

การพัฒนาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันของสารประกอบคาร์โบไฮเดรตโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี

Development of UV-Induced Glycosylation for Carbohydrate Synthesis



โดย  
นางสาวปราณปรียา พลภักดี

รายงานนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2558

เรื่อง การพัฒนาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันของสารประกอบคาร์โบไฮเดรตโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี

โดย นางสาวปราณปรียา พลภักดี

ได้รับอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา

ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเคมี

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบโครงการ

.....  ..... ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วรินทร์ ชวศิริ)

.....  ..... อาจารย์ที่ปรึกษา

(อาจารย์ ดร.ภาณุวัฒน์ ผดุงรส)

.....  ..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.บุษยรัตน์ ธรรมพัฒนกิจ)

รายงานฉบับนี้ได้รับความเห็นชอบและอนุมัติโดยหัวหน้าภาควิชาเคมี

.....  
(รองศาสตราจารย์ ดร.วุฒิชัย พาราสุข)

หัวหน้าภาควิชาเคมี

วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. ....

คุณภาพของการเขียนรายงานเล่มนี้อยู่ในระดับ  ดีมาก  ดี  พอใช้

ชื่อโครงการ                      การพัฒนาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันของสารประกอบคาร์โบไฮเดรตโดยการเหนี่ยวนำ  
ด้วยแสงยูวี

ชื่อนิสิตในโครงการ            นางสาวปรามปรียา พลภักดี เลขประจำตัว 5533111323

ชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา            อาจารย์ ดร.ภาณุวัฒน์ ผดุงรส

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2558

### บทคัดย่อ

พอลิเมอร์ชีวภาพ (biodegradable polymer) เป็นวัสดุทางเลือกที่ได้รับความนิยมอย่างมากในปัจจุบัน โดยเฉพาะพอลิเมอร์ชีวภาพจากสารประกอบคาร์โบไฮเดรต การสังเคราะห์พอลิเมอร์ชีวภาพจะเกิดผ่านการทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน (glycosylation) มีการรายงานการพัฒนาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันให้เกิดขึ้นได้ในหลากหลายวิธี ในงานวิจัยนี้จะศึกษาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันของสารตั้งต้น glycosyl dithiocarbamate (glycosyl DTC) โดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี ผู้วิจัยเริ่มจากการพัฒนาประสิทธิภาพในการสังเคราะห์สารตั้งต้น glycosyl DTC ซึ่งมีรายงานมาก่อนหน้านี้แต่ต้องใช้ปฏิกิริยาซับซ้อนหลายขั้นตอน ผู้วิจัยได้พยายามสังเคราะห์ glycosyl DTC ผ่านปฏิกิริยา phase transfer catalysis แต่ไม่ประสบความสำเร็จ จึงกลับมาพัฒนาวิธีการสังเคราะห์ glycosyl DTC แบบดั้งเดิมให้มีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้น โดยเริ่มจาก glycal ผ่านปฏิกิริยาเคมี 5 ขั้นตอนและทำให้สารบริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีเพียง 2 ครั้ง ได้ผลิตภัณฑ์เป็น glycosyl DTC ปริมาณรวม 22% yield จากนั้นผู้วิจัยจึงศึกษาการพัฒนาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยใช้ตัวออกซิไดส์อิเล็กตรอนเดี่ยว (single-electron oxidant) คือ  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$  ทำปฏิกิริยากับ isopropanol โดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวีที่ความยาวคลื่น 256 นาโนเมตร พบว่าเกิดการสลายพันธะแบบ homolytic cleavage ของพันธะ C-S แล้วเกิดปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันให้ผลิตภัณฑ์เป็น isopropyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glucopyranoside ยืนยันด้วยการพิสูจน์เอกลักษณ์สารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค ESI-Mass spectrometry

คำสำคัญ : ปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน, คาร์โบไฮเดรต, การเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี, ตัวออกซิไดส์อิเล็กตรอนเดี่ยว

Title Development of UV-Induced Glycosylation for Carbohydrate Synthesis  
Student name Pranpariya Ponpakdee ID 5533111323  
Advisor Dr. Panuwat Padungros  
Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University. Academic Year 2015

### Abstract

Currently, biodegradable polymers are becoming important alternative materials, especially biodegradable polymer derived from carbohydrate-based monomers. Biodegradable polymers can be synthesized *via* glycosylation reaction which has been reported from previous studies. In this work, we report a novel UV-induced glycosylation of glycosyl dithiocarbamate (glycosyl DTC). First, the development of glycosyl DTC synthesis is carried out in order to circumvent the previously reported multistep synthesis of glycosyl DTC precursor. Phase transfer catalysis strategy has been investigated. However the attempt is not successful. Thus, we turn our effort toward the multistep synthesis starting from glycal. The synthesis of glycosyl DTC from glycal is achieved in 22% yield over 5 steps with just only 2 column chromatography purifications. Furthermore, we develop UV-induced glycosylation reaction by using  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$  and  $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Co}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  as single-electron oxidants. Glycosyl DTC reacts with isopropanol under the irradiation of UV light at 256 nm. by using  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ . We propose that UV light initiate the C-S bond homolytic cleavage and then provide the desired isopropyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glucopyranoside product which its structure confirmed by ESI-Mass spectrometry.

Keywords: glycosylation, carbohydrate, UV-induced, single-electron oxidant

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความเมตตาให้ความอนุเคราะห์อย่างยิ่งของอาจารย์ ดร.ภาณุวัฒน์ ผดุงรส อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการที่เอื้อเพื่อสถานที่และสารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย อาจารย์ได้ให้ความรู้ คำอธิบายด้วยความเข้าใจ เสียสละเวลาในการให้ความช่วยเหลือตลอดการทำงานวิจัย คอยให้คำแนะนำ ตรวจสอบ และแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ ด้วยความใส่ใจ ตลอดจนช่วยแก้ไขรายงานฉบับนี้จนเสร็จสมบูรณ์ ผู้วิจัยจึงขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูง

ขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วรินทร์ ชวศิริ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.บุษยรัตน์ ธรรมพัฒน์กิจ ที่สละเวลาให้เกียรติมาเป็นกรรมการสอบการวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ทุกท่านที่ได้กรุณาถ่ายทอดความรู้ ประสบการณ์ และเทคนิคปฏิบัติการอันเป็นพื้นฐานสำคัญในการทำงานวิจัย ขอขอบคุณภาควิชาเคมีที่สนับสนุนเครื่องมือและดำเนินงานด้านทุนสนับสนุนสำหรับงานวิจัย รวมถึงบุคลากรที่อำนวยความสะดวกทุกท่าน

ขอขอบคุณนางสาวปาริชาติ สวัสดิ์ธีรกุล นายไพศาล ศรีทอง และนางสาวลดาวัลย์ พันธุ์รัมย์ นิสิตปริญญาโทในกลุ่มวิจัยของอาจารย์ ดร.ภาณุวัฒน์ ผดุงรส ที่ให้คำปรึกษาขณะทำงานและช่วยเหลือในการใช้เครื่องมือวิเคราะห์ข้อมูลด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy และ Mass spectrometry และเจ้าหน้าที่ที่มีส่วนช่วยในการใช้เครื่องมือต่างๆ ทุกท่าน อาจารย์และนิสิตท่านอื่นที่ได้เคยให้ความช่วยเหลือในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยขอระลึกถึงความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมาข้างต้นไว้ ณ ที่นี้

ภาควิชาเคมี  
คณะวิทยาศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## สารบัญ

|  | หน้า      |
|--|-----------|
| บทคัดย่อ   | ค         |
| Abstract   | ง         |
| กิตติกรรมประกาศ  | จ         |
| สารบัญ   | ฉ         |
| สารบัญรูปภาพ   | ช         |
| สารบัญตาราง  | ฐ         |
| คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ  | ฑ         |
| <b>บทที่ 1 บทนำ</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา   | 1         |
| 1.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง  | 3         |
| 1.3 วัตถุประสงค์ของโครงการ   | 8         |
| <b>บทที่ 2 การทดลอง</b>  | <b>9</b>  |
| 2.1 วิธีการทดลองทั่วไป   | 9         |
| 2.2 วิธีการสังเคราะห์  | 11        |
| 2.3 การพัฒนาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี   | 12        |
| <b>บทที่ 3 ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง</b>  | <b>33</b> |
| 3.1 การพัฒนาวิธีการสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate (glycosyl DTC) ด้วยปฏิกิริยา phase transfer catalysis | 34        |
| 3.2 การพัฒนาการสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate (glycosyl DTC) จากงานวิจัยของ Padungros, P. และคณะ        | 52        |
| 3.3 การพัฒนาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี   | 60        |
| <b>บทที่ 4 สรุปผลการทดลอง</b>  | <b>71</b> |
| เอกสารอ้างอิง  | 75        |
| ภาคผนวก  | 77        |
| ภาคผนวก ก  | 78        |
| ภาคผนวก ข  | 85        |
| ประวัติผู้วิจัย  | 89        |

## สารบัญรูปภาพ

| รูปที่  | หน้า |
|---|------|
| 1.1 แสดงการสังเคราะห์ hexasaccharide โดย Padungros, P. และคณะ   | 2    |
| 1.2 แสดงการสังเคราะห์ $\beta$ -1,6-linked tetrasaccharide จาก glycosyl DTC โดย Padungros, P. และคณะ             | 2    |
| 1.3 แสดงการสังเคราะห์ oligoester และ copolyester โดย Haider, A. F. และคณะ                                       | 3    |
| 1.4 แสดงการสังเคราะห์ poly(ethylene 2,5-furandicarboxylate) โดย Gandini, A. และคณะ                              | 3    |
| 1.5 แสดงการสังเคราะห์ thermoset polyester ด้วยปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชัน โดย Halpern, J. M. และคณะ                | 4    |
| 1.6 แสดงการสังเคราะห์ glycosyl DTC จาก glycal โดย Padungros, P. และคณะ  | 4    |
| 1.7 แสดงแผนผังการเกิดปฏิกิริยาผ่าน visible light photoredox   | 5    |
| 1.8 แสดงแผนผังการทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันในสภาวะที่มีแสงเป็นตัวเหนี่ยวนำ (light-induced)                        | 5    |
| 1.9 แสดง photosensitizer ชนิดต่างๆ  | 6    |
| 1.10 แสดงการเหนี่ยวนำ thioglycoside ด้วยแสงยูวี (light-induced glycosylation)                                   | 6    |
| 1.11 แสดงการเหนี่ยวนำ $\beta$ -thiogalactopyranoside ด้วยแสงยูวี โดย Mao, R. Z. และคณะ                          | 6    |
| 1.12 แสดงการกระตุ้น thioglycoside ด้วยแสงยูวีและเกิดปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน โดย Mao, R. Z. และคณะ                | 7    |
| 1.13 แสดงตัวอย่างไดแซคคาไรด์ที่สังเคราะห์โดย Mao, R. Z. และคณะ  | 7    |
| 1.14 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวีในงานวิจัยนี้                               | 8    |
| 2.1 แผนการสังเคราะห์ glycosyl glycosyl DTC โดยปฏิกิริยา phase transfer catalysis                                | 11   |
| 2.2 แผนผังการพัฒนาการสังเคราะห์ glycosyl glycosyl DTC จากงานวิจัยของ Padungros, P. และคณะ                       | 11   |
| 2.3 แผนผังการศึกษาเพื่อเลือก single-electron oxidants ที่เหมาะสมในการทำปฏิกิริยา UV-induced glycosylation       | 12   |
| 2.4 แผนผังการพัฒนาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี (UV-Induced glycosylation)                   | 12   |
| 2.5 แผนภาพการสังเคราะห์สาร 2 จาก $\beta$ -D-glucose pentaacetate  | 13   |
| 2.6 แผนภาพการทำปฏิกิริยากำจัดหมู่ปกป้อง (deprotection) ของ phenyl- $\beta$ -D-thioglucoopyranoside tetraacetate | 14   |

|      |   |    |
|------|---|----|
| 2.7  | แผนภาพการทำปฏิกิริยา benzylation ของ $\beta$ -D-glucopyranoside   | 14 |
| 2.8  | แผนภาพการทำปฏิกิริยา deprotection ของสาร 5 โดยใช้ KBr และ Oxone   | 15 |
| 2.9  | แผนภาพการทำปฏิกิริยา deprotection ของสาร 5 ด้วยปฏิกิริยาออกซิเดชัน โดยใช้ NBS                                 | 16 |
| 2.10 | แผนภาพการสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate 8 โดยปฏิกิริยา phase transfer catalysis                          | 17 |
| 2.11 | แผนภาพการสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate 8 โดยปฏิกิริยา phase transfer catalysis                          | 18 |
| 2.12 | แผนภาพการสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate 8 โดยปฏิกิริยา phase transfer catalysis                          | 18 |
| 2.13 | แผนภาพการสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate 8 โดยปฏิกิริยา phase transfer catalysis                          | 19 |
| 2.14 | แผนภาพการสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate 8 โดยปฏิกิริยา phase transfer catalysis                          | 20 |
| 2.15 | แผนภาพการทำปฏิกิริยา dehydrative glycosylation ของ tetra-O-benzyl-D-glucopyranose โดยใช้แสงยูวีเป็นตัวกระตุ้น | 20 |
| 2.16 | แผนภาพการทำปฏิกิริยา dehydrative glycosylation ของ tetra-O-benzyl-D-glucopyranose โดยใช้แสงยูวีเป็นตัวกระตุ้น | 21 |
| 2.17 | แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยา deprotection ของ tri-O-acetyl-D-glucal   | 22 |
| 2.18 | แผนภาพแสดงการสังเคราะห์สาร 11 จากสาร 10   | 22 |
| 2.19 | แผนภาพการทำปฏิกิริยา epoxidation ของ tri-O-benzyl-D-glucal และ ring-opening ของ epoxy glycal (ครั้งที่ 1)     | 23 |
| 2.20 | แผนภาพการทำปฏิกิริยา epoxidation ของ tri-O-benzyl-D-glucal และ ring-opening ของ epoxy glycal (ครั้งที่ 2)     | 24 |
| 2.21 | แผนภาพการทำปฏิกิริยา epoxidation ของ tri-O-benzyl-D-glucal และ ring-opening ของ epoxy glycal (ครั้งที่ 3)     | 24 |
| 2.22 | แผนภาพการทำปฏิกิริยา epoxidation ของ tri-O-benzyl-D-glucal และ ring-opening ของ epoxy glycal (ครั้งที่ 4)     | 25 |
| 2.23 | แผนภาพการทำปฏิกิริยา epoxidation ของ tri-O-benzyl-D-glucal และ ring-opening ของ epoxy glycal (ครั้งที่ 5)     | 26 |



|      |   |    |
|------|---|----|
| 2.24 | แสดงแผนภาพการทำปฏิกิริยา benzylation ของ 3,4,6-tri-O-benzyl-glycosyl dithiocarbamate              | 27 |
| 2.25 | แผนภาพการศึกษา single-electron oxidant ที่เหมาะสม โดยใช้ ferric chloride                          | 28 |
| 2.26 | แผนภาพการศึกษา single-electron oxidant ที่เหมาะสม โดยใช้ ferrous chloride                         | 28 |
| 2.27 | แผนภาพการศึกษา single-electron oxidant ที่เหมาะสม โดยใช้ ceric (IV) ammonium nitrate              | 29 |
| 2.28 | แผนภาพการศึกษา single-electron oxidant ที่เหมาะสม โดยใช้ cobalt (II) acetate tetrahydrate         | 29 |
| 2.29 | แผนภาพการทำปฏิกิริยาการเหนี่ยวนำ glycosyl DTC ด้วยแสงยูวี   | 30 |
| 2.30 | แผนภาพการทำปฏิกิริยาการเหนี่ยวนำ glycosyl DTC ด้วยแสงยูวี   | 30 |
| 2.31 | แสดงปฏิกิริยาการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวีของ glycosyl DTC  | 31 |
| 2.32 | แสดงปฏิกิริยาการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวีของ glycosyl DTC  | 31 |
| 3.1  | แผนผังการสังเคราะห์ glycosyl DTC ที่พัฒนาจากวิธีการที่ Padungros, P. และคณะรายงาน                 | 33 |
| 3.2  | แผนผังการสังเคราะห์ในงานวิจัยนี้  | 33 |
| 3.3  | แผนผังการพัฒนาวิธีการสังเคราะห์ glycosyl DTC  | 34 |
| 3.4  | แผนภาพการสังเคราะห์ thiophenyl glucopyranoside tetraacetate 2 ด้วยปฏิกิริยา anomeric substitution | 34 |
| 3.5  | TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยา anomeric substitution ของ $\beta$ -D-glucose pentaacetate           | 35 |
| 3.6  | $^1\text{H}$ NMR spectrum (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ของสาร 2                                    | 35 |
| 3.7  | แผนภาพการทำปฏิกิริยากำจัดหมู่ปกป้อง (deprotection) ของสาร 2                                       | 36 |
| 3.8  | TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยากำจัดหมู่ปกป้อง (deprotection) ของสาร 2                              | 36 |
| 3.9  | แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยา benzylation ของสาร 3   | 37 |
| 3.10 | แผนภาพการทำปฏิกิริยา benzylation ของสาร 3   | 37 |
| 3.11 | TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยา benzylation ของสาร 3  | 38 |
| 3.12 | $^1\text{H}$ NMR spectrum (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ของสาร 4                                    | 38 |
| 3.13 | แผนภาพการทำปฏิกิริยา deprotection ของสาร 4  | 39 |
| 3.14 | แผนภาพการทำปฏิกิริยา deprotection ของสาร 4  | 40 |
| 3.15 | $^1\text{H}$ NMR spectrum (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ของสาร 15 จากการทำปฏิกิริยา acylation       | 40 |
| 3.16 | $^1\text{H}$ NMR spectrum (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ของสาร 5                                    | 41 |

|      |   |    |
|------|---|----|
| 3.17 | แผนภาพการสังเคราะห์ glycosyl DTC จากงานวิจัยของ Szeja, W. และ Bogusiak, J.  | 41 |
| 3.18 | แสดงกลไกการสังเคราะห์ glycosyl DTC ผ่านปฏิกิริยา phase transfer catalysis   | 42 |
| 3.19 | แผนภาพการทำปฏิกิริยา phase transfer catalysis ของสาร 5 (การทดลองที่ 1)  | 43 |
| 3.20 | $^1\text{H}$ NMR spectrum (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ของการทดลองที่ 1  | 43 |
| 3.21 | แผนภาพการทำปฏิกิริยา phase transfer catalysis ของสาร 5 (การทดลองที่ 2)  | 44 |
| 3.22 | $^1\text{H}$ NMR spectrum (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ของการทดลองที่ 2  | 44 |
| 3.23 | แผนภาพการทำปฏิกิริยา phase transfer catalysis ของสาร 5 (การทดลองที่ 3)  | 45 |
| 3.24 | $^1\text{H}$ NMR spectrum (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ของการทดลองที่ 3  | 45 |
| 3.25 | แผนภาพแสดงการ hydrolyzed เกิดเป็น p-toluenesulfonic acid และแก๊ส HCl  | 45 |
| 3.26 | แผนภาพการทำปฏิกิริยา phase transfer catalysis ของสาร 5 (การทดลองที่ 4)  | 46 |
| 3.27 | $^1\text{H}$ NMR spectrum (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ของการทดลองที่ 4  | 46 |
| 3.28 | แผนภาพการทำปฏิกิริยา phase transfer catalysis ของสาร 5 (การทดลองที่ 5)  | 47 |
| 3.29 | $^1\text{H}$ NMR spectrum (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ของการทดลองที่ 5  | 47 |
| 3.30 | แผนภาพปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน โดยมี Hendrickson POP เป็น reagent   | 48 |
| 3.31 | แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยา dehydrative glycosylation จากงานวิจัยของ Mossotti M. และ Panza L.                          | 48 |
| 3.32 | แผนภาพการผลิตสารชั้นกลางจาก <i>N,N</i> -dimethylformamide   | 49 |
| 3.33 | แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาในสภาวะที่มีแสงเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาของสาร 5   | 49 |
| 3.34 | TLC แสดงว่าการทำปฏิกิริยา dehydrative glycosylation ของสาร 5 โดยใช้แสงยูวีเป็นตัวกระตุ้น ไม่มีผลิตภัณฑ์ใหม่เกิดขึ้น | 50 |
| 3.35 | แสดงกลไกการทำปฏิกิริยากับ $\text{PPh}_3$ และ hexabromoacetone ของสาร 5  | 50 |
| 3.36 | แสดงกลไกการทำปฏิกิริยากับ silver carbonate และ L(-) menthol ของสาร 5  | 51 |
| 3.37 | แผนภาพการทำปฏิกิริยา one-pot ของสาร 5   | 51 |
| 3.38 | TLC แสดงการทำปฏิกิริยาขั้นแรกเมื่อเวลาผ่านไป 2 ชั่วโมง  | 51 |
| 3.39 | TLC แสดงการทำปฏิกิริยาขั้นที่สอง พบว่าไม่มีผลิตภัณฑ์เกิดขึ้น  | 51 |
| 3.40 | แผนภาพการทำปฏิกิริยา deprotection ของสาร 9  | 52 |
| 3.41 | TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยา deprotection ของสาร 9   | 52 |
| 3.42 | แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยา benzylation ของสาร 10  | 53 |
| 3.43 | TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยา benzylation ของสาร 10   | 53 |
| 3.44 | แผนภาพการทำปฏิกิริยา benzylation ของสาร 10  | 54 |

|      |  |    |
|------|--|----|
| 3.45 | แผนภาพปฏิกิริยา DMDO (dimethyldioxirane epoxidation)   | 54 |
| 3.46 | TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยา epoxidation ของสาร <b>11</b>   | 56 |
| 3.47 | แผนภาพการสังเคราะห์ glycosyl DTC จาก glycal โดย Padungros, P. และคณะ   | 56 |
| 3.48 | TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยา ring opening ของสาร <b>12</b> (การทดลองที่ 4)  | 58 |
| 3.49 | แผนภาพการทำปฏิกิริยา ring opening ของการทดลองที่ 5   | 58 |
| 3.50 | TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยา ring opening ของสาร <b>12</b> (การทดลองที่ 5)  | 58 |
| 3.51 | $^1\text{H}$ NMR spectrum (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ที่สำคัญของสาร <b>13</b>   | 59 |
| 3.52 | แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยา benzylation ของสาร <b>13</b>  | 59 |
| 3.53 | แผนภาพการทำปฏิกิริยา benzylation ของสาร <b>13</b>  | 60 |
| 3.54 | $^1\text{H}$ NMR spectrum (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ที่สำคัญของสาร <b>8</b>  | 60 |
| 3.55 | แผนผังการเกิดปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันจากงานวิจัยของ Mao, R. Z. และคณะ  | 61 |
| 3.56 | TLC แสดงการเกิดปฏิกิริยา hydrolysis ที่เวลา 1 ชั่วโมง (ซ้าย) และที่เวลา 4 ชั่วโมง (ขวา) ของสารตั้งต้น <b>8</b> โดยใช้ $\text{FeCl}_3$                        | 62 |
| 3.57 | $^1\text{H}$ NMR spectrum (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ของการทดลองที่ 1   | 62 |
| 3.58 | TLC แสดงการเกิดปฏิกิริยา hydrolysis ที่เวลา 4 ชั่วโมง ของสารตั้งต้น <b>8</b> โดยใช้ $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$                                | 63 |
| 3.59 | $^1\text{H}$ NMR spectrum (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ของการทดลองที่ 2   | 63 |
| 3.60 | TLC แสดงการใช้ $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (ซ้าย) และใช้ $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Co} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (ขวา) ในการทำปฏิกิริยา | 64 |
| 3.61 | TLC แสดงการสลายพันธะโดยใช้ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ เป็นตัวทำละลาย (ซ้าย) และใช้ <i>i</i> -PrOH เป็นตัวทำละลาย (ขวา)   | 65 |
| 3.62 | แสดงกลไกการเกิด hemolytic cleavage ของสาร <b>8</b>   | 65 |
| 3.63 | $^1\text{H}$ NMR spectrum (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ของการทดลองที่ 1 ใช้ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ เป็นตัวทำละลาย   | 66 |
| 3.64 | $^1\text{H}$ NMR spectrum (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ของการทดลองที่ 2 ใช้ <i>i</i> -PrOH เป็นตัวทำละลาย   | 66 |
| 3.65 | แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี  | 68 |
| 3.66 | TLC แสดงการเกิดปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันของสารตั้งต้น <b>8</b> โดยใช้ $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$   | 68 |
| 3.67 | $^1\text{H}$ NMR spectrum (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ของสาร <b>14</b>   | 69 |
| 3.68 | TLC แสดงการเกิดปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันของสารตั้งต้น <b>8</b> โดยใช้ $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Co} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$                            | 69 |

- 3.69  $^1\text{H}$  NMR spectrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ของผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน  
โดยใช้  $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Co}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  70
- 3.70 แผนผังสรุปรงานวิจัยนี้ 71
- 4.1 แผนผังการสังเคราะห์ glycosyl DTC จากสาร 1 72
- 4.2 แผนผังการสังเคราะห์ สาร 14 จากสาร 9 74



ภาควิชาเคมี  
คณะวิทยาศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญตาราง

| ตารางที่ |   | หน้า |
|----------|---|------|
| 3.1      | แสดงการศึกษาปฏิกิริยา deprotection ของหมู่ thiophenyl ด้วยปฏิกิริยาออกซิเดชัน         | 39   |
| 3.2      | แสดงการศึกษาปฏิกิริยา phase transfer catalysis ในการสังเคราะห์ glycosyl DTC           | 42   |
| 3.3      | แสดงการศึกษาปฏิกิริยา epoxidation เพื่อหา condition ที่เหมาะสม                        | 54   |
| 3.4      | แสดงการศึกษาปฏิกิริยา ring opening เพื่อหา condition ที่เหมาะสม                       | 56   |
| 3.5      | แสดงการศึกษา single-electron oxidant ที่เหมาะสมในการทำปฏิกิริยา                       | 61   |
| 3.6      | แสดงการศึกษาความสามารถในการสลายพันธะแบบ homolytic cleavage โดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี | 64   |
| 3.7      | แสดงการศึกษการพัฒนาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยใช้ single-electron oxidant               | 67   |

ภาควิชาเคมี  
คณะวิทยาศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

|  |                                    |
|--|------------------------------------|
| $\delta$   | chemical shift                     |
| $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$                        | boron trifluoride diethyl etherate |
| Bn   | benzyl                             |
| BnBr   | benzyl bromide                     |
| Bz   | benzoyl                            |
| $\text{CBr}_4$   | tetrabromomethane                  |
| $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$                      | ceric (IV) ammonium nitrate        |
| $\text{CDCl}_3$  | deuterated chloroform              |
| $\text{CH}_2\text{Cl}_2$                                       | dichloromethane                    |
| $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Ni} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ | nickel (II) acetate tetrahydrate   |
| d  | doublet                            |
| dd   | doublet of doublet                 |
| dt   | doublet of triplet                 |
| DMAP   | 4-Dimethylaminopyridine            |
| DMF  | <i>N,N</i> -dimethylformamide      |
| Equiv  | equivalent                         |
| EtOAc  | ethyl acetate                      |
| $\text{Et}_3\text{N}$  | triethylamine                      |
| $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$                      | iron (II) chloride tetrahydrate    |
| $\text{FeCl}_3$  | iron (III) chloride                |
| g  | gram                               |
| <i>i</i> -PrOH   | isopropanol                        |
| KBr  | potassium bromide                  |
| $\text{K}_2\text{CO}_3$  | potassium carbonate                |
| m  | multiplet                          |
| MeOH   | methanol                           |
| mg   | milligram                          |
| ml   | milliliter                         |

|                  |                                    |
|------------------|------------------------------------|
| mmol             | millimole                          |
| NaHMDS           | sodium hexamethyldisilazide        |
| NaH              | sodium hydride                     |
| NBS              | <i>N</i> -bromosuccinamide         |
| NMR              | nuclear magnetic resonance         |
| PPh <sub>3</sub> | triphenylphosphine                 |
| ppm              | parts per million                  |
| R <sub>f</sub>   | retention factor                   |
| rt               | room temperature                   |
| TBAI             | tetrabutyl ammonium iodide         |
| THF              | tetrahydrofuran                    |
| TLC              | Thin Layer Chromatography          |
| TsCl             | <i>p</i> -toluenesulfonyl chloride |
| UV               | ultraviolet                        |



# บทที่ 1

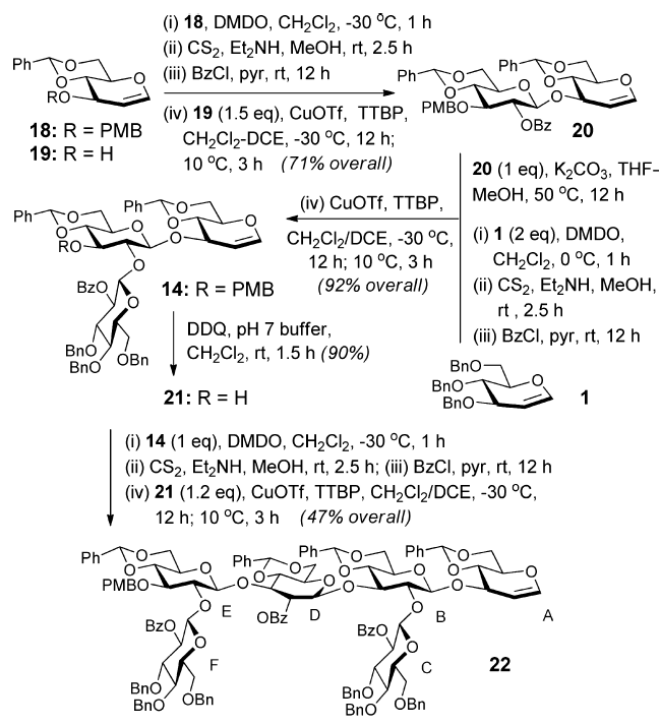
## บทนำ

### 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ปัจจุบันพลาสติกได้เข้ามามีบทบาทสำคัญที่เกี่ยวข้องกับมนุษย์เป็นอย่างมาก ไม่ว่าจะเป็นในส่วนภาคครัวเรือนหรือภาคอุตสาหกรรม ซึ่งพลาสติกที่ใช้งานโดยทั่วไปนั้นเป็นพอลิเมอร์ที่เกิดจากการสังเคราะห์ด้วยวัตถุดิบจากผลิตภัณฑ์ปิโตรเลียม แต่เนื่องจากปิโตรเลียมเป็นทรัพยากรที่ใช้แล้วหมดไป (non-renewable resource) ที่นับวันจะหมดไปจากโลกและมีแนวโน้มราคาเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง และที่สำคัญคือพลาสติกจากผลิตภัณฑ์ปิโตรเลียมส่วนใหญ่เป็นผลิตภัณฑ์ที่ย่อยสลายได้ยากในธรรมชาติ ต้องอาศัยระยะเวลาอันยาวนานนับร้อยปีในการย่อยสลายจึงทำให้เกิดการตกค้างในธรรมชาติและก่อให้เกิดมลภาวะที่เป็นพิษต่อสิ่งแวดล้อมโลกเป็นอย่างมาก จากสาเหตุดังกล่าวจึงเป็นปัจจัยที่ผลักดันให้เกิดการศึกษาค้นคว้าเพื่อผลิตพลาสติกที่มีคุณสมบัติเทียบเคียงกับพลาสติกที่ผลิตจากวัตถุดิบปิโตรเลียม โดยใช้วัตถุดิบจากทรัพยากรที่สามารถผลิตทดแทนขึ้นใหม่ได้ในธรรมชาติ (renewable resource) เช่น แป้งจากข้าวโพด มันสำปะหลัง อ้อย เป็นต้น โดยพลาสติกชนิดนี้มีคุณสมบัติที่สำคัญ คือ สามารถย่อยสลายได้ด้วยเชื้อจุลินทรีย์ โดยเรียกพอลิเมอร์หรือพลาสติกนี้ว่า พลาสติกชีวภาพ (biodegradable plastic) (1-3)

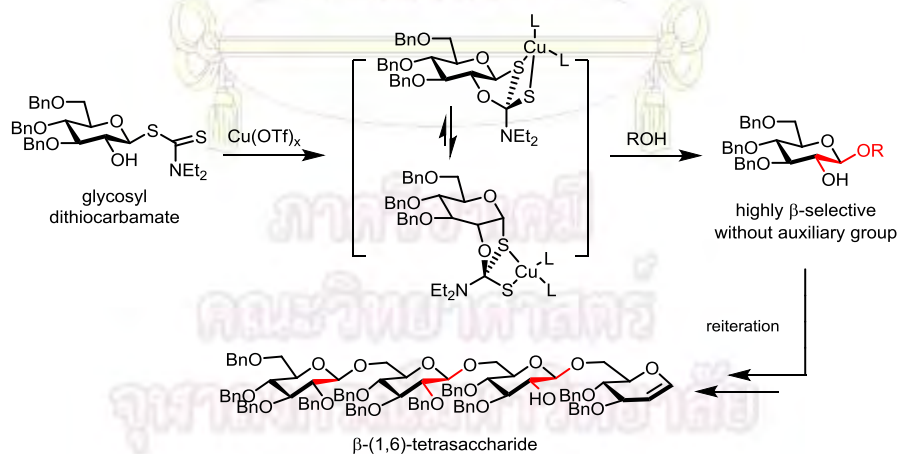
พลาสติกชีวภาพที่ได้กล่าวข้างต้นจึงเป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่นักวิจัยให้ความสนใจศึกษาและพัฒนาอย่างยิ่ง โดยเฉพาะพอลิเมอร์ชีวภาพจากสารประกอบคาร์โบไฮเดรต เนื่องจากคุณสมบัติที่ดีของพอลิเมอร์ชีวภาพที่สังเคราะห์จากสารประกอบคาร์โบไฮเดรตมีความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อสิ่งมีชีวิต (biocompatibility) รวมทั้งสามารถย่อยสลายทางชีวภาพได้ (biodegradability) ทำให้ปัจจุบันงานวิจัยด้านเคมีสังเคราะห์ของคาร์โบไฮเดรต ได้รับความสนใจอย่างมาก โดยการสังเคราะห์พอลิเมอร์ชีวภาพจะเกิดผ่านปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน (glycosylation) ซึ่งเป็นหนึ่งในปฏิกิริยาที่ใช้ในการสังเคราะห์คาร์โบไฮเดรต (4) ปฏิกิริยาดังกล่าวนี้ได้รับความสนใจในงานวิจัยเป็นอย่างมาก ส่งผลให้เกิดการพัฒนาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันอย่างต่อเนื่องให้สามารถเกิดขึ้นได้ในหลากหลายวิธี โดยขั้นตอนสำคัญสำหรับปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน คือการควบคุมการสังเคราะห์เพื่อให้มี diastereoselectivity ของพันธะไกลโคซิดิก (glycosidic bond)

ตัวอย่างของการสังเคราะห์พอลิเมอร์จากสารประกอบคาร์โบไฮเดรต ได้แก่ ในปี 2012 Padungros, P. และคณะรายงาน (5) ได้รายงานการสังเคราะห์ hexasaccharide glycal **22** จากสารตั้งต้น glucals **1** ผ่านปฏิกิริยา 11 ขั้นตอนโดยผ่านการทำบริสุทธิ์สารด้วยเทคนิค column chromatography เพียง 4 ครั้ง ได้ผลิตภัณฑ์ปริมาณ 28% yield (รูปที่ 1.1)



รูปที่ 1.1 แผนผังแสดงการสังเคราะห์ hexasaccharide โดย Padungros, P. และคณะ

นอกจากนั้นในปี 2014 Padungros, P. และคณะ (6) รายงานการสังเคราะห์  $\beta$ -1,6-linked tetrasaccharide โดยออลิโกแซ็กคาไรด์ (oligosaccharide) ที่สังเคราะห์ได้ เกิดผ่านปฏิกิริยาการเปิดวงอีพอกไซด์ของ  $\alpha$ -epoxy glycols โดยมี Cu (I) หรือ Cu (II) triflate เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (รูปที่ 1.2)



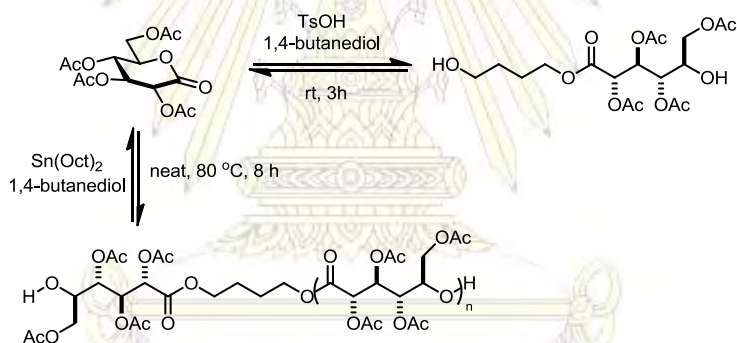
รูปที่ 1.2 แผนผังการสังเคราะห์  $\beta$ -1,6-linked tetrasaccharide จาก glycosyl DTC โดย Padungros, P. และคณะ

## 1.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

### 1.2.1 การสังเคราะห์มอนอเมอร์ของพอลิเมอร์ชีวภาพจากสารตั้งต้นคาร์โบไฮเดรต (sugar-based monomers)

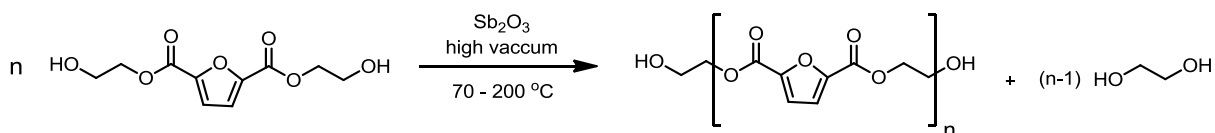
น้ำตาลเป็นสารประกอบคาร์โบไฮเดรตที่ได้รับความสนใจเป็นอย่างมากในงานวิจัยด้านการสังเคราะห์พอลิเมอร์ชีวภาพ เนื่องจากน้ำตาลเป็นวัตถุดิบที่สามารถผลิตทดแทนขึ้นใหม่ได้ในธรรมชาติ (renewable resource) และมีต้นทุนการผลิตต่ำ อีกทั้งยังมีความหลากหลายของโครงสร้างที่ทำให้สามารถใช้งานได้หลากหลายและไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อมนุษย์ (7) จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าม้งานวิจัยที่เกี่ยวข้องจำนวนมากได้รายงานการสังเคราะห์พอลิเมอร์ชีวภาพจากมอนอเมอร์ของน้ำตาลหลากหลายชนิด ตัวอย่างเช่น

ในปี 2008 Haider, A. F. และคณะ (8) รายงานการสังเคราะห์แอลิฟาติก พอลิเอสเทอร์ (aliphatic polyesters) ได้แก่ oligoester และ copolyester จากแลคโตน (lactones) โดยใช้ tetra-O-acetyl-D-glucolactone เป็นสารตั้งต้น และใช้ 1,4-butanediol และ Sn(Oct)<sub>2</sub> เป็น Lewis acid ในการทำปฏิกิริยา ได้ผลิตภัณฑ์ปริมาณ 80% yield (รูปที่ 1.3)



รูปที่ 1.3 แสดงการสังเคราะห์ oligoester และ copolyester โดย Haider, A. F. และคณะ

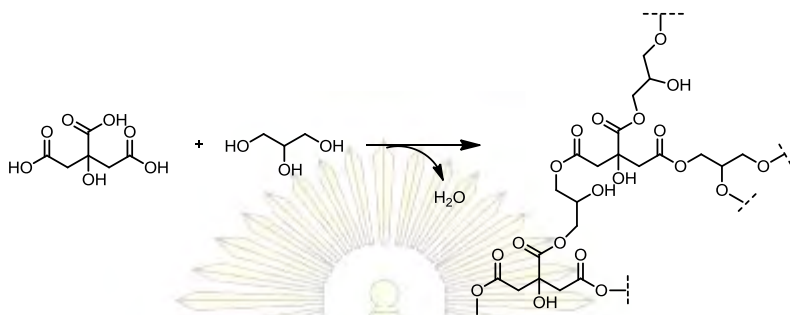
ในปี 2009 Gandini, A. และคณะ (9) ได้รายงานการสังเคราะห์พอลิเอสเทอร์ (polyester) ชนิดใหม่ขึ้น โดยจำลองจากโครงสร้างและคุณสมบัติของพอลิเอทิลีนเทเรฟทาเลต (polyethylene terephthalate : PET) ผ่านปฏิกิริยาพอลิทรานส์เอสเทอร์ิฟิเคชัน (polytransesterification) โดยมี Sb<sub>2</sub>O<sub>3</sub> เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ได้ผลิตภัณฑ์เป็น poly(ethylene 2,5-furandicarboxylate) (PEF) ซึ่งสารตั้งต้นที่ใช้ทำปฏิกิริยาเตรียมได้จากการทำปฏิกิริยาระหว่าง 2,5-furandicarboxylic acid (FCA) และ ethylene glycol (EG) โดย 2,5-furandicarboxylic acid เป็นมอนอเมอร์ที่ได้มาจากการปฏิกิริยา dehydration ของกลูโคส (รูปที่ 1.4)



รูปที่ 1.4 แสดงการสังเคราะห์ poly(ethylene 2,5-furandicarboxylate) (PEF) โดย Gandini, A. และคณะ



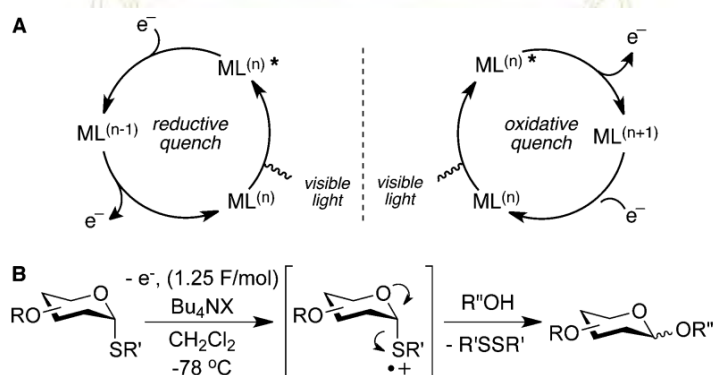
ในปี 2014 Halpern, J. M. และคณะ (10) รายงานการสังเคราะห์ thermoset polyester โดยการทำปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชัน (esterification) ของกลีเซอรอล (glycerol) และกรดซิตริก (citric acid) โดยปราศจากตัวเร่งปฏิกิริยาและให้น้ำเป็นผลิตภัณฑ์ข้างเคียงจากปฏิกิริยา (รูปที่ 1.5)



รูปที่ 1.5 แสดงการสังเคราะห์ thermoset polyester ด้วยปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชัน โดย Halpern, J. M. และคณะ

### 1.2.2 การพัฒนาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันผ่านการสลายพันธะ C-S โดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี

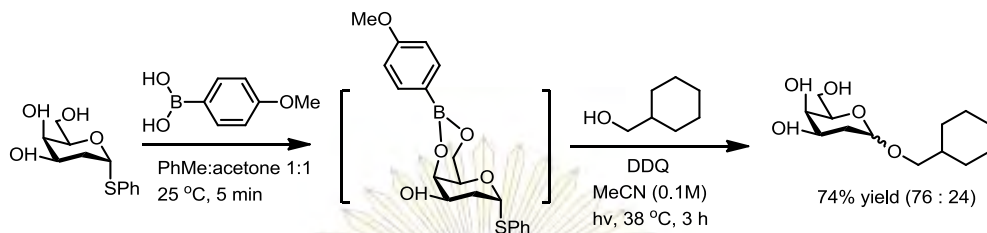
ปัจจุบันการทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันเพื่อวัตถุประสงค์ในการสังเคราะห์สารประกอบคาร์โบไฮเดรตได้รับการพัฒนาด้วยวิธีการที่หลากหลาย หนึ่งในวิธีการที่เป็นที่นิยมคือการใช้แสงเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน (light-induced glycosylation) ตัวอย่างเช่น ในปี 2012 Wever, J. W. และคณะ (11) รายงานการทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันผ่านปฏิกิริยา visible light photoredox โดยการสังเคราะห์ glycosides จะเกิดผ่านสารขึ้นกลาง glycosyl S-radical cation (รูปที่ 1.6)



รูปที่ 1.6 (A) แสดง visible light photoredox cycles และ (B) แสดง electrochemical activation of thioglycosides

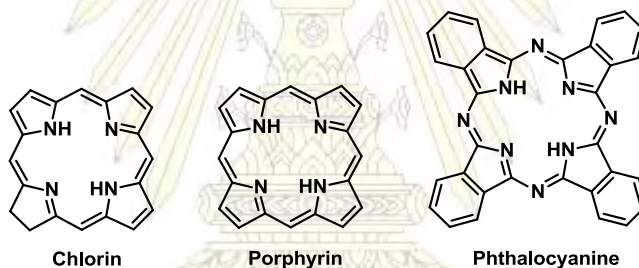
ในปี 2013 Nakanishi, M. และคณะ (12) ได้ศึกษาการทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี (UV-induced O-glycosylation) โดยนำ glycosyl donor ทำปฏิกิริยาปกป้องหมู่ไฮดรอกซิลกับ phenylboronic acid โดยใช้ 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) เป็น single electron transfer (SET) reagent ทำปฏิกิริยาเปรียบเทียบในสถานะที่มีและไม่มีแสงยูวีเป็นตัวเหนี่ยวนำโดยใช้แสงยูวีที่

ความยาวคลื่น 365 nm ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าจะไม่เกิดการทำให้ปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันในสถานะที่ไม่มีแสงยูวี ในขณะที่ในสถานะที่มีแสงยูวีจะเกิดผลิตภัณฑ์ glycosides ปริมาณ 74% yield โดยมีอัตราส่วนของ  $\alpha:\beta$  anomer เป็น 76:24 ดังแสดงในรูปที่ 1.7

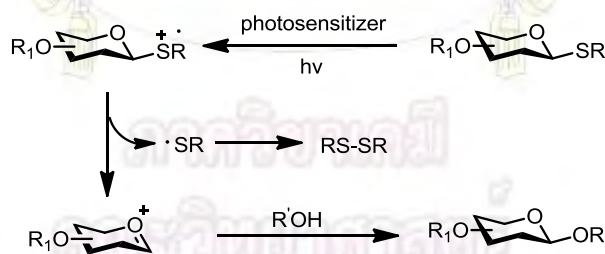


รูปที่ 1.7 แผนภาพการทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันในสถานะที่มีแสงเป็นตัวเหนี่ยวนำ (light-induced glycosylation)

ในปี 2015 Mao, R. Z. และคณะ (13) ได้พัฒนาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันที่ใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบคาร์โบไฮเดรตโดยใช้แสงและ photosensitizer ยกตัวอย่างเช่น Chlorin Porphyrin และ Phthalocyanine (รูปที่ 1.8) ในการเหนี่ยวนำให้เกิดปฏิกิริยาผ่าน sulfur cation intermediate (รูปที่ 1.9)



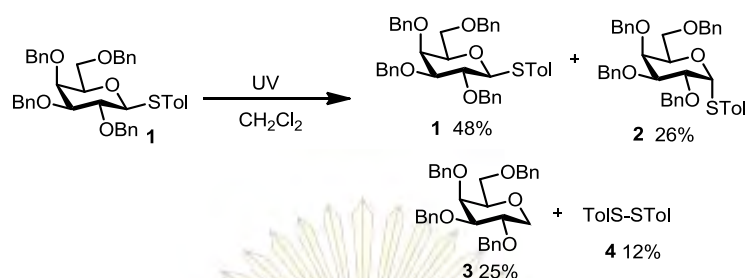
รูปที่ 1.8 แสดง photosensitizer ชนิดต่างๆ



รูปที่ 1.9 แผนภาพการเหนี่ยวนำ thioglycoside ด้วยแสง (light-induced glycosylation) ในการเกิดปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน

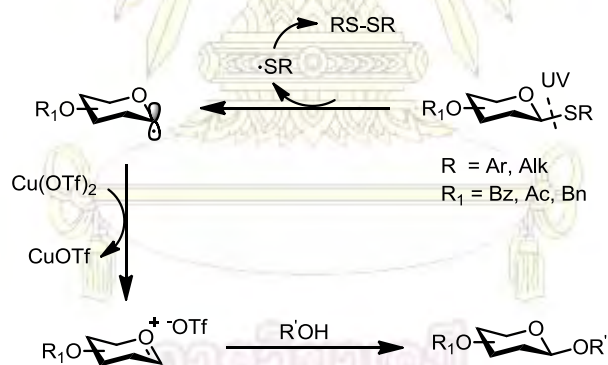
โดย Mao, R. Z. และคณะ พัฒนาวิธีการโดยใช้แสงยูวีเป็นตัวกระตุ้น glycosyl donor เนื่องจากมีแนวคิดที่ว่าแสงยูวีสามารถทำให้เกิดการสลายพันธะ C-S ของ thioglycosides ได้โดยปราศจาก photosensitizer และยืนยันสมมติฐานด้วยการเหนี่ยวนำ  $\beta$ -thiogalactopyranoside ด้วยแสงยูวี ในสถานะที่ไม่มี photosensitizer เป็นเวลา 22 ชั่วโมง พบว่าสารตั้งต้นบางส่วนเกิดการสลายพันธะ C-S แบบ homolytic cleavage และมีสารตั้งต้นเหลือ  $\beta$ -thiogalactopyranoside **1** ปริมาณ 48% yield,  $\alpha$ -thiogalactopyranoside **2** ปริมาณ 26%

yield, 1,5-anhydro-galactitol **3** ปริมาณ 25% yield และไดซัลไฟด์ TolSSTol **4** ปริมาณ 12% yield (รูปที่ 1.10)



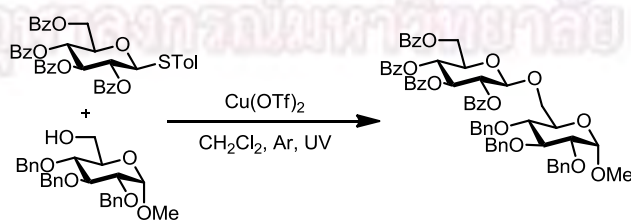
รูปที่ 1.10 การเหนี่ยวนำ  $\beta$ -thiogalactopyranoside ด้วยแสงยูวี โดย Mao, R. Z. และคณะ

จากนั้น Mao, R. Z. และคณะ จึงทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยนำ glycosyl donor ทำปฏิกิริยากับ แอลกอฮอล์ โดยมี metal salt เป็น single-electron oxidant ในตัวทำละลายอินทรีย์ มีกลไกการเกิดปฏิกิริยา ดังรูปที่ 1.11 เมื่อ glycosyl donor ถูกเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวีจะเกิดการสลายพันธะแบบ homolytic cleavage เกิดเป็น glycosyl radical จากนั้น metal salt คือ  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  ที่เป็น single-electron oxidant ทำหน้าที่ oxidized glycosyl radical ให้เป็น glycosyl oxocarbenium แล้วเข้าทำปฏิกิริยากับ glycosyl acceptor ได้ผลิตภัณฑ์เป็น disaccharide



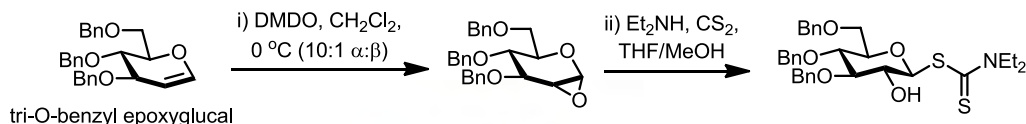
รูปที่ 1.11 แสดงการกระตุ้น thioglycoside ด้วยแสงยูวีและเกิดปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน โดย Mao, R. Z. และคณะ

ตัวอย่างคาร์โบไฮเดรตที่ Mao, R. Z. และคณะ สังเคราะห์ ได้แก่ (รูปที่ 1.12)



รูปที่ 1.12 ตัวอย่างไดแซคคาไรด์ที่สังเคราะห์โดย Mao, R. Z. และคณะ

ในปี 2014 Padungros, P. และคณะ (6) รายงานการสังเคราะห์  $\beta$ -glycosyl dithiocarbamates (glycosyl DTC) จากสารตั้งต้น tri-*O*-benzyl epoxyglucal ผ่านปฏิกิริยา  $S_N2$  epoxide ring opening ปฏิกิริยาเกิดผลิตภัณฑ์ glycosyl DTC ปริมาณ 87% yield (รูปที่ 1.13)

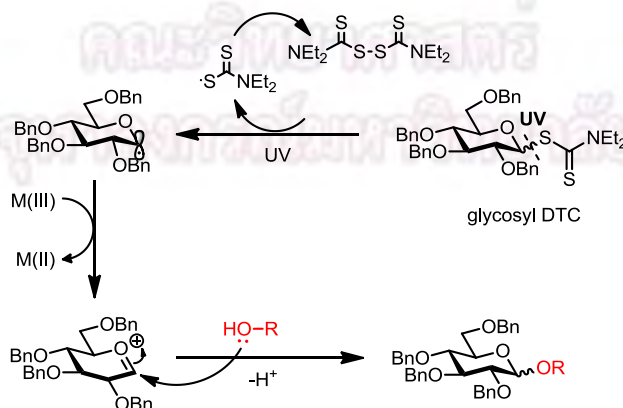


รูปที่ 1.13 แผนภาพการสังเคราะห์ glycosyl DTC จาก glycal โดย Padungros, P. และคณะ

Glycosyl DTC ที่ Padungros, P. และคณะสังเคราะห์ได้มีความเสถียรและเป็น glycosyl donor ที่ดี รวมทั้งยังมีแนวโน้มที่จะประยุกต์ใช้อย่างแพร่หลายในงานด้านการสังเคราะห์สารประกอบคาร์โบไฮเดรต ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือกใช้ glycosyl DTC เป็นสารตั้งต้นที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน โดยงานวิจัยนี้จะเป็นการพัฒนาวิธีการสังเคราะห์ glycosyl DTC ให้มีประสิทธิภาพเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากการสังเคราะห์ glycosyl DTC ด้วยวิธีการดั้งเดิมของ Padungros, P. และคณะนั้น (6) ต้องอาศัยการทำปฏิกิริยาผ่านหลายขั้นตอนจากสารตั้งต้น glycal และปฏิกิริยาในบางขั้นตอน เช่น ปฏิกิริยา epoxidation และ benzylation จะต้องใช้อุณหภูมิต่ำในการเกิดปฏิกิริยา และนอกจากนั้นงานวิจัยนี้ยังสนใจที่จะพัฒนาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี (UV-induced glycosylation) โดยใช้ glycosyl DTC ที่สังเคราะห์ได้เป็นสารตั้งต้น

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ายังไม่มีรายงานของการทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันผ่านการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี โดยใช้ glycosyl DTC เป็นสารตั้งต้น

งานวิจัยนี้จึงสนใจพัฒนาการสังเคราะห์ glycosyl DTC จากวิธีการดั้งเดิมที่ Padungros, P. และคณะ รายงานให้มีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้น จากนั้นจะนำ glycosyl DTC ที่สังเคราะห์ได้ไปศึกษาการพัฒนาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวีที่ความยาวคลื่น 256 nm โดยศึกษาอิทธิพลของตัวทำละลายอินทรีย์ที่ใช้ทำปฏิกิริยา และ single-electron oxidant ที่เหมาะสมในการทำปฏิกิริยา ซึ่ง single-electron oxidant จะต้องไม่เหนี่ยวนำให้เกิดการไฮโดรไลซิสในสภาวะที่ไม่มีแสงยูวี โดยมีกลไกการทำปฏิกิริยาดังรูปที่ 1.14



รูปที่ 1.14 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวีในงานวิจัยนี้

### 1.3 วัตถุประสงค์ของโครงการ

1. เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate โดยปฏิกิริยา phase transfer catalysis
2. เพื่อศึกษา single-electron oxidants ที่เหมาะสมในการทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี
3. เพื่อพัฒนาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันของสารประกอบคาร์โบไฮเดรตโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี



ภาควิชาเคมี  
คณะวิทยาศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## บทที่ 2 การทดลอง

### 2.1 วิธีการทดลองทั่วไป

#### 2.1.1 เครื่องมือและอุปกรณ์

2.1.1.1 เครื่องชั่งทศนิยม 4 ตำแหน่ง (Analytical Balance) รุ่น TP-214; Denver instrument

2.1.1.2 เครื่องระเหยแบบสุญญากาศ (Rotary Evaporator) รุ่น N-100; EYELA ประกอบกับอ่างน้ำร้อน (Heating Bath) รุ่น SB-1000; EYELA และปั้มน้ำ (Water Pump) รุ่น AP2500; SONIC

2.1.1.3 เครื่องระเหยสารแบบหมุนประสิทธิภาพสูง (High Vacuum Rotary Evaporator) รุ่น Rotavapor R-210; Buchi ประกอบกับอ่างน้ำร้อน (Heating bath) รุ่น B-491; Buchi และปั้มนสุญญากาศ (Vacuum Pump) รุ่น ZVP-250L; Daikawa

2.1.1.4 เครื่องกวนสารแบบให้ความร้อน (Hot Plate stirrer) รุ่น HS-115; HL instrument

2.1.1.5 อ่างน้ำร้อน (Water Bath); Memmert

2.1.1.6 ทินแลร์โครมาโตกราฟี (Thin Layer Chromatography, TLC); Macherey-Nagel ที่ใช้ silica gel 60 ร่วมกับ fluorescent indicator UV<sub>254</sub> 0.2 mm ที่เคลือบบนแผ่นอะลูมิเนียม

2.1.1.7 คอลัมน์โครมาโตกราฟี (Column Chromatography) ใช้ silica gel เป็นวัสดุภาคหนึ่ง ขนาด 70-230 mesh; Merck

2.1.1.8 Fritted Funnels

2.1.1.9 สารดูดความชื้น (Molecular Sieve) และปั้มนสุญญากาศ (Vacuum Pump) รุ่น ZVP-180L; Daikawa

2.1.1.10 เครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) <sup>1</sup>H NMR วัดโดยเครื่อง Varian Mercury-400 ที่ความถี่ 400 MHz สำหรับ <sup>1</sup>H NMR

2.1.1.11 การพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารด้วยเทคนิค Mass spectrometry โดยใช้ตัวทำละลายอินทรีย์หรือน้ำที่เหมาะสมและวัดโดยเครื่อง Mass spectrometer จาก ESCi รุ่น Micromass Quattro Micro

## 2.1.2 สารเคมี

2.1.2.1 สารตั้งต้น  $\beta$ -D-glucose pentaacetate และ tri-O-acetyl-D-glucal; Sigma-Aldrich

2.1.2.2 สารเคมีที่ใช้ในการสังเคราะห์เป็น reagent grade จาก Sigma-Aldrich, Merck, Fluka และ Acros ได้แก่ benzyl bromide, benzene, ceric (IV) ammonium nitrate, cobalt (II) acetate, tetrahydrate chloroform, piperidine, potassium bromide, sodium diethyldithiocarbamate, sodium hydride, tetrabromomethane, tetrabutylammonium bromide, tetrabutylammonium chloride, tetrabutylammonium iodide, thiophenol, triphenylphosphine, triethylamine, Oxone

2.1.2.3 ตัวทำละลายอินทรีย์ที่ใช้เป็น analytical grade จาก RCI Labscan ได้แก่ acetone, dichloromethane, diethyl ether, dimethylformamide, ethanol, ethyl acetate, hexane, methanol, tetrahydrofuran, toluene, *i*-PrOH

2.1.2.4 NMR solvent ได้แก่  $\text{CDCl}_3$

2.1.2.5 TLC stain ที่ใช้ ได้แก่ *p*-anisaldehyde stain

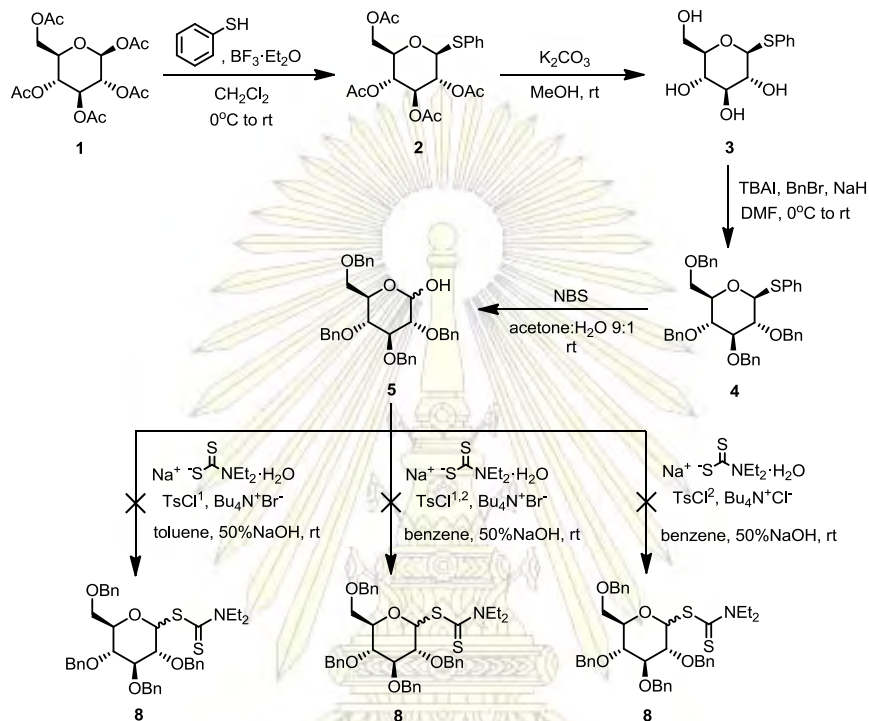


ภาควิชาเคมี  
คณะวิทยาศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## 2.2 วิธีการสังเคราะห์

ผู้วิจัยได้วางแผนการสังเคราะห์ดังนี้

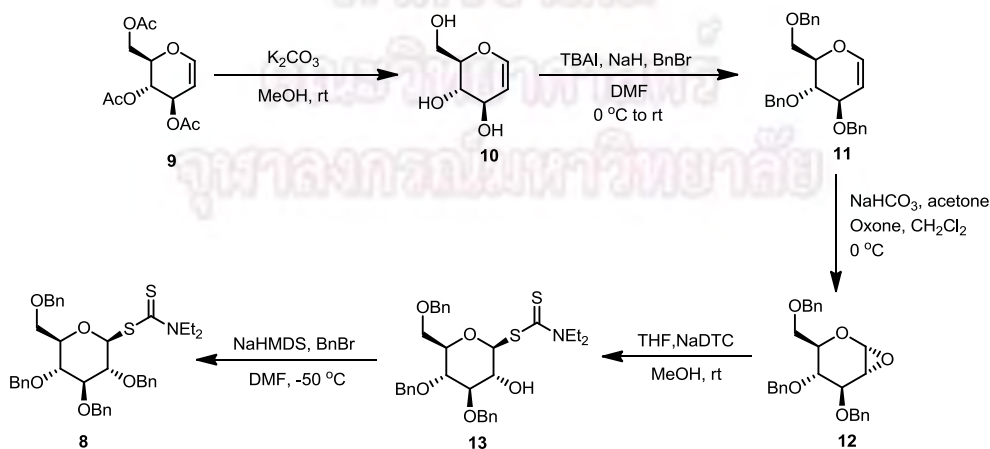
2.2.1 การสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate (glycosyl DTC) โดยปฏิกิริยา phase transfer catalysis



รูปที่ 2.1 แผนการสังเคราะห์ glycosyl glycosyl DTC โดยปฏิกิริยา phase transfer catalysis

หมายเหตุ : 1 - TsCl ไม่ตกผลึก, 2 - TsCl ตกผลึก

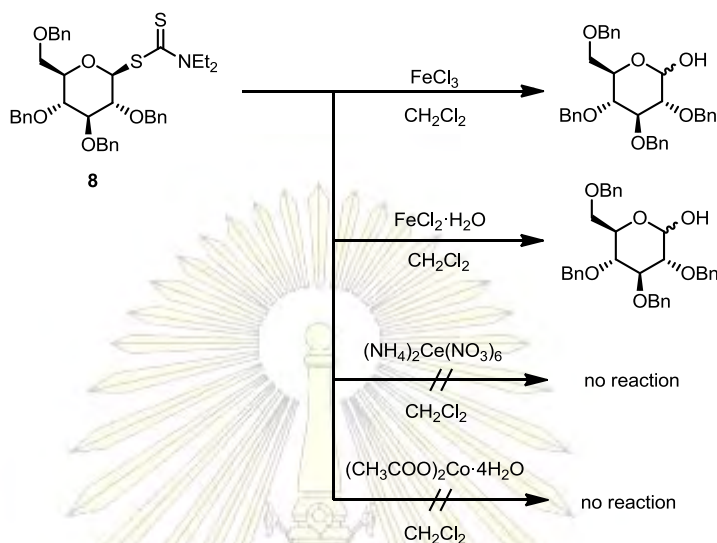
2.2.2 การพัฒนาการสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate (glycosyl DTC) จากงานวิจัยของ Padungros, P. และคณะ



รูปที่ 2.2 แผนผังการพัฒนาการสังเคราะห์ glycosyl glycosyl DTC จากงานวิจัยของ Padungros, P. และคณะ

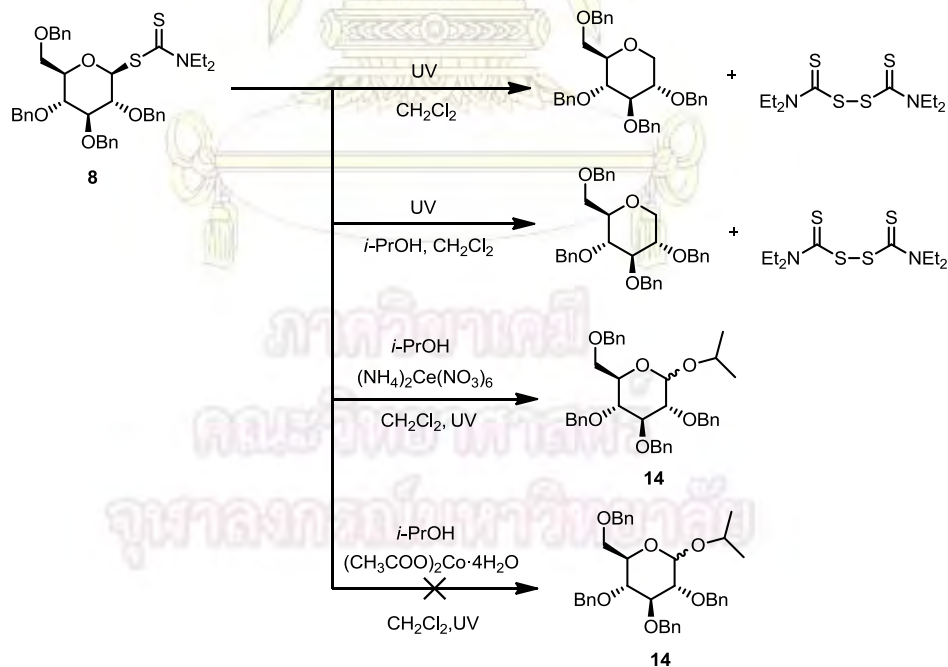
## 2.3 การพัฒนาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี

### 2.3.1 การศึกษา single-electron oxidants ที่เหมาะสมในการทำปฏิกิริยา UV-induced glycosylation



รูปที่ 2.3 แผนผังการศึกษาเพื่อเลือก single-electron oxidants ที่เหมาะสมในการทำปฏิกิริยา UV-induced glycosylation

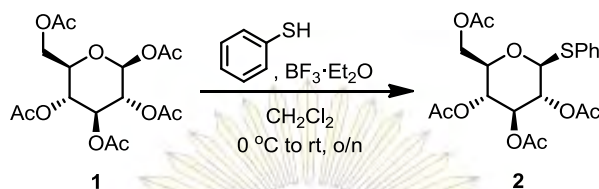
### 2.3.2 การศึกษาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี (UV-Induced glycosylation)



รูปที่ 2.4 แผนผังการพัฒนาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี (UV-Induced glycosylation)

## 2.2.1 การสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate (glycosyl DTC) โดยปฏิกิริยา phase transfer catalysis

### 2.2.1.1 การสังเคราะห์ thiophenyl glucopyranoside tetraacetate (2) ด้วยปฏิกิริยา anomeric substitution ของ $\beta$ -D-glucose pentaacetate (1)



รูปที่ 2.5 แผนภาพการสังเคราะห์สาร 2 จาก  $\beta$ -D-glucose pentaacetate

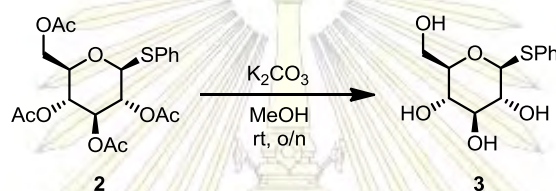
เผาขวดก้นกลมพร้อมด้วย magnetic bar และ molecular sieve ด้วยกระบวนการ flame-dried glassware รอให้ภาชนะเย็นลง จากนั้นชั่ง  $\beta$ -D-glucose pentaacetate **1** ปริมาณ 5 g (12.81 mmol, 1.0 equiv) ใส่ขวดก้นกลม แล้วทำ azeotrope ด้วย toluene จำนวน 3 ครั้ง ปิดขวดด้วย septum แล้วเสียบลูกโป่งบรรจุก๊าซ Ar เติม dichloromethane 54 mL คนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมงเพื่อกำจัดความชื้นที่เหลืออยู่ในระบบ จากนั้นเติม thiophenol 1.45 mL (14.09 mmol, 1.1 equiv) ขณะที่ขวดปฏิกิริยาอยู่ใน ice bath แล้วเติม  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  3.16 mL (25.62 mmol, 2.0 equiv) จากนั้น purge Ar แล้วคนทิ้งไว้ข้ามคืน (ปฏิกิริยามีสีชมพูอ่อน) ติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 40% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบจุดสาร 1 จุด มีค่า  $R_f$  ต่างจากสารตั้งต้น จึงหยุดปฏิกิริยาโดยเติม  $\text{NaHCO}_3(\text{s})$  จนไม่เกิดฟองแก๊ส สกัดสารที่ได้ด้วย EtOAc 3 ครั้ง ตามด้วยสารละลายอิ่มตัว NaCl และกำจัดน้ำที่เหลือด้วย  $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$  จากนั้นทิ้งให้ตัวทำละลายระเหยใน flask และระเหยตัวทำละลายที่เหลือด้วยเครื่อง rotary evaporator ได้สารเป็นของแข็งสีขาวปนเหลือง ประกอบไปด้วยสารผลิตภัณฑ์และสารตั้งต้น **1** ดังนั้นจึงทำสารให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคการตกผลึกโดยใช้ตัวทำละลายผสม EtOAc-hexanes ในการตกผลึก ละลายสารที่ได้ด้วย EtOAc ปริมาณน้อยที่สุด เมื่อของแข็งละลายหมดแล้วเติม hexanes ที่ละลายจนสารละลายขุ่น จากนั้นให้ความร้อนจนสารละลายกลับมาใสอีกครั้ง ทำซ้ำจนกระทั่งสารละลายเริ่มกลับมาใสขึ้นจึงทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง เมื่อสารเย็นลงให้นำไปเก็บในตู้เย็นเพื่อให้สารตกผลึกเป็นเวลา 1 คืน จากนั้นล้างผลึกด้วย 10% EtOAc-hexanes เย็น โดยค่อย ๆ รินตัวทำละลายออกใส่ขวดก้นกลม ได้สารผลิตภัณฑ์เป็นผลึกสีขาว นำผลึกที่ได้ไประเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator แล้วใส่ diethyl ether นำไประเหยด้วยเครื่อง rotary evaporator อีกครั้งเพื่อกำจัด EtOAc นำตัวทำละลายที่เหลือจากการตกผลึกและผลึกที่ได้ไประเหย thiophenol ด้วย water bath ที่  $85^\circ\text{C}$  ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีขาว ปริมาณ 4.2252 g จากนั้นได้ทำการตกผลึกซ้ำด้วยตัวทำละลายผสม EtOH-H<sub>2</sub>O ล้างผลึกด้วย 5% EtOAc-hexanes เย็น นำผลึกที่ได้ไประเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator แล้วใส่ diethyl ether นำไประเหยด้วยเครื่อง rotary evaporator



อีกครั้งเพื่อกำจัด EtOAc ได้ผลิตภัณฑ์จากการตกผลึกซ้ำปริมาณ 0.2403 g ดังนั้นปฏิกิริยานี้ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีขาวปริมาณ 4.4655 g คิดเป็น 79% yield และยืนยันโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy พบว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ตามที่ต้องการจริง

สาร 2;  $^1\text{H}$  NMR (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ , รูปที่ ก-1)  $\delta$  (ppm) 1.99 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.73 (ddd,  $J = 2.5, 5.1, 10.1$  Hz, 1H), 4.20 (dd,  $J = 2.8, 10.4$  Hz, 2H), 4.70 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 4.97 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.04 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.23 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.49 (m, 2 H)

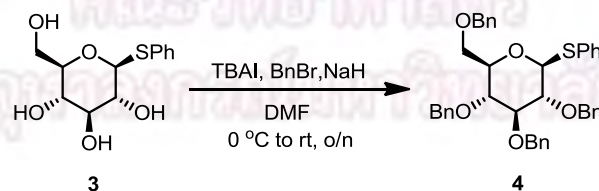
### 2.2.1.2 การทำปฏิกิริยากำจัดหมู่ปกป้อง (deprotection) ของ phenyl- $\beta$ -D-thiogluco-pyranoside tetraacetate (2)



รูปที่ 2.6 แผนภาพการทำปฏิกิริยากำจัดหมู่ปกป้อง (deprotection) ของ phenyl- $\beta$ -D-thiogluco-pyranoside tetraacetate

ซึ่งสาร 2 ปริมาณ 4 g (9.08 mmol, 1.0 equiv) ใส่ขวดก้นกลม จากนั้นละลายสารด้วย methanol ปริมาตร 91 mL เมื่อสาร 2 ละลายจนหมดจึงเติม  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (s) 126 mg (0.91 mmol, 1.0 equiv) แล้วคนทิ้งไว้ข้ามคืน ติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 40% EtOAc-hexanes และ 10% MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ พบจุดสาร 1 จุด มีค่า  $R_f$  ต่างจากสารตั้งต้น จากนั้นระเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator แล้วทำ azeotrope โดยละลายสารด้วย acetonitrile และ toluene ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งมีลักษณะคล้ายโพลีสีขาวปนเหลืองแล้วนำไปทำปฏิกิริยาขั้นต่อไปทันที

### 2.2.1.3 การทำปฏิกิริยา benzylation ของ $\beta$ -D-gluco-pyranoside (3)

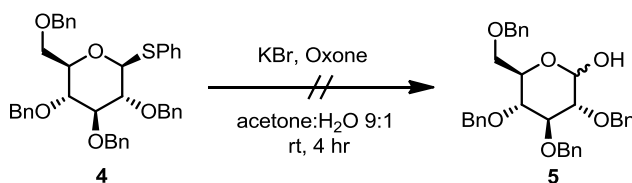


รูปที่ 2.7 แผนภาพการทำปฏิกิริยา benzylation ของ  $\beta$ -D-gluco-pyranoside

นำขวดสาร 3 (9.08 mmol, 1.0 equiv) เข้า high vacuum เพื่อให้ระบบเป็นสุญญากาศ ปิดขวดด้วย septum แล้วเสียบลูกโป่งบรรจุก๊าซ Ar จากนั้นเติม *N,N*-dimethylformamide 32 mL ที่ละน้อยที่ 0 °C แล้วเติม tetrabutylammonium iodide 336 mg (0.91 mmol, 0.1 equiv) และ 60% sodium hydride 1.74 g (72.64

mmol, 8.0 equiv) พบว่าเกิดฟองแก๊สปริมาณมากและสารในขวดปฏิกิริยาเปลี่ยนเป็นของแข็ง แสดงว่า สารละลายเข้มข้นเกินไปจึงตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเพื่อให้ละลายแล้วเติม *N,N*-dimethylformamide เพิ่ม 34 mL จากนั้นเติม benzyl bromide 5.2 mL (43.58 mmol, 4.8 equiv) คนทิ้งไว้ข้ามคืน ติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes และ 30% EtOAc-hexanes ตามด้วย 10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> โดยทำ semi-workup ในหลอดทดลอง โดยใช้หลอดหยดดูดของเหลวในขวดปฏิกิริยาออกมาเล็กน้อย เติมสารละลายอิ่มตัว NaHCO<sub>3</sub> และ diethyl ether แล้วตรวจสอบสารชั้นอินทรีย์เพื่อติดตามความสมบูรณ์ของปฏิกิริยา โดยตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าปฏิกิริยายังเกิดไม่สมบูรณ์ จึงเติม 60% sodium hydride ปริมาณ 654 mg (27.24 mmol, 3.0 equiv) และ benzyl bromide 3.23 mL (27.24 mmol, 3.0 equiv) คนทิ้งไว้ข้ามคืน ติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes ตามด้วย 10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> และตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ จึงหยุดปฏิกิริยาโดยเติมสารละลายอิ่มตัว NaHCO<sub>3</sub> จนเป็นเบส สกัดสารด้วย Et<sub>2</sub>O 4 ครั้ง นำชั้น organic สกัดซ้ำด้วย H<sub>2</sub>O 5 ครั้งเพื่อกำจัด *N,N*-dimethylformamide สกัดซ้ำด้วยสารละลายอิ่มตัว NaCl และกำจัดน้ำที่เหลือด้วย Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (s) จากนั้นทิ้งให้ตัวทำละลายระเหยใน flask แล้วทำบริสุทธิ์ด้วยเทคนิคการตกผลึกโดยใช้ตัวทำละลายผสม EtOAc-hexanes ในการตกผลึก โดยละลายของผสมด้วย EtOAc ปริมาณน้อยที่สุด เมื่อของแข็งละลายหมดแล้วเติม hexane ที่ละลายจนสารละลายขุ่น จากนั้นให้ความร้อนจนสารละลายกลับมาใสอีกครั้ง ทำซ้ำจนกระทั่งสารละลายเริ่มกลับมาใสได้มากขึ้น ทิ้งให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง เมื่อสารเย็นลงที่อุณหภูมิห้องแล้วให้นำไปเก็บในตู้เย็นเพื่อให้สารตกผลึกเป็นเวลา 1 คืน จากนั้นล้างผลึกด้วย 5% EtOAc-hexanes เย็น 2-3 ครั้ง แล้วรินตัวทำละลายใส่ขวดก้นกลม นำผลึกไประเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator แล้วใส่ Et<sub>2</sub>O นำไประเหยด้วยเครื่อง rotary evaporator อีกครั้งเพื่อกำจัด EtOAc ได้ผลึกสีขาวปริมาณ 2.8606 g ส่วนตัวทำละลายที่เหลือจากการตกผลึกนำมาตกผลึกซ้ำอีกครั้งด้วยตัวทำละลายผสม EtOAc-hexanes ได้ผลิตภัณฑ์จากการตกผลึกซ้ำ ปริมาณ 1.5083 g ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งมีลักษณะเป็นผลึกสีขาวปริมาณ 4.3689 g คิดเป็น 76% yield ยืนยันโครงสร้างของสารด้วยเทคนิค <sup>1</sup>H NMR spectroscopy (รูปที่ ก-2) พบว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ตามที่ต้องการจริง

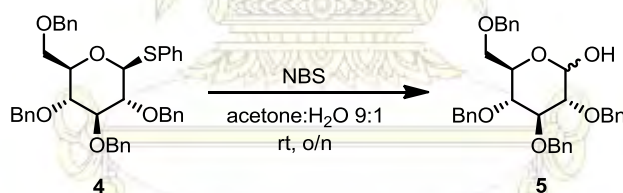
#### 2.2.1.4 การทำปฏิกิริยา deprotection ที่ตำแหน่ง anomeric ของ tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranoside (4) โดยใช้ KBr และ Oxone



รูปที่ 2.8 แผนภาพการทำปฏิกิริยา deprotection ของสาร 5 โดยใช้ KBr และ Oxone

ซังสาร 4 ปริมาณ 50 mg (0.08 mmol, 1.0 equiv) ใส่ vial ขนาดเล็ก ละลายสารด้วย 9:1 acetone:H<sub>2</sub>O ปริมาตร 0.8 mL ขณะที่ขวดปฏิกิริยาแช่อยู่ใน ice bath จากนั้นคนจนของแข็งละลายหมดจึงเติม potassium bromide 19 mg (0.16 mmol, 2.0 equiv) หลังจากนั้นเติม Oxone 49 mg (0.16 mmol, 2.0 equiv) สังเกตเห็นสารละลายใสเปลี่ยนเป็นสารละลายสีเหลืองทันที คนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 4 ชั่วโมง ติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 20% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent หยุดปฏิกิริยาโดยเติมสารละลายอิ่มตัว Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> และ NaHCO<sub>3</sub> สกัดสารที่ได้ด้วย EtOAc 3 ครั้ง นำชั้น organic มาสกัดซ้ำด้วยสารละลายอิ่มตัว NaCl และกำจัดน้ำที่เหลือด้วย Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (s) แล้วระเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ได้สารเป็นของแข็งสีเหลืองปริมาณ 0.0483 g ตรวจสอบผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค thin layer chromatography โดยเปลี่ยนระบบตัวทำละลายเคลื่อนที่หลายชนิด ได้แก่ 40% EtOAc-hexanes, 10%+20%+40% EtOAc-hexanes, 5% Et<sub>2</sub>O-hexanes, 10% Et<sub>2</sub>O-hexanes (x3), 20% Et<sub>2</sub>O-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าจุดสารมี R<sub>f</sub> ใกล้เคียงกับสารตั้งต้น 4 มาก และเมื่อตรวจสอบโครงสร้างสารด้วยเทคนิค <sup>1</sup>H NMR spectroscopy (รูปที่ ก-3) พบว่าสารที่ได้คือ สารตั้งต้น 4 ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

#### 2.2.1.5 การทำปฏิกิริยา deprotection ที่ตำแหน่ง anomeric ของ tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranoside (4) ด้วยปฏิกิริยาออกซิเดชัน โดยใช้ NBS



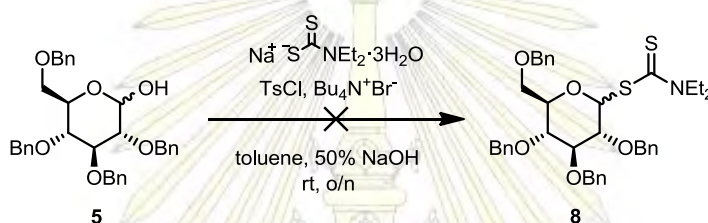
รูปที่ 2.9 แผนภาพการทำปฏิกิริยา deprotection ของสาร 5 ด้วยปฏิกิริยาออกซิเดชัน โดยใช้ NBS

ซังสาร 4 ปริมาณ 1 g (1.58 mmol, 1.0 equiv) ใส่ขวดก้นกลม ละลายสารด้วย 9:1 acetone:H<sub>2</sub>O 15.8 mL แล้วเติม *N*-bromosuccinimide 703 mg (3.95 mmol, 2.5 equiv) พบว่าสารละลายเปลี่ยนจากไม่มีสีเป็นสีเหลืองทันที คนทิ้งไว้ข้ามคืนแล้วติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าปฏิกิริยายังเกิดไม่สมบูรณ์ จึงเติม *N*-bromosuccinimide ปริมาณ 422 mg (2.37 mmol, 1.5 equiv) คนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมงแล้วติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes พบว่าปฏิกิริยายังเกิดไม่สมบูรณ์ สารตั้งต้นยังทำปฏิกิริยาไม่หมด จึงเติม *N*-bromosuccinimide เพิ่มปริมาณ 141 mg (0.79 mmol, 0.5 equiv) แล้วคนทิ้งไว้ข้ามคืน ติดตามความสมบูรณ์ของปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes พบว่าปฏิกิริยายังคงเกิดไม่สมบูรณ์ หยุด



ปฏิกิริยาโดยเติมสารละลายอิ่มตัว  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  เพื่อไป reduced *N*-bromosuccinimide สกัดของผสมด้วย EtOAc 3 ครั้ง นำชั้น organic มาสกัดซ้ำด้วยสารละลายอิ่มตัว NaCl และกำจัดน้ำที่เหลือด้วย  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (s) ระเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ได้สารเป็นของแข็งสีขาวปริมาณ 1.1487 g ทำสารให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography โดยใช้วัฏภาคเคลื่อนที่ที่เป็น 10-100% EtOAc-hexanes ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีขาวปริมาณ 0.8260 g คิดเป็น 97% yield ยืนยันโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy (รูปที่ ก-4) พบว่าเป็นของผสมของ  $\alpha$  และ  $\beta$  anomer ของ tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranoside และยืนยันด้วย Mass spectrometry ESI(+) (รูปที่ ข-1) โดยพบสัญญาณ  $[\text{M}+23]^+ = 563$

### 2.2.1.6 การสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate โดยปฏิกิริยา phase transfer catalysis

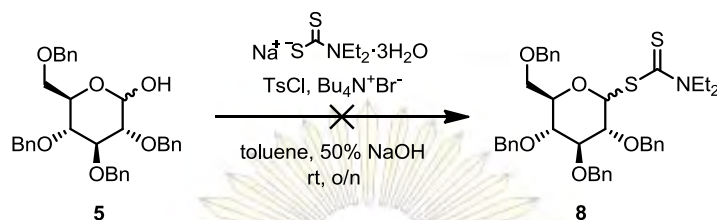


รูปที่ 2.10 แผนภาพการสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate 8 โดยปฏิกิริยา phase transfer catalysis

ซังสาร 5 ปริมาณ 200 mg (0.37 mmol, 1.0 equiv) ใส่ขวดก้นกลม จากนั้นเติม toluene 15 mL และเติม tetrabutylammonium bromide 30 mg (0.093 mmol, 0.25 equiv) จากนั้นเติม *p*-toluenesulfonyl chloride 99 mg (0.52 mmol, 1.4 equiv) และ sodium diethyldithiocarbamate trihydrate 99 mg (0.44 mmol, 1.2 equiv) แล้วเติม 50% NaOH 3.7 mL คนแรง ๆ จนสารผสมเป็นเนื้อเดียวกัน ทิ้งไว้ข้ามคืน แล้วติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าปฏิกิริยายังเกิดไม่สมบูรณ์ จึงเติม *p*-toluenesulfonyl chloride เพิ่ม 99 mg (0.52 mmol, 1.4 equiv) คนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ติดตามความสมบูรณ์ของปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes พบว่าปฏิกิริยายังคงเกิดไม่สมบูรณ์ หยุดปฏิกิริยาโดยการเติมน้ำจนเกลือละลายหมด แล้วสกัดด้วย EtOAc 3 ครั้ง นำชั้น organic มาสกัดซ้ำด้วยสารละลายอิ่มตัว NaCl และกำจัดน้ำที่เหลือด้วย  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (s) ระเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator เพื่อกำจัด EtOAc จากนั้นกำจัด toluene ด้วยเครื่อง high vacuum rotary evaporator เติม  $\text{Et}_2\text{O}$  แล้วนำไประเหยด้วยเครื่อง rotary evaporator ได้สารเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองเข้ม ปริมาณ 0.2893 g ทำสารให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography โดยใช้วัฏภาคเคลื่อนที่ที่เป็น 5-30% EtOAc-hexanes และแยกเก็บผลิตภัณฑ์เป็น fraction ที่ 1, 2 และ 3 โดย fraction ที่ 1 เป็นของแข็งสีขาวปริมาณ 0.0218 g fraction ที่ 2 เป็นของเหลวหนืดสีขาวปริมาณ 0.0457 g และ fraction ที่ 3 เป็นของเหลวหนืดสีขาว

ปริมาณ 0.0393 g เมื่อยืนยันโครงสร้างของสารทั้ง 3 fractions ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy พบว่าไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

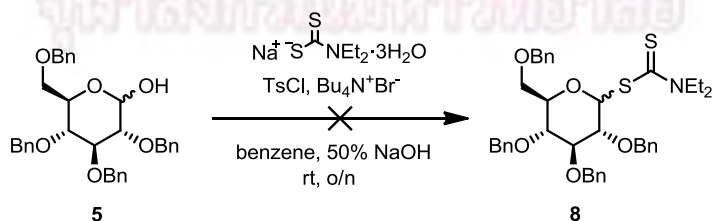
### 2.2.1.7 การสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate โดยปฏิกิริยา phase transfer catalysis



รูปที่ 2.11 แผนภาพการสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate 8 โดยปฏิกิริยา phase transfer catalysis

ซังสาร 5 ปริมาณ 200 mg (0.37 mmol, 1.0 equiv) ใส่ขวดก้นกลม จากนั้นเติม toluene 15 mL และเติม tetrabutylammonium bromide 30 mg (0.093 mmol, 0.25 equiv) จากนั้นเติม *p*-toluenesulfonyl chloride 198 mg (1.04 mmol, 2.8 equiv) และ sodium diethyldithiocarbamate trihydrate 99 mg (0.44 mmol, 1.2 equiv) เติม 50% NaOH 3.7 mL แล้วคนแรง ๆ จนสารผสมเป็นเนื้อเดียวกัน ทิ้งไว้เป็นเวลา 4 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้องแล้วติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าปฏิกิริยายังเกิดไม่สมบูรณ์ จึงคนทิ้งไว้ข้ามคืน แล้วติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography พบว่าปฏิกิริยายังคงเกิดไม่สมบูรณ์ หยุดปฏิกิริยาโดยการเติมน้ำจนเกลือละลายหมด ปรับ pH ให้เป็นกลางด้วยสารละลายอิมตัว  $\text{NH}_4\text{Cl}$  สกัดด้วย EtOAc 3 ครั้ง นำชั้นตัวทำละลายอินทรีย์มาสกัดซ้ำด้วยสารละลายอิมตัว NaCl และกำจัดน้ำที่เหลือด้วย  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (s) ระเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator เพื่อกำจัด EtOAc จากนั้นกำจัด toluene ด้วยเครื่อง high vacuum rotary evaporator ใส่  $\text{Et}_2\text{O}$  แล้วนำไประเหยด้วยเครื่อง rotary evaporator ได้สารเป็นของเหลวหนืดปนกับของแข็งสีเหลืองเข้มปริมาณ 0.2843 g เมื่อยืนยันโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy พบว่าสารที่ได้ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

### 2.2.1.8 การสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate โดยปฏิกิริยา phase transfer catalysis

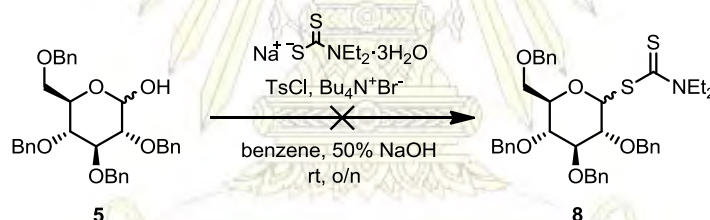


รูปที่ 2.12 แผนภาพการสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate 8 โดยปฏิกิริยา phase transfer catalysis



ซังสาร 5 ปริมาณ 13 mg (0.024 mmol, 1.0 equiv) ใส่ขวดก้นกลม จากนั้นเติม benzene 1 mL และเติม tetrabutylammonium bromide 1.9 mg (0.006 mmol, 0.25 equiv) จากนั้นเติม *p*-toluenesulfonyl chloride 12.8 mg (0.067 mmol, 2.8 equiv) และ sodium diethyldithiocarbamate trihydrate 6.5 mg (0.029 mmol, 1.2 equiv) เติม 50% NaOH 0.33 mL แล้วคนแรง ๆ เป็นเวลา 4 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้องแล้วติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าปฏิกิริยายังเกิดไม่สมบูรณ์ จึงเติม *p*-toluenesulfonyl chloride เพิ่ม 10 เท่า คนทิ้งไว้ข้ามคืน ติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 10% และ 30% EtOAc-hexanes พบจุดสาร 2 จุด แต่ปฏิกิริยายังคงเกิดไม่สมบูรณ์ หยุดปฏิกิริยาโดยการปรับ pH ให้เป็นกลางด้วยสารละลายอิมิตัว  $\text{NH}_4\text{Cl}$  สกัดด้วย  $\text{Et}_2\text{O}$  2 ครั้งในหลอดทดลอง กำจัดน้ำที่เหลือด้วย  $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$  แล้วระเหยตัวทำละลายออกด้วย water bath เพื่อกำจัด benzene ได้สารเป็นของแข็งสีเหลือง ตรวจสอบโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy พบว่าสารที่ได้ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ตามที่ต้องการ

### 2.2.1.9 การสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate โดยปฏิกิริยา phase transfer catalysis

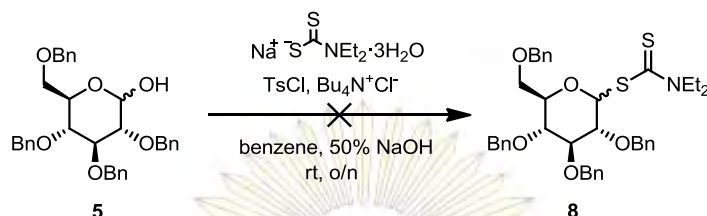


รูปที่ 2.13 แผนภาพการสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate 8 โดยปฏิกิริยา phase transfer catalysis

ซังสาร 5 ปริมาณ 13 mg (0.024 mmol, 1.0 equiv) ใส่ขวดก้นกลม ละลายด้วย benzene 1 mL และเติม tetrabutylammonium bromide 1.9 mg (0.006 mmol, 0.25 equiv) จากนั้นเติม *p*-toluenesulfonyl chloride ที่ได้จากการตกผลึก 18.3 mg (0.096 mmol, 4.0 equiv) และ sodium diethyldithiocarbamate trihydrate 6.5 mg (0.029 mmol, 1.2 equiv) เติม 50% NaOH 0.33 mL แล้วคนแรง ๆ เป็นเวลา 2 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้องแล้วติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบจุดสาร 1 จุด มีค่า  $R_f$  ต่างจากสารตั้งต้นแต่ปฏิกิริยายังเกิดไม่สมบูรณ์ คนทิ้งไว้ข้ามคืน ติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 10% (develop 2 ครั้ง) และ 30% EtOAc-hexanes พบว่าสารตั้งต้นยังทำปฏิกิริยาไม่หมด หยุดปฏิกิริยาโดยการปรับ pH ให้เป็นกลางด้วยสารละลายอิมิตัว  $\text{NH}_4\text{Cl}$  สกัดด้วย  $\text{Et}_2\text{O}$  2 ครั้งในหลอดทดลอง กำจัดน้ำที่เหลือด้วย  $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$  ระเหยตัวทำละลายออกด้วย water bath เพื่อกำจัด benzene ได้สาร

เป็นของเหลวหนืดสีเหลือง ตรวจสอบโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy พบว่าสารที่ได้ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

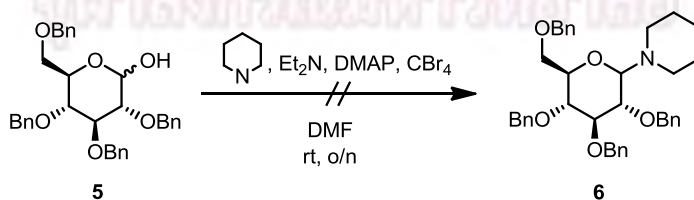
### 2.2.1.10 การสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate โดยปฏิกิริยา phase transfer catalysis



รูปที่ 2.14 แผนภาพการสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate 8 โดยปฏิกิริยา phase transfer catalysis

ซังสาร 5 ปริมาณ 13 mg (0.024 mmol, 1.0 equiv) ใส่ vial ละลายด้วย benzene 1 mL เติม tetrabutylammonium chloride 1.9 mg (0.006 mmol, 0.25 equiv) จากนั้นเติม *p*-toluenesulfonyl chloride ที่ได้จากการตกผลึก 18.3 mg (0.096 mmol, 4.0 equiv) และ sodium diethyldithiocarbamate trihydrate 6.5 mg (0.029 mmol, 1.2 equiv) เติม 50% NaOH 0.33 mL แล้วคนแรง ๆ เป็นเวลา 2 ชั่วโมงที่ อุณหภูมิห้อง แล้วติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 10% (develop 2 ครั้ง) และ 30% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าปฏิกิริยายังเกิดไม่สมบูรณ์ คนทิ้งไว้ข้ามคืน ติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 10% (develop 2 ครั้ง) และ 30% EtOAc-hexanes พบว่าสารตั้งต้นยังทำปฏิกิริยาไม่หมด หยุดปฏิกิริยาโดยการปรับ pH ให้เป็นกลางด้วยสารละลายอิมตัว  $\text{NH}_4\text{Cl}$  สกัดด้วย  $\text{Et}_2\text{O}$  2 ครั้งในหลอด ทดลอง กำจัดน้ำที่เหลือด้วย  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (s) แล้วระเหยตัวทำละลายออกด้วย water bath เพื่อกำจัด benzene ได้ สารเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองปริมาณ 0.0102 g ตรวจสอบโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy พบว่าสารที่ได้ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

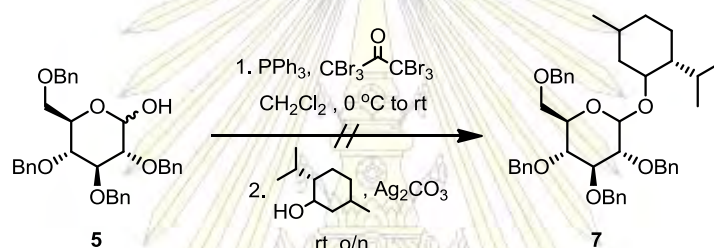
### 2.2.1.11 การพัฒนาปฏิกิริยา dehydrative glycosylation ของ tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranose (5) โดยใช้แสงยูวีเป็นตัวกระตุ้น



รูปที่ 2.15 แผนภาพการทำปฏิกิริยา dehydrative glycosylation ของ tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranose โดยใช้แสงยูวีเป็นตัวกระตุ้น

ซังสาร 5 ปริมาณ 100 mg (0.18 mmol, 1.0 equiv) ใส่หลอด Pyrex screw-top เติม piperidine 53  $\mu$ L (0.54 mmol, 3.0 equiv) แล้วเติม *N,N*-dimethylformamide 0.9 mL (0.2 M) จากนั้นเติม triethylamine 0.38 mL (2.7 mmol, 15 equiv) และ 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) ปริมาณ 66 mg (0.54 mmol, 3.0 equiv) แล้วเติม tetrabromomethane ปริมาณ 90 mg (0.27 mmol, 1.5 equiv) คนสารละลายแล้วฉายแสงยูวีที่ความยาวคลื่น 256 nm ทิ้งไว้ข้ามคืน ติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% และ 50% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าไม่มีจุดสารใหม่เกิดขึ้น แสดงว่าไม่เกิดปฏิกิริยา

### 2.2.1.12 การพัฒนาปฏิกิริยา dehydrative glycosylation ของ tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranose (5) โดยใช้แสงยูวีเป็นตัวกระตุ้น

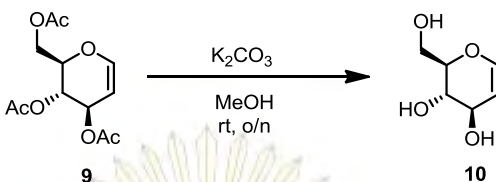


รูปที่ 2.16 แผนภาพการทำปฏิกิริยา dehydrative glycosylation ของ tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranose โดยใช้แสงยูวีเป็นตัวกระตุ้น

เผาขวดก้นกลมพร้อมด้วย magnetic bar ด้วยกระบวนการ flame-dried glassware รอให้ภาชนะเย็นลง จากนั้นซังสาร 5 ปริมาณ 50 mg (0.09 mmol, 1.0 equiv) และ triphenylphosphine 71 mg (0.27 mmol, 3.0 equiv) ใส่ขวดก้นกลม ทำ azeotrope ด้วย toluene จำนวน 3 ครั้ง นำขวดปฏิกิริยาเข้า vacuum ปิดขวดด้วย septum แล้วเสียบลูกโป่งบรรจุก๊าซ Ar เติม dichloromethane 0.9 mL ด้วย glass syringe คนจนของแข็งละลายหมด เปิด septum แล้วเติม hexabromoacetone 143 mg (0.27 mmol, 3.0 equiv) แล้วรีบปิด septum อย่างรวดเร็ว คนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent จากนั้นเติม Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 50 mg (0.18 mmol, 2.0 equiv) และ dichloromethane 2 mL แล้วเติม L(-) menthol 17 mg (0.11 mmol, 1.2 equiv) แล้วรีบปิด septum พบว่าสารละลายมีสีเหลืองเข้มและตะกอนสีขาว คนทิ้งไว้ข้ามคืน แล้วตรวจสอบความสมบูรณ์ของปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าไม่มีจุดสารใหม่เกิดขึ้น แสดงว่าไม่เกิดปฏิกิริยา

## 2.2.2 การพัฒนาการสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate (glycosyl DTC) จากงานวิจัยของ Padungros, P. และคณะ

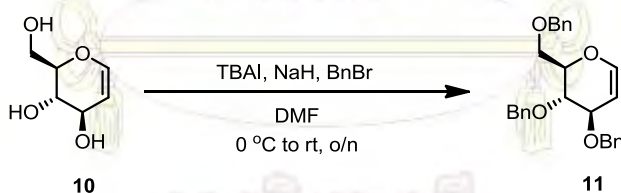
### 2.2.2.1 การทำปฏิกิริยา deprotection ของ tri-*O*-acetyl-D-glucal (9)



รูปภาพที่ 2.17 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยา deprotection ของ tri-*O*-acetyl-D-glucal

ชั่ง tri-*O*-acetyl-D-glucal **9** ปริมาณ 2 g (7.35 mmol, 1.0 equiv) ใส่ขวดก้นกลม ละลายด้วย methanol 43.5 mL จากนั้นใส่  $K_2CO_3$  102 mg (0.735 mmol, 0.1 equiv) แล้วคนทิ้งไว้ข้ามคืน ติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes และ 10% MeOH- $CH_2Cl_2$  ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ พบจุดสาร 1 จุด มีค่า  $R_f$  ต่างจากสารตั้งต้น ระเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator แล้วทำ azeotrope โดยละลายสารด้วย acetonitrile และ toluene ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวหนืดสีเหลืองแล้วนำไปทำปฏิกิริยาขั้นต่อไปทันที

### 2.2.2.2 การทำปฏิกิริยา benzylation ของ D-glucal (10)



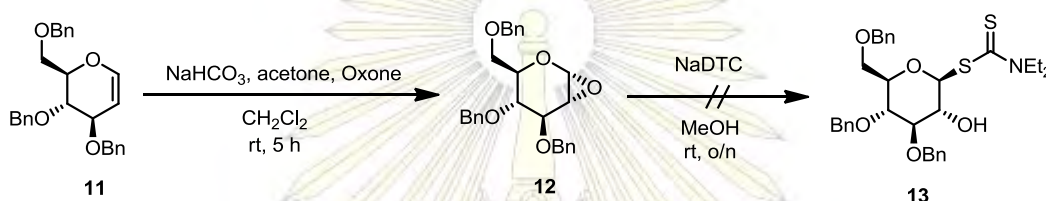
รูปภาพที่ 2.18 แผนภาพแสดงการสังเคราะห์สาร 11 จากสาร 10

นำขวดสาร **10** เข้า high vacuum แล้วเสียบลูกโป่งบรรจุก๊าซ Ar หลังจากนั้นค่อย ๆ เติม *N,N*-dimethylformamide 50 mL ในขณะที่ขวดปฏิกิริยาอยู่ใน ice bath จากนั้นเติม tetrabutylammonium iodide 273 mg (0.74 mmol, 0.1 equiv) และ 60% sodium hydride 1.06 g (44.10 mmol, 6.0 equiv) แล้วรีบปิด septum เติม benzyl bromide 3.1 mL (26.46 mmol, 3.6 equiv) แล้วคนทิ้งไว้ข้ามคืน พบว่าสารละลายมีสีเข้มขึ้น ติดตามความสมบูรณ์ของปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes และ 10% MeOH- $CH_2Cl_2$  โดยวิธี spot สารโดยตรงไม่ผ่าน semi-workup ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าปฏิกิริยาเกิดไม่สมบูรณ์ หยุดปฏิกิริยาโดยเติม  $NaHCO_3$  (s) จนเป็นกลาง (ไม่มีฟองแก๊สเกิดขึ้น) สกัดสารด้วย  $Et_2O$  4 ครั้ง แล้วนำชั้น organic



ไปสกัดซ้ำด้วย H<sub>2</sub>O 5 ครั้ง ตามด้วยสารละลายอิ่มตัว NaCl และกำจัดน้ำที่เหลือด้วย Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (s) ระเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ได้ของแข็งสีขาวอมเหลืองปริมาณ 3.5725 g ทำสารให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography โดยใช้วัฏภาคเคลื่อนที่เป็น 5-40% EtOAc-hexanes ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีขาวปนเหลือง จากนั้นกำจัด benzyl bromide ที่เหลืออยู่ด้วยการชะด้วย hexanes แล้วระเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีขาวปริมาณ 2.4449 g คิดเป็น 80% yield

### 2.2.2.3 การทำปฏิกิริยา epoxidation ของ tri-*O*-benzyl-D-glucal (11) และ ring-opening ของ epoxy glycal (ครั้งที่ 1)



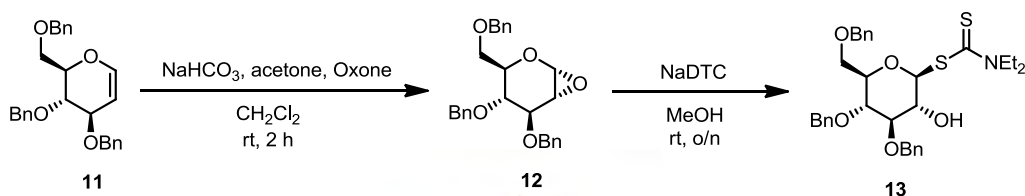
รูปภาพที่ 2.19 แผนภาพการทำปฏิกิริยา epoxidation ของ tri-*O*-benzyl-D-glucal และ ring-opening ของ epoxy glycal (ครั้งที่ 1)

ซึ่งสาร **11** ปริมาณ 200 mg (0.48 mmol, 1.0 equiv) ใส่ขวดก้นกลม ละลายด้วย dichloromethane 4.8 mL จากนั้นเติมสารละลายอิ่มตัว NaHCO<sub>3</sub> 4.8 mL และ acetone 10 mL ซึ่ง Oxone 885 mg (2.88 mmol, 6.0 equiv) ใส่บีกเกอร์ขนาด 5 mL ละลายด้วยน้ำ แล้วใช้หลอดหยดหยด Oxone ลงในขวดปฏิกิริยาแบบที่ละหยดแล้วคนแรง ๆ เป็นเวลา 1 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง ติดตามปฏิกิริยาด้วยด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าปฏิกิริยายังเกิดไม่สมบูรณ์ จากนั้นคนทิ้งไว้อีก 2 ชั่วโมง แล้วติดตามความสมบูรณ์ของปฏิกิริยาพบว่าปฏิกิริยายังคงเกิดไม่สมบูรณ์ จึงเติม acetone ปริมาตร 2 mL แล้วคนเป็นเวลาอีก 30 นาที พบว่าปฏิกิริยายังเกิดไม่สมบูรณ์ จากนั้นจึงนำขวดเข้า freezer 1 คืน แล้วจึงใส่ Oxone เพิ่ม 295 mg (0.96 mmol, 2.0 equiv) และเติม acetone อีก 2 mL stir ทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง พบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ แต่มีผลิตภัณฑ์ข้างเคียงเกิดขึ้นด้วย สกัดสารด้วย dichloromethane 5 ครั้ง และกำจัดน้ำที่เหลือด้วย Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (s) ระเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ได้สารเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองปนของแข็งสีขาวปริมาณ 0.2360 g

นำสาร **12** ในขวดก้นกลม ละลายด้วย methanol 7 mL เติม sodium diethyldithiocarbamate 131 mg (0.58 mmol, 1.2 equiv) พบว่าของเหลวหนืดยังไม่หมด ปิด septum purge Ar เพื่อไล่อากาศ แล้วเสียบลูกโป่งบรรจุก๊าซ Ar คนทิ้งไว้ข้ามคืน ติดตามปฏิกิริยาด้วยด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าไม่มีจุดสารใหม่เกิดขึ้น แสดงว่าไม่เกิดปฏิกิริยา



### 2.2.2.4 การทำปฏิกิริยา epoxidation ของ tri-O-benzyl-D-glucal (11) และ ring-opening ของ epoxy glycal (ครั้งที่ 2)

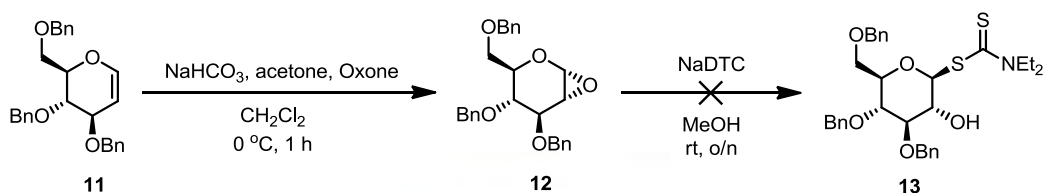


รูปภาพที่ 2.20 แผนภาพการทำปฏิกิริยา epoxidation ของ tri-O-benzyl-D-glucal และ ring-opening ของ epoxy glycal (ครั้งที่ 2)

ซึ่งสาร **11** ปริมาณ 200 mg (0.48 mmol, 1.0 equiv) ใส่ขวดก้นกลม ละลายด้วย dichloromethane 4.8 mL จากนั้นเติมสารละลายอิ่มตัว  $\text{NaHCO}_3$  4.8 mL และ acetone 10 mL ซึ่ง Oxone 885 mg (2.88 mmol, 6.0 equiv) ใส่บีกเกอร์ขนาด 5 mL ละลายด้วยน้ำ แล้วใช้หลอดหยดหยด Oxone ลงในขวดปฏิกิริยาแบบที่ละหยดแล้วคนแรง ๆ เป็นเวลา 1.30 ชั่วโมง ติดตามปฏิกิริยาด้วยด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าปฏิกิริยายังเกิดไม่สมบูรณ์ จึงเติม Oxone เพิ่ม 295 mg (0.96 mmol, 2.0 equiv) และ acetone 5 mL แล้วคน 30 นาที พบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ แต่มีผลิตภัณฑ์ข้างเคียงเกิดขึ้น สกัดสารด้วย dichloromethane 5 ครั้ง แล้วระเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ได้สารเป็นของแข็งสีขาวปนเหลืองปริมาณ 0.2275 g

นำสาร **12** ในขวดก้นกลม ละลายด้วย methanol 7 mL เติม sodium diethyldithiocarbamate 131 mg (0.58 mmol, 1.2 equiv) พบว่าของเหลวหนืดยังไม่หมด ปิด septum purge Ar เพื่อไล่อากาศ แล้วเสียบลูกโป่งบรรจุก๊าซ Ar คนทิ้งไว้ข้ามคืน ติดตามปฏิกิริยาด้วยด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์ แต่มีผลิตภัณฑ์ข้างเคียงเกิดขึ้น หยุดปฏิกิริยาโดยเติมสารละลายอิ่มตัว  $\text{NaHCO}_3$  แล้วสกัดด้วย dichloromethane 5 ครั้ง ระเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ได้ของเหลวหนืดสีน้ำตาลเข้ม 0.2403 g จากนั้นทำบริสุทธิ์ด้วยการกรองด้วยซิลิกาเจล (short plug of silica) ชะด้วย 50% EtOAc-hexanes ได้สารเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง เมื่อตรวจสอบด้วยเทคนิค thin layer chromatography พบว่าสารที่ได้เป็นของผสมระหว่างสารผลิตภัณฑ์ **13** และผลิตภัณฑ์ข้างเคียง จึงไม่นำไปใช้ทำปฏิกิริยาต่อ

### 2.2.2.5 การทำปฏิกิริยา epoxidation ของ tri-*O*-benzyl-D-glucal (11) และ ring-opening ของ epoxy glycal (ครั้งที่ 3)

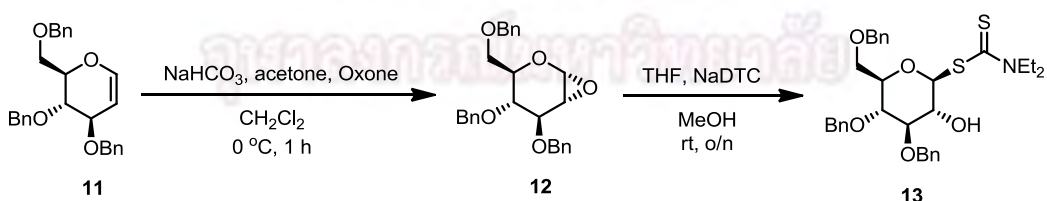


รูปภาพที่ 2.21 แผนภาพการทำปฏิกิริยา epoxidation ของ tri-*O*-benzyl-D-glucal และ ring-opening ของ epoxy glycal (ครั้งที่ 3)

ซังสาร **11** ปริมาณ 200 mg (0.48 mmol, 1.0 equiv) ใส่ขวดก้นกลมขนาด 50 mL ละลายสารด้วย dichloromethane 4.8 mL จากนั้นเติมสารละลายอิ่มตัว NaHCO<sub>3</sub> 4.8 mL และ acetone 10 mL ที่ 0 °C แล้วซัง oxone 738 mg (2.40 mmol, 5.0 equiv) ใส่ปิ๊กเกอร์ขนาด 5 mL ละลายด้วยน้ำ แล้วใช้หลอดหยดหยด Oxone ลงในปฏิกิริยาแบบที่ละหยดแล้วคนแรง ๆ ที่ 0 °C เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ติดตามปฏิกิริยาด้วยด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ แต่มีผลิตภัณฑ์ข้างเคียงเกิดขึ้น สกัดสารด้วย dichloromethane 5 ครั้ง แล้วระเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ได้สารเป็นของแข็งสีขาวปนของเหลวหนืดสีเหลืองปริมาณ 0.2415 g

นำสาร **12** ในขวดก้นกลม ละลายด้วย methanol 7 mL พบว่าของเหลวหนืดยังไม่หมด เติม sodium diethyldithiocarbamate 131 mg (0.58 mmol, 1.2 equiv) ปิด septum purge Ar เพื่อไล่อากาศเสียบลูกโป่งบรรจุก๊าซ Ar จากนั้นคนทิ้งไว้ข้ามคืน ติดตามปฏิกิริยาด้วยด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% และ 50% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าไม่ได้ผลิตภัณฑ์ตามที่ต้องการ

### 2.2.2.6 การทำปฏิกิริยา epoxidation ของ tri-*O*-benzyl-D-glucal (11) และ ring-opening ของ epoxy glycal (ครั้งที่ 4)



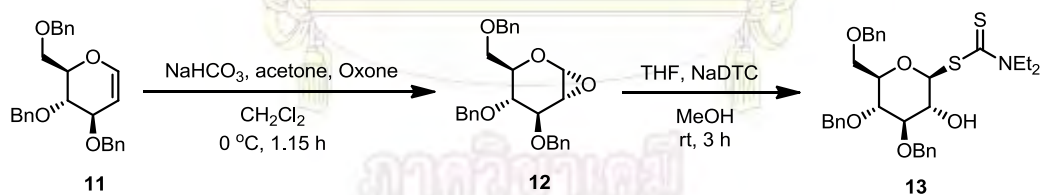
รูปภาพที่ 2.22 แผนภาพการทำปฏิกิริยา epoxidation ของ tri-*O*-benzyl-D-glucal และ ring-opening ของ epoxy glycal (ครั้งที่ 4)

ซังสาร **11** ปริมาณ 200 mg (0.48 mmol, 1.0 equiv) ใส่ขวดก้นกลมขนาด 50 mL ละลายสารด้วย dichloromethane 5 mL จากนั้นเติมสารละลายอิ่มตัว NaHCO<sub>3</sub> 5 mL และ acetone 10 mL ที่ 0 °C ซัง

Oxone ปริมาณ 885 mg (2.88 mmol, 6.0 equiv) ใส่บีกเกอร์ขนาด 5 mL ละลายด้วยน้ำ แล้วใช้หลอดหยดหยด oxone ลงในปฏิกิริยาแบบที่ละลายแล้วคนแรง ๆ ที่ 0 °C เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ แต่มีผลิตภัณฑ์ข้างเคียงเกิดขึ้น สกัดสารด้วย dichloromethane 5 ครั้ง แล้วระเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator แล้วเป่าด้วยก๊าซ Ar ได้สารเป็นของแข็งสีขาวปนของเหลวหนืดไม่มีสี

นำสาร **12** ในขวดก้นกลม ละลายด้วย tetrahydrofuran 1 mL ซึ่ง sodium diethyldithiocarbamate 131 mg (0.58 mmol, 1.2 equiv) ละลายด้วย methanol ปริมาตร 3 mL แล้วใช้หลอดหยดหยด Oxone ลงในปฏิกิริยาแบบที่ละลาย ปิด septum แล้วคนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 10 นาที ติดตามปฏิกิริยาด้วยด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์ แล้วคนทิ้งไว้ข้ามคืน ตรวจสอบปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% และ 50% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์ หยุดปฏิกิริยาโดยเติมสารละลายอิ่มตัว NaHCO<sub>3</sub> สกัดด้วย dichloromethane 5 ครั้ง ระเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ได้ของผสมก่อนทำบริสุทธิ์ (crude) เป็นของเหลวหนืดสีน้ำตาลเข้มปริมาณ 0.2221 g

### 2.2.2.7 การทำปฏิกิริยา epoxidation ของ tri-*O*-benzyl-D-glucal (**11**) และ ring-opening ของ epoxy glycal (ครั้งที่ 5)



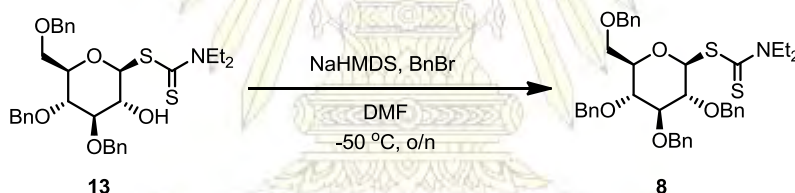
รูปภาพที่ 2.23 แผนภาพการทำปฏิกิริยา epoxidation ของ tri-*O*-benzyl-D-glucal และ ring-opening ของ epoxy glycal (ครั้งที่ 5)

ซังสาร **11** ปริมาณ 1 g (2.4 mmol, 1.0 equiv) ใส่ขวดก้นกลมขนาด 100 mL ละลายสารด้วย dichloromethane 5 mL จากนั้นเติมสารละลายอิ่มตัว NaHCO<sub>3</sub> 20 mL และ acetone 10 mL ที่ 0 °C แล้วซัง Oxone 2.22 g (7.2 mmol, 3.0 equiv) ใส่บีกเกอร์แล้วละลายด้วยน้ำ ใช้หลอดหยดหยด Oxone ลงในปฏิกิริยาแบบที่ละลายแล้วคนแรง ๆ ที่ 0 °C เป็นเวลา 1.15 ชั่วโมง ติดตามปฏิกิริยาด้วยด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ มีผลิตภัณฑ์ข้างเคียงเกิดขึ้นเล็กน้อย สกัดสารด้วย

dichloromethane 5 ครั้ง แล้วกำจัดน้ำที่เหลือด้วย  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (s) ระเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีขาวปริมาณ 1.0770 g

นำสาร **12** (2.4 mmol, 1.0 equiv) ในขวดก้นกลม ละลายด้วย tetrahydrofuran 20 mL ซึ่ง sodium diethyldithiocarbamate 650 mg (2.88 mmol, 1.2 equiv) ละลายด้วย methanol 5 mL แล้วใช้หลอดหยดหยด Oxone ลงในปฏิกิริยาแบบที่ละลาย ปิด septum พร้อมเสียบลูกโป่งบรรจุก๊าซ Ar แล้วคนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 3 ชั่วโมง ติดตามปฏิกิริยาด้วยด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์ หยุดปฏิกิริยาโดยเติมสารละลายอิ่มตัว  $\text{NaHCO}_3$  สกัดด้วย dichloromethane 5 ครั้ง กำจัดน้ำที่เหลือด้วย  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (s) ระเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ได้ของผสมก่อนทำบริสุทธิ์ (crude) เป็นของเหลวหนืดสีน้ำตาลเข้มปริมาณ 1.3744 g ยืนยันโครงสร้างของ crude ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy (รูปที่ ก-5) พบว่าเกิดผลิตภัณฑ์สาร **13** ที่ต้องการจริง

### 2.2.2.8 การทำปฏิกิริยา benzylation ของ 3,4,6-tri-*O*-benzyl-glycosyl dithiocarbamate (13)



รูปภาพที่ 2.24 แสดงแผนภาพการทำปฏิกิริยา benzylation ของ 3,4,6-tri-*O*-benzyl-glycosyl dithiocarbamate

เผา molecular sieve พร้อมด้วย magnetic bar ด้วยกระบวนการ flame-dried glassware จากนั้น นำ molecular sieve และ magnetic bar ใส่ในขวดก้นกลมของสาร **13** (2.4 mmol, 1.0 equiv) purge Ar แล้วเสียบลูกโป่งบรรจุก๊าซ Ar เติม *N,N*-dimethylformamide ลงในปฏิกิริยา แล้วคนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 45 นาที หลังจากนั้นนำไปคนใน immersion cooler ที่อุณหภูมิ  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  เติม benzyl bromide 0.57 mL (4.8 mmol, 2.0 equiv) และ hexamethyldisilazane (NaHMDS) 1.46 mL (7.2 mmol, 3.0 equiv) แบบที่ละลาย แล้วคนที่อุณหภูมิห้องทิ้งไว้ข้ามคืน ติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes โดยทำ semi-workup ในหลอดทดลอง ใช้หลอดหยดดูดของเหลวในปฏิกิริยาออกมาเล็กน้อย เติมสารละลายอิ่มตัว  $\text{NH}_4\text{Cl}$  และ EtOAc แล้วตรวจสอบสารชั้น organic เพื่อตรวจสอบปฏิกิริยา ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าปฏิกิริยาเกิดไม่สมบูรณ์ หยุดปฏิกิริยาโดยเติมสารละลายอิ่มตัว  $\text{NH}_4\text{Cl}$  แล้วสกัดด้วย diethyl ether 3 ครั้ง เก็บชั้น organic มาสกัดด้วย  $\text{H}_2\text{O}$  3 ครั้ง แล้วสกัดซ้ำด้วยสารละลายอิ่มตัว  $\text{NaCl}$  1 ครั้ง กำจัดน้ำที่เหลือด้วย  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (s) ระเหยตัวทำ

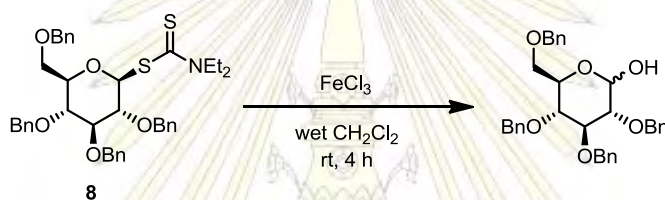


ละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ได้สารเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง 1.6359 g ทำสารให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography โดยใช้วัฏภาคเคลื่อนที่เป็น 5-40% EtOAc-hexanes ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวหนืดสีเหลืองปริมาณ 0.4586 g คิดเป็น 28% yield จากปฏิกิริยา 3 ขั้นตอน ยืนยันโครงสร้างสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy (รูปที่ ก-6) พบว่าเกิดสารผลิตภัณฑ์ **8** ที่ต้องการจริง

## 2.3 การพัฒนาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี

### 2.3.1 การศึกษา single-electron oxidant ที่เหมาะสมในการทำปฏิกิริยา UV-Induced Glycosylation

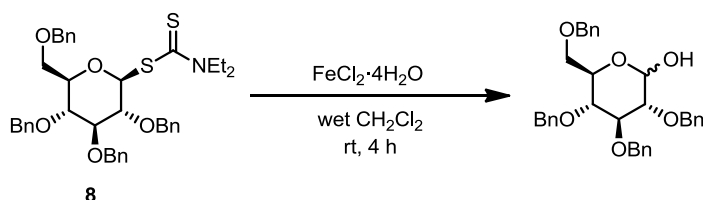
#### 2.3.1.1 การทำปฏิกิริยาเพื่อศึกษา single-electron oxidant ที่เหมาะสมในการทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน โดยใช้ ferric chloride



รูปภาพที่ 2.25 แผนภาพการศึกษา single-electron oxidant ที่เหมาะสม โดยใช้ ferric chloride

ละลายสาร **8** ปริมาณ 15 mg (0.022 mmol, 1.0 equiv) ด้วย dichloromethane 2 mL แล้วใส่ลงใน quartz tube เติม iron(III) chloride 7.1 mg (0.044 mmol, 2.0 equiv) จากนั้นคนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 4 ชั่วโมง ติดตามปฏิกิริยาด้วยด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 20% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์ หยุดปฏิกิริยาโดยเติมสารละลายอิมตัว  $\text{NaHCO}_3$  สกัดด้วย EtOAc 3 ครั้ง และสารละลายอิมตัว  $\text{NaCl}$  1 ครั้งในหลอดทดลอง กำจัดน้ำที่เหลือด้วย  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (s) แล้วระเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ได้สารเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง ปริมาณ 0.0111 g เมื่อยืนยันโครงสร้างของสารด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy พบว่าสารตั้งต้น **8** เกิดปฏิกิริยา hydrolysis

#### 2.3.1.2 การทำปฏิกิริยาเพื่อศึกษา single-electron oxidant ที่เหมาะสมในการทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน โดยใช้ ferrous chloride

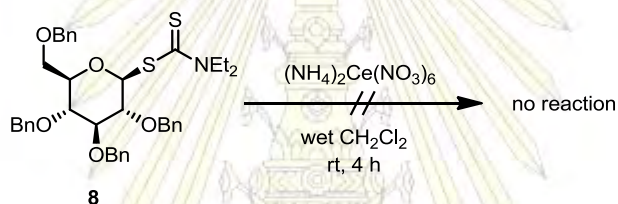


รูปภาพที่ 2.26 แผนภาพการศึกษา single-electron oxidant ที่เหมาะสม โดยใช้ ferrous chloride



ละลายสาร **8** ปริมาณ 15 mg (0.022 mmol, 1.0 equiv) ด้วย dichloromethane 2 mL แล้วใส่ลงใน quartz tube เติม iron(II) chloride tetrahydrate 8.7 mg (0.044 mmol, 2.0 equiv) จากนั้นคนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 4 ชั่วโมง ติดตามปฏิกิริยาด้วยด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 20% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ หยุดปฏิกิริยาโดยเติมสารละลายอิมตัว NaHCO<sub>3</sub> สกัดด้วย EtOAc 3 ครั้งและสารละลายอิมตัว NaCl 1 ครั้งในหลอดทดลอง กำจัดน้ำที่เหลือด้วย Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (s) ระเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ได้ของแข็งสีเหลืองปริมาณ 0.0154 g เมื่อยืนยันโครงสร้างของสารด้วยเทคนิค <sup>1</sup>H NMR spectroscopy พบว่าสารตั้งต้น **8** เกิดปฏิกิริยา hydrolysis

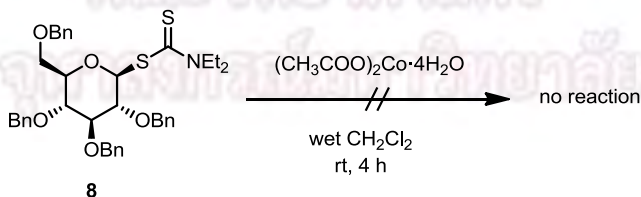
### 2.3.1.3 การทำปฏิกิริยาเพื่อศึกษา single-electron oxidant ที่เหมาะสมในการทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน โดยใช้ ceric (IV) ammonium nitrate



รูปภาพที่ 2.27 แผนภาพการศึกษา single-electron oxidant ที่เหมาะสม โดยใช้ ceric (IV) ammonium nitrate

นำสาร **8** ปริมาณ 15 mg (0.022 mmol, 1.0 equiv) ละลายด้วย dichloromethane 2 mL เติม ceric (IV) ammonium nitrate 24 mg (0.044 mmol, 2.0 equiv) คนที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 4 ชั่วโมง ติดตามปฏิกิริยาด้วยด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 20% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าไม่เกิดปฏิกิริยา

### 2.3.1.4 การศึกษา single electron oxidant ที่เหมาะสมในการทำปฏิกิริยา UV-induced glycosylation โดยใช้ cobalt (II) acetate tetrahydrate



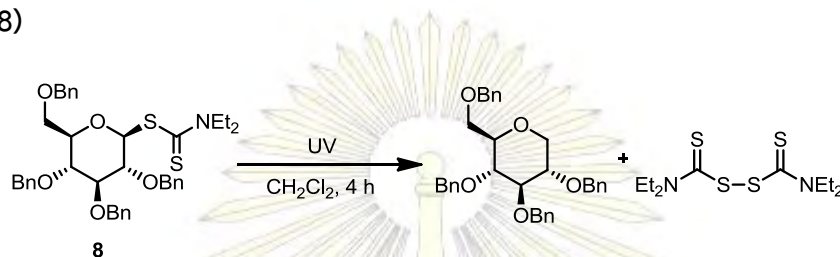
รูปภาพที่ 2.28 แผนภาพการศึกษา single-electron oxidant ที่เหมาะสม โดยใช้ cobalt (II) acetate tetrahydrate

นำสาร **8** ปริมาณ 15 mg (0.022 mmol, 1.0 equiv) ละลายด้วย dichloromethane 2 mL เติม cobalt (II) acetate tetrahydrate 11 mg (0.044 mmol, 2.0 equiv) คนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 4 ชั่วโมง ติดตาม

ปฏิกิริยาด้วยด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 20% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าไม่เกิดปฏิกิริยา

### 2.3.2 การศึกษาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี (UV-Induced glycosylation)

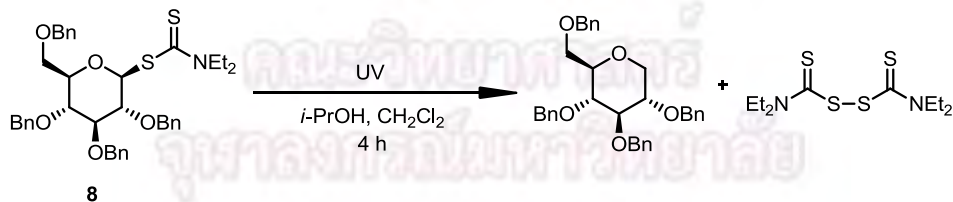
#### 2.3.2.1 การทำปฏิกิริยาเพื่อศึกษาการเกิดการสลายพันธะแบบ homolytic cleavage ของ glycosyl DTC (8)



รูปภาพที่ 2.29 แผนภาพการทำปฏิกิริยาการเหนี่ยวนำ glycosyl DTC ด้วยแสงยูวี

ละลายสาร **8** ปริมาณ 30 mg (0.045 mmol, 1.0 equiv) ด้วย dichloromethane 4 mL แล้วใส่ลงใน quartz tube จากนั้นนำไปคนภายใต้แสงยูวีเป็นเวลา 4 ชั่วโมง ติดตามปฏิกิริยาด้วยด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าสารตั้งต้นทำปฏิกิริยาหมด หยุดปฏิกิริยาโดยเติมสารละลายอิ่มตัว NaHCO<sub>3</sub> สกัดด้วย EtOAc 5 ครั้ง และสารละลายอิ่มตัว NaCl 1 ครั้ง กำจัดน้ำที่เหลือด้วย Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (s) ระเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ได้สารเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองปริมาณ 0.0492 g ยืนยันโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค <sup>1</sup>H NMR spectroscopy พบการสลายตัวของสารตั้งต้น **8**

#### 2.3.2.2 การทำปฏิกิริยาเพื่อศึกษาการเกิดการสลายพันธะแบบ homolytic cleavage ของ glycosyl DTC (8)

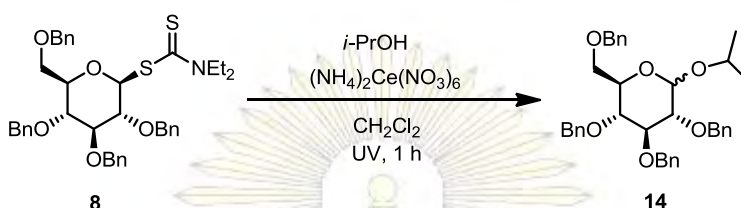


รูปภาพที่ 2.30 แผนภาพการทำปฏิกิริยาการเหนี่ยวนำ glycosyl DTC ด้วยแสงยูวี

ละลายสาร **8** ปริมาณ 30 mg (0.045 mmol, 1.0 equiv) ด้วย isopropanol 2 mL และ dichloromethane 10 หยด แล้วใส่ลงใน quartz tube จากนั้นนำไปคนภายใต้แสงยูวีเป็นเวลา 4 ชั่วโมง ติดตามปฏิกิริยาด้วยด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์ หยุดปฏิกิริยาโดยเติม

สารละลายอิ่มตัว  $\text{NaHCO}_3$  สกัดด้วย EtOAc 3 ครั้ง และสารละลายอิ่มตัว  $\text{NaCl}$  1 ครั้งในหลอดทดลอง และกำจัดน้ำที่เหลือด้วย  $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$  ใส่ vial รอให้ตัวทำละลายระเหย ได้สารเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง ปริมาณ 0.0355 g ยืนยันโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy พบการสลายตัวของสารตั้งต้น **8**

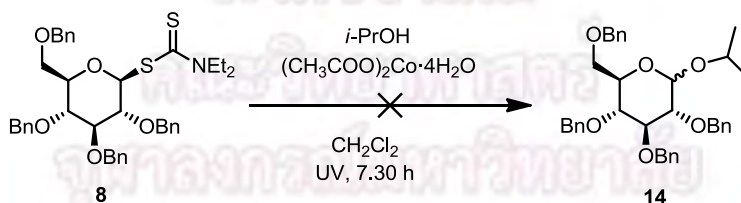
### 2.3.2.3 การทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวีของ glycosyl DTC (**8**)



รูปภาพที่ 2.31 แสดงปฏิกิริยาการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวีของ glycosyl DTC

ละลายสาร **8** ปริมาณ 15 mg (0.022 mmol, 1.0 equiv) ด้วย dichloromethane 2 mL แล้วใส่ใน quartz tube เติม isopropanol 0.5 mL จากนั้นเติม ceric (IV) ammonium nitrate 24 mg (0.044 mmol, 2.0 equiv) แล้วนำไปคนภายใต้แสงยูวีเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ติดตามปฏิกิริยาด้วยด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์ หยุดปฏิกิริยาโดยเติมสารละลายอิ่มตัว  $\text{NaHCO}_3$  สกัดด้วย EtOAc 3 ครั้ง และสารละลายอิ่มตัว  $\text{NaCl}$  1 ครั้งในหลอดทดลอง และกำจัดน้ำที่เหลือด้วย  $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$  ใส่ vial ให้ตัวทำละลายระเหย ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวหนืดสีเหลือง ปริมาณ 0.0107 g ยืนยันโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy พบว่าเกิดสารผลิตภัณฑ์ **14** และยืนยันด้วย Mass spectrometry ESI(+) (รูปที่ ข-2) โดยพบสัญญาณ  $[\text{M}+23]^+ = 605.48$

### 2.3.2.4 การทำปฏิกิริยาโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวีของ glycosyl DTC (**8**)



รูปภาพที่ 2.32 แสดงปฏิกิริยาการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวีของ glycosyl DTC

ละลายสาร **8** ปริมาณ 15 mg (0.022 mmol, 1.0 equiv) ด้วย dichloromethane 2 mL แล้วใส่ใน quartz tube เติม isopropanol 0.5 mL จากนั้นเติม cobalt (II) acetate tetrahydrate 11 mg (0.044 mmol, 2.0 equiv) แล้วนำไปคนภายใต้แสงยูวีเป็นเวลา 7.30 ชั่วโมง ติดตามปฏิกิริยาด้วยด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% EtOAc-hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และใช้ *p*-

anisaldehyde เป็น dipping agent พบว่าเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ หยุคปฏิกิริยาโดยเติมสารละลายอิมตัว  $\text{NaHCO}_3$  สกัดด้วย EtOAc 3 ครั้ง และสารละลายอิมตัว NaCl 1 ครั้งในหลอดทดลอง และกำจัดน้ำที่เหลือด้วย  $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$  ใส่ vial ให้ตัวทำละลายระเหย ได้ของเหลวหนืดสีเหลือง เมื่อยืนยันโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy และเทคนิค Mass spectrometry (รูปที่ ข-3) พบว่าไม่เกิดสารผลิตภัณฑ์ 14



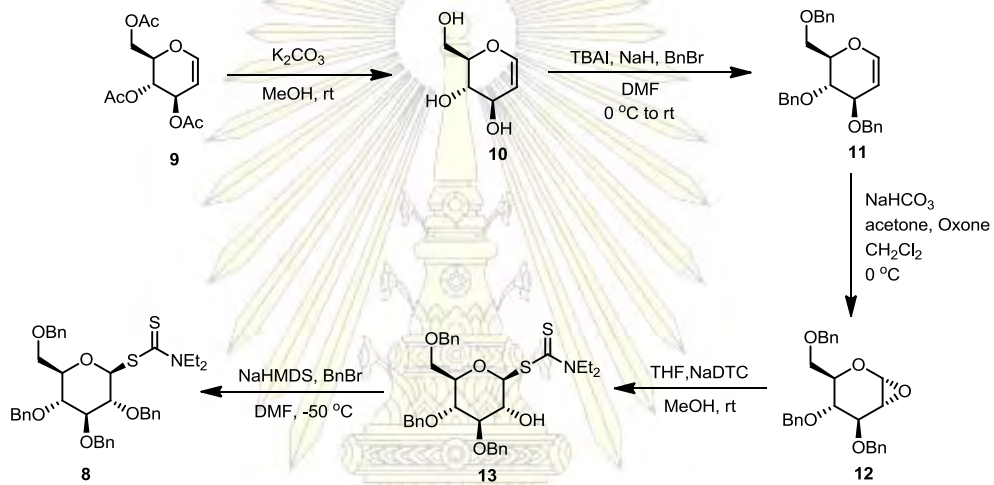
ภาควิชาเคมี  
คณะวิทยาศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



### บทที่ 3

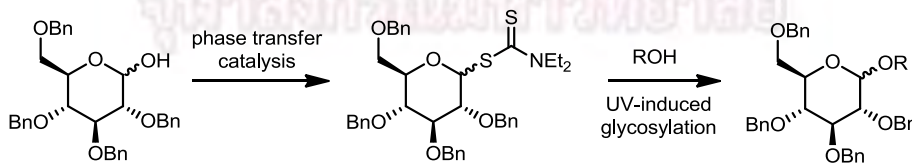
#### ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง

ในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยสนใจที่จะพัฒนาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี โดยใช้ glycosyl dithiocarbamate (glycosyl DTC) เป็นสารตั้งต้นในการทำปฏิกิริยา จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าวิธีการสังเคราะห์ glycosyl DTC ที่ Padungros, P. และคณะ (6) รายงานมีขั้นตอนการสังเคราะห์ซับซ้อนหลายขั้นตอนและปฏิกิริยาบางขั้นตอน เช่น ปฏิกิริยา epoxidation และปฏิกิริยา benzylation จำเป็นต้องใช้อุณหภูมิต่ำในการสังเคราะห์ ดังรูปที่ 3.1



รูปที่ 3.1 แผนผังการสังเคราะห์ glycosyl DTC จากวิธีการที่ Padungros, P. และคณะรายงาน

ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจที่จะพัฒนาวิธีการสังเคราะห์ glycosyl DTC ให้มีความซับซ้อนลดลงและมีประสิทธิภาพเพิ่มมากขึ้นโดยทำปฏิกิริยา phase transfer catalysis และหลังจากปรับปรุงการสังเคราะห์ glycosyl DTC ให้มีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้นแล้ว ผู้วิจัยจะใช้ glycosyl DTC เป็นสารตั้งต้นเพื่อพัฒนาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันด้วยวิธีการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี ซึ่งยังไม่เคยมีรายงานมาก่อนกับสารตั้งต้นกลุ่ม glycosyl DTC โดยพัฒนาจากวิธีการเหนี่ยวนำ  $\beta$ -thiogalactopyranoside ด้วยแสงยูวีที่ Mao, R. Z. และคณะรายงาน (13) โดยสามารถสรุปงานวิจัยได้ดังรูปที่ 3.2

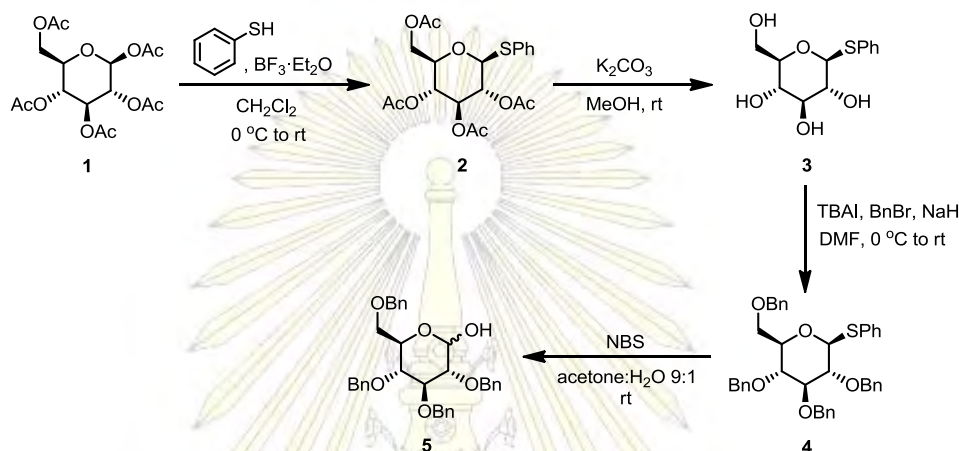


รูปที่ 3.2 แผนผังการสังเคราะห์ในงานวิจัยนี้



### 3.1 การพัฒนาวิธีการสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate (glycosyl DTC) ด้วยปฏิกิริยา phase transfer catalysis

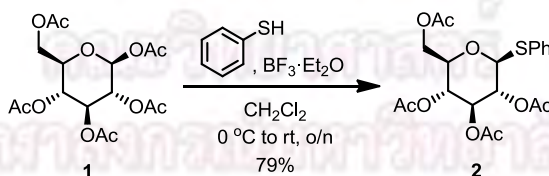
เป้าหมายของงานวิจัยส่วนแรกนี้คือการพัฒนาวิธีสังเคราะห์ glycosyl DTC จากวิธีที่ Padungros, P. และคณะรายงาน โดยในงานวิจัยนี้จะใช้  $\beta$ -D-glucose pentaacetate เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ glycosyl DTC โดยมีแผนงานวิจัยดังนี้ (รูปที่ 3.3)



รูปที่ 3.3 แผนผังการพัฒนาวิธีการสังเคราะห์ glycosyl DTC

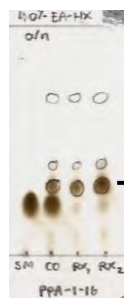
#### 3.1.1 การสังเคราะห์ thiophenyl glucopyranoside tetraacetate (2) ด้วยปฏิกิริยา anomeric substitution ของ $\beta$ -D-glucose pentaacetate (1)

ปฏิกิริยา anomeric substitution เป็นปฏิกิริยาการแทนที่ที่ตำแหน่ง anomeric carbon หรือ carbon ตำแหน่งที่ 1 ของคาร์โบไฮเดรต โดย  $\beta$ -D-glucose pentaacetate เกิดปฏิกิริยาแทนที่ด้วย thiophenol โดยมี  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  ทำหน้าที่เป็น Lewis acid เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ในตัวทำละลาย dichloromethane ซึ่งเป็นตัวทำละลายชนิด polar aprotic (รูปที่ 3.4)



รูปที่ 3.4 แผนภาพการสังเคราะห์ thiophenyl glucopyranoside tetraacetate 2 ด้วยปฏิกิริยา anomeric substitution

เมื่อติดตามการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค TLC (รูปที่ 3.5) พบว่าเมื่อตั้งปฏิกิริยาทิ้งไว้ข้ามคืน ปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ และจาก TLC พบจุดสารผลิตภัณฑ์ที่มีค่า  $R_f$  สูงขึ้น ต่างจากค่า  $R_f$  ของสารตั้งต้น สอดคล้องกับผลิตภัณฑ์ที่มีความเข้มข้นต่ำลง



Mobile phase คือ 40% EtOAc-hexanes

Dipping agent คือ *p*-anisaldehyde

รูปที่ 3.5 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยา anomeric substitution ของ  $\beta$ -D-glucose pentaacetate

ดังนั้นจึงหยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลายอิ่มตัว  $\text{NaHCO}_3$  และทำให้สารบริสุทธิ์ด้วยการตกผลึกผลิตภัณฑ์ด้วยตัวทำละลายผสม EtOAc-hexanes และ EtOH-H<sub>2</sub>O ได้ผลิตภัณฑ์เป็นผลึกสีขาวปริมาณ 79% yield และยืนยันโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค <sup>1</sup>H NMR spectroscopy (รูปที่ 3.6) พบว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็นสาร **2** จริง

จากข้อมูลของ <sup>1</sup>H NMR พบสัญญาณของโปรตอนดังนี้

chemical shift ( $\delta$ ) 3.74 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 5

chemical shift ( $\delta$ ) 4.21 ppm คือ สัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 6

chemical shift ( $\delta$ ) 4.72 ppm คือ สัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 1 ของโปรตอนที่ anomeric carbon

chemical shift ( $\delta$ ) 4.98 ppm คือ สัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 4

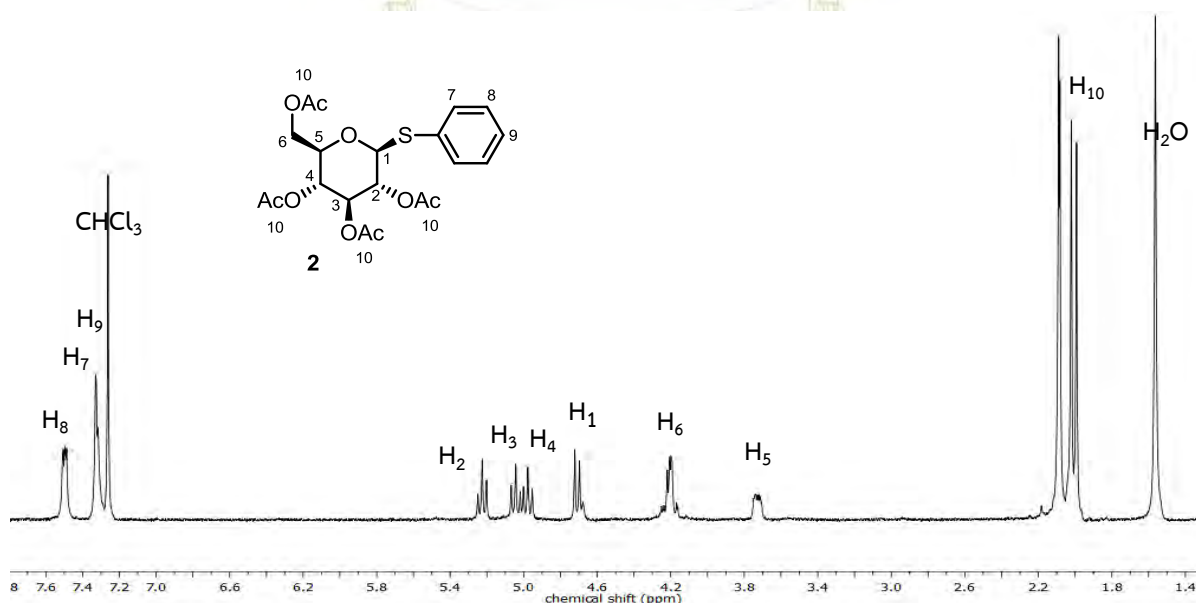
chemical shift ( $\delta$ ) 5.04 ppm คือ สัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 3

chemical shift ( $\delta$ ) 5.23 ppm คือ สัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 2

chemical shift ( $\delta$ ) 7.32 ppm คือ สัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 9 บนวงอะโรมาติก

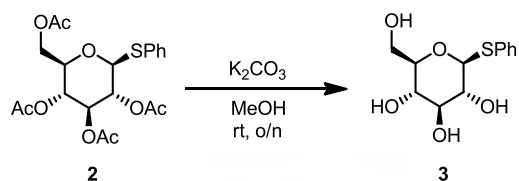
chemical shift ( $\delta$ ) 7.33 ppm คือ สัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 7 บนวงอะโรมาติก

chemical shift ( $\delta$ ) 7.50 ppm คือ สัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 8 บนวงอะโรมาติก



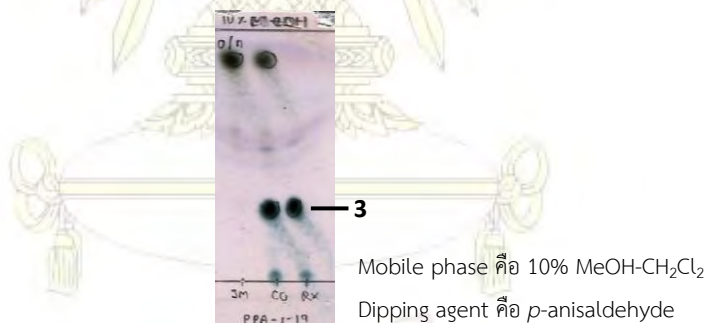
รูปที่ 3.6 <sup>1</sup>H NMR spectrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ของสาร **2**

### 3.1.2 การทำปฏิกิริยากำจัดหมู่ปกป้อง (deprotection) ของ phenyl- $\beta$ -D-thiogluco-pyranoside tetraacetate (2)



รูปที่ 3.7 แผนภาพการทำปฏิกิริยากำจัดหมู่ปกป้อง (deprotection) ของสาร 2

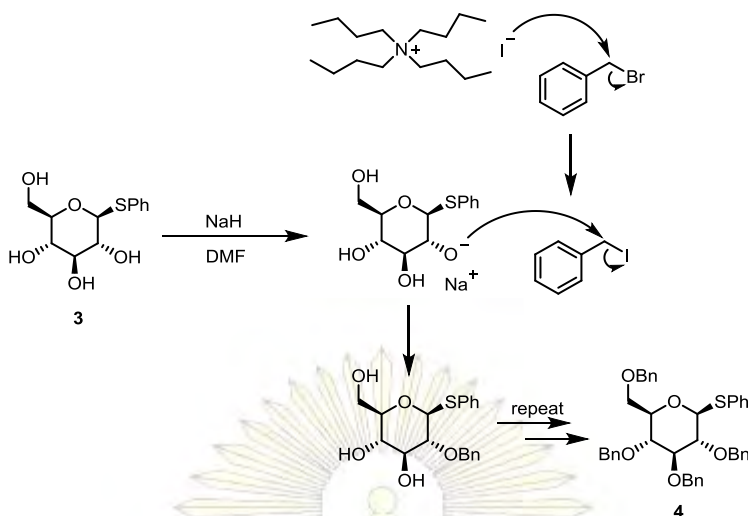
หลังจากแทนที่ตำแหน่ง anomeric carbon ของ  $\beta$ -D-Glucose pentaacetate เรียบร้อยแล้ว จากนั้นต้องการกำจัดหมู่ปกป้อง acetyl ออกไปด้วยการทำปฏิกิริยา deprotection ด้วย  $K_2CO_3$  ในตัวทำละลาย methanol เพื่อเปลี่ยนหมู่ acetyl เป็นหมู่ hydroxyl โดยเมื่อตั้งปฏิกิริยาทิ้งไว้ข้ามคืน พบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ ตรวจสอบจาก TLC (รูปที่ 3.8) พบจุดสารผลิตภัณฑ์ที่มีค่า  $R_f$  ต่ำลง ต่างจากค่า  $R_f$  ของสารตั้งต้น สอดคล้องกับผลิตภัณฑ์ที่มีความมีขั้วเพิ่มมากขึ้น และในปฏิกิริยาขั้นต่อไปเป็นการทำปฏิกิริยา benzylation ดังนั้นจำเป็นต้องกำจัดตัวทำละลาย methanol ออกจากสารผลิตภัณฑ์ให้หมด จึงนำผลิตภัณฑ์ 3 ที่ได้ทำ azeotrope ด้วย acetonitrile และ toluene ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งคล้ายโพลีเมอร์สีขาวปนเหลือง และนำไปทำปฏิกิริยา benzylation ต่อทันที โดยไม่ผ่านการทำบริสุทธิ์เพิ่ม



รูปที่ 3.8 แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยากำจัดหมู่ปกป้อง (deprotection) ของสาร 2

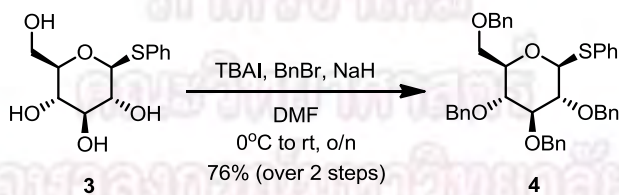
### 3.1.3 การทำปฏิกิริยา benzylation ของ $\beta$ -D-glucopyranoside (3)

ปฏิกิริยา benzylation เป็นปฏิกิริยาที่เกิดผ่านการแทนที่แบบ  $S_N2$  มีวัตถุประสงค์เพื่อเปลี่ยนหมู่ hydroxy เป็นหมู่ benzyloxy โดยมีหมู่ benzyl เป็นหมู่ปกป้อง การทำปฏิกิริยาในขั้นนี้จะนำสาร 3 ทำปฏิกิริยากับ benzyl bromide ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide โดยมี sodium hydride เป็นเบส และ tetrabutylammonium iodide เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา มีกลไกการเกิดปฏิกิริยาดังแสดง (รูปที่ 3.9)



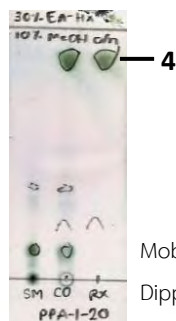
รูปที่ 3.9 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยา benzylation ของสาร 3

จากกลไกการเกิดปฏิกิริยาแสดงให้เห็นว่า sodium hydride ทำหน้าที่เป็นเบส deprotonate โปรตอนหมู่ hydroxyl ของสารตั้งต้นให้เป็น alkoxide ทำให้มีความเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่ดีขึ้น จากนั้นจึงทำปฏิกิริยากับ benzyl iodide ที่สังเคราะห์ (in situ generation) จากการทำปฏิกิริยาระหว่าง benzyl bromide กับ tetrabutylammonium iodide เมื่อติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC (รูปที่ 3.11) พบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์เมื่อตั้งปฏิกิริยาทิ้งไว้ข้ามคืน ดังนั้นจึงหยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลายอิมิตัว  $\text{NaHCO}_3$  เพื่อกำจัด sodium hydride ที่เหลืออยู่ในระบบ แล้วสกัดด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ diethyl ether จากนั้นนำชั้นตัวทำละลายอินทรีย์สกัดซ้ำด้วยน้ำปริมาณมากเพื่อกำจัดตัวทำละลาย DMF ที่เหลือออกไป เนื่องจากตัวทำละลาย DMF มีจุดเดือดสูง ถ้าหากกำจัดได้ไม่หมดแล้วหลงเหลืออยู่ในผลิตภัณฑ์จะทำให้ไม่สามารถระเหย DMF ออกไปได้ที่อุณหภูมิต่ำ โดยการทำปฏิกิริยา benzylation ของสาร 3 (รูปที่ 3.10) พบว่าได้ผลิตภัณฑ์เป็นผลึกสีขาวปริมาณ 76% yield จากปฏิกิริยา 2 ขั้นตอน และยืนยันโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy (รูปที่ ก-2) พบว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็นสาร 4 จริง



รูปที่ 3.10 แผนภาพการทำปฏิกิริยา benzylation ของสาร 3



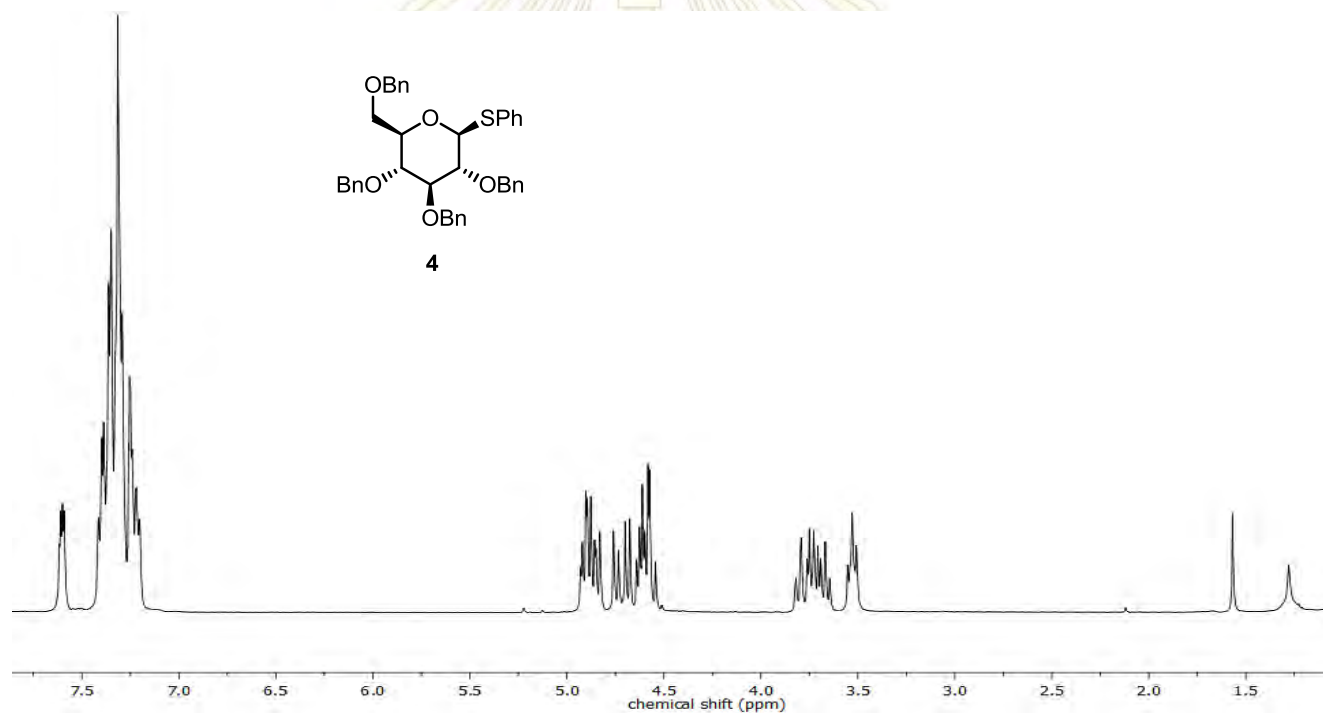


Mobile phase คือ 30% EtOAc-hexanes และ 10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Dipping agent คือ *p*-anisaldehyde

รูปที่ 3.11 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยา benzylation ของสาร 3

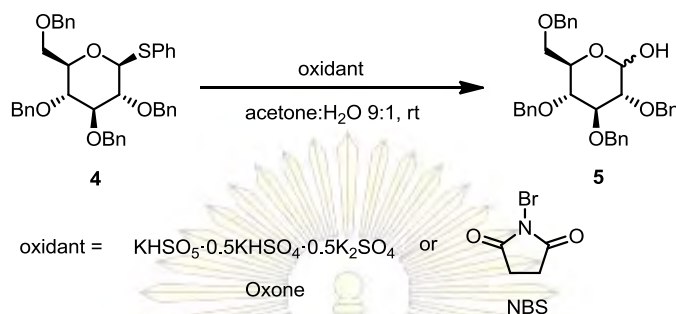
จากข้อมูล <sup>1</sup>H NMR พบสัญญาณของโปรตอนตำแหน่ง chemical shift (δ) 7.32-7.42 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณโปรตอนของหมู่ benzyl ที่ทำการปกป้อง hydroxyl และสัญญาณของหมู่ acetyl ทั้ง 4 หมู่ ที่ตำแหน่ง chemical shift (δ) 1.98-2.07 ppm หายไป ซึ่งเป็นการยืนยันว่าประสบความสำเร็จในการสังเคราะห์สาร 4 ดังรูปที่ 3.12



รูปที่ 3.12 <sup>1</sup>H NMR spectrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ของสาร 4

### 3.1.4 การทำปฏิกิริยา deprotection ที่ตำแหน่ง anomeric ของ phenyl tetra-O-benzyl- $\beta$ -D-thioglucopyranoside (4) ด้วยปฏิกิริยาออกซิเดชัน

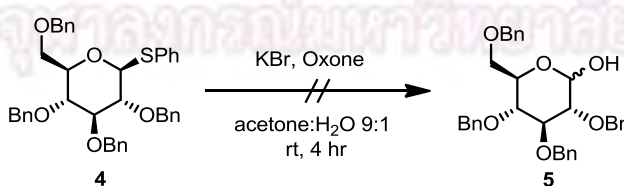
ตารางที่ 3.1 แสดงการศึกษาปฏิกิริยา deprotection ของหมู่ thiophenyl ด้วยปฏิกิริยาออกซิเดชัน



| การทดลองที่ | oxidant   | เวลาที่ใช้ทำปฏิกิริยา (ชั่วโมง) | %yield            |
|-------------|-----------|---------------------------------|-------------------|
| 1           | Oxone/KBr | 4                               | ไม่เกิดปฏิกิริยา* |
| 2           | NBS       | 5                               | 95                |

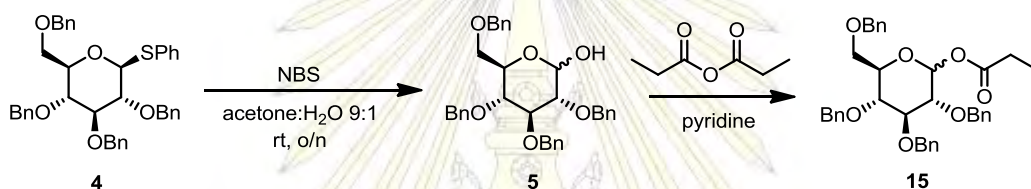
หมายเหตุ : (\*) ติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC ที่ mobile phase ในอัตราส่วนต่าง ๆ กันแต่ไม่พบผลิตภัณฑ์เกิดขึ้น

จากการทดลองทำปฏิกิริยา deprotection ที่ตำแหน่ง anomeric โดยใช้ Oxone และ potassium bromide โดยคาดหวังว่าจะเกิดการสังเคราะห์ (*in situ* generation) hypobromous acid (HBrO) ซึ่งเป็นตัวออกซิไดซ์ที่แรง (17) ในตัวทำละลาย acetone:H<sub>2</sub>O (9:1) (ตารางที่ 3.1 การทดลองที่ 1) พบว่าเมื่อ 4 ชั่วโมง ได้หยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลายอิ่มตัว sodium thiosulfate ที่ทำหน้าที่เป็นตัวรีดิวซ์ เพื่อไปรีดิวซ์ Oxone และ HBrO ที่เหลืออยู่ในระบบและปรับสารละลายให้เป็นกลาง จากนั้นจึงสกัดด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ ethyl acetate หลังจากการระเหยแห้งภายใต้ความดันภายใต้สุญญากาศ พบว่าได้สารเป็นของแข็งสีเหลืองแต่จากการยืนยันสารที่ได้ด้วย TLC โดยทำ TLC ที่ mobile phase ต่างๆ ได้แก่ 40% EtOAc-hexanes, 10% + 20% + 40% EtOAc-hexanes, 5% Et<sub>2</sub>O-hexanes, 10% Et<sub>2</sub>O-hexanes (x3), 20% Et<sub>2</sub>O-hexanes พบว่าสารที่ได้มีค่า R<sub>f</sub> ใกล้เคียงกับสารตั้งต้น 4 มาก และยืนยันโดย <sup>1</sup>H NMR spectroscopy (รูปที่ ก-3) พบว่าสารของแข็งสีเหลืองที่ได้เป็นสารตั้งต้น 4 ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ 5 ที่ต้องการ (รูปที่ 3.13)

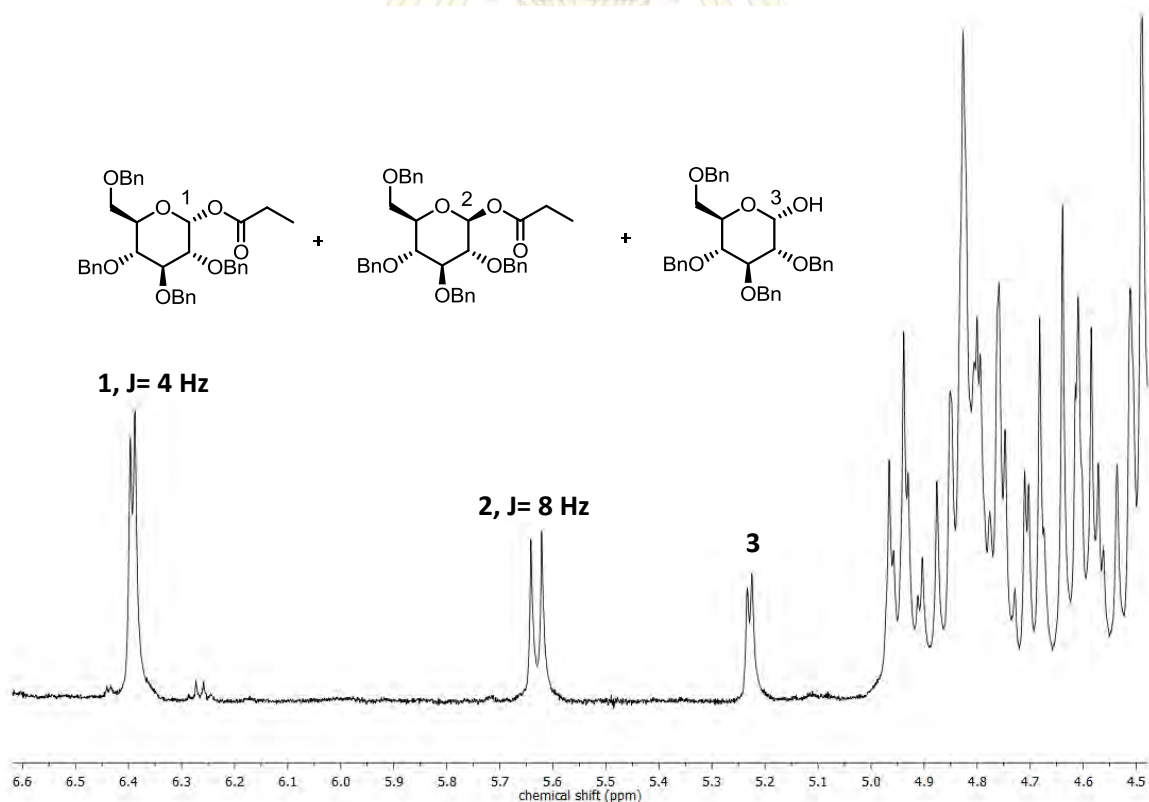


รูปที่ 3.13 แผนภาพการทำปฏิกิริยา deprotection ของสาร 4

จากผลการทดลองของการทดลองที่ 1 ซึ่งไม่เกิดปฏิกิริยา ผู้วิจัยจึงเปลี่ยนตัวออกซิไดซ์ที่ใช้ทำปฏิกิริยาโดยใช้ *N*-bromosuccinimide เป็นตัวออกซิไดซ์ ในตัวทำละลาย acetone:H<sub>2</sub>O (9:1) (ตารางที่ 3.1 การทดลองที่ 2) และติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC พบว่าเมื่อใช้เวลาในการทำปฏิกิริยา 5 ชั่วโมง มีสารตั้งต้น **4** เหลืออยู่เพียงเล็กน้อย จึงหยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลายอิ่มตัว sodium thiosulfate เพื่อปรีดิคซ์ *N*-bromosuccinimide ที่เหลืออยู่ในระบบ แล้วสกัดด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ ethyl acetate (รูปที่ 3.14) และทำให้สารบริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography พบว่าได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีขาวปริมาณ 95% yield เมื่อยืนยันโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค <sup>1</sup>H NMR spectroscopy และ mass spectrometry พบว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็นสาร **5** จริง และได้ผลิตภัณฑ์ 2 anomer ได้แก่  $\alpha$  และ  $\beta$  anomer นอกจากนั้นยังยืนยันสาร **5** ว่าที่ตำแหน่ง anomeric เป็นหมู่ hydroxyl โดยทำปฏิกิริยา acylation ให้ผลิตภัณฑ์สาร **15** ตามที่คาดไว้ ยืนยันด้วยเทคนิค <sup>1</sup>H NMR spectroscopy (รูปที่ 3.15)

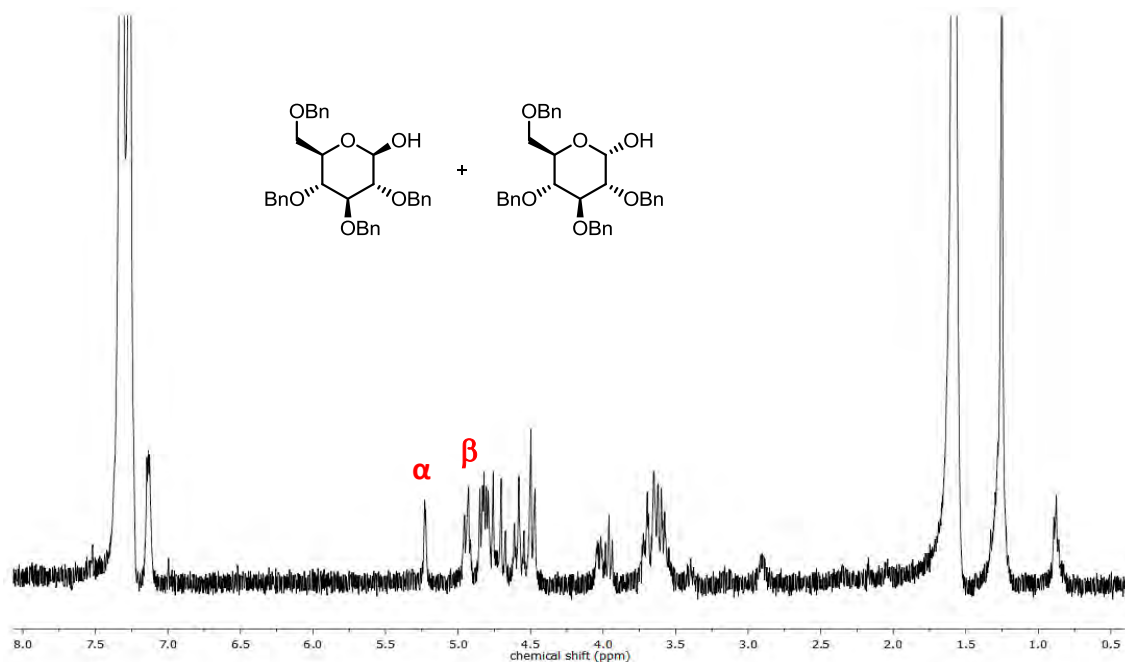


รูปที่ 3.14 แผนภาพการทำปฏิกิริยา deprotection ของสาร **4**



รูปที่ 3.15 <sup>1</sup>H NMR spectrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ของสาร **15** จากการทำปฏิกิริยา acylation

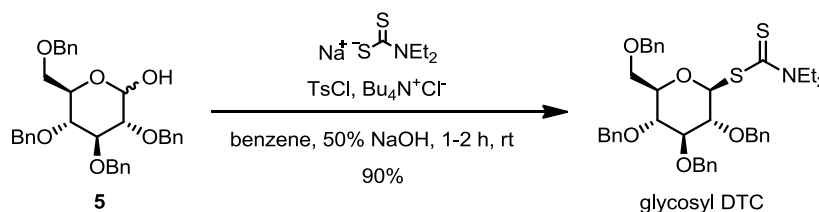
จากข้อมูล  $^1\text{H}$  NMR พบสัญญาณของโปรตอนที่มี chemical shift ( $\delta$ ) 4.93 ppm (d,  $J=8$  Hz, 1H) ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่ง anomeric carbon ของ  $\alpha$  anomer และ chemical shift ( $\delta$ ) 5.22 ppm (d,  $J=4$  Hz, 1H) เป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่ง anomeric carbon ของ  $\beta$  anomer ซึ่งสารประกอบคาร์โบไฮเดรตที่เป็น  $\alpha$  anomer จะขึ้นสัญญาณตำแหน่ง downfield กว่า  $\beta$  anomer ดังรูปที่ 3.16



รูปที่ 3.16  $^1\text{H}$  NMR spectrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ของสาร 5

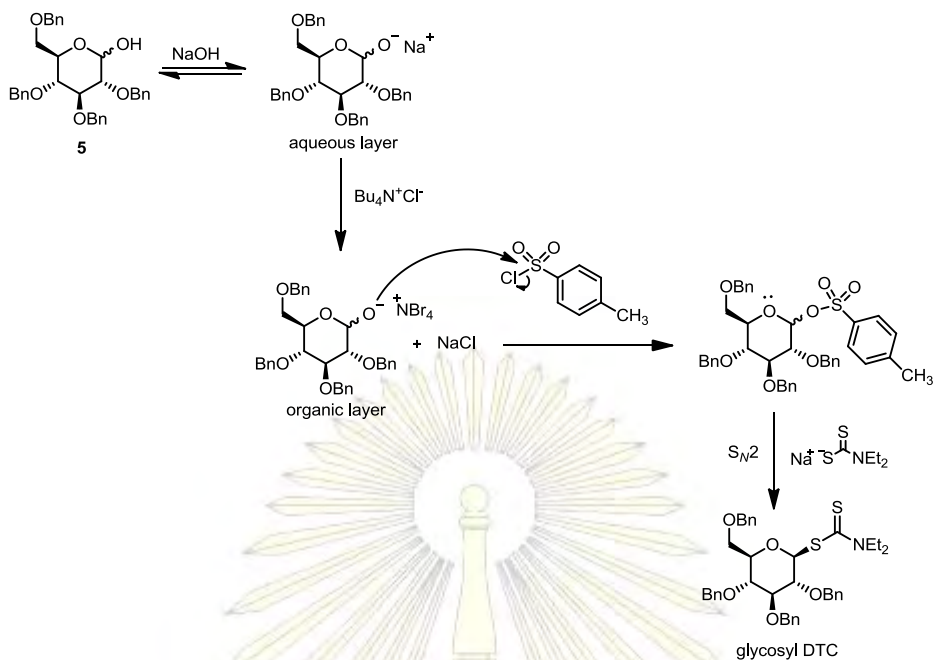
### 3.1.5 การสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate ผ่านปฏิกิริยา phase transfer catalysis

ปฏิกิริยา phase transfer catalysis เป็นปฏิกิริยาที่นิยมใช้ในงานวิจัย carbohydrate chemistry โดยเกิดผ่านปฏิกิริยา anomeric nucleophilic substitutions ของ glycosyl tosylate จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า งานวิจัยของ Szeja, W. และ Bogusiak, J. (16) จะใช้ *p*-toluenesulfonyl chloride และ sodium diethyldithiocarbamate เป็นรีเอเจนต์ในการทำปฏิกิริยากับ reducing monosaccharides โดยมี tetrabutylammonium chloride เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (phase transfer catalyst) โดย Szeja, W. และ Bogusiak, J. ใช้สาร 5 เป็นสารตั้งต้น พบว่าได้ผลิตภัณฑ์เฉพาะ  $\beta$  anomer ของ glycosyl DTC ปริมาณ 90% yield (รูปที่ 3.17) มีกลไกของปฏิกิริยาดังแสดง (รูปที่ 3.18)



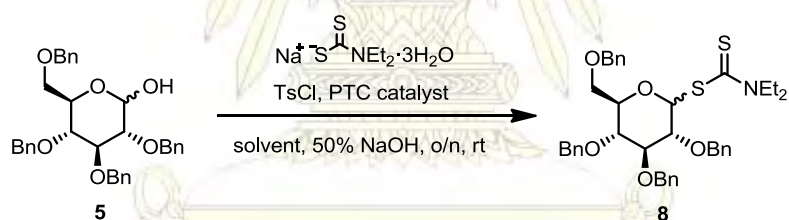
รูปที่ 3.17 แผนภาพการสังเคราะห์ glycosyl DTC จากงานวิจัยของ Szeja, W. และ Bogusiak, J.





รูปที่ 3.18 แสดงกลไกการสังเคราะห์ glycosyl DTC ผ่านปฏิกิริยา phase transfer catalysis

## ตารางที่ 3.2 แสดงการศึกษาปฏิกิริยา phase transfer catalysis ในการสังเคราะห์ glycosyl DTC

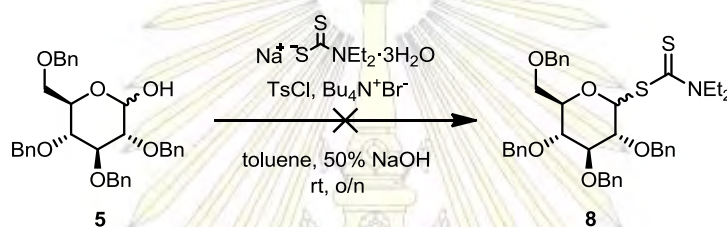


| การทดลองที่ | ตัวเร่งปฏิกิริยา                   | ตัวทำละลายอินทรีย์ | TsCl                            | ผลการทดลอง                |
|-------------|------------------------------------|--------------------|---------------------------------|---------------------------|
| 1           | $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ | toluene            | ไม่ผ่านการทำให้บริสุทธิ์ก่อนใช้ | สารละลายตัว*              |
| 2           | $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ | toluene            | ไม่ผ่านการทำให้บริสุทธิ์ก่อนใช้ | ปฏิกิริยาเกิดไม่สมบูรณ์** |
| 3           | $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ | benzene            | ไม่ผ่านการทำให้บริสุทธิ์ก่อนใช้ | ไม่เกิดปฏิกิริยา*         |
| 4           | $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ | benzene            | ผ่านการตกผลึกก่อนใช้            | ปฏิกิริยาเกิดไม่สมบูรณ์** |
| 5           | $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ | benzene            | ผ่านการตกผลึกก่อนใช้            | ปฏิกิริยาเกิดไม่สมบูรณ์** |

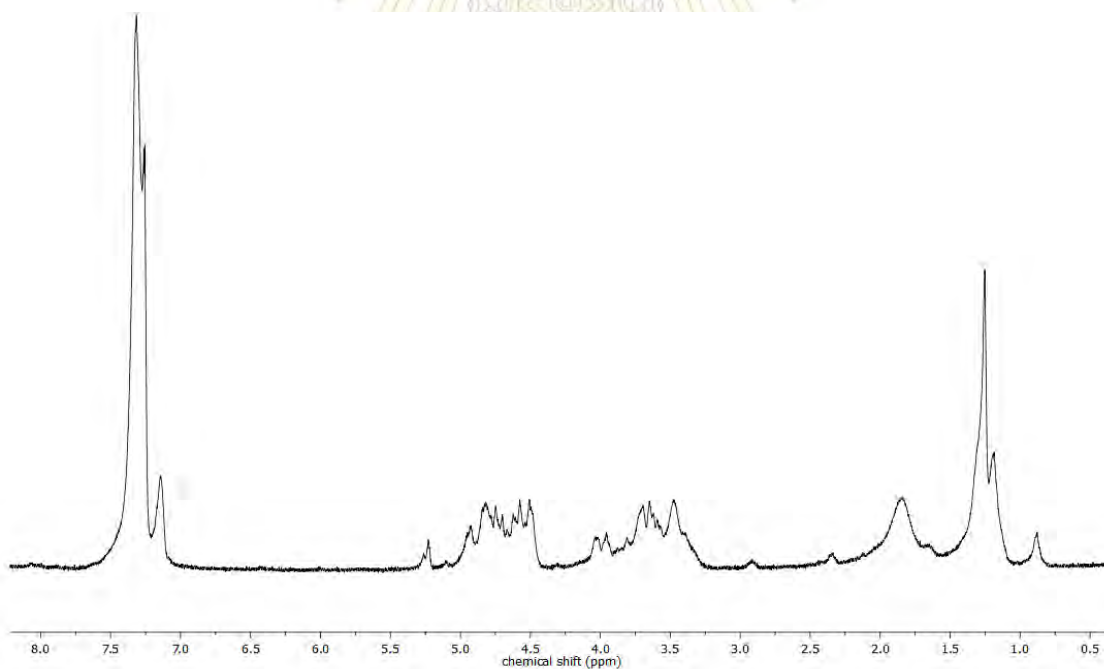
หมายเหตุ : \* ยืนยันด้วยการพิสูจน์เอกลักษณ์จากเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy , \*\* ยืนยันด้วยการพิสูจน์เอกลักษณ์จากเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy พบว่า เกิดผลิตภัณฑ์น้อยมาก (trace amount)

จากการศึกษาปฏิกิริยา phase transfer catalyst โดยใช้ tetrabutylammonium bromide เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (ตารางที่ 3.2 การทดลองที่ 1) (รูปที่ 3.19) ในตัวทำละลาย 50% NaOH:toluene โดยพบว่าระบบตัวทำ

ละลายที่เลือกใช้นั้น ละลายสารตั้งต้น **5** ได้ไม่หมด เมื่อตั้งปฏิกิริยาทิ้งไว้ข้ามคืนแล้วติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC พบจุดสาร 2 จุดที่มีค่า  $R_f$  ต่างจากค่า  $R_f$  ของสารตั้งต้นซึ่งคาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ แต่ปฏิกิริยายังคงเกิดไม่สมบูรณ์ ผู้วิจัยจึงตัดสินใจ หยุดปฏิกิริยา (work up) ด้วยการเจือจางด้วยน้ำจนเกลือในขวดก้นกลมละลายหมด แล้วสกัดด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ ethyl acetate ทำสารให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography โดยทิ้งสารที่ผ่านการคอลัมน์ไว้นานถึง 4 วันก่อนนำไปประเหยเอาตัวทำละลายออก โดยสารที่แยกได้เป็นของเหลวหนืดสีขาว ยืนยันโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy พบว่าไม่ใช่ glycosyl DTC **8** ที่ต้องการ (รูปที่ 3.20) โดยเบื้องต้นผู้วิจัยตั้งสมมุติฐานว่าสารผลิตภัณฑ์เกิดการสลายตัวเนื่องจากไม่ได้ neutralize ปฏิกิริยาซึ่งทำในสภาวะเบสแก่ NaOH ด้วยสารละลาย  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ทำให้สารผสมมีความเป็นเบสและทำปฏิกิริยากับหมู่ dithiocarbamoyl ของสาร glycosyl DTC ซึ่งว่องไวต่อเบส เกิดการสลายตัวหลังจากตั้งทิ้งไว้ 4 วัน



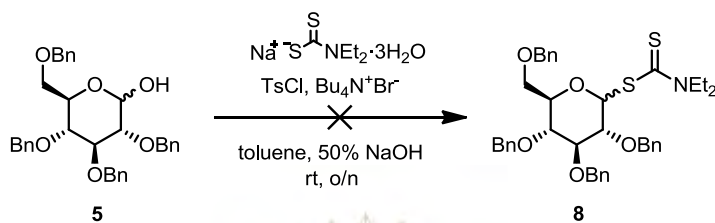
รูปที่ 3.19 แผนภาพการทำปฏิกิริยา phase transfer catalysis ของสาร **5** (การทดลองที่ 1)



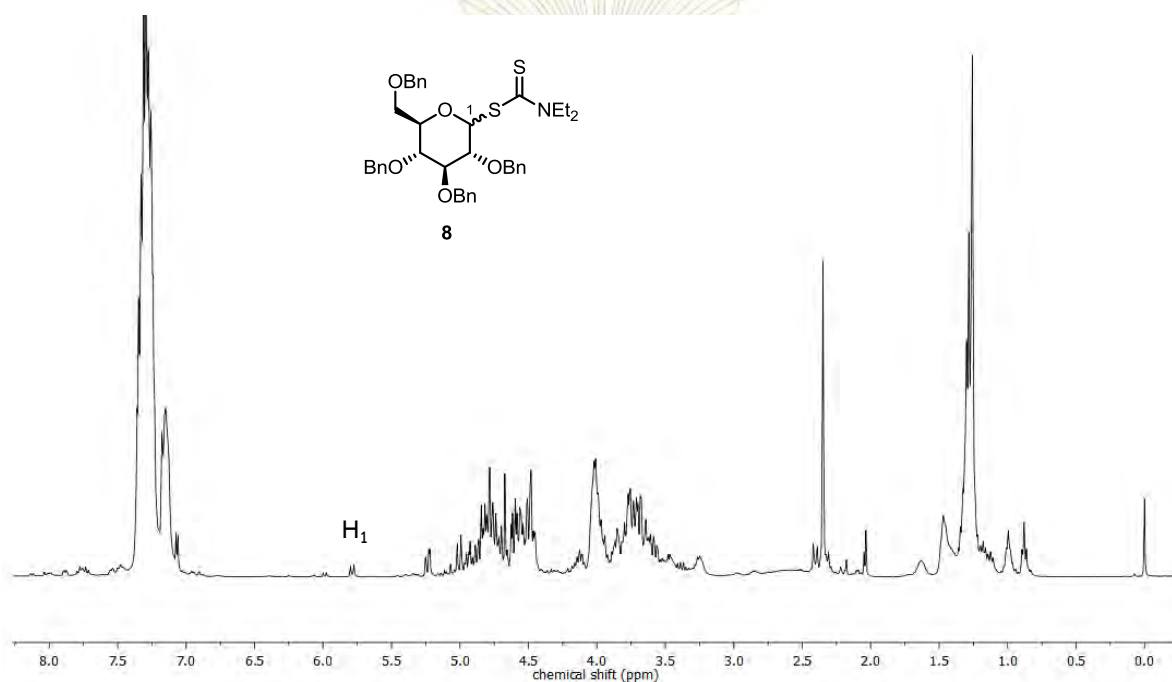
รูปที่ 3.20  $^1\text{H}$  NMR spectrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ของการทดลองที่ 1

ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้ทำการทดลองที่ 2 (รูปที่ 3.21) โดยปรับเปลี่ยนวิธีการหยุดปฏิกิริยา โดยเมื่อตรวจสอบปฏิกิริยาด้วย TLC พบว่าปฏิกิริยาเกิดไม่สมบูรณ์ หยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลาย  $\text{NH}_4\text{Cl}$  เพื่อปรับสารละลายให้เป็นกลาง แล้วสกัดด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ ethyl acetate ได้สารเป็นของเหลวหนืดปนกับของแข็งสีเหลืองเข้ม เมื่อ

ยืนยันโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy พบว่าเกิดผลิตภัณฑ์น้อยมาก (trace amount) (รูปที่ 3.22)

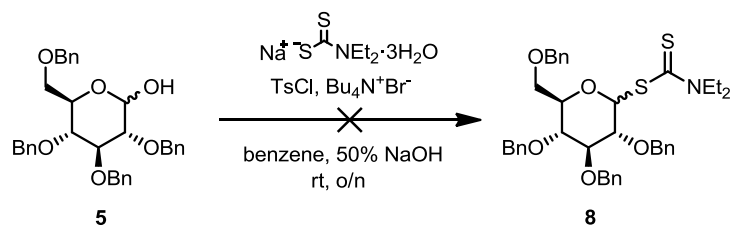


รูปที่ 3.21 แผนภาพการทำปฏิกิริยา phase transfer catalysis ของสาร 5 (การทดลองที่ 2)

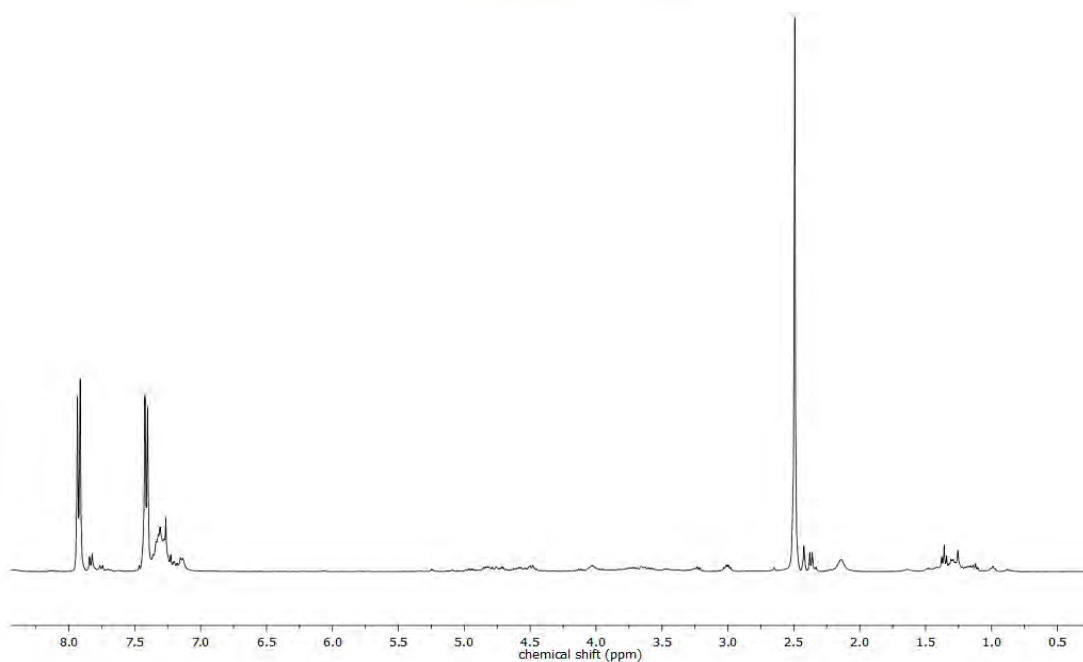


รูปที่ 3.22  $^1\text{H}$  NMR spectrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ของการทดลองที่ 2

เนื่องจากการทดลองที่ 2 ไม่ประสบความสำเร็จ ผู้วิจัยจึงคิดว่าตัวทำละลายอินทรีย์ toluene ซึ่งละลายสาร 5 ได้ไม่ดี อาจมีผลต่อการทำปฏิกิริยา ดังนั้นในการทดลองที่ 3 (รูปที่ 3.23) ผู้วิจัยจึงใช้ benzene เป็นตัวทำละลายเช่นเดียวกันกับในงานวิจัยของ Szeja, W. และ Bogusiak, J. โดยพบว่าตัวทำละลาย benzene สามารถละลายสารตั้งต้นได้ดี เมื่อตั้งปฏิกิริยาทิ้งไว้ข้ามคืนและติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC จะเห็นว่าผลิตภัณฑ์เกิดขึ้นแต่ปฏิกิริยายังคงเกิดไม่สมบูรณ์ ผู้วิจัยจึงหยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลาย  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (วัดได้ pH ประมาณ 5) แล้วสกัดด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ ethyl acetate แล้วระเหยตัวทำละลายออกด้วย water bath เพื่อกำจัด benzene ออกจากผลิตภัณฑ์ ได้สารเป็นของแข็งสีเหลือง และเมื่อยืนยันโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy ไม่พบผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ (รูปที่ 3.24)

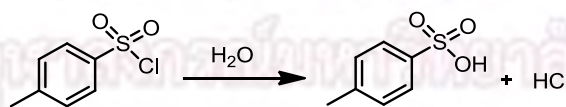


รูปที่ 3.23 แผนภาพการทำปฏิกิริยา phase transfer catalysis ของสาร 5 (การทดลองที่ 3)



รูปที่ 3.24  $^1\text{H}$  NMR spectrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ของการทดลองที่ 3

จากการทดลองทั้ง 3 การทดลอง พบว่าการทำปฏิกิริยาไม่เกิดผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ ผู้วิจัยคาดว่าปัจจัยอีกประการหนึ่งที่ส่งผลต่อการทำปฏิกิริยา คือ *p*-toluenesulfonyl chloride หรือ TsCl ที่ใช้ในการทดลองไม่บริสุทธิ์ อาจถูก hydrolyzed จากความชื้น เกิดเป็น *p*-toluenesulfonic acid และแก๊ส HCl (รูปที่ 3.25) ซึ่งผู้วิจัยสังเกตเห็นควันสีขาวขณะเปิดขวด ดังนั้นผู้วิจัยจึงเพิ่มความบริสุทธิ์ของ TsCl ด้วยการตกผลึกในตัวทำละลาย hexanes ก่อนนำไปใช้

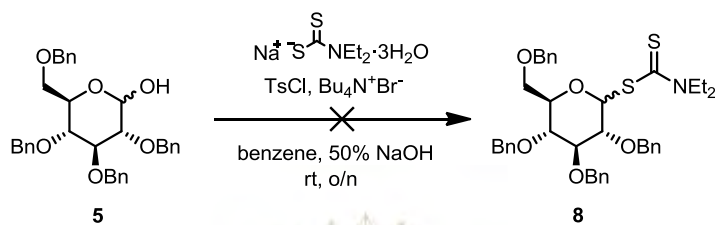


รูปที่ 3.25 แผนภาพแสดงการ hydrolyzed เกิดเป็น *p*-toluenesulfonic acid และแก๊ส HCl

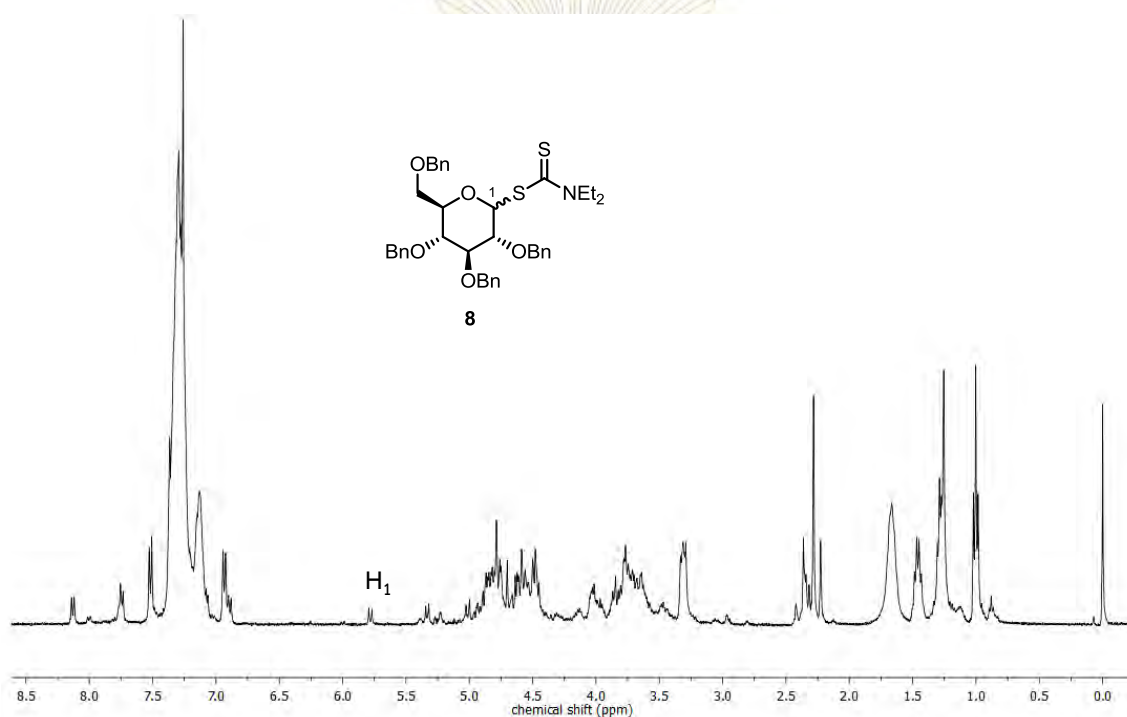
โดยการทดลองที่ 4 (รูปที่ 3.26) ใช้ TsCl ที่ผ่านตกผลึก ติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC จะเห็นว่าผลิตภัณฑ์เกิดขึ้น แต่ปฏิกิริยายังคงเกิดไม่สมบูรณ์ ผู้วิจัยหยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลาย  $\text{NH}_4\text{Cl}$  แล้วสกัดด้วยตัวทำละลาย



อินทรีย์ ethyl acetate ได้สารเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง เมื่อยืนยันโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy พบว่าเกิดผลิตภัณฑ์น้อยมาก (trace amount) (รูปที่ 3.27)

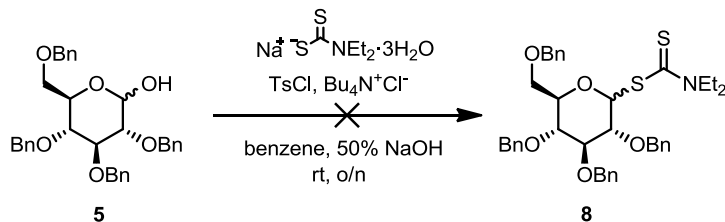


รูปที่ 3.26 แผนภาพการทำปฏิกิริยา phase transfer ของสาร 5 (การทดลองที่ 4)

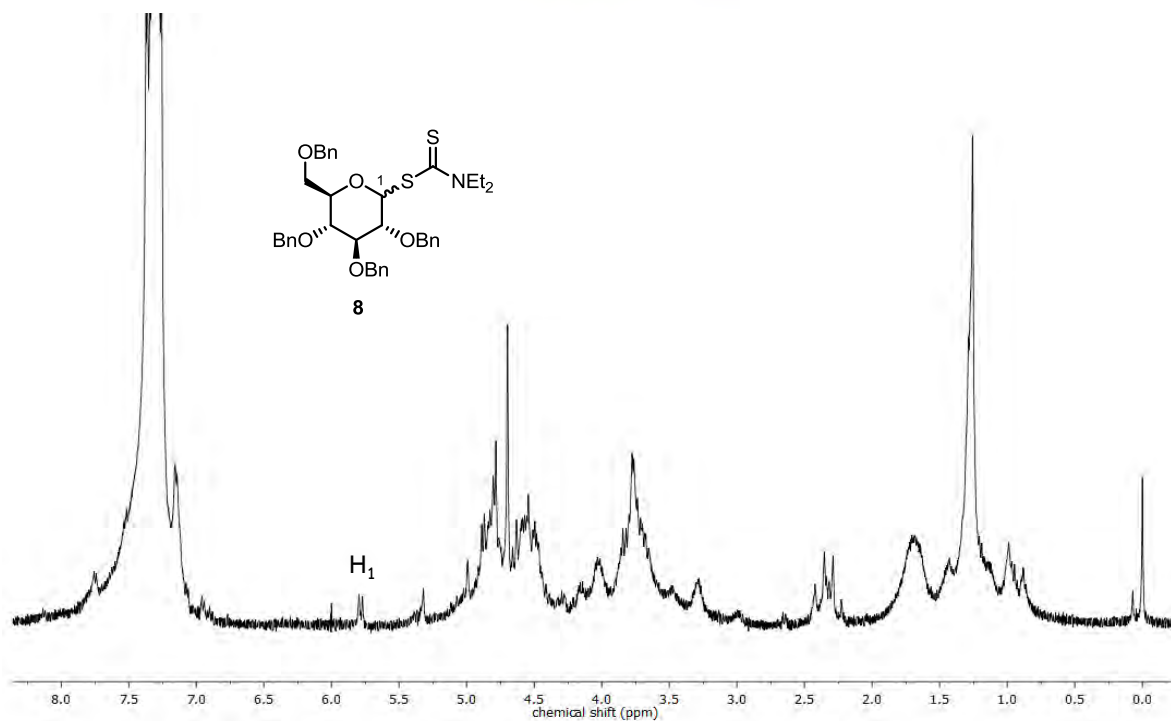


รูปที่ 3.27  $^1\text{H}$  NMR spectrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ของการทดลองที่ 4

แม้ว่าผู้วิจัยได้ใช้ TsCl ที่ผ่านการทำบริสุทธิ์ด้วยการตกผลึกในการทดลองที่ 4 แต่พบว่ายังคงไม่ประสบความสำเร็จในการทำปฏิกิริยา ดังนั้นในการทดลองที่ 5 (รูปที่ 3.28) ผู้วิจัยจึงเปลี่ยนตัวเร่งปฏิกิริยา (phase transfer catalyst) จากเดิมที่ใช้ tetrabutylammonium bromide เป็น tetrabutylammonium chloride ซึ่งจะทำให้การทดลองที่ 5 นี้ สภาวะการทดลองเป็นไปตามรายงานของ Szeja, W. และ Bogusiak, J. ทุกประการ โดยสาเหตุที่ไม่ใช้ tetrabutylammonium chloride แต่เริ่มแรกเนื่องจากรอการนำเข้าสารเคมีจากต่างประเทศ เมื่อตั้งปฏิกิริยาทิ้งไว้ข้ามคืนและติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC พบว่ามีผลิตภัณฑ์เกิดขึ้น แต่ปฏิกิริยายังคงเกิดไม่สมบูรณ์ จึงหยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลาย  $\text{NH}_4\text{Cl}$  แล้วสกัดด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ ethyl acetate ได้สารเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง และเมื่อนำไปพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR พบว่าเกิดผลิตภัณฑ์น้อยมาก (trace amount) เช่นเดิม (รูปที่ 3.29)



รูปที่ 3.28 แผนภาพการทำปฏิกิริยา phase transfer catalysis ของสาร 5 (การทดลองที่ 5)



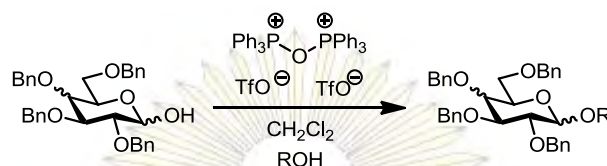
รูปที่ 3.29  $^1\text{H}$  NMR spectrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ของการทดลองที่ 5

จากผลการทดลองการทำปฏิกิริยา phase transfer catalysis ทั้ง 5 การทดลอง พบว่าไม่ประสบความสำเร็จในการสังเคราะห์ glycosyl DTC ซึ่งผู้วิจัยรู้สึกประหลาดใจเป็นอย่างมาก เนื่องจากได้ทำการทดลองเหมือนกับที่รายงานไว้โดย Szeja, W. และ Bogusiak, J. ทุกประการ ซึ่งปฏิกิริยานี้เป็นการทดลองที่ทำในสถานะ aqueous ซึ่งควรจะทำได้ง่าย ไม่จำเป็นต้องระวังในเรื่องความชื้นหรือทำในสถานะ inert atmosphere

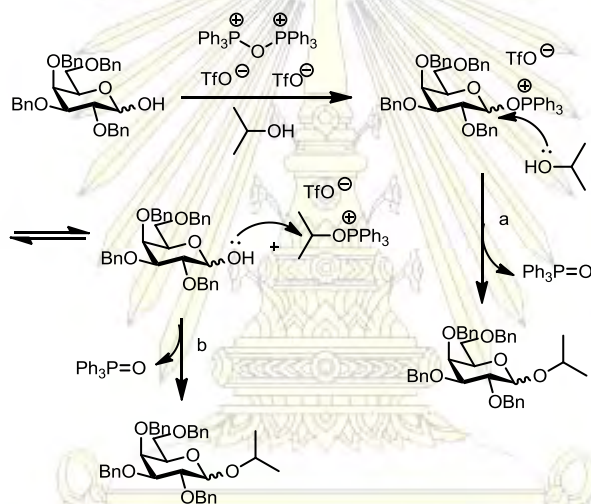
นอกจากการพัฒนาการสังเคราะห์ glycosyl DTC ผ่านปฏิกิริยา phase transfer catalysis แล้ว ผู้วิจัยยังได้ศึกษาปฏิกิริยา dehydrative glycosylation ของ anomeric hydroxyl group ดังนี้

### 3.1.6 การพัฒนาปฏิกิริยา dehydrative glycosylation ของ tetra-O-benzyl-D-glucopyranose (5) โดยใช้แสงยูวีเป็นตัวกระตุ้น

จากงานวิจัยในปี 2011 ของ Mossotti M. และ Panza L. (14) ได้สังเคราะห์สารประกอบคาร์โบไฮเดรตด้วยปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยใช้ 1-hydroxyglycosyl donors เป็นสารตั้งต้นและใช้ Hendrickson POP reagent เป็น activator (รูปที่ 3.30) และมีกลไกการเกิดปฏิกิริยาดังแสดง (รูปที่ 3.31)

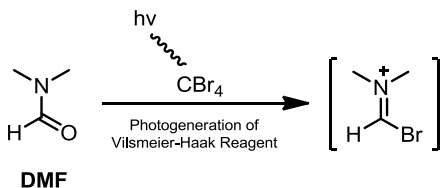


รูปที่ 3.30 แผนภาพปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน โดยมี Hendrickson POP เป็น reagent

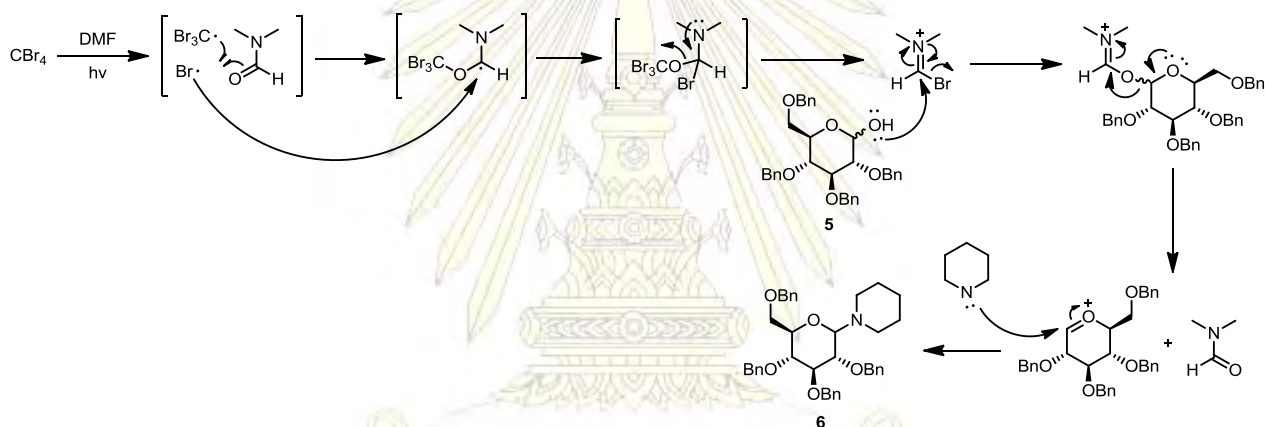


รูปที่ 3.31 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยา dehydrative glycosylation จากงานวิจัยของ Mossotti M. และ Panza L.

ปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันที่ได้รายงานมาข้างต้น มีข้อเสีย คือ Hendrickson POP reagent เป็นสารเคมีที่มีราคาแพง ว่องไวต่อปฏิกิริยาโดยเฉพาะความชื้น ดังนั้นการพัฒนาการสังเคราะห์ด้วยวิธีอื่นยังเป็นสิ่งที่ผู้วิจัยต้องการศึกษาเพิ่มเติม จากการศึกษาของงานวิจัยดังกล่าวจึงทำให้เกิดความสนใจพัฒนาวิธีการที่ Mossotti M. และ Panza L. ได้รายงานมาก่อนหน้านี้ โดยผู้วิจัยสนใจที่จะนำวิธีการสังเคราะห์สารประกอบเอสเทอร์และเอไมด์ ที่รายงานโดย McCallum, T. และ Barriault, L. ในปี 2015 (15) โดยการใช้ *N,N*-dimethylformamide และ carbon tetrabromide ในสถานะที่มีแสงยูวี ความยาวคลื่น 365 nm เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา โดยจะผลิตสารชั้นกลาง Vilsmeier-Haack ที่มีสมบัติการเป็นอิลีกโตรไฟล์เช่นเดียวกับ Hendrickson POP reagent ซึ่ง DMF เป็นสารเคมีที่มีความว่องไวต่ำ มีราคาถูก และใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาโดยสามารถเร่งปฏิกิริยาได้ภายใต้ภาวะไม่รุนแรง (รูปที่ 3.32)

รูปที่ 3.32 แผนภาพการผลิตสารชั้นกลางจาก *N,N*-dimethylformamide

ผู้วิจัยได้นำสาร 5 ทำปฏิกิริยากับ piperidine โดยมี triethylamine เป็นเบส และใช้ carbon tetrabromide และ DMAP ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide ในสภาวะที่ใช้แสงยูวีที่มีความยาวคลื่น 256 nm อนึ่งเนื่องจากในห้องปฏิบัติการเคมีไม่มีแหล่งกำเนิดแสงยูวีความยาวคลื่น 365 nm แต่ผู้วิจัยตั้งสมมุติฐานว่าแสงยูวีความยาวคลื่น 256 nm ซึ่งมีพลังงานสูงกว่าควรจะเหนี่ยวนำให้เกิดปฏิกิริยาได้เช่นกัน โดยผู้วิจัยตั้งสมมุติฐาน มีกลไกการเกิดปฏิกิริยาดังแสดง (รูปที่ 3.33)



รูปที่ 3.33 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาในสภาวะที่มีแสงเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาของสาร 5

จากกลไกการเกิดปฏิกิริยาจะเห็นได้ว่า DMF จะทำหน้าที่เป็นอิเล็กโตรไฟล์ที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนหมู่ hydroxyl บนโมเลกุลของ glycosyl donor 5 เกิดเป็นสารชั้นกลาง จากนั้นจะทำปฏิกิริยากับ piperidine nucleophile ได้เป็นสารผลิตภัณฑ์ และจากกลไกการเกิดปฏิกิริยานี้จะได้ DMF กลับมาใช้เร่งปฏิกิริยาซ้ำได้

โดยเมื่อติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC (รูปที่ 3.34) เมื่อทิ้งปฏิกิริยาไว้ข้ามคืน พบว่า TLC ไม่มีการเปลี่ยนแปลง โดยไม่มีจุดสารใหม่เกิดขึ้น แสดงว่าไม่เกิดปฏิกิริยา ซึ่งผู้วิจัยคาดว่าเนื่องจากในงานวิจัยนี้ใช้ความยาวคลื่นของแสงแตกต่างจากงานวิจัยของ McCallum, T. และ Barriault, L ที่ใช้ความยาวคลื่นแสงที่ 365 nm ในการทำปฏิกิริยา ในขณะที่งานวิจัยนี้ใช้ความยาวคลื่นที่ 256 nm อาจเป็นปัจจัยที่ทำให้ไม่เกิดปฏิกิริยาและนอกจากนั้นสารตั้งต้น 5 มีความว่องไวต่ำ ซึ่งอาจเป็นอีกปัจจัยที่ทำให้ไม่เกิดปฏิกิริยา





Mobile phase คือ 30% EtOAc-hexanes

Dipping agent คือ *p*-anisaldehyde

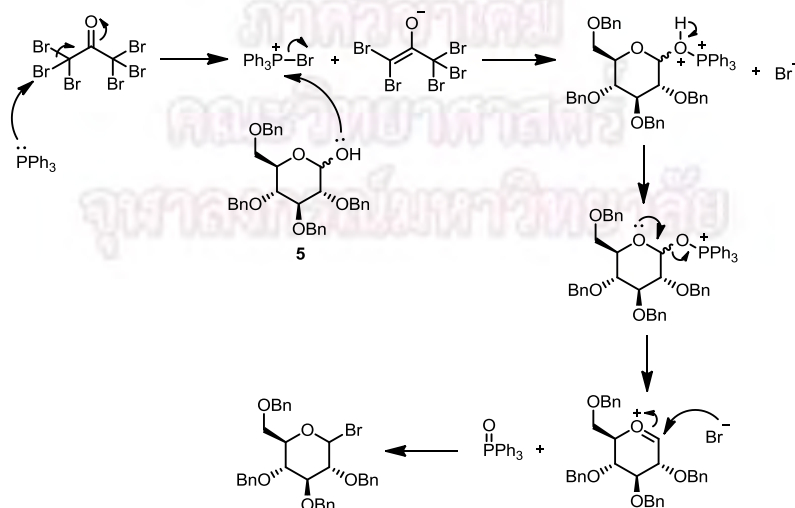
รูปที่ 3.34 TLC แสดงว่าการทำปฏิกิริยา dehydrative glycosylation ของสาร 5 โดยใช้แสงยูวีเป็นตัวกระตุ้น ไม่มีผลิตภัณฑ์ใหม่เกิดขึ้น

### 3.1.7 การพัฒนาปฏิกิริยา dehydrative glycosylation ของ tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranose

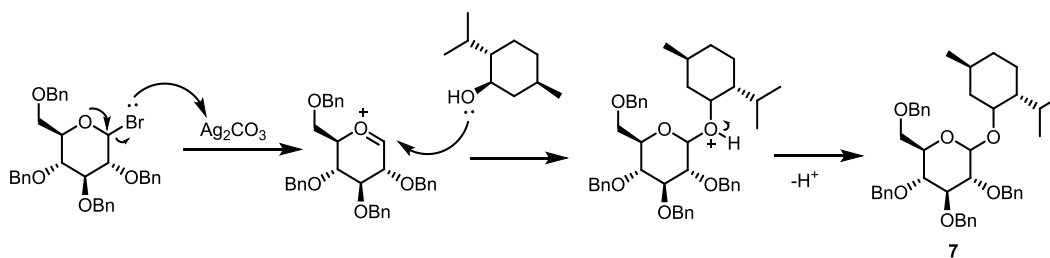
(5)

หลังจากการพัฒนาการทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยใช้แสงเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาจากงานวิจัยของ McCallum, T. และ Barriault, L ไม่ประสบความสำเร็จ ผู้วิจัยจึงเปลี่ยนวิธีการสังเคราะห์โดยศึกษาจากงานวิจัยของ Chitchirachan, P. และ Pluempunapat, W. ในปี 2012 (18) และงานวิจัยของ Tongkate, P. (19) และคณะในปี 2007 ที่ใช้ triphenylphosphine (PPh<sub>3</sub>) และ hexabromoacetone ในการทำปฏิกิริยา bromination ของแอลกอฮอล์ จากนั้นจะทำปฏิกิริยากับ zinc (II) bromide และ acceptor alcohol เพื่อให้ได้สารผลิตภัณฑ์

ซึ่งผู้วิจัยพัฒนาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยทำการสังเคราะห์แบบ one-pot ในขั้นแรกจะทำปฏิกิริยา bromination ของแอลกอฮอล์ โดยใช้ hexabromoacetone เป็นรีเอเจนต์ในการทำปฏิกิริยา และเนื่องจาก bromide มีความเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่ดีกว่า chloride ดังนั้นจึงเหมาะสมที่จะใช้ใช้เป็น brominating reagent โดยสาร 5 จะทำปฏิกิริยากับ PPh<sub>3</sub> และ hexabromoacetone ในตัวทำละลาย dichloromethane จะได้สารชั้นกลาง จากนั้นสารชั้นกลางจะทำปฏิกิริยาขั้นที่สองกับ silver carbonate และ L(-) menthol โดยมีกลไกของปฏิกิริยาดังแสดง (รูปที่ 3.35 และรูปที่ 3.36)

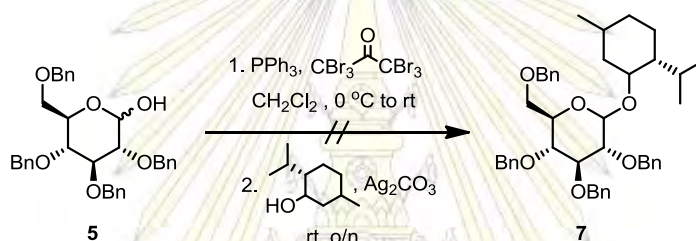


รูปที่ 3.35 แสดงกลไกการทำปฏิกิริยากับ PPh<sub>3</sub> และ hexabromoacetone ของสาร 5



รูปที่ 3.36 แสดงกลไกการทำปฏิกิริยากับ silver carbonate และ L(-) menthol ของสาร 5

จากกลไกการเกิดปฏิกิริยาจะเห็นได้ว่า hexabromacetone และ  $\text{PPh}_3$  จะทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าทำปฏิกิริยากับ hexabromacetone จากนั้นจะทำปฏิกิริยากับสาร 5 ได้เป็นสารชั้นกลาง glycosyl bromide และทำปฏิกิริยาขั้นที่สองกับ  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  และ L(-) menthol ดังแผนภาพการทำปฏิกิริยา (รูปที่ 3.37) เมื่อติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC (รูปที่ 3.38 และ 3.39) เมื่อทำปฏิกิริยาข้ามคืน พบว่าไม่มีจุดสารใหม่เกิดขึ้น แสดงว่าไม่เกิดปฏิกิริยา



รูปที่ 3.37 แผนภาพการทำปฏิกิริยา one-pot ของสาร 5



รูปที่ 3.38 TLC แสดงการทำปฏิกิริยาขั้นแรกเมื่อเวลาผ่านไป 2 ชั่วโมง



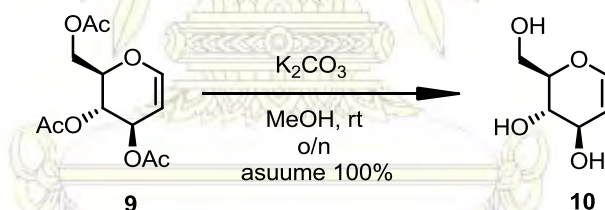
รูปที่ 3.39 TLC แสดงการทำปฏิกิริยาขั้นที่สอง พบว่าไม่มีผลิตภัณฑ์เกิดขึ้น

### 3.2 การพัฒนาการสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate จากงานวิจัยของ Padungros, P. และคณะ

เนื่องจากผู้วิจัยได้พยายามพัฒนาการสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate (glycosyl DTC) ผ่านปฏิกิริยา phase transfer catalysis เพื่อลดความซับซ้อนในการทำปฏิกิริยา แต่พบว่าไม่ประสบความสำเร็จ ผู้วิจัยจึงกลับมาพัฒนาการสังเคราะห์ glycosyl DTC แบบวิธีดั้งเดิมคือ วิธีการที่ Padungros, P. และคณะรายงาน โดยใช้ glycal เป็นสารตั้งต้น ให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น

#### 3.2.1 การทำปฏิกิริยา deprotection ของ tri-*O*-acetyl-D-glucal (**9**)

ปฏิกิริยา deprotection มีวัตถุประสงค์เพื่อเปลี่ยนหมู่ปกป้อง ในที่นี้คือ หมู่ acetyl เป็นหมู่ hydroxyl โดยใช้สาร **9** ทำปฏิกิริยากับ  $K_2CO_3$  ในตัวทำละลาย methanol (รูปที่ 3.40) เมื่อตั้งปฏิกิริยาทิ้งไว้ข้ามคืน โดยติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC (รูปที่ 3.41) พบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ พบจุดสารผลิตภัณฑ์ 1 จุด ที่มีค่า  $R_f$  ต่างจากค่า  $R_f$  ของสารตั้งต้น จากนั้นระเหยตัวทำละลายออกได้สารเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง และเนื่องจากปฏิกิริยาขั้นต่อไปเป็นการทำปฏิกิริยา benzylation ดังนั้นจำเป็นต้องกำจัดตัวทำละลาย methanol ออกจากสารผลิตภัณฑ์ให้หมด เพราะถ้าหากมีน้ำเหลืออยู่ในผลิตภัณฑ์ น้ำซึ่งเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่ดีจะเข้าแย่งทำปฏิกิริยา จึงนำผลิตภัณฑ์ที่ได้ทำ azeotrope ด้วย acetonitrile และ toluene ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวหนืดสีเหลืองและนำไปใช้ต่อในขั้นต่อไป



รูปที่ 3.40 แผนภาพการทำปฏิกิริยา deprotection ของสาร **9**

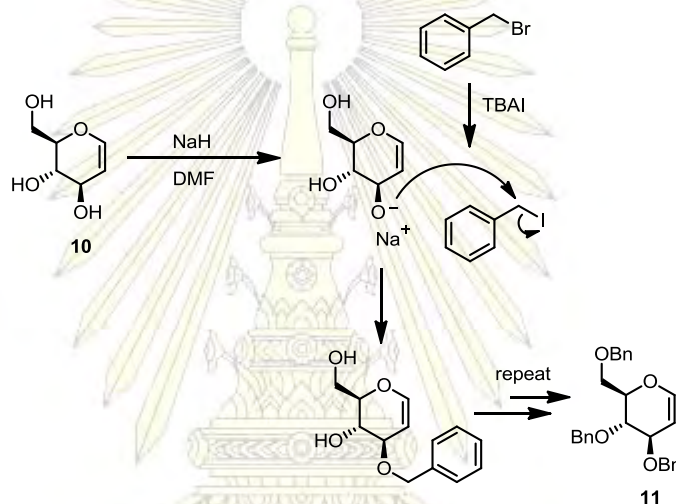


Mobile phase คือ 10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
 Dipping agent คือ *p*-anisaldehyde

รูปที่ 3.41 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยา deprotection ของสาร **9**

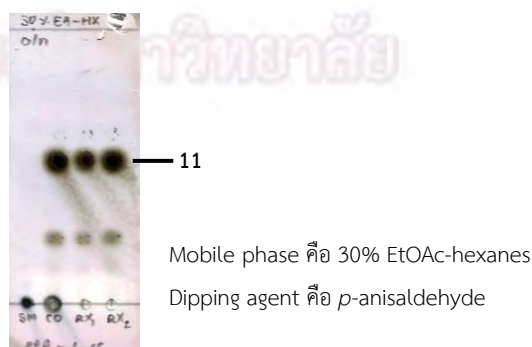
### 3.2.2 การทำปฏิกิริยา benzylation ของ D-glucal (10)

การทำปฏิกิริยา benzylation มีวัตถุประสงค์เพื่อเปลี่ยนหมู่ hydroxyl ของ D-glucal เป็นหมู่ benzyloxy โดยมีหมู่ benzyl เป็นหมู่ปกป้อง โดยใช้ D-glucal ทำปฏิกิริยากับ benzyl bromide ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide โดยมี sodium hydride เป็นเบส และ tetrabutylammonium iodide เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา โดย sodium hydride ทำหน้าที่ deprotonate ที่หมู่ hydroxyl ของสารตั้งต้นให้เป็น alkoxide ทำให้มีความเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่ดีขึ้น จากนั้นจึงทำปฏิกิริยากับ benzyl iodide ที่สังเคราะห์จากการทำปฏิกิริยาระหว่าง benzyl bromide กับ tetrabutylammonium iodide (in situ generation) มีกลไกการเกิดปฏิกิริยาดังแสดง (รูปที่ 3.42)



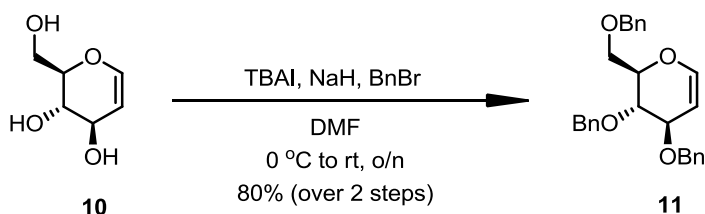
รูปที่ 3.42 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยา benzylation ของสาร 10

เมื่อติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC (รูปที่ 3.43) พบว่ามีสารผลิตภัณฑ์เกิดขึ้นแต่ปฏิกิริยาเกิดไม่สมบูรณ์ หยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลายอิ่มตัว  $\text{NaHCO}_3$  เพื่อกำจัด sodium hydride ที่เหลืออยู่ในระบบ แล้วสกัดด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ diethyl ether จากนั้นสกัดชั้นตัวทำละลายอินทรีย์ซ้ำด้วยน้ำปริมาณมากเพื่อกำจัดตัวทำละลาย DMF ที่เหลือออกไป แล้วทำสารให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography โดยปฏิกิริยา benzylation ของสาร 10 (รูปที่ 3.44) ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีขาวปนเหลืองปริมาณ 80% yield จากปฏิกิริยา 2 ขั้นตอน



รูปที่ 3.43 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยา benzylation ของสาร 10



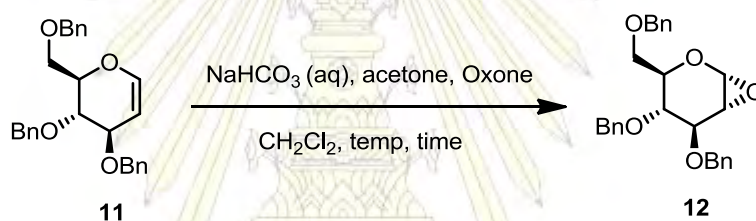


รูปที่ 3.44 แผนภาพการทำปฏิกิริยา benzylation ของสาร 10

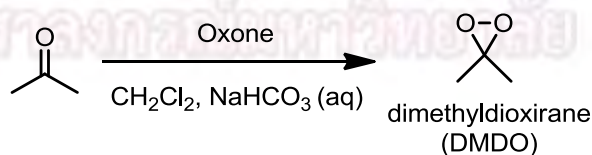
### 3.2.3 การทำปฏิกิริยา epoxidation ของ tri-O-benzyl-D-glucal (11)

หลังจากได้สาร 11 ที่ทำการปกป้องหมู่ hydroxy แล้ว ต่อมาเป็นการทำปฏิกิริยา epoxidation โดยปฏิกิริยา DMDO (dimethyldioxirane epoxidation) (รูปที่ 3.45) ในขั้นตอนนี้จะต้องใช้อุณหภูมิต่ำและใช้ Oxone เป็นตัวออกซิไดซ์ (oxidant)

ตารางที่ 3.3 แสดงการศึกษาปฏิกิริยา epoxidation เพื่อหา condition ที่เหมาะสม



| การทดลองที่ | สาร 11 (mmol) | Oxone (equiv) | อุณหภูมิ (°C) | เวลาที่ใช้ทำปฏิกิริยา (ชั่วโมง) | สาร 12                            |
|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 1           | 0.48          | 8.0           | อุณหภูมิห้อง  | 5                               | ของแข็งสีขาวปนของเหลวหนืดสีเหลือง |
| 2           | 0.48          | 8.0           | อุณหภูมิห้อง  | 2                               | ของแข็งสีขาวปนเหลือง              |
| 3           | 0.48          | 5.0           | 0 °C          | 1                               | ของแข็งสีขาวปนของเหลวหนืดสีเหลือง |
| 4           | 0.48          | 6.0           | 0 °C          | 1                               | ของแข็งสีขาวปนของเหลวหนืดไม่มีสี  |
| 5           | 2.40          | 3.0           | 0 °C          | 1.15                            | ของแข็งสีขาว                      |



รูปที่ 3.45 แผนภาพปฏิกิริยา DMDO (dimethyldioxirane epoxidation)

จากการทดลองทำปฏิกิริยา epoxidation ของ tri-O-benzyl-D-glucal โดยทำปฏิกิริยากับ Oxone acetone และสารละลาย NaHCO<sub>3</sub> ในตัวทำละลาย dichloromethane ที่อุณหภูมิต่ำ (ตารางที่ 3.3 การทดลอง

ที่ 1) ติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC ที่เวลา 3.30 ชั่วโมง พบจุดสารผลิตภัณฑ์ 1 จุดที่มีค่า  $R_f$  ต่างจากสารตั้งต้น แต่ปฏิกิริยายังเกิดไม่สมบูรณ์ จากนั้นจึงแช่เย็น เก็บเข้า freezer เป็นเวลา 1 คืน หลังจากนั้นตั้งปฏิกิริยาต่อโดยเพิ่มปริมาณ Oxone 2 equiv. และ acetone 2 mL แล้วติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC เมื่อเวลาผ่านไป 1 ชั่วโมง พบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ แต่มีผลิตภัณฑ์ข้างเคียงจากการเกิด over oxidation สกัดสารด้วยตัวทำละลายอินทรีย์  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ได้สารเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองปนของแข็งสีขาว และเมื่อใช้ทำปฏิกิริยาการเปิดวง epoxide (ตารางที่ 3.4 การทดลองที่ 1) พบว่าสารถูก hydrolyzed คาดว่าเกิดจากการเก็บปฏิกิริยาไวข้ามคืน ทำให้ epoxide ที่สังเคราะห์ได้ทำปฏิกิริยา hydrolysis ด้วยน้ำในปฏิกิริยา

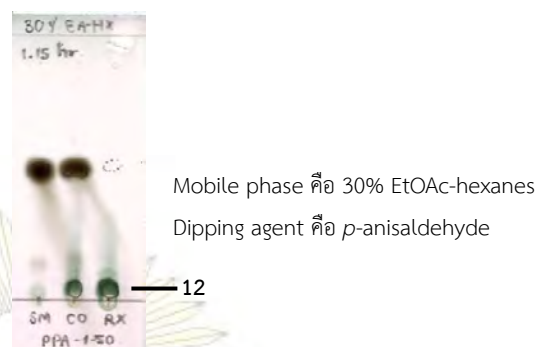
จากนั้นในการทดลองที่ 2 ทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1.30 ชั่วโมง โดยใช้ Oxone 6 equiv. แล้วติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC พบว่าปฏิกิริยายังเกิดไม่สมบูรณ์ จึงตั้งปฏิกิริยาต่อโดยเพิ่ม Oxone 2 equiv. และ acetone 5 mL แล้วตรวจสอบปฏิกิริยาด้วย TLC เมื่อเวลาผ่านไป 30 นาที จะเห็นว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ แต่พบผลิตภัณฑ์ข้างเคียงจากการเกิด over oxidation จากนั้นสกัดสารด้วยตัวทำละลายอินทรีย์  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีขาวปนเหลืองปนเหลืองแล้วใช้ทำปฏิกิริยา ring opening กับ NaDTC ต่อไป (ตารางที่ 3.4 การทดลองที่ 2)

ผู้วิจัยคาดว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด over oxidation คือ อุณหภูมิที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาและการใช้ Oxone มากเกินไป ดังนั้นผู้วิจัยจึงพัฒนาปฏิกิริยา epoxidation โดยการทดลองที่ 3 ทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ  $0^\circ\text{C}$  และลดปริมาณ Oxone ที่ใช้ทำปฏิกิริยา โดยใช้ Oxone เพียง 5 equiv แล้วติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC พบว่าใช้เวลา 1 ชั่วโมงในการทำปฏิกิริยาสมบูรณ์ แต่ยังคงมีผลิตภัณฑ์ข้างเคียงจากการเกิด over oxidation เกิดขึ้นด้วย สกัดสารด้วยตัวทำละลายอินทรีย์  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีขาวปนของเหลวหนืดสีเหลือง แล้วใช้ทำปฏิกิริยา ring opening การทดลองที่ 3 ในตารางที่ 3.4

จากนั้นทำการทดลองที่ 4 โดยใช้ Oxone 6 equiv ในการทำปฏิกิริยากับสาร 11 ที่  $0^\circ\text{C}$  เป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วตรวจสอบปฏิกิริยาด้วย TLC พบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ มีสารผลิตภัณฑ์และผลิตภัณฑ์ข้างเคียงเกิดขึ้น สกัดสารด้วยตัวทำละลาย  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีขาวปนของเหลวหนืดไม่มีสี จากนั้นนำ epoxide ที่ได้ทำปฏิกิริยา ring opening (ตารางที่ 3.4 การทดลองที่ 4)

เมื่อได้สภาวะของปฏิกิริยา epoxidation ที่เหมาะสมแล้ว ผู้วิจัยได้สังเคราะห์ epoxide ในปริมาณมาก (large scale synthesis) โดยใช้สารตั้งต้น 11 ปริมาณ 1 g (2.4 mmol) ทำปฏิกิริยากับ Oxone 3 equiv ที่อุณหภูมิ  $0^\circ\text{C}$  ติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC (รูปที่ 3.46) พบว่าใช้เวลา 1.15 ชั่วโมงในการทำปฏิกิริยาสมบูรณ์ โดยมีผลิตภัณฑ์ข้างเคียงเพียงเล็กน้อย สกัดสารด้วยตัวทำละลายอินทรีย์  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  จากนั้นระเหยตัวทำละลายออกแล้วเป่าสารที่ได้ด้วย Ar ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีขาว (ใช้ทำปฏิกิริยา ring opening ตารางที่ 3.4 การทดลองที่ 5) อนึ่งลักษณะทางกายภาพของอีพอกไซด์ 12 นั้นเป็นตัวสีขาวที่ง่ายสำหรับพิจารณาความบริสุทธิ์ของผลิตภัณฑ์ หากสารที่ได้เป็นของแข็งร่วน (fine powder) แสดงว่าได้ผลิตภัณฑ์ที่มีความบริสุทธิ์สูง ในทางตรงกันข้ามหากได้

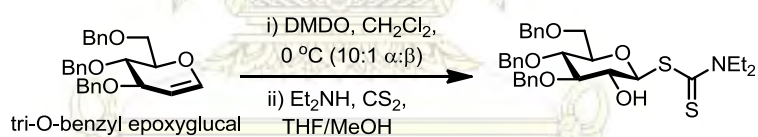
ผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวหนืดแสดงว่าอีพอกไซด์เกิดปฏิกิริยาข้างเคียง เช่น ปฏิกิริยา polymerization หรือ hydrolysis



รูปที่ 3.46 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยา epoxidation ของสาร 11

### 3.2.4 การทำปฏิกิริยา ring opening ของสาร 12

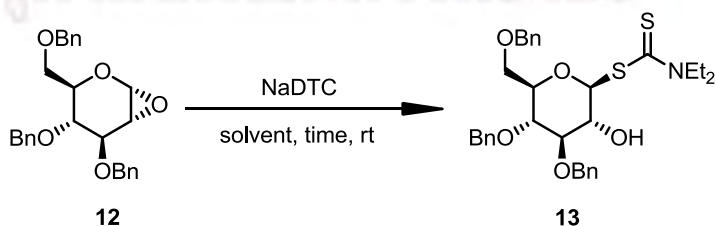
งานวิจัยของ Padungros, P. และคณะ รายงานการสังเคราะห์ glycosyl DTC แบบ one-pot synthesis โดยขั้นแรกนำสาร 12 ทำปฏิกิริยากับ DMDO ในตัวทำละลาย  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ที่อุณหภูมิ  $0^\circ\text{C}$  ได้ผลิตภัณฑ์ 2 anomer โดยมีอัตราส่วน 10:1  $\alpha:\beta$  และทำปฏิกิริยากับ triethylammonium diethyldithiocarbamate ในตัวทำละลายผสม tetrahydrofuran และ methanol ได้ผลิตภัณฑ์ปริมาณ 87% yield (รูปที่ 3.47)



รูปที่ 3.47 แผนภาพการสังเคราะห์ glycosyl DTC จาก glycal โดย Padungros, P. และคณะ

ในงานวิจัยนี้จะทำปฏิกิริยา ring opening โดยนำสาร 12 ทำปฏิกิริยากับ sodium diethyldithiocarbamate (NaDTC) ในตัวทำละลาย methanol และตัวทำละลายผสมของ tetrahydrofuran และ methanol ดังแสดงในตารางที่ 3.4

ตารางที่ 3.4 แสดงการศึกษาปฏิกิริยา ring opening เพื่อหา condition ที่เหมาะสม



| การทดลองที่ | สาร 12 (mmol) | ตัวทำละลาย       | เวลาที่ใช้ทำปฏิกิริยา (ชั่วโมง) | สาร 13              |
|-------------|---------------|------------------|---------------------------------|---------------------|
| 1           | 0.48          | MeOH             | ตั้งปฏิกิริยาข้ามคืน            | สารสลายตัว*         |
| 2           | 0.48          | MeOH             | ตั้งปฏิกิริยาข้ามคืน            | ของเหลวหนืดสีเหลือง |
| 3           | 0.48          | MeOH             | ตั้งปฏิกิริยาข้ามคืน            | สารสลายตัว*         |
| 4           | 0.48          | THF : MeOH (1:4) | ตั้งปฏิกิริยาข้ามคืน            | ของเหลวหนืดสีน้ำตาล |
| 5           | 2.40          | THF : MeOH (1:4) | 3                               | ของเหลวหนืดสีน้ำตาล |

หมายเหตุ : (\*) คือ ยืนยันด้วยด้วยเทคนิค thin layer chromatography

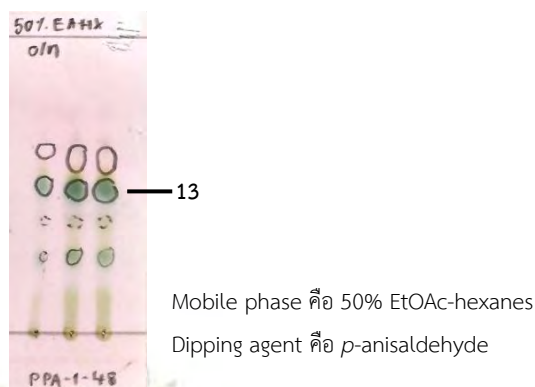
จากการทดลองทำปฏิกิริยา ring opening ของ epoxide **12** (ตารางที่ 3.4 การทดลองที่ 1) โดยทำปฏิกิริยากับ NaDTC ในตัวทำละลาย MeOH ซึ่งพบว่า MeOH ละลาย epoxide **12** ได้ไม่หมด จากนั้นติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC พบว่าไม่มีจุดสารผลิตภัณฑ์เกิดขึ้น แสดงว่าไม่เกิดปฏิกิริยา ซึ่งผู้วิจัยคาดว่า epoxide ที่ใช้เป็นสารตั้งต้นถูก hydrolyzed ตั้งแต่ขั้น epoxidation ของการทดลองที่ 1 ตารางที่ 3.3

ดังนั้นจึงทำการทดลองที่ 2 โดยใช้สภาวะเดียวกันกับการทดลองที่ 1 พบว่าเมื่อตั้งปฏิกิริยาข้ามคืนแล้วตรวจสอบปฏิกิริยาด้วย TLC พบว่าเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์ แต่มีผลิตภัณฑ์ข้างเคียงเกิดขึ้น จากนั้นกรองผ่านซิลิกาเจลโดยใช้ 50% EtOAc-hexanes เป็นตัวชะ ได้เป็นของเหลวหนืดสีเหลือง โดยเป็น mixture ของผลิตภัณฑ์กับผลิตภัณฑ์ข้างเคียง จึงไม่ใช้สารผลิตภัณฑ์ที่ได้ในการทำปฏิกิริยาต่อไปเนื่องจากมี impurity ปนอยู่ด้วย

และการทดลองที่ 3 นำ epoxide **12** ทำปฏิกิริยากับ NaDTC ในตัวทำละลาย MeOH ติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC เมื่อตั้งปฏิกิริยาทิ้งไว้ข้ามคืน พบว่าสารเกิดการสลายตัว

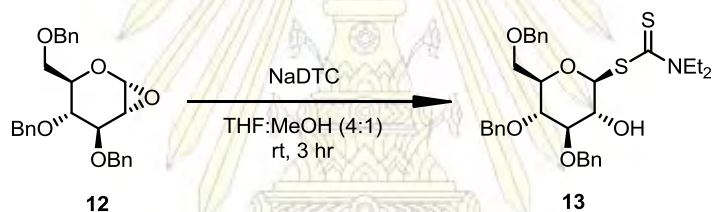
ปัจจัยหนึ่งที่ผู้วิจัยสังเกตเห็นคือ MeOH ละลายสารตั้งต้นได้ไม่ดีจึงอาจทำให้ปฏิกิริยาเกิดไม่สมบูรณ์ ผู้วิจัยจะปรับเปลี่ยนตัวทำละลายที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาโดยใช้ THF ร่วมกับ MeOH เพื่อเพิ่มความสามารถในการละลายของ epoxide **12** โดยการทดลองที่ 4 นำ epoxide **12** ละลายด้วยตัวทำละลาย THF พบว่า THF ละลายสารตั้งต้นได้ดี จากนั้นละลาย NaDTC ด้วย MeOH แล้วจึงหยดสารละลายของ NaDTC ใน MeOH ลงไปในสารละลาย epoxide **12** ติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC เมื่อเวลาผ่านไป 10 นาที พบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์และมีผลิตภัณฑ์ข้างเคียงเกิดขึ้นเล็กน้อย จากนั้นตั้งปฏิกิริยาทิ้งไว้ข้ามคืน (รูปที่ 3.48) พบว่าปฏิกิริยามีสีเข้มขึ้นมากหยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลายอิ่มตัว  $\text{NaHCO}_3$  และสกัดสารด้วยตัวทำละลาย  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวหนืดสีน้ำตาลเข้ม



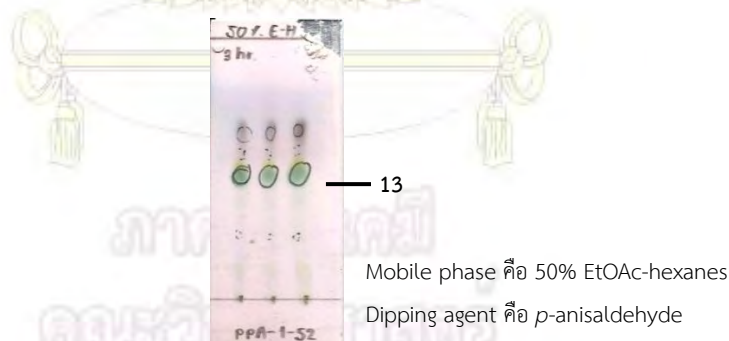


รูปที่ 3.48 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยา ring opening ของสาร **12** (การทดลองที่ 4)

เมื่อได้สภาวะที่เหมาะสมในการทำปฏิกิริยา ring opening แล้วจึงทำปฏิกิริยาการทดลองที่ 5 (รูปที่ 3.49) โดยสังเคราะห์ glycosyl DTC ปริมาณมาก เมื่อติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC พบว่าใช้เวลา 3 ชั่วโมงในการทำปฏิกิริยา สมบูรณ์ (รูปที่ 3.50) ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวหนืดสีน้ำตาลเข้ม และเมื่อยืนยันโครงสร้างของ crude ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy พบว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็นสาร **8** จริง

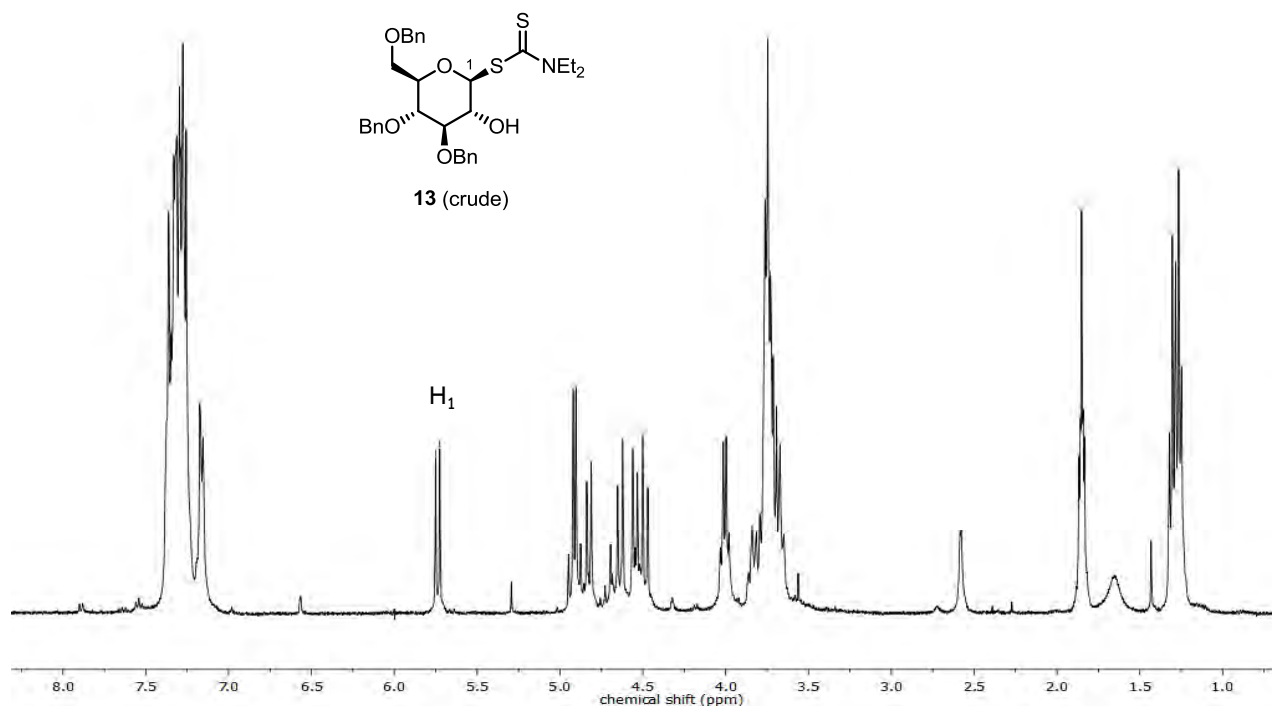


รูปที่ 3.49 แผนภาพการทำปฏิกิริยา ring opening ของการทดลองที่ 5



รูปที่ 3.50 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยา ring opening ของสาร **12** (การทดลองที่ 5)

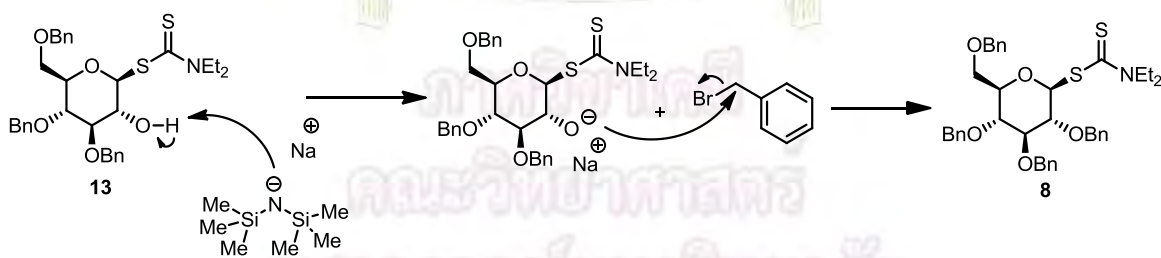
จากข้อมูล  $^1\text{H}$  NMR พบสัญญาณของโปรตอนตำแหน่ง anomeric carbon ที่ chemical shift ( $\delta$ ) 5.73 ppm (d,  $J=8$  Hz, 1H) ซึ่งเป็นการยืนยันว่าประสบความสำเร็จในการสังเคราะห์สาร **13** ดังรูปที่ 3.51



รูปที่ 3.51  $^1\text{H}$  NMR spectrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ที่สำคัญของสาร **13**

### 3.2.5 การทำปฏิกิริยา benzylation ของสาร **13**

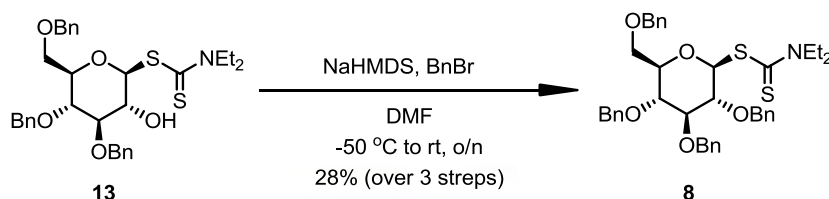
จากนั้นนำ crude ของสาร **13** มาทำปฏิกิริยา benzylation มีวัตถุประสงค์เพื่อเปลี่ยนหมู่ hydroxy เป็นหมู่ benzyloxy โดยใช้หมู่ benzyl เป็นหมู่ปกป้อง โดยนำสาร **13** ทำปฏิกิริยากับ benzyl bromide ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethyl formamide และมี sodium hexamethyldisilazane (NaHMDS) เป็นเบส โดยมีกลไกของปฏิกิริยาดังแสดง (รูปที่ 3.52)



รูปที่ 3.52 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยา benzylation ของสาร **13**

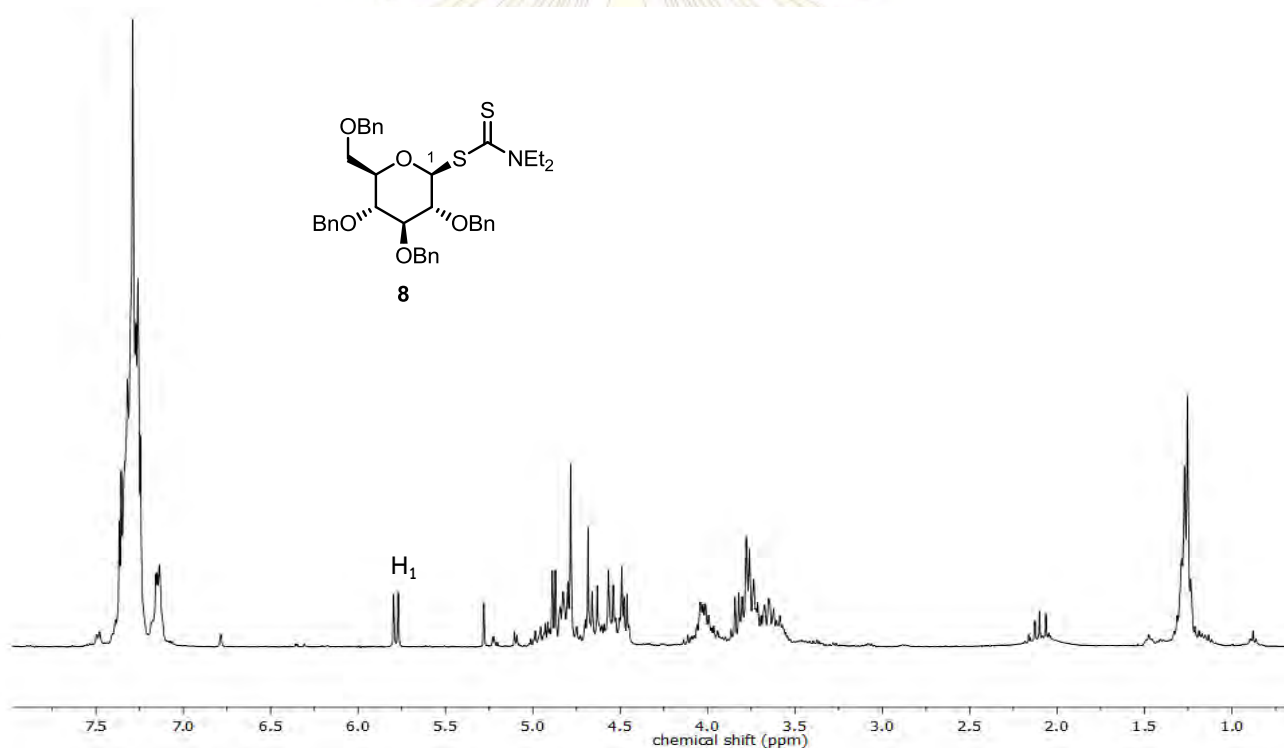
จากกลไกการเกิดปฏิกิริยาจะเห็นว่า NaHMDS ทำหน้าที่ deprotonate โปรตอนที่หมู่ hydroxyl ของสารตั้งต้นให้เป็น alkoxide ทำให้สารตั้งต้นมีความเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่ดีขึ้น จากนั้นจึงทำปฏิกิริยากับ benzyl bromide เมื่อติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC พบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ จึงหยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลาย  $\text{NH}_4\text{Cl}$  จากนั้นสกัดด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ diethyl ether แล้วจึงนำชั้นตัวทำละลายอินทรีย์มาสกัดซ้ำด้วยน้ำหลายครั้งเพื่อกำจัดตัวทำ

ละลาย DMF ที่มีจุดเดือดสูงออกไป ผ่านการทำบริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวหนืดสีเหลืองปริมาณ 28% yield จากปฏิกิริยา 3 ขั้นตอน ดังรูปที่ 3.53



รูปที่ 3.53 แผนภาพการทำปฏิกิริยา benzylation ของสาร 13

เมื่อยืนยันโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy (รูปที่ 3.54) พบสัญญาณของโปรตอนตำแหน่ง anomeric carbon ที่ chemical shift ( $\delta$ ) 5.77 ppm (d,  $J=12$  Hz, 1H) ซึ่งเป็นการยืนยันว่าประสบความสำเร็จในการสังเคราะห์ glycosyl DTC 8

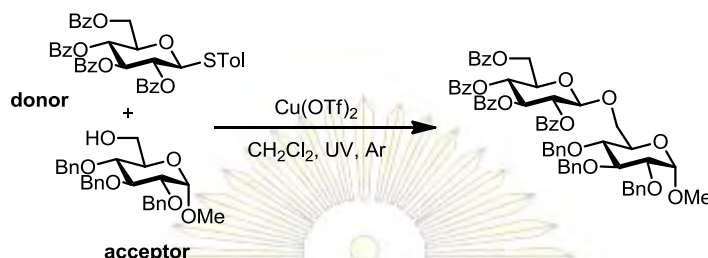


รูปที่ 3.54  $^1\text{H}$  NMR spectrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ที่สำคัญของสาร 8

### 3.3 การพัฒนาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี

เมื่อสังเคราะห์ glycosyl DTC ที่จะใช้เป็นสารตั้งต้นในการทำปฏิกิริยาสำเร็จแล้ว เป้าหมายต่อมาในงานวิจัยนี้คือการพัฒนาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันของ glycosyl DTC โดยใช้แสงยูวีเป็นตัวกระตุ้นซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าไม่เคยมีรายงานวิจัยมาก่อน โดยผู้วิจัยจะพัฒนาจากงานวิจัยในปี 2015 ของ Mao, R. Z. และ

คณะ ที่ใช้ thiogalactoside เป็นสารตั้งต้นในการทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน โดย thiogalactoside จะทำปฏิกิริยากับ  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  ที่ทำหน้าที่เป็น single-electron oxidant และ glycosyl acceptor ในตัวทำละลายอินทรีย์ dichloromethane ภายใต้การเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวีที่มีความยาวคลื่น 256 nm เป็นเวลา 22 ชั่วโมง พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ปริมาณสูงถึง 67-90% yield (รูปที่ 3.55)

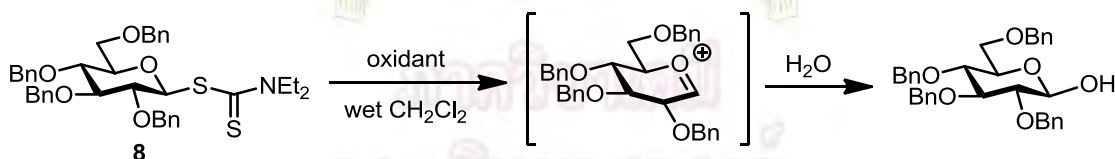


รูปที่ 3.55 แผนผังการเกิดปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันจากงานวิจัยของ Mao, R. Z. และคณะ

### 3.3.1 การศึกษา single-electron oxidant ที่เหมาะสมในการทำปฏิกิริยา UV-Induced Glycosylation

จากงานวิจัยของ Mao R. Z. และคณะ จะต้องใช้ single-electron oxidant ในการทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน โดยเลือกใช้ metal salt ได้แก่  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  เป็น single-electron oxidant ซึ่งผู้วิจัยได้เลือกศึกษา single-electron oxidant 4 ชนิด ในตัวทำละลายที่มีความชื้น ได้แก่  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$  และ  $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Co} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  โดย single-electron oxidant ที่เหมาะสมนั้นจะต้องไม่ทำหน้าที่เป็น Lewis acid คือไม่เร่งให้เกิดปฏิกิริยา hydrolysis แต่จะเหนี่ยวนำให้เกิดปฏิกิริยา hydrolysis ในสภาวะที่มีแสงยูวีได้

ตารางที่ 3.5 แสดงการศึกษา single-electron oxidant ที่เหมาะสมในการทำปฏิกิริยา

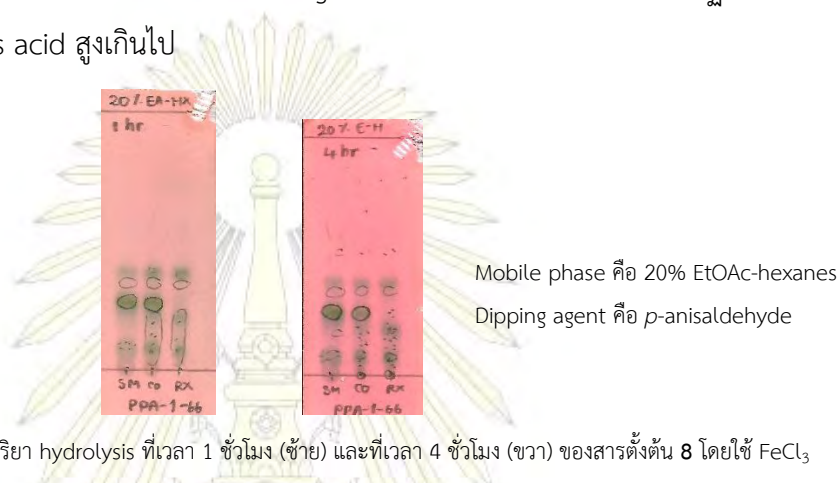


| การทดลองที่ | Single-electron oxidant  | เวลาที่ใช้ทำปฏิกิริยา (ชั่วโมง) | ผลการทดลอง       |
|-------------|--|---------------------------------|------------------|
| 1           | $\text{FeCl}_3$  | 4                               | hydrolysis*      |
| 2           | $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$                      | 4                               | hydrolysis*      |
| 3           | $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$                      | 4                               | ไม่เกิดปฏิกิริยา |
| 4           | $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Co} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ | 4                               | ไม่เกิดปฏิกิริยา |

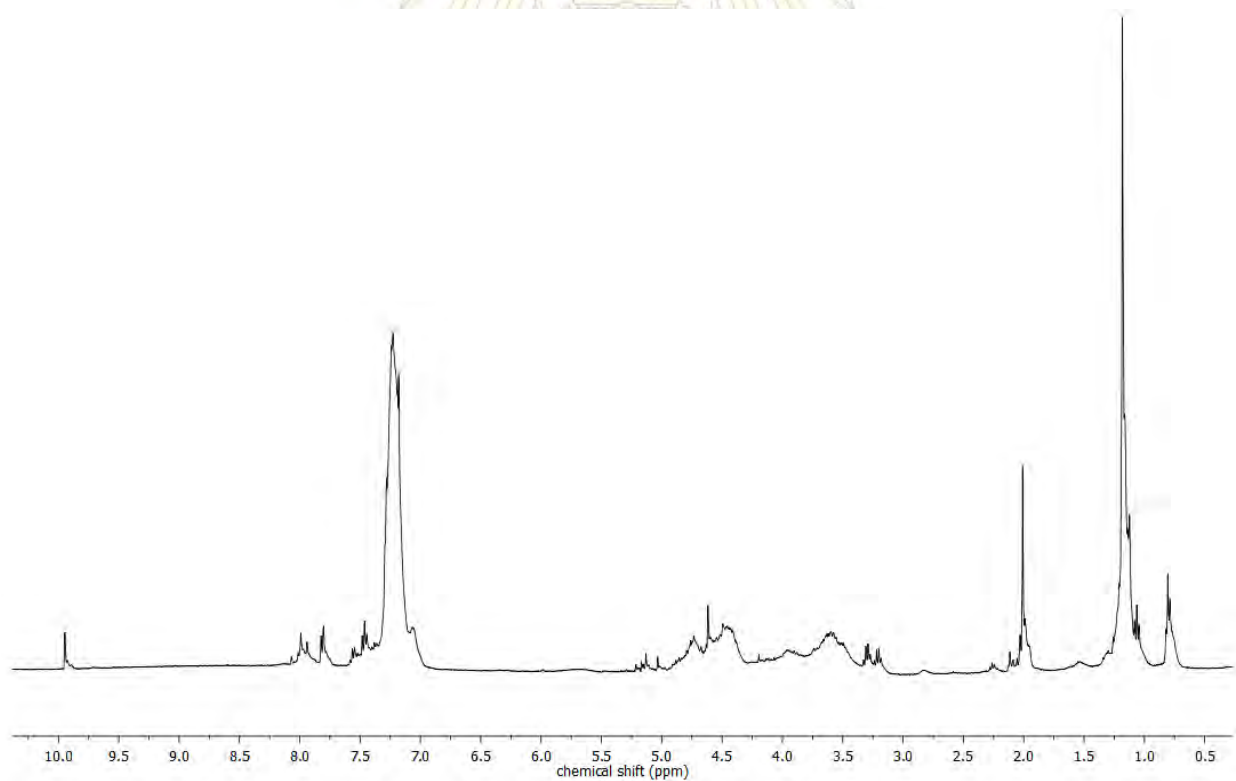
หมายเหตุ : (\*) คือ ยืนยันด้วยการพิสูจน์เอกลักษณ์จากเทคนิค  $^1\text{H NMR}$



จากการทดลองพบว่าเมื่อใช้  $\text{FeCl}_3$  เป็น single-electron oxidant (ตารางที่ 3.5 การทดลองที่ 1) โดยทำปฏิกิริยากับสาร **8** ในตัวทำละลายอินทรีย์  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  เมื่อติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC (รูปที่ 3.56) พบว่าที่ 1 ชั่วโมง  $\text{FeCl}_3$  จะทำปฏิกิริยากับสารตั้งต้นทำให้เกิดการ hydrolysis และเมื่อเวลาผ่านไป 4 ชั่วโมง จึงหยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลายอิ่มตัว  $\text{NaHCO}_3$  แล้วสกัดด้วยตัวทำละลาย EtOAc ได้สารเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง และเมื่อยืนยันโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy (รูปที่ 3.57) สามารถยืนยันได้ว่าเกิด hydrolysis ของสาร **8** จริง ดังนั้น  $\text{FeCl}_3$  จึงไม่เหมาะสมในการใช้เป็น single-electron oxidant ในการทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน เนื่องจากมีสมบัติเป็น Lewis acid สูงเกินไป

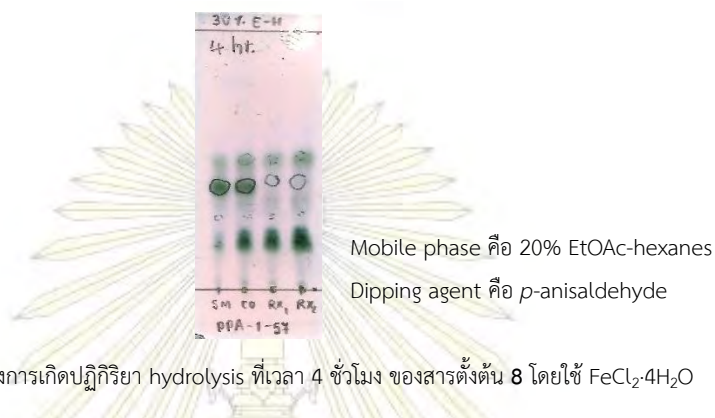


รูปที่ 3.56 TLC แสดงการเกิดปฏิกิริยา hydrolysis ที่เวลา 1 ชั่วโมง (ซ้าย) และที่เวลา 4 ชั่วโมง (ขวา) ของสารตั้งต้น **8** โดยใช้  $\text{FeCl}_3$

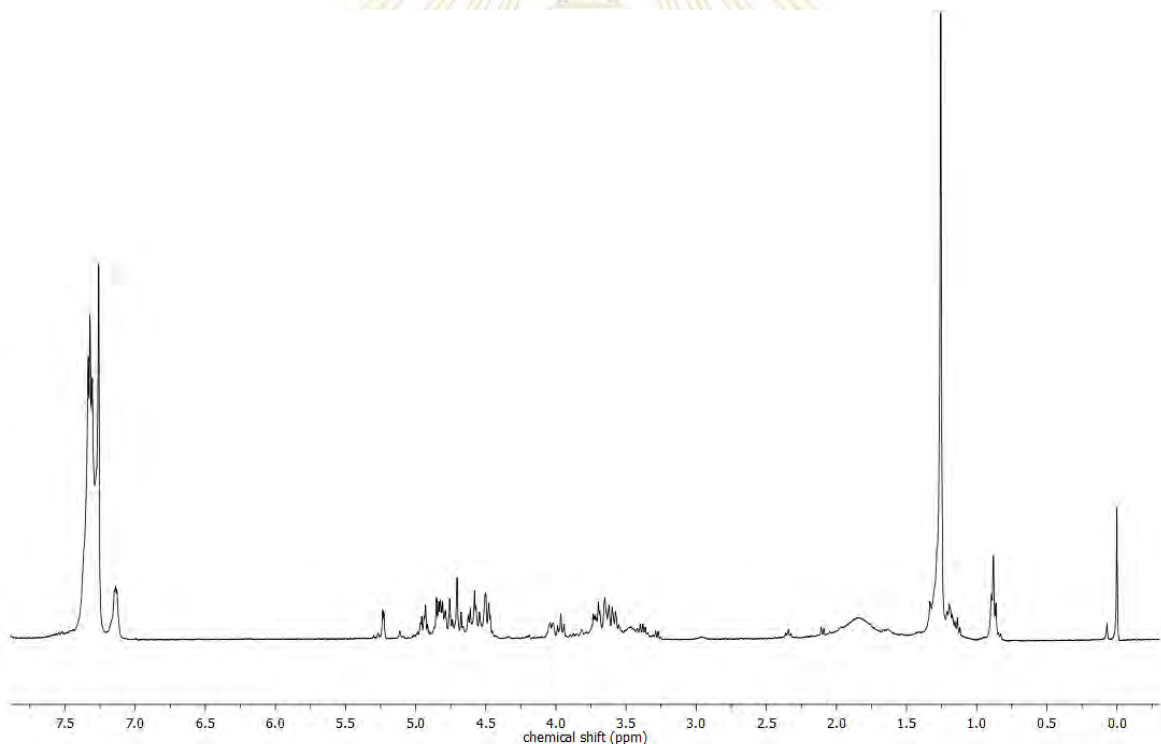


รูปที่ 3.57  $^1\text{H}$  NMR spectrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ของการทดลองที่ 1

single-electron oxidant ถัดมาที่ผู้วิจัยใช้คือ  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (ตารางที่ 3.5 การทดลองที่ 2) โดยตั้งปฏิกิริยาทิ้งไว้ 4 ชั่วโมง แล้วติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC (รูปที่ 3.58) พบว่า  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  จะทำปฏิกิริยากับสารตั้งต้นเช่นเดียวกับ  $\text{FeCl}_3$  โดย  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  จะเกิดการ hydrolyzed สารตั้งต้นมากกว่า  $\text{FeCl}_3$  และเมื่อพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy (รูปที่ 3.59) สามารถยืนยันได้ว่าเกิด hydrolysis ของสาร 8 จริง ดังนั้น  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  จึงไม่เหมาะใช้เป็น single-electron oxidant ในการทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันเช่นกัน



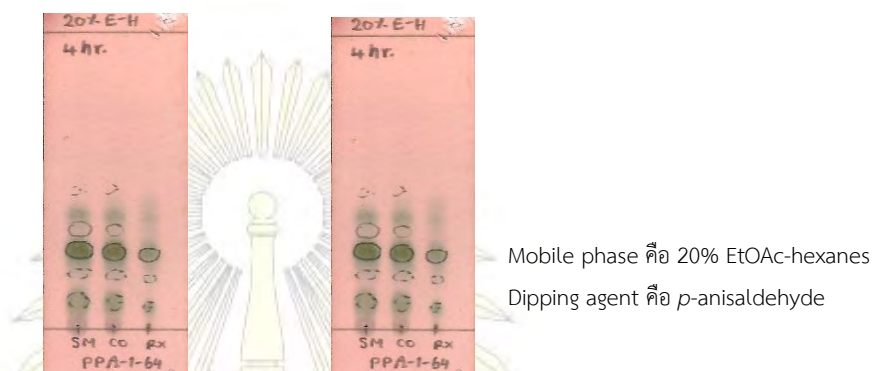
รูปที่ 3.58 TLC แสดงการเกิดปฏิกิริยา hydrolysis ที่เวลา 4 ชั่วโมง ของสารตั้งต้น 8 โดยใช้  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$



รูปที่ 3.59  $^1\text{H}$  NMR spectrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ของการทดลองที่ 2

เนื่องจากทั้ง  $\text{FeCl}_3$  และ  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  ไม่เหมาะในการใช้เป็น single-electron oxidant เนื่องจากมีคุณสมบัติเป็น Lewis acid ที่ดี สามารถกระตุ้น glycosyl DTC ได้ด้วยตัวเอง ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้เปลี่ยน single-electron oxidant เป็น ceric (IV) ammonium nitrate (CAN) หรือ  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$  ซึ่งเป็น single-electron

oxidant ที่ใช้อย่างกว้างขวาง เนื่องจาก CAN เป็น oxidizing agent ที่ดี (ตารางที่ 3.5 การทดลองที่ 3) และใช้ cobalt (II) acetate tetrahydrate หรือ  $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Co}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (ตารางที่ 3.5 การทดลองที่ 4) ในการทำปฏิกิริยา โดยการติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC พบว่าเมื่อตั้งปฏิกิริยาเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ทั้ง CAN และ cobalt (II) acetate tetrahydrate ไม่ทำปฏิกิริยากับสารตั้งต้น ดังนั้น CAN และ  $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Co}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  จึงเหมาะสมในการศึกษาขั้นต่อไปเพื่อใช้เป็น single-electron oxidant ในการทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน

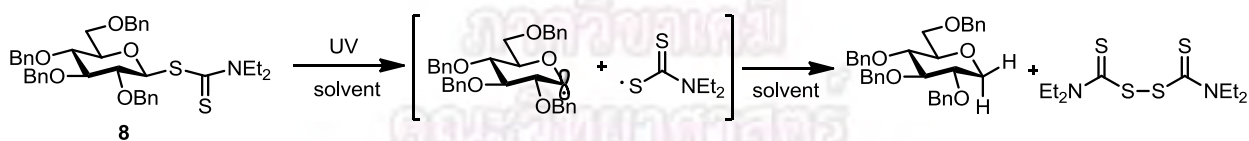


รูปที่ 3.60 TLC แสดงการใช้  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$  (ซ้าย) และใช้  $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Co}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (ขวา) ในการทำปฏิกิริยา

### 3.3.2 การศึกษาความสามารถในการสลายพันธะ C-S แบบ homolytic cleavage ของ glycosyl DTC (8) โดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี

โดยผู้วิจัยจะศึกษาผลของตัวทำละลาย 2 ชนิด คือ ตัวทำละลายชนิด polar aprotic ได้แก่ dichloromethane และตัวทำละลายชนิด protic ได้แก่ isopropanol ในการทำปฏิกิริยา

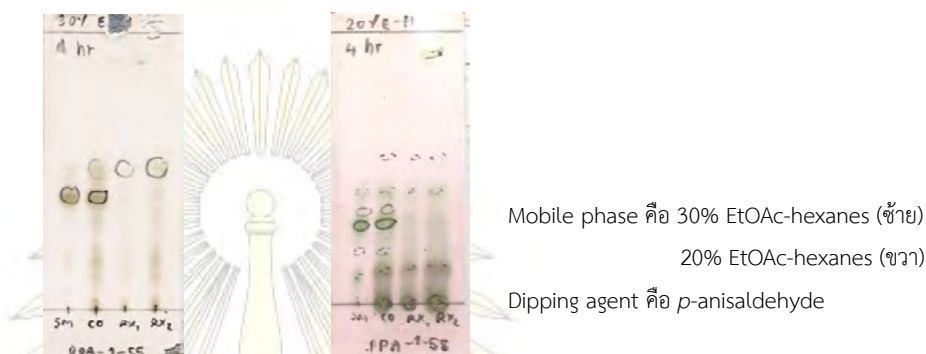
ตารางที่ 3.6 แสดงการศึกษาความสามารถในการสลายพันธะแบบ homolytic cleavage โดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี



| การทดลองที่ | ตัวทำละลาย               | เวลาที่ใช้ทำปฏิกิริยา (ชั่วโมง) | ผลการทดลอง               |
|-------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| 1           | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ | 4                               | เกิด homolytic cleavage* |
| 2           | isopropanol              | 4                               | เกิด homolytic cleavage* |

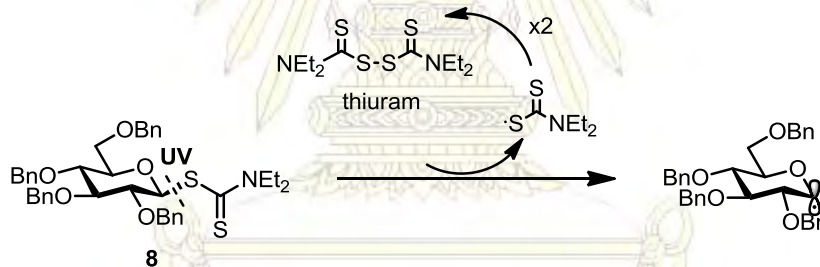
หมายเหตุ : (\*) ยืนยันการสลายตัวของสารตั้งต้น 8 ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy

จากการทดลองศึกษาอิทธิพลของตัวทำละลายทั้ง 2 ชนิด พบว่าการใช้ตัวทำละลาย polar aprotic คือ dichloromethane (ตารางที่ 3.6 การทดลองที่ 1) หรือตัวทำละลาย protic คือ isopropanol (ตารางที่ 3.6 การทดลองที่ 2) เมื่อติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC (รูปที่ 3.61) พบว่าใช้เวลา 4 ชั่วโมงในการทำปฏิกิริยาสมบูรณ์ทั้ง 2 การทดลอง จึงหยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลาย  $\text{NaHCO}_3$  แล้วสกัดด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ EtOAc ได้สารเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง



รูปที่ 3.61 TLC แสดงการสลายพันธะโดยใช้  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  เป็นตัวทำละลาย (ซ้าย) และใช้ *i*-PrOH เป็นตัวทำละลาย (ขวา)

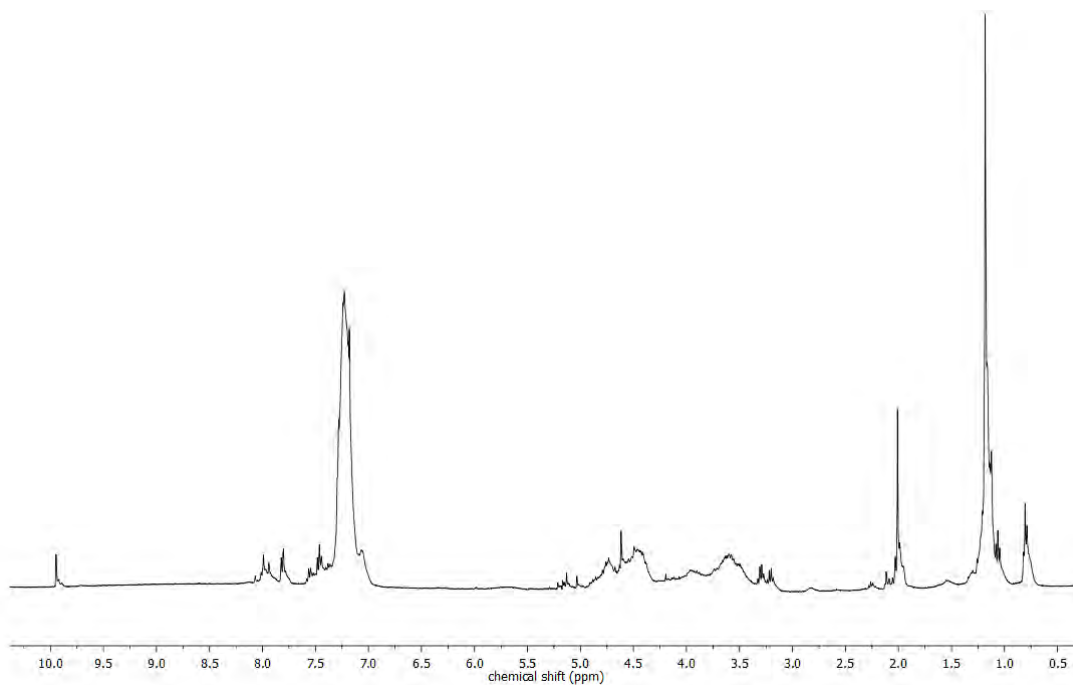
ผู้วิจัยคาดว่ามีการเกิดปฏิกิริยาดังแสดง (รูปที่ 3.62)



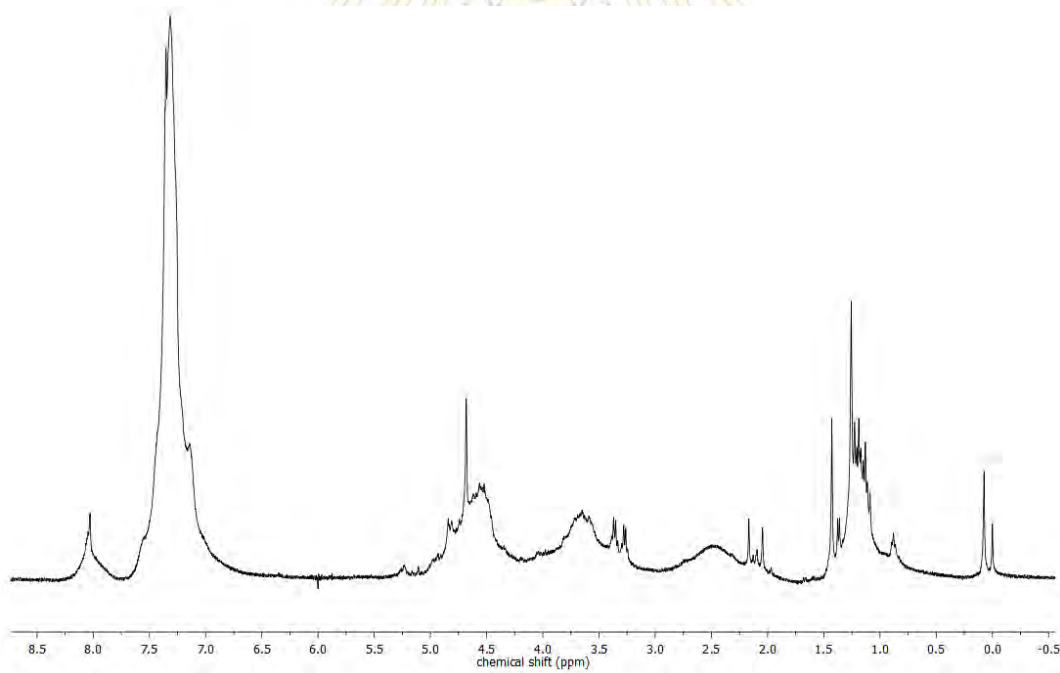
รูปที่ 3.62 แสดงกลไกการเกิด homolytic cleavage ของสาร 8

จากกลไกของปฏิกิริยาพบว่า เมื่อเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวีให้กับ glycosyl DTC เป็นเวลา 4 ชั่วโมงจะเกิดการสลายพันธะ C-S แบบ homolytic cleavage ได้เป็น glycosyl radical และ dithiocarbamoyl radical และสามารถยืนยันการเกิด homolytic cleavage โดยยืนยันการสลายตัวของสารตั้งต้นด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy (รูปที่ 3.63 และ 3.64) และสังเกตเห็นการเกิด dithiocarbamate disulfide (thiuram) ซึ่งเรืองแสง UV บน TLC





รูปที่ 3.63  $^1\text{H}$  NMR spectrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ของการทดลองที่ 1 ใช้  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  เป็นตัวทำละลาย



รูปที่ 3.64  $^1\text{H}$  NMR spectrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ของการทดลองที่ 2 ใช้ *i*-PrOH เป็นตัวทำละลาย

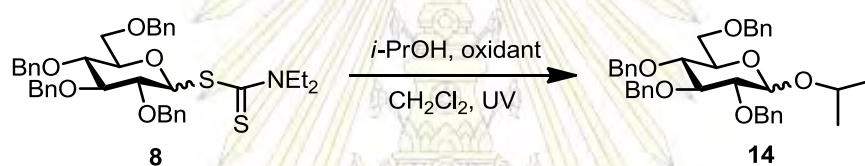
จากข้อมูล  $^1\text{H}$  NMR พบว่าสัญญาณโปรตอน H1 ของสารตั้งต้น (สาร 8) ที่ตำแหน่ง chemical shift ( $\delta$ ) 5.77 ppm หายไปทั้ง 2 การทดลอง ดังนั้นจึงยืนยันได้ว่าการสลายพันธะ C-S จริง ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือก  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  เป็นตัวทำละลายสำหรับการศึกษาต่อไป

ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัยของ Mao, R. Z. และคณะที่ต้องใช้เวลาถึง 22 ชั่วโมงในการเกิด homolytic cleavage ของสารตั้งต้น thiogalactoside แต่ในงานวิจัยนี้สามารถเกิดการสลายตัวอย่างสมบูรณ์ของ glycosyl DTC โดยใช้เวลาเพียง 4 ชั่วโมง แสดงว่า glycosyl DTC ที่ใช้เป็นสารตั้งต้นที่มีความว่องไวสูงสามารถสลายพันธะแบบ homolytic cleavage ได้โดยง่าย เหมาะที่จะพัฒนาเป็นสารตั้งต้นสำหรับปฏิกิริยา UV-Induced glycosylation

### 3.3.3 การทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี

จากการศึกษา single-electron oxidant ผู้วิจัยจึงเลือก  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$  และ  $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Co}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  ทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี ดังแสดงต่อไปนี้

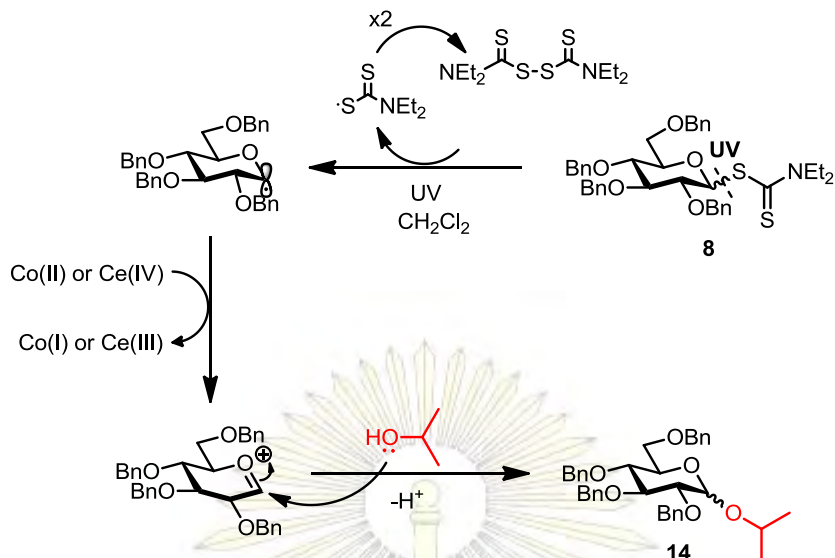
ตารางที่ 3.7 แสดงการศึกษาการพัฒนาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยใช้ single-electron oxidant



| การทดลองที่ | Single-electron oxidant                                       | เวลาที่ใช้ทำปฏิกิริยา (ชั่วโมง) | ผลการทดลอง                  |
|-------------|---|---------------------------------|-----------------------------|
| 1           | $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$                     | 1                               | 14 (ESI-MS)                 |
| 2           | $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Co}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ | 7.30                            | ไม่เกิดผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ* |

หมายเหตุ : (\*) คือ ยืนยันด้วยการพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์จากเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy และ Mass spectrometry

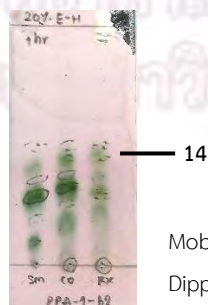
นำสารตั้งต้น 8 ทำปฏิกิริยากับ isopropanol โดยมี  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$  และ  $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Co}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  เป็น single-electron oxidant ในตัวทำละลายอินทรีย์  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  โดยผู้วิจัยคาดว่าเกิดกลไกการเกิดปฏิกิริยาดังแสดง (รูปที่ 3.65)



รูปที่ 3.65 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี

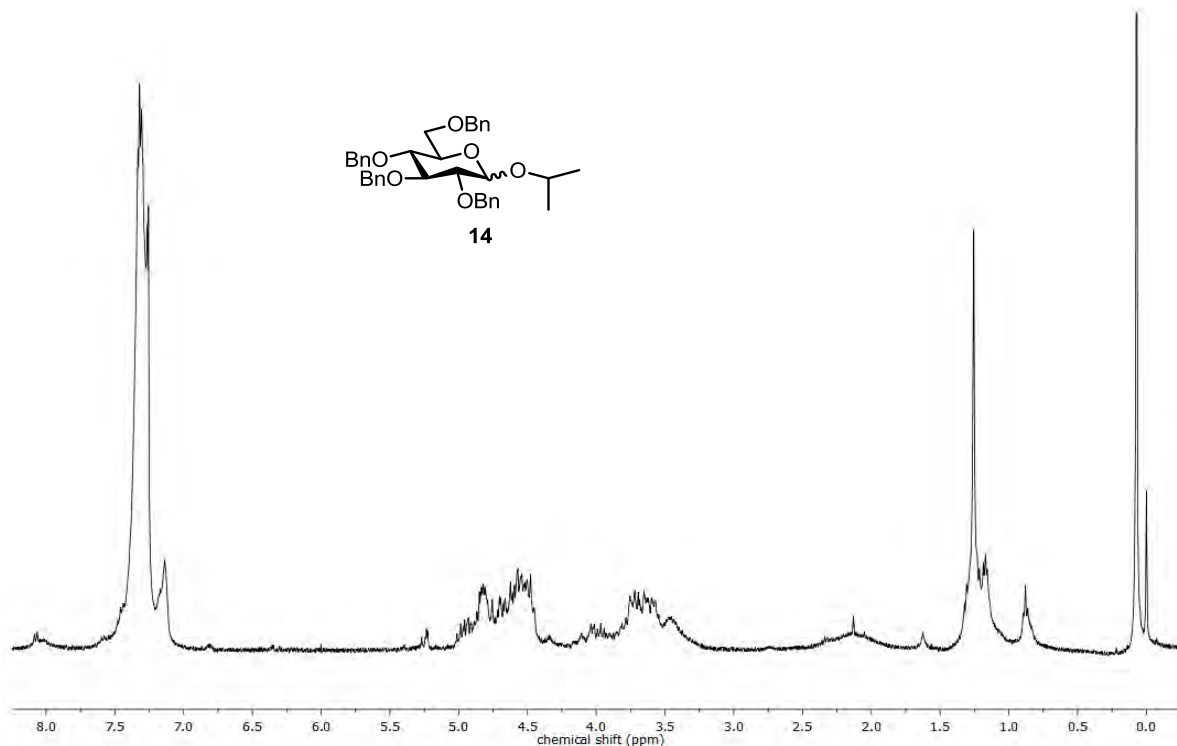
จากกลไกการเกิดปฏิกิริยาพบว่าแสงยูวีจะไปกระตุ้นให้เกิด homolytic cleavage ของพันธะ C-S ของ glycosyl DTC เกิดเป็น glycosyl radical และ DTC radical หลังจากนั้น single-electron oxidant จะทำหน้าที่ออกซิไดซ์ glycosyl radical ให้เป็น glycosyl oxocarbenium ion แล้วทำปฏิกิริยากับ isopropanol ที่ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ เกิดเป็นสาร 14

ในการทดลองที่ 1 ตารางที่ 3.7 เมื่อนำสารตั้งต้น 8 ทำปฏิกิริยากับ isopropanol โดยมี (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub> เป็นตัวออกซิไดซ์ แล้วติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC พบว่าเมื่อผ่านไป 40 นาที มีสารผลิตภัณฑ์เกิดขึ้นแต่ปฏิกิริยายังเกิดไม่สมบูรณ์ โดยการทดลองที่ 1 จะใช้เวลา 1 ชั่วโมงในการเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์ (รูปที่ 3.66) หยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลาย NaHCO<sub>3</sub> และสกัดสารด้วยตัวทำละลาย EtOAc ได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวหนืดสีเหลือง เมื่อยืนยันโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค <sup>1</sup>H NMR spectroscopy (รูปที่ 3.67) พบว่ามีแนวโน้มที่จะเป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ โดยเป็นของผสมระหว่าง α และ β anomer โดยสังเกตได้จากสัญญาณที่ 1.25 ppm ซึ่งเป็นของหมู่ CH<sub>3</sub> บน isopropyl และยืนยันด้วย Mass spectrometry ESI(+) (รูปที่ ข-2) โดยพบสัญญาณ [M+23]<sup>+</sup> = 605.48



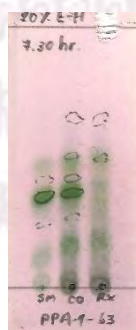
Mobile phase คือ 20% EtOAc-hexanes  
Dipping agent คือ *p*-anisaldehyde

รูปที่ 3.66 TLC แสดงการเกิดปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันของสารตั้งต้น 8 โดยใช้ (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>



รูปที่ 3.67  $^1\text{H}$  NMR spectrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ของสาร **14**

และในการทดลองที่ 2 ตารางที่ 3.7 นำสาร **8** ทำปฏิกิริยากับ isopropanol โดยมี  $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Co}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  เป็นตัวออกซิไดซ์ โดยตั้งปฏิกิริยาเป็นเวลา 40 นาที จึงติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ TLC แสดงว่าสารยังไม่เกิดปฏิกิริยา แล้วติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC อีกครั้ง (รูปที่ 3.68) เมื่อทำปฏิกิริยาเป็นเวลา 7.30 ชั่วโมงพบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ จึงหยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลาย  $\text{NaHCO}_3$  และสกัดสารด้วยตัวทำละลาย EtOAc ได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวหนืดสีเหลือง และเมื่อยืนยันโครงสร้างของสารด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy (รูปที่ 3.69) และเทคนิค Mass spectrometry พบว่าไม่พบสารผลิตภัณฑ์ตามที่ต้องการ

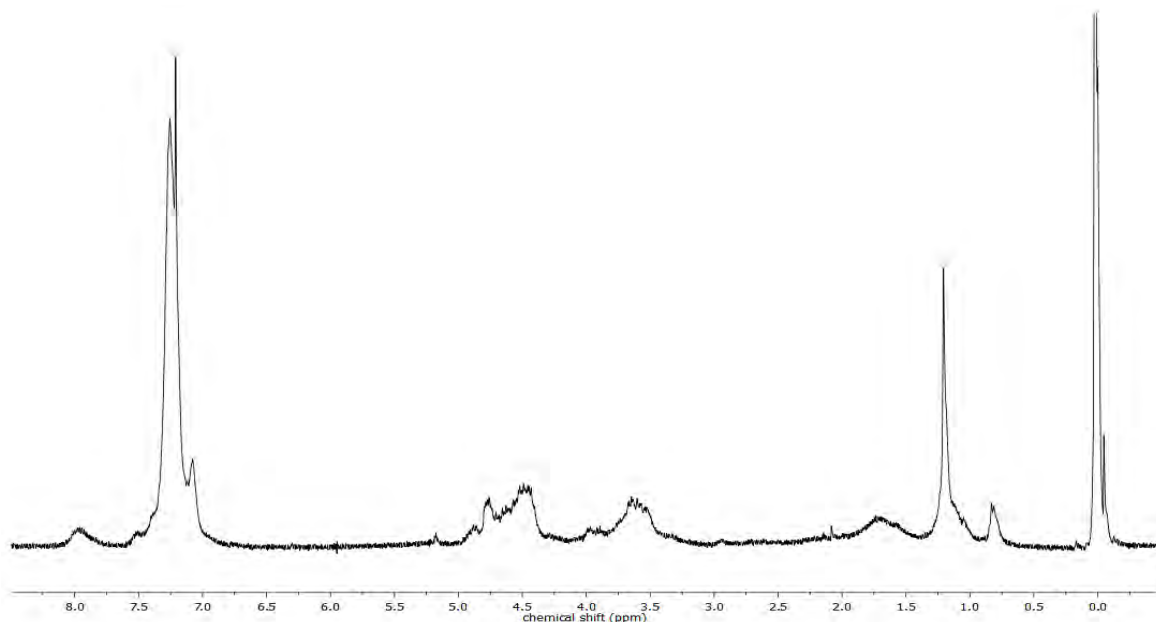


Mobile phase คือ 20% EtOAc-hexanes

Dipping agent คือ *p*-anisaldehyde

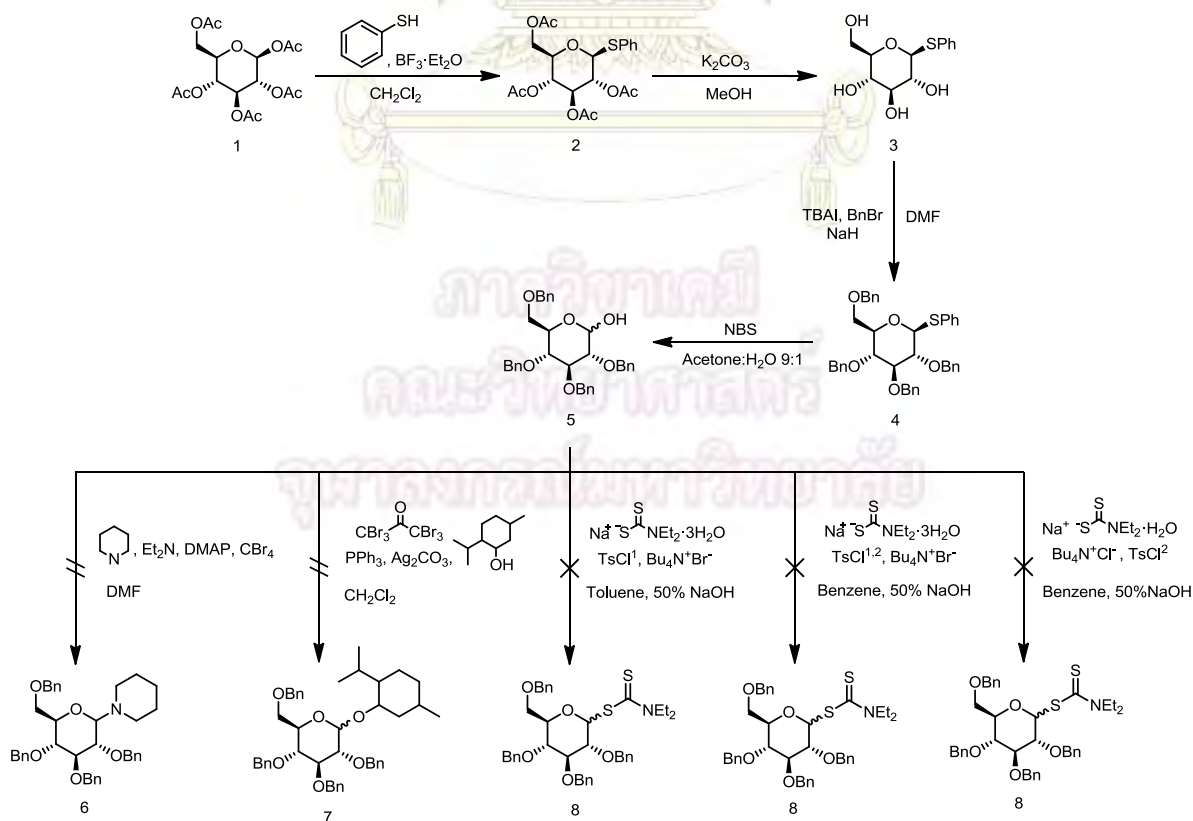
รูปที่ 3.68 TLC แสดงการเกิดปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันของสารตั้งต้น **8** โดยใช้  $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Co}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$

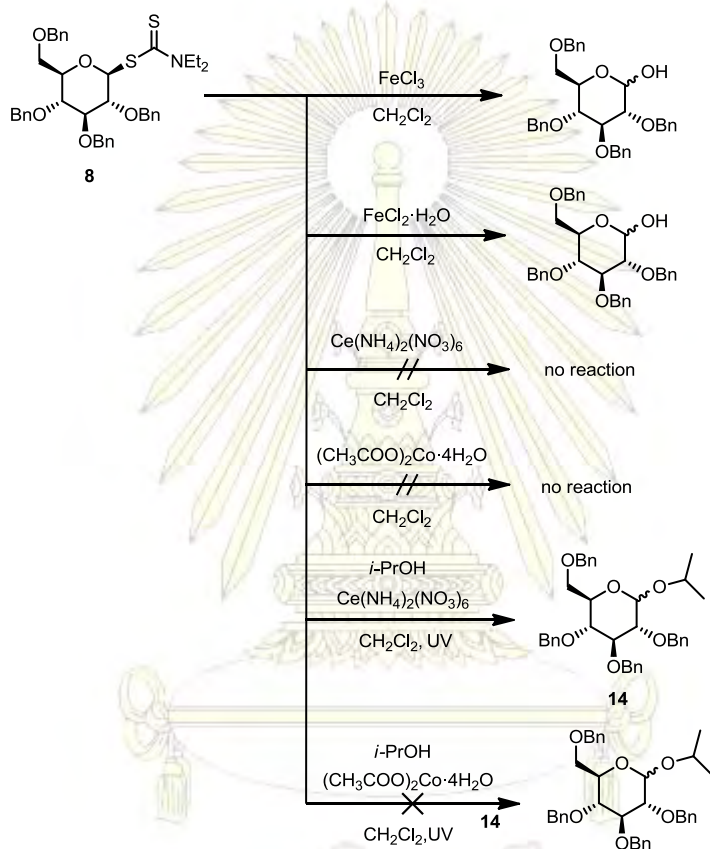
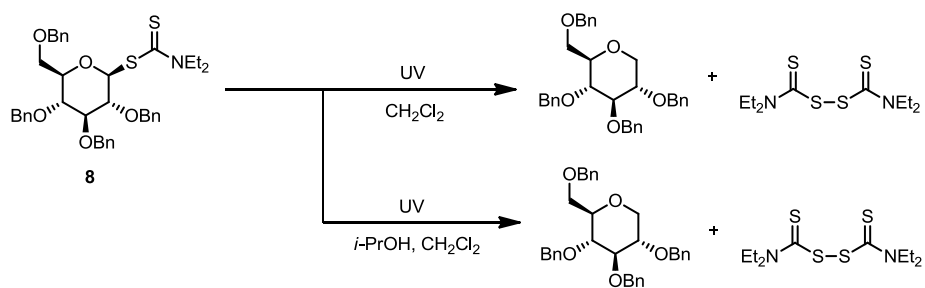




รูปที่ 3.69  $^1\text{H}$  NMR spectrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ของผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยใช้  $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Co}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$

งานวิจัยนี้สามารถพัฒนาการสังเคราะห์ glycosyl DTC แบบดั้งเดิมจากวิธีการของ Padungros, P. และคณะที่รายงานก่อนหน้านี้ได้ โดยการสังเคราะห์แบบขั้นตอนเดียว (one-pot synthesis) รวมทั้งได้พัฒนาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวี (UV-Induced glycosylation) โดยใช้  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$  เป็น single-electron oxidant ได้ และสามารถสรุปงานวิจัยได้ดังรูปที่ 3.70





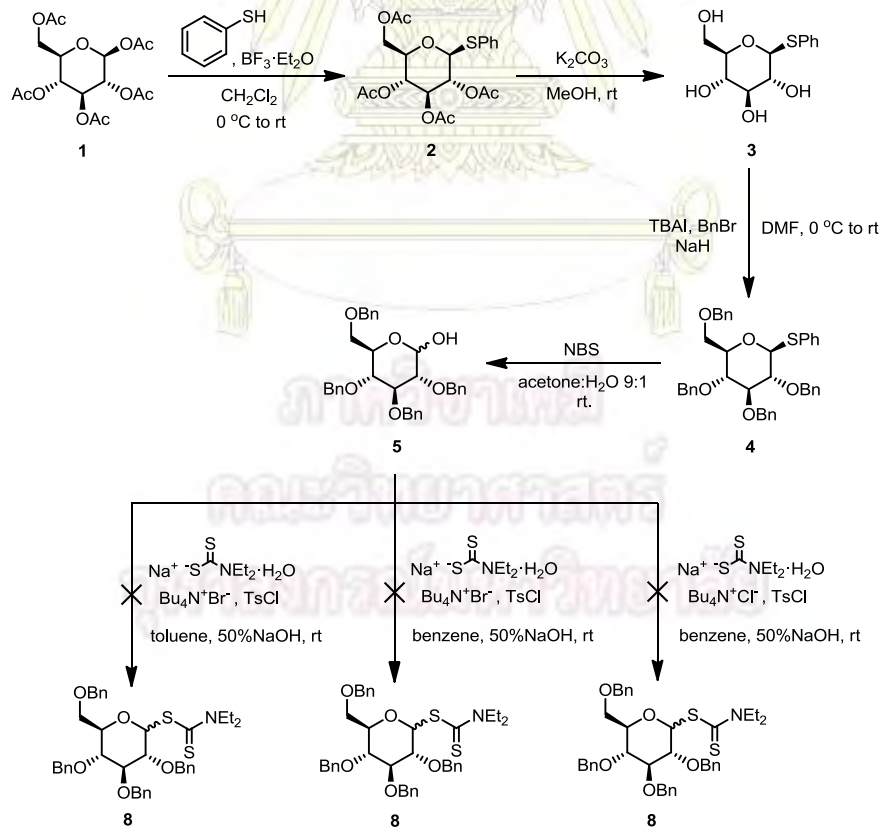
รูปที่ 3.70 แผนผังสรุปงานวิจัยนี้

และในอนาคตผู้วิจัยจะทดสอบปฏิกิริยาเพิ่มเติมกับ single-electron oxidant ชนิดอื่นๆต่อไป รวมทั้งทดสอบปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวีกับ glycosyl acceptor ชนิดต่างๆ ซึ่งนำไปสู่การสังเคราะห์พอลิเมอร์ชีวภาพต่อไปในอนาคต

## บทที่ 4

### สรุปผลการทดลอง

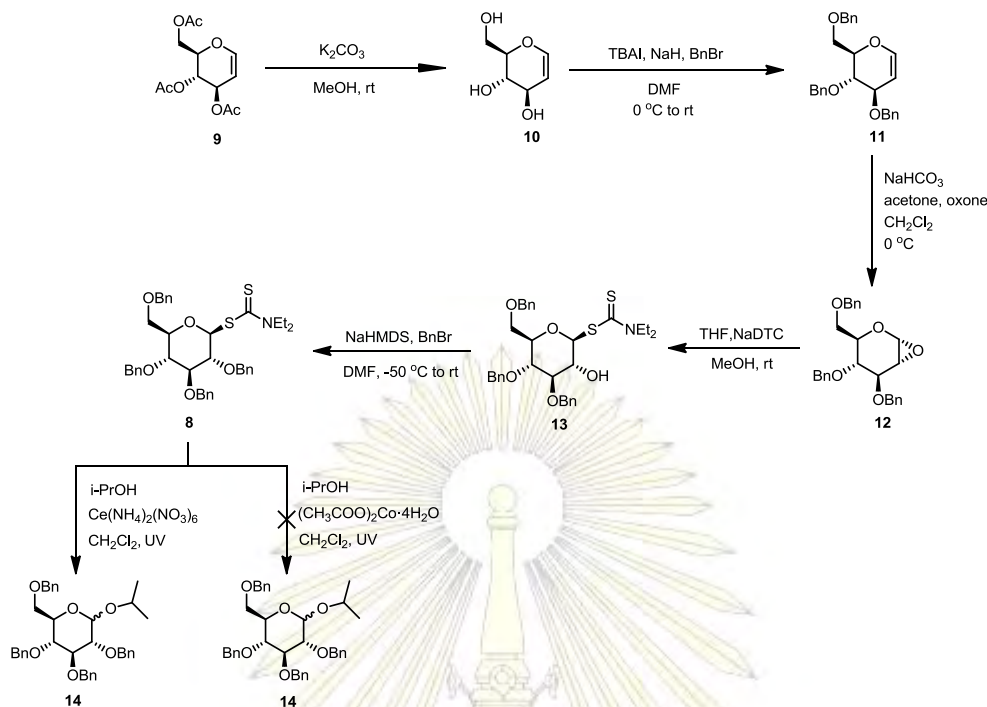
งานวิจัยนี้เป็นการปรับปรุงเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate (glycosyl DTC) เพื่อลดขั้นตอนการสังเคราะห์จากวิธีที่ Padungros, P. และคณะได้รายงานมาก่อนหน้านี้ (6) รวมทั้งปรับปรุงอุณหภูมิที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา โดยพบว่างานวิจัยได้ผลไม่เป็นไปตามเป้าหมายที่ต้องการ โดยไม่สามารถสังเคราะห์ glycosyl DTC จากสารตั้งต้น  $\beta$ -D-glucose pentaacetate ผ่านปฏิกิริยา phase transfer catalysis ได้ เมื่อนำสาร 5 ทำปฏิกิริยากับ *p*-toluenesulfonyl chloride และ sodium diethyldithiocarbamate โดยมี tetrabutylammonium bromide หรือ tetrabutylammonium chloride เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ในตัวทำละลายผสมระหว่าง toluene หรือ benzene และ 50% NaOH พบว่าเมื่อยืนยันโครงสร้างของสารด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy ปฏิกิริยาเกิดผลิตภัณฑ์ในปริมาณที่น้อยมาก (trace amount) หรือไม่เกิดผลิตภัณฑ์เลย จากผลการทดลองทั้ง 5 การทดลอง พบว่าไม่ประสบความสำเร็จในการสังเคราะห์ glycosyl DTC ด้วยปฏิกิริยา phase transfer catalysis ผู้วิจัยรู้สึกประหลาดใจเป็นอย่างมาก เนื่องจากได้ทำการทดลองเหมือนกับที่รายงานไว้โดย Szeja, W. และ Bogusiak, J. ทุกประการ โดยสรุปการสังเคราะห์ที่ได้ดังรูปที่ 4.1



รูปที่ 4.1 แผนผังการสังเคราะห์ glycosyl DTC จากสาร 1

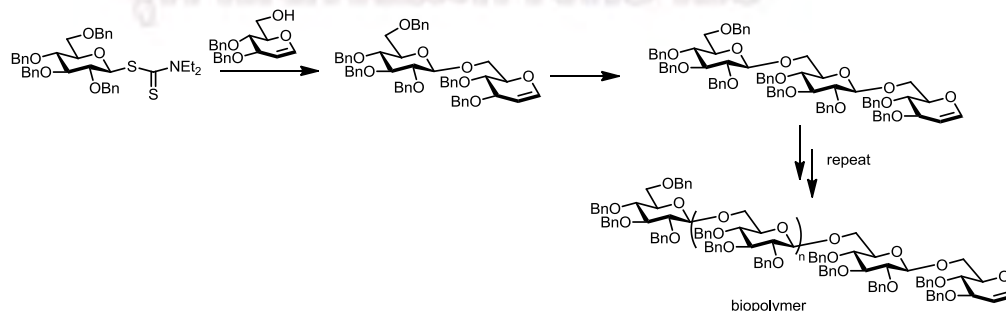
ดังนั้นผู้วิจัยจึงสังเคราะห์ glycosyl DTC ด้วยวิธีการของ Padungros, P. และคณะรายงาน โดยงานวิจัยนี้ได้พัฒนาเป็นการสังเคราะห์แบบขั้นตอนเดียว (one-pot synthesis) จากปฏิกิริยา epoxidation จากนั้นทำปฏิกิริยา ring opening เพื่อเปิดวงอีพอกไซด์ สุดท้ายทำปฏิกิริยา benzylation โดยมี sodium hexamethyldisilazane เป็นเบส เพื่อไป deprotonate หมู่ hydroxyl เกิดเป็นสารประกอบแอลคอกไซด์ เข้าทำปฏิกิริยากับ benzyl bromide ที่ถูกกระตุ้นด้วย TBAI ผ่านปฏิกิริยาแทนที่แบบ S<sub>N</sub>2 เกิดผลิตภัณฑ์ glycosyl dithiocarbamate (สาร 8) ปริมาณ 28% yield จากปฏิกิริยา 3 ขั้นตอน ยืนยันโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค <sup>1</sup>H NMR spectroscopy

เมื่อได้สาร glycosyl DTC แล้วจึงศึกษาการเกิดปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันของสารประกอบคาร์โบไฮเดรต โดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวีจากงานวิจัยของ Mao, R. Z. และคณะ (13) จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าการใช้ glycosyl DTC ในการทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวีนั้นไม่เคยมีรายงานมาก่อน ในขั้นแรกได้ศึกษาอิทธิพลของตัวทำละลาย polar aprotic และตัวทำละลาย protic ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าตัวทำละลายทั้ง 2 ชนิดให้ผลการทดลองเช่นเดียวกัน โดย glycosyl DTC สามารถเกิดการสลายพันธะแบบ homolytic cleavage ของพันธะ C-S ได้ง่ายเมื่อถูกกระตุ้นด้วยแสงยูวี โดยใช้ระยะเวลาเพียง 4 ชั่วโมงในการเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์ เปรียบเทียบกับงานวิจัยของ Mao, R. Z. และคณะที่ใช้สารตั้งต้นเป็น thioglycoside ต้องใช้เวลาถึง 22 ชั่วโมง จากรายงานวิจัยของ Mao, R. Z. และคณะพบว่า การทำปฏิกิริยาจะต้องมีตัว oxidant ปฏิกิริยาจึงจะเกิดขึ้น ผู้วิจัยจึงทำการศึกษาเพื่อหา oxidant ที่เหมาะสม โดยงานวิจัยนี้เลือก single-electron oxidant 4 ชนิด ได้แก่ FeCl<sub>3</sub>, FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub> และ (CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>Co·4H<sub>2</sub>O จากการทดลองทำปฏิกิริยากับสาร 8 ในตัวทำละลาย CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ที่มีความเข้มข้นพบว่า FeCl<sub>3</sub> และ FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O มีความเป็น Lewis acid สูง ทำให้เกิดปฏิกิริยา hydrolysis จึงไม่เหมาะในการนำมาใช้ศึกษาต่อไป ขณะที่ (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub> และ (CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>Co·4H<sub>2</sub>O ไม่ทำปฏิกิริยากับสาร 8 ดังนั้นจึงนำ (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub> และ (CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>Co·4H<sub>2</sub>O มาใช้ในการศึกษาขั้นต่อไป ท้ายที่สุดผู้วิจัยได้นำ glycosyl DTC ทำปฏิกิริยากับ isopropanol โดยมี (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub> และ (CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>Co·4H<sub>2</sub>O เป็น single-electron oxidant ในตัวทำละลาย CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ทั้ง (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub> จะทำหน้าที่ออกซิไดซ์ glycosyl radical ที่เกิดจากการสลายพันธะ homolytic cleavage ของ C-S โดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวีให้เกิดเป็น glycosyl oxocarbenium ion แล้วทำปฏิกิริยากับ isopropanol เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ 14 ยืนยันโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค <sup>1</sup>H NMR spectroscopy และ Mass spectrometry สามารถสรุปการสังเคราะห์ได้ดังรูปที่

รูปที่ 4.2 แผนผังการสังเคราะห์ สาร **14** จากสาร **9**

### แนวทางในการดำเนินงานวิจัยในอนาคต

1. การดำเนินการสังเคราะห์เบื้องต้นประสบความสำเร็จในการพัฒนาการสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamate (**8**) ตามวิธีการสังเคราะห์ในรูปที่ 4.2 แต่จากผลการทดลองพบว่าปริมาณสาร **8** ที่สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาขั้นตอนเดียว (one-pot synthesis) ยังคงได้ผลิตภัณฑ์ใน %yield ที่ต่ำ ดังนั้นในอนาคตผู้วิจัยจึงต้องศึกษาเพิ่มเติมเพื่อปรับปรุงการสังเคราะห์ปฏิกิริยาขั้นตอนเดียวเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณ %yield ที่สูงขึ้น
2. งานวิจัยนี้ได้ทดสอบความเป็น single-electron oxidant ที่เหมาะสมในการทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันของตัวออกซิไดซ์ 4 ชนิด ดังนั้นในอนาคตผู้วิจัยจะทดสอบเพิ่มเติมกับ single-electron oxidant ชนิดอื่นๆ ต่อไป
3. ทดสอบการทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวีกับ glycosyl acceptor ชนิดต่างๆ ซึ่งนำไปสู่การสังเคราะห์พอลิเมอร์ชีวภาพในอนาคต

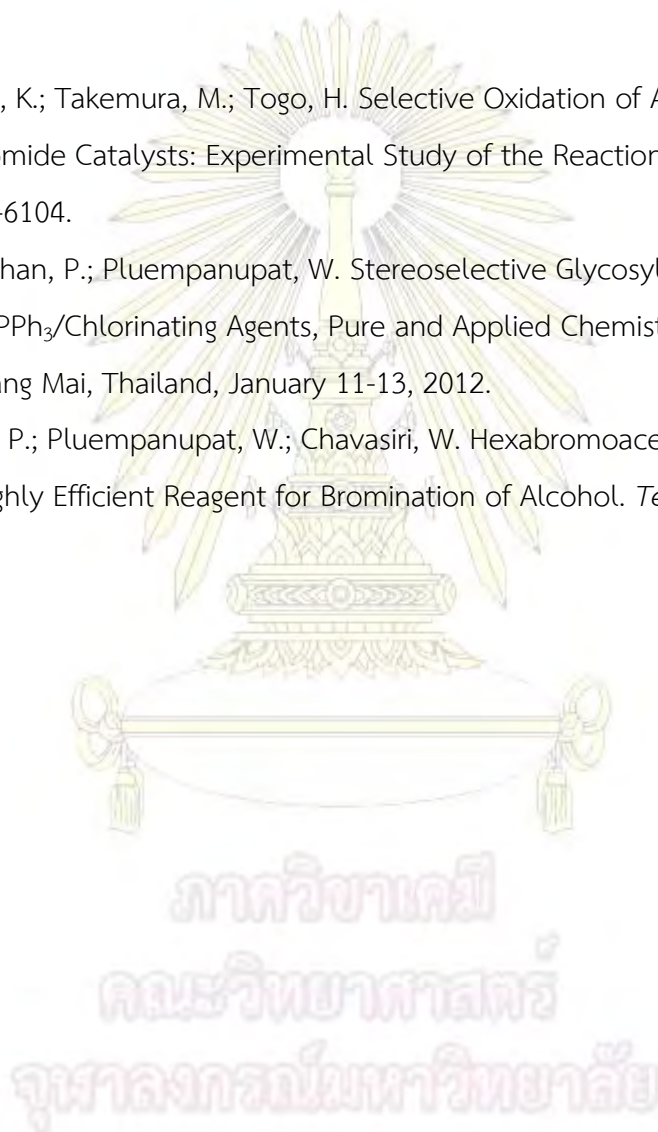




## เอกสารอ้างอิง

1. Nayak, P. L. Biodegradable Polyemers: Opportunities and Challenges. *J. Macromol. Sci. Chem.* **1999**, *39*, 481-505.
2. Demirbas, A. Biodegradable Plastics from Renewable Resources. *Energ. Source.* **2007**, *29*, 419-424.
3. Mohanty, A. K.; Misra, M.; Drzal, L. T. Sustainable Bio-Composites from Renewable Resources: Opportunities and Challenges in the Green Materials World. *Journal of Polymers and the Environment* **2002**, *10*, 19-26.
4. Guo, J.; Ye, X. Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry: Influence on Stereoselectivity of Glycosylations. *Molecules* **2010**, *15*, 7235-7265.
5. Padungros, P.; Alberch, L.; Wei, A. Glycal Assembly by the in Situ Generation of Glycosyl Dithiocarbamate. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3380-3383.
6. Padungros, P.; Alberch, L.; Wei, A. Glycosyl Dithiocarbamates:  $\beta$ -Selective Couplings without Auxiliary Groups. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2611-2624.
7. Garg, H. G.; Cowman, M. K.; Hales, C. A. *Carbohydrate Chemistry, Biology and Medical Applications*; Elsevier Ltd: China, 2008.
8. Haider, A. F.; Williams, Ch. K. Synthesis of Highly Functionalized Oligo- and Copolyesters from a Carbohydrate Lactone. *J. Polym. Sci.* **2008**, *46*, 2891-2896.
9. Gandini, A. Polymers from Renewable Resources: A Challenge for the Future of Macromolecular Materials. *Macromolecules* **2008**, *41*, 9491-9504.
10. Halpern, J. M.; Urbanski, R.; Weinstock, A. K.; Iwig, D. F.; Mathers, R. T.; von Recum, H. A. A Biodegradable Thermoset Polymer Made by Esterification of Citric Acid and Glycerol. *J. Biomed. Mater. Res.* **2014**, *102A*, 1467-1477.
11. Wever, W.; Cinelli, M. A.; Browsers A. Visible Light Mediated Activation and O-Glycosylation of Thioglycosides. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 30-33.
12. Nakanishi, M.; Takahashi, D.; Toshima, K. Light-induced O-glycosylation of unprotected deoxythioglycosyl donors. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5079-5058.
13. Mao, R. Z.; Guo, F.; Xiong, D. C.; Li, Q.; Duan, J.; Ye, X. S. Photoinduced C-S Bond Cleavage of Thioglycosides and Glycosylation. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5606-5609.

14. Mossotti, M.; Panza L. Dehydrative Glycosylation with the Hendrickson Reagent. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9122-9126.
15. McCallum, T.; Barriault, L. Light-Enable Synthesis of Anhydrides and Amides. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2874-2878.
16. Szeja, W.; Bogusiak, J. Synthesis of S-Glycosyl N,N-Diethyldithiocarbamates from Protected, Reducing Monosaccharides Under Phase-Transfer Conditions. *Synthesis.* **1988**, *3*, 224-225.
17. Moriyama, K.; Takemura, M.; Togo, H. Selective Oxidation of Alcohols with Alkali Metal Bromides as Bromide Catalysts: Experimental Study of the Reaction Mechanism. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6094-6104.
18. Chitchirachan, P.; Pluempanupat, W. Stereoselective Glycosylation for the Synthesis of  $\alpha$ -Glycosides using  $PPh_3$ /Chlorinating Agents, Pure and Applied Chemistry International Conference 2012, Chiang Mai, Thailand, January 11-13, 2012.
19. Tongkate, P.; Pluempanupat, W.; Chavasiri, W. Hexabromoacetone and Ethyl Tribromoacetate: a Highly Efficient Reagent for Bromination of Alcohol. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1146-1148.





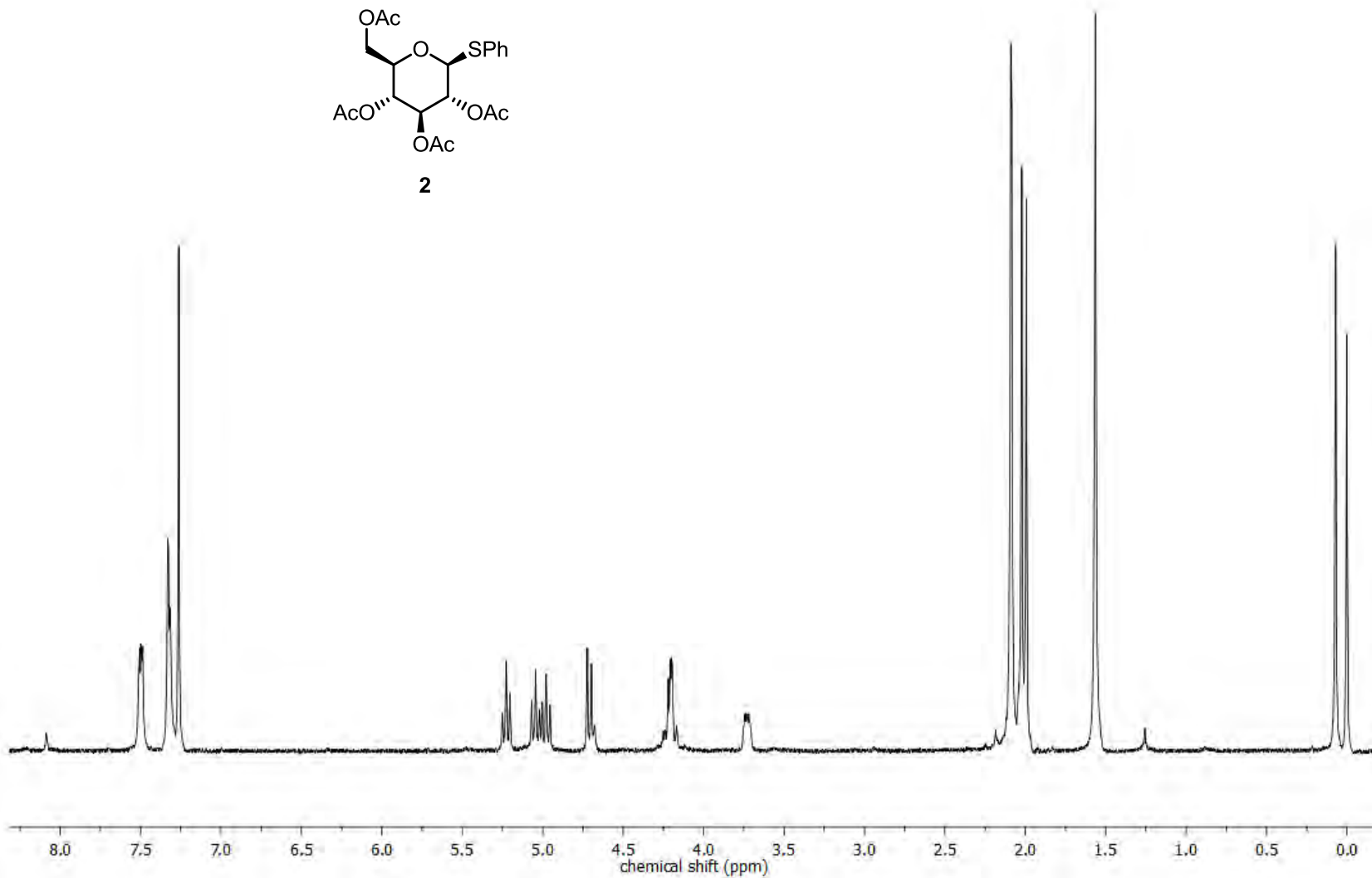
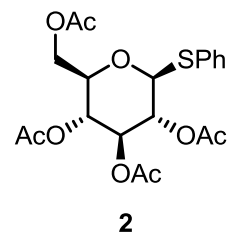
# ภาคผนวก

ภาควิชาเคมี  
คณะวิทยาศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



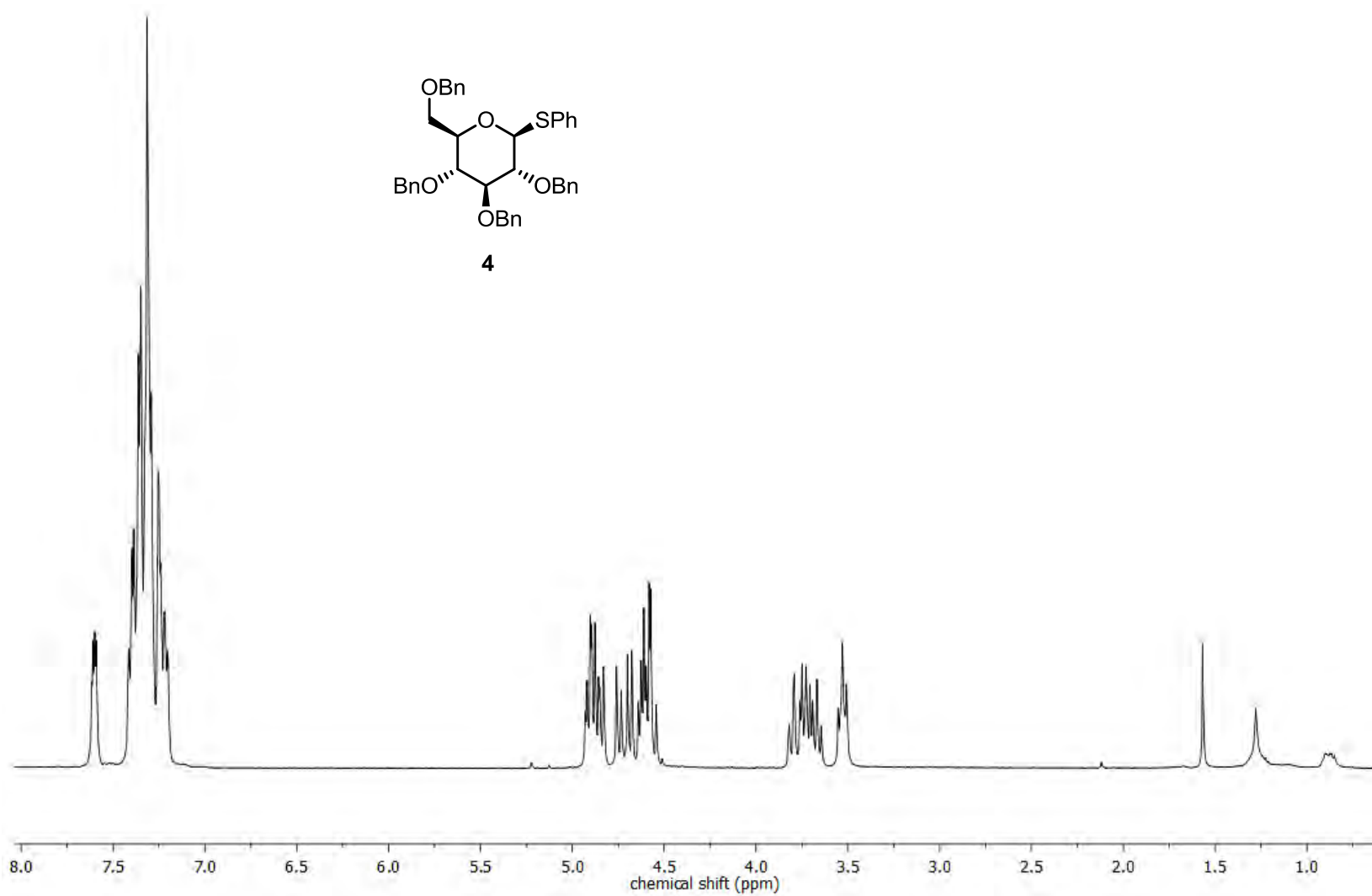
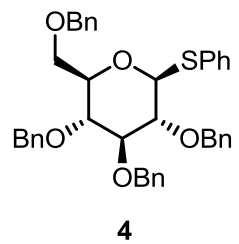
# ภาคผนวก ก

ภาควิชาเคมี  
คณะวิทยาศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

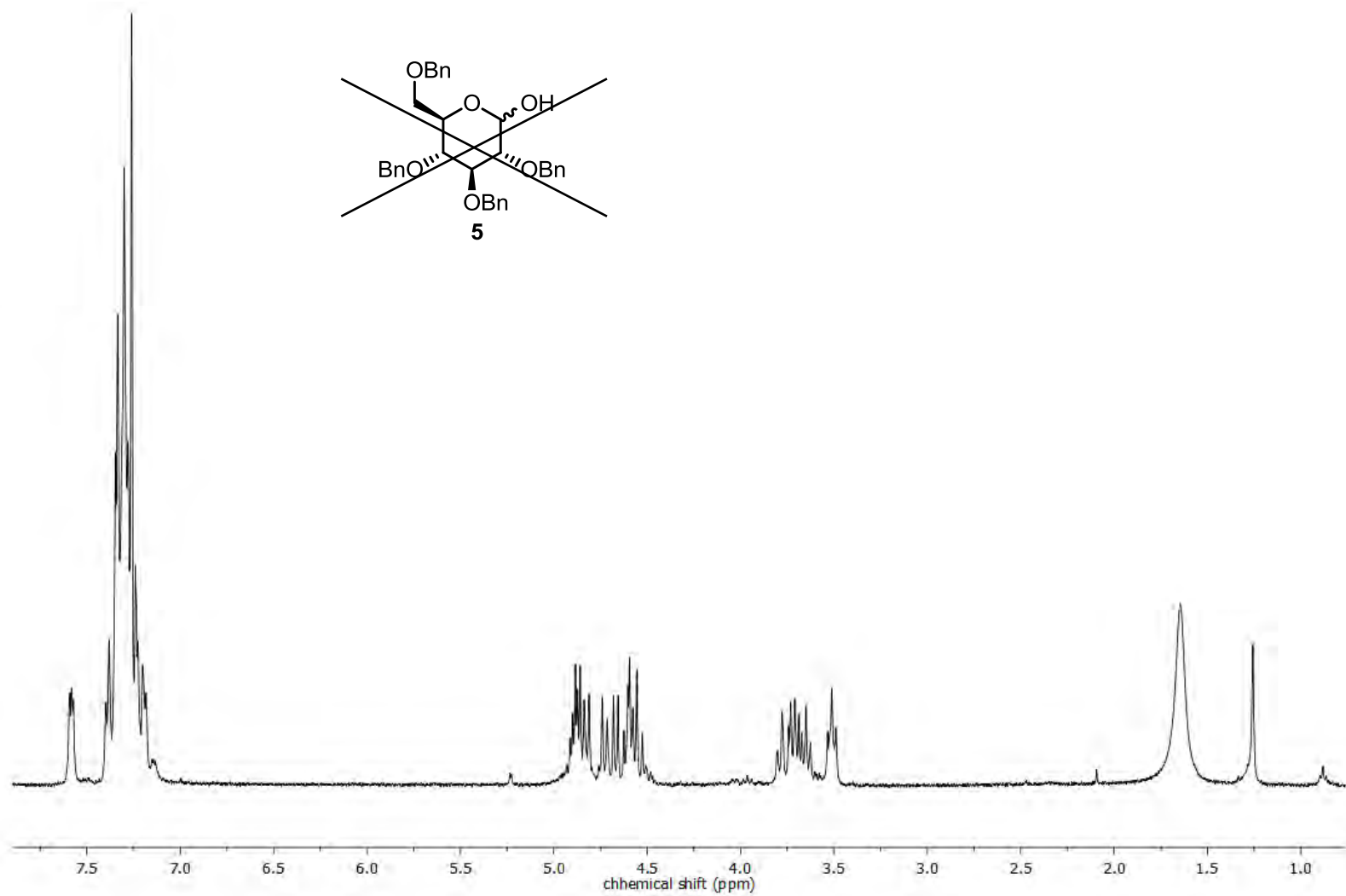


รูปที่ ๓-1 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ของ thiophenyl glucopyranoside tetraacetate (สาร 2)

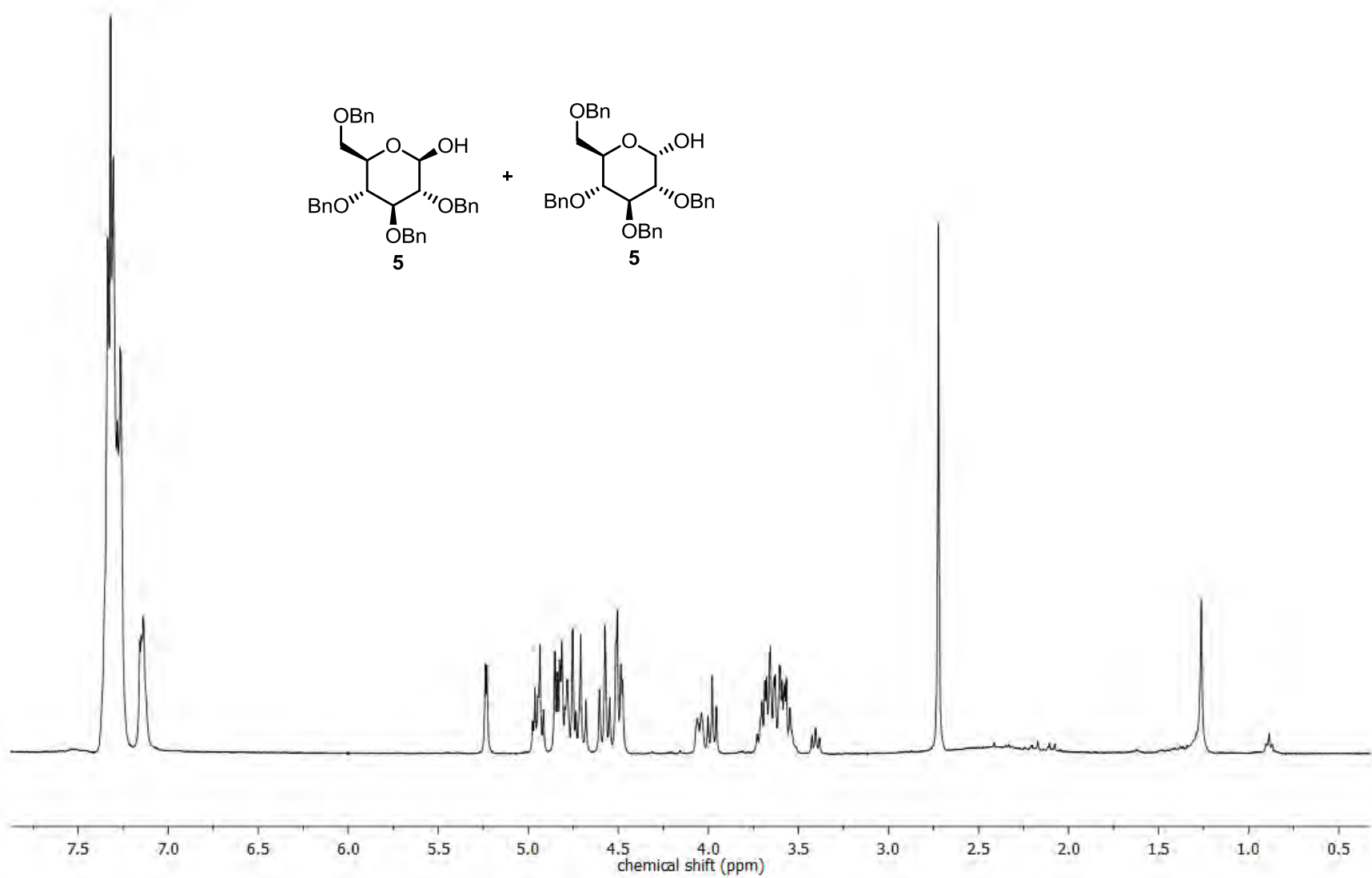




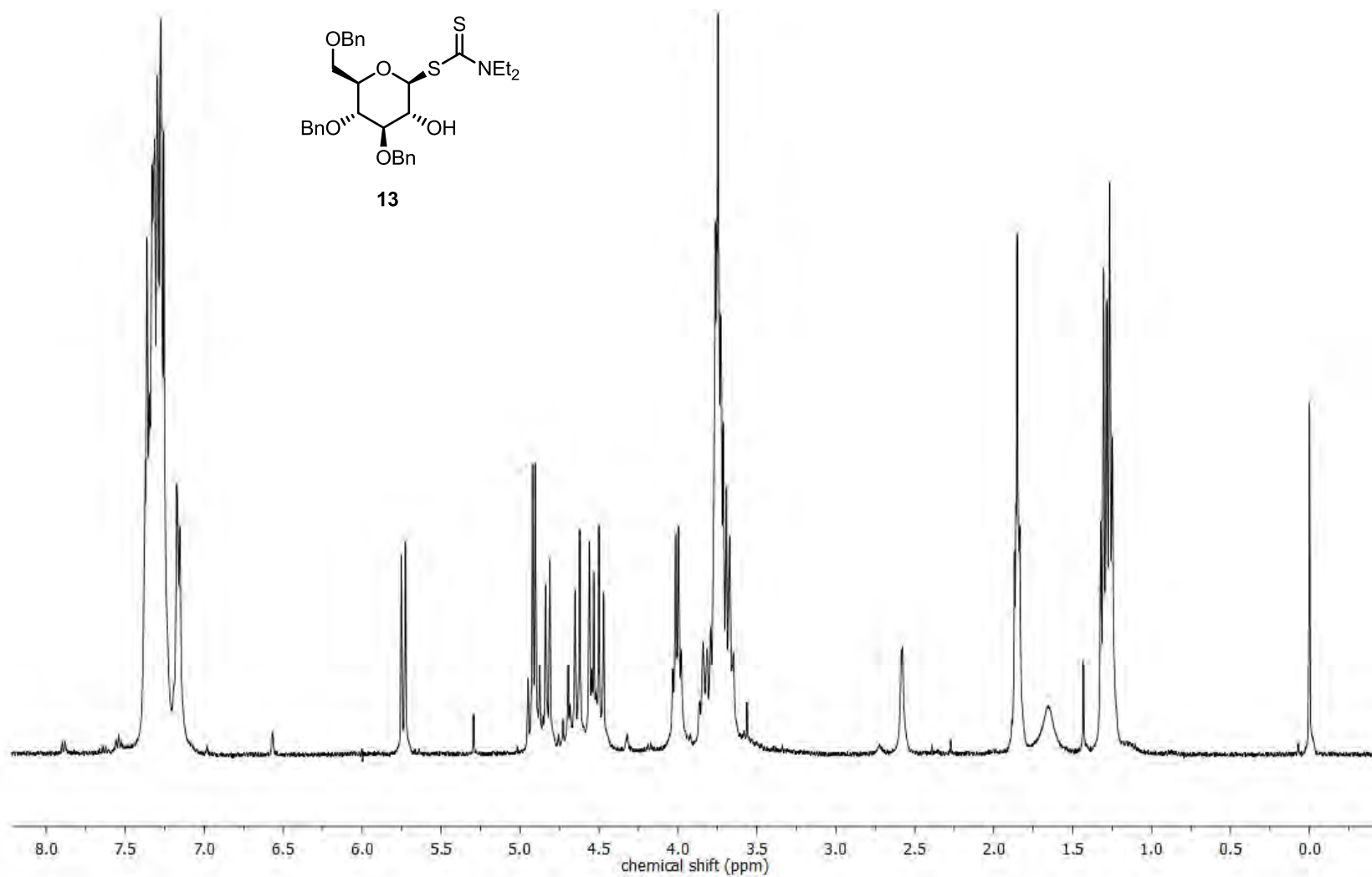
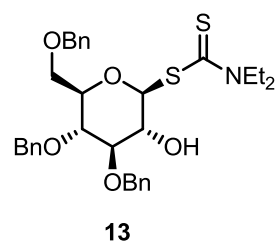
รูปที่ ๓-2  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ของ  $\beta$ -D-glucopyranoside (สาร 4)



รูปที่ ก-3  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ของผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยา deprotection ที่ตำแหน่ง anomeric ของ phenyl tetra-*o*-benzyl- $\beta$ -D-thioglucopyranoside (สาร **4**) โดยใช้ KBr และ Oxone

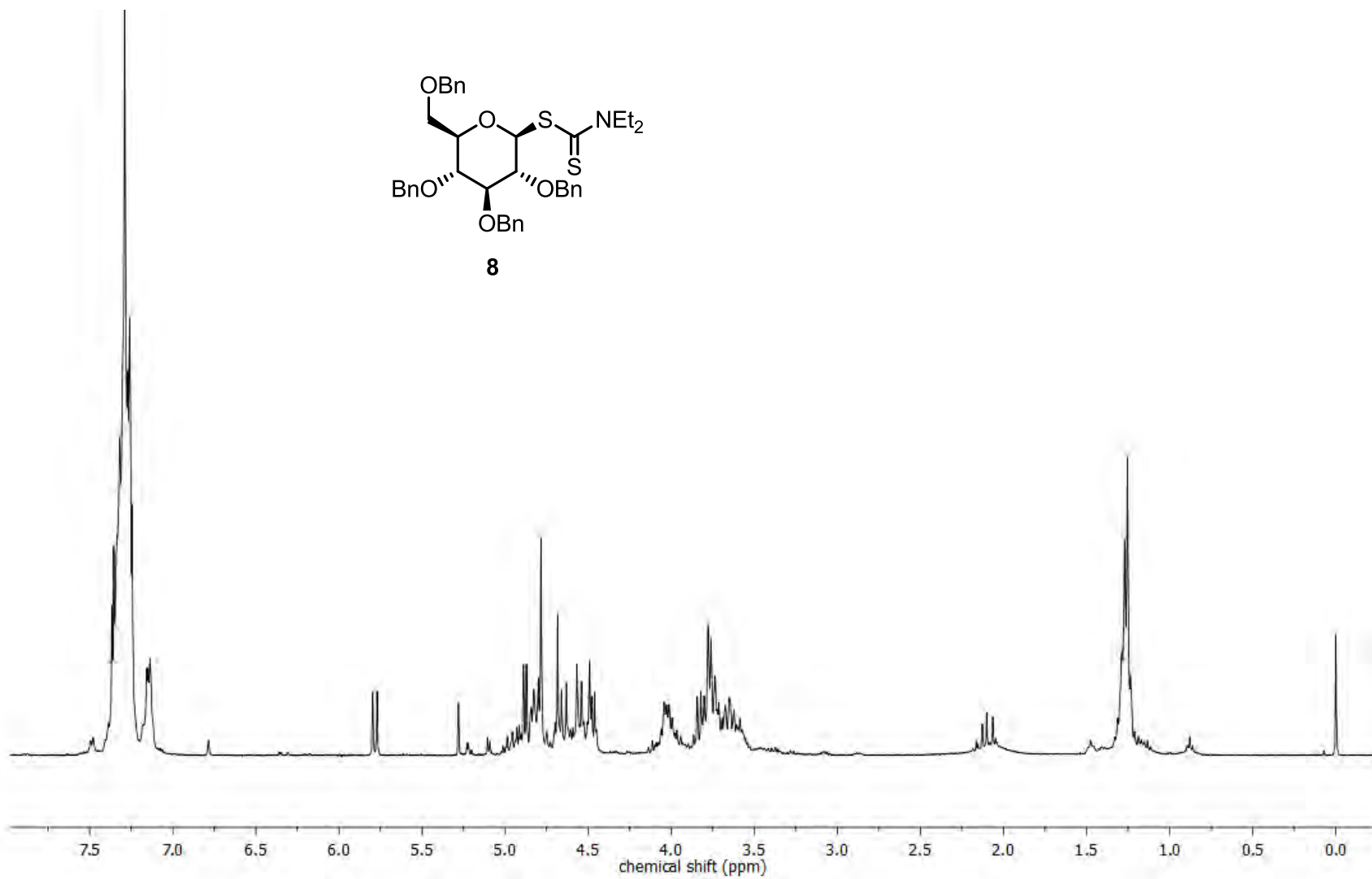
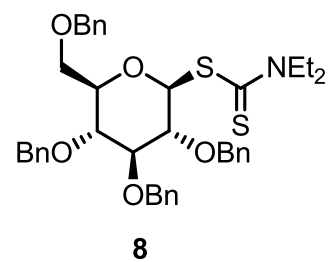


รูปที่ 4-4  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ของผสมของ  $\alpha$  และ  $\beta$  anomer ของ tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranoside (สาร 5)



รูปที่ ก-5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ของสาร 13

โรงเรียนวิทยาศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ ๓-6  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ของ glycosyl dithiocarbamate (สาร **8**)



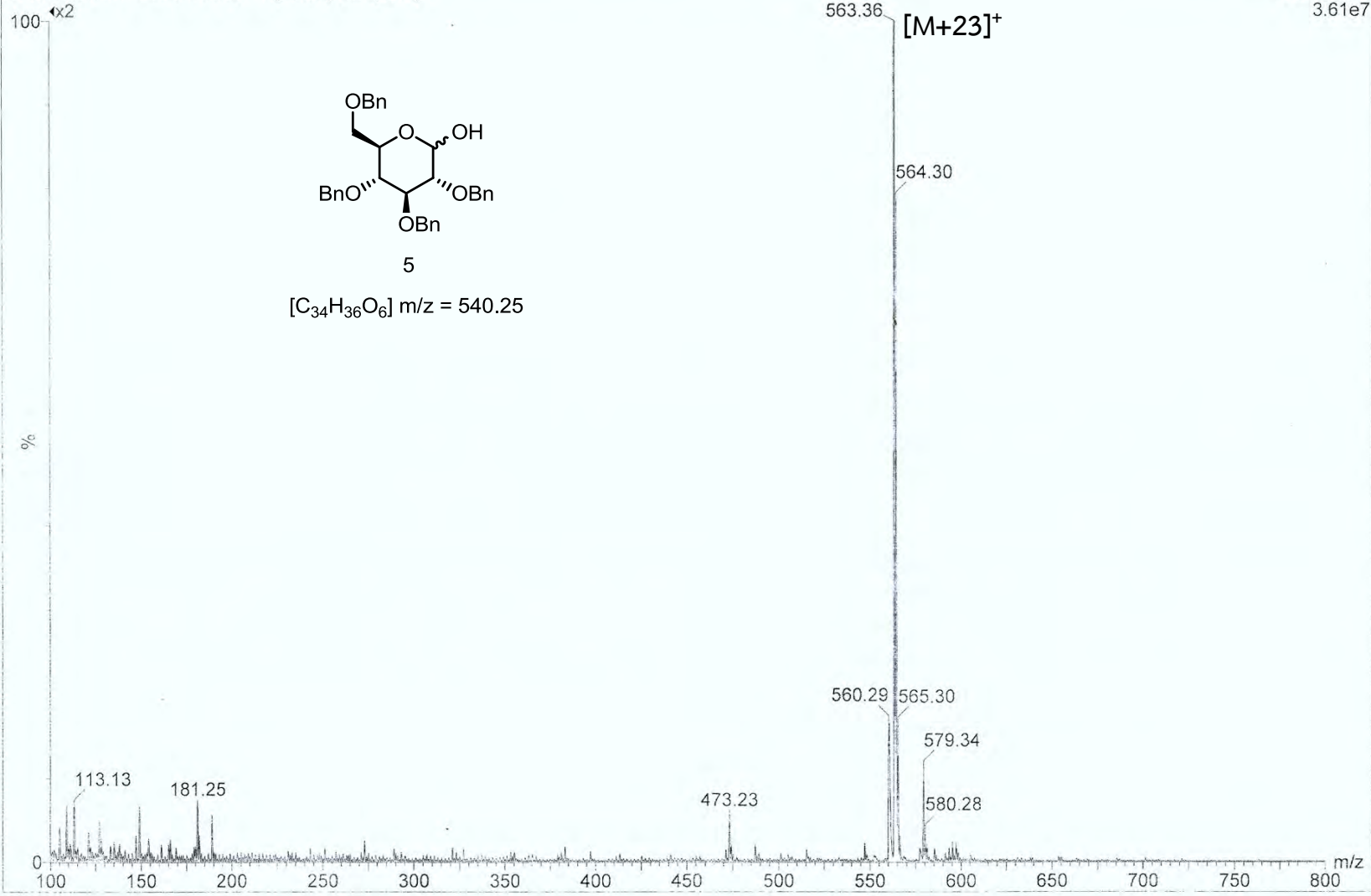


# ภาคผนวก ข

ภาควิชาเคมี  
คณะวิทยาศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2015-10-20-PP-PPA-1-8-ES+ 1 (0.168) Cm (1:10)

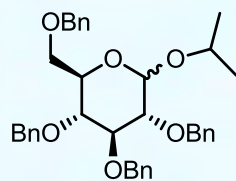
Scan ES+  
3.61e7



รูปที่ ข-1 ESI-MS ของ tetra-O-benzyl-D-glucopyranoside (สาร 5)

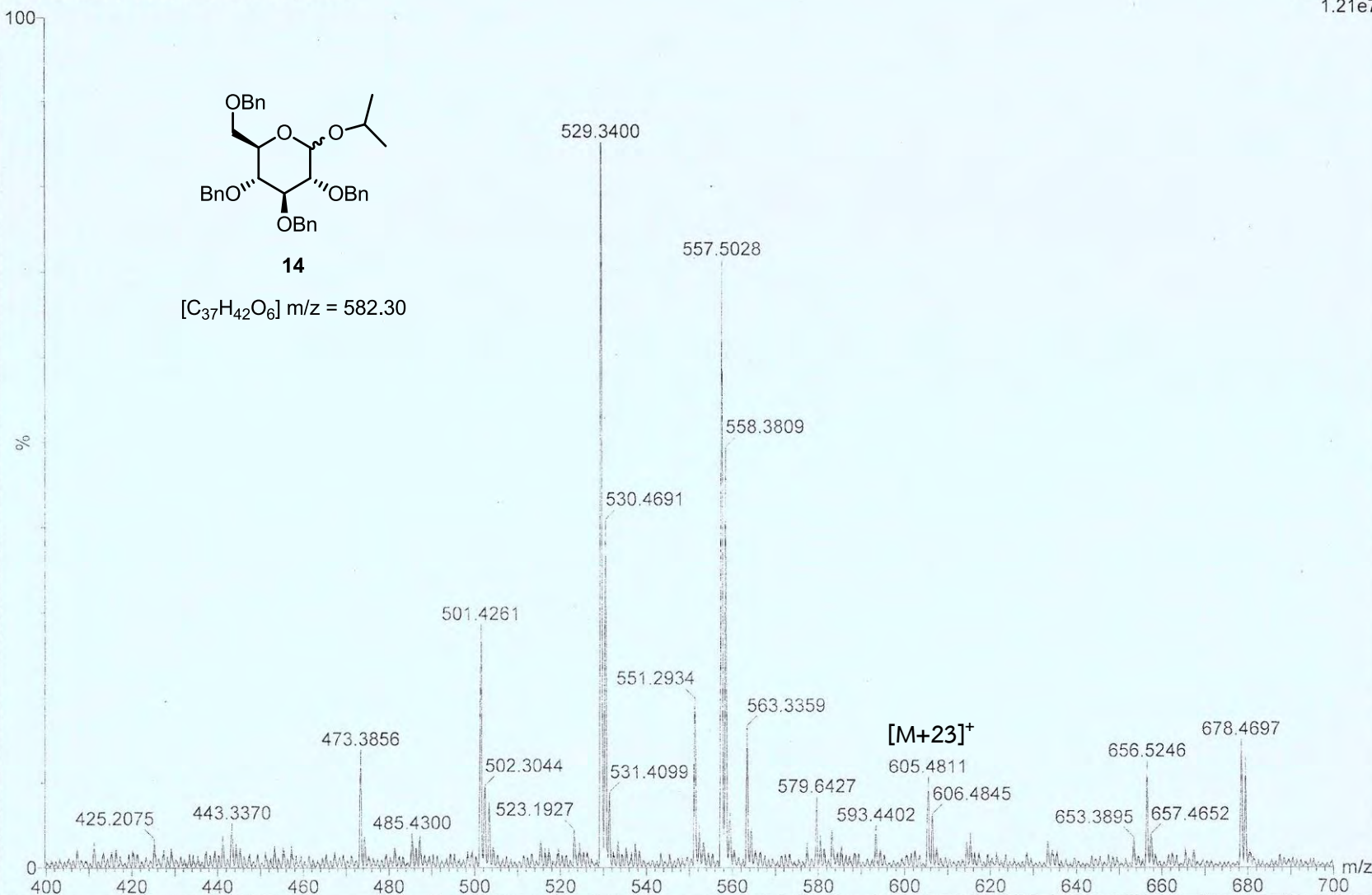
2016-04-25-PP-PPA-1-62-ES+ 12 (2.022)

Scan ES+  
1.21e7

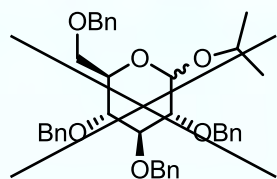


**14**

[C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub>] m/z = 582.30

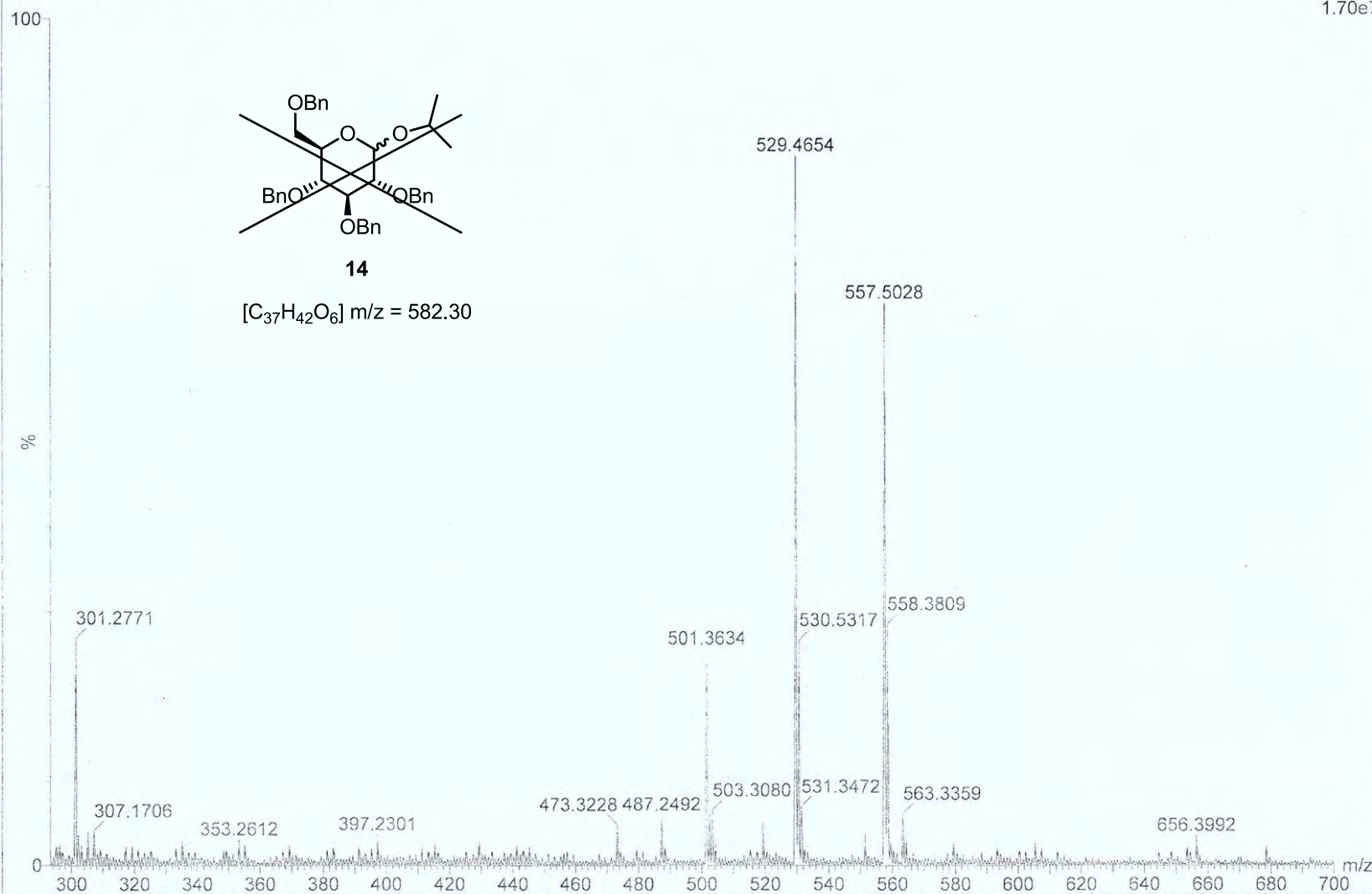


รูปที่ ๒-2 ESI-MS ของ isopropyl 2,3,4,6-tetra-o-benzyl-D-glucopyranoside (สาร 14)



**14**

[C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub>] m/z = 582.30



รูปที่ ข-3 ESI-MS ของการทำปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันโดยการเหนี่ยวนำด้วยแสงยูวีของ glycosyl DTC (สาร 8)

## ประวัติผู้วิจัย

นางสาวปรานปรียา พลภักดี เกิดเมื่อวันที่ 28 มิถุนายน พ.ศ. 2537 ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาชั้นมัธยมศึกษาตอนปลาย แผนการเรียน วิทยาศาสตร์-คณิตศาสตร์ จากโรงเรียนหอวัง จังหวัดกรุงเทพมหานคร เมื่อปีการศึกษา 2554 เข้าศึกษาต่อระดับปริญญาตรี หลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2555

ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้หลังจบการศึกษาระดับปริญญาตรี บ้านเลขที่ 600/1426 หมู่ 14 ตำบลคูคต อำเภอลำลูกกา จังหวัดปทุมธานี 12130 หมายเลขโทรศัพท์ 080-907-8661 อีเมล pranpariya\_p@hotmail.com



ภาควิชาเคมี  
คณะวิทยาศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย