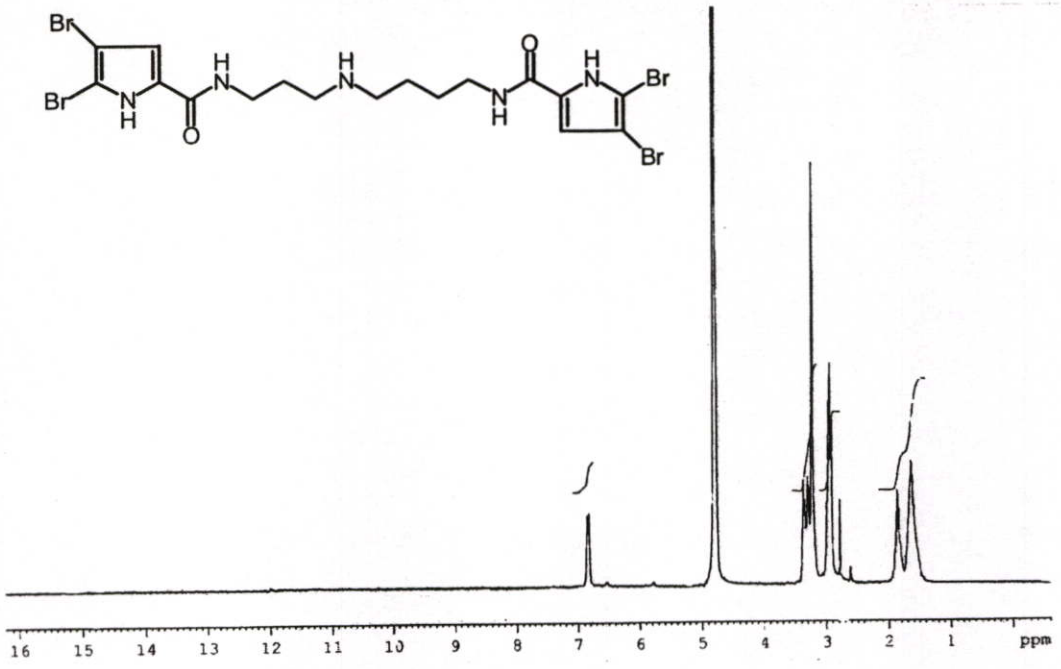
การสังเคราะห์เริ่มจากนำสาร **(97)** แช่ใน DCM เป็นเวลา 30 นาที จากนั้นดูด DCM ออก นำกรด 4, 5-ไดโบรโมไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิก **(15)** ละลายใน DMF เติม DIC ลงไปปั่นกวน 5 นาที จากนั้นเติม HOBt ในขั้นตอนนี้สารละลายจะขุ่น และเติม DMAP ที่ละลายใน DMF ลงไป ทำการปั่นกวน 5 นาที นำของผสมที่ได้เติมลงใน column cap และนำไปหมุนด้วยเครื่องหมุนเป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นนำเรซินไปล้างด้วย DMF DCM และเมทานอล อย่างละ 20 มิลลิลิตร ตามลำดับ ตรวจสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วย Reagent A และ Reagent B ปรากฏว่าเรซินไม่เปลี่ยนสีเป็นสีม่วงแสดงว่าสาร **(97)** ได้เปลี่ยนเป็นสารที่คาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ **(145)** หลังจากนั้นนำสารที่คาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ **(145)** ไปทำการตัดออกจากตัวเชื่อมโยงโดยใช้ตัวทำละลายผสมของ TFA : DCM : น้ำ : Thioanisole ในอัตราส่วน 95 : 5 : 1 : 1 นำไปหมุนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ล้างเรซินด้วย DCM ได้สารผลิตภัณฑ์ **(1)** นำไปตรวจสอบโครงสร้างด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์ ซึ่งแสดงข้อมูลดังตารางที่ 4.10 และแสดงค่าเคมิคัลชิพของ ^1H NMR และ ^{13}C NMR ของสารผลิตภัณฑ์ **(1)** โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย ดังรูปที่ 4.18 และรูปที่ 4.19 ปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ **(1)** 65 เปอร์เซ็นต์

แผนภาพที่ 55

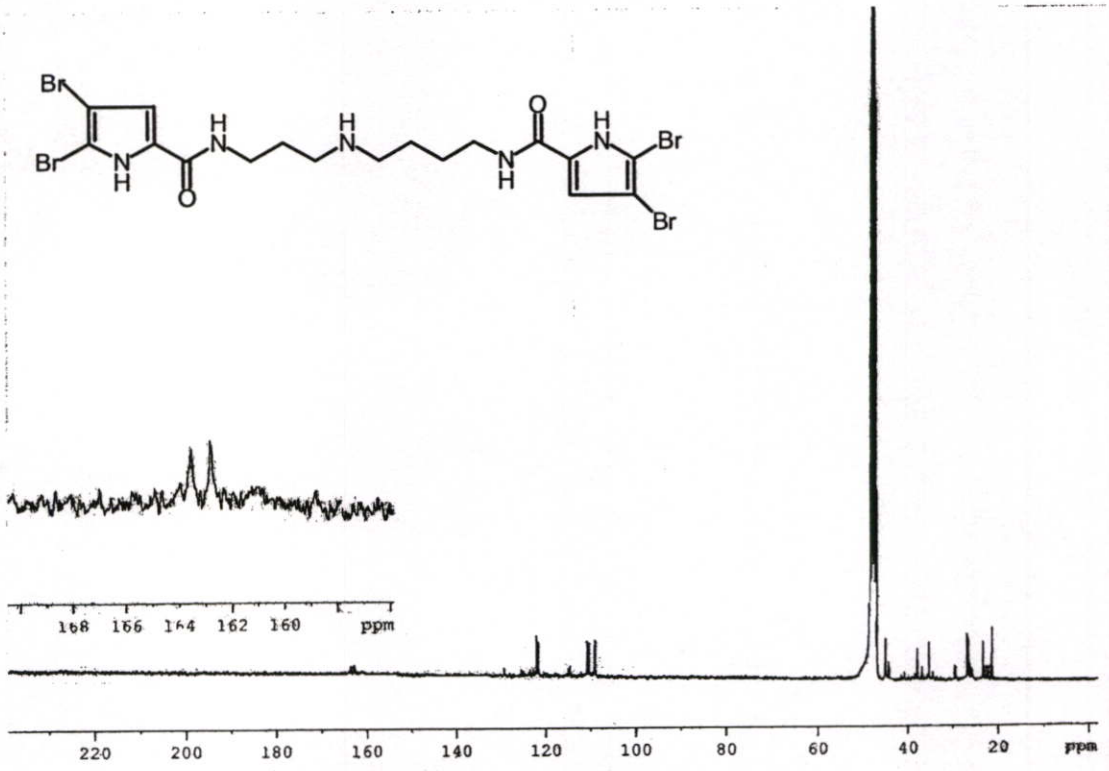


ตารางที่ 4.10 แสดงค่า ^{1}H NMR และ ^{13}C NMR ของสาร (1) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย

สารประกอบ (1)			
(δ) ppm	ตำแหน่งโปรตอน	(δ) ppm	ตำแหน่งคาร์บอน
1.55	m, 6H, H-8, H-8' และ H-9'	22.1	C-8', C-9'
2.65	t, 4H, H-9 และ H-10'	24.6	C-8
3.25	t, 4H, H-7 และ H-7'	30.6	C-7
6.75	s, 1H, H-4	38.9	C-7'
6.85	s, 1H, H-4'	48.7	C-9
		49.4	C-10'
		110	C-3, C-3'
		112	C-4, C-4'
		114	C-2, C-2'
		115	C-5, C-5'
		163	C-6, C-6'



รูปที่ 4.18 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร (1) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย

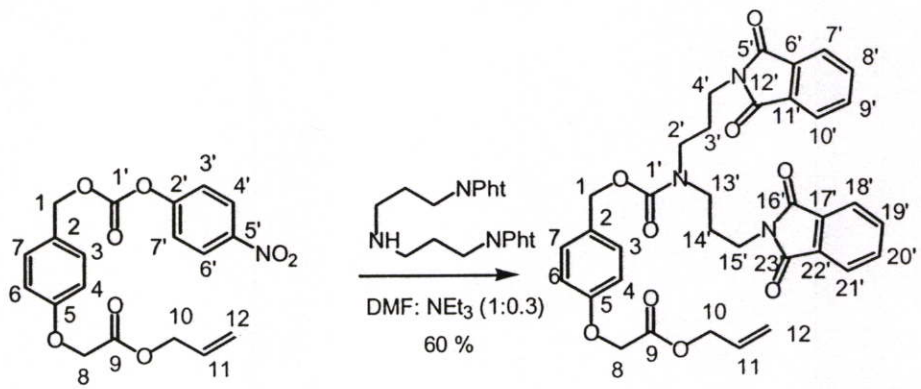


รูปที่ 4.19 สเปกตรัม ^{13}C NMR ของสาร (1) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย

4.13 การเตรียม N^1,N^7-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)-ethanoate norspermidine (90)

การทำปฏิกิริยาคู่ควบระหว่างตัวเชื่อมโยงกับสารต้นแบบ เริ่มจากใช้สารต้นแบบ (**87**) มาละลายใน DMF และไตรเอทิลเอมีน จากนั้นเติมตัวเชื่อมโยง (**84**) ปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง 30 นาที แสดงดังแผนภาพที่ 56 ทำการตรวจสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟีโดยใช้ระบบตัวทำละลายผสมของเฮกเซนและเอทิล อะซิเตตในอัตราส่วน 2 : 1 ปรากฏการดูดกลืนแสงยูวีที่ 254 นาโนเมตร นำสารที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ไปแยกให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี และนำสารบริสุทธิ์ที่ได้ไปหาสูตรโครงสร้างด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ [2] จากปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (**90**) 60 เปอร์เซ็นต์ จะเห็นได้ว่าเปอร์เซ็นต์ผลิตภัณฑ์ที่ได้สูงกว่าการเตรียมสารประกอบ (**91**) อาจจะเป็นเพราะว่าผลกระทบของความเกะกะส่งผลต่อปฏิกิริยาน้อยเนื่องจากสารต้นแบบเป็นโมเลกุลที่สมมาตรซึ่งการเกิดปฏิกิริยาจะเกิดได้ดีกว่า ดังนั้นจึงส่งผลให้เปอร์เซ็นต์ผลิตภัณฑ์สูงกว่า ซึ่งแสดงข้อมูลดังตารางที่ 4.11 และแสดงค่าเคมิคัลชิพของ ^{1}H NMR และ ^{13}C NMR ของสาร (**90**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย ดังรูปที่ 4.20 และ รูปที่ 4.21

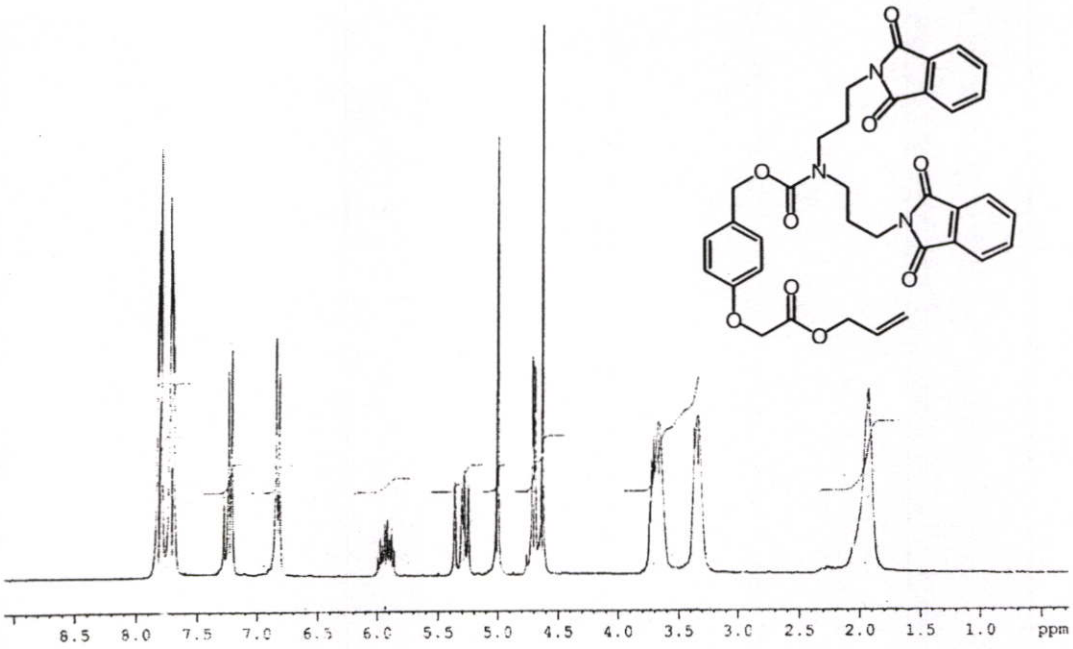
แผนภาพที่ 56



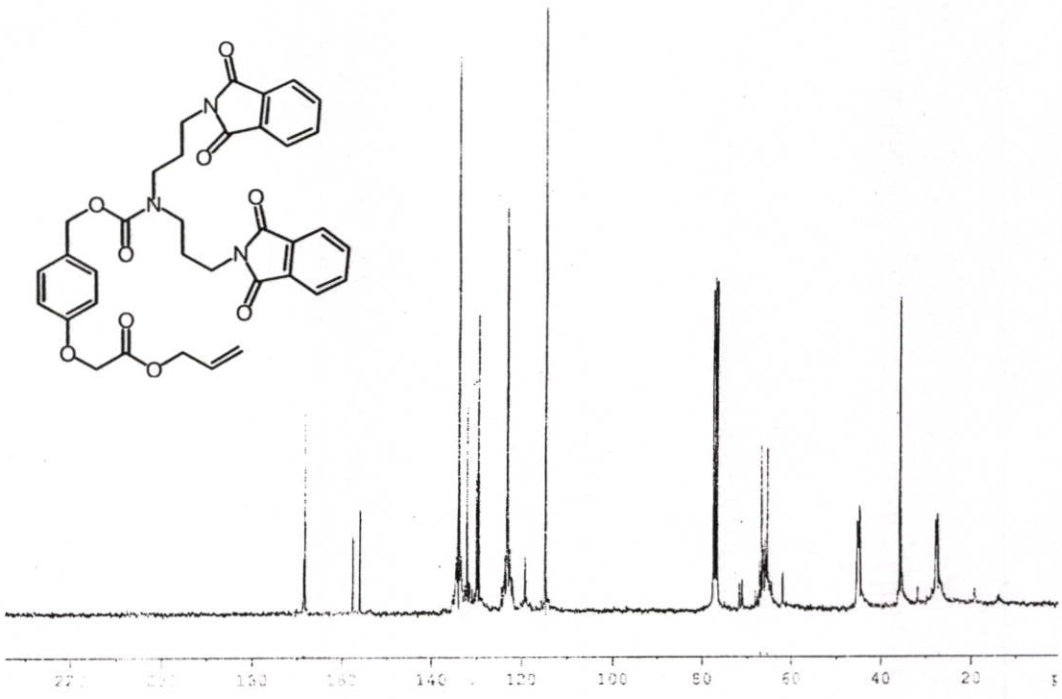
84 **90**

ตารางที่ 4.11 แสดงค่า ^{1}H NMR และ ^{13}C NMR ของสาร (**90**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย

สารประกอบ (**84**)				สารประกอบ (**90**)			
^{1}H NMR		^{13}C NMR		^{1}H NMR		^{13}C NMR	
(δ) ppm	ตำแหน่งโปรตอน	(δ) ppm	ตำแหน่งคาร์บอน	(δ) ppm	ตำแหน่งโปรตอน	(δ) ppm	ตำแหน่งคาร์บอน
4.68	s, 2H, H-8	65	C-10	1.97	m, 4H, H-3'	28	C-3'และ C-14'
4.70	d, 2H, H-10	68	C-8		และ H-14'	36	C-4'และ C-15'
5.22	s, 2H, H-1	71	C-1	3.35	t, 4H, H-2'	44	C-2'และ C-13'
5.35	dd, 2H, H-12	115	C-4 และ		และ H-13'	65	C-1 และ C-10
5.92	m, 1H, H-11		C-6	3.69	t, 4H, H-4'	66	C-8
6.95	d, 2H, H-4	116	C-12		และ H-15'	116	C-4 และ C-6
	และ H-6	122	C-3' และ	4.62	s, 2H, H-8	119	C-12
	(J=2.1Hz)		C-7'	4.70	d, 2H, H-10	124	C-7',C-10',
7.35	d, 2H, H-3	123	C-4' และ	5.02	s, 2H, H-1		C-18' และ
	และ H-7		C-6'	5.35	dd, 2H, H-12		C-21'
	(J= 2.1Hz)	126	C-3 และ	5.95	m, 1H, H-11	129	C-3 และ C-7
7.45	d, 2H, H-3'		C-7	6.85	d, 2H, H-4	133	C-2
	และ H-7'	128	C-2		และ H-6	136	C-6',C-8',
	(J=6.3Hz)	131	C-11		(J= 8.5 Hz)		C-9',C-11',
8.28	d, 2H, H-4'	145	C-5'	7.25	d, 2H, H-3		C-17', C-19',
	และ H-6'	153	C-1'		และ H-7		C-20' และ
	(J=6.3 Hz)	156	C-2'		(J=8.5 Hz)		C-22'
		158	C-5	7.70	t, 4H, H-8',	156	C-1'
		169	C-9		H-9', H-19'	158	C-5
					และ H-20'	168	C-5', C-12',
				7.85	d, 4H, H-7',		C-16' และ
					H-10', H-18'		C-23'
					และ H-21'	169	C-9



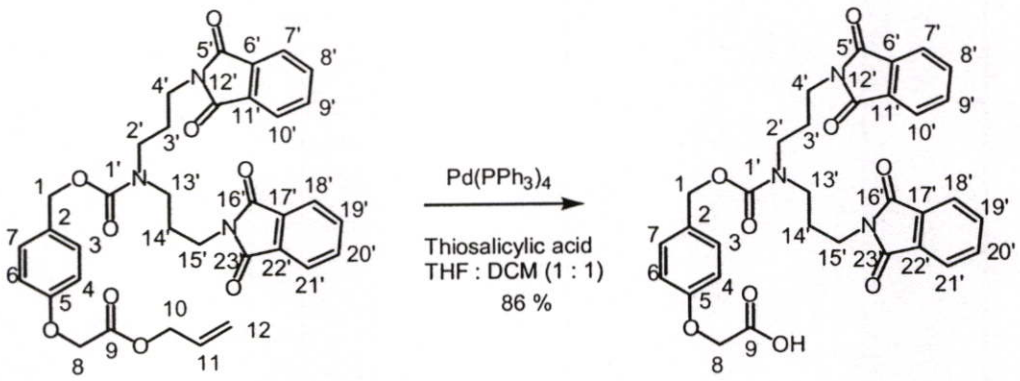
รูปที่ 4.20 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร (**90**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย



รูปที่ 4.21 สเปกตรัม ^{13}C NMR ของสาร (**90**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย

4.14 การเตรียม N^1,N^7-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)-ethanoic acid norspermidine (93)

แผนภาพที่ 57

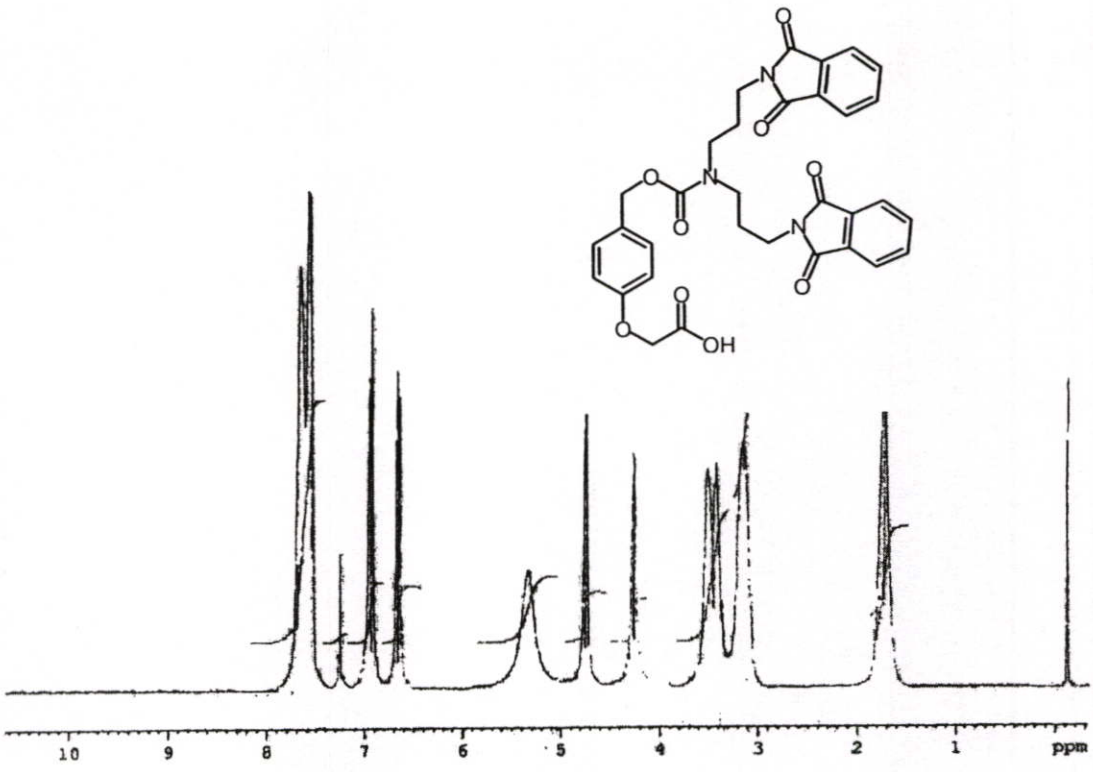


90 **93**

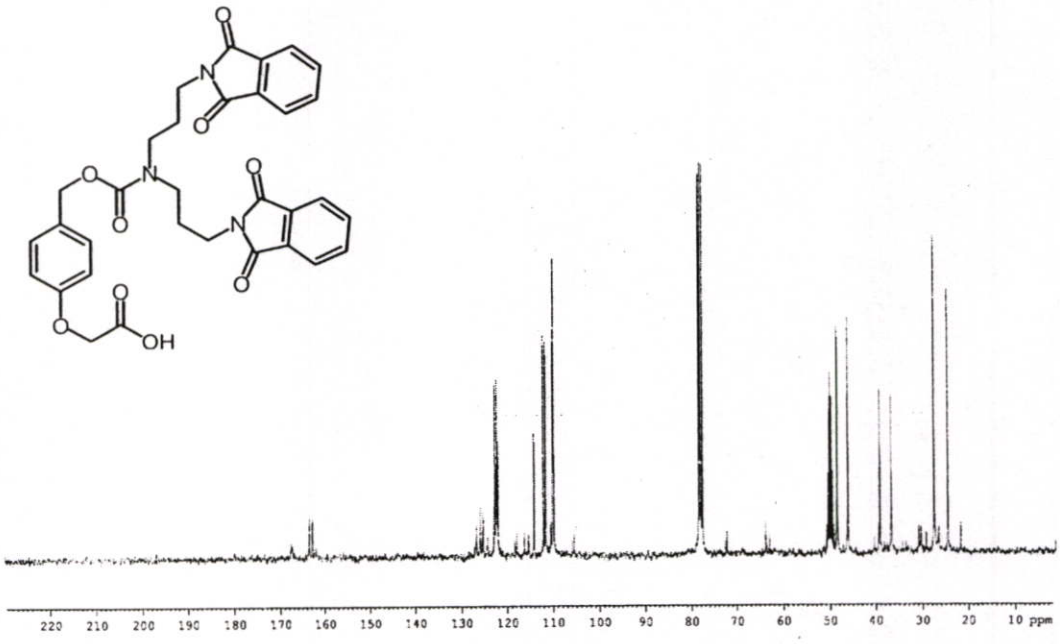
การเตรียมสารประกอบ (**93**) ซึ่งเตรียมได้จากปฏิกิริยาไฮโดรไลซีสในสภาวะเดียวกับที่ใช้เตรียมสารประกอบ (**94**) โดยนำสารประกอบ (**90**) มาละลายในตัวทำละลายผสมของเตตะไฮโดรฟิวแรนและ DCM ในอัตราส่วน 1 : 1 หลังจากนั้นเติม Palladium tetrakistriphenylphosphine เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาและเติมกรดไทโอซาลิไซลิกซึ่งเป็นตัวให้โปรตอนในปฏิกิริยาภายใต้สภาวะไนโตรเจน ทำการตรวจสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟีโดยใช้ระบบตัวทำละลายผสมของเอทิล อะซิเตตและเมทานอลในอัตราส่วน 2 : 1 ปรากฏการดูดกลืนแสงยูวีที่ 254 นาโนเมตร แสดงความมีขั้วสูงกว่าสารตั้งต้นและมีสารตั้งต้นเหลืออยู่น้อยมาก นำสารที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ไปแยกให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี และนำสารไปหาโครงสร้างด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ [2]จากปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (**93**) 86 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งแสดงข้อมูลดังตารางที่ 4.7 และแสดงค่าเคมิคัลชิพของ ^{1}H NMR และ ^{13}C NMR ของสาร (**93**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย ดังรูปที่ 4.22 และรูปที่ 4.23 จากสเปกตรัมจะเห็นได้ว่าตำแหน่งโปรตอนของหมู่แอลลิลของสารประกอบ (**93**) หายไปแสดงว่าหมู่แอลลิลถูกไฮโดรไลส์ออกไป เมื่อเปรียบเทียบกับสเปกตรัมของสาร (**90**) และจะเห็นได้ว่าคาร์บอนตำแหน่ง C-9 ของสาร (**93**) เคลื่อนไปที่ตำแหน่ง low field มีค่าเคมิคัลชิพเท่ากับ 178 ppm ซึ่งสูงกว่าสารตั้งต้น (**90**)

ตารางที่ 4.12 แสดงค่า ^{1}H NMR และ ^{13}C NMR ของสาร (**93**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย

สารประกอบ (**90**)				สารประกอบ (**93**)			
^{1}HNMR		^{13}C NMR		^{1}H NMR		^{13}C NMR	
(δ) ppm	ตำแหน่งโปรตอน	(δ) ppm	ตำแหน่งคาร์บอน	(δ) ppm	ตำแหน่งโปรตอน	(δ) ppm	ตำแหน่งคาร์บอน
1.97	m, 4H, H-3' และ H-14'	28	C-3' และ C-14'	1.85	m, 4H, H-3' และ H14'	28	C-3' และ C14'
3.35	t, 4H, H-2' และ H-13'	36	C-4' และ C-15'			36	C-4'และ C-15'
3.69	t, 4H, H-4' และ H-15'	44	C-2' และ C-13'			44	C-2'และ C-13'
4.62	s, 2H, H-8	65	C-1 และC-10	3.25	t, 4H, H-2' และH-13'	65	C-1
4.70	d, 2H, H-10	66	C-8			66	C-8
5.02	s, 2H, H-1	116	C-4 และ C-6			116	C-4 และ C-6
5.35	dd, 2H, H-12	119	C-12	3.55	t, 4H, H-4' และ H15'	124	C-7', C-10', C-18 และ C-21'
5.95	m, 1H, H-11	124	C-7', C-10', C-18 และ C-21'	4.35	s, 2H, H-8	129	C-3 และ C-7
6.85	d, 2H, H-4 และ H-6 (J=8.5 Hz)	129	C-3 และ C-7	4.85	s, 2H, H-1	132	C-2
7.25	d, 2H, H-3 และ H-7 (J= 8.5 Hz)	133	C-2	6.70.	d, 2H, H-4 และH-6 (J= 7.5Hz)	134	C-6', C-8', C-9', C-11', C-17', C-19', C-20' และ C-22'
7.70	t, 4H, H-8', H-9' , H-19' และ H-20'	136	C-6', C-8', C-9', C-11', C-17', C-19' C-20' และ C-22'	7.00	d, 2H, H-3 และ H-7 (J=7.5 Hz)	156	C-1'
7.85	D, 4H, H-7', H-10', H-18' และ H-21'	156	C-1'	7.59	t, 4H, H-8', H-9', H-19' และ H-20'	158	C-5
		158	C-5			168	C-5', C-12', C-16' และ C-23'
		168	C-5', C-12', C-16' และ C-23'	7.75	d, 4H, H-7', H-10', H-18' และ H-21'		
		169	C-9			178	C-9



รูปที่ 4.22 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร (**93**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย

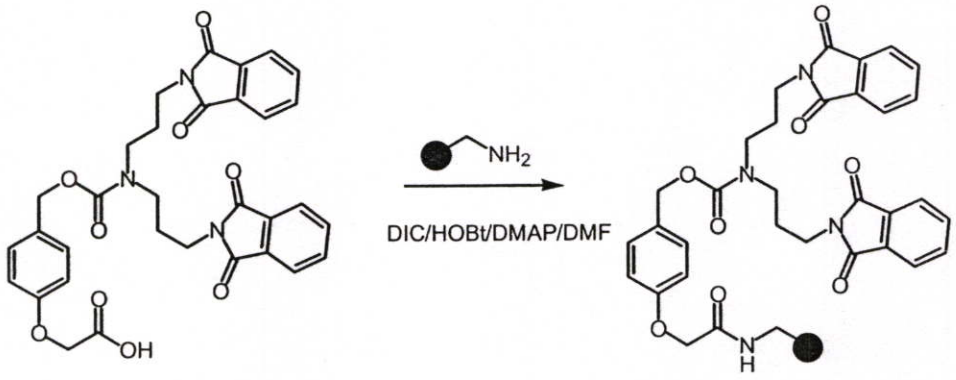


รูปที่ 4.23 สเปกตรัม ^{13}C NMR ของสาร (**93**) โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย

4.15 การเตรียมสารประกอบ (93a)

การเตรียมสารต้นแบบเพื่อใช้เป็นวัฏภาคของแข็งในการสังเคราะห์ อนุพันธ์ของพอลิเอมีน Pseudoceratidine (**148**) และ (**149**) โดยนำสารประกอบ (**93**) ที่ได้จากปฏิกิริยาไฮโดรไลซีสมาทำปฏิกิริยาคู่ควบกับตัวค้ำจุนโดยเริ่มจากนำอะมิโนเมทิลเรซินใส่ใน column cap โดยแช่เรซินใน DCM 30 นาที เมื่อครบ 30 นาที DCM ออก จากนั้นนำสาร (**93**) ละลายใน DCM เติม DIC ลงไปปั่นกวน 5 นาที เติม HOBt ซึ่งในขั้นตอนนี้สารละลายจะขุ่น และเติม DMAP ที่ละลายใน DMF ลงไป จากนั้นนำของผสมที่ได้ใส่ลง column cap ไปหมุนด้วยเครื่องหมุนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง เมื่อปฏิกิริยาสิ้นสุดล้างเรซินด้วย DMF DCM และเมทานอล อย่างละ 20 มิลลิลิตร ตามลำดับ ตรวจสอบการดำเนินของปฏิกิริยาด้วย Reagent A และ Reagent B และให้ความร้อน พบว่าสารละลายไม่เปลี่ยนสีม่วงแสดงว่าปฏิกิริยาสมบูรณ์แล้ว จากปฏิกิริยานี้ได้สารที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ (**93a**) เนื่องจากไม่มีตำแหน่ง 1^0เอมีนของอะมิโนเมทิลเรซิน

แผนภาพที่ 58

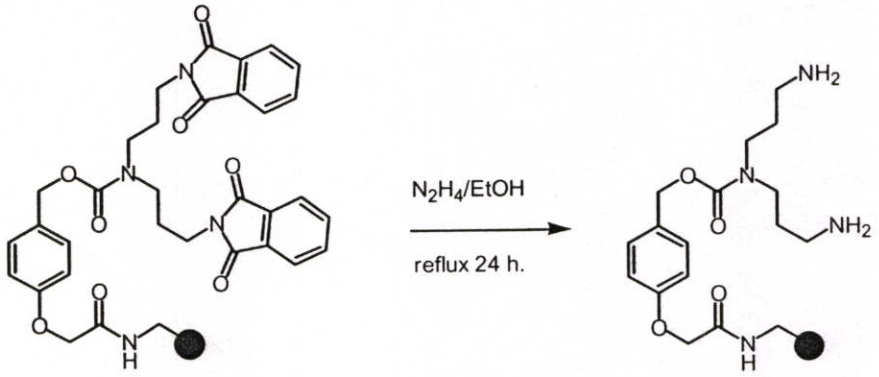


93 **93a**

4.16 การเตรียมสารประกอบ (96)

การถอดหมู่ป้องกันของสาร (**93a**) ออกโดยการเติมไฮดราซีน และเอทานอลนำไปทำการรีฟลักซ์ที่อุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เมื่อปฏิกิริยาสิ้นสุดโดยนำเรซินไปล้างด้วย เอทานอล ตามด้วย เอทานอล : น้ำ (1 : 1) และเมทานอล ตามลำดับ ตรวจสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วย Ragent A และ Reagent B และให้ความร้อนพบว่าสารละลายได้เปลี่ยนเป็นสีม่วง แสดงว่าหมู่ป้องกันได้ถูกถอดออกแล้ว

แผนภาพที่ 59

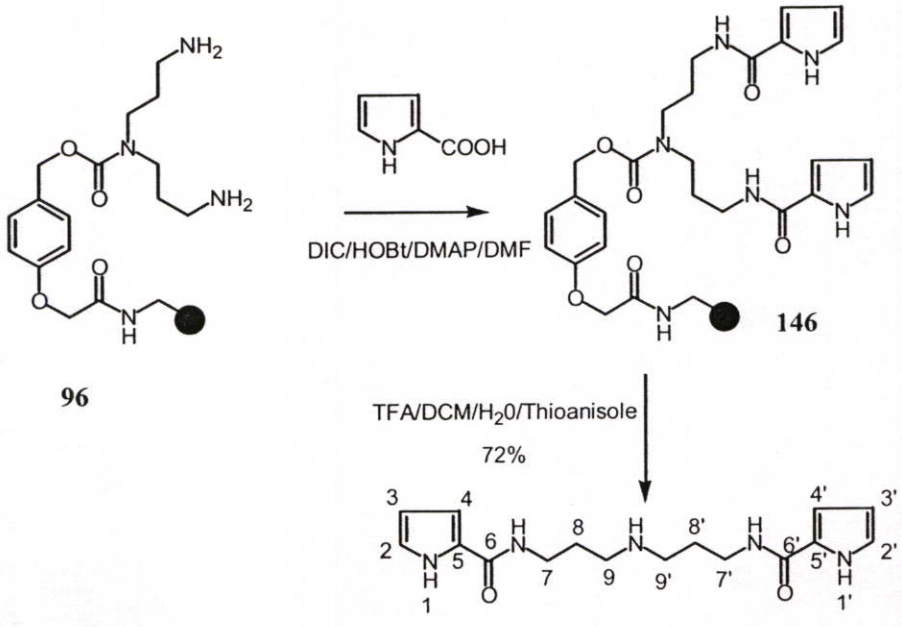


93a **96**

4.17 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1, N^7- di(2-pyrrolyl)amide norspermidine (148) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง

นำสารผลิตภัณฑ์ (96) ไปทำปฏิกิริยาคู่ควบกับกรดไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิก (14) โดยนำสารผลิตภัณฑ์ (96) แช่ DCM เป็นเวลา 30 นาที จากนั้นดูด DCM ออก นำกรดไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิก ละลายในตัวทำละลาย DMF เติม DIC ลงไปปั่นกวน 5 นาที เติม HOBt ในขั้นตอนนี้สารละลายจะขุ่น และเติม DMAP ที่ละลายใน DMF ลงไป ปั่นกวน 5 นาที

แผนภาพที่ 60



96 **146**

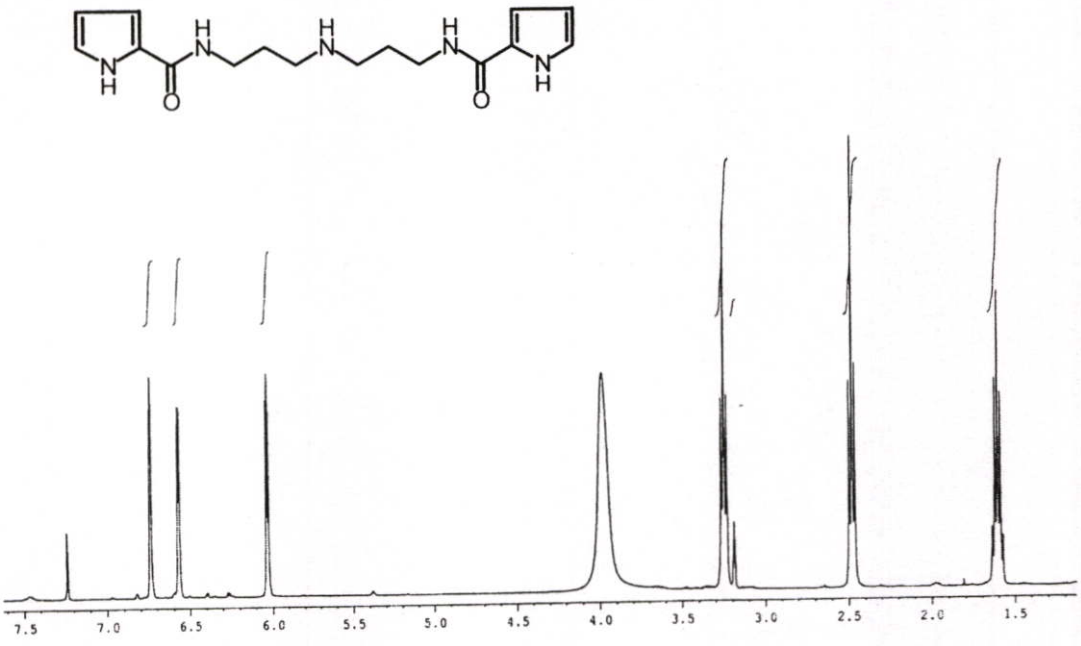
148

หลังจากนั้นนำของผสมที่ได้ใส่ใน column cap ที่มีสารผลิตภัณฑ์ (**96**) นำไปหมุนด้วยเครื่องหมุนเป็นเวลา 24 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำไปล้างด้วย DMF DCM และเมทานอล อย่างละ 20 มิลลิลิตร ตามลำดับ ตรวจสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วย Reagent A และ Reagent B ปรากฏว่าเรซินไม่เปลี่ยนสีเป็นสีม่วงแสดงว่าสารตั้งต้น (**96**) ได้เปลี่ยนเป็นสารที่คาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ (**146**) และนำสาร (**146**) ไปทำการตัดออกจากตัวเชื่อมโยงโดยใช้ตัวทำละลายผสมของ TFA : DCM : น้ำ : Thioanisole ในอัตราส่วน 95 : 5 : 1 : 1 โดยทำการหมุนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง แสดงดังแผนภาพที่ 60 ล้างเรซินด้วย DCM ได้สารผลิตภัณฑ์ (**148**) นำสารผลิตภัณฑ์ไปตรวจสอบโครงสร้างด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์ ได้สารผลิตภัณฑ์ (**148**) 72 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งแสดงข้อมูลดังตารางที่ 4.13 และแสดงค่าเคมิคัลชิพของ ^{1}H NMR และ^{13}C NMR ของสาร (**148**) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย ซึ่งสอดคล้องกับค่าทางทฤษฎี [10] ดังรูปที่ 4.24 และรูปที่ 4.25

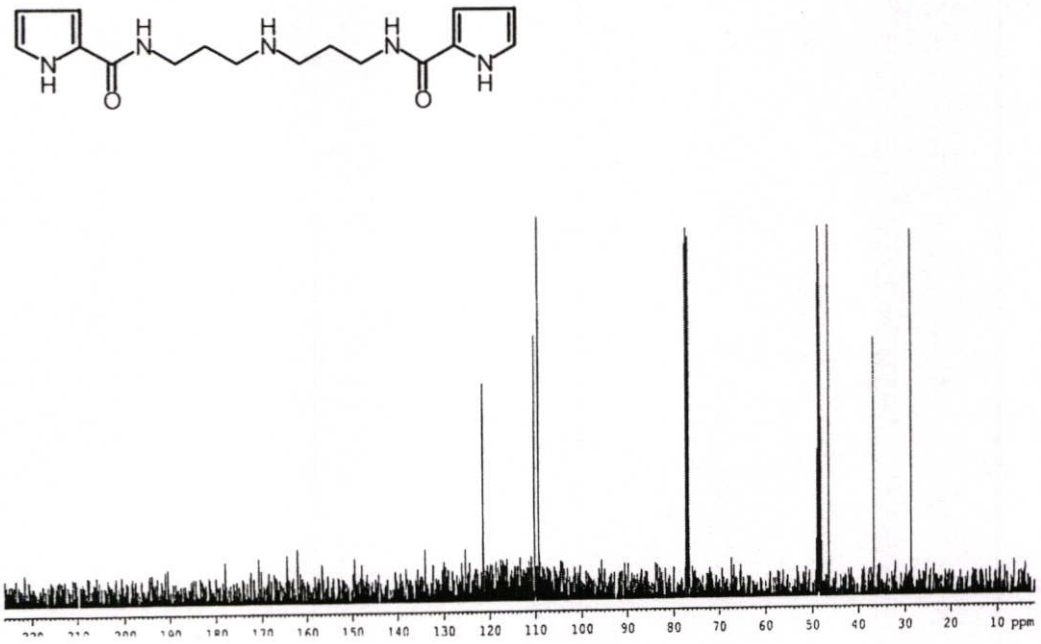
ตารางที่ 4.13 แสดงค่า ^{1}H NMR และ^{13}C NMR ของสาร (**148**) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย

สารประกอบ (**148**)

^{1}H NMR		^{13}C NMR	
(δ) ppm	ตำแหน่งโปรตอน	(δ) ppm	ตำแหน่งคาร์บอน
1.99	m, 4H, H-8 และ H-8’	34	C-8 และ C-8’
3.40	t , 4H , H-9 และ H-9’	43	C-7 และ C-7’
3.65	t, 4H , H-7 และ H-7’	45	C-9 และ C-9’
6.15	t, 2H , H-3 และ H-3’	116	C-3 และ C-3’
7.79	d, 2H , H-4 และ H-4’	118	C-4 และ C-4’
7.95	d, 2H , H-2 และ H-2’	120	C-2 และ C-2’
		128	C-5 และ C-5’
		129	C-6 และ C-6’



รูปที่ 4.24 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร **(148)** โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย

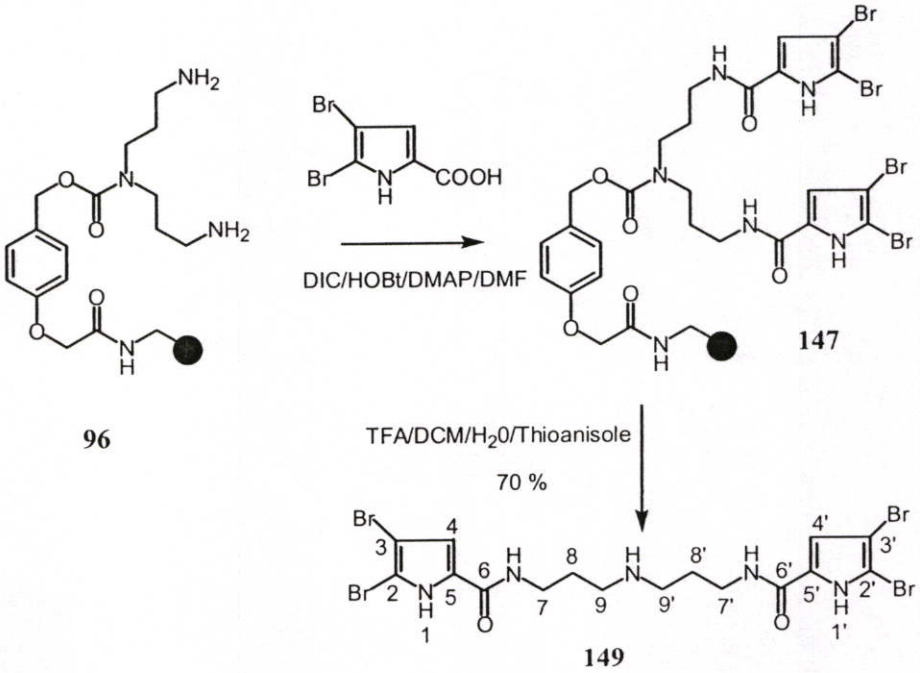


รูปที่ 4.25 สเปกตรัม ^{13}C NMR ของสาร **(148)** โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย

4.18 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^7-di(4,5-dibromo-2-pyrrolyl)amide norspermidine (149) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง

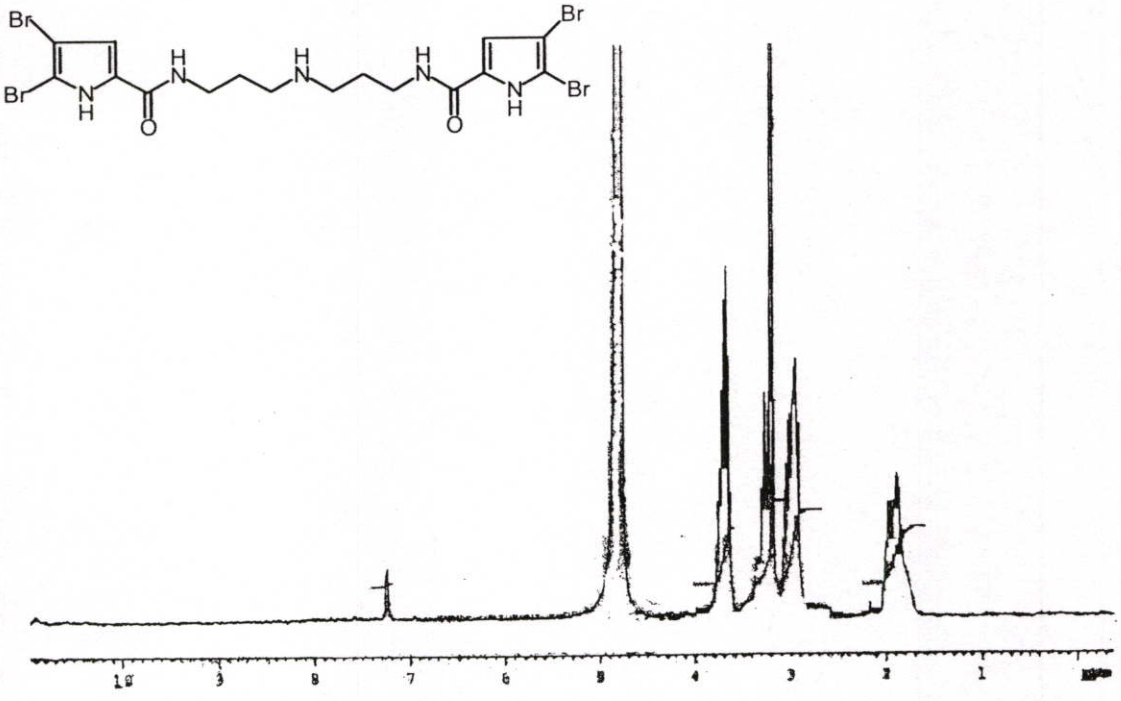
เริ่มจากนำสาร (96) ไปทำปฏิกิริยาคู่ควบกับกรด 4, 5-ไดโบรโมไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิก (15) โดยนำเรซิน (96) แช่ใน DCM เป็นเวลา 30 นาที จากนั้นดูด DCM ออก เติมกรด 4, 5-ไ ดโบรโมไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิก ที่ละลายในตัวทำละลาย DMF ตามด้วย DIC ลงไปทำการปั่นกวน 5 นาที จากนั้นเติม HOBt ซึ่งในขั้นตอนนี้สารละลายจะขุ่น และเติม DMAP ที่ละลายใน DMF ทำการปั่นกวนต่อ 5 นาที หลังจากนั้นใส่ของผสมลงไปใน column cap นำไปหมุนด้วยเครื่องหมุนเป็นเวลา 24 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำเรซินไปล้างด้วย DMF DCM และเมทานอล อย่างละ 20 มิลลิลิตร ตามลำดับ ตรวจสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วย Reagent A และ Reagent B ปรากฏว่าเรซินไม่เปลี่ยนสีเป็นสีม่วงแสดงว่าสาร (96) ได้เปลี่ยนเป็นสารที่คาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ (147) หลังจากนั้นนำสาร (147) ไปทำการตัดออกจากตัวเชื่อมโยงโดยใช้ตัวทำละลายผสมของ TFA : DCM : น้ำ : Thioanisole ในอัตราส่วน 95 : 5 : 1 : 1 โดยทำการหมุนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง แสดงดังแผนภาพที่ 61 ล้างเรซินด้วย DCM ได้สารผลิตภัณฑ์ (149) นำสารผลิตภัณฑ์ไปตรวจสอบโครงสร้างด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์ ได้สารผลิตภัณฑ์ 70 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งแสดงข้อมูลดังตารางที่ 4.14 และแสดงค่าเคมิคัลชิพของ ^{1}H NMR และ ^{13}C NMR ของสาร (149) โดยใช้ CD_3OD เป็น ตัวทำละลาย ซึ่งค่าเคมิคัลชิพสอดคล้องกับค่าทางทฤษฎี [10] ดังรูปที่ 4.26 และรูปที่ 4.27

แผนภาพที่ 61

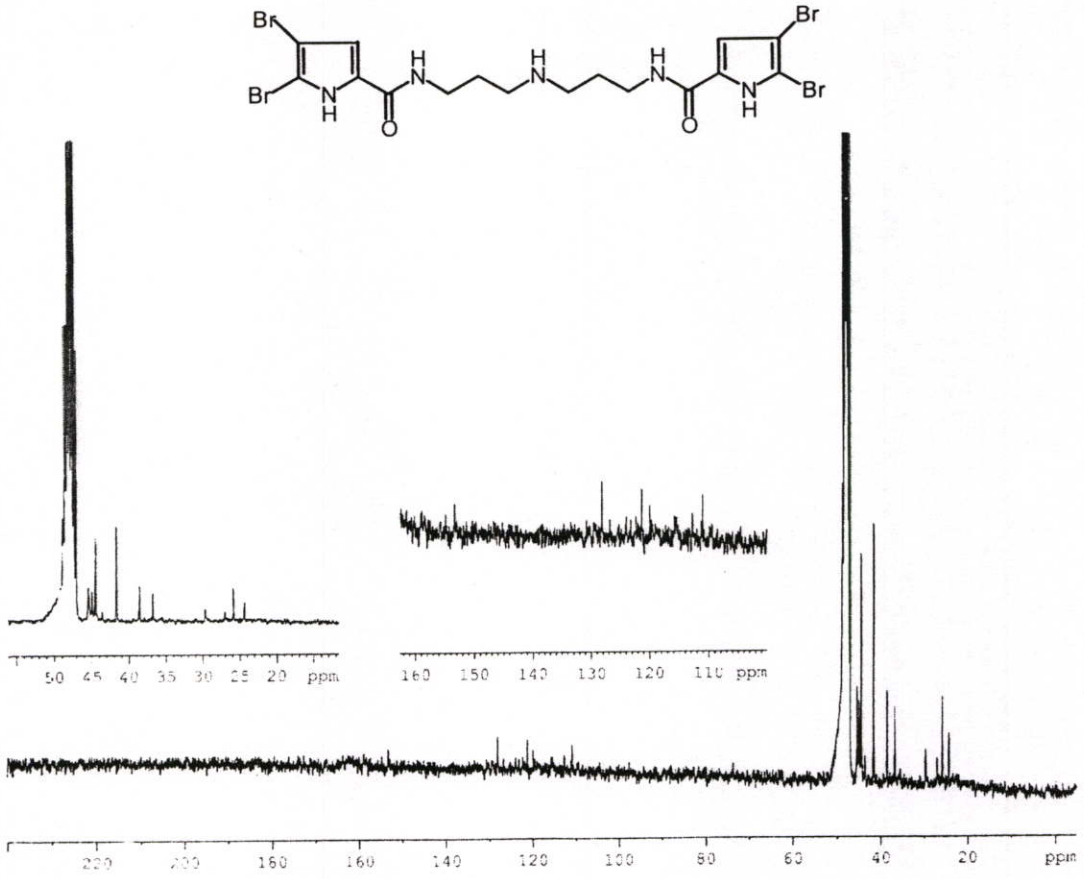


ตารางที่ 4.14 แสดงค่า ^{1}H NMR และ ^{13}C NMR ของสาร (**149**) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย

สารประกอบ (**149**)			
^{1}H NMR		^{13}C NMR	
(δ) ppm	ตำแหน่งโปรตอน	(δ) ppm	ตำแหน่งคาร์บอน
1.99	m, 4H, H-8 และ H-8'	34	C-8 และ C-8'
3.40	t , 4H , H-9 และ H-9'	43	C-7 และ C-7'
3.65	t, 4H , H-7 และ H-7'	45	C-9 และ C-9'
7.00	d, 2H , H-4 และ H-4'	116	C-3 และ C-3'
		118	C-4 และ C-4'
		120	C-2 และ C-2'
		128	C-5 และ C-5'
		129	C-6 และ C-6'



รูปที่ 4.26 สเปกตรัม ^{1}H NMR ของสาร (**149**) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย



รูปที่ 4.27 สเปกตรัม ^{13}C NMR ของสาร (**149**) โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย

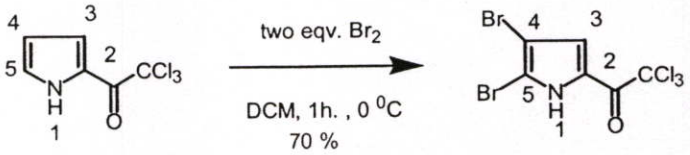
การสังเคราะห์ Pseudoceratidine (**1**) และอนุพันธ์ของ Pseudoceratidine (**16**) (**148**) และ (**149**) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลายเพื่อเปรียบเทียบกับเทคนิควัฏภาคของแข็ง สามารถแบ่งการสังเคราะห์ได้ดังนี้

4.19 การเตรียม 4,5-dibromo-2-trichloroacetylpyrrole (42)

การสังเคราะห์สาร Pseudoceratidine (**1**) และอนุพันธ์ (**16**) (**148**) และ (**149**) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลายได้ดำเนินงานตามงานวิจัยของ Carsten และคณะ [12] โดยจะเลือกใช้ 2-ไตรคลอโรอะซิทิลไพรโรล (**40**) เป็นรีเอเจนต์ในการเข้าทำปฏิกิริยากับสเปอร์มิดีน (**86**) และนอร์สเปอร์มิดีน (**85**)แทนกรดไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิค (**13**) เนื่องจากหมู่ไตรคลอโรเมทิล ($-CCl_3$) เป็นหมู่หลุดที่ดี ซึ่งไม่ต้องใช้ตัวคัพพลิงรีเอเจนต์ในการกระตุ้นให้เป็นหมู่หลุดออกที่ดี โดยไม่ต้องทำให้หมู่คาร์บอกซิลเป็นหมู่ที่ว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาเหมือนกับกรดไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิคที่ใช้เป็นรีเอเจนต์ในเทคนิควัฏภาคของแข็ง

ส่วนการเตรียม 4, 5-dibromo-2-trichloroacetylpyrrole จะเตรียมจากปฏิกิริยาโบรมิเนชันระหว่าง 2-ไตรคลอโรอะซิทิลไพรโรล (**40**) กับโบรมีน แสดงดังแผนภาพที่ 62 โดยทำการปั่นกวนของผสมที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง เมื่อสิ้นสุดปฏิกิริยาและนำสารไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี และนำสารผลิตภัณฑ์ไปตรวจสอบโครงสร้างด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์ พบว่าค่าเคมิคัลชิพมีค่าสอดคล้องกับผลทางทฤษฎี [12] จากปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (**42**) 70 เปอร์เซ็นต์

แผนภาพที่ 62

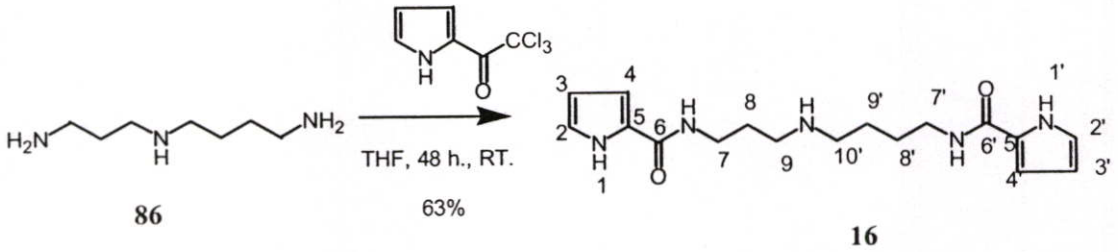


40 **42**

4.20 การสังเคราะห์ การสังเคราะห์ อนุพันธ์ N^1, N^8-di(2-pyrrolyl)amide spermidine (16) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย

นำสเปอร์มิดีน (**86**) ละลายในเตตระไฮโดรฟูแรน เติม 2–ไตรคลอโรอะซิทิล ไพรโรล (**40**) ลงไปในสารละลาย ทำการปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 48 ชั่วโมง หลังจากนั้นทดสอบการดำเนินของปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟีโดยใช้ระบบตัวทำละลายผสมของ DCM : เมทานอล : แอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ ในอัตราส่วน 2 : 1 : 0.5 ปรากฏการดูดกลืนแสงยูวีที่ 254 นาโนเมตร ซึ่งแสดงถึงสารที่เกิดขึ้นมาใหม่นั้นมีความมีขั้วน้อยกว่าสารตั้งต้น ทำการหยุดปฏิกิริยาโดยการเติมน้ำกลั่นลง จากนั้นสกัดด้วยเอทิล อะซิเตต และล้างชั้นเอทิล อะซิเตตด้วยสารละลายอิ่มตัวของโซเดียมไบคาร์บอเนต จากนั้นนำชั้นเอทิล อะซิเตตมาทำการดูดน้ำออกโดยใช้โซเดียมซัลเฟตแอนไฮดรัส กรองแยกและระเหยเอทิล อะซิเตตออก จากนั้นนำสารที่คาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี นำสารบริสุทธิ์ไปหาโครงสร้างด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์ ปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (**16**) 63 เปอร์เซ็นต์ จะเห็นได้ว่าจากการสังเคราะห์โดยเทคนิควัฏภาคสารละลายพบว่าขั้นตอนการแยกสารให้บริสุทธิ์โดยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีการแยกสารให้บริสุทธิ์นั้นทำได้ยากกว่าการล้างด้วยตัวทำละลายที่ได้กล่าวไว้ในเทคนิควัฏภาคของแข็ง และนอกจากนั้นพบว่ามีสารมลทินปนเปื้อนออกมาด้วย

แผนภาพที่ 63

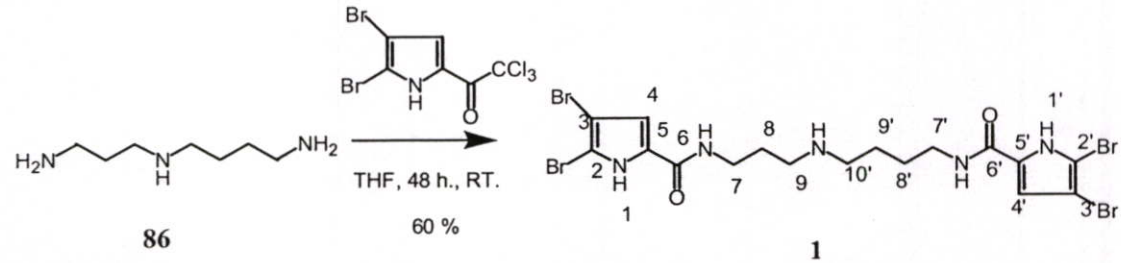


86 **16**

4.21 การสังเคราะห์ Pseudoceratidine (1) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย

ขั้นตอนการสังเคราะห์จะเหมือนกับการสังเคราะห์อนุพันธ์ (**16**) ที่กล่าวแล้วในขั้นตอน 4.20 แต่จะมีการเปลี่ยนรีเอเจนต์ที่เข้าทำปฏิกิริยาคือ นำ 4,5 –ไดโบรโม-2–ไตรคลอโรอะซิทิลไพรโรล มาทำปฏิกิริยากับสเปอร์มิดีน (**86**) แทน 2–ไตรคลอโรอะซิทิลไพรโรล ทำการปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 48 ชั่วโมง หลังจากนั้นทดสอบการดำเนินไปของปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟีโดยใช้ระบบตัวทำละลายผสมของ DCM : เมทานอล : แอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ในอัตราส่วน 2 : 1 : 0.5 ปรากฏการดูดกลืนแสงยูวีที่ 254 นาโนเมตร ซึ่งแสดงถึงสารที่เกิดขึ้นมาใหม่นั้นมีความมีขั้วน้อยกว่าสารตั้งต้น ทำการหยุดปฏิกิริยาโดยการเติมน้ำกลั่นลง จากนั้นสกัดด้วยเอทิล อะซิเตต และล้างชั้นเอทิล อะซิเตตด้วยสารละลายอิ่มตัวของโซเดียมไบคาร์บอเนต จากนั้นนำชั้นเอทิล อะซิเตตมาทำการดูดน้ำออกโดยใช้โซเดียมซัลเฟตแอนไฮดรัส กรองแยกและระเหยเอทิล อะซิเตตออก จากนั้นนำสารที่คาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี และนำสารบริสุทธิ์ไปหาโครงสร้างด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์ ซึ่งพบว่าค่าเคมิคัลชิพสอดคล้องกับผลทางทฤษฎี [8, 10] ปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (**1**) 60 เปอร์เซ็นต์

แผนภาพที่ 64

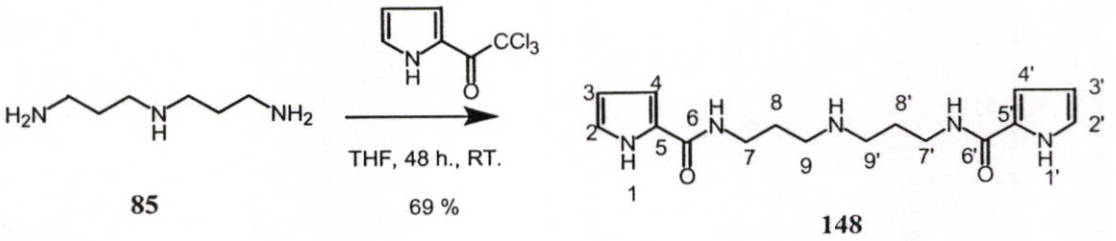


86 **1**

4.22 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^7- di(2-pyrrolyl)amide norspermidine (148) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย

ขั้นตอนในการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ (**148**) มีขั้นตอนในการสังเคราะห์เหมือนข้อ 4.20 แต่เปลี่ยนสารตั้งต้นเป็นนอร์สเปอร์มิดีน (**85**) แสดงดังแผนภาพที่ 65 เมื่อปฏิกิริยาสิ้นสุด นำสารที่คาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี และนำสารบริสุทธิ์ไปหาสูตรโครงสร้างด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์ ซึ่งพบว่าค่าเคมิคัลชิพสอดคล้องกับค่าทางทฤษฎี [10] ปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (**148**) 69 เปอร์เซ็นต์

แผนภาพที่ 65

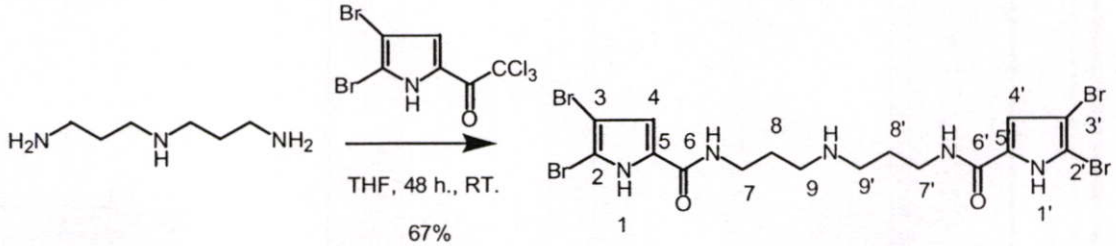


85 **148**

4.23 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^7-di(4,5-dibromo-2-pyrrolyl)amide norspermidine (149) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย

ขั้นตอนการสังเคราะห์จะเหมือนกับการสังเคราะห์อนุพันธ์ (**149**) ในขั้นตอน 4.22 แต่จะมีการเปลี่ยนรีเอเจนต์ที่เข้าทำปฏิกิริยาคือ นำ 4,5 –ไดโบรโม-2–ไตรคลอโรอะซิทิลไพรโรล มาทำปฏิกิริยากับสเปอร์มิดีน (**85**) แทน 2–ไตรคลอโรอะซิทิล ไพรโรล แสดงดังแผนภาพที่ 66 เมื่อสิ้นสุดปฏิกิริยา จากนั้นนำสารที่คาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี และนำสารบริสุทธิ์ไปหาโครงสร้างด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์ ซึ่งพบว่าค่าเคมิคัลชิพสอดคล้องกับค่าทางทฤษฎี [8, 10] ปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (1) 67 เปอร์เซ็นต์

แผนภาพที่ 66



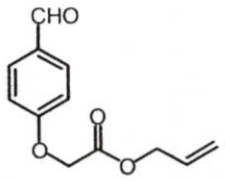
85 **149**

บทที่ 5
สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

ขั้นตอนในการสังเคราะห์สาร Pseudoceratidine (**1**) และอนุพันธ์ (**16**) (**148**) และ (**149**) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็งสามารถสรุปได้ดังนี้ คือ

5.1 การเตรียมตัวเชื่อมโยง allyl-(4-formyl-1-phenoxy)-ethanoate (82)

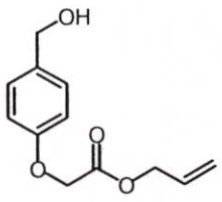
การสังเคราะห์ตัวเชื่อมโยง (**82**) สังเคราะห์ได้จากการทำปฏิกิริยาระหว่าง 4- ไฮดรอกซีเบนซาลดีไฮด์ทำปฏิกิริยากับแอลลิลคลอโรอะซิเตตโดยใช้โพแทสเซียมคาร์บอเนตเป็นเบสที่ช่วยในการดึงโปรตอนของหมู่ไฮดรอกซีที่อยู่บน 4-ไฮดรอกซีเบนซาลดีไฮด์ และใช้โพแทสเซียมไอโอไดด์ที่ทำให้เกิดการแลกเปลี่ยนระหว่างคลอไรด์ไปเป็นไอโอไดด์ซึ่งทำให้เป็นหมู่หลุดออกที่ดี จะทำให้เกิดปฏิกิริยามีเปอร์เซ็นต์ผลิตภัณฑ์สูง ปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (**82**) 97 เปอร์เซ็นต์



82

5.2 การเตรียม allyl-(4-hydroxy-1-phenoxy)-ethanoate (83)

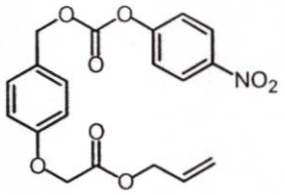
เตรียมจากนำสารผลิตภัณฑ์ (**82**) ทำปฏิกิริยาไฮโดรจีเนชัน ปฏิกิริยานี้จะเกิดได้ดีสภาวะที่เป็นกรดซึ่งจะใช้สารละลาย 10 % ของกรดไฮโดรคลอริกเป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา จะได้สารผลิตภัณฑ์ (**83**) 95 เปอร์เซ็นต์



83

5.3 การเตรียม 4-nitrocarbonyl carbonate (84)

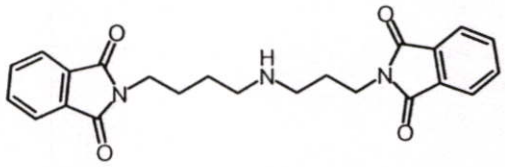
การสังเคราะห์ 4- ไนโตรคาร์บอนิลคาร์บอเนต (**84**) ใช้ทำปฏิกิริยากับสารต้นแบบจะเตรียมได้จากการทำปฏิกิริยาระหว่างตัวเชื่อมโยง (**83**) กับ 4-ไนโตรฟีนิลคลอโรฟอร์เมต จะได้ 4-ไนโตรคาร์บอนิลคาร์บอเนต (**84**) 90 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งสารประกอบ (**84**) เป็นสารที่ว่องไวในการเกิดปฏิกิริยากับสารต้นแบบเพื่อใช้ในการสังเคราะห์ Pseudoceratidine และอนุพันธ์ Pseudoceratidine โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง



84

5.4 การเตรียมสารต้นแบบ N^1,N^8-bis(Pht)spermidine (88)

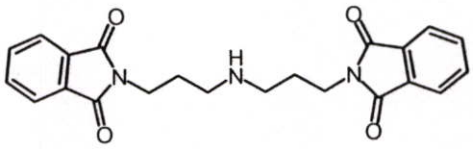
สารต้นแบบที่ใช้ คือ สเปอร์มิดีน (**86**) โดยทำการใส่หมู่ป้องกันให้กับสเปอร์มิดีน (**86**) ตรงที่ตำแหน่ง 1^0 เอมีนทั้งสองตำแหน่ง เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดปฏิกิริยาแข่งขันกับตำแหน่ง 2^0 เอมีน โดยนำสเปอร์มิดีน (**86**) ไปทำปฏิกิริยากับ *N*-ethoxycarbonyl phthalimide ซึ่งจะเป็นการใส่หมู่ป้องกันให้กับตำแหน่ง 1^0 เอมีนจะได้สารต้นแบบ (**88**) 93 เปอร์เซ็นต์



88

5.5 การเตรียมสารต้นแบบ N^1,N^7-bis(Pht)norspermidine (87)

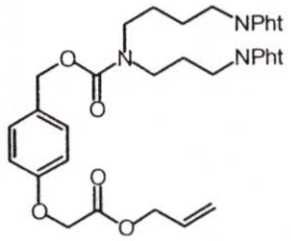
สารต้นแบบที่ใช้ คือ นอร์สเปอร์มิดีน (**85**) ได้ทำการใส่หมู่ป้องกันให้กับนอร์สเปอร์มิดีน (**85**) ตรงที่ตำแหน่ง 1^0 เอมีนทั้งสองตำแหน่งเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดปฏิกิริยาแข่งขันกับตำแหน่ง 2^0 เอมีน ซึ่งทำเหมือนกับการเตรียมสารต้นแบบ (**88**) โดยนำนอร์สเปอร์มิดีน (**85**) ไปทำปฏิกิริยากับ *N*-Ethoxycarbonyl phthalimide ซึ่งจะเป็นการใส่หมู่ป้องกันให้กับตำแหน่ง 1^0 เอมีน จะได้สารต้นแบบ (**87**) 95 เปอร์เซ็นต์



87

5.6 การเตรียมสารประกอบ N^1,N^8-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)-ethanoate spermidine (91)

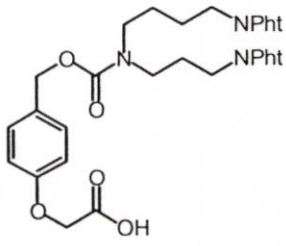
เริ่มจากการทำปฏิกิริยาระหว่าง ตัวเชื่อมโยง 4-ไนโตรคาร์บอนิลคาร์บอเนต (**84**) กับสารต้นแบบ (**88**) โดยใช้ไตรเอทิลเอมีนเป็นเบสที่ช่วยในการทำให้ปฏิกิริยาเกิดได้ดีมากขึ้นจะได้สารประกอบ (**91**) 40 เปอร์เซ็นต์



91

5.7 การเตรียมสารประกอบ N^1,N^8-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)-ethanoic acid spermidine (94)

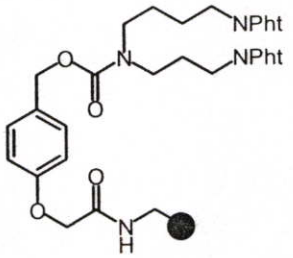
นำสารประกอบ (**91**) มาทำปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสโดยใช้ Palladium tetrakistriphenylphosphine เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา จะได้สารประกอบ (**94**) 73 เปอร์เซ็นต์



94

5.8 การเตรียมสารประกอบ (94a)

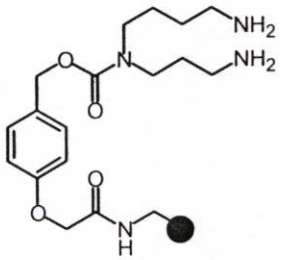
นำสารประกอบ (**94**) ไปทำปฏิกิริยากับตัวค้ำจุน คือ อะมิโนเมทิลเรซิน โดยนำอะมิโนเมทิลเรซินใส่ใน column cap นำไปแช่ในตัวทำละลาย DCM 30 นาที column cap แช่ใน DCM 30 นาที เมื่อครบ 30 นาที ดูด DCM ออก นำสาร (**94**) ละลาย DCM เติม DIC HOBt และDMAP ที่ละลายใน DMF ลงไป ทำการหมุนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นล้างด้วย DMF DCM และเมทานอล ตามลำดับ ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วย Reagent A และ Reagent B พบว่าเรซินไม่เปลี่ยนเป็นสีม่วง แสดงว่าเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์แล้ว จะได้สารประกอบ (**94a**)



94a

5.9 การเตรียมสารประกอบ (97)

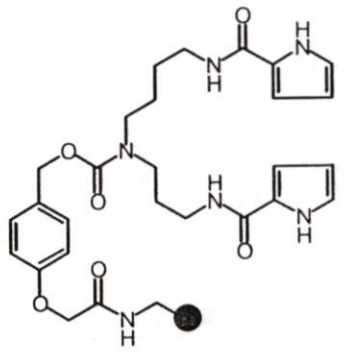
เป็นการถอดหมู่ป้องกันของสารประกอบ (**94a**) ออกโดยการเติมไฮดราซีนและ เอทานอลนำไปทำการรีฟลักซ์ที่อุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เมื่อครบ 24 ชั่วโมง ทำการตรวจสอบปฏิกิริยาด้วย Reagent A และ Reagent B พบว่าเรซินได้เปลี่ยนเป็นสีม่วงแสดงว่าหมู่ป้องกันได้ถูกถอดออกแล้ว ซึ่งแสดงว่าได้สารประกอบ (**97**)



97

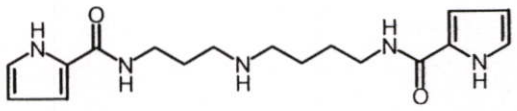
5.10 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^8-di(2-pyrrolyl)amide spermidine (16) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง

นำสารประกอบ (97) ไปทำปฏิกิริยาคู่ควบกับกรดไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิก (14) เติม DIC HOBt และDMAP ที่ละลายใน DMF ลงไป หลังจากนั้นนำของผสมที่ได้ใส่ใน column cap ที่มีสาร (97) ทำการหมุนด้วยเครื่องหมุนเป็นเวลา 24 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำไปล้างด้วย DMF DCM และเมทานอล ตามลำดับ ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วย Reagent A และ Reagent B ปรากฏว่าไม่เปลี่ยนสีเป็นสีม่วง แสดงว่าสาร ประกอบ (97) ได้เปลี่ยนเป็นสารที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ (144)



144

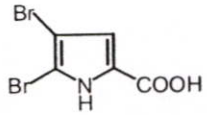
หลังจากนั้นนำสารที่คาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ (144) ไปทำการตัดออกจากตัวเชื่อมโยงโดยใช้ตัวทำละลายผสมของ TFA : DCM : น้ำ : Thioanisole ในอัตราส่วน 95 : 5 : 1 : 1 ทำการหมุนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง และทำการล้างเรซินด้วย DCM ได้สารที่คาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ (16) ปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (16) 68 เปอร์เซ็นต์



16

5.11 การสังเคราะห์กรด 4,5-ไดโบรโมไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิก (15)

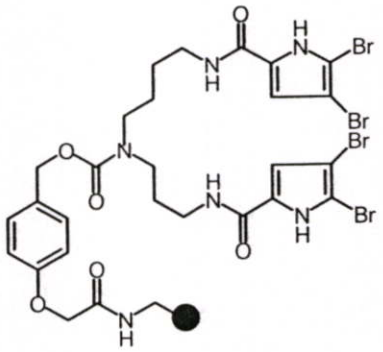
เตรียมสาร (**15**) จากการทำปฏิกิริยาโบรมิเนชันระหว่างกรดไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิก (**14**) กับโบรมีนปั่นกวนที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง และได้สารผลิตภัณฑ์ (**15**) ซึ่งจากปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (**15**) 74 เปอร์เซ็นต์



15

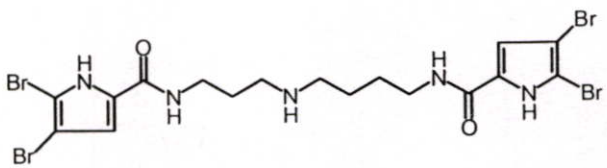
5.12 การสังเคราะห์สาร Pseudoceratidine (1) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง

การสังเคราะห์เริ่มจากนำสารประกอบ (**97**) แช่ใน DCM เป็นเวลา 30 นาที จากนั้นดูด DCM ออก นำกรด 4, 5-ไดโบรโมไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิก (**15**) ละลายใน DMF เติม DIC HOBt และ DMAP ที่ละลายใน DMF ลงไป นำไปหมุนเป็นเวลา 24 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำไปล้างด้วย DMF DCM และเมทานอล ตามลำดับ ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วย Reagent A และ Reagent B ปรากฏว่าเรซินไม่เปลี่ยนสีเป็นสีม่วงแสดงว่าสารประกอบ (**97**) ได้เปลี่ยนเป็นสารประกอบ (**145**)



145

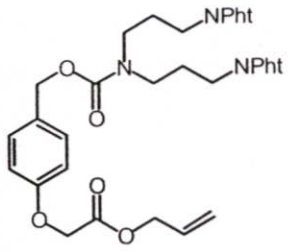
หลังจากนั้นนำสารประกอบ (**145**) ไปทำการตัดออกจากตัวเชื่อมโยงโดยใช้ตัวทำละลายผสมของ TFA : DCM : น้ำ : Thioanisole ในอัตราส่วน 95 : 5 : 1 : 1 นำไปหมุนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ล้างเรซินด้วย DCM ได้สารผลิตภัณฑ์ (**1**) ปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (**1**) 65 เปอร์เซ็นต์



1

5.13 การเตรียม N^1,N^7-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)-ethanoate norspermidine (90)

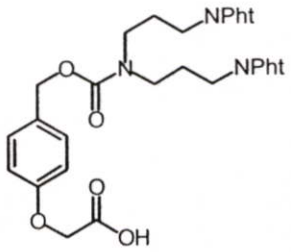
เตรียมจากการทำปฏิกิริยาระหว่าง ตัวเชื่อมโยง 4- ไนโตรคาร์บอนิลคาร์บอเนต (**84**) กับสารต้นแบบ (**87**) โดยใช้ไตรเอทิลเอมีนเป็นเบสที่ช่วยในการทำให้ปฏิกิริยาเกิดได้ดีมากขึ้น จะได้สารประกอบ (**90**) 60 เปอร์เซ็นต์



90

5.14 การเตรียม N^1,N^7-bis(Pht)-N^4-(4-benzyloxycarbonyl-1-phenoxy)-ethanoic acid norspermidine (93)

นำสารประกอบ (**90**) มาทำปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสโดยใช้ Palladium tetrakistriphenylphosphine เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ภายใต้สภาวะไนโตรเจน ซึ่งจะทำให้ปฏิกิริยาเกิดได้ดี จะได้สารประกอบ (**93**) 86 เปอร์เซ็นต์

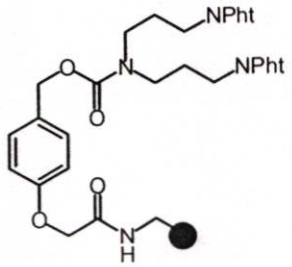


93

5.15 การเตรียมสารประกอบ (93a)

นำสารประกอบ (**93**) ไปทำปฏิกิริยากับตัวค้ำจุน คือ อะมิโนเมทิลเรซินโดยนำอะมิโนเมทิลเรซินใสใน column cap นำไปแช่ในตัวทำละลาย DCM 30 นาที column cap แช่ใน DCM 30 นาที เมื่อครบ 30 นาที ดูด DCM นำสาร (**93**) ละลายใน DCM เติม DIC HOBt และDMAP ที่ละลายใน DMF ลงไป ทำการหมุนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นล้างด้วย DMF DCM และ เมทานอล

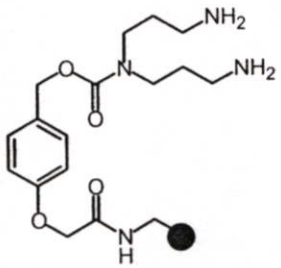
ตามลำดับ ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วย Reagent A และ Reagent B พบว่าเรซินไม่เปลี่ยนเป็นสีม่วง แสดงว่าเกิดปฏิกิริยาขึ้นแล้ว แสดงว่าได้สารประกอบ (**93a**)



93a

5.16 การเตรียมสารประกอบ (96)

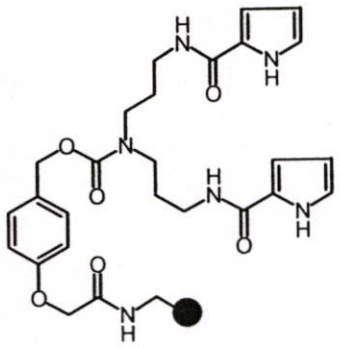
ทำการถอดหมู่ป้องกันของสารประกอบ (**93a**) ออกโดยการเติมไฮดราซีนและเอทานอล จากนั้นนำไปทำการรีฟลักซ์ที่อุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ทำการตรวจสอบปฏิกิริยาด้วย Reagent A และ Reagent B พบว่าเรซินได้เปลี่ยนเป็นสีม่วงแสดงว่าหมู่ป้องกันได้ถูกถอดออกแล้ว แสดงว่าได้ สารประกอบ (**96**)



96

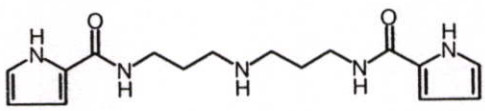
5.17 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1, N^7- di(2-pyrrolyl)amide norspermidine (148) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง

นำสารประกอบ (**96**) ไปทำปฏิกิริยาคู่ควบกับกรดไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิก (**14**) โดยนำสาร (**96**) แช่ใน DCM เป็นเวลา 30 นาที จากนั้นดูด DCM ออก นำกรดไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิกเอซิด ละลาย DMF เติม DIC HOBt และเติม DMAP ที่ละลายใน DMF ลงไป หลังจากนั้นนำของผสมที่ได้ใส่ใน column cap ที่มีสาร (**96**) ทำการหมุนเป็นเวลา 24 ชั่วโมง ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วย Reagent A และ Reagent B ปรากฏว่าเรซินไม่เปลี่ยนสีเป็นสีม่วง แสดงว่าสารประกอบ (**96**) ได้เปลี่ยนเป็นสารประกอบ (**146**)



146

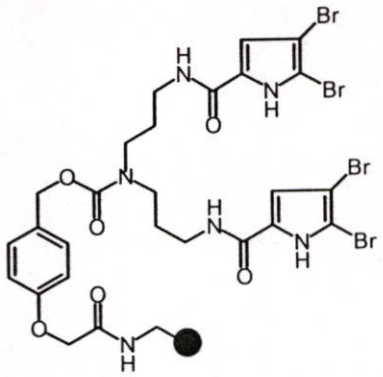
หลังจากนั้นนำสารที่คาดว่าเป็นสารประกอบ (**146**) ไปทำการตัดออกจากตัวเชื่อมโยงโดยใช้ตัวทำละลายผสมของ TFA : DCM : น้ำ : Thioanisole ในอัตราส่วน 95 : 5 : 1 : 1 ทำการหมุนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง และทำการล้างเรซินด้วย DCM จะได้สารผลิตภัณฑ์ (**148**) ปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (**148**) 72 เปอร์เซ็นต์



65

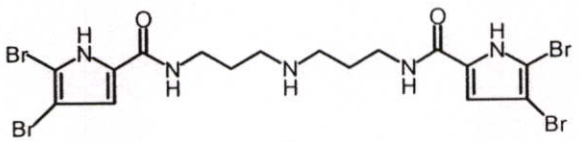
5.18 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1, N^7-di(4,5-dibromo-2-pyrrolyl)amide norspermidine (149) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง

นำสาร (**96**) ไปทำปฏิกิริยาคู่ควบกับกรดไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิก (**15**) โดยนำสาร (**96**)แช่ใน DCM เป็นเวลา 30 นาที จากนั้นดูด DCM ออก นำกรดไพโรล-2-คาร์บอกซิลลิก ละลายใน DMF เติม DIC HOBt และเติม DMAP ที่ละลายใน DMF ลงไป หลังจากนั้นนำของผสมที่ได้ใส่ใน column cap ที่มีสารประกอบ (**96**) ทำการหมุนเป็นเวลา 24 ชั่วโมง ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วย Reagent A และ Reagent B ปรากฏว่าเรซินไม่เปลี่ยนสีเป็นสีม่วงแสดงว่าสารประกอบ (**147**) ได้เปลี่ยนเป็นสารที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ (**147**)



147

หลังจากนั้นนำสารประกอบ (**147**) ไปทำการตัดออกจากตัวเชื่อมโยงโดยใช้ตัวทำละลายผสมของ TFA : DCM : น้ำ : Thioanisole ในอัตราส่วน 95 : 5 : 1 : 1 หมุนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง และทำการล้างเรซินด้วย DCM จะได้สารผลิตภัณฑ์ (**149**) ปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (**149**) 70 เปอร์เซ็นต์

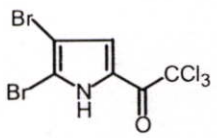


149

ขั้นตอนในการสังเคราะห์สาร Pseudoceratidine (**1**) และอนุพันธ์ (**16**) (**148**) และ (**149**) โดยเทคนิควัฏสารละลายสามารถสรุปได้ดังนี้ คือ

5.19 การเตรียม 4,5-dibromo-2-trichloroacetylpyrrole (42)

เตรียมได้จากการทำปฏิกิริยาโบรมิเนชันระหว่าง 2–ไตรคลอโรอะซิทิลไพรโรล (**40**) กับโบรมีนปั่นกวนที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง และได้สารผลิตภัณฑ์ (**42**) ซึ่งจากปฏิกิริยานี้ได้สารผลิตภัณฑ์ (**42**) 70 เปอร์เซ็นต์



42

5.20 การสังเคราะห์ การสังเคราะห์ อนุพันธ์ N^1, N^8-di(2-pyrrolyl)amide spermidine (16) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย

นำสเปอร์มิดีน (**86**) ทำปฏิกิริยากับ 2–ไตรคลอโรอะซิทิลไพรโรล (**40**) ในเตตระไฮโดรฟูแรน จากปฏิกิริยานี้จะได้สารผลิตภัณฑ์ (**16**) 63 เปอร์เซ็นต์

5.21 การสังเคราะห์ Pseudoceratidine (1) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย

นำสเปอร์มิดีน (**86**) ทำปฏิกิริยากับ 4,5–ไดโบรโม-2–ไตรคลอโรอะซิทิลไพรโรล (**42**) ในเตตระไฮโดรฟูแรน จากปฏิกิริยานี้จะได้สารผลิตภัณฑ์ (**1**) 60 เปอร์เซ็นต์

5.22 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^7- di(2-pyrrolyl)amide norspermidine (148) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย

นำนอร์สเปอร์มิดีน (**85**) ทำปฏิกิริยากับ 2–ไตรคลอโรอะซิทิลไพรโรล (**40**)ในเตตระไฮโดรฟูแรน จากปฏิกิริยานี้จะได้สารผลิตภัณฑ์ (**148**) 69 เปอร์เซ็นต์

5.23 การสังเคราะห์อนุพันธ์ N^1,N^7-di(4,5-dibromo-2-pyrrolyl)amide norspermidine (149) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย

นำนอร์สเปอร์มิดีน (**85**) ทำปฏิกิริยากับ 4,5–ไดโบรโม-2–ไตรคลอโ อะซิทิลไพรโรล (**42**) ในเตตระไฮโดรฟูแรน จากปฏิกิริยานี้จะได้สารผลิตภัณฑ์ (**149**) 67 เปอร์เซ็นต์

จากงานวิจัยนี้ การสังเคราะห์สาร Pseudoceratidine (**1**) และอนุพันธ์ของ Pseudoceratidine (**16**) (**148**) และ(**149**) โดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง ได้เปอร์เซ็นต์ผลิตผลโดยรวม 65 68 72 และ 78 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ และได้ทำการสังเคราะห์สาร Pseudoceratidine (**1**) และอนุพันธ์ของ Pseudoceratidine (**16**) (**148**) และ(**149**) โดยเทคนิควัฏภาคสารละลาย พบว่าได้เปอร์เซ็นต์ผลิตผลโดยรวม 60 63 69 เปอร์เซ็นต์ และ67 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ จากการทดลองพบว่าการสังเคราะห์สารพอลิเอมีนโดยเทคนิควัฏภาคของแข็งจะได้เปอร์เซ็นต์ผลิตผลที่สูงกว่า ทั้งนี้เนื่องจากมีการสูญเสียผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากขั้นตอนการแยกสารให้บริสุทธิ์โดยเทคนิคทางโครมาโทกราฟี และนอกจากนี้ยังพบว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้จะมีความบริสุทธิ์กว่าเทคนิควัฏภาคสารละลายยืนยันโดยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนท์

ข้อเสนอแนะ

1. ในการศึกษาการสังเคราะห์สารพอลิเอมีนโดยเทคนิควัฏภาคของแข็งครั้งต่อไป ควรจะเปลี่ยนเฮเทอโรอะตอมตัวอื่น เช่น ฟิวแรน ไทโอฟีน ซึ่งใช้เป็นตัวรีเอเจนต์เข้าทำปฏิกิริยากับสเปอร์มิดีน (**86**) และนอร์สเปอร์มิดีน (**85**)
2. ควรจะเปลี่ยนสารพอลิเอมีนที่มีจำนวนเอมีนมากขึ้นเช่น สเปอร์มีนซึ่งใช้เป็นสารต้นแบบในการสังเคราะห์สารพอลิเอมีนโดยเทคนิควัฏภาคของแข็ง
3. การใช้หมู่ป้องกัน (Protecting group) ให้กับสารพอลิเอมีน ควรจะเลือกใช้หมู่ป้องกันที่สามารถถอดออกได้ง่ายและมีขั้นตอนไม่ยุ่งยาก เช่น การใช้หมู่ป้องกัน -Dde เป็นหมู่ป้องกันให้กับสารพอลิเอมีนแทนหมู่ป้องกัน –Pht

เอกสารอ้างอิง

[1] J. A. Ponasil, D. J. Kassab, and B. Ganem. *Tetrahedron Lett*. Vol. 37, no. 34. 1996. pp. 6041-6044.

[2] I. R. Marsh and M. Bradley. *Tetrahedron*. Vol. 53, no. 51. 1997. pp. 17317 -17334.

[3] S. Tomasi, M. Le Roch, J. Renault, J.-C. Corbel, P. Uriac, B. Carboni, D. Moncoq, B. Martin and J.-G. Delcros. *Bioorg.Med. Chem. Lett*. Vol 8. 1998. pp. 635-640.

[4] G. Jimenez Bueno, T. Klimkait, I. H. Gilbert and C. Simons. *Bioorg. Med. Chem*. Vol. 11. 2003. pp. 87-94.

[5] S. Tsukamoto, H. Kato, H. Hiroda, and N. Fusetani. *Tetrahedron*. Vol. 52, no 24. 1996. pp. 8181-8186.

[6] I. A. Nash, B. W. Bycroft and W. C. Chan. *Tetrahedron Lett*. Vol. 37, no. 15. 1996. pp. 2625-2628.

[7] S. Tsukamoto, H. Kato, H. Hirota, and N. Fusetani. *Tetrahedron Lett*. Vol. 37, no. 9. 1996. pp. 1439-1440.

[8] J. A. Ponasik, S. Conova, D. Kinghorn, W. A. Kinney, D. Rittschof, And B. Ganem. *Tetrahedron*. Vol.54. 1998. pp. 6977-6986.

[9] F. Z. Dorwald. *Organic Synthesis on Solid Phase*. Federal Republic of Germany : WILEY-VCH. 2000.

[10] F. Guillier, D. Orain, and M. Bradley. *Chemical Reviews*. Vol. 100, no. 6. 2000. pp. 2091-2157.

[11] A.R. Mitchell, B. W. Erickson, M.N. Ryabtsev, R.S. Hodges, and R.B. Merrifield. *J. Am. Chem. Soc*. Vol. 98, no 23. 1976. pp. 7357-7362.

[12] C. Behrens, M. W. Christoffersen, L. Gram and P. H. Nielsen. *Boorg. Med. Chem. Lett*. Vol. 7, no. 3. 1997. pp. 321-326.

[13] D. M. Roll, C. W. J. Chang, P. J. Scheuer, G. A. Gray, J. N. Shoolery, G. K. Matsumoto, G. D. Van Duyne,and J. Clardy. *J. Am. Chem. Soc*. Vol. 107. 1985. pp. 2916-2920.

[14] M. T. Hamann and P. J. Scheuer. *J. Org. Chem*. Vol. 58. 1993. pp. 6565-6569.

[15] S. Tsukamoto, H. Kato, H. Hirota, and N. Fusetani. *J. Org. Chem*.Vol. 61. 1996. pp. 2936-2937.

[16] R. P. Walker and D. J. Faulkner. *J. Am. Chem. Soc*. Vol. 103. 1981. pp. 6772-6773.

[17] G. W. Gribble. *Natural Chlorine Updates*. Vol. 30, no. 3. 1996. pp. 1-26.

[18] N. Fusetani, Y. Masuda, Y. Nakao, S. Matsunaga and R. W. M. Van Soest. *Tetrahedron*. Vol. 57. 2001. pp. 7507-7511.

[19] N. Takada, R. Watanabe, K. Suenaga, K. Yamada, K. Ueda, M. Kita and D. Uemura. *Tetrahedron Lett*. Vol. 42. 2001. pp. 5265-5267.

[20] J. S. Choi, H.-S. Lee, Y. Lee, N. Jeong, H.-J. Kim, Y.-D. Kim and H. Han. *Tetrahedron Lett*. Vol. 43. 2002. pp. 4295-4299.

[21] S. Manku, C. Laplante, D. Kopae, T. Chan, and D. G. Hall. *J. Org. Chem*. Vol. 66. 2001. pp. 874-885.

[22] M. Bradley and B. Chitkul. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. Vol. 10. 2000. pp. 2367-2369.

[23] N. D. Hone and L. J. Payne. *Tetrahedron Lett*. Vol. 40. 2000. pp. 6149-6152.

[24] M. Oliver, M. R. Jorgensen and A. Miller. *Tetrahedron Lett*. Vol. 45. 2004. pp. 3105-3107.

[25] G. Byk, M. Frederic and D. Scherman. *Tetrahedron Lett*. Vol. 38, no. 18. 1997. pp. 3219-3222.

[26] D. Jonsson and A. Unden. *Tetrahedron Lett*. Vol. 43. 2002. pp. 3125-3128.

[27] J. Ravn, M. Ankersen, M. Begtrop and J. F. Lau. *Tetrahedron Lett*. Vol. 44. 2003. pp. 6931-6935.

[28] R.C. Sheppard and B.J. Williams. *Int. J. Peptide Protein Res*. Vol. 20. 1982. pp. 451-454.

[29] V.K. Sarin, S. B. H. Kent , J.P. Tam and R.B. Merrifield . *Anal. Bio.* Vol 117, 1981. pp 145-157.

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ- นามสกุล	นางสาวละออ สมสกีสิทธิ์
วัน เดือน ปี	18 ธันวาคม 2521
ที่อยู่	188 หมู่ 4 บ.หนองแวงกลาง ต. โคกสง่า อ. พล จ. ขอนแก่น 40120
ประวัติการศึกษา	2543 วิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาเคมี มหาวิทยาลัยมหาสารคาม
	2549 วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเคมีอินทรีย์
	สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
ปัจจุบัน	เป็นนักวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์เคมีที่บริษัท ไบโอแลป จำกัด