



โครงการ
การเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์

ชื่อโครงการ การสังเคราะห์สารประกอบไดออกซีฟรุกโตซาซีนเพื่อใช้สำหรับเป็นเจลเลเตอร์
Synthesis of Deoxyfructosazines and Their Applications as Gelator

ชื่อนิสิต นางสาวกานต์พิชชา โพธิ์น้ำเที่ยง

ภาควิชา เคมี

ปีการศึกษา 2558

ภาควิชาเคมี

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การสังเคราะห์สารประกอบไดออกซีฟรุกโตซาซีนเพื่อใช้สำหรับเป็นเจลเลเตอร์

Synthesis of Deoxyfructosazines and Their Applications as Gelator

โดย

นางสาวกานต์พิชชา โพธิ์น้ำเที่ยง

รายงานนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2558

เรื่อง การส่งเคราะห์สารประกอบดีออกซีฟรุคโตซาซีนเพื่อใช้สำหรับเป็นเจลเลเตอร์

โดย นางสาวกานต์พิชชา โพธิ์น้ำเที่ยง

ได้รับการอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา

ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเคมี

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบโครงการ



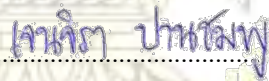
.....ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อนวัช อาชวาคม)



.....อาจารย์ที่ปรึกษา

(อาจารย์ ดร.ภาณุวัฒน์ ผดุงรส)



.....กรรมการ

(อาจารย์ ดร.เจนจิรา ปานชมพู)

รายงานนี้ได้รับความเห็นชอบและอนุมัติโดยหัวหน้าภาควิชาเคมี



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

หัวหน้าภาควิชาเคมี

วันที่ 10 เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2559

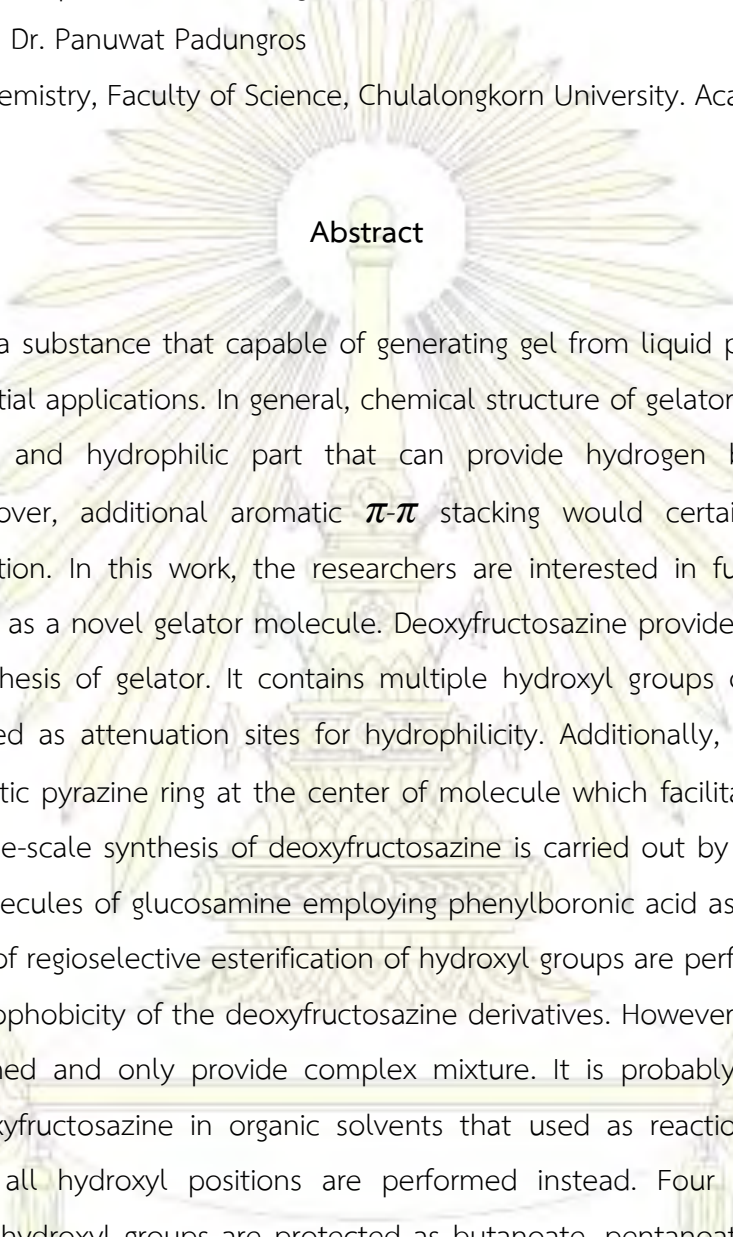
คุณภาพของการเขียนรายงานเล่มนี้อยู่ในระดับ ดีมาก ดี พอใช้

Title Synthesis of Deoxyfructosazines and Their Applications as Gelator

Student name Kanpitcha Ponumteang ID 5533059423

Advisor name Dr. Panuwat Padungros

Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University. Academic Year 2015



Abstract

Gelator is a substance that capable of generating gel from liquid phase. Gelator has many great potential applications. In general, chemical structure of gelator molecule usually has hydrophobic and hydrophilic part that can provide hydrogen bonding between molecules. Moreover, additional aromatic π - π stacking would certainly increase the efficiency of gelation. In this work, the researchers are interested in functionalization of deoxyfructosazine as a novel gelator molecule. Deoxyfructosazine provides a good platform for chemical synthesis of gelator. It contains multiple hydroxyl groups on the side chain which can be used as attenuation sites for hydrophilicity. Additionally, deoxyfructosazine constitutes aromatic pyrazine ring at the center of molecule which facilitates aromatic π - π stacking. First, large-scale synthesis of deoxyfructosazine is carried out by the condensation between two molecules of glucosamine employing phenylboronic acid as an initiator. Then several attempts of regioselective esterification of hydroxyl groups are performed in order to increase the hydrophobicity of the deoxyfructosazine derivatives. However, the unsuccessful results are obtained and only provide complex mixture. It is probably due to the low solubility of deoxyfructosazine in organic solvents that used as reaction medium. Thus, esterifications of all hydroxyl positions are performed instead. Four deoxyfructosazine derivatives which hydroxyl groups are protected as butanoate, pentanoate, hexanoate and benzoate ester are successfully synthesized. Their chemical structures are confirmed by ^1H NMR spectroscopy and Mass spectrometry. Then the gelation ability of deoxyfructosazine derivatives is studied by using phase-selective gelation method between mixture of water and toluene. Unfortunately, all derivatives are not capable of generating gel which could attribute to the lack of hydrogen bonding sites. Future work will be focused on the regioselective esterification of deoxyfructosazine in aqueous medium. It should increase solubility of deoxyfructosazine than using organic solvent condition and thus providing the desired deoxyfructosazine derivatives.

Keywords : gelator, deoxyfructosazine, phase-selective gelation

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความเมตตาให้ความอนุเคราะห์อย่างยิ่งของอาจารย์ ดร.ภาณุวัฒน์ ผดุงรส อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการที่เอื้อเฟื้อสถานที่และสารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย อาจารย์ได้ให้ความรู้ คำอธิบายด้วยความเข้าใจ เสียสละเวลาในการให้ความช่วยเหลือตลอดการทางงานวิจัย คอยให้คำแนะนำ ตรวจสอบ และแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ ด้วยความใส่ใจ ตลอดจนช่วยแก้ไขรายงานฉบับนี้จนเสร็จสมบูรณ์ และยังคงช่วยให้กำลังใจยามท้อแท้ ผู้วิจัยจึงขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูง

ขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อนวัช อาชวาคม และอาจารย์ ดร.เจนจิรา ปานชมพู ที่สละเวลาให้เกียรติมาเป็นกรรมการสอบการวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ทุกท่านที่ได้กรุณาถ่ายทอดความรู้ ประสบการณ์ และเทคนิคปฏิบัติการอันเป็นพื้นฐานสำคัญในการทำงานวิจัย ขอขอบคุณภาควิชาเคมีที่สนับสนุนเครื่องมือและดำเนินงานด้านทุนสนับสนุนสำหรับงานวิจัย รวมถึงบุคลากรที่อำนวยความสะดวกทุกท่าน

ขอขอบคุณนางสาวปาริชาติ สวัสดิ์ธีรกุล นางสาวดาววัลย์ พันธุ์รัมย์ และนายไพศาล ศรีทอง นิสิตปริญญาโทในกลุ่มวิจัยของอาจารย์ ดร.ภาณุวัฒน์ ผดุงรส ที่ให้คำปรึกษาขณะทำงานและช่วยเหลือในการใช้เครื่องมือวิเคราะห์ข้อมูลด้วยเทคนิค NMR และ Mass spectrometry นางสาวตรีชฎา รัฐจักร นิสิตปริญญาโทในกลุ่มวิจัยของศาสตราจารย์ ดร.ธีรยุทธ วิไลวัลย์ ที่ได้ให้ความช่วยเหลือ ให้คำแนะนำในขั้นตอนการทดลองและการเขียนรายงาน และนางสาวพิมพ์อร ขุนสุข นิสิตปริญญาเอกในกลุ่มวิจัยของรองศาสตราจารย์ ดร.วรวิโร โยเว่น ที่ให้ความช่วยเหลือในการใช้เครื่องมือ lyophilizer และเจ้าหน้าที่ที่มีส่วนช่วยในการใช้เครื่องมือต่างๆ ทุกท่าน อาจารย์และนิสิตท่านอื่นที่ได้เคยให้ความช่วยเหลือในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยขอระลึกถึงความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมาข้างต้นไว้ ณ ที่นี้

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	ค
Abstract	ง
กิตติกรรมประกาศ	จ
สารบัญ	ฉ
สารบัญรูปภาพ	ช
สารบัญตาราง	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ฎ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
1.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	2
1.3 วัตถุประสงค์ของโครงการ	12
บทที่ 2 การทดลอง	14
2.1 วิธีการทดลองทั่วไป	14
2.2 วิธีการสังเคราะห์	15
2.3 การทดสอบความสามารถในการเป็น gelator	28
บทที่ 3 ผลการทดลอง วิเคราะห์ผลการทดลอง	29
3.1 การสังเคราะห์สารประกอบ deoxfructosazine (2) ในปริมาณมาก	30
3.2 การสังเคราะห์สารประกอบ deoxfructosazine (2) ด้วยกลูโคส (3) ในสารละลายแอมโมเนียมเตตระโบเรต	33
3.3 การสังเคราะห์อนุพันธ์ deoxyfructosazine เพื่อเพิ่ม hydrophobicity ในโมเลกุล	33
3.4 การทดสอบความสามารถในการเป็น gelator	50
บทที่ 4 สรุปผลการทดลอง	52
เอกสารอ้างอิง	54
ภาคผนวก	57
ภาคผนวก ก	58
ภาคผนวก ข	72
ประวัติผู้วิจัย	81

สารบัญรูปภาพ

รูปที่	หน้า
1.1 แสดงโครงสร้างโมเลกุล gelator Man-4, Man-8 (a), Sor-4, Sor-8 (b) และ β -glucosides ของ N-acetyl glucosamine (c)	1
1.2 แสดงการเกิดเจลชนิดเลือกจำเพาะเฟสในของผสมระหว่างน้ำมันดีเซลและน้ำ	1
1.3 แสดงโครงสร้างของ deoxyfructosazine	2
1.4 แสดงกลไกการสังเคราะห์ deoxyfructosazine และไอโซเมอร์ โดย Fujmaki M. และคณะ	3
1.5 แสดงกลไกการสังเคราะห์ deoxyfructosazine และไอโซเมอร์ โดย Komoto M. และคณะ	3
1.6 แสดงกลไกการสังเคราะห์ fructosazine และ deoxyfructosazine โดย Sumoto K.	4
1.7 แสดงการสังเคราะห์ deoxyfructosazine โดย Rohovec J. และคณะ	4
1.8 แสดงกลไกการสังเคราะห์ deoxyfructosazine โดย Rohovec J. และคณะ	5
1.9 แสดงการสังเคราะห์ deoxyfructosazine จาก cellobiose โดย Wu S. และคณะ	5
1.10 แสดงการสังเคราะห์ deoxyfructosazine จาก Inulin โดย Wu S. และคณะ	6
1.11 แสดงโครงสร้างโมเลกุล gelator โดยมีน้ำตาลเป็นสารตั้งต้น	6
1.12 แสดงโครงสร้างอนุพันธ์ของ Inositol	7
1.13 แสดงการสังเคราะห์ Man-4, Man-8, Sor-4 และ Sor-8 และแสดงโครงสร้างของ Man-8 ที่ถูก protect โดย John G. และคณะ	7
1.14 แสดงการเกิดเจลของโมเลกุล Man-8 (a) และ Sor-8 (b) ในน้ำมันงุ่น	8
1.15 แสดงโครงสร้างโมเลกุล gelator จากน้ำตาลแมนนิทอล	8
1.16 แสดงการเกิดเจลของโมเลกุล gelator ในน้ำมันปื้ม (a) น้ำมันพาราฟิน (b) และน้ำมันซิลิโคน โดย Vidyasagar A. และคณะ	8
1.17 แสดงการสังเคราะห์ gelator จากน้ำตาลแมนนิทอล	9
1.18 แสดงการเกิดเจลของโมเลกุล gelator 2 ในน้ำมันปื้ม (a) น้ำมันพาราฟิน (b) โดย Prathap A. และคณะ	9
1.19 แสดงการสังเคราะห์อนุพันธ์ของน้ำตาลที่มีความสามารถเป็น gelator	9
1.20 แสดงการเกิดเจลชนิดเลือกจำเพาะเฟสของโมเลกุล : (a) น้ำมันดีเซลผสมน้ำ (b) เกิดเจลชนิดเลือกจำเพาะเฟสในชั้นของน้ำมันดีเซล และ (c) เจลมีความแข็งแรงทำให้เมื่อคว่ำขวดน้ำไม่ไหล	9
1.21 แสดงการสังเคราะห์ β -glycosides of N-acetyl glucosamine ทั้ง 2 โครงสร้าง	10
1.22 แสดงการเกิดเจลชนิดเลือกจำเพาะเฟสของโมเลกุล gelator ในชั้นของน้ำมันดีเซลจากของผสมกับน้ำ เจลมีความแข็งแรงทำให้เมื่อคว่ำขวดน้ำไม่ไหล โดย Mukherjee S. และคณะ	10

1.23	แสดงโครงสร้างโมเลกุลของ cyclohexane-diaxial-1,3-diol	10
1.24	แสดงการเกิดเจลของโมเลกุล gelator ในน้ำมัน โดย Vidyasagar A. และคณะ	11
1.25	แสดงโครงสร้างโมเลกุล gelator จาก D-glucose	11
1.26	แสดงการเกิดเจลแบบเลือกเฟสของ gelator 1 ในน้ำมันดิบ	11
1.27	แสดงการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุล โดย John G. และคณะ	12
1.28	แสดงการออกแบบโครงสร้างอนุพันธ์ของ deoxyfructosazine เพื่อใช้เป็นเจลเลเตอร์	13
2.1	แสดงแผนการสังเคราะห์ deoxyfructosazine (2)	15
2.2	แสดงการออกแบบโครงสร้างอนุพันธ์ของ deoxyfructosazine เพื่อใช้เป็นเจลเลเตอร์	15
2.3	แผนภาพการสังเคราะห์สาร 2 จากสาร 1	16
2.4	แผนภาพการสังเคราะห์สาร 2 จากสาร 3	17
2.5	แผนภาพการสังเคราะห์สาร 4 จากสาร 2	18
2.6	แผนภาพการสังเคราะห์สาร 5 จากสาร 4	19
2.7	แผนภาพการสังเคราะห์สาร 4 จากสาร 2	19
2.8	แผนภาพการสังเคราะห์สาร 7 จากสาร 4	20
2.9	แผนภาพการสังเคราะห์สาร 3 จากสาร 2	21
2.10	แผนภาพการสังเคราะห์สาร 9-11 จากสาร 2	22
2.11	แผนภาพการสังเคราะห์สาร 12-14 จากสาร 2	23
2.12	แผนภาพการสังเคราะห์สาร 15 จากสาร 2	27
2.13	แสดงโครงสร้างสาร 12, 13, 14, และ 15	28
2.14	แสดงการทดสอบเจลของสาร 12, 13, 14 และ 15 ที่อุณหภูมิห้อง(a)และในช่องแช่เย็น	28
3.1	แสดงแผนการสังเคราะห์ deoxyfructosazine (2)	29
3.2	แสดงการออกแบบโครงสร้างอนุพันธ์ของ deoxyfructosazine เพื่อใช้เป็นเจลเลเตอร์	29
3.3	แสดงผลการทำปฏิกิริยาการควบแน่นของ glucosamine hydrochloride โดยใช้ phenyl boronic acid เป็นตัวกระตุ้น ในการสังเคราะห์ deoxyfructosazine	30
3.4	แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาการควบแน่นระหว่าง glucosamine สองโมเลกุล โดยมี phenylboronic acid เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา	31
3.5	แสดงการเกิด hydrogen bonding บนโครงสร้าง deoxyfructosazine	32
3.6	แสดง ^1H NMR spectrum (400 MHz, D_2O) ของ deoxyfructosazine (2) และมีอัตราส่วน integration จากซ้ายไปขวาเป็น 1:1:1:1:4:3:1:1	32
3.7	แผนภาพแสดงผลการสังเคราะห์ 2, 6-Deoxyfructosazine (2) ด้วยกลูโคสในสารละลายแอมโมเนียมเตตระโบเรต	33
3.8	แสดงการสังเคราะห์โมเลกุลgelator โดย John G. และคณะ	33
3.9	แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยา oxidative cleavage ของวงไพราซีน	34

3.10	แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยา oxidative cleavage ของ deoxyfructosazine (2)	34
3.11	แผนภาพแสดงผลการทำปฏิกิริยา oxidative cleavage ของ deoxyfructosazine (2)	35
3.12	แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยา condensation ของวงไพราซีนกับ 2,4-dinitrophenylhydrazine	36
3.13	แผนภาพแสดงผลการทำปฏิกิริยา condensation ของสาร 4 กับ 2,4-dinitrophenylhydrazine	36
3.14	แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยา reductive amination ของวงไพราซีน	37
3.15	แผนภาพแสดงผลการทำปฏิกิริยา reductive amination ของสาร (4) เป็นสาร (6)	37
3.16	แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยา reductive amination ของสาร (4) เป็นสาร (7)	38
3.17	แผนภาพแสดงผลการทำปฏิกิริยา reductive amination ของสาร (4) เป็นสาร (7)	38
3.18	แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยา benzoylation ของสาร 2 โดย R คือวงไพราซีน	39
3.19	แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยา benzoylation ของสาร (2) เป็นสาร (8)	39
3.20	แผนภาพแสดงผลการทำปฏิกิริยา benzoylation ของสาร (2) เป็นสาร (8)	39
3.21	แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยา acylation ของวงไพราซีน	40
3.22	แผนภาพแสดงผลการทำปฏิกิริยา acylation ของสาร 2 ไปเป็นสาร 9-11	41
3.23	แสดงโครงสร้างโมเลกุล gelator และการเกิดเจล ของ Li H. และคณะ	41
3.24	แผนภาพแสดงผลการทำปฏิกิริยา acylation ของสาร 2 ไปเป็นสาร 12	42
3.25	แสดง ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 12 และมีอัตราส่วน integration จากซ้ายไปขวาเป็น 1:1:1:1:2:2:2:74	43
3.26	แสดง ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 12 สกัดด้วย 2 M NaOH	44
3.27	แผนภาพแสดงผลการทำปฏิกิริยา acylation ของสาร 2 ไปเป็นสาร 13	46
3.28	แสดง ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 13	46
3.29	แสดง ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 13 หลังสกัดด้วย 2 M NaOH	47
3.30	แผนภาพแสดงผลการทำปฏิกิริยา acylation ของสาร 2 ไปเป็นสาร 14	48
3.31	แสดง ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 14	48
3.32	แผนภาพแสดงผลการทำปฏิกิริยา benzoylation ของสาร 2 ไปเป็นสาร 15	49
3.33	แสดง ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 15	49
3.34	แสดงโครงสร้างสาร 12, 13, 14, และ 15	50
3.35	แสดงการทดสอบเจลของสาร 12, 13, 14 และ 15 ที่อุณหภูมิห้อง(a)และในช่องแช่เย็น (b)	50


สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
2.1 แสดงการปริมาณ $\text{NaIO}_4\text{-SiO}_2$ และเวลาในการทำปฏิกิริยาที่แตกต่างกัน	18
2.2 แสดงปริมาณสารและชนิดของ anhydride ที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาของสาร 9, 10 และ 11	22
2.3 แสดงชนิดของ anhydride และปริมาณสารที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาของสาร 12, 13 และ 14	24
3.1 แสดงปริมาณสาร ชนิดของ anhydride และลักษณะสารที่สังเคราะห์ได้ของสาร 9, 10 และ 11	40



ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ



δ	chemical shift
CDCl_3	deuterated chloroform
d	doublet
dd	doublet of doublet
dt	doublet of triplet
Eq	equivalent
h	hour
g	gram
m	multiplet
mg	milligram
ml	milliliter
mmol	millimole
NMR	nuclear magnetic resonance
ppm	parts per million
R_f	retention factor
rt	room temperature
TLC	Thin Layer Chromatography
UV	ultraviolet

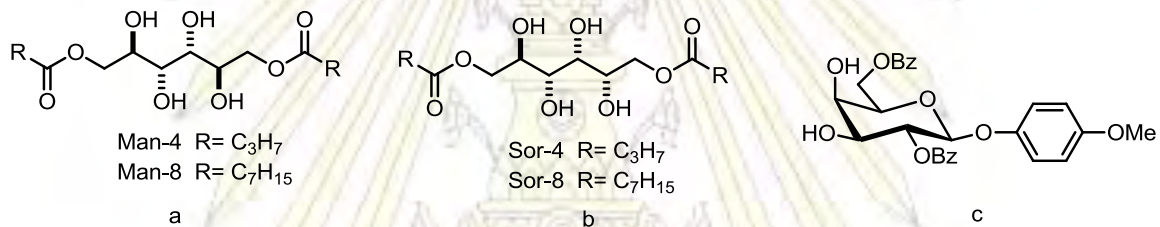
ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

gelator คือสารที่สามารถทำให้เกิดเจลได้ โดยโครงสร้างโมเลกุลต้องมีคุณสมบัติที่เป็นส่วนของ hydrophilic และ hydrophobic นอกจากนั้นหากโครงสร้างโมเลกุลมี aromatic stacking จะทำให้การเกิดเจลมีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น ตัวอย่างโมเลกุล gelator เช่น Man-4, Man-8 (a), Sor-4, Sor-8 (b) (1) และ β -glucosides ของ *N*-acetyl glucosamine(c) (2) เป็นต้น (รูปที่ 1.1) โดย gelator นั้นจะเกิดการเชื่อมโยงกันเป็นเครือข่ายในตัวทำละลายอินทรีย์หรือน้ำมันจนเกิดเป็นเจล หาก gelator มีการเลือกเกิดเจลในตัวทำละลายอินทรีย์หรือน้ำมันจากสารละลายผสมกับน้ำ เรียกว่า Phase-selective gelation



รูปที่ 1.1 แสดงโครงสร้างโมเลกุล gelator Man-4, Man-8 (a), Sor-4, Sor-8 (b) และ ary- β -galactoside (c)

เจลอินทรีย์ (organogel) เป็นเจลประเภทหนึ่งซึ่งรวมตัวกันเป็นเครือข่ายสามมิติในเฟสของตัวทำละลายอินทรีย์หรือน้ำมัน ตัวอย่างเช่น โมเลกุล Man-8 (รูปที่ 1.1 (a)) (1) สามารถเลือกเกิดเจลได้ในชั้นของน้ำมันดีเซลจากของผสมกับน้ำ (รูปที่ 1.2) โดยการเกิดเจลนั้นสารจะต้องเปลี่ยนสถานะจากของเหลวไปเป็นเจล

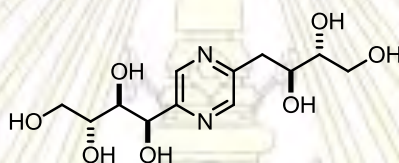


รูปที่ 1.2 แสดงการเกิดเจลชนิดเลือกจำเพาะเฟสในของผสมระหว่างน้ำมันดีเซลและน้ำ โดย 1) เกิดเจลแบบเลือกเฟสในชั้นของน้ำมันดีเซล 2) ถ้าปริมาณความเข้มข้นของ gelator ต่ำจะทำให้ เจลลอยอยู่ในน้ำ 3) ที่ปริมาณความเข้มข้นของ gelator สูงทำให้ได้เจลที่แข็งแรงเมื่อคว่ำขวดน้ำจะไม่สามารถไหลกลับลงมาได้

ในปัจจุบันมีการนำเจลอินทรีย์ไปใช้ประโยชน์ที่หลากหลาย เช่น นำมาใช้ในการแยกน้ำมันออกจากน้ำ (1) เป็นตัวนำส่งยาเฉพาะที่หรือในช่องปาก (3) เป็นสารเคมีในการทำมาตฐานงานศิลปะ (4) เป็นส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์เกี่ยวกับของใช้ส่วนตัว (5) เป็นทางเลือกในการเก็บรักษาไขมันในกระบวนการแปรรูปอาหาร (6) เป็นต้น ด้วยประโยชน์อันหลากหลายนี้ทำให้นักวิจัยให้ความสนใจเป็นจำนวนมาก ซึ่งในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยสนใจประโยชน์ของเจลอินทรีย์ในด้านการแยกน้ำมันออกจากน้ำ เนื่องจากในปัจจุบันการรั่วไหลของน้ำมันลงสู่ทะเลหรือแหล่งน้ำต่างๆ เกิดขึ้นอยู่บ่อยครั้งหรือแม้กระทั่งอุบัติเหตุจากรถขนน้ำมันพลิกคว่ำ ทำให้ส่งผลกระทบต่อสิ่งแวดล้อมและมนุษย์เป็นอย่างมาก ซึ่งถ้าหากสามารถหาวิธีที่ในการกำจัดน้ำมันได้อย่างรวดเร็วและปลอดภัย

ก็จะทำให้ผลกระทบที่เกิดขึ้นเบาบางลงได้ โดยสารที่ได้รับความสนใจที่นำมาสังเคราะห์เป็นสารที่ทำให้เกิดเจล (gelator) เป็นสารจำพวกคาร์โบไฮเดรตและสารประกอบอื่น ๆ ที่มีหมู่ไฮดรอกซิลหลายหมู่ เพราะเป็นสารที่มีราคาถูกและสังเคราะห์ได้ง่าย เช่น แมนนิทอล ซอร์บิทอล (1) *N*-acetyl glucosamine (2) และ α -D-galactoside เป็นต้น

Deoxyfructosazine เป็นสารประกอบไพราซีนประเภท *N*-heterocycle ที่มีไนโตรเจนอะตอมจำนวน 2 อะตอมแทนที่คาร์บอนอะตอมบนวงแหวนอะโรแมติกในตำแหน่งที่ 1 และ 4 และมีหมู่ไฮดรอกซิลจำนวนหลายหมู่ (รูปที่ 1.3) ที่สามารถสังเคราะห์ได้จากสารตั้งต้นสารประกอบ glucosamine hydrochloride ที่ได้รับการย่อยโคตินซึ่งมาจากเปลือกกุ้งเหลือทิ้ง ซึ่งจากโครงสร้างของ deoxyfructosazine มีความเหมาะสมที่จะนำมาปรับปรุงโครงสร้างเพื่อนำมาใช้เป็น gelator เนื่องจากโมเลกุลของ deoxyfructosazine มีทั้งความเป็น hydrophilic และมี aromatic stacking ที่ทำให้มีประสิทธิภาพการเกิดเจลที่ดีขึ้น



รูปที่ 1.3 แสดงโครงสร้างของ deoxyfructosazine

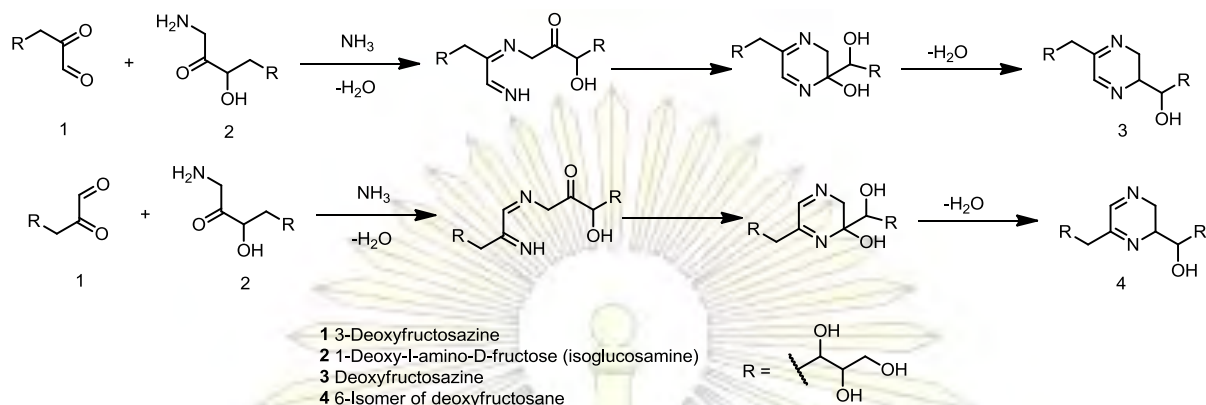
ดังนั้นในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะปรับปรุงโครงสร้างของ deoxyfructosazine โดยเพิ่มความเป็น hydrophobic ของปลายดวักกิ่งของโมเลกุลทำให้โครงสร้างโมเลกุลมีทั้งความเป็น hydrophilic และ hydrophobic ตรงตามคุณสมบัติของการเป็น gelator และนอกจากนั้นไพราซีนมีวงอะโรแมติกที่สามารถเกิด π - π stacking ระหว่างโมเลกุลจะทำให้เกิดการซ้อนตัวในแนวตั้ง ส่งผลให้ได้เจลที่มีประสิทธิภาพสูงขึ้น

1.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1.2.1 การสังเคราะห์ไดออกซีฟรุกโตซาซีน

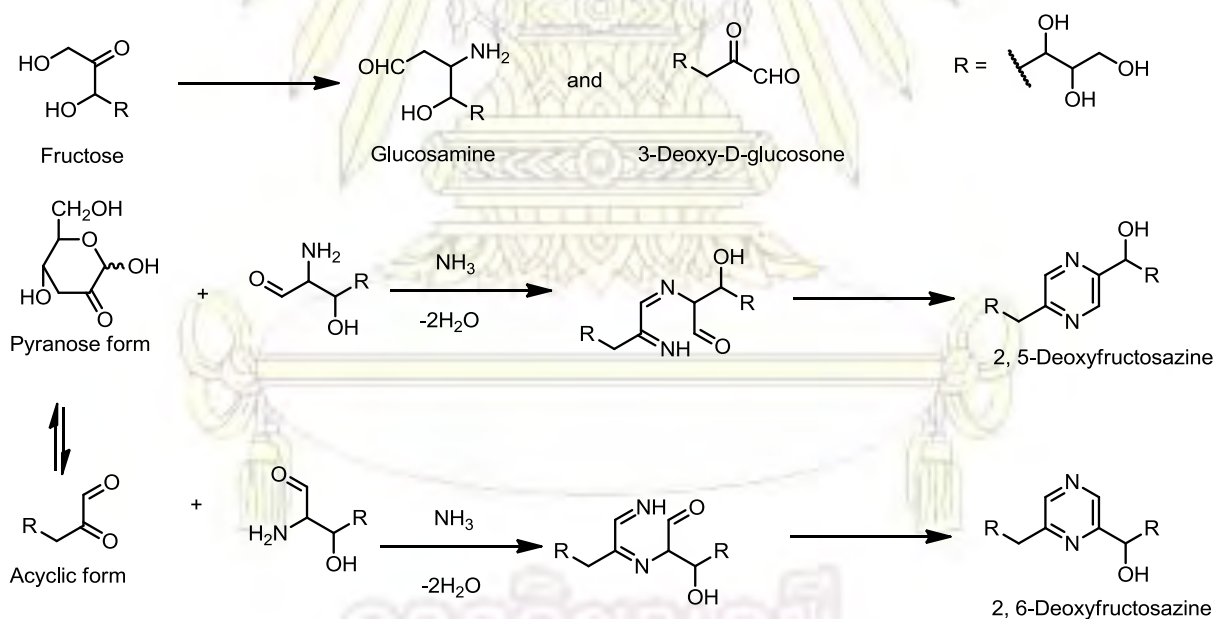
Deoxyfructosazine เป็นสารประกอบที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในอุตสาหกรรม ตัวอย่างเช่น เป็นรสชาติในอุตสาหกรรมยาสูบ รักษาและป้องกันโรคเบาหวาน ต้านโรคมะเร็ง และรักษาของโรคภูมิคุ้มกัน (7) ใช้ในอุตสาหกรรมแต่งกลิ่นและรสชาติอาหาร เช่น เป็นส่วนผสมในซอสถั่วเหลือง (8) คาราเมล (9) และ เนยถั่ว (10) และใช้เป็นสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ โดยต้านการหลั่งโปรตีน interleukin-2 (11) เป็นต้น

เนื่องจากประโยชน์ที่หลากหลายของ deoxyfructosazine การพัฒนาการสังเคราะห์ deoxyfructosazine จึงมีความสำคัญ โดยมีการนำเสนอวิธีการสังเคราะห์และการใช้สารตั้งต้นในการสังเคราะห์ที่แตกต่างกันออกไป ตัวอย่างเช่นในปี 1973 Fujmaki M. และคณะ (12) ได้สังเคราะห์ deoxyfructosazine โดยผ่านปฏิกิริยา Browning ระหว่างกลูโคสกับแอมโมเนียในสารละลายกรดอ่อน พบว่าได้ผลิตภัณฑ์เป็นของผสม deoxyfructosazine และไอโซเมอร์ในอัตราส่วนที่ต่างกัน และมี %yield ต่ำ โดยมีการเสนอกลไกการเกิดปฏิกิริยา ดังรูปที่ 1.4



รูปที่ 1.4 แสดงกลไกการสังเคราะห์ deoxyfructosazine และไอโซเมอร์ โดย Fujmaki M. และคณะ

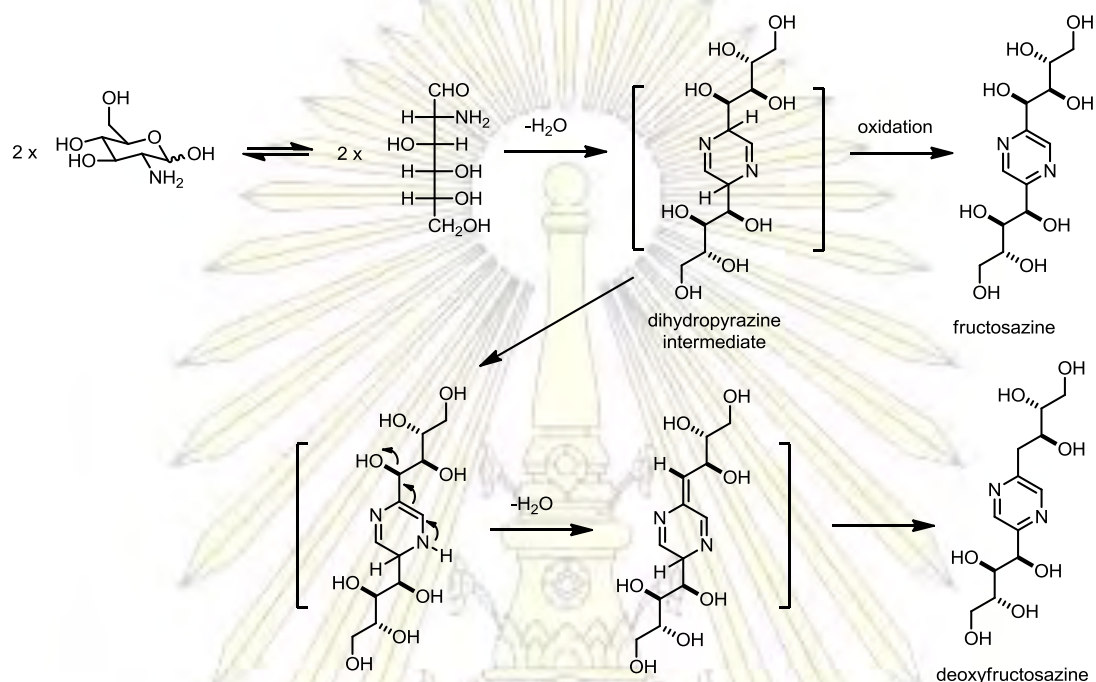
โดยในปี 1975 Fujmaki M. (13) และคณะ ได้มีการพัฒนาวิธีการแยก deoxyfructosazine และไอโซเมอร์ออกจากกันโดย melanoidin hydrolyzate แต่ก็พบว่ายังมี %yield ต่ำ ต่อมาในปี 1976 Komoto M. และคณะ (14) ได้สังเคราะห์ deoxyfructosazine จาก xylose และ ammonium formate ทำปฏิกิริยาในน้ำที่อุณหภูมิ 100 °C พบว่าได้ผลิตภัณฑ์เป็นของผสมดีออกซีฟรุกโตซาซีนและไอโซเมอร์ในอัตราส่วนที่ต่างกัน และมี %yield ต่ำเช่นเดียวกัน โดยเสนอกลไกการเกิดปฏิกิริยาดังรูปที่ 1.5



รูปที่ 1.5 แสดงกลไกการสังเคราะห์ deoxyfructosazine และไอโซเมอร์ โดย Komoto M. และคณะ

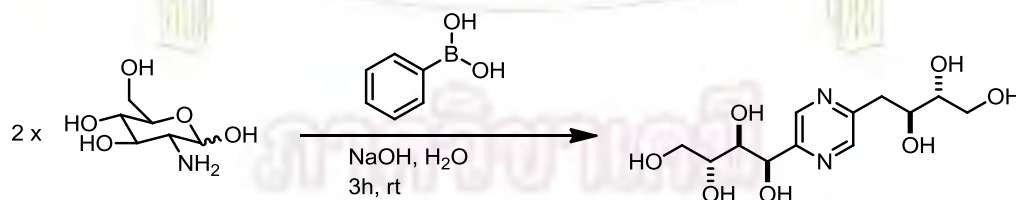
จากนั้นในปี 1991 Sumoto K. และคณะ (15) พัฒนาการสังเคราะห์อนุพันธ์ไพราซีน โดยใช้ glucosamine hydrochloride เป็นสารตั้งต้น ในตัวทำละลายที่เป็นของผสมระหว่างตัวทำละลายอินทรีย์กับน้ำ โดยมีการศึกษาผลของอุณหภูมิและระยะเวลาในการทำปฏิกิริยา พบว่าได้ผลิตภัณฑ์เป็นของผสมระหว่าง deoxyfructosazine และ fructosazine ในอัตราส่วนที่แตกต่างกัน และมีการเสนอกลไกการเกิดปฏิกิริยา ดังรูปที่ 1.6 จากงานวิจัยนี้พบว่าหากมีการใช้ตัวทำละลายเป็นน้ำจะทำให้เกิดผลิตภัณฑ์หลักเป็น fructosazine

และหากใช้ตัวละลายเป็นน้ำผสม pyridine จะทำให้ได้ผลิตภัณฑ์หลักเป็น deoxyfructosazine และมีข้อเสียที่ต้องตั้งรีฟลักซ์เป็นเวลานาน

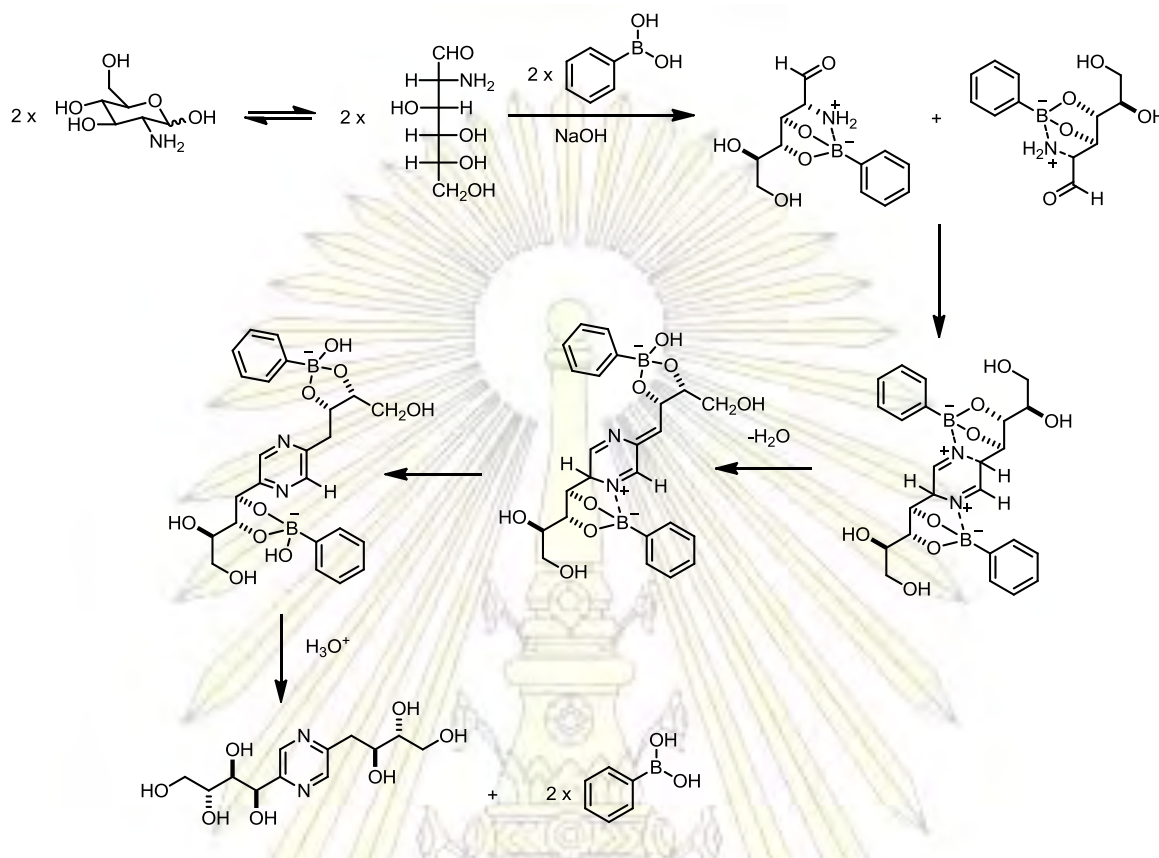


รูปที่ 1.6 แสดงกลไกการสังเคราะห์ fructosazine และ deoxyfructosazine โดย Sumoto K.

โดยในปี 2001 Rohovec J. และคณะ (16) ได้พัฒนาวิธีการสังเคราะห์อนุพันธ์ของไพราซีนชนิด deoxyfructosazine จากสารประกอบ glucosamine hydrochloride โดยใช้ phenylboronic acid หรือ boric acid เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (รูปที่ 1.7) พบว่าสามารถสังเคราะห์ไดออกซีฟรุกโตซาซีนได้ในปริมาณที่สูงกว่างานวิจัยที่รายงานมาก่อนหน้านี้ นอกจากนี้ปฏิกิริยาสามารถเกิดขึ้นได้ที่อุณหภูมิห้องและลดระยะเวลาในการทำปฏิกิริยา โดยมีการเสนอกลไกการเกิดปฏิกิริยา คือ phenylboronic acid จะทำปฏิกิริยากับ sodium hydroxide เกิดเป็น phenylboronate จากนั้นไป coordinate กับ glucosamine เกิดเป็นสารประกอบระหว่าง phenylboronate กับ glucosamine (รูปที่ 1.8)

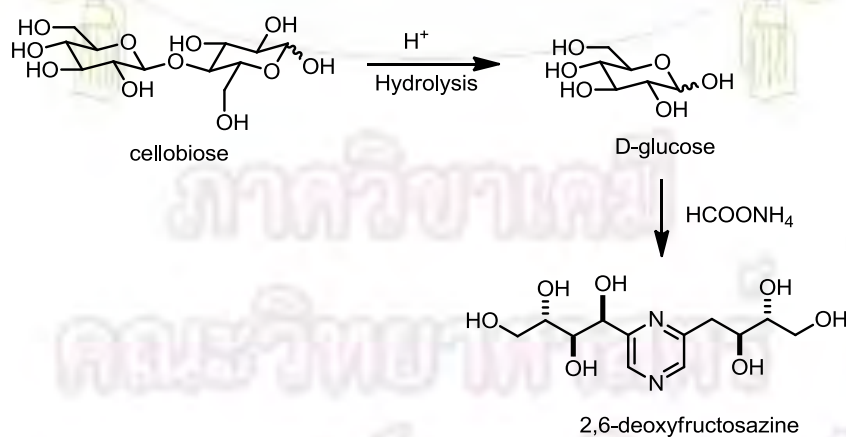


รูปที่ 1.7 แสดงการสังเคราะห์ deoxyfructosazine โดย Rohovec J. และคณะ

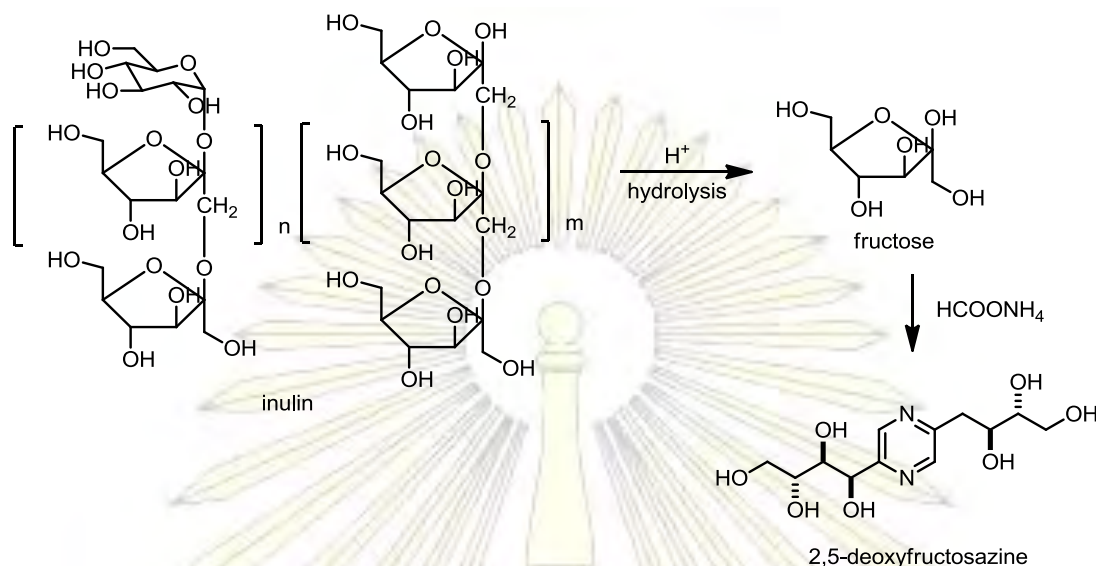


รูปที่ 1.8 แสดงกลไกการสังเคราะห์ deoxyfructosazine โดย Rohovec J. และคณะ

นอกจากนี้ยังมีการใช้สารตั้งต้นในการสังเคราะห์ deoxyfructosazine ที่เป็นโอลิโกแซคคาไรด์ชนิดอื่นๆ ตัวอย่างเช่น ในปี 2011 Wu S. และคณะ (7) ได้สังเคราะห์ deoxyfructosazine จากเซลโลไบโอส (cellobiose) และอินนูลิน (Inulin) โดยไฮโดรไลซ์เซลโลไบโอสให้อยู่ในรูปกลูโคส (รูปที่ 1.9) และฟรักโตส (รูปที่ 1.10) ตามลำดับจากนั้นทำปฏิกิริยากับเกลือแอมโมเนียมฟอร์มเมท (ammonium formate) ได้ผลิตภัณฑ์เป็น 2,6-deoxyfructosazine และ 2,5-deoxyfructosazine ตามลำดับ



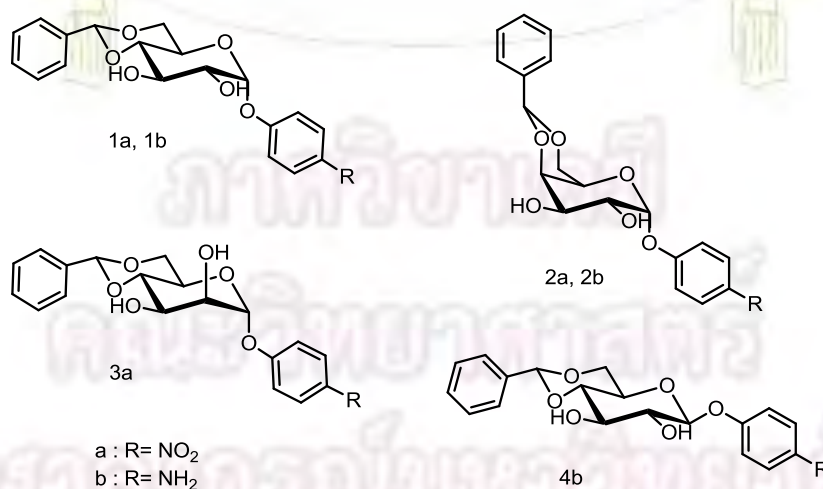
รูปที่ 1.9 แสดงการสังเคราะห์ deoxyfructosazine จาก cellobiose โดย Wu S. และคณะ



รูปที่ 1.10 แสดงการสังเคราะห์ deoxyfructosazine จาก Inulin โดย Wu S. และคณะ

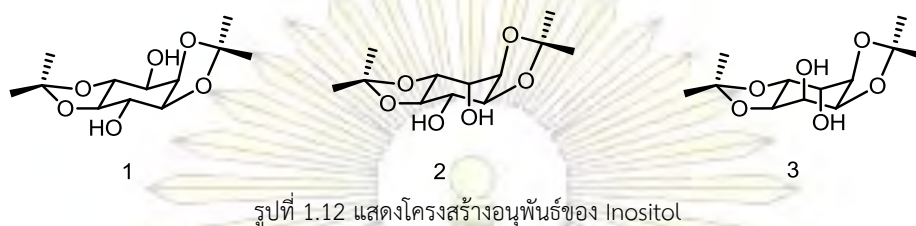
1.2.2 การทดสอบความสามารถในการเป็น gelator

gelator คือ สารที่มีคุณสมบัติที่ทำให้เกิดเจลได้ โดยโครงสร้างของโมเลกุลต้องมีคุณสมบัติที่เป็น amphiphilic ซึ่งมีทั้งความเป็น hydrophilic และ hydrophobic อยู่ภายในโมเลกุลเดียวกัน เพราะการเกิดเจลต้องอาศัยอันตรกิริยาระหว่างโมเลกุลของ gelator เช่น พันธะไฮโดรเจนและแรงแวนเดอร์วาลส์ เป็นต้น โดยโมเลกุล gelator นั้นได้มีการนำมาประโยชน์มากมาย ตัวอย่างเช่น นำมาใช้ในการแยกน้ำมันออกจากน้ำ (1) การเปลี่ยนน้ำมันพืชให้กลายเป็นเจลทำให้เก็บรักษาน้ำมันพืชได้นานยิ่งขึ้น ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อสุขภาพ (17) เป็นต้น มีงานวิจัยจำนวนมากที่ได้ศึกษาการสังเคราะห์สารที่ทำหน้าที่เป็น gelator โดยใช้คาร์โบไฮเดรตหรือสารประกอบที่มีหมู่ไฮดรอกซิลหลายหมู่เป็นสารตั้งต้น ตัวอย่างเช่น ในปี 1999 Amanokura N. และคณะ (18) สังเคราะห์ gelator จากน้ำตาล (รูปที่ 1.11) โดยพบว่า α -D-glucose-based (1b) เป็น gelator ได้ดีในตัวทำละลายถึง 8 ชนิด ในขณะที่ β -D-glucose-based (4b) เกิดเจลได้ในตัวทำละลายจาก 2 ใน 15 ตัวทำละลาย จากการศึกษาพบว่าแรงเสริมที่ช่วยในการเกิดเจลนี้คือพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุล รวมทั้งหมู่อะมิโน

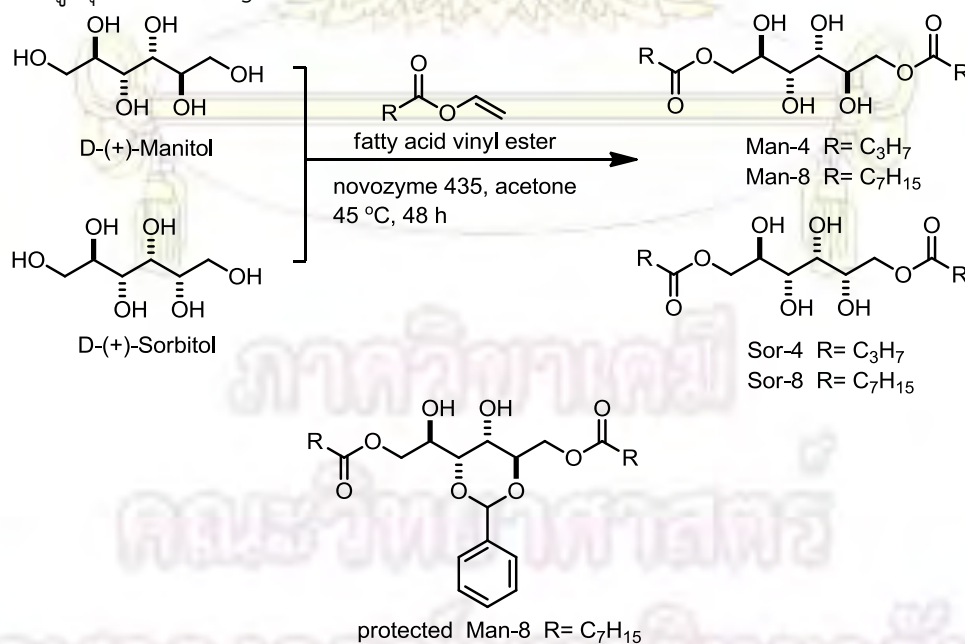


รูปที่ 1.11 แสดงโครงสร้างโมเลกุล gelator โดยมีน้ำตาลเป็นสารตั้งต้น

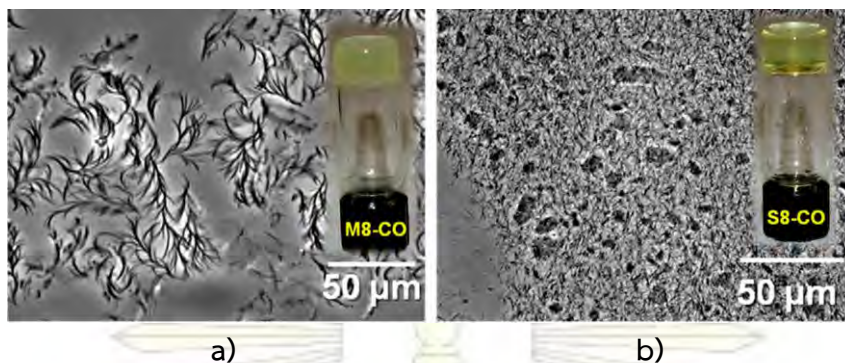
ในปี 2004 Watanabe Y. และคณะ (19) สังเคราะห์อนุพันธ์ของ Inositol (รูปที่ 1.12) ที่สามารถเกิดเป็นเจลได้ในตัวทำละลายที่มีขั้วต่ำ โดยพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลและ chirality มีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการเกิดเจล



ในปี 2010 John G. และคณะ (1) ได้ทำการสังเคราะห์สารที่มีคุณสมบัติเป็น gelator คือ Man-4, Man-8, Sor-4 และ Sor-8 จากแมนนิทอล (mannitol, Man) และซอลบิทอล (sorbitol, Sor) (รูปที่ 1.13) จากนั้นศึกษาความสามารถในการเป็น gelator โดยนำไปทดสอบกับน้ำมันชนิดต่างๆ พบว่าสารมีความสามารถในการเป็น gelator แตกต่างกัน ซึ่ง Man-8 มีประสิทธิภาพสูงสุดในการเป็น gelator ซึ่งเป็นผลมาจากแมนนิทอลและซอลบิทอลมี stereochemistry ที่คาร์บอนตัวที่ 2 และความยาวของสายแอลคิลต่างกัน นอกจากนี้ยังมีการปกป้องหมู่ไฮดรอกซีของ Man-8 (รูปที่ 1.13) เพื่อตรวจสอบอิทธิพลของหมู่ไฮดรอกซีต่อการเกิดเจล พบว่าการปกป้องหมู่ไฮดรอกซีจะทำให้สารไม่สามารถเกิดเป็นเจลได้ และเมื่อนำไปทดสอบความสามารถในการเลือกเฟสในการเกิดเจลในของผสมระหว่างน้ำมันดีเซลกับน้ำ พบว่า gelator เกิดเจลในชั้นของน้ำมันดีเซล ซึ่งถ้าความเข้มข้นของ gelator ต่ำ เจลที่เกิดขึ้นจะลอย แต่ถ้าความเข้มข้นของ gelator สูง เจลจะจับตัวแน่น ทำให้น้ำไม่สามารถไหลได้เมื่อคว่ำขวดทดลอง (รูปที่ 1.2) ต่อมาปี 2013 John G. และคณะ (17) ได้ศึกษาการเกิดเจลโดยนำ Man-8 และ Sor-8 ไปทดสอบกับน้ำมันพืชชนิดต่างๆ เพื่อนำไปใช้ประโยชน์ในการเก็บรักษาน้ำมันพืชให้ได้ขึ้น พบว่า Man-8 และ Sor-8 สามารถเกิดเจลได้ดังรูปที่ 1.14 Man-8 และไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ แต่ Sor-8 มีความเป็นพิษต่อเซลล์ที่ความเข้มข้นสูง และ Man-8 มีประสิทธิภาพสูงสุดในการเป็น gelator เช่นเดียวกับในงานวิจัยก่อนหน้า

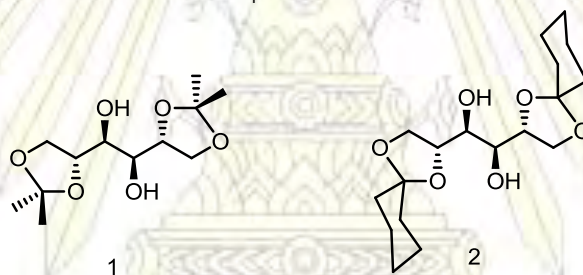


รูปที่ 1.13 แสดงการสังเคราะห์ Man-4, Man-8, Sor-4 และ Sor-8 และแสดงโครงสร้างของ Man-8 ที่ถูก protect โดย John G. และคณะ

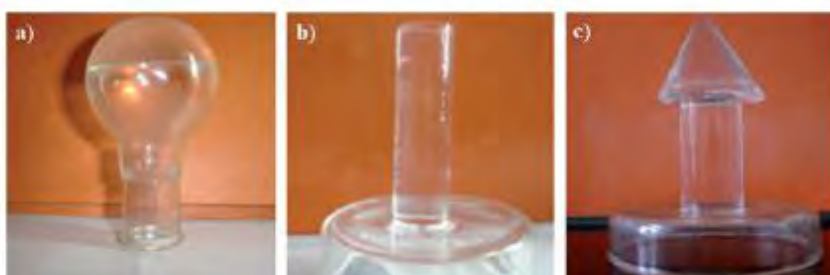


รูปที่ 1.14 แสดงการเกิดเจลของโมเลกุล Man-8 (a) และ Sor-8 (b) ในน้ำมันองุ่น

ในปี 2011 Vidyasagar A. และคณะ (20) ได้นำแมนนิทอลมาสังเคราะห์โมเลกุล gelator (รูปที่ 1.15) ซึ่งสามารถสังเคราะห์ได้ในขั้นตอนเดียวและราคาถูก และยังสามารถเกิดเจลได้กับตัวทำละลายไม่มีขั้วและน้ำมันต่างๆ ซึ่งจากการศึกษาด้วยเทคนิค ^1H NMR และ FTIR spectroscopy พบว่าพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลเป็นปัจจัยแรกที่ทำให้มีกระบวนการเกิดเจล ซึ่งเจลอ้น้ำมันที่เกิดขึ้นมีความแข็งแรง โปร่งแสงสูง รักษาเสถียรภาพของตัวเองได้และมีดัชนีหักเหแสงเหมือนกระจก (รูปที่ 1.16) นอกจากนี้ยังเป็น gelator ที่ไม่เป็นพิษและเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม สามารถนำไปประยุกต์ใช้ทำเลนส์ได้

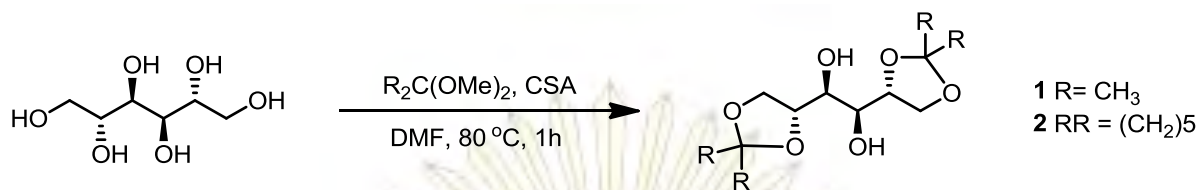


รูปที่ 1.15 แสดงโครงสร้างโมเลกุล gelator จากน้ำตาลแมนนิทอล



รูปที่ 1.16 แสดงการเกิดเจลของโมเลกุล gelator ในน้ำมันปื้ม (a) น้ำมันพาราฟิน (b) และน้ำมันซีลิโคน โดย Vidyasagar A. และคณะ

ในปี 2012 Prathap A. และคณะ (21) ได้สังเคราะห์ gelator จากแมนนิทอล (รูปที่ 1.17) ซึ่งมีราคาถูก โดย gelator ที่สังเคราะห์ได้เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมและสามารถย่อยสลายได้ง่ายและยังนำไปใช้ในการกำจัดน้ำมันที่รั่วไหลในทะเลได้โดยใช้ความเข้มข้นของ gelator ต่ำมาก โดยที่ diol 1 ไม่สามารถเกิดเจลได้แม้ในความเข้มข้นที่สูง เนื่องมาจากการละลายของ diol 1 ในน้ำดีกว่าน้ำมัน ในขณะที่ diol 2 สามารถเลือกเฟสการเกิดเจลในน้ำมันจากสารละลายผสมระหว่างน้ำมันกับน้ำ (รูปที่ 1.18)

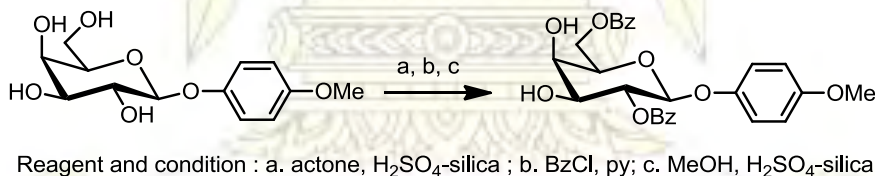


รูปที่ 1.17 แสดงการสังเคราะห์ gelator จากน้ำตาลแมนนิทอล

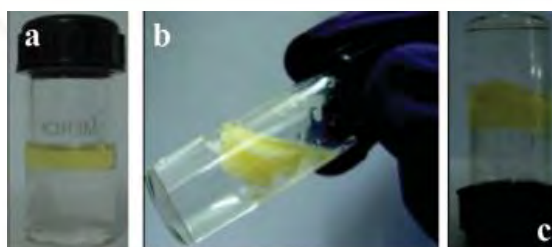


รูปที่ 1.18 แสดงการเกิดเจลของโมเลกุล gelator 2 ในน้ำมัน (a) น้ำมันพาราฟิน (b) โดย Prathap A. และคณะ

ในปีเดียวกันนี้ Mukherjee S. และคณะ (2) ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ของน้ำตาลขึ้นใหม่ (รูปที่ 1.19) ซึ่งสามารถเปลี่ยนเป็นเจลได้ที่อุณหภูมิห้อง และสามารถเกิดได้ในตัวทำละลายอินทรีย์และน้ำมันชนิดต่างๆ และยังสามารถเลือกเฟสในการเกิดเจลได้ในน้ำมันจากสารละลายผสมระหว่างน้ำมันกับน้ำที่อุณหภูมิห้อง (รูปที่ 1.20) โดยน้ำมันและ gelator ยังสามารถนำกลับมาใช้ใหม่โดยการกลั่น และยังสามารถนำ gelator กลับมาใช้ซ้ำได้หลายครั้ง โดยการเกิดเจลนั้นอาศัยพันธะไฮโดรเจนและอะโรแมติก π - π interaction ระหว่างโมเลกุล



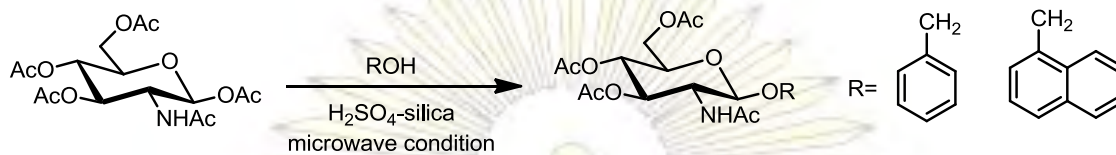
รูปที่ 1.19 แสดงการสังเคราะห์อนุพันธ์ของน้ำตาลที่มีความสามารถเป็น gelator



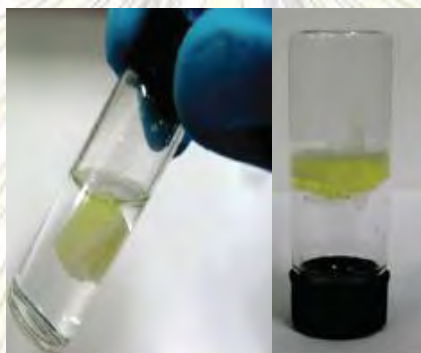
รูปที่ 1.20 แสดงการเกิดเจลชนิดเลือกจำเพาะเฟสที่อุณหภูมิห้อง : (a) น้ำมันดีเซลผสมน้ำ (b) เกิดเจลชนิดเลือกจำเพาะเฟสในชั้นของน้ำมันดีเซล และ (c) เจลมีความแข็งแรงทำให้เมื่อคว่ำขวดน้ำไม่ไหล

ในปี 2014 Mukherjee S. และคณะ (22) ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ของน้ำตาลที่มีประสิทธิภาพเป็น gelator ได้คือ β -glycosides of *N*-acetyl glucosamine จาก per-O-acetylated β -D-GlcNAc (รูปที่ 1.21) โดยทดสอบความสามารถในการเป็น gelator ในตัวทำละลายอินทรีย์ชนิดต่างๆ รวมทั้งน้ำมันเชื้อเพลิงต่างๆ เช่น diesel petrol และ kerosene โดยใช้ความเข้มข้นของ gelator ที่น้อยที่สุดในการเกิดเจล คือ 0.23-3.5% (wt/v) พบว่าสารทั้งสองมีประสิทธิภาพในการแยกน้ำมันออกจากน้ำได้ดี (รูปที่ 1.22) ซึ่งจาก

โครงสร้างสามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุล และ π - π interaction ทำให้เกิดการสร้างเครือข่ายกลายเป็นเจลได้

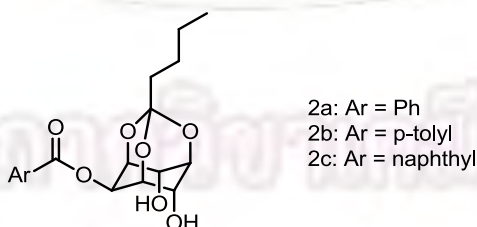


รูปที่ 1.21 แสดงการสังเคราะห์ β -glycosides of N-acetyl glucosamine ทั้ง 2 โครงสร้าง

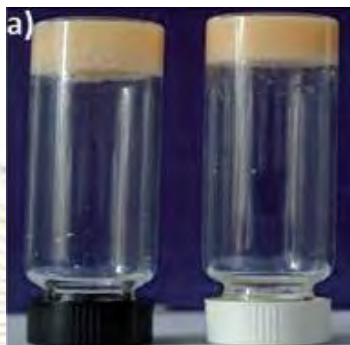


รูปที่ 1.22 แสดงการเกิดเจลชนิดเลือกจำเพาะเฟสของโมเลกุล gelator ในชั้นของน้ำมันดีเซลจากของผสมกับน้ำ เจลมีความแข็งแรงทำให้เมื่อคว่ำขวดน้ำไม่ไหล โดย Mukherjee S. และคณะ

ในปี 2015 Vidyasagar A. และคณะ (23) ได้สังเคราะห์ cyclohexane-diaxial-1,3-diol (รูปที่ 1.23) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของคาร์โบไฮเดรตที่สามารถเป็น gelator ได้เมื่ออยู่ในตัวทำละลายที่ไม่มีขั้ว gelator นี้สามารถเป็นผลึกได้ที่มีความเข้มข้นต่ำและสามารถเกิดเจลได้ที่เหนือความเข้มข้นวิกฤต (critical gelation concentration; CGC) ในตัวทำละลายเดียวกัน (รูปที่ 1.24) โดยที่ผลึกจะมีน้ำในการตกผลึกส่วนเส้นใยของเจลจะไม่มีน้ำ จากการศึกษาพบว่าถ้าความเข้มข้นของ gelator มากกว่าน้ำในตัวทำละลายจะเกิดเป็นเจลในตัวทำละลาย แต่ถ้าความเข้มข้นของ gelator ต่ำกว่าน้ำในสารละลายจะเกิดเป็นผลึก ดังนั้นการเกิดเจลหรือผลึกนั้นขึ้นอยู่กับปริมาณของน้ำ

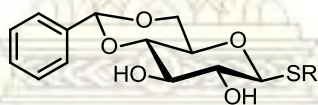


รูปที่ 1.23 แสดงโครงสร้างโมเลกุลของ cyclohexane-diaxial-1,3-diol



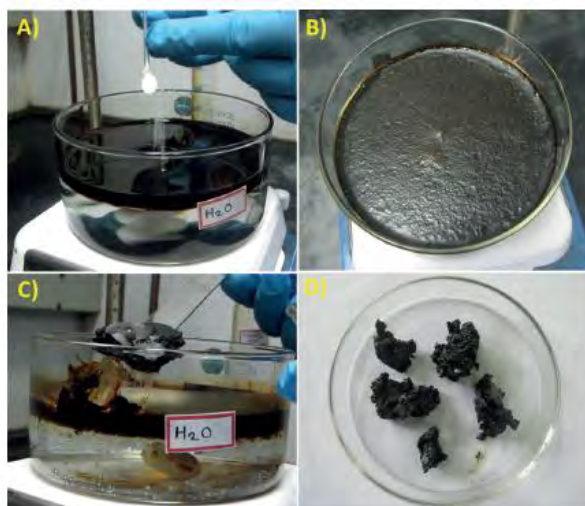
รูปที่ 1.24 แสดงการเกิดเจลของโมเลกุล gelator ในน้ำมัน โดย Vidyasagar A. และคณะ

ในปี 2016 Vibhute A. และคณะ (24) ทำการสังเคราะห์โมเลกุล gelator จาก D-glucose (รูปที่ 1.25) จากนั้นทดสอบความสามารถในการเป็นเจลของ diol ภายในโมเลกุลกับตัวทำละลายต่างๆ พบว่า diol ทั้งหมดสามารถเกิดเจลได้ในตัวทำละลายที่ไม่มีขั้ว เช่น น้ำมันซิลิโคน (Silicone Oil) น้ำมันปั๊ม (pump oil) และน้ำมันดีเซล และ gelator นี้สามารถเลือกเฟสการเกิดเจลในน้ำมันเชื้อเพลิง เช่น น้ำมันดีเซล หรือน้ำมันเบนซินออกจากของผสมกับน้ำได้ และสามารถนำ gelator กลับมาใช้ใหม่ได้โดยการกลั่น (รูปที่ 1.26) การมี diol ภายในโมเลกุลทำให้เกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลส่งผลให้เกิดการสร้างตัวเป็นเจล และ หมู่ benzylidene ทำให้เกิด π - π interaction ทำให้เกิดเจลที่แข็งแรงขึ้น ซึ่งโครงสร้างทั้งสองที่กล่าวมานั้นเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดเจล



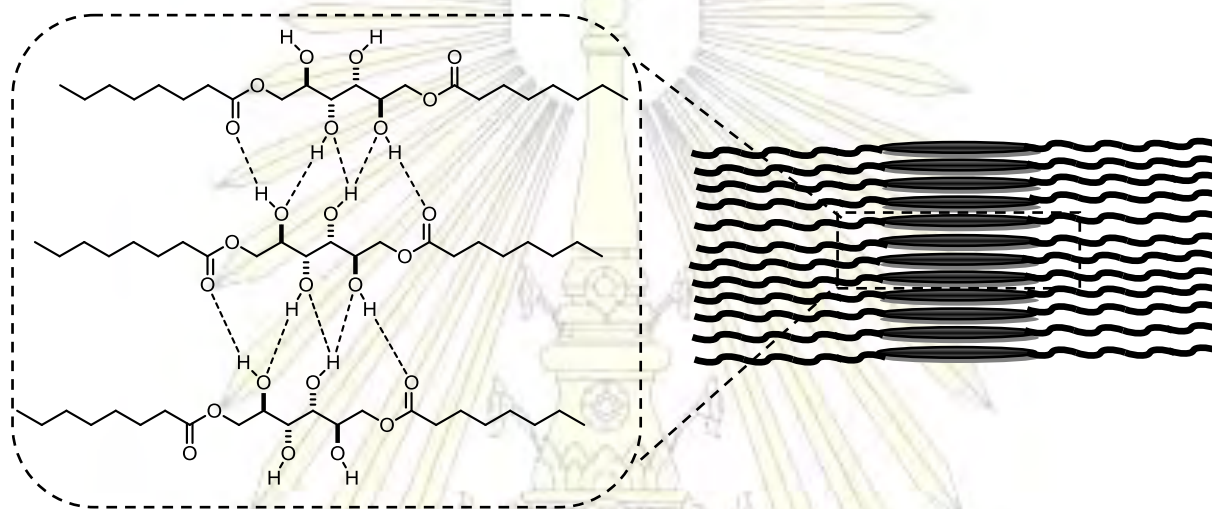
1 : R= 4-MePh 2 : R= Et 3 : R= C₆H₁₃
 4 : R= C₁₂H₂₅ 5 : R= C₁₆H₃₃

รูปที่ 1.25 แสดงโครงสร้างโมเลกุล gelator จาก D-glucose



รูปที่ 1.26 แสดงการเกิดเจลชนิดเลือกจำเพาะเฟสของ gelator 1 ในน้ำมันดิบ A) ใส่ gelator 1 ในน้ำมันดิบที่ผสมกับน้ำ B) เกิดเจลที่ชั้นของน้ำมันดิบ C) ตักน้ำมันดิบแยกออกจากน้ำ D) เจลน้ำมันดิบ

จากงานวิจัยข้างต้นทำให้สรุปได้ว่าปัจจัยที่สำคัญต่อความสามารถในการเป็น gelator ได้แก่ 1) stereochemistry ของโมเลกุลของสารต่างกัน ทำให้ความสามารถในการเกิดเจลแตกต่างกัน 2) การมีหมู่ไฮดรอกซีหรือเอมีนในโมเลกุลทำให้สารมีประสิทธิภาพในการเป็น gelator เนื่องจากการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลทำให้สารเชื่อมกันเป็นโครงข่ายเกิดเป็นเจล (รูปที่ 1.27) 3) ความยาวของสายแอลคิล ซึ่งหากมีความยาวมากขึ้นจะเกิดเป็นเจลได้ดียิ่งขึ้น 4) ถ้าหากโมเลกุลมี $\pi-\pi$ interaction จะทำให้มีประสิทธิภาพในการเกิดเจลสูงขึ้น



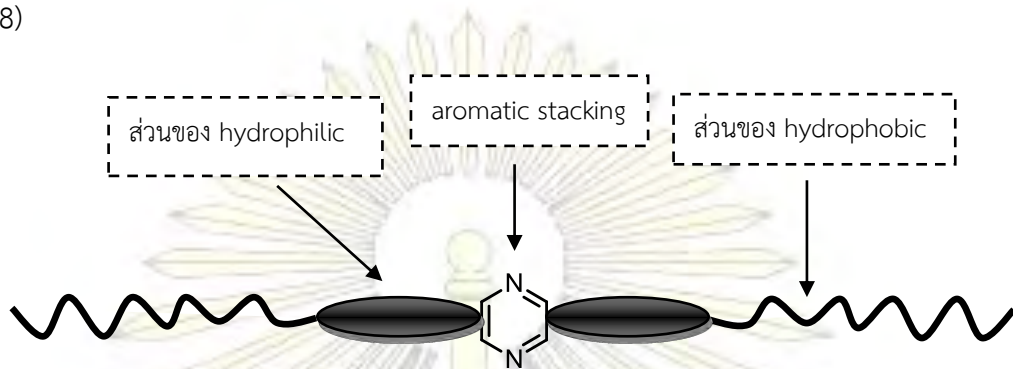
รูปที่ 1.27 แสดงการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุล โดย John G. และคณะ

ดังนั้นในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยสนใจสังเคราะห์อนุพันธ์ไพราซีนชนิด deoxyfructosazine จากสารตั้งต้นคือ สารประกอบ glucosamine hydrochloride ที่ได้จากการย่อยไคตินซึ่งมาจากเปลือกกุ้งเหลือทิ้ง โดยกรรมวิธีเคมีสังเคราะห์โดยจะพัฒนาจากวิธีการของ Rohovec J. และคณะ (16) ซึ่งใช้ phenyl boronic acid เป็นตัวกระตุ้นและจะสังเคราะห์ในปริมาณที่มากขึ้น จากนั้นจะศึกษาการปรับปรุงโครงสร้างของ deoxyfructosazine ให้มีความเป็น hydrophobic มากขึ้นซึ่งทำให้โมเลกุลมีคุณสมบัติเป็น amphiphilic ท้ายที่สุดจึงนำอนุพันธ์ของ deoxyfructosazine ที่สังเคราะห์ได้ไปทดสอบความสามารถในการเป็น gelator กับตัวทำละลายอินทรีย์ชนิดต่างๆ โดยคาดหวังว่าอนุพันธ์ของ deoxyfructosazine ที่สังเคราะห์ได้จะมีความสามารถในการเป็น gelator เนื่องจากโมเลกุลมีหมู่ไฮดรอกซิลส่วนที่เป็น hydrophilic และ hydrophobic และนอกจากนั้นไพราซีนมีอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวของไนโตรเจนบนวงอะโรแมติกที่สามารถเกิด $\pi-\pi$ stacking ระหว่างโมเลกุล ทำให้เกิดการซ้อนตัวในแนวตั้ง ส่งผลให้ได้เจลที่มีประสิทธิภาพสูงขึ้น

1.3 วัตถุประสงค์ของโครงการ

1. สังเคราะห์สารประกอบไพราซีนชนิด deoxyfructosazine จาก glucosamine hydrochloride ในปริมาณมาก (large-scale synthesis)

2. ออกแบบและสังเคราะห์อนุพันธ์ของ deoxyfructosazine เพื่อใช้เป็นเจลเลเตอร์ ดังแสดง (รูปที่ 1.28)



รูปที่ 1.28 แสดงการออกแบบโครงสร้างอนุพันธ์ของ deoxyfructosazine เพื่อใช้เป็นเจลเลเตอร์

3. ศึกษาความสามารถในการเป็น gelator ของอนุพันธ์ของ deoxyfructosazine

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

การทดลอง

2.1 วิธีการทดลองทั่วไป

2.1.1 เครื่องมือและอุปกรณ์

1. การชั่งน้ำหนักสารทุกชนิดใช้เครื่องชั่งทศนิยม 4 ตำแหน่ง จาก Denver instrument รุ่น TP-214
2. การระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ใช้เครื่อง rotary evaporator จาก EYELA รุ่น N-1000 ที่ประกอบกับอ่างน้ำร้อนจาก EYELA รุ่น SB-1000 โดยใช้ปั๊มน้ำจาก SONIC รุ่น AP2500
3. การระเหยตัวทำละลายอินทรีย์จุดเดือดสูงใช้เครื่อง high vacuum rotary evaporator จาก Buchi รุ่น Rotavapor R-210 ที่ประกอบกับอ่างน้ำร้อนจาก Buchi รุ่น B-491 โดยใช้ปั๊มจาก Daikawa รุ่น 2VP-250L
4. การตั้งปฏิกิริยาใช้เครื่องกวนแบบให้ความร้อนจาก HL instrument รุ่น HS-115
5. อ่างน้ำร้อนจาก Memmert
6. เครื่องดูดสุญญากาศจาก EYELA รุ่น A-35
7. การระเหยตัวทำละลายน้ำด้วยเทคนิค lyophilization ใช้เครื่อง freeze dryer จาก Labconco รุ่น 77535-01
8. การติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ใช้แผ่น thin layer chromatography จาก Macherey-Nagel ที่ใช้ silica gel 60 ร่วมกับ fluorescent indicator UV₂₅₄ 0.2 mm ที่เคลือบบนแผ่นอะลูมิเนียม
9. การทำบริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography ใช้ silica gel ขนาด 70-230 mesh จาก Merck เป็นเฟสคงที่
10. การกรอง impurity ด้วย fritted funnel กรองผ่าน celite หรือใช้เทคนิคกรองร้อนผ่าน activated charcoal จาก May&Baker
11. การกระตุ้น (activate) molecular sieve เพื่อใช้ในปฏิกิริยาและใช้สำหรับเตรียมตัวทำละลายที่ปราศจากน้ำ ใช้ปั๊มสุญญากาศ จาก Daikawa รุ่น 2VP-180L
12. การพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารด้วยเทคนิค ¹H NMR และ ¹³C NMR ทำโดยใช้ตัวทำละลาย deuterated ที่เหมาะสมละลายสารตัวอย่างและวัดโดยเครื่อง Varian Mercury-400 ที่ความถี่ 400 MHz สำหรับ ¹H NMR
13. การพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารด้วยเทคนิค mass spectrometry โดยใช้ตัวทำละลายอินทรีย์หรือน้ำที่เหมาะสมและวัดโดยเครื่อง mass spectrometer จาก ESCi รุ่น Micromass Quattro Micro

2.1.2 สารเคมี

1. สารตั้งต้น glucosamine hydrochloride ได้จากสารที่สังเคราะห์มาก่อนหน้านี้ในห้องปฏิบัติการ (UU-1-131)

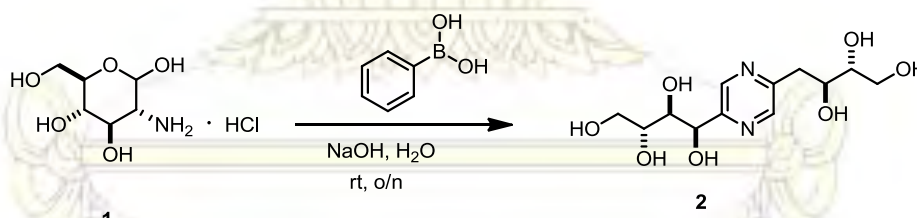
2. สารเคมีที่ใช้ในการสังเคราะห์เป็น reagent grade จาก Sigma-Aldrich, Merck, Fluka และ Acros ได้แก่ ammonium tetrabrate, acetonitrile, benzoyl chloride, benzylamine hydrochloride, borane triethylamine, butanoic anhydride, copper(II)sulfate, diethyl ether, dimethylformamide, hexanoic anhydride, hydrochloric acid, pentanoic anhydride, phenylboronic acid, pyridine, sodium chloride, sodium carbonate, sodium cyanoborohydride, sodium hydrogen carbonate, sodium hydroxide, toluene, $\text{NaIO}_4\text{-SiO}_2$,

3. ตัวทำละลายอินทรีย์ที่ใช้เป็นเกรด analytical grade จาก Carlo Erba, RCI Labscan และ Emsure ได้แก่ acetic acid, acetonitrile, n-butanol, ethanol, ethyl acetate, hexanes, methanol, toluene

4. TLC stain ที่ใช้ ได้แก่ ninhydrin, potassium permanganate, 2,4 dinitrophenylhydrazine และ I_2

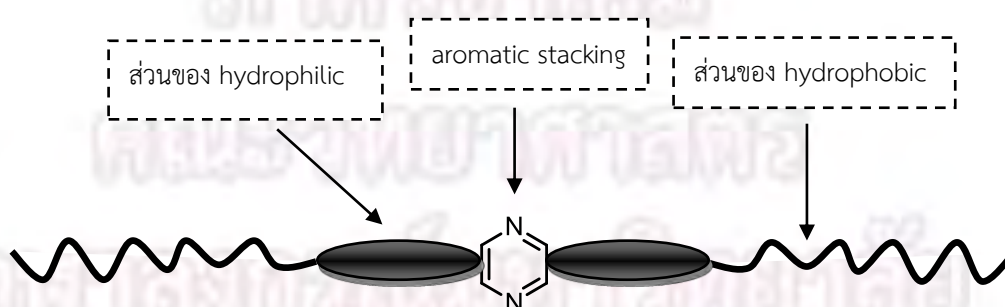
2.2 วิธีการสังเคราะห์

ผู้วิจัยได้วางแผนการสังเคราะห์ deoxyfructosazine (2) ในปริมาณมาก ดังแสดง (รูปที่ 2.1)



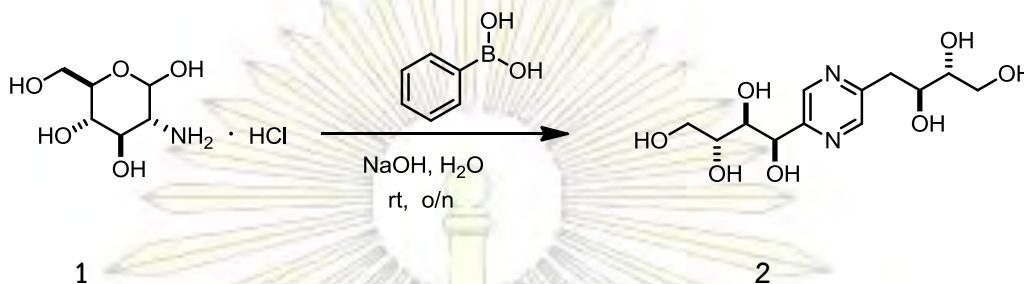
รูปที่ 2.1 แสดงแผนการสังเคราะห์ deoxyfructosazine (2)

และวางแผนการสังเคราะห์อนุพันธ์ deoxyfructosazine เพื่อเพิ่มความไม่มีขั้วในโมเลกุล



รูปที่ 2.2 แสดงการออกแบบโครงสร้างอนุพันธ์ของ deoxyfructosazine เพื่อใช้เป็นเจลเลเตอร์

2.2.1 การสังเคราะห์ Deoxyfructosazine (2) ด้วย D-glucosamine hydrochloride (1)



รูปที่ 2.3 แผนภาพการสังเคราะห์สาร 2 จากสาร 1

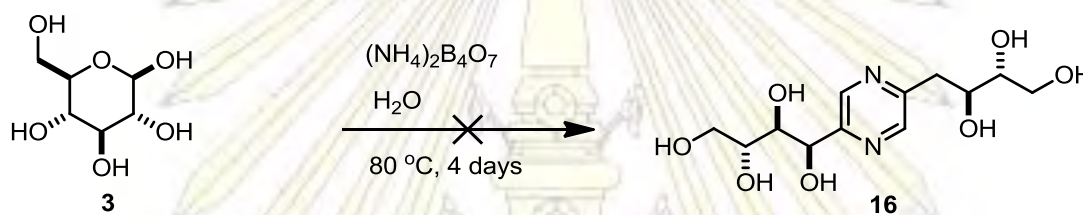
ซึ่ง phenylboronic acid ปริมาณ 5.64 g (46.23 mmol, 2.5 equiv.) ใส่ขวดก้นกลม ละลายด้วย NaOH 1.85 g ในน้ำ 112 mL stir จนของแข็งละลายหมด จากนั้นเติม D-glucosamine hydrochloride 4.00 g (18.52 mmol, 1 equiv.) stir ทิ้งไว้ 24 ชั่วโมงและ 48 ชั่วโมง ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ n-butanol:acetic acid:H₂O อัตราส่วน 3:1:1 ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และสารละลาย KMnO₄ stain พบจุดสารสองจุดมีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้น จึงหยุดปฏิกิริยาโดยเติม 10% HCl จนสารละลายมี pH 2-3 โดย phenylboronic acid จะตกตะกอนกลับมาเป็นของแข็งสีขาว สกัดสาร phenylboronic acid ที่ได้ด้วย diethyl ether 3 ครั้งเพื่อนำกลับไปใช้ใหม่ ส่วนชั้นน้ำที่มีดีออกซีฟรุกโตซาซีนนำไปประเหยไอกรด HCl ด้วย water bath ที่อุณหภูมิ 50-60 °C เป็นเวลา 1 ชั่วโมง จากนั้นตรวจสอบ pH ถ้ายังเป็นกรดให้เติมของแข็ง NaHCO₃ จนสารละลายมี pH เป็นกลาง แล้วนำสารละลายที่ได้ไปประเหยอีกครั้งด้วยเครื่อง rotary evaporator เพื่อไล่ diethyl ether ออกให้หมด เติม activated charcoal 1 ซ้อนชา แล้วกรองสุญญากาศ นำสารละลายที่ได้ไปเข้าสู่กระบวนการ lyophilization ซึ่งจะได้สารผสมเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อนประกอบไปด้วยดีออกซีฟรุกโตซาซีนและเกลีโอโซเดียมคลอไรด์ จึงต้องนำของผสมที่ได้ไปล้างเกลีโอโซเดียมคลอไรด์ออกด้วยเมทานอลซึ่งจะละลายเฉพาะผลิตภัณฑ์ดีออกซีฟรุกโตซาซีนส่วนเกลีโอโซเดียมคลอไรด์จะเหลือเป็นของแข็งอยู่ที่ก้นภาชนะ ล้างด้วยเมทานอลจนกระทั่งไม่มีผลิตภัณฑ์เหลืออยู่ (ตรวจสอบโดยใช้ปลาย pipet ตะของแข็งที่เหลืออยู่ปริมาณเล็กน้อย แล้วนำไปเผาไฟ หากมีดีออกซีฟรุกโตซาซีนเหลืออยู่กับของแข็งจะเกิดเขม่าควันไฟสีดำของสารประกอบอินทรีย์ชนิดไม่อิ่มตัวเกิดขึ้นอย่างชัดเจน) นำสารละลายที่ได้ไปประเหยแห้งด้วย rotary evaporator ได้ของแข็งสีเหลือง จากนั้นทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคการตกผลึกตัวทำละลายผสมระหว่าง H₂O:ethanol โดยละลายสารในน้ำปริมาณเล็กน้อยให้สารละลายหมด จากนั้นเติม ethanol จนเกิดตะกอนขึ้น และเติม ethanol จนเกินพอ จากนั้นนำไปแช่เย็น

ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งมีลักษณะเป็นเม็ดกลมเล็กสีเหลืองอ่อน หนัก 2.5806 g คิดเป็น 91% yield พิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค ¹H NMR (รูปที่ ก-1) และ ¹³C NMR (รูปที่ ก-2) พบว่าเป็นผลิตภัณฑ์ตามที่ต้องการจริง

^1H NMR (400 MHz, D_2O , รูปที่ ก-1) δ (ppm) 2.87 (dd, $J = 14.4, 9.8$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 14.3, 3.1$ Hz, 1H), 3.57 (m, 3H), 3.74 (m, 4H), 3.92 (ddd, $J = 9.5, 6.1, 3.3$ Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.60 (s, 1H)

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O , รูปที่ ก-2) δ (ppm) 154.07, 153.40, 144.28, 142.34, 74.56, 73.60, 71.48, 71.24, 63.10, 62.64, 37.68

2.2.2 การพยายามสังเคราะห์ 2,6-Deoxyfructosazine (2) ด้วยกลูโคส (3) ในสารละลายแอมโมเนียมเตตระโบเรต

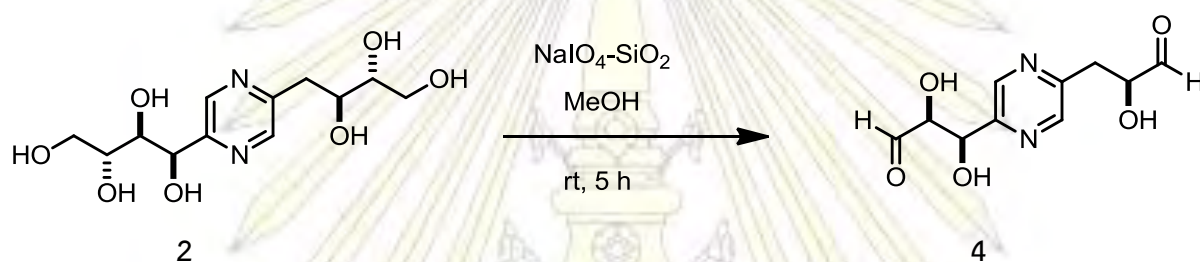


รูปที่ 2.4 แผนภาพการสังเคราะห์สาร 2 จากสาร 3

ซังกลูโคสหนัก 0.2023 g ละลายในน้ำ 11 mL ในขวดก้นกลม เต็ม $(\text{NH}_4)_2\text{BO}_7$ บดละเอียด 1.5898 g stir ให้เข้ากัน วัด pH 6 จากนั้นให้ความร้อนที่อุณหภูมิ ประมาณ $80\text{ }^\circ\text{C}$ เป็นเวลา 30 นาที ตั้งปฏิกิริยาไว้ที่อุณหภูมิห้องให้สารละลายระเหย ได้ผลึกสีขาวมันวาว ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ n-butanol:acetic acid: H_2O อัตราส่วน 3:1:1 ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp สารละลาย KMnO_4 stain และ p-anisaldehyde stain พบสารที่เกิดขึ้นไม่เรืองแสง จากนั้นตั้งปฏิกิริยาต่อโดยให้ความร้อนที่อุณหภูมิ $78\text{ }^\circ\text{C}$ เมื่อผ่านไปหนึ่งชั่วโมงครึ่ง ได้ของแข็งสีขาวขุ่นและสารละลายสีเหลืองอ่อน ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ n-butanol:acetic acid: H_2O อัตราส่วน 3:1:1 ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และสารละลาย p-anisaldehyde stain จากนั้นตั้งปฏิกิริยาต่อโดยเติมน้ำ 11 mL ให้ความร้อนที่อุณหภูมิ $80\text{ }^\circ\text{C}$ ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ n-butanol:acetic acid: H_2O อัตราส่วน 3:1:1 ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และสารละลาย p-anisaldehyde stain ทุกๆ 2 ชั่วโมง ทำปฏิกิริยา 6 ชั่วโมง พบจุดสารหนึ่งจุดมีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้น จากนั้น stir ที่อุณหภูมิห้อง 3 คืน จากนั้นตั้งปฏิกิริยาต่อโดยให้ความร้อนที่อุณหภูมิ $80\text{ }^\circ\text{C}$ ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ n-butanol:acetic acid: H_2O อัตราส่วน 5:2:2 และ 4:1:1 ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp สารละลาย KMnO_4 stain และสารละลาย p-anisaldehyde stain ทุกๆ 1 ชั่วโมง ทำปฏิกิริยา 6 ชั่วโมง พบจุดสารหนึ่งจุดมีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้น จากนั้น stir ที่อุณหภูมิห้อง 24 ชั่วโมง ได้สารละลายสีน้ำตาลเข้ม และของแข็งสีขาว จากนั้นให้ความร้อนที่อุณหภูมิ $80\text{ }^\circ\text{C}$ จนสารละลายระเหยออกจนหมด ได้ของแข็งสีน้ำตาลเข้ม จากนั้นนำไปล้างเกลือ $(\text{NH}_4)_2\text{B}_4\text{O}_7$

ออกด้วยเมทานอล แล้วนำสารละลายที่ได้ไประเหยด้วยเครื่อง rotary evaporator เพื่อไล่เมทานอลออกให้หมด ได้ของแข็งสีน้ำตาล ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ n-butanol:acetic acid:H₂O อัตราส่วน 4:1:1 ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp สารละลาย KMnO₄ stain และสารละลาย p-anisaldehyde พบจุดสารหนึ่งจุดมีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้น แต่เมื่อนำไปพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค ¹H NMR (400 MHz, D₂O, รูปที่ ก-3) พบว่าไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ตามที่ต้องการ

2.2.3 การทำปฏิกิริยา oxidative cleavage ของ deoxyfructosazine (2)



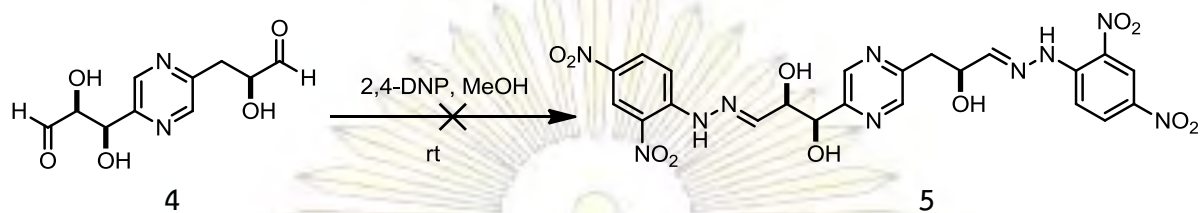
รูปที่ 2.5 แผนภาพการสังเคราะห์สาร 4 จากสาร 2

ตารางที่ 2.1 แสดงการปริมาณ NaIO₄-SiO₂ และเวลาในการทำปฏิกิริยาที่แตกต่างกัน

การทดลองที่	สาร	ปริมาณสารที่ใช้ในปฏิกิริยา (g)	เวลาในการทำปฏิกิริยา (ชั่วโมง)
1	NaIO ₄ -SiO ₂	0.6662	5
2	NaIO ₄ -SiO ₂	0.6633	24
3	NaIO ₄ -SiO ₂	0.9961	24

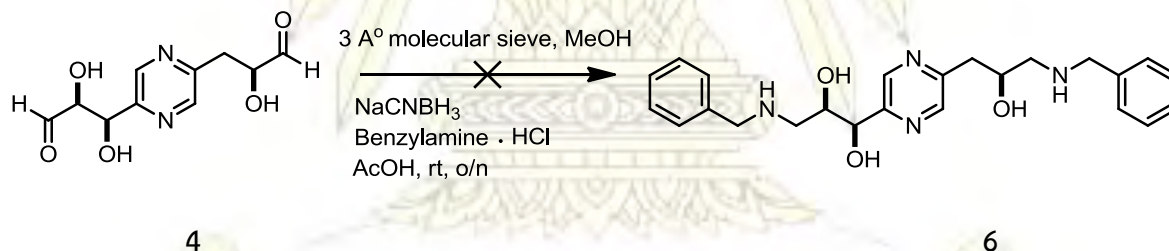
ซึ่ง 2, 5-deoxyfructosazine 0.2000 g (0.66 mmol) ใส่ขวดกันกลม ละลายในเมทานอล 6.6 mL (0.1 M) คนจนสารละลายหมด จากนั้นเติม NaIO₄-SiO₂ ตามปริมาณในตารางที่ 2.1 คนให้สารละลายเข้ากัน โดยใช้เวลาในการทำปฏิกิริยาตามตาราง 2.1 ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ n-butanol:acetic acid:H₂O อัตราส่วน 3:1:1 ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และสารละลาย 2,4-dinitrophenylhydrazine stain ที่ 5 ชั่วโมงพบจุดสาร 3 จุด มีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้น จากการเพิ่มเวลาในการทำปฏิกิริยาเป็น 24 ชั่วโมงและการเพิ่มปริมาณ NaIO₄-SiO₂ พบจุดสาร 2 จุด มีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้น จากนั้นนำไปกรองสุญญากาศเพื่อกำจัด silica ออกโดยล้างด้วยเมทานอล นำสารละลายที่ได้ไประเหยแห้งด้วย rotary evaporator ได้ของเหลวหนืดสีเหลืองอ่อน และเก็บภายใต้ Ar พิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค ¹H NMR (400 MHz, D₂O, รูปที่ ก-4) พบว่าเกิดผลิตภัณฑ์เป็นแอลดีไฮด์ตามที่ต้องการ

2.2.4 การทำปฏิกิริยา condensation ของสาร (4) กับ 2,4-dinitrophenylhydrazine



ละลายสาร (4) ในเมทานอล 3 mL เติม 2,4-dinitrophenylhydrazine 13 mL จนเกิดตะกอนสมบูรณ์ ได้ของแข็งสีน้ำตาลแดงเข้ม และของเหลวสีน้ำตาลแดง นำไปกรองสุญญากาศ ล้างด้วยน้ำ พบว่าสารบางส่วนละลายในน้ำ และได้ตะกอนเหนียวหนืดสีน้ำตาลแดงเข้ม ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 30% และ 100% ethyl acetate และสารละลาย 2,4-dinitrophenylhydrazine stain พบจุดสาร 2 จุด มีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้น ของเหลวที่ได้จากการกรองเมื่อตั้งทิ้งไว้เกิดตะกอนสีส้ม สารที่ได้ไม่น่าจะใช้ผลิตภัณฑ์จึงไม่นำไปใช้ต่อ

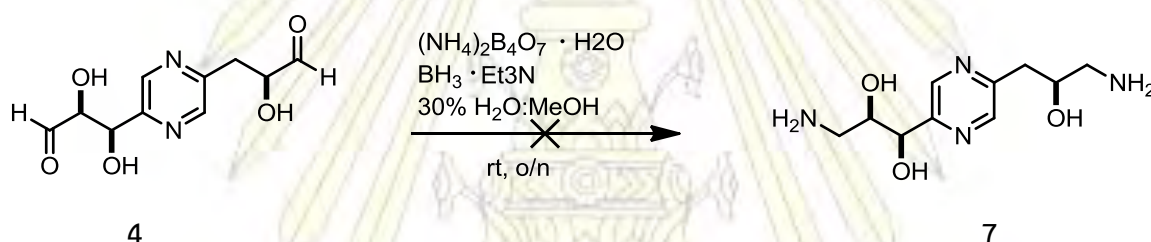
2.2.5 การทำปฏิกิริยา reductive amination ของสาร (4) เป็นสาร (6)



เผา 3 A° molecular sieve บดละเอียดในขวดก้นกลม เก็บภายใต้ Ar ทำให้สาร (4) 200 mg (0.832 mmol, 1.0 equiv.)แห้งโดยเติม toluene/acetonitrile แล้ว azeotrope จำนวน 3 ครั้ง ใส่ magnetic bar ทำให้แห้งอีกครั้งด้วย manifold เป็นเวลา 20 นาที ปิดขวดด้วยจุกยางแล้วเสียบลูกโป่งบรรจุก๊าซ Ar จากนั้นใส่ 3 A° molecular sieve บดละเอียดอย่างรวดเร็ว และปิดจุกยางทันที เติมเมทานอล 12 mL โดยใช้เข็มฉีดยา NaCNBH_3 0.4901 g (0.2496 mmol, 3.0 equiv) และ benzylamine hydrochloride 0.1799 g (1.248 mmol, 1.5 equiv) และเติม acetic acid 0.1 mL (1.664 mmol, 2.0 equiv) ด้วยเข็มฉีดยา คนทิ้งไว้ 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ n-butanol:acetic acid:H₂O อัตราส่วน 3:1:1 และระบบ 10% MeOH:CH₂Cl₂ ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และสารละลาย ninhydrin stain พบจุดสาร 3 จุด และ 2 จุด มีค่า R_f ต่างกัน ตามลำดับ จึงหยุดปฏิกิริยาโดยเติมของแข็ง NaHCO_3 จนสารละลายมี pH เป็นกลาง นำไปกรองสุญญากาศผ่าน celite ล้างด้วยเมทานอล ได้สารละลายใสสีแสด pH 7 จากนั้นนำไป

ระเหยแห้งด้วย rotary evaporator ได้ของเหลวหนืดสีส้มเข้ม ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 10, 15 และ 20% MeOH: CH₂Cl₂ โดย develop 2 ครั้ง ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และสารละลาย ninhydrin stain พบจุดสาร 4 จุด และ 3 จุด มีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้น และสารละลาย 2,4-dinitrophenylhydrazine stain พบจุดสาร 2 จุด มีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้น ตามลำดับ จากนั้นละลายสารผลิตภัณฑ์ที่ในน้ำ และสกัดด้วย ethyl acetate จำนวน 3 ครั้ง จากนั้นนำขึ้น ethyl acetate ไประเหยแห้งด้วย rotary evaporator ได้ของแข็งผสมของเหลวหนืดสีเหลืองอ่อน ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 10, 15 และ 20% MeOH:CH₂Cl₂ ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และสารละลาย ninhydrin stain พบจุดสารเพิ่มขึ้น พิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค mass spectroscopy (รูปที่ ข-1) พบว่าไม่เกิดผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

2.2.6 การทำปฏิกิริยา reductive amination ของสาร (4) เป็นสาร (7)

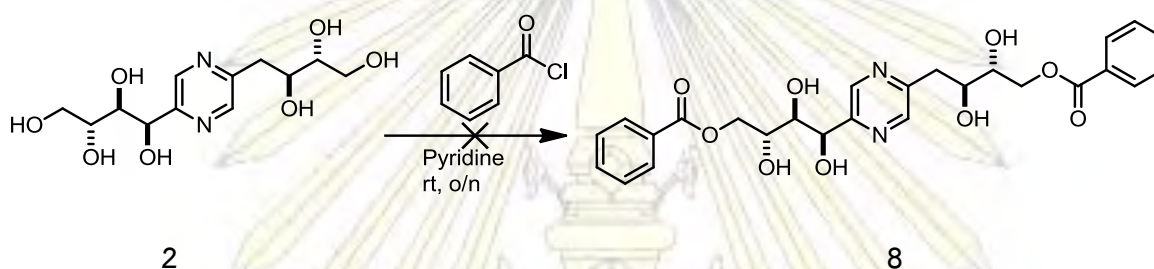


รูปที่ 2.8 แผนภาพการสังเคราะห์สาร 7 จากสาร 4

ละลายสาร (4) 200 mg (0.66 mmol, 1.0 equiv) ใน 30% H₂O in MeOH ปริมาณ 6.6 mL คนจนสารละลายหมด เติม ammonium tetraborate 1.266 g (6.6 mmol, 10 equiv.) stir ทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ตรวจสอบ pH ประมาณ 7-8 จากนั้นทำให้เย็นโดยจุ่มในอ่างน้ำแข็ง เติม borane triethylamine 0.39 mL (2.64 mmol, 4 equiv) ด้วยเข็มฉีดยา ตรวจสอบ pH ให้มี pH ประมาณ 3.5-4 (หาก pH ยังไม่ถึงที่ต้องให้ให้เติม *p*-toluene sulfonic acid in MeOH) stir ทิ้งไว้ 3 คืน ได้สารละลายสีเหลือง และของแข็งสีเหลืองอ่อน ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ n-butanol:acetic acid:H₂O อัตราส่วน 3:1:1 ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และสารละลาย ninhydrin stain พบจุดสาร 5 จุด มีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้น จึงหยุดปฏิกิริยาโดยเติมของแข็ง NaHCO₃ จนสารละลายมี pH เป็นกลาง นำไปกรองสุญญากาศ ได้ของเหลวใสสีเหลืองนำไประเหย MeOH ออกด้วย rotary evaporator จากนั้นนำสารละลายที่ได้ไปเข้าสู่กระบวนการ lyophilization ซึ่งจะได้สารผสมเป็นของแข็งสีเหลืองประกอบไปผลิตภัณฑ์และกลีโคไซด์ จึงต้องนำของผสมที่ได้ไปล้างกลีโคไซด์ออกด้วยเมทานอลซึ่งจะละลายเฉพาะผลิตภัณฑ์ส่วนกลีโคไซด์หมดคลอไรด์จะเหลือเป็นของแข็งอยู่ที่ก้นภาชนะ ล้างด้วยเมทานอลจนกระทั่งไม่มีผลิตภัณฑ์เหลืออยู่ (ตรวจสอบโดยใช้ปลาย pipet ตะขวงแข็งที่เหลืออยู่ปริมาณเล็กน้อย แล้วนำไปเผาไฟหากมีผลิตภัณฑ์เหลืออยู่กับของแข็งจะเกิดเขม่าควันไฟสีดำของสารประกอบอินทรีย์ชนิดไม่อิ่มตัวเกิดขึ้นอย่างชัดเจน) นำสารละลายที่ได้ไประเหยแห้ง

ด้วย rotary evaporator ได้ของเหลวหนืดสีเหลืองส้ม ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ n-butanol:acetic acid:H₂O อัตราส่วน 3:1:1 ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และสารละลาย KMnO₄ stain และ I₂ stain พบจุดสาร 3 จุด มีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้น พิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค mass spectroscopy (รูปที่ ข-2) พบว่าไม่เกิดผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

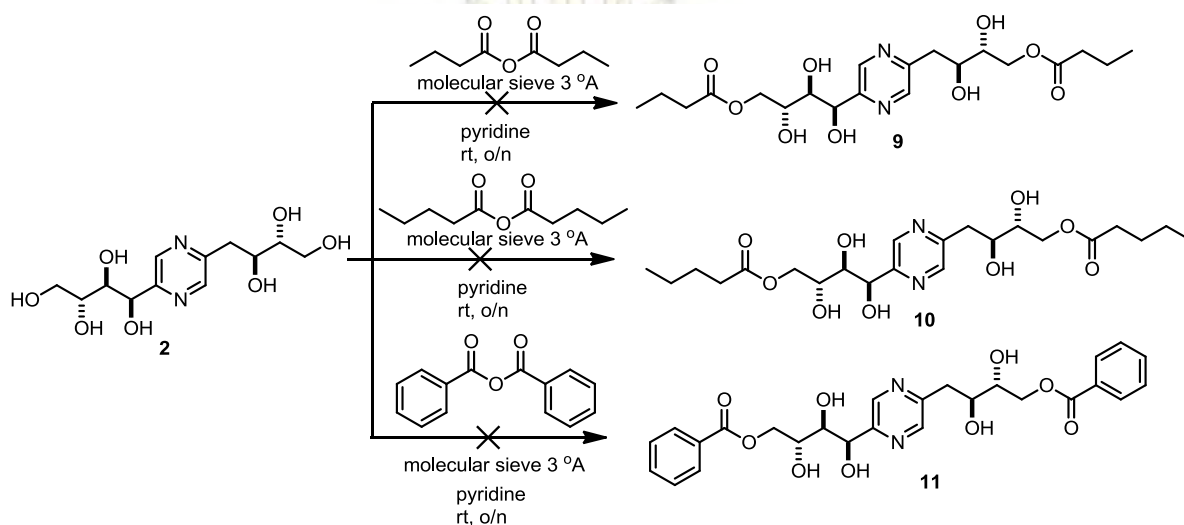
2.2.7 การทำปฏิกิริยา benzylation ของ deoxyfructosazine (2) เป็นสาร (8)



รูปที่ 2.9 แผนภาพการสังเคราะห์สาร 3 จากสาร 2

ปฏิกิริยาเบนซอิลเลชันนี้ทำเพื่อเพิ่มความไม่ชอบน้ำให้กับโมเลกุล โดยเริ่มจากเผาขวดกันกลมพร้อม magnetic bar ด้วยเปลวไฟจากตะเกียงแอลกอฮอล์ (flame-dried technique) รอให้ภาชนะเย็นลง จากนั้นเติม 2, 5-deoxyfructosazine 100 mg (0.329 mmol, 1.0 equiv) ปิดขวดด้วยจุกยาง septum แล้วเสียบลูกโป่งบรรจุ Ar เติม pyridine 5 mL และ benzoyl chloride 0.076 mL (0.658 mmol, 2 equiv) โดยใช้เข็มฉีดยา stir ทิ้งไว้ 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง ได้ของเหลวสีน้ำตาล ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ n-butanol:acetic acid:H₂O อัตราส่วน 3:1:1 ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp พบจุดสาร 1 จุด มีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้น จากนั้นทำให้แห้งโดย azeotrope จำนวน 3 ครั้ง โดยครั้งที่ 2 เติม toluene และครั้งที่ 3 เติม toluene ผสม ethyl acetate และเติมสารละลายอิ่มตัว CuSO₄ ที่ขวดรองรับตัวทำละลาย เพื่อกำจัดตัวทำละลาย pyridine ซึ่งมีกลิ่นเหม็นและมีจุดเดือดสูง ได้ของเหลวหนืดสีน้ำตาล จากนั้นตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาอีกครั้งด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ n-butanol:acetic acid:H₂O อัตราส่วน 3:1:1 ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp พบจุดสาร 2 จุด มีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้น และตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 100% ethyl acetate ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp พบจุดสาร 3 จุด มีค่า R_f ต่างกัน ทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค SiO₂ column chromatography โดยใช้ระบบ mobile phase เป็น 20-100% ethyl acetate in hexanes และ 5-10% MeOH in CH₂Cl₂ และแยกเก็บผลิตภัณฑ์เป็น fraction ที่ 1, 2 และ 3 แต่เมื่อนำไปพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, รูปที่ ก-5) พบว่าไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ตามที่ต้องการ

2.2.8 การทำปฏิกิริยา acylation ของ deoxyfructosazine (2) เป็นสาร (9-11)



รูปที่ 2.10 แผนภาพการสังเคราะห์สาร 9-11 จากสาร 2

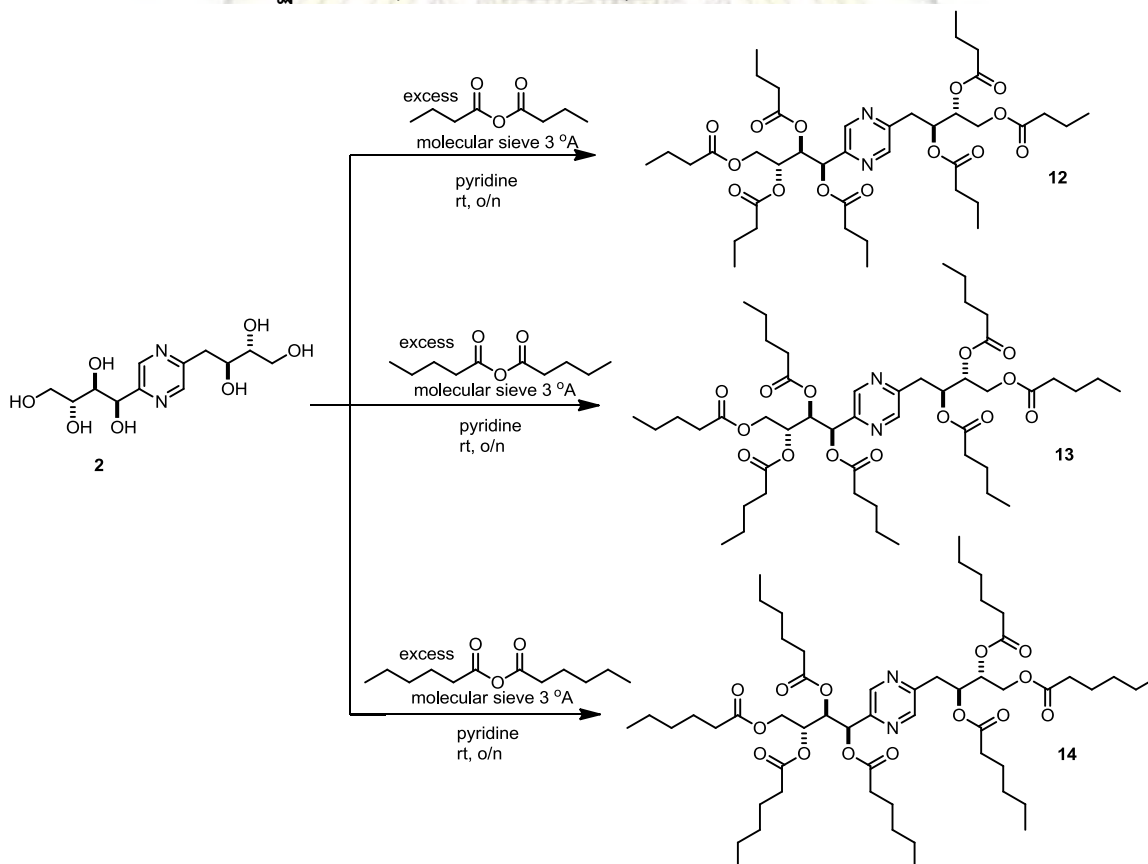
ตารางที่ 2.2 แสดงปริมาณสารและชนิดของ anhydride ที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาของสาร 9, 10 และ 11

การทดลองที่	สาร	equiv	mmol	ปริมาณสารที่ใช้
1	2, 5-deoxyfructosazine	1	0.8	250 mg
	butanoic anhydride	3	2.4	0.4 mL
	pyridine	-	-	8 mL
2	2, 5-deoxyfructosazine	1	0.8	250 mg
	pentanoic anhydride	3	2.4	0.5 mL
	pyridine	-	-	8 mL
3	2, 5-deoxyfructosazine	1.56	0.9	250 mg
	pentanoic anhydride	2	1.4	0.3 mL
	pyridine	-	-	3 mL
4	2, 5-deoxyfructosazine	1.56	0.9	250 mg
	benzoic anhydride	2	1.4	317 mg
	pyridine	-	-	3 mL

เผาขวดกันกลมพร้อม molecular sieve 3 Å และ magnetic bar ด้วยเปลวไฟจากตะเกียงแอลกอฮอล์ (flame-dried technique) รอให้ภาชนะเย็นลง จากนั้นเติม 2, 5-deoxyfructosazine ปิดขวดด้วยจุกยาง septum แล้วเสียบลูกโป่งบรรจุ Ar เติม pyridine ด้วยเข็มฉีดยา คน 1 ชั่วโมง เพื่อให้

molecular sieve ดูดความชื้นออก จากนั้นเติม anhydride ชนิดต่างๆ ตามตารางที่ 2.2 ด้วยเข็มฉีดยา stir ทิ้งไว้ 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ n-butanol:acetic acid:H₂O อัตราส่วน 3:1:1 และ 100% ethyl acetate ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp จากนั้นทำให้แห้งโดย azeotrope จำนวน 3 ครั้ง โดยครั้งที่ 2 และ 3 เติม toluene และเติมสารละลายอิมิตัว CuSO₄ ที่ขจัดร่องรับตัวทำละลาย เพื่อกำจัดตัวทำละลาย pyridine ซึ่งมีกลิ่นเหม็นและมีจุดเดือดสูง ได้ของเหลวหนืดสีน้ำตาล จากนั้นเติม ethyl acetate เพื่อละลายสารที่สังเคราะห์ ได้ออกจาก molecular sieve นำไปสกัดด้วย NaHCO₃/ethyl acetate 3 ครั้ง จากนั้นนำขึ้น ethyl acetate ไประเหยแห้งด้วย rotary evaporator ได้ของเหลวหนืดสีเหลืองส้ม ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 50% ethyl acetate:hexane ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp จากนั้น fluss ด้วย 50% ethyl acetate:hexane เพื่อกำจัดสิ่งเจือปน จากนั้นนำไประเหยแห้งด้วย rotary evaporator ได้ของเหลวหนืดสีเหลือง พิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค mass spectrometry (รูปที่ ข-3-6) และ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, รูปที่ ก-6) พบว่าไม่เกิดผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

2.2.8 การทำปฏิกิริยา acylation ของ deoxyfructosazine (2) เป็นสาร (12-14)



รูปที่ 2.11 แผนภาพการสังเคราะห์สาร 12-14 จากสาร 2

ตารางที่ 2.3 แสดงชนิดของ anhydride และปริมาณสารที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาของสาร 12, 13 และ 14

การทดลองที่	สาร	eq	mmol	ปริมาณสารที่ใช้	ลักษณะสารที่ได้
1	2, 5-deoxyfructosazine	1	0.8	250 mg	ของเหลวหนืดใส สีเหลือง
	butanoic anhydride	12	9.6	1.6 mL	
	pyridine	-	-	3 mL	
2	2, 5-deoxyfructosazine	1	0.8	250 mg	ของเหลวหนืดใส สีเหลือง
	pentanoic anhydride	7	5.6	1.1 mL	
	pyridine	-	-	3 mL	
3	2, 5-deoxyfructosazine	1	0.66	250 mg	ของเหลวใสสี เหลือง
	hexanoic anhydride	9	5.9	1.4 mL	
	pyridine	-	-	3 mL	

การทดลองที่ 1

เผาขวดก้นกลมพร้อม molecular sieve 3 Å และ magnetic bar ด้วยเปลวไฟจากตะเกียงแอลกอฮอล์ (flame-dried technique) รอให้ภาชนะเย็นลง จากนั้นเติม 2, 5-deoxyfructosazine 250 mg ปิดขวดด้วยจุกยาง septum แล้วเสียบลูกโป่งบรรจุ Ar เติม pyridine ด้วยเข็มฉีดยา คน 1 ชั่วโมง เพื่อให้ molecular sieve ดูดความชื้นออก จากนั้นเติม butanoic anhydride 1.6 mL ด้วยเข็มฉีดยา คนทิ้งไว้ 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ n-buthanol:acetic acid:H₂O อัตราส่วน 3:1:1 50% ethyl acetate:hexane และ 100% ethyl acetate ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp พบจุดสาร 1 จุด มี R_f ต่างจากสารตั้งต้น จากนั้นสกัดด้วย CuSO₄/ethyl acetate 3 ครั้ง เพื่อกำจัดตัวทำละลาย pyridine ซึ่งมีกลิ่นเหม็นและมีจุดเดือดสูง ได้ของเหลวสีเขียวใส จากนั้นนำขึ้น ethyl acetate ไปสกัดด้วย NaHCO₃/ethyl acetate 3 ครั้ง ได้ของเหลวใสสีเหลืองอ่อน นำขึ้น ethyl acetate ไประเหยแห้งด้วย rotary evaporator ได้ของเหลวใสสีเหลืองอ่อน ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 20% ethyl acetate:hexane ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp พบจุดสาร 3 จุด มี R_f ต่างจากสารตั้งต้น จากนั้นนำไปกรองด้วย fritted funnel โดยใช้ silica gel อิมตัวใน hexane เป็นตัวกรองและใช้ระบบ mobile phase เป็น 50% ethyl acetate:hexane เพื่อกำจัดสิ่งเจือปน จากนั้นนำไประเหยแห้งด้วย rotary evaporator ได้ของเหลวใสสีเหลือง ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 20% ethyl acetate:hexane ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และสารละลาย KMnO₄ stain เหลือจุดสาร 2 จุด และนำไปพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, รูป

ที่ ก-7) จากนั้นนำไปสกัดด้วย 2 M NaOH/Et₂O 2 ครั้ง เป็นเวลา 15 และ 30 นาที โดยวัด pH ≈13-14 จากนั้นนำชั้น Et₂O ไปเติม Na₂SO₄ (s) เพื่อดูดความชื้น จากนั้นนำไประเหยแห้งด้วย rotary evaporator ได้ของเหลวหนืดสีเหลือง 0.0752 g ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 20% ethyl acetate:hexane ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp พบจุดสาร 2 จุด พิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค mass spectrometry (รูปที่ ข-7) และ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, รูปที่ ก-8,9) พบว่าเกิดผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.43 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 6.13 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 5.50 (dt, *J* = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 7.1, 3.6 Hz, 2H), 4.34 (ddd, *J* = 21.2, 12.3, 3.0 Hz, 2H), 4.17 (dd, *J* = 12.1, 6.5 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 3.19 – 3.01 (m, 2H), 2.58 – 0.57 (m, 49H).

ESI-MS (รูปที่ ข-9) : *m/z* calcd for C₄₀H₆₂N₂O₁₄ [M+Na]⁺ 817.93, พบ 817.64

การทดลองที่ 2

เผาขวดกันกลมพร้อม molecular sieve 3 Å และ magnetic bar ด้วยเปลวไฟจากตะเกียงแอลกอฮอล์ (flame-dried technique) รอให้ภาชนะเย็นลง จากนั้นเติม 2, 5-deoxyfructosazine 250 mg ปิดขวดด้วยจุกยาง septum แล้วเสียบลูกโป่งบรรจุ Ar เติม pyridine ด้วยเข็มฉีดยา คน 1 ชั่วโมง เพื่อให้ molecular sieve ดูดความชื้นออก จากนั้นเติม pentanoic anhydride 1.1 mL ด้วยเข็มฉีดยา คนทิ้งไว้ 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ n-buthanol:acetic acid:H₂O อัตราส่วน 3:1:1 50% ethyl acetate:HX และ 100% ethyl acetate ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp พบจุดสาร 1 จุด มี R_f ต่างจากสารตั้งต้น จากนั้นสกัดด้วย CuSO₄/ethyl acetate 3 ครั้ง เพื่อกำจัดตัวทำละลาย pyridine ซึ่งมีกลิ่นเหม็นและมีจุดเดือดสูง ได้ของเหลวสีเขียว จากนั้นนำชั้น Ethyl acetate ไปสกัดด้วย NaHCO₃/ethyl acetate 3 ครั้ง ได้ของเหลวใสสีเหลืองอ่อน นำชั้น Ethyl acetate ไประเหยแห้งด้วย rotary evaporator ได้ของเหลวใสสีเหลืองอ่อน ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 20% ethyl acetate:hexane ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp พบจุดสาร 3 จุด มี R_f ต่างจากสารตั้งต้น จากนั้นนำไปกรองด้วย fritted funnel โดยใช้ silica gel อิมตัวใน hexane เป็นตัวกรองและใช้ระบบ mobile phase เป็น 50% ethyl acetate:hexane เพื่อกำจัดสิ่งเจือปน จากนั้นนำไประเหยแห้งด้วย rotary evaporator ได้ของเหลวใสสีเหลือง ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 20% ethyl acetate:hexane ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และ สารละลาย KMnO₄ stain พบจุดสาร 2 จุด มี R_f ต่างจากกัน และนำไปพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, รูปที่ ก-10) จากนั้นสกัดด้วย Na₂CO₃/ethyl acetate 3 ครั้ง วัด pH เป็นเบส นำชั้น ethyl acetate ไประเหยแห้งด้วย rotary evaporator ได้ของเหลวหนืดเล็กน้อยสีเหลืองใส เติม NaHCO₃ (s)

hexane และ ethyl acetate วัด pH เป็นเบส กรอง NaHCO_3 (s) ออก นำขึ้น ethyl acetate ไประเหยแห้งด้วย rotary evaporator ได้ของเหลวหนืดเล็กน้อยสีเหลืองใส จากนั้นนำไปสกัดด้วย 2 M NaOH/ Et_2O 1 ครั้ง เป็นเวลา 30 นาที โดยวัด pH $\approx 13-14$ จากนั้นนำขึ้น Et_2O ไปเติม Na_2SO_4 (s) เพื่อดูดความชื้น จากนั้นนำไประเหยแห้งด้วย rotary evaporator ได้ของเหลวหนืดสีเหลือง 0.1063 g ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 20% ethyl acetate:hexane ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp พบจุดสาร 2 จุด พิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค mass spectrometry (รูปที่ ข-8) และ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , รูปที่ ก-11) พบว่าเกิดผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (ppm) (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.12 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1H), 5.50 (dt, $J = 8.8, 4.5$ Hz, 1H), 5.39 – 5.22 (m, 2H), 4.34 (ddd, $J = 19.3, 12.2, 2.8$ Hz, 2H), 4.16 (dd, $J = 12.0, 6.4$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 12.5, 5.1$ Hz, 1H), 3.21 – 3.00 (m, 2H), 2.45 (dd, $J = 16.5, 7.8$ Hz, 3H), 2.39 – 2.24 (m, 7H), 2.23 – 2.04 (m, 4H), 1.79 – 1.09 (m, 28H), 1.07 – 0.74 (m, 19H).

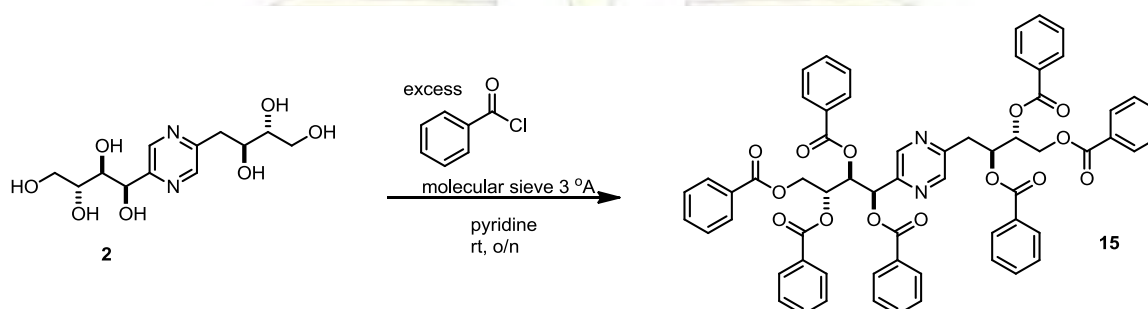
ESI-MS (รูปที่ ข-10) : m/z calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{76}\text{N}_2\text{O}_{14}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 916.11, พบ 916.76

การทดลองที่ 3

เผาขวดก้นกลมพร้อม molecular sieve 3 Å และ magnetic bar ด้วยเปลวไฟจากตะเกียงแอลกอฮอล์ (flame-dried technique) รอให้ภาชนะเย็นลง จากนั้นเติม 2, 5-deoxyfructosazine 250 mg ปิดขวดด้วยจุกยาง septum แล้วเสียบลูกโป่งบรรจุ Ar เติม pyridine ด้วยเข็มฉีดยา คน 1 ชั่วโมง เพื่อให้ molecular sieve ดูดความชื้นออก จากนั้นเติม hexanoic anhydride 1.4 mL ด้วยเข็มฉีดยา คน ทิ้งไว้ 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง สกัดด้วย CuSO_4 /ethyl acetate 3 ครั้ง เพื่อกำจัดตัวทำละลาย pyridine ซึ่งมีกลิ่นเหม็นและมีจุดเดือดสูง ได้ของเหลวสีเขียวใส จากนั้นนำขึ้น ethyl acetate ไปสกัดด้วย NaHCO_3 /ethyl acetate 3 ครั้ง ได้ของเหลวใสสีเหลือง นำขึ้น ethyl acetate สกัดด้วย 2 M NaOH/ethyl acetate คน 30 นาที วัด pH $\approx 13-14$ นำขึ้น ethyl acetate ไประเหยแห้งด้วย rotary evaporator ได้ของเหลวใสสีเหลือง นำมาสกัดอีกครั้งด้วย 2 M NaOH/ethyl acetate stir 10 นาที วัด pH $\approx 13-14$ นำขึ้น ethyl acetate ไประเหยแห้งด้วย rotary evaporator ได้ของเหลวใสสีเหลือง ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 50% ethyl acetate:hexane ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp พบจุดสาร 2 จุด มี R_f ต่างจากสารตั้งต้น นำมาสกัดอีกครั้งด้วย 2 M NaOH/ethyl acetate คน 1 ชั่วโมง วัด pH $\approx 13-14$ นำขึ้น Ethyl acetate ไปเติม Na_2SO_4 (s) เพื่อดูดความชื้น และนำไประเหยแห้งด้วย rotary evaporator ได้ของเหลวหนืดเล็กน้อยสีเหลืองใส หนัก 0.2865 g ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 50% Ethyl acetate:HX ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp พบจุดสาร 1 จุด มี R_f ต่างจากสารตั้ง พิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , รูปที่ ก-12) พบว่าเกิดผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.13 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.66 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 5.50 (dt, $J = 9.0, 4.5$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 5.7, 3.0$ Hz, 2H), 4.41 – 4.26 (m, 2H), 4.21 – 4.03 (m, 3H), 3.48 (dd, $J = 14.0, 7.0$ Hz, 1H), 3.11 (qd, $J = 14.4, 6.5$ Hz, 3H), 2.67 – 0.55 (m, 137H).

2.2.9 การทำปฏิกิริยา benzylation ของ deoxyfructosazine (2) เป็นสาร (15)

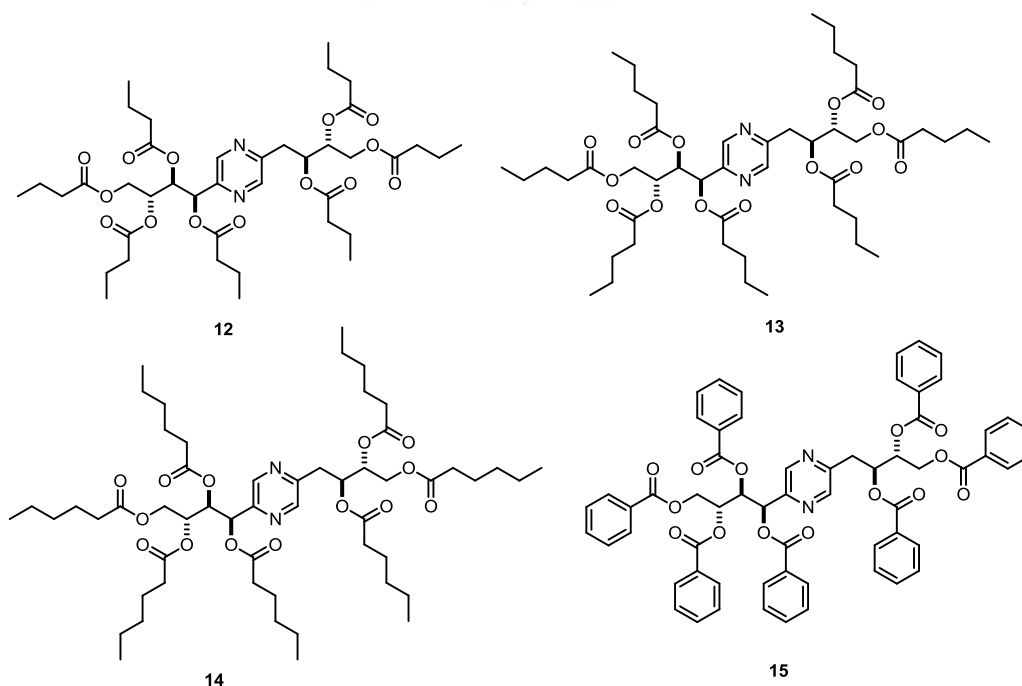


รูปที่ 2.12 แผนภาพการสังเคราะห์สาร 15 จากสาร 2

เผาขวดกันกลมพร้อม molecular sieve 3 Å และ magnetic bar ด้วยเปลวไฟจากตะเกียงแอลกอฮอล์ (flame-dried technique) รอให้ภาชนะเย็นลง จากนั้นเติม 2, 5-deoxyfructosazine ปิดขวดด้วยจุกยาง septum แล้วเสียบลูกโป่งบรรจุ Ar เติม pyridine ด้วยเข็มฉีดยา คน 1 ชั่วโมง เพื่อให้ molecular sieve ดูดความชื้นออกจากนั้นเติม benzoyl chloride 0.7 mL ด้วยเข็มฉีดยา stir ทิ้งไว้ 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง สกัดด้วย CuSO_4 /ethyl acetate 3 ครั้ง เพื่อกำจัดตัวทำละลาย pyridine ซึ่งมีกลิ่นเหม็นและมีจุดเดือดสูง ได้ของเหลวสีเขียวใส จากนั้นนำขึ้น ethyl acetate ไปสกัดด้วย NaHCO_3 /ethyl acetate 3 ครั้ง ได้ของเหลวใสสีเหลือง นำขึ้น ethyl acetate สกัดด้วย 2 M NaOH/ethyl acetate คน 30 นาที วัด pH $\approx 13-14$ นำขึ้น ethyl acetate ไประเหยแห้งด้วย rotary evaporator ได้ของแข็งสีขาว ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 50% ethyl acetate:hexane ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp พบจุดสาร 2 จุด มี R_f ต่างจากสารตั้งต้น จากนั้น fluss ด้วย 50% ethyl acetate:hexane เพื่อกำจัดสิ่งเจือปน นำไประเหยแห้งด้วย rotary evaporator ได้ของเหลวแข็งสีขาวหนัก 0.2109 g พิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , รูปที่ ก-13) พบว่าเกิดผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

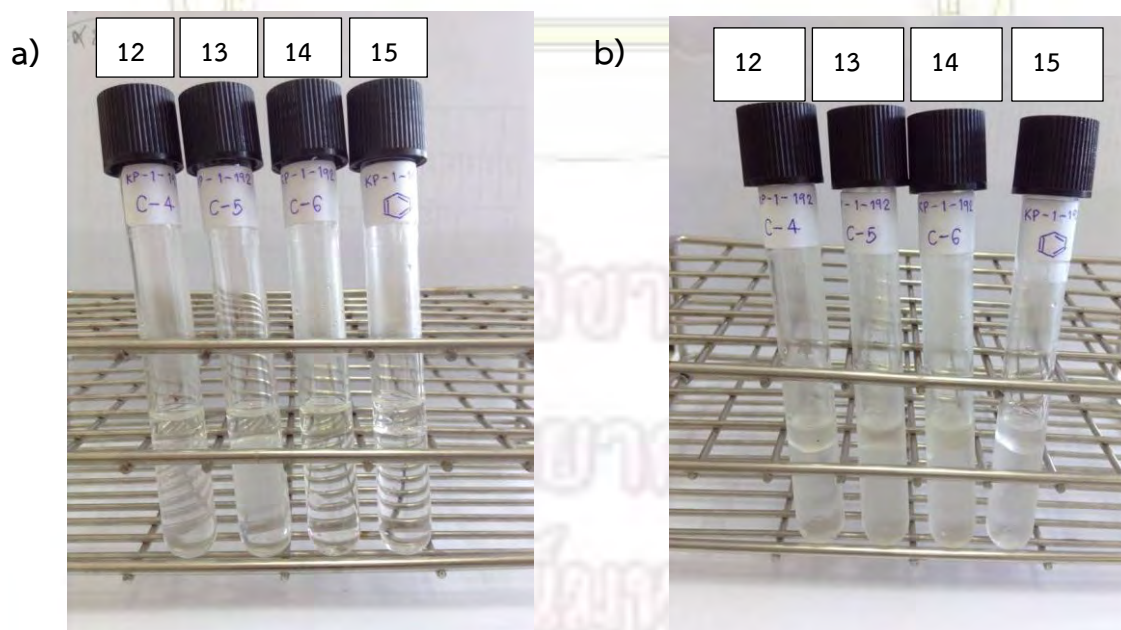
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.59 (s, 8H), 8.45 (s, 7H), 8.04 (d, $J = 7.4$ Hz, 11H), 7.98 – 7.76 (m, 61H), 7.63 – 7.10 (m, 137H), 6.54 (s, 9H), 6.32 (s, 13H), 5.91 (d, $J = 21.4$ Hz, 16H), 5.79 (s, 11H), 4.91 – 4.68 (m, 17H), 4.54 (s, 17H), 4.12 (d, $J = 6.3$ Hz, 22H), 3.32 (d, $J = 6.1$ Hz, 21H), 2.40 – 1.78 (m, 85H), 1.68 – 1.08 (m, 87H), 0.88 (s, 25H)

2.3 การทดสอบความสามารถในการเป็น gelator



รูปที่ 2.15 แสดงโครงสร้างสาร 12, 13, 14, และ 15

ซึ่งสาร 12, 13, 14 และ 15 มาทดสอบความสามารถในการเป็น gelator โดยซึ่งสารอย่างละ 10 mg (2 %wt/v) ลงในสารละลายผสมระหว่างน้ำ 2 mL กับ toluene 0.5 mL ในหลอดทดลองปิดด้วยฝาเกลียว จากนั้นให้ความร้อนจนสารละลายหมด แล้วตั้งทิ้งไว้ให้เย็นตัวลงที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง พบว่าไม่เกิดเจล (รูปที่ 2.12 a) จากนั้นนำไปแช่ตู้เย็น 1 ชั่วโมงครึ่ง พบว่าไม่เกิดเจลเช่นกัน (รูปที่ 2.12 b)



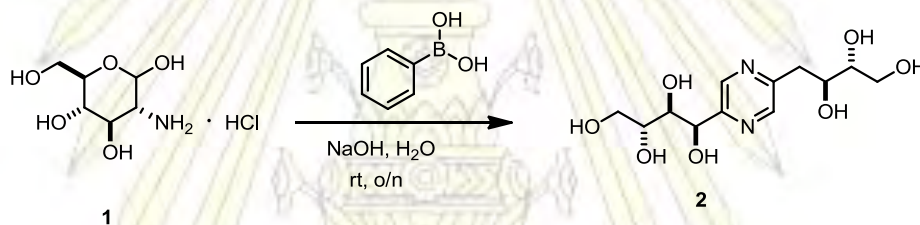
รูปที่ 2.16 แสดงการทดสอบเจลของสาร 12, 13, 14 และ 15 ที่อุณหภูมิห้อง(a)และในช่องแช่เย็น

บทที่ 3

ผลการทดลอง วิจารณ์ผลการทดลอง

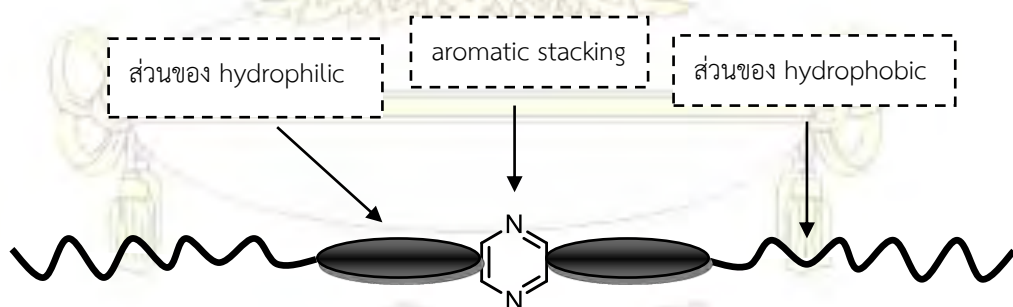
ในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยสนใจสังเคราะห์ gelator จาก deoxyfructosazine (2) โดยเริ่มการทดลองจากการสังเคราะห์ deoxyfructosazine (2) ในปริมาณมากจาก glucosamine hydrochloride ที่ได้จากการย่อยไคตินซึ่งมาจากเปลือกกุ้งเหลือทิ้งโดยกรรมวิธีเคมีสังเคราะห์พัฒนาจากวิธีการของ Rohovec J. และคณะ (16) ซึ่งใช้ phenylboronic acid เป็นตัวกระตุ้น โดยปรับปรุงกระบวนการสังเคราะห์เพื่อให้ได้สารปริมาณมาก หลังจากพัฒนาการสังเคราะห์จนได้ deoxyfructosazine ในปริมาณมากพอแล้ว จึงนำ deoxyfructosazine ที่สังเคราะห์ได้ไปปรับปรุงโครงสร้างของโมเลกุล โดยเพิ่มความไม่มีขั้ว (hydrophobicity) ในโมเลกุลเพื่อทำให้มีคุณสมบัติในการเป็น gelator โดยมีแผนการทดลองเป็นดังนี้

1. สังเคราะห์ deoxyfructosazine (2) ในปริมาณมาก ดังแสดง (รูปที่ 3.1)



รูปที่ 3.1 แสดงแผนการสังเคราะห์ deoxyfructosazine (2)

2. สังเคราะห์อนุพันธ์ deoxyfructosazine เพื่อเพิ่มความไม่มีขั้วในโมเลกุล

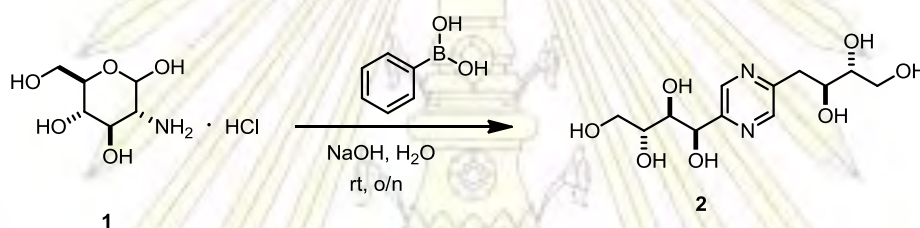


รูปที่ 3.2 แสดงการออกแบบโครงสร้างอนุพันธ์ของ deoxyfructosazine เพื่อใช้เป็นเจลเลเตอร์

3. นำอนุพันธ์ของ deoxyfructosazine ที่ได้ไปศึกษาความสามารถในการเป็น gelator ของสารประกอบคาร์โบไฮเดรต

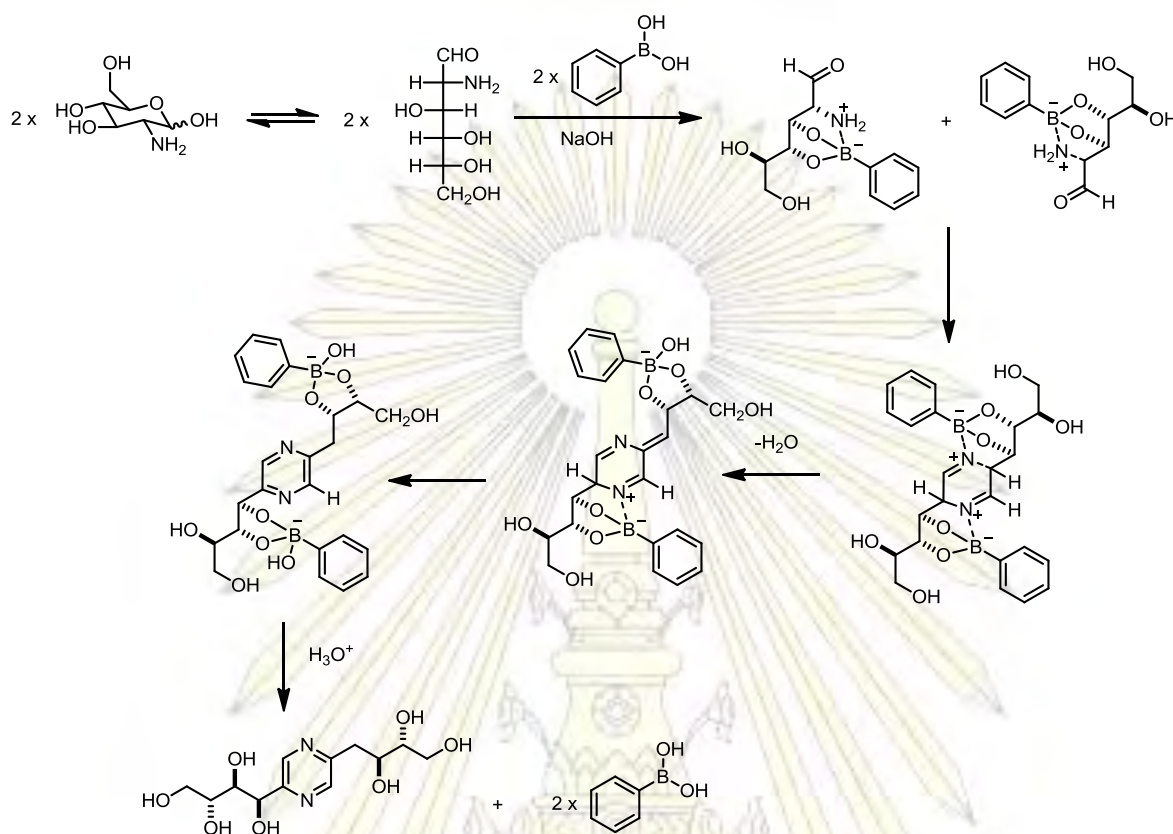
3.1 การสังเคราะห์สารประกอบ deoxyfructosazine (2) ในปริมาณมาก

รายงานการวิจัยก่อนหน้าของ Rohovec J. และคณะ (16) เป็นการสังเคราะห์ deoxyfructosazine จากสารประกอบ glucosamine hydrochloride โดยใช้ phenylboronic acid หรือ boric acid เป็นตัวตัวกระตุ้น พบว่าสามารถสังเคราะห์ได้ออกซีฟรุกโตซาชินได้ในปริมาณน้อยและทำบริสุทธิ์โดยการตกผลึกด้วยตัวทำละลายผสมระหว่าง methanol:ethanol แต่ในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยต้องการสังเคราะห์ในปริมาณที่มากขึ้นเพื่อนำไปปรับปรุงโครงสร้างของโมเลกุลเพื่อให้มีคุณสมบัติเป็น gelator ได้ โดยในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยใช้ glucosamine hydrochloride เป็นสารตั้งต้นครั้งละ 4 กรัม และใช้วิธีการทำบริสุทธิ์โดยการตกผลึกด้วยตัวทำละลายผสมระหว่าง water:ethanol เช่นเดียวกับโครงการการเรียนการสอนเพื่อประสบการณ์ของ นางสาว อุมารัตน์ อูมา และนางสาวพรรณชนก เวชรัตน์



รูปที่ 3.3 แสดงผลการทำปฏิกิริยาการควบแน่นของ glucosamine hydrochloride โดยใช้ phenyl boronic acid เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในการสังเคราะห์ deoxyfructosazine

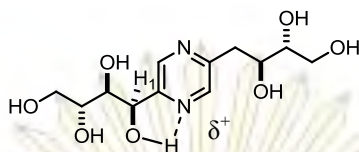
จากการทดลองการสังเคราะห์ deoxyfructosazine ผ่านปฏิกิริยาการควบแน่นของ glucosamine hydrochloride โดยใช้ phenylboronic acid เป็นตัวกระตุ้น (รูปที่ 3.3) โดยผู้วิจัยต้องการศึกษาระยะเวลาในการทำปฏิกิริยาที่ให้ผลการทดลองดีที่สุด เนื่องจากการติดตามการเกิดปฏิกิริยาด้วย TLC พบว่าเวลาที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาที่ 24 ชั่วโมง สารตั้งต้น glucosamine hydrochloride กับผลิตภัณฑ์ deoxyfructosazine ที่ต้องการมี R_f เท่ากันบน TLC ทำให้ผู้วิจัยติดตามผลของปฏิกิริยานี้ด้วย TLC ลำบาก จึงทำการทดลองสังเคราะห์ deoxyfructosazine อีกครั้งโดยตั้งปฏิกิริยาไว้ 48 ชั่วโมง แล้วติดตามการเกิดปฏิกิริยาด้วย TLC พบว่าสารตั้งต้นกับผลิตภัณฑ์ที่ได้มี R_f เท่ากันกับที่ทำปฏิกิริยาในเวลา 24 ชั่วโมง แสดงว่าเวลาที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา 24 และ 48 ชั่วโมง ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ผู้วิจัยจึงเลือกทำปฏิกิริยาที่ 24 ชั่วโมงแทน โดยได้ผลิตภัณฑ์ปริมาณ 91% yield โดยกลไกการเกิดปฏิกิริยาควบแน่นคาดว่าเกิดผ่านปฏิกิริยาดังรูป 3.4



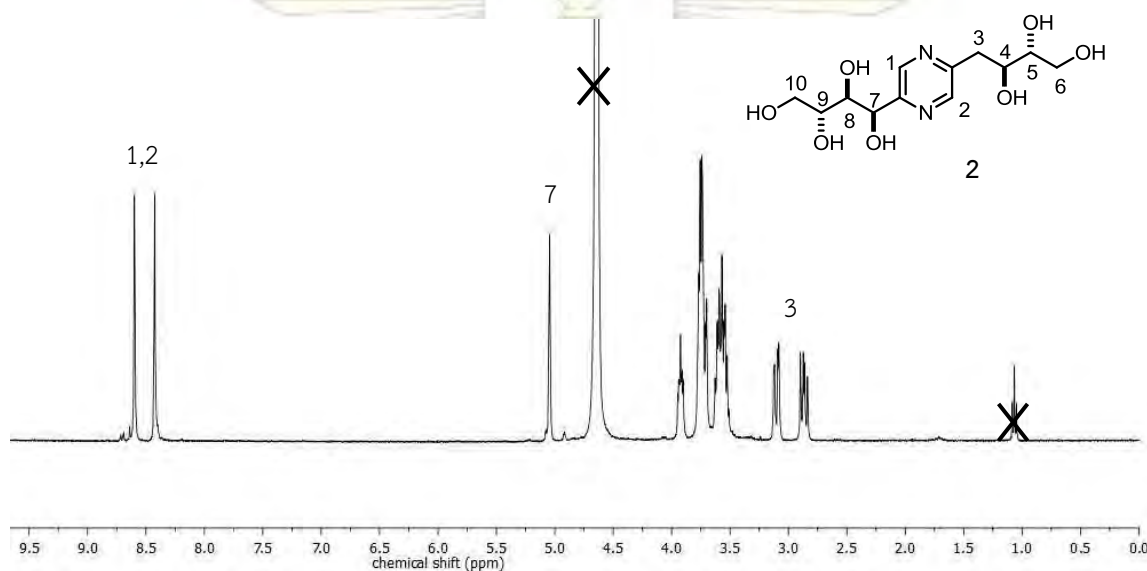
รูปที่ 3.4 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาการควบแน่นระหว่าง glucosamine สองโมเลกุลโดยมี phenylboronic acid เป็นตัวกระตุ้น

ผู้วิจัยได้ปรับปรุงวิธีการทดลองใหม่โดยไม่ใช้การกรองผ่าน short column ที่ใส่ celite และ Al_2O_3 ที่อิมมัวในเมทานอล ก่อนนำไประเหยน้ำออกโดยใช้เครื่อง lyophilizer และทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคการตกผลึกตัวทำละลายผสมระหว่าง H_2O :ethanol โดยละลายสารในน้ำปริมาณน้อยที่สุดจนให้สารละลายหมด จากนั้นเติม ethanol จน deoxyfructosazine ตกตะกอนออกมา และเติม ethanol จนเกินพอ จากนั้นนำไปแช่เย็นพบว่าได้ deoxyfructosazine (2) มี %yield สูงกว่าโครงการการเรียนการสอนเพื่อประสบการณ์ของนางสาวอุมารัตน์ อูมา และนางสาวพรรณชนก เวชรัตน์ ซึ่งได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งมีลักษณะเป็นเม็ดกลมเล็กสีเหลืองอ่อน และ phenyl boronic acid นำกลับมาใช้ใหม่ได้โดยการเติมกรด 10% hydrochloric ลงไปในของผสมปฏิกิริยาเพื่อให้เกิดปฏิกิริยาโปรตอนเนชัน (protonation) ของ sodium phenylboronate ให้กลับมาเป็น phenylboronic acid โดยสามารถกู้คืน phenylboronic acid กลับมาได้เป็นของแข็งสีขาว

เมื่อพิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ deoxyfructosazine (2) ด้วย ^1H NMR (รูปที่ 3.6) พบสัญญาณของโปรตอน ทั้งสองอะตอมบนวงไพราซีนที่ตำแหน่งอะโรแมติก มีค่า δ 8.43 และ 8.60 ppm เนื่องจากไนโตรเจนบนวงไพราซีนส่งผลให้โปรตอนมีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนลดลงทำให้สัญญาณเคลื่อนที่ไปทาง downfield และนอกจากนั้นอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวของไนโตรเจนยังสามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนกับโปรตอนบนหมู่ไฮดรอกซี (รูปที่ 3.5) บนโครงสร้างส่งผลให้โปรตอนตำแหน่งที่ 7 เคลื่อนที่ไปทาง downfield มากกว่าสัญญาณโปรตอนในตำแหน่งอื่น (รูปที่ 3.6)



รูปที่ 3.5 แสดงการเกิด hydrogen bonding บนโครงสร้าง deoxyfructosazine



รูปที่ 3.6 แสดง ^1H NMR spectrum (400 MHz, D_2O) ของ deoxyfructosazine (2) และมีอัตราส่วน integration จากซ้ายไปขวาเป็น 1:1:1:1:4:3:1:1

จากข้อมูล ^1H NMR ของสาร deoxyfructosazine (2) (รูปที่ 3.6) สามารถจำแนกสัญญาณของโปรตอนได้ดังนี้

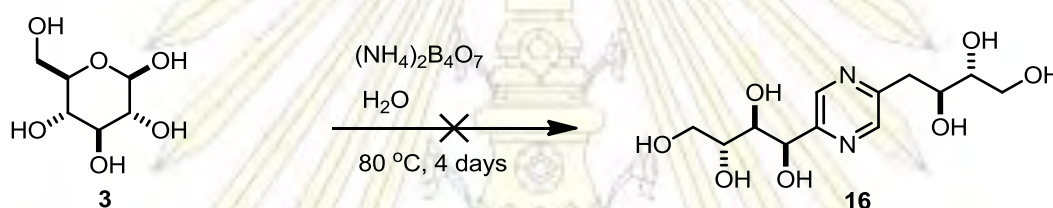
สัญญาณตำแหน่ง δ 2.87 ppm (dd, $J = 14.4, 9.8$ Hz, 1H) และ 3.09 ppm (dd, $J = 14.3, 3.1$ Hz, 1H) คือสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 3 มี 2 โปรตอน ซึ่งปรากฏสัญญาณไปทาง upfield สุด เนื่องจากไม่มีหมู่ไฮดรอกซิลบนคาร์บอนตำแหน่งที่ 3 เหมือนกับคาร์บอนตำแหน่งอื่น

สัญญาณตำแหน่ง δ 5.04 ppm (s, 1H) คือสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 7 ซึ่งปรากฏสัญญาณโปรตอนไปทาง downfield ที่สุดรองจากโปรตอนบนวงไพราซีน เนื่องจากคาดว่าหมู่ไฮดรอกซีที่เกิดพันธะไฮโดรเจนกับไนโตรเจนบนวงไพราซีนได้ (รูปที่ 3.7)

สัญญาณตำแหน่ง δ 8.43 (s, 1H) และ 8.60 ppm (s, 1H) คือสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 1 และ 2 บนวงไพราซีน เป็นสัญญาณที่ downfield ที่สุดซึ่งอาจสลับตำแหน่งกันได้ ส่วนสัญญาณโปรตอนตำแหน่งอื่นนั้นยากต่อการจำแนกเนื่องจากรวมกันอยู่ในตำแหน่งเดียวกัน

3.2 การสังเคราะห์ Deoxyfructosazine (2) ด้วยกลูโคส (3) ในสารละลายแอมโมเนียมเตตระโบเรต

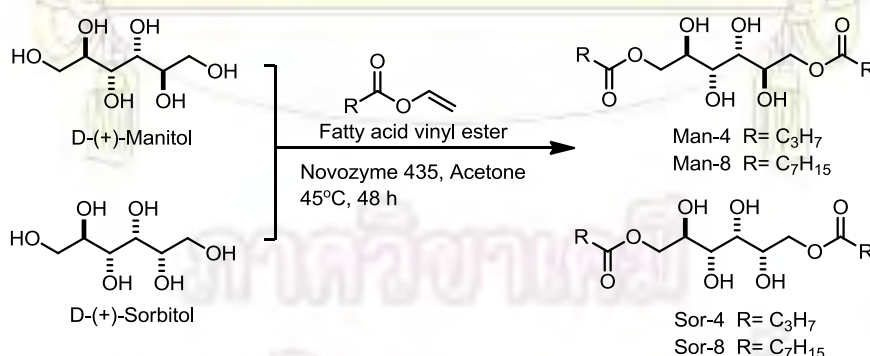
ผู้วิจัยสนใจศึกษาการสังเคราะห์ 2,6- deoxyfructosazine โดยปรับปรุงมาจากงานวิจัยของ Komoto M. และคณะ (14) โดยใช้กลูโคสเป็นสารตั้งต้นทำปฏิกิริยากับ ammonium tetraborate ที่อุณหภูมิ 80 °C จากการติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC เมื่อตั้งปฏิกิริยาไว้เป็นเวลาประมาณ 4 วันพบว่าปฏิกิริยาเกิดไม่สมบูรณ์ และมีผลิตภัณฑ์เกิดขึ้น 1 จุด จึงให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 80 °C จนสารละลายระเหยออกไปหมด จากนั้นล้างเกลือ $(\text{NH}_4)_2\text{B}_4\text{O}_7$ ออกด้วยเมทานอล แล้วนำไปประเหยสารละลายออกได้ของแข็งสีน้ำตาล เมื่อนำไปพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค ^1H NMR (รูปที่ ก-3) พบว่าไม่เกิดผลิตภัณฑ์ (2) ตามที่ต้องการ (รูปที่ 3.7) จึงไม่สามารถนำไปใช้งานได้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงใช้ deoxyfructosazine (2) จากปฏิกิริยาการควมแน่นของ glucosamine ในการสังเคราะห์อนุพันธ์ deoxyfructosazine ต่อไป



รูปที่ 3.7 แผนภาพแสดงผลการสังเคราะห์ 2, 6-Deoxyfructosazine (2) ด้วยกลูโคสในสารละลายแอมโมเนียมเตตระโบเรต

3.3 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ deoxyfructosazine เพื่อเพิ่มความไม่มีขั้ว (hydrophobicity) ในโมเลกุล

ผู้วิจัยต้องการปกป้องหมู่ไฮดรอกซีบนโครงสร้าง deoxyfructosazine (2) ในตำแหน่ง primary ทั้งสองข้าง เช่นเดียวกับงานวิจัยของ John G. และคณะ (1) ดังแผนภาพ (รูปที่ 3.8) เพื่อเพิ่ม hydrophobicity ในโครงสร้างของโมเลกุลสำหรับใช้เป็น gelator

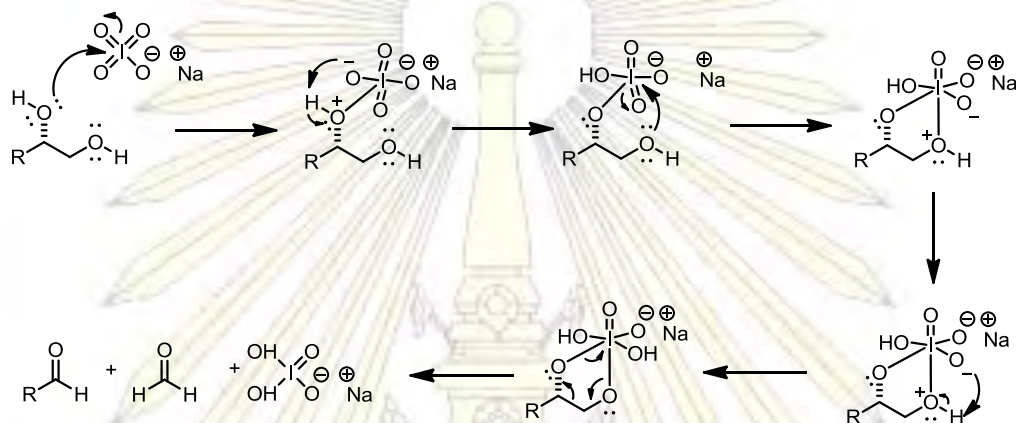


รูป 3.8 แสดงการสังเคราะห์โมเลกุล gelator โดย John G. และคณะ

3.3.1 การทำปฏิกิริยา oxidative cleavage ของ deoxyfructosazine (2)

ผู้วิจัยต้องการตัดหมู่ไฮดรอกซีด้านปลายออกจากสารตั้งต้นคือ deoxyfructosazine (2) โดยทำปฏิกิริยา oxidative cleavage ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่มีสารตั้งต้นมีหมู่ไดออล โดยทำให้พันธะเดี่ยวระหว่าง

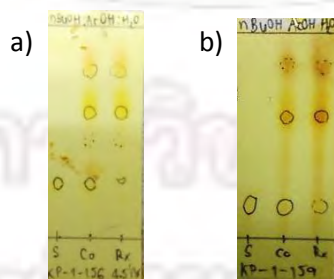
คาร์บอน-คาร์บอนแตกออกจากกันได้พันธะคู่ระหว่างคาร์บอน-ออกซิเจน ซึ่งเป็นแอลดีไฮด์ (aldehyde) โดยใช้ deoxyfrucosazine (2) ทำปฏิกิริยา oxidative cleavage โดยมี sodium periodate บน silica ($\text{NaIO}_4\text{-SiO}_2$) เป็น reagent ในตัวทำละลาย methanol โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อลดความเป็น hydrophilic ในโมเลกุลโดยการตัดหมู่ไฮดรอกซีที่ตำแหน่ง primary ทั้งสองข้างออกแล้วเปลี่ยนไปเป็นหมู่แอลดีไฮด์ โดยมีกลไกของปฏิกิริยาดังแสดง (รูปที่ 3.9)



รูปที่ 3.9 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยา oxidative cleavage ของวงไพราซิน

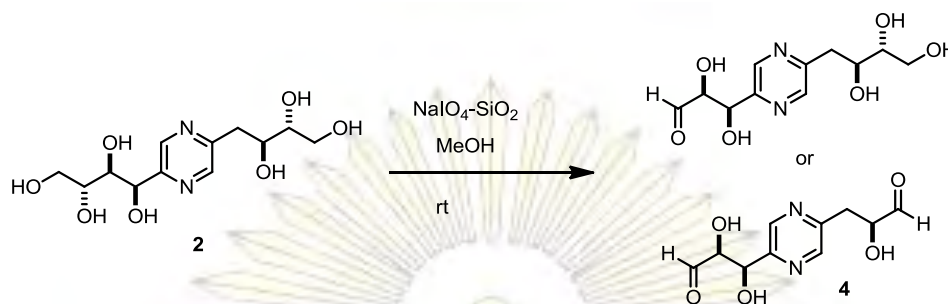
หมายเหตุ : R คือวงไพราซิน

จากกลไกการเกิดปฏิกิริยาดังแสดงจะเห็นว่า sodium periodate ทำหน้าที่เป็น oxidizing agent ในการตัดพันธะระหว่างคาร์บอน-คาร์บอนของแอลกอฮอล์ตั้งต้นให้เป็นแอลดีไฮด์ซึ่งจะถูกนำไปใช้ในการสังเคราะห์สารขั้นต่อไป โดยจากการติดตามด้วย TLC ของปฏิกิริยาเป็นเวลา 5 ชั่วโมงพบว่าปฏิกิริยาเกิดไม่สมบูรณ์ เหลือสารตั้งต้นเล็กน้อย โดยมีจุดของผลิตภัณฑ์เกิดขึ้นใหม่ 2 จุด (รูปที่ 3.10) มีความเข้มข้นลดลงจากเดิมเป็นสารที่เรืองแสงภายใต้ UV และติดสีส้มเหลืองในสารละลาย 2,4-dinitrophenylhydrazine stain ซึ่งคาดว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้น่าจะเป็นสารประกอบแอลดีไฮด์ โดยเบื้องต้นคาดว่าอาจเป็นผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากปฏิกิริยา oxidative cleavage ของไดออลหนึ่งและสองหมู่ตามลำดับ โดยผลิตภัณฑ์ที่มี R_f สูงคาดว่าเกิดปฏิกิริยาการตัดสมบูรณ์ทั้งสองหมู่ (รูปที่ 3.11)



รูปที่ 3.10 แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยา oxidative cleavage ของ deoxyfrucosazine (2)

หมายเหตุ : เวลาในการทำปฏิกิริยา a) 5 h และ b) 24 ชม

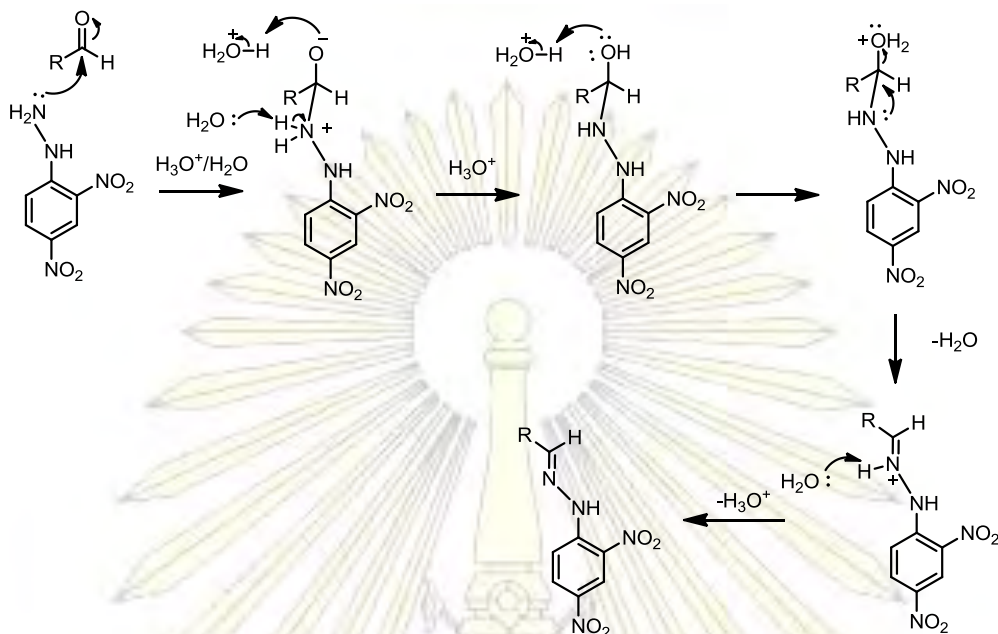


รูปที่ 3.11 แผนภาพแสดงผลการทำปฏิกิริยา oxidative cleavage ของ deoxyfructosazine (2)

จากนั้นจึงทำการทดลองโดยเพิ่มเวลาในการทำปฏิกิริยาเป็น 24 ชั่วโมง เพื่อต้องการให้เกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์แล้วติดตามผลด้วย TLC พบว่าปฏิกิริยาเกิดไม่สมบูรณ์เช่นกัน (รูปที่ 3.10) มีจุดของผลิตภัณฑ์เป็น 2 จุด มี 1 จุดเรืองแสงภายใต้ UV เข้มกว่า และติดสีส้มเหลืองในสารละลาย 2,4-dinitrophenylhydrazine stain แสดงว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้น่าจะเป็นแอลดีไฮด์ จากนั้นทำการทดลองอีกครั้งโดยเพิ่มปริมาณ $\text{NaIO}_4\text{-SiO}_4$ เป็น 1.5 เท่าโดยใช้เวลาในการทำปฏิกิริยา 24 ชั่วโมง พบว่าปฏิกิริยาเกิดไม่สมบูรณ์ และมีจุดของผลิตภัณฑ์เกิดขึ้น 2 จุด และติดสีส้มเหลืองในสารละลาย 2,4-dinitrophenylhydrazine stain เช่นเดียวกับการทดลองก่อน จากผล TLC พบว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้น่าจะเป็นแอลดีไฮด์ โดยเกิดปฏิกิริยาการตัดออกแบบไม่จำเพาะ เนื่องจากสารตั้งต้น deoxyfructosazine (2) มีหมู่ไฮดรอกซิลหลายหมู่ จึงคาดว่าทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่เกิดการตัดหนึ่งหมู่และสองหมู่ ซึ่งไม่ตรงตามความต้องการที่ตัดเฉพาะไดออลที่อยู่ด้านปลายเท่านั้น อย่างไรก็ตามผู้วิจัยยังคงนำไปใช้ในการสังเคราะห์ขั้นถัดไป และต้องเก็บไว้ภายใต้ Ar เนื่องจากผลิตภัณฑ์ถูกออกซิไดซ์ได้ง่าย

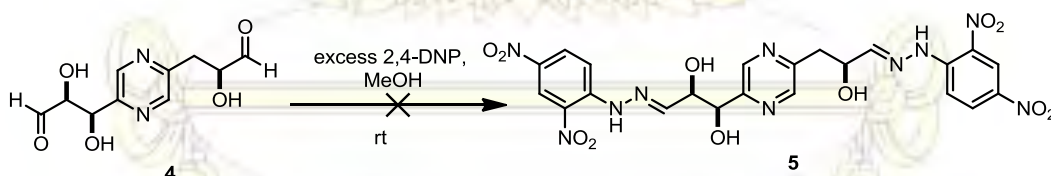
3.3.2 การทำปฏิกิริยา condensation ของสาร (4) กับ 2,4-dinitrophenylhydrazine

ผู้วิจัยทำปฏิกิริยา condensation ของสาร 4 กับ 2,4-dinitrophenylhydrazine เนื่องจากต้องการพิสูจน์ผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้น และเห็นว่าสาร 4 ติดสีกับ 2,4-dinitrophenylhydrazine จึงคาดว่าจะเกิดปฏิกิริยาการควบแน่นได้ง่ายโดยผลิตภัณฑ์ที่ได้น่าจะละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ ซึ่งหากเกิดปฏิกิริยาการควบแน่นได้นั้นจะสามารถยืนยันถึงความสำเร็จในปฏิกิริยาการออกซิไดซ์ของสาร 4 เพราะสารตระกูล phenyl hydrazine สามารถตกผลึกได้ง่าย และเป็นทางเลือกที่มีความไม่มีขั้วในโมเลกุลสำหรับนำไปทดสอบการเป็น gelator ได้อีกด้วย โดยใส่ 2,4-dinitrophenylhydrazine มากินพอในสารละลาย methanol โดยมีกลไกของปฏิกิริยาดังแสดง (รูปที่ 3.12)



รูปที่ 3.12 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยา condensation ของวงไพราซีน กับ 2,4-dinitrophenylhydrazine
หมายเหตุ : R = วงไพราซีน

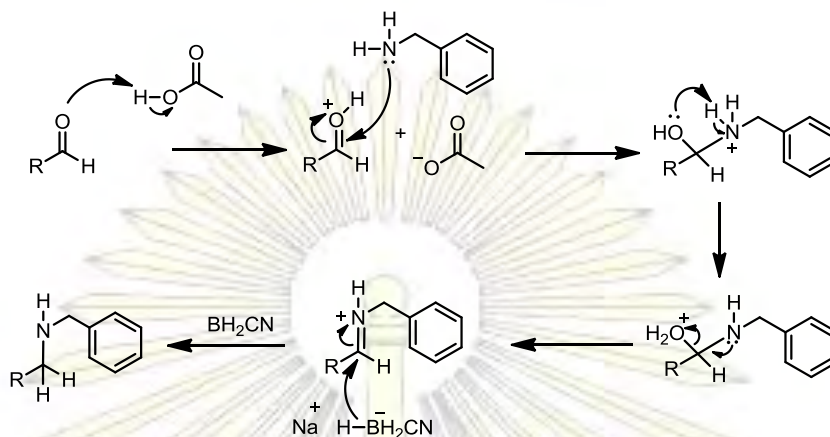
จากกลไกการเกิดปฏิกิริยาข้างต้นจะเห็นว่าหมู่ hydrazine NH₂ ของ 2,4-dinitrophenylhydrazine เป็น nucleophile เติมเข้าไปยัง carbonyl carbon โดยมีการกำจัด H₂O จากการทำปฏิกิริยา โดยการจากติดตามด้วย TLC แล้วพบว่าปฏิกิริยาเกิดไม่สมบูรณ์ และมีจุดของผลิตภัณฑ์เกิดขึ้น 2 จุด ซึ่งลักษณะของผลที่ได้เป็นของแข็งเหนียวหนืดสีน้ำตาล ไม่สามารถแยกให้บริสุทธิ์ได้ (รูปที่ 3.13) จึงไม่นำไปใช้งานต่อ



รูปที่ 3.13 แผนภาพแสดงผลการทำปฏิกิริยา condensation ของสาร 4 กับ 2,4-dinitrophenylhydrazine

3.3.3 การทำปฏิกิริยา reductive amination ของสาร (4) เป็นสาร (6)

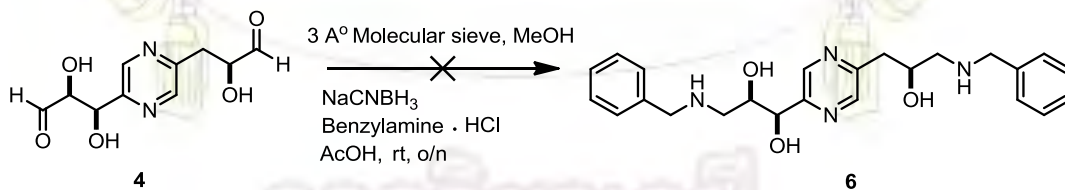
ปฏิกิริยา reductive amination เป็นปฏิกิริยาการเกิดหมู่เอมีน โดยการเปลี่ยนหมู่คาร์บอนิลไปเป็นหมู่เอมีนผ่านตัวกลางอิมิน (imine intermediate) โดยใช้สาร 4 ทำปฏิกิริยากับ benzylamine hydrochloride, sodium cyanoborohydride (NaCNBH₃) เป็น reducing agent, และ acetic acid (AcOH) ในตัวทำละลาย methanol ซึ่งปรับปรุงมาจากงานวิจัยของ Malik G. และคณะ (25) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่ม hydrophobicity ในโครงสร้างโมเลกุล โดยมีกลไกของปฏิกิริยาข้างต้น (รูปที่ 3.14)



รูปที่ 3.14 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยา reductive amination ของวงไพราซีน

หมายเหตุ : R = วงไพราซีน

จากกลไกการเกิดปฏิกิริยาข้างแสดงจะเห็นว่า AcOH ทำหน้าที่เป็นกรดให้โปรตอนกับคาร์บอนิล แล้วทำปฏิกิริยาต่อกับ benzylamine เกิดเป็นตัวกลางอิมีน จากนั้น NaCNBH_3 ทำหน้าที่ในการรีดิวซ์อิมีน โดยให้ hydride จนเกิดเป็นหมู่เอมีน เมื่อติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC แล้วพบว่าปฏิกิริยาเกิดไม่สมบูรณ์ และมีสารใหม่เกิดขึ้น 4 จุด และเมื่อจุ่มลงในสารละลาย ninhydrin stain เพื่อตรวจสอบหมู่เอมีนพบว่าไม่ติดสีม่วง แสดงว่าสารใหม่ที่เกิดขึ้นไม่มีหมู่เอมีน จากนั้นจึงหยุดปฏิกิริยาด้วย NaHCO_3 (s) เพื่อทำให้ระบบเป็นกลาง นำไปกรองเพื่อนำ molecular sieve ออก จากนั้นจึงสกัดด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ diethyl ether แล้วจึงนำชั้นตัวทำละลายอินทรีย์ไประเหยตัวทำละลายออกได้ของแข็งผสมของเหลวหนืดสีเหลืองอ่อน จึงนำไปพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค mass spectrometry (รูปที่ ข-1) พบว่าสารใหม่ที่ได้ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ (6) ตามที่ต้องการ (รูปที่ 3.15) เนื่องจากสารตั้งต้นสาร 4 เกิดปฏิกิริยาการตัดหลากหลายรูปแบบ ทำให้ไม่ได้หมู่แอลดีไฮด์ตามต้องการส่งผลให้เกิดปฏิกิริยา reductive amination ได้หลายหลากหลายเช่นกัน จึงทำให้ผล mass spectrometry ไม่ตรงตามความคาดหวัง

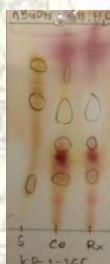


รูปที่ 3.15 แผนภาพแสดงผลการทำปฏิกิริยา reductive amination ของสาร (4) เป็นสาร (6)

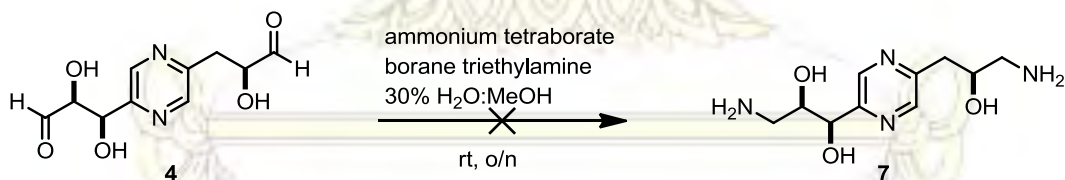
3.3.4 การทำปฏิกิริยา reductive amination ของสาร (4) เป็นสาร (7)

จากการทดลองการทำปฏิกิริยา reductive amination ก่อนหน้านี้ไม่ประสบความสำเร็จ อาจเป็นเพราะ benzylamine เป็นนิวคลีโอไฟล์ขนาดใหญ่ ผู้วิจัยจึงทำการทดลองปฏิกิริยา reductive amination อีกครั้ง โดยใช้ ammonium tetraborate ซึ่งเป็นนิวคลีโอไฟล์ขนาดเล็ก ซึ่งอาจให้ผลการทดลองที่ดี โดยปรับปรุงมาจากงานวิจัยของ Hickman D. และคณะ (26) โดยใช้สาร 4 ทำปฏิกิริยากับ ammonium

tetraborate และ borane triethylamine เป็น reducing agent ในตัวทำละลาย 30% H₂O:MeOH และผู้วิจัยยังสามารถสังเคราะห์ ammonium tetraborate ได้เอง โดยทำปฏิกิริยาเป็นเวลา 3 วัน เมื่อติดตามการเกิดปฏิกิริยาด้วย TLC พบว่าปฏิกิริยาเกิดไม่สมบูรณ์และมีจุดผลิตภัณฑ์ 2 จุด และย้อมติดสีม่วงของสารละลาย ninhydrin stain 1 จุด (รูปที่ 3.16) แสดงว่าน่าจะเกิดผลิตภัณฑ์ที่มีหมู่เอมีน จึงหยุดปฏิกิริยาด้วย NaHCO₃ (s) เพื่อทำให้ระบบเป็นกลาง นำไปกรองเพื่อนำ molecular sieve ออก แล้วนำไประเหยตัวทำละลาย methanol จากนั้นนำไประเหยน้ำออกโดยใช้เครื่อง lyophilizer ได้สารผสมเป็นของแข็งสีเหลืองประกอบไปด้วยผลิตภัณฑ์และเกลือโซเดียม จึงต้องนำของผสมที่ได้ไปล้างเกลือโซเดียมออกด้วยเมทานอลซึ่งละลายเฉพาะผลิตภัณฑ์ ส่วนเกลือโซเดียมคลอไรด์เหลือเป็นของแข็งอยู่ที่ก้นภาชนะ นำสารละลายที่ได้ไประเหยแห้งด้วยได้ของเหลวหนืดสีเหลืองส้ม จึงนำไปพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค mass spectrometry (รูปที่ ข-2) พบว่าไม่เกิดผลิตภัณฑ์ (7) ตามที่ต้องการ (รูปที่ 3.17) เนื่องจากสารตั้งต้นสาร 4 ที่นำมาใช้ในการทำปฏิกิริยานั้น มีการตัดหมู่ไฮดรอกซีออกหลายรูปแบบ จึงทำให้ปฏิกิริยา reductive amination เกิดได้หลากหลายเช่นกันจึงทำให้ผลของ mass spectrometry ไม่ตรงตามความคาดหวังของผู้วิจัย



รูปที่ 3.16 แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยา reductive amination ของสาร (4) เป็นสาร (7)



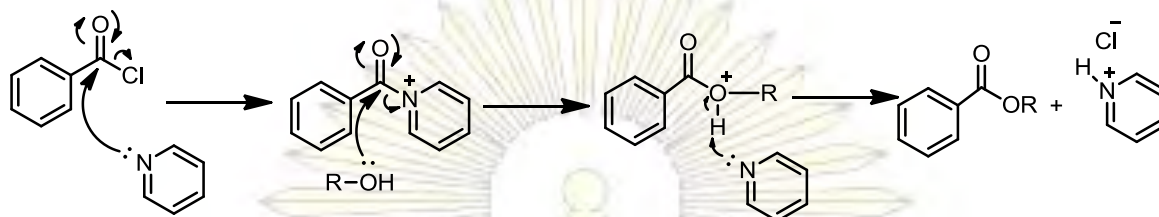
รูปที่ 3.17 แผนภาพแสดงผลการทำปฏิกิริยา reductive amination ของสาร (4) เป็นสาร (7)

3.3.5 การทำปฏิกิริยา benzoylation ของ deoxyfructosazine (2) เป็นสาร (8)

เนื่องจากการทำปฏิกิริยา oxidative cleavage ของสาร deoxyfructosazine (2) เป็นสาร 4 แล้วนำมาทำปฏิกิริยา condensation และ reductive amination แต่ไม่ประสบความสำเร็จ ผู้วิจัยจึงเปลี่ยนวิธีการสังเคราะห์อนุพันธ์ deoxyfructosazine ใหม่ โดยทำปฏิกิริยา acylation โดยคาดหวังว่าหมู่ไฮดรอกซีที่ตำแหน่ง primary จะมีความว่องไวกว่า ดังนั้นอาจจะเกิดปฏิกิริยา regioselective acylation ได้

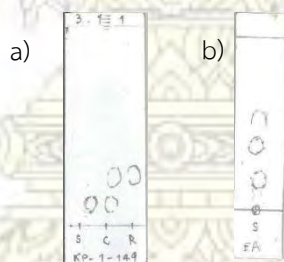
ปฏิกิริยา benzoylation เป็นปฏิกิริยาที่ทำให้เกิดการปกป้องหมู่ไฮดรอกซีไปเป็นหมู่เอสเทอร์ โดยใช้สาร 2 ทำปฏิกิริยากับ benzoyl chloride (BzCl) และ pyridine โดยมีกลไกการเกิดปฏิกิริยาดังรูปที่ 3.18

โดย pyridine ทำหน้าที่เป็นทั้งเบสและตัวทำละลายในคราวกัน และใช้ benzoyl chloride (BzCl) เป็น limiting agent โดยการทำปฏิกิริยานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่ม hydrophobicity ในโครงสร้างโมเลกุล

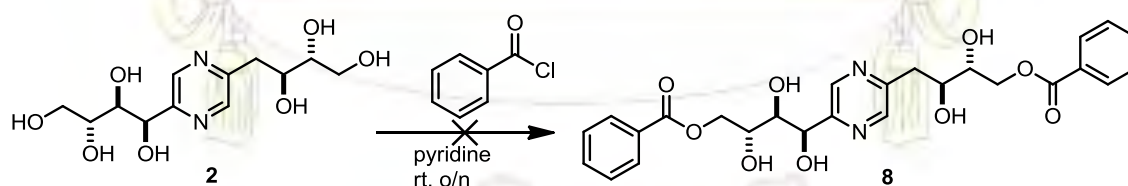


รูปที่ 3.18 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยา benzoylation ของสาร 2 โดย R คือวงไพราซีน

หลังจากการติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC พบผลิตภัณฑ์ 1 จุด (รูปที่ 3.19) จากนั้นนำไป azeotrope เพื่อระเหย pyridine ออก หลังจากระเหยจึงติดตามด้วย TLC อีกครั้งพบว่า มีจุดของผลิตภัณฑ์เกิดขึ้น 3 จุด (รูปที่ 3.20) จึงนำของผสมที่ได้ไปทำบริสุทธิ์ด้วย SiO_2 column chromatography ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีขาว ซึ่งเมื่อนำไปพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค ^1H NMR (รูปที่ ก-4) พบว่าไม่เกิดผลิตภัณฑ์ (8) ตามที่ต้องการ (รูปที่ 3.20) อาจเนื่องมาจาก benzoyl chloride เข้าทำปฏิกิริยาที่หมู่ไฮดรอกซีแบบไม่จำเพาะจึงทำให้เกิดหลายผลิตภัณฑ์



รูปที่ 3.19 แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยา benzoylation ของสาร (2) เป็นสาร (8) หมายถึง: a) ก่อน azeotrope b) หลัง azeotrope

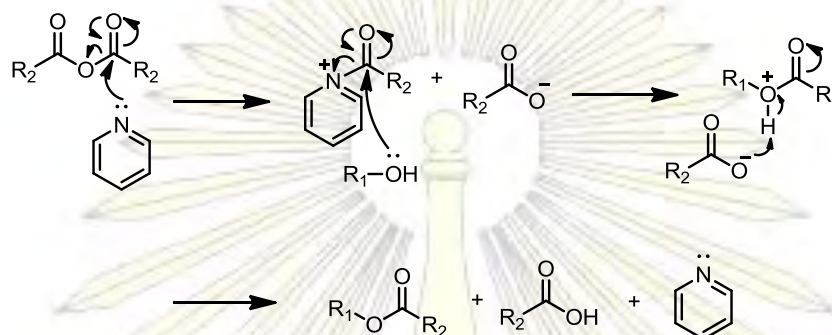


รูปที่ 3.20 แผนภาพแสดงผลการทำปฏิกิริยา benzoylation ของสาร (2) เป็นสาร (8)

3.3.6 การทำปฏิกิริยา acylation ของ deoxyfructosazine (2) เป็นสาร (9-11)

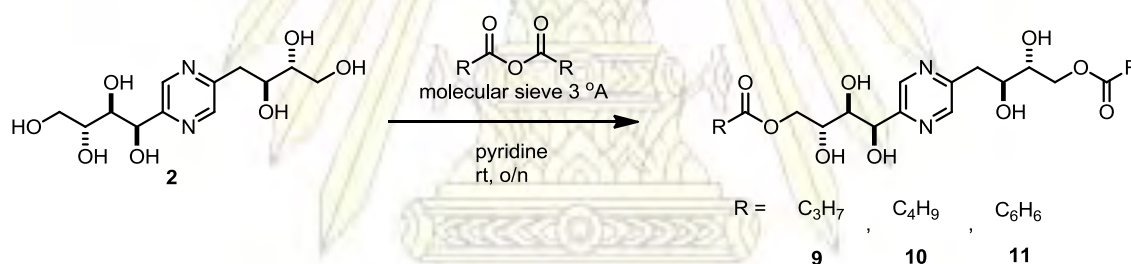
การทำปฏิกิริยา acylation ของ deoxyfructosazine (2) มีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่ม hydrophobicity ในโครงสร้างโมเลกุล โดยผ่านการทำปฏิกิริยา acylation เป็นปฏิกิริยาการปกป้องหมู่ไฮดรอกซี โดยการเปลี่ยนหมู่ไฮดรอกซีไปเป็นหมู่เอสเทอร์ โดยมีหมู่แทนที่ใหม่ที่เกิดขึ้นคือหมู่เอซิล โดยผู้วิจัยต้องการปกป้องหมู่ไฮดรอกซีที่ตำแหน่ง primary ทั้งสองข้างของโมเลกุล โดยใช้สาร 2 ปฏิกิริยากับ anhydride ชนิดต่างๆ

คือ butanoic anhydride, pentanoic anhydride และ benzoic anhydride ซึ่งเป็นสารที่ทำให้เกิดหมู่เอสเทอร์ ใน pyridine โดยทำหน้าที่เป็นทั้งตัวทำละลายและตัวเร่งปฏิกิริยาในคราวเดียวกันดังแสดง (รูปที่ 3.21)



รูปที่ 3.21 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยา acylation ของวงไพราซีน หมายเหตุ : R_1 = วงไพราซีน และ R_2 = หมู่ acyl

จากกลไกการเกิดปฏิกิริยาดังกล่าวจะเห็นได้ว่า pyridine เป็นเบสที่สามารถกระตุ้นการเกิดปฏิกิริยา acylation ได้ ซึ่งผู้วิจัยได้ทำการศึกษาการทำปฏิกิริยาที่สภาวะต่างๆ ดังแสดงในตาราง 3.1

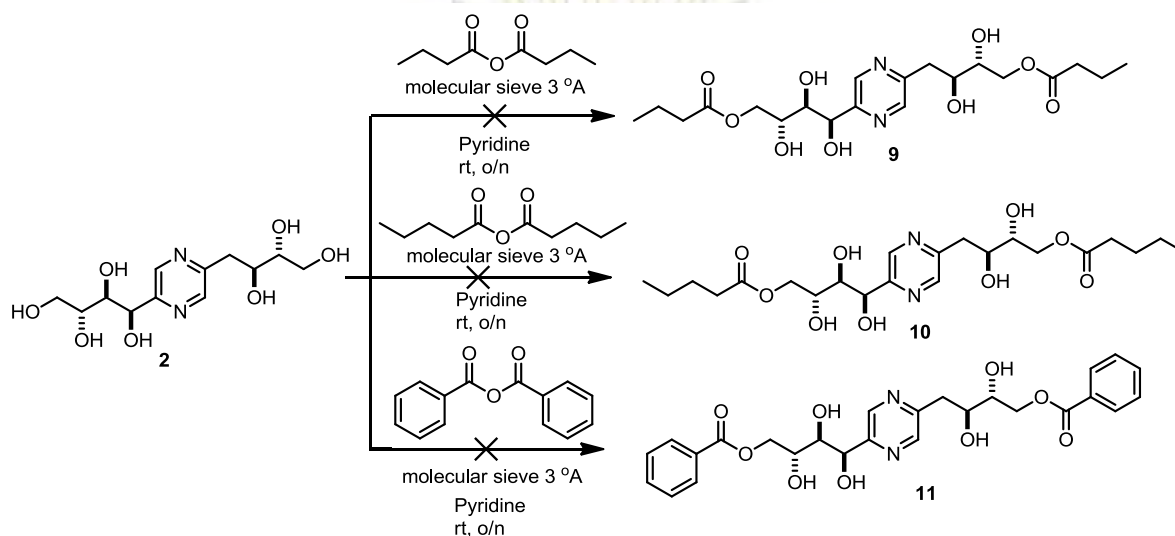


ตารางที่ 3.1 แสดงปริมาณสาร ชนิดของ anhydride และลักษณะสารที่สังเคราะห์ได้

การทดลองที่	สาร 2 (mmol)	ชนิด anhydride	ปริมาณ anhydride (mmol)	ลักษณะสารที่สังเคราะห์ได้
1	0.8	butanoic anhydride	2.4	ของเหลวหนืดสีเหลือง
2	0.8	pentanoic anhydride	2.4	ของเหลวหนืดสีเหลือง
3	0.9	pentanoic anhydride	1.4	ของเหลวหนืดสีเหลือง
4	0.9	benzoic anhydride	1.4	ของเหลวหนืดสีเหลือง

เมื่อติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC แล้วพบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ โดยในการทดลองที่ 1 และ 2 ใช้ deoxyfructosazine เป็น limiting agent พบว่าเกิดผลิตภัณฑ์หลายชนิด จึงนำไประเหย pyridine ออกแล้วสกัดด้วย NaHCO_3 /ethyl acetate จนเป็นเบส จากนั้นนำชิ้นตัวทำละลายอินทรีย์ไประเหยแห้งและนำไปกรองด้วยซิลิกาเจล เพื่อกำจัดสิ่งเจือปน ได้ของเหลวหนืดสีเหลือง ซึ่งถึงแม้ว่าการทดลองที่ 3 และ 4

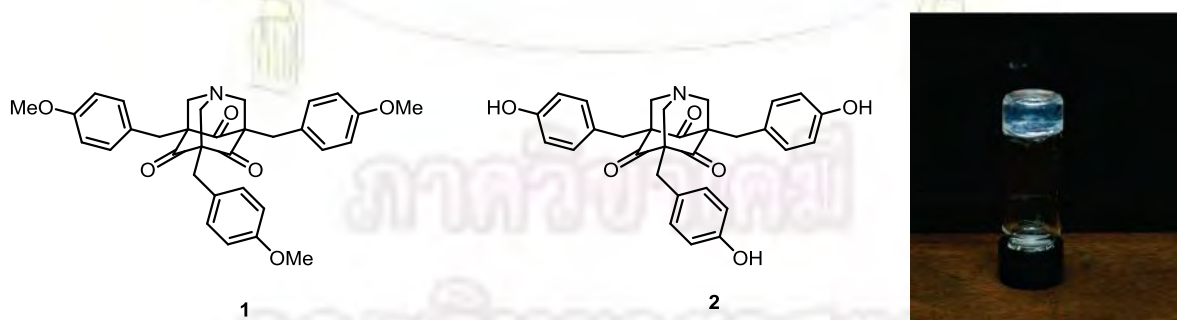
ผู้วิจัยจะควบคุมปริมาณให้ deoxyfructosazine มากเกินพอ และคาดหวังว่าจะเกิดการปกป้องหมู่ไฮดรอกซีที่ตำแหน่ง primary แต่ผลการทดลองไม่เป็นดังคาด



รูปที่ 3.22 แผนภาพแสดงผลการทำปฏิกิริยา acylation ของสาร 2 ไปเป็นสาร 9-11

3.3.7 การทำปฏิกิริยา acylation ของ deoxyfructosazine (2) เป็นสาร (12-14)

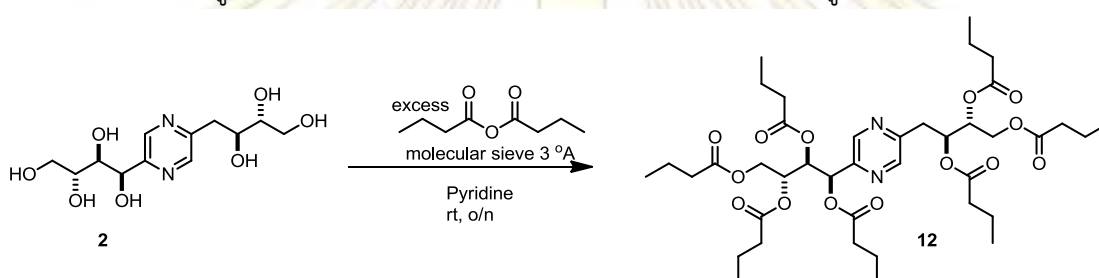
การทำปฏิกิริยา acylation ของสาร 2 ที่ผ่านมาซึ่งต้องการปกป้องหมู่ไฮดรอกซีที่ตำแหน่ง primary ทั้งสองข้างของโมเลกุลพบว่าไม่เกิดผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ ผู้วิจัยจึงเปลี่ยนเป้าหมายการทดลองอีกครั้ง โดยทำการทดลองปฏิกิริยา acylation อีกครั้ง แต่การทดลองนี้ต้องการปกป้องหมู่ไฮดรอกซีทุกตำแหน่งของสาร 2 โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบว่าสาร 2 สามารถเกิดปฏิกิริยา acylation ซึ่งเป็นการเพิ่ม hydrophobicity ภายในโมเลกุล และต้องการตรวจสอบว่าหากภายในโมเลกุลไม่มีหมู่ไฮดรอกซิล สารจะมีความสามารถในการเป็น gelator ได้ เช่นเดียวกับงานวิจัยของ Li H. และคณะ (27) ซึ่งมีโครงสร้างของโมเลกุล gelator และการเกิดเจลในตัวทำละลาย DMSO ดังรูป 3.23



รูปที่ 3.23 แสดงโครงสร้างโมเลกุล gelator และการเกิดเจล ของ Li H. และคณะ

โดยใช้สาร 2 ทำปฏิกิริยากับ anhydride ชนิดต่างๆ คือ butanoic anhydride, pentanoic anhydride และ hexanoic anhydride ใน pyridine โดยเติม anhydride มากเกินพอ ทำให้เกิดการปกป้องหมู่ไฮดรอกซีทุกตำแหน่ง

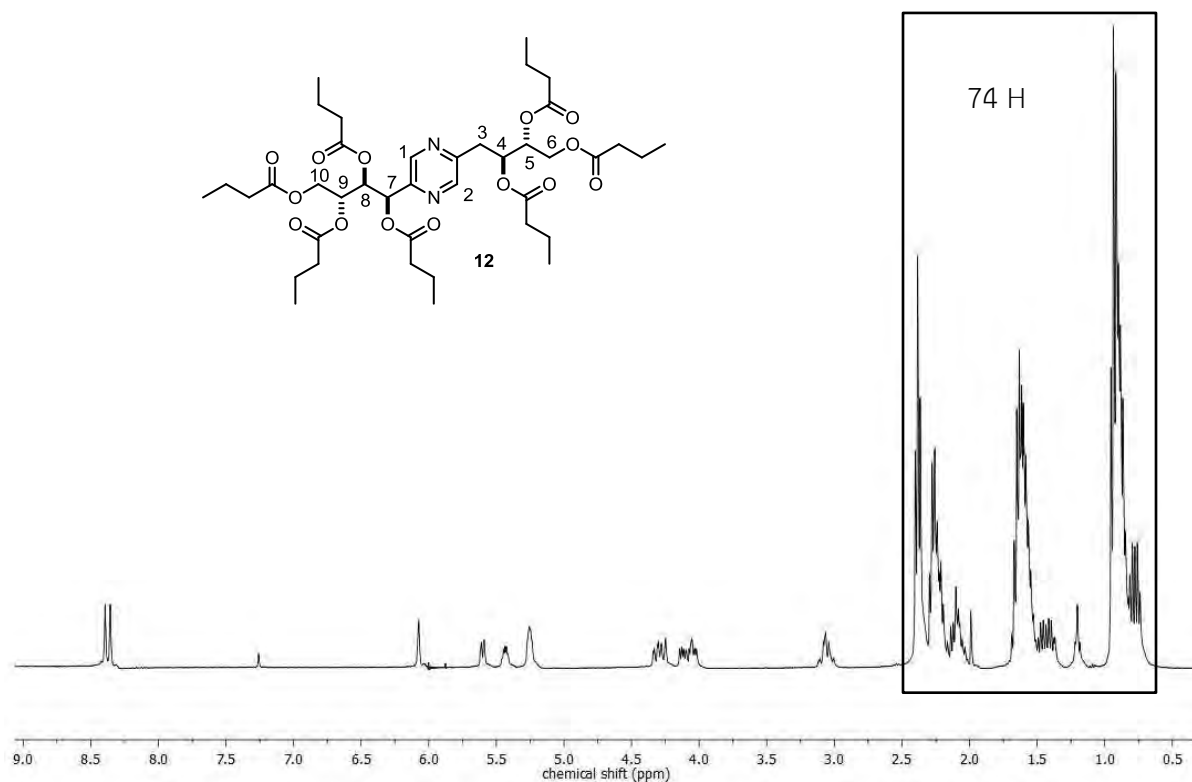
การทดลองที่ 1 ใช้ butanoic anhydride เป็นสารที่ทำให้เกิดหมู่เกิดหมู่เอสเทอร์ เมื่อติดตามการเกิดปฏิกิริยาด้วย TLC พบว่าเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์ และมีผลิตภัณฑ์เกิดขึ้น 3 จุด จึงนำไปสกัดด้วย $\text{CuSO}_4/\text{Ethyl acetate}$ เพื่อกำจัดตัวทำละลาย pyridine ออก แล้วนำชิ้นตัวทำละลายอินทรีย์สกัดอีกครั้งด้วย NaHCO_3 จนเป็นเบส แล้วนำไประเหยตัวทำละลายออก ได้ของเหลวใสสีเหลืองมีกลิ่นกรด ซึ่งทำให้ผู้วิจัยประหลาดใจว่าเพราะเหตุใดสารผลิตภัณฑ์จึงเป็นของเหลวแทนที่จะเป็นของแข็ง เนื่องจากการทำปฏิกิริยาจะทำให้มวลโมเลกุลของสารเพิ่มขึ้นมาก และผู้วิจัยยังสกัดด้วย NaHCO_3 จนเป็นเบส แต่ก็ยังไม่สามารถกำจัดกรดออกได้หมด โดยกรดที่เกิดขึ้นน่าจะเป็น butyric acid ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ข้างเคียงของปฏิกิริยานี้ จากนั้นจึงนำไปกรองด้วย silica gel เพื่อกำจัดสิ่งเจือปนออก ได้ของเหลวใสสีเหลืองเช่นเดิม เมื่อติดตามด้วย TLC เหลือจุดสารเพียง 2 จุด ซึ่งมี 1 จุดที่เข้มมาก และติดสี KMnO_4 stain และนำไปพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค $^1\text{H NMR}$ (รูปที่ ก-6) พบว่าเกิดสารผลิตภัณฑ์ (12) ที่ต้องการจริง (รูปที่ 3.24)



รูปที่ 3.24 แผนภาพแสดงผลการทำปฏิกิริยา acylation ของสาร 2 ไปเป็นสาร 12

จากข้อมูล $^1\text{H NMR}$ พบผลิตภัณฑ์ที่ต้องการเกิดขึ้น โดยหมู่ acyl ที่เกิดขึ้นเป็นหมู่เอสเทอร์ที่มีความสามารถในการดึงอิเล็กตรอน เมื่อเกิดการแทนที่หมู่ไฮดรอกซีทำให้เกิดความแตกต่างระหว่างความหนาแน่นของอิเล็กตรอนบนโปรตอนแต่ละตำแหน่ง สัญญาณโปรตอนที่เกิดขึ้นจึงเคลื่อนที่ไปทาง downfield มากน้อยแตกต่างกัน (รูปที่ 3.25) และพบว่าสิ่งเจือปนเหลืออยู่มาก โดยตามทฤษฎีที่ δ 0.5-2.5 ppm ควรมี integration ของโปรตอนเป็น 49 โปรตอน แต่จากข้อมูล $^1\text{H NMR}$ พบว่ามี 74 โปรตอน แสดงว่ามีกรด butyric เหลืออยู่มาก (รูปที่ 3.25)

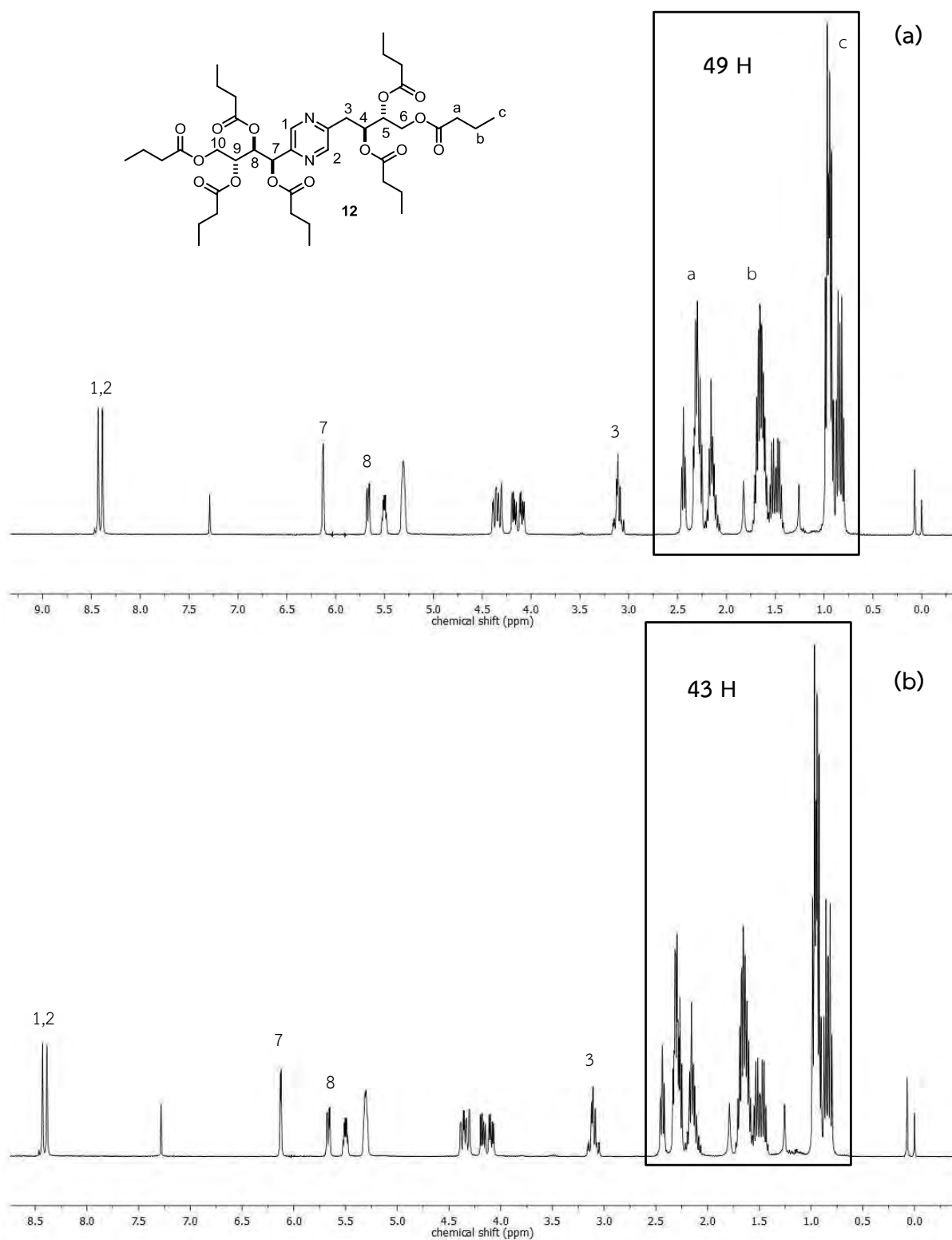
ภาควิชาเคมี
 คณะวิทยาศาสตร์
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 3.25 แสดง ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 12 และมีอัตราส่วน integration จากซ้ายไปขวาเป็น 1:1:1:1:1:2:2:2:74

เนื่องจากมีกรดเหลืออยู่มาก ผู้วิจัยจึงนำสารที่สังเคราะห์มาสกัดด้วย 2 M NaOH จนเป็นเบสตามวิธีของ Ramaswamy S. และคณะ (28) ซึ่ง NaOH เป็นเบสแก่กว่าจะกำจัดกรดที่เหลืออยู่ออกไปได้หมด โดยทำการสกัดเป็นเวลา 15 และ 30 นาที ได้ของเหลวหนืดสีเหลือง แล้วนำไปพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค ^1H NMR (รูปที่ 3.27) พบว่าอัตราส่วนระหว่างความสูงสัญญาณของผลิตภัณฑ์เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับก่อนสกัดด้วย 2 M NaOH และที่ δ 0.5-2.5 ppm มี integration ของโปรตอนเป็น 49 โปรตอนซึ่งเท่ากับจำนวนโปรตอนตามทฤษฎี แต่เป็นที่น่าแปลกใจว่าเพราะเหตุใดสารยังเป็นของเหลวหนืดอยู่ ซึ่งจำนวนโปรตอนของการสกัดที่เวลา 30 นาที เป็น 43 โปรตอนอาจเกิดจากการมีน้ำหรือการ integrate ไม่ดี และนำไปพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค mass spectrometry (รูปที่ ข-7) พบว่ามีผลิตภัณฑ์ (12) เกิดขึ้นจริง

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 3.26 แสดง ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 12

โดย (a) สกัดด้วย 2 M NaOH เป็นเวลา 15 นาที และมีอัตราส่วน integration จากซ้ายไปขวาเป็น 1:1:1:1:1:2:2:2:49

(b) สกัดด้วย 2 M NaOH เป็นเวลา 30 นาที และมีอัตราส่วน integration จากซ้ายไปขวาเป็น 1:1:1:1:1:2:2:2:43

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จากข้อมูล ^1H NMR สามารถระบุตำแหน่งโปรตอนบนคาร์บอนได้ (รูปที่ 3.26 (b)) ดังนี้

สัญญาณตำแหน่ง δ 8.43 ppm (s, 1H) และ 8.39 (s, 1H) คือสัญญาณโปรตอนตำแหน่งที่ 1 และ 2 อาจสลับตำแหน่งกันได้ เนื่องจากไนโตรเจนบนวงไพราซีนจะส่งผลให้โปรตอนมีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนลดลงทำให้สัญญาณเคลื่อนที่ไปทาง downfield ที่สุด

สัญญาณตำแหน่ง δ 6.13 ppm (d, $J = 2.8$ Hz, 1H) คือสัญญาณโปรตอนตำแหน่งที่ 7 ซึ่งมี 1 โปรตอนข้างเคียง เนื่องจากมีลักษณะสัญญาณเป็น doublet และมี integration เป็น 1 โปรตอน

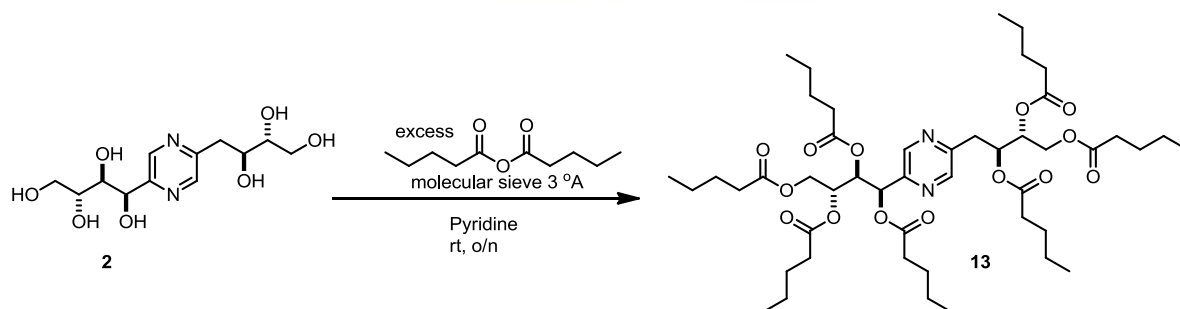
สัญญาณตำแหน่ง δ 5.67 ppm (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H) คือสัญญาณโปรตอนตำแหน่งที่ 8 เนื่องจากต่อกับสองคาร์บอนที่ต่อกับหมู่ acyl ซึ่งโปรตอนตำแหน่งที่ 7 และ 8 ต่อกับหมู่ acyl ในระนาบเดียวกันทำให้เกิด coupling ที่มีค่า J ขนาดเล็ก (2.8 Hz) และยัง coupling กับโปรตอนตำแหน่งที่ 9 ซึ่งอยู่คนละระนาบ มีค่า J ขนาดใหญ่ (8.8 Hz)

สัญญาณตำแหน่ง δ 3.19 – 3.01 ppm (m, 2H) คือสัญญาณโปรตอนตำแหน่งที่ 3 เนื่องจากสัญญาณมีลักษณะเป็น multiplet ซึ่ง upfield ที่สุดเนื่องจากไม่มีหมู่ acylation เช่นเดียวกับคาร์บอนตำแหน่งอื่น

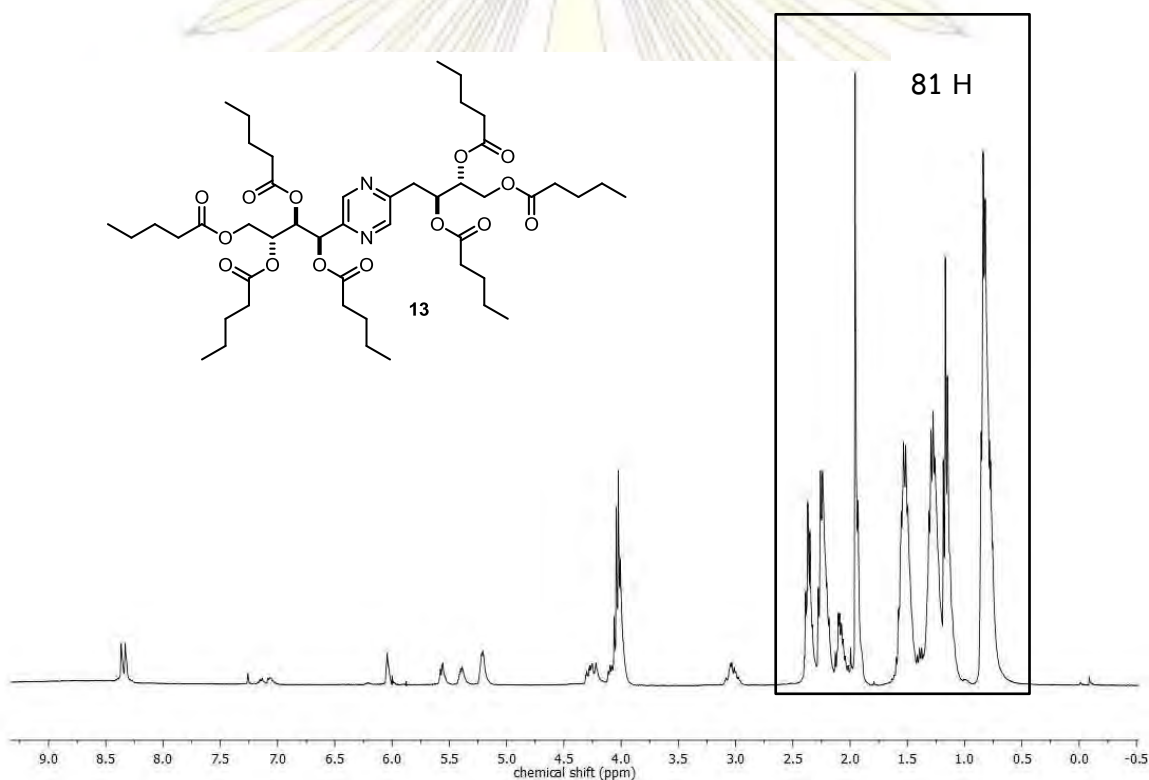
สัญญาณตำแหน่ง δ 2.58 – 0.57 ppm (m, 49H) คือสัญญาณโปรตอนที่เป็นส่วนของหมู่ acyl ส่วนสัญญาณโปรตอนตำแหน่งอื่น ๆ นั้นยากต่อการจำแนก

การทดลองที่ 2 ใช้ pentanoic anhydride เป็นสารที่ทำให้เกิดหมู่เกิดหมู่เอสเทอร์ เมื่อติดตามการเกิดปฏิกิริยาด้วย TLC พบว่าเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์ และมีผลิตภัณฑ์เกิดขึ้น 3 จุด จึงนำไปสกัดด้วย $\text{CuSO}_4/\text{Ethyl acetate}$ เพื่อกำจัดตัวทำละลาย pyridine ออก แล้วนำชิ้นตัวทำละลายอินทรีย์สกัดอีกครั้งด้วย NaHCO_3 จนเป็นเบส แล้วนำไประเหยตัวทำละลายออก ได้ของเหลวใสสีเหลืองมีกลิ่นกรดเช่นเดียวกับการทดลองที่ 1 จากนั้นจึงนำไปกรองด้วย silica gel เพื่อกำจัดสิ่งเจือปนออก ได้ของเหลวใสสีเหลืองเช่นเดิม เมื่อติดตามด้วย TLC เหลือจุดสารเพียง 2 จุด ซึ่งมี 1 จุดที่เข้มมาก และติดสี KMnO_4 stain เมื่อนำไปพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค ^1H NMR พบว่าเกิดสารผลิตภัณฑ์ (13) ที่ต้องการจริง (รูปที่ 3.27) โดยตามทฤษฎีที่ δ 0.5-2.5 ppm ควรมี integration ของโปรตอนเป็น 63 โปรตอน แต่จากข้อมูล ^1H NMR พบว่ามี 81 โปรตอน (รูปที่ 3.28) แสดงว่ายังมีกรดซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ข้างเคียงของปฏิกิริยาเหลืออยู่มาก

คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



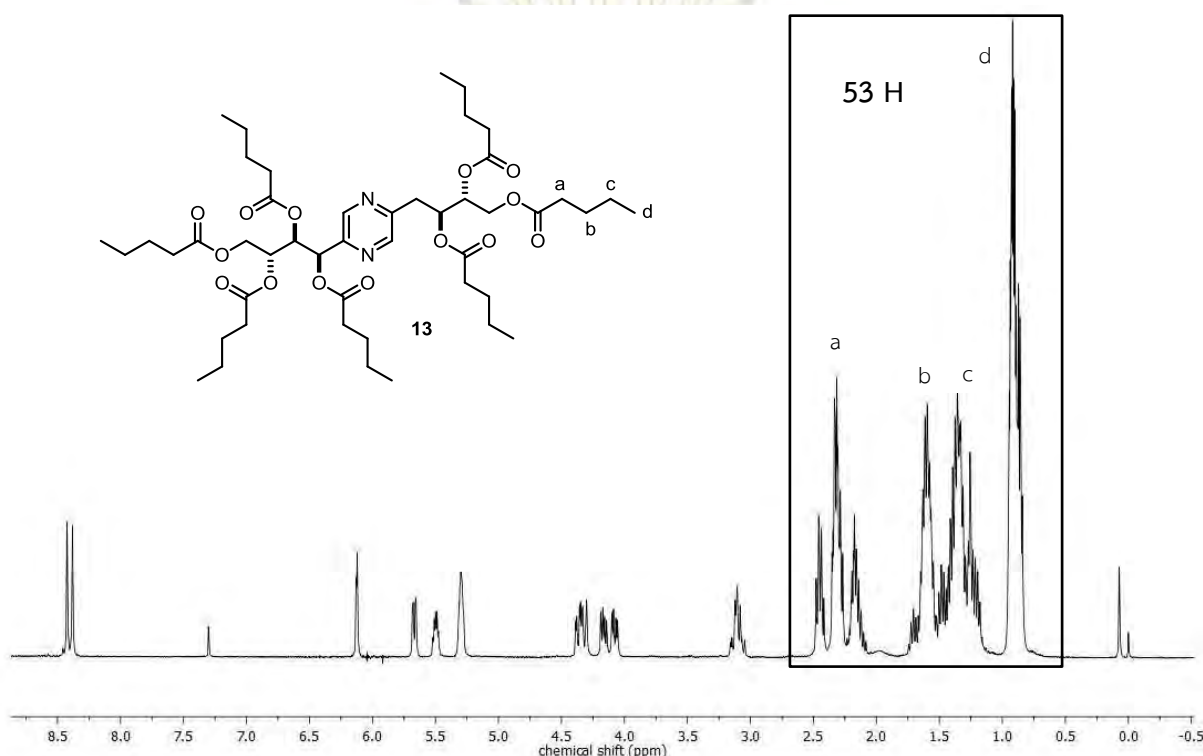
รูปที่ 3.27 แผนภาพแสดงผลการทำปฏิกิริยา acylation ของสาร 2 ไปเป็นสาร 13



รูปที่ 3.28 แสดง ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 13 และมีอัตราส่วน integration จากซ้ายไปขวาเป็น 1:1:1:1:1:2:2:6:2:81

เมื่อผลิตภัณฑ์ที่ได้ยังเป็นของเหลวและมีกลิ่นกรด ผู้วิจัยจึงต้องการกำจัดกรดออกจึงสกัดสกัดด้วยสารละลาย Na_2CO_3 และ NaHCO_3 (s) จนเป็นเบส ได้ของเหลวหนืดเล็กน้อยสีเหลืองใสมีกลิ่นกรด จากนั้นจึงนำไปสกัดด้วย 2 M NaOH เป็นเวลา 30 นาที เช่นเดียวกับในการทดลองที่ 1 เมื่อนำไปพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค ^1H NMR (รูปที่ 3.29) พบว่าปริมาณกรดลดลงโดยพิจารณาจากอัตราส่วนความสูงสัญญาณที่ลดลงเทียบกับก่อนการสกัดด้วย 2 M NaOH แต่ก็เป็นที่น่าแปลกใจมากเพราะเหตุใดผลิตภัณฑ์จึงไม่เป็นของแข็ง ซึ่งถ้าหากสังเกตจาก δ 0.5-2.5 ppm ควรมี integration ของโปรตอนเป็น 63 โปรตอน แต่จากข้อมูล ^1H NMR พบว่ามี 53 โปรตอน แสดงว่าน่าจะกำจัดกรดออกหมดแล้ว (รูปที่ 3.30) และนำไปพิสูจน์

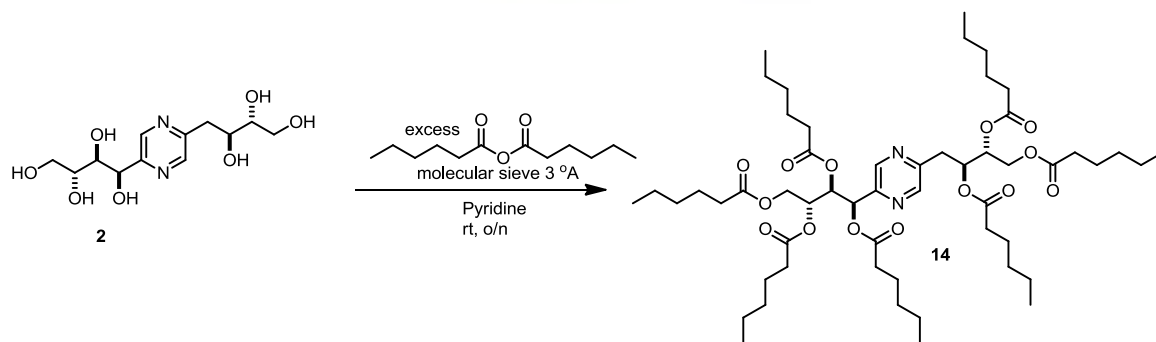
เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค mass spectrometry (รูปที่ ข-8) พบว่ามีผลิตภัณฑ์ (13) เกิดขึ้นจริง ความคลาดเคลื่อนของจำนวนโปรตอนอาจเกิดจากการ integration



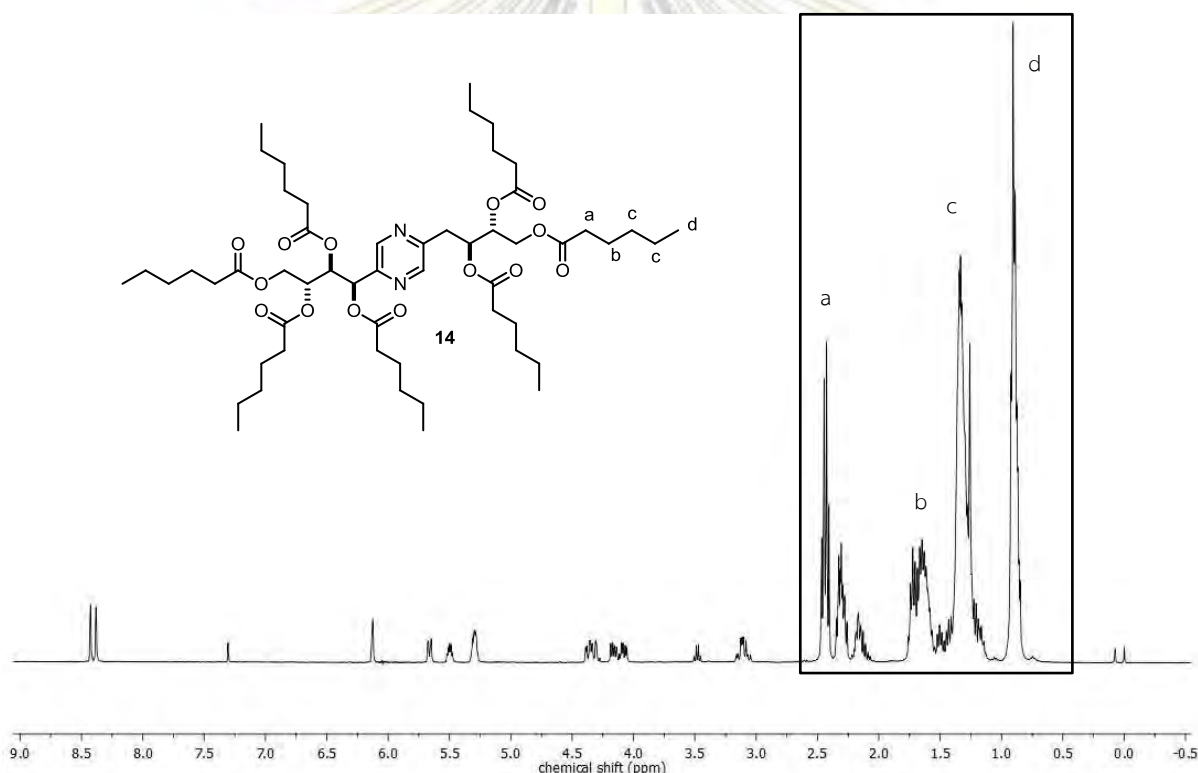
รูปที่ 3.29 แสดง ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 13 หลังสกัดด้วย 2 M NaOH และมีอัตราส่วน integration จากซ้ายไปขวาเป็น 1:1:1:1:1:2:2:2:53

การทดลองที่ 3 ใช้ Hexanoic anhydride เป็นสารที่ทำให้เกิดหมู่เอสเตอร์ นำไปสกัดด้วย $\text{CuSO}_4/\text{Ethyl acetate}$ เพื่อกำจัดตัวทำละลาย pyridine ออก แล้วนำชิ้นตัวทำละลายอินทรีย์สกัดอีกครั้งด้วย NaHCO_3 จนเป็นเบส แล้วนำไประเหยตัวทำละลายออก ได้ของเหลวใสสีเหลืองมีกลิ่นกรด และนำไปสกัดด้วย 2 M NaOH เป็นเวลา 30 นาที แต่เมื่อนำไประเหยตัวทำละลายออกพบว่าได้ผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวอยู่ จึงนำไปสกัด 2 M NaOH ต่ออีก 1 ชั่วโมง เมื่อนำไปพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค ^1H NMR (รูปที่ 3.31) พบว่าเกิดสารผลิตภัณฑ์ (14) ที่ต้องการจริง (รูปที่ 3.30) แต่จากข้อมูล ^1H NMR พบว่า δ 0.5-2.5 ppm มี integration ของโปรตอนเป็น 98 โปรตอน แต่ตามทฤษฎีแล้วควรมี 77 โปรตอน แสดงว่ายังมีกรด hexanoic ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ข้างเคียงเหลือปนอยู่

คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 3.30 แผนภาพแสดงผลการทำปฏิกิริยา acylation ของสาร 2 ไปเป็นสาร 14



รูปที่ 3.31 แสดง ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 14

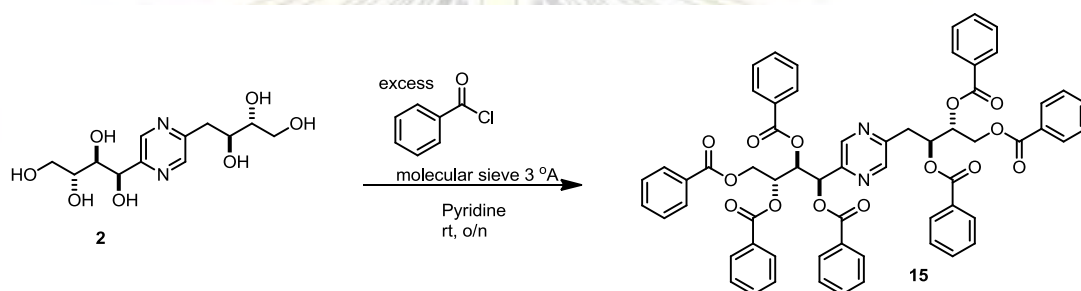
และมีอัตราส่วน integration จากซ้ายไปขวาเป็น 1:1:1:1:1:2:2:2:98

เนื่องจากการทดลองการทำปฏิกิริยา acylation ของสาร เป็นที่น่าแปลกใจว่าเพราะเหตุใดจึงไม่สามารถกำจัดกรดออกจากผลิตภัณฑ์ได้ ทั้งที่สกัดด้วยเบสที่อ่อน (NaHCO_3 , Na_2CO_3) ตรวจวัด pH จนเป็นเบสและใช้เวลานานในการสกัด ก็ยังไม่สามารถทำให้กรดที่เหลืออยู่หมดไปได้ จนต้องมาใช้เบสแก่ (2 M NaOH) ถึงจะสกัดกรดออกไปได้ แต่ในกรณีของสาร 14 ก็ยังกำจัดกรด hexanoic ออกไปไม่สำเร็จ ซึ่งการที่ผลิตภัณฑ์ไม่สามารถเป็นของแข็งได้นั้นคาดว่าเพราะมีกรดปนอยู่ด้วย

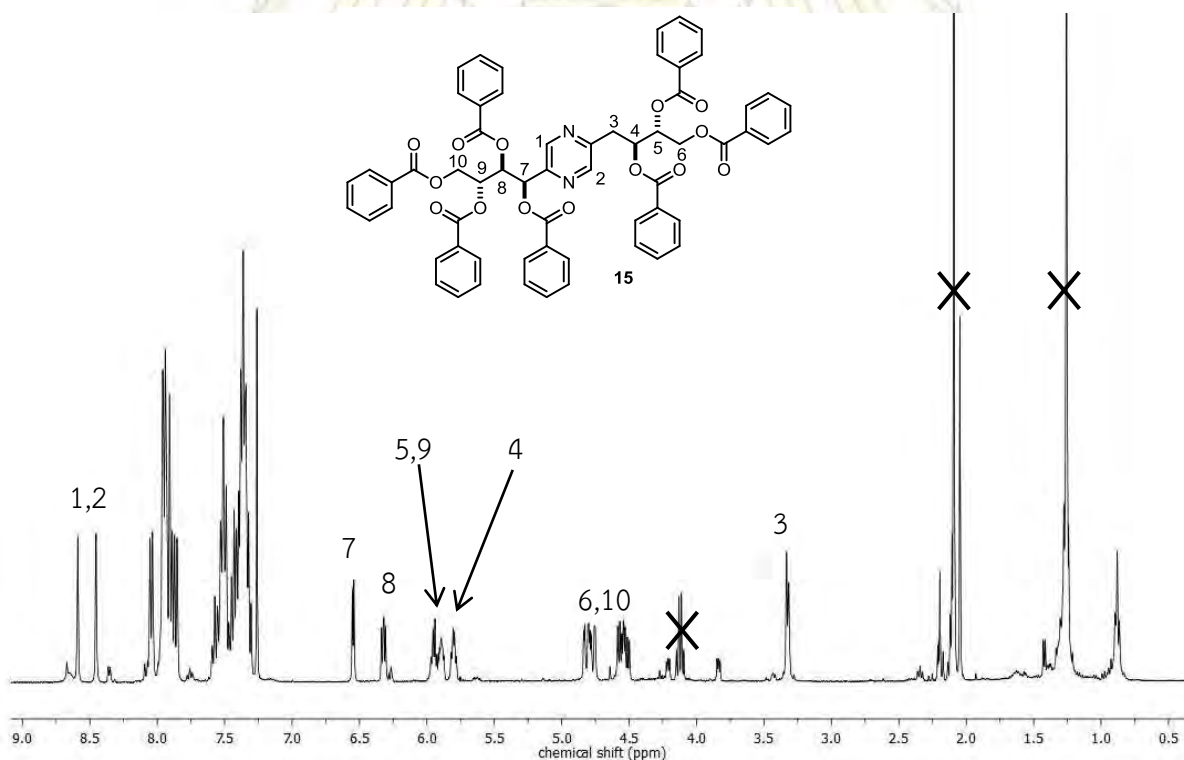
3.3.8 การทำปฏิกิริยา benzoylation ของ deoxyfructosazine (2) เป็นสาร 15

จากการทำปฏิกิริยา benzoylation ของสาร 2 ที่ต้องการปกป้องหมู่ไฮดรอกซีที่ตำแหน่ง primary ทั้งสองข้างไม่ประสบความสำเร็จ จึงทำการทดลองปฏิกิริยา benzoylation อีกครั้ง แต่ในการทดลองนี้

ต้องการปกป้องหมู่ไฮดรอกซีทุกตำแหน่ง โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบว่าสาร 2 สามารถเกิดปฏิกิริยา benzoylation ซึ่งเป็นการเพิ่ม hydrophobicity ภายในโมเลกุล โดยใช้สาร 2 ทำปฏิกิริยากับ benzyl chloride (BzCl) และ pyridine โดยเติม BzCl มากเกินพอ เมื่อปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ นำไปสกัดด้วย $\text{CuSO}_4/\text{Ethyl acetate}$ เพื่อกำจัดตัวทำละลาย pyridine จากนั้นนำชิ้นตัวทำละลายอินทรีย์ไปสกัดด้วย NaHCO_3 และ 2 M NaOH จนเป็นเบสเป็นเวลา 30 นาที เพื่อกำจัดกรดที่เป็นผลิตภัณฑ์ข้างเคียง จากนั้นนำไประเหยแห้ง ได้ของแข็งสีขาว นำไปพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค $^1\text{H NMR}$ (รูปที่ 3.33) พบว่าเกิดสารผลิตภัณฑ์ (15) ที่ต้องการจริง (รูปที่ 3.32) แต่มีสารอื่นปนเปื้อนปนอยู่ด้วย



รูปที่ 3.32 แผนภาพแสดงผลการทำปฏิกิริยา benzoylation ของสาร 2 ไปเป็นสาร 15



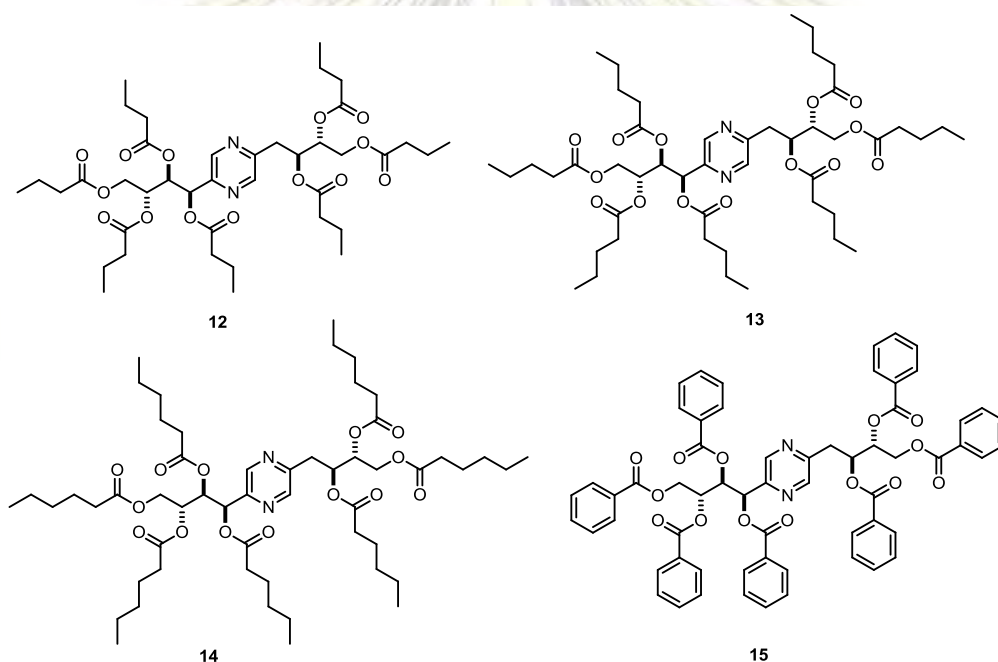
รูปที่ 3.33 แสดง $^1\text{H NMR}$ spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 15

และมีอัตราส่วน integration จากซ้ายไปขวาเป็น 1:1:1:1:2:2:2:2

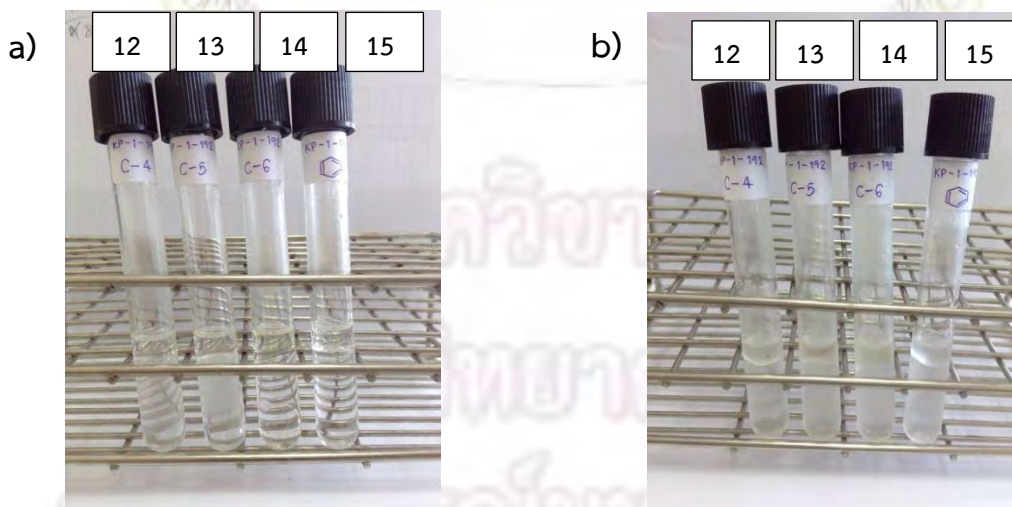
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3.4 การทดสอบความสามารถในการเป็น gelator

เนื่องจากระยะเวลาที่จำกัดผู้วิจัยไม่สามารถสังเคราะห์สารที่มีคุณสมบัติเป็น amphiphilic ได้ ผู้วิจัยได้นำสาร 12, 13, 14 และ 15 (รูปที่ 3.34) ที่มีการปกป้องหมู่ไฮดรอกซีทุกตำแหน่งมาใช้ในการทดสอบความสามารถในการเป็น gelator โดยโดยนำสาร 12, 13, 14 และ 15 มาทดสอบการเกิดเจลแบบเลือกเฟสกับสารละลายผสมระหว่างน้ำกับ toluene ใช้ความเข้มข้น 2 %wt/v จากนั้นให้ความร้อนจนสารละลายหมดแล้วปล่อยให้เย็นที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง พบว่าไม่เกิดเจล (รูปที่ 3.35) จึงนำไปแช่เย็นเป็นเวลา 1 ชั่วโมงครึ่ง พบว่าไม่เกิดเจลเช่นกัน โดยประยุกต์วิธีการทดลองมาจากงานวิจัยของ Mukherjee S. และคณะ (2)



รูปที่ 3.34 แสดงโครงสร้างสาร 12, 13, 14, และ 15



รูปที่ 3.35 แสดงการทดสอบเจลของสาร 12, 13, 14 และ 15 ที่อุณหภูมิห้อง(a)และในช่องแช่เย็น (b)

จากผลการทดสอบความสามารถในการเป็น gelator ของสาร 12, 13, 14 และ 15 พบว่าไม่มี
ความสามารถในการเป็น gelator เนื่องจากโมเลกุลที่มีความสามารถในการเป็น gelator นั้น โครงสร้าง
โมเลกุลจะต้องมีความเป็น amphiphilic ซึ่งต้องมีทั้งความเป็น hydrophobic และ hydrophilic ซึ่งจาก
การศึกษางานวิจัยที่ผ่านข้างต้นทำให้สรุปได้ว่า ปัจจัยที่สำคัญมากต่อความสามารถในการเป็น gelator
ได้แก่ การมีหมู่ไฮดรอกซีหรือเอมีนในโมเลกุลทำให้สารมีประสิทธิภาพในการเป็น gelator เนื่องจากทำให้เกิด
พันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลทำให้สารเชื่อมกันเป็นโครงข่ายเกิดเป็นเจล ซึ่งในโครงสร้างโมเลกุลของสาร
12, 13, 14 และ 15 ไม่มีหมู่ไฮดรอกซีจึงไม่สามารถเกิดเป็นเจลได้ ดังนั้น สาร 12, 13, 14 และ 15 จึงไม่มี
ความสามารถในการเป็น gelator

เนื่องจากระยะเวลาที่มีอย่างจำกัดและการทดลองการสังเคราะห์อนุพันธ์ deoxyfuctosazine โดย
การปกป้องหมู่ไฮดรอกซีตำแหน่ง primary ไม่ประสบความสำเร็จ ประกอบกับปริมาณสาร 12, 13, 14 และ
15 ไม่เพียงพอที่จะทำการศึกษาความสามารถในการเป็น gelator ในตัวทำละลายอินทรีย์ชนิดอื่นต่อไปได้



ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

สรุปผลการทดลอง

ในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยประสบความสำเร็จในการสังเคราะห์ deoxyfructosazine (2) ในปริมาณมาก โดยใช้สารตั้งต้นคือ glucosamine hydrochloride โดยการสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยาการควบแน่นโดยมี phenylboronic acid เป็นตัวกระตุ้น ผ่านการทำบริสุทธิ์ด้วยการตกผลึกโดยใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างเอทานอลและน้ำ โดยให้ปริมาณผลิตภัณฑ์ถึง 91% yield ซึ่งสูงกว่างานวิจัยของ Rohovec J. และคณะที่รายงานมาก่อนหน้านี้ (16)

เมื่อได้สาร deoxyfructosazine (2) แล้วผู้วิจัยจึงทำการออกแบบและสังเคราะห์อนุพันธ์ของ deoxyfructosazine เพื่อใช้เป็น gelator โดยมีองค์ประกอบที่สำคัญของการเป็น gelator คือโครงสร้างโมเลกุลต้องมีคุณสมบัติเป็น amphiphilic ซึ่งมีทั้งความเป็น hydrophilic คือมีหมู่ไฮดรอกซีในโครงสร้างโมเลกุล เนื่องจากการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลทำให้สารเชื่อมกันเป็นโครงข่ายเกิดเป็นเจล และความเป็น hydrophobic นอกจากนั้นไพราซีนมีวงอะโรแมติกที่สามารถเกิด π - π stacking ระหว่างโมเลกุล จะทำให้เกิดการจับตัวกันในแนวตั้ง ส่งผลให้ได้เจลที่มีประสิทธิภาพสูงขึ้น การสังเคราะห์เริ่มจากการปกป้องหมู่ไฮดรอกซีในตำแหน่ง primary ทั้งสองข้างของ deoxyfructosazine (2) เพื่อเป็นการเพิ่มความเป็น hydrophobicity ในโครงสร้างโมเลกุล โดยนำสาร deoxyfructosazine (2) ทำปฏิกิริยา oxidative cleavage เพื่อลดความเป็น hydrophilicity ในโมเลกุล เกิดเป็นผลิตภัณฑ์เป็นสาร (4) ซึ่งเกิดปฏิกิริยาการตัดหลายแบบ จากนั้นนำสาร (4) มาทำปฏิกิริยา condensation กับ 2,4-dinitrophenylhydrazine แต่พบว่าไม่เกิดผลิตภัณฑ์เป็นสาร (5) ตามที่ต้องการจึงไม่สามารถนำไปศึกษาต่อได้ ต่อมาจึงนำสาร (4) มาทำปฏิกิริยา reductive amination เพื่อความเป็น hydrophilic ในโมเลกุล โดยใช้ benzylamine hydrochloride , sodium cyanoborohydride เป็น reducing agent, และ acetic acid ในตัวทำละลาย MeOH แต่จากการยืนยันด้วย mass spectroscopy พบว่าไม่มีสารผลิตภัณฑ์ (6) ตามที่ต้องการ ผู้วิจัยจึงนำสาร (4) มาทำปฏิกิริยา reductive amination อีกครั้งโดยเปลี่ยนสารที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาเป็น ammonium tetraborate และ borane triethylamine เป็น reducing agent แต่พบว่าไม่เกิดผลิตภัณฑ์ (7) เช่นกันโดยการยืนยันด้วย mass spectrometry จากการทดลองการสังเคราะห์อนุพันธ์ deoxyfructosazine เพื่อเพิ่ม hydrophobicity ในโครงสร้างโมเลกุลที่ผ่านมา พบว่าไม่เกิดปฏิกิริยาที่ได้ผลิตภัณฑ์ที่ตามต้องการ จากนั้นผู้วิจัยจึงนำ deoxyfructosazine (2) มาทำปฏิกิริยา acylation เพื่อปกป้องหมู่ไฮดรอกซิลด้วยหมู่ acyl โดยทำปฏิกิริยากับ butanoic anhydride, pentanoic anhydride และ benzoic anhydride ใน pyridine เป็นตัวทำละลาย แต่จากการยืนยันด้วย ^1H NMR พบว่าไม่เกิดสารผลิตภัณฑ์ (9-11) ตามลำดับตามที่คาดหวัง

จากการสังเคราะห์สังเคราะห์อนุพันธ์ของ deoxyfructosazine โดยการปกป้องหมู่ไฮดรอกซีในตำแหน่ง primary ทั้งสองข้างของ deoxyfructosazine (2) ไม่ประสบความสำเร็จ และเนื่องด้วยระยะเวลาเหลืออยู่อย่างจำกัด ผู้วิจัยจึงเปลี่ยนจุดมุ่งหมายการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ deoxyfructosazine โดยปกป้อง

หมู่ไฮดรอกซีทุกตำแหน่งของ deoxyfructosazine (2) เพื่อตรวจสอบว่าสาร 2 สามารถเกิดปฏิกิริยา acylation ซึ่งเป็นการเพิ่ม hydrophobicity ภายในโมเลกุล และต้องการตรวจสอบว่าหากภายในโมเลกุลไม่มีหมู่ไฮดรอกซิลสารจะมีความสามารถในการเป็น gelator ได้หรือไม่ เช่นเดียวกับงานวิจัยของ Li H. และคณะ (27) โดยใช้สาร 2 ทำปฏิกิริยากับ butanoic anhydride, pentanoic anhydride และ hexanoic anhydride ใน pyridine พบว่าได้ผลิตภัณฑ์เป็นสาร (12-14) ตามลำดับตามโดยการยืนยันจาก ^1H NMR และ mass spectrometry และพบว่าการกำจัดกรดที่เหลือจากปฏิกิริยานั้นต้องใช้เบสที่แรง จากนั้นผู้วิจัยจึงเลือกสาร (12-14) ไปศึกษาความสามารถในการเป็น gelator โดยทดสอบการเกิดเจลแบบเลือกเฟส โดยทดสอบกับตัวทำละลายผสมระหว่างน้ำกับ toluene พบว่าสาร (12-14) ไม่มีความสามารถในการเป็น gelator ทั้งที่อุณหภูมิห้องและแช่เย็น เนื่องจากไม่มีหมู่ไฮดรอกซีในโครงสร้างโมเลกุลจึงไม่สามารถเกิดเป็นเจลได้

แนวทางการดำเนินงานวิจัยในอนาคต

การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ deoxyfructosazine เพื่อใช้เป็น gelator โดยการปกป้องหมู่ไฮดรอกซิลในตำแหน่ง primary ทั้งสองข้างของ deoxyfructosazine (2) เพื่อเป็นการเพิ่มความเป็น hydrophobic ในโครงสร้างโมเลกุลทำให้โมเลกุลมีความสามารถในการเป็น gelator โดยทางผู้วิจัยได้แนวทางวิจัยต่อไปในอนาคตได้แก่

1. ศึกษาหาปฏิกิริยาเคมีที่เหมาะสมในการสังเคราะห์อนุพันธ์คือออกซีฟรุกโตซาซีนซึ่งมีการปกป้องหมู่ไฮดรอกซีเพียงบางตำแหน่ง โดยคาดว่าจะใช้ปฏิกิริยาเคมีที่ใช้น้ำเป็นตัวทำละลายแทนตัวทำละลายอินทรีย์
2. ทดสอบความสามารถในการเป็น gelator กับตัวทำละลายอินทรีย์หลายชนิดและใช้ความเข้มข้นที่น้อยที่สุดในการเกิดเจล และนำไปทดสอบการเกิดเจลชนิดเลือกจำเพาะเฟส

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกสารอ้างอิง

1. Jadhav, S.; Vemula, P.; Kumar, R.; Raghavan, S.; John, G. Sugar-Derived Phase-Selective Molecular Gelators as Model Solidifiers for Oil Spills. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7695–7698.
2. Mukherjee, S.; Mukhopadhyay, B. Phase Selective Carbohydrate Gelator. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 2270–2273.
3. Kumar, R.; Katare, P. Lecithin Organogels as a Potential Phospholipid-Structured System for Topical drug delivery. *AAPS PharmSciTech.* **2005**, *6*, 298–310
4. Carretti, E.; Dei, L.; Weiss, G., Soft Matter and Art Conservation Rheoreversible gels and beyond. *Soft Matter.* **2005**, *1*, 17–22.
5. Monica, A.; Hamer et al. Organogel particles. U.S. Patent 6,858,666, Feb 22, 2005
6. Perneti, M.; van Malssen, K.; Floter, E.; Bot A. Structuring of Edible oil by alternatives to crystal-line fat. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2007**, *12*, 221–231.
7. Wu, S.; Fan, H.; Zhang, O.; Cheng, Y.; Wang, O.; Yang, G.; Han, B. Conversions of Cellobiose and Inulin to Deoxyfructosazine in Aqueous Solutions. *Clean–Soil, Air, Water.* **2011**, *39*, 572–576.
8. Tsuchida, H.; Komoto, M.; Mizuno, S. Isolation and Identification of Polyhydroxyalkyl pyrazines in Soy Sauce. *Nippon Shokuhin Kogyo Gakkaishi.* **1990**, *37* (2), 154-161.
9. Tsuchida, H.; Morinaka, K.; Fujii, S.; Komoto, M.; Mizuno, S. Identification of Novel Nonvolatile Pyrazines in Commercial Caramel Colors. *Dev. Food Sci.* **1986**, *13*, 85-94.
10. Magaletta, R. L.; Ho, C. T. Effect of Roasting Time and Temperature on the Generation of Nonvolatile (Polyhydroxyalkyl)pyrazine Compounds in Peanuts, As Determined by High-Performance Liquid Chromatography. *J. Agric. Food Chem.*, **1996**, *44* (9), 2629–2635.
11. Zhu, A.; Huang, J.; Clark, A.; Romeo, R.; Petty, H. R. 2,5-Deoxyfructosazine, a D-Glucosamine Derivative, Inhibits T-cell Interlukin-2 Production better than D-Glucosamine. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2745-2749.
12. Tsuchida, H.; Komoto M.; Kato, H.; Fujimaki, M. Formation of Deoxy-fructosazine and Its 6-Isomer on the Browning Reaction between Glucose and Ammonia in Weak Acidic Medium. *Agr. Biol. Chem.* **1973**, *37*, 2571-2578.

13. Tsuchida, H.; Komoto M.; Kato, H.; Fujimaki, M. Isolation of Deoxyfructosazine and Its 6-Isomer from the Nondialyzable Melanoidin Hydrolyzate. *Agr. Biol. Chem.* **1975**, *39*, 1143-1148.
14. Tsuchida, H.; Tachibana, S.; Kitamura, K.; Komoto M. Formation of Deoxyfructosazine and Its 6-Isomer by the Browning Reaction between Fructose and Ammonium Formate. *Agr. Biol. Chem.* **1976**, *40*, 921-925.
15. Sumoto, K.; Irie, M.; Mibu, N.; Miyano, S.; Nakashima, Y.; Watanabe, K.; Yamaguchi, T. Formation of Pyrazine Derivatives from D-Glucosamine and Their Deoxyribonucleic Acid (DNA) Strand Breakage Activity. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39* (3), 792-794.
16. Rohovec, J.; Kotek, J.; Peters J. A.; Maschmeyer, T. A Clean Conversion of D-Glucosamine Hydrochloride to a Pyrazine in the Presence of Phenylboronate or Borate. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *20*, 3899-3901.
17. Jadhav, R. S.; Hwang, H.; Huang, Q.; John, G.; Medium-Chain Sugar Amphiphiles: A New Family of Health Vegetable Oil Structuring Agents. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 12005-120011.
18. Amanokura, N.; Kanekiyo, Y.; Shinkai, S.; Reinhoudt, D. New Sugar-Based Gelators with an Amino Group, the Gelation Ability of which is Remarkably Reinforced by the Hydrogen Bond and the Metal Coordination. *J. Chem. Soc.* **1999**, *2*, 1995-2000.
19. Sureshan, K.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Watanabe, Y. Probing Gelation at the Molecular Level: Head-to-Tail Hydrogen-Bonded Self-Assembly of an Inositol-Based Organogelator. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4703-4709.
20. Vidyasagar, A.; Handore, K.; Sureshan, K. Soft Optical Devices from Self-Healing Gels Formed by Oil and Sugar-Based Organogelators. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8021-8024.
21. Prathap, A.; Sureshan, K. A Mannitol Based Phase Selective Supergelator Offers a Simple, Viable and Greener Method to Combat Marine Oil Spills. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5250-5252.
22. Mukherjee, S.; Shang, C.; Chen, X.; Chang, X.; Liu, K.; Yu, C.; Fang, Y. N-Acetylglucosamine-Based Efficient, Phaseselective Organogelators for Oil Spill Remediation. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13940-13943.
23. Vidyasagar, A.; Sureshan, K.; Stoichiometric Sensing to Opt between Gelation and Crystallization. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12078-12082.

24. Vibhute, A.; Muvvala, V.; Sureshan, K. A Sugar-Based Gelator for Marine Oil-Spill Recovery. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1–5.
25. Malik, G.; Guinchard, X.; Crich, D. Asymmetric Synthesis of Polyhydroxylated N-Alkoxypiperidines by Ring-Closing Double Reductive Amination: Facile Preparation of Isofagomine and Analogues. *Org. Lett.* **2012**, *2*, 596-599.
26. Hickman, D.; Sreenivasachary, N.; Lehn, J. Synthesis of Components for the Generation of Constitutional Dynamic Analogues of Nucleic Acids. *Helv. Chim. Acta.* 2008, *91*.
27. Li, H.; Homan, E.; Lampkins, A.; Ion Ghiviriga, I.; Castellano, R. Synthesis and Self-Assembly of Functionalized Donor- σ -Acceptor Molecules. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 443-446.
28. Ramaswamy, S.; Morgan, B.; Oehtschlagerl, A. Porcine Pancreatic Lipase Mediated Selective Acylation of Primary Alcohols in Organic Solvents. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *3*, 3405-3408.



ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



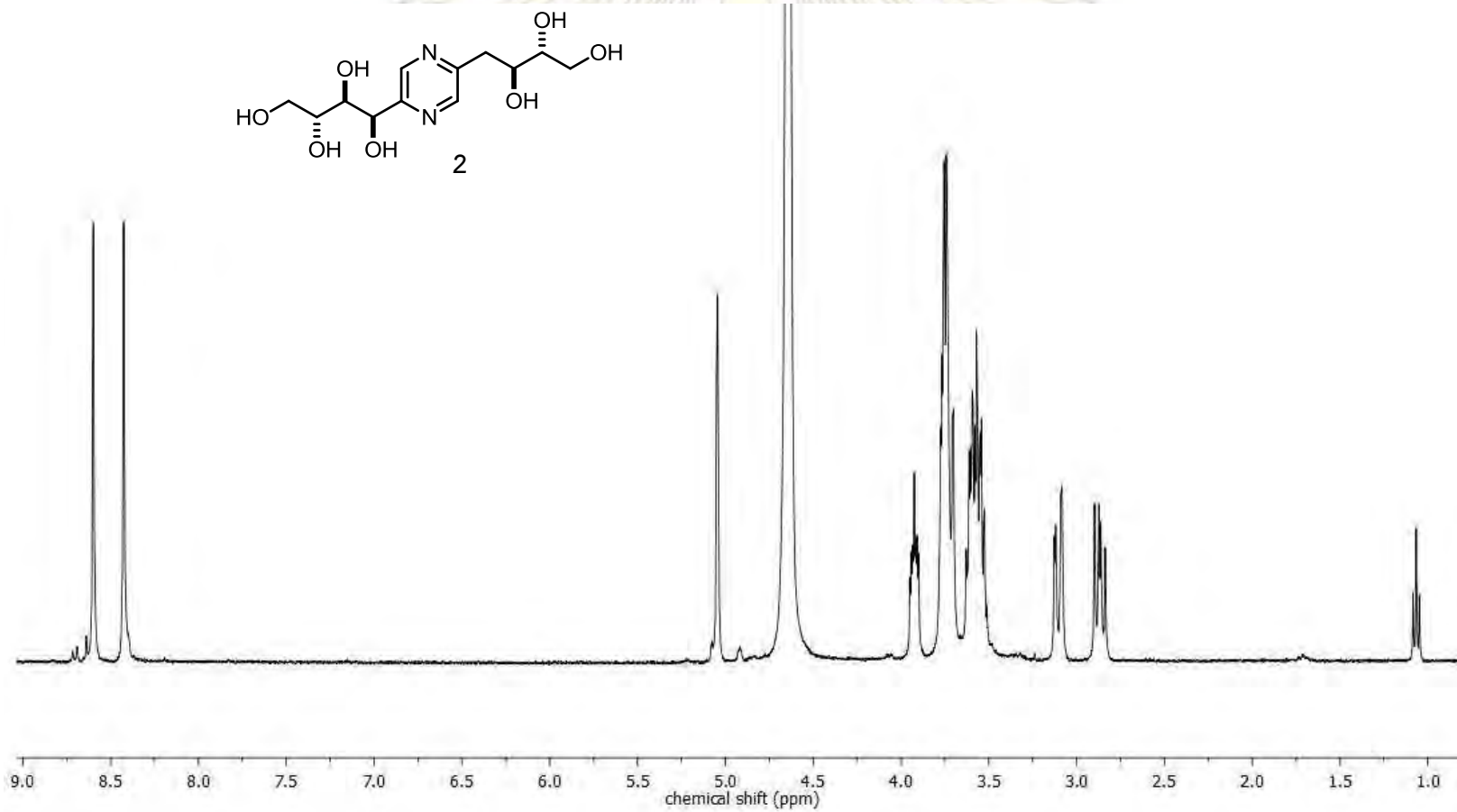
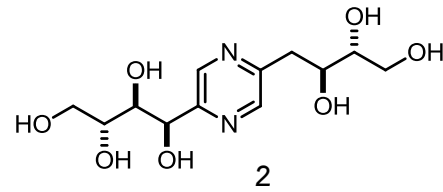
ภาคผนวก

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



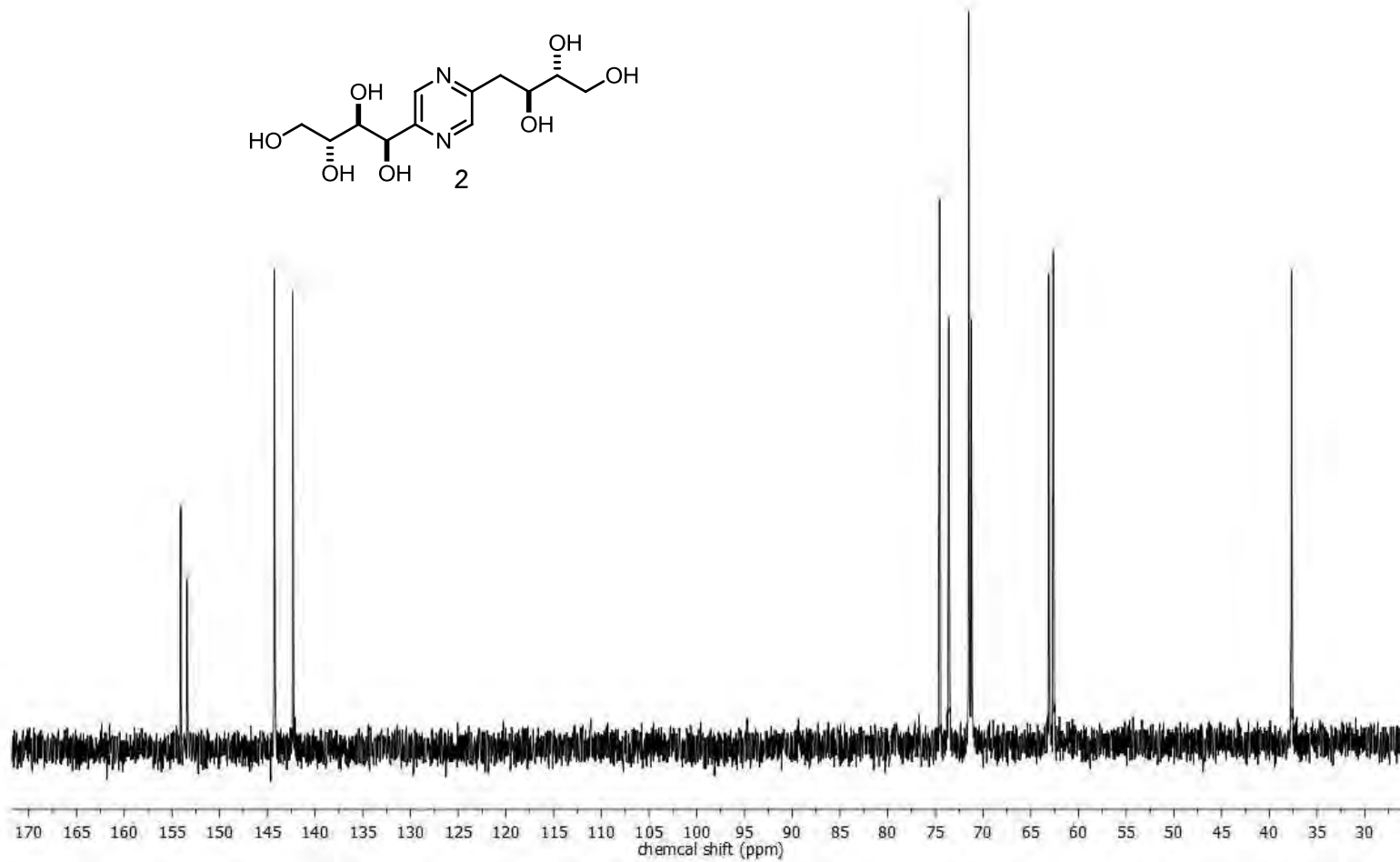
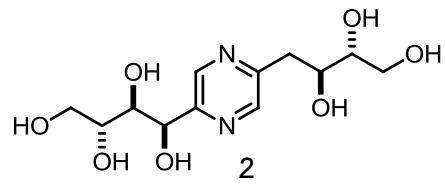
ภาคผนวก ก

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



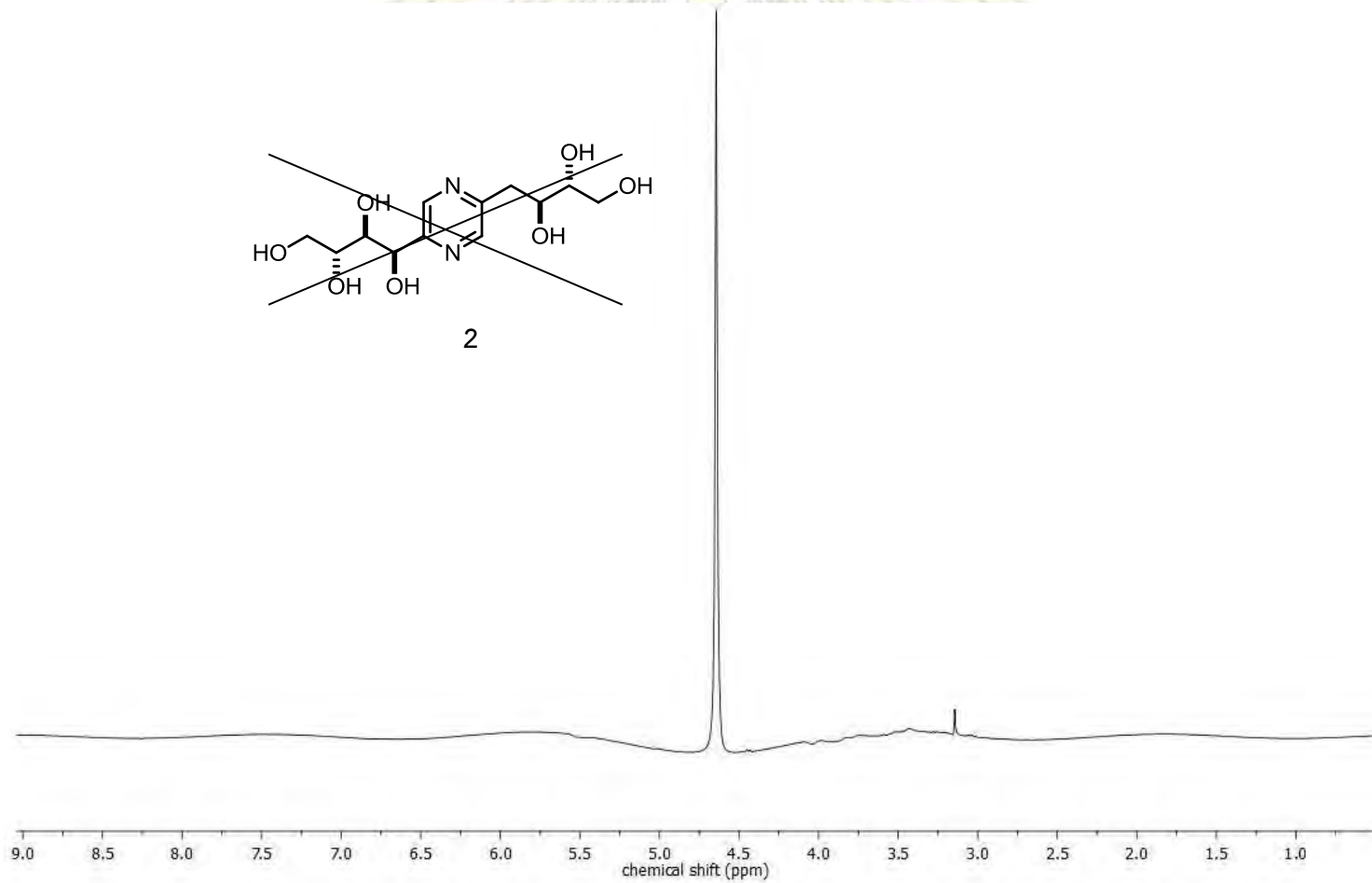
รูปที่ ๓-1 ^1H NMR (400 MHz, D_2O) ของ deoxyfructosazine (2)

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี



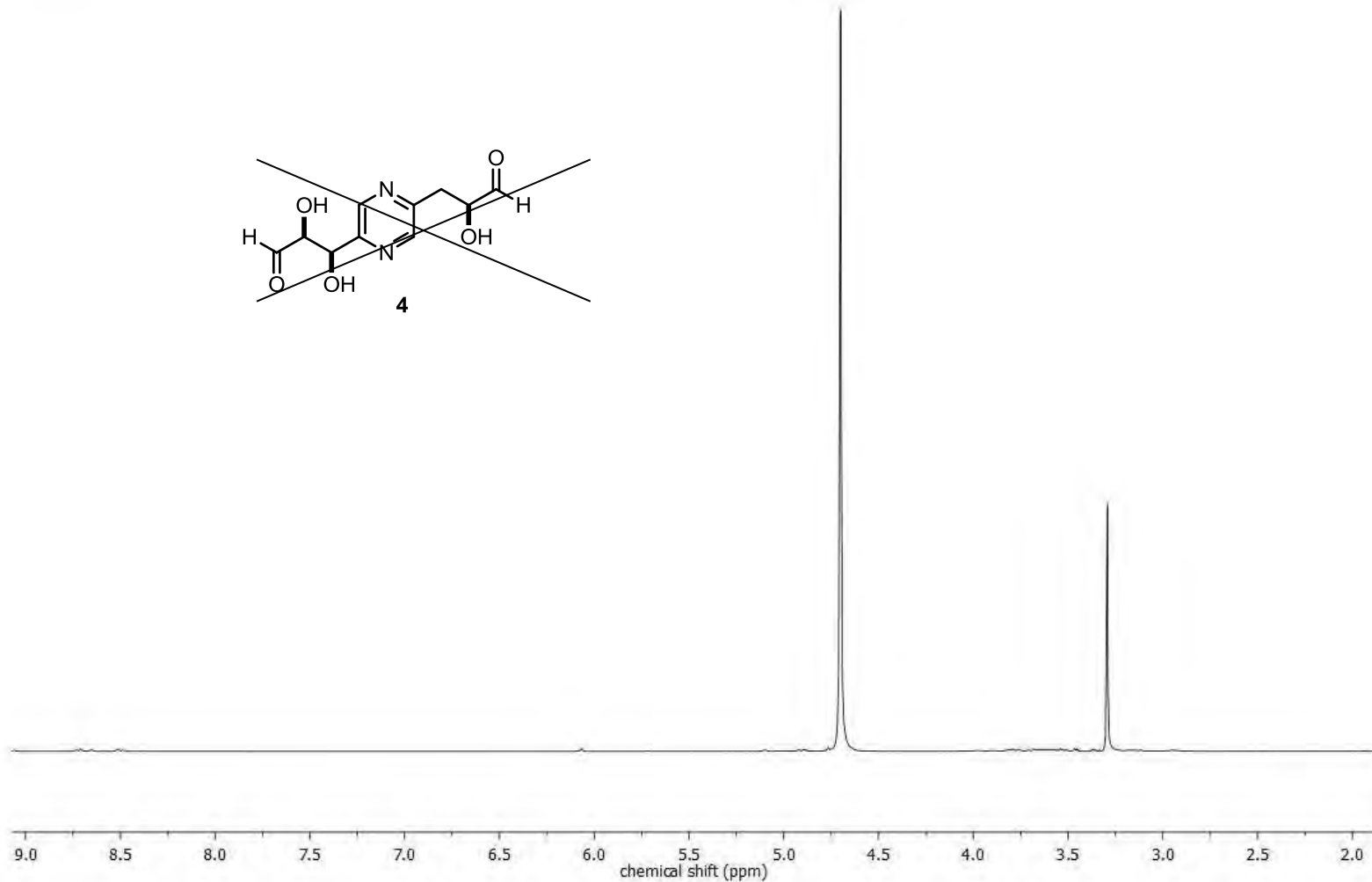
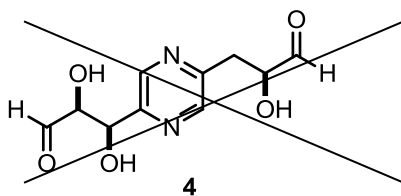
รูปที่ ๓-2 ^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) ของ deoxyfructosazine (2)

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี



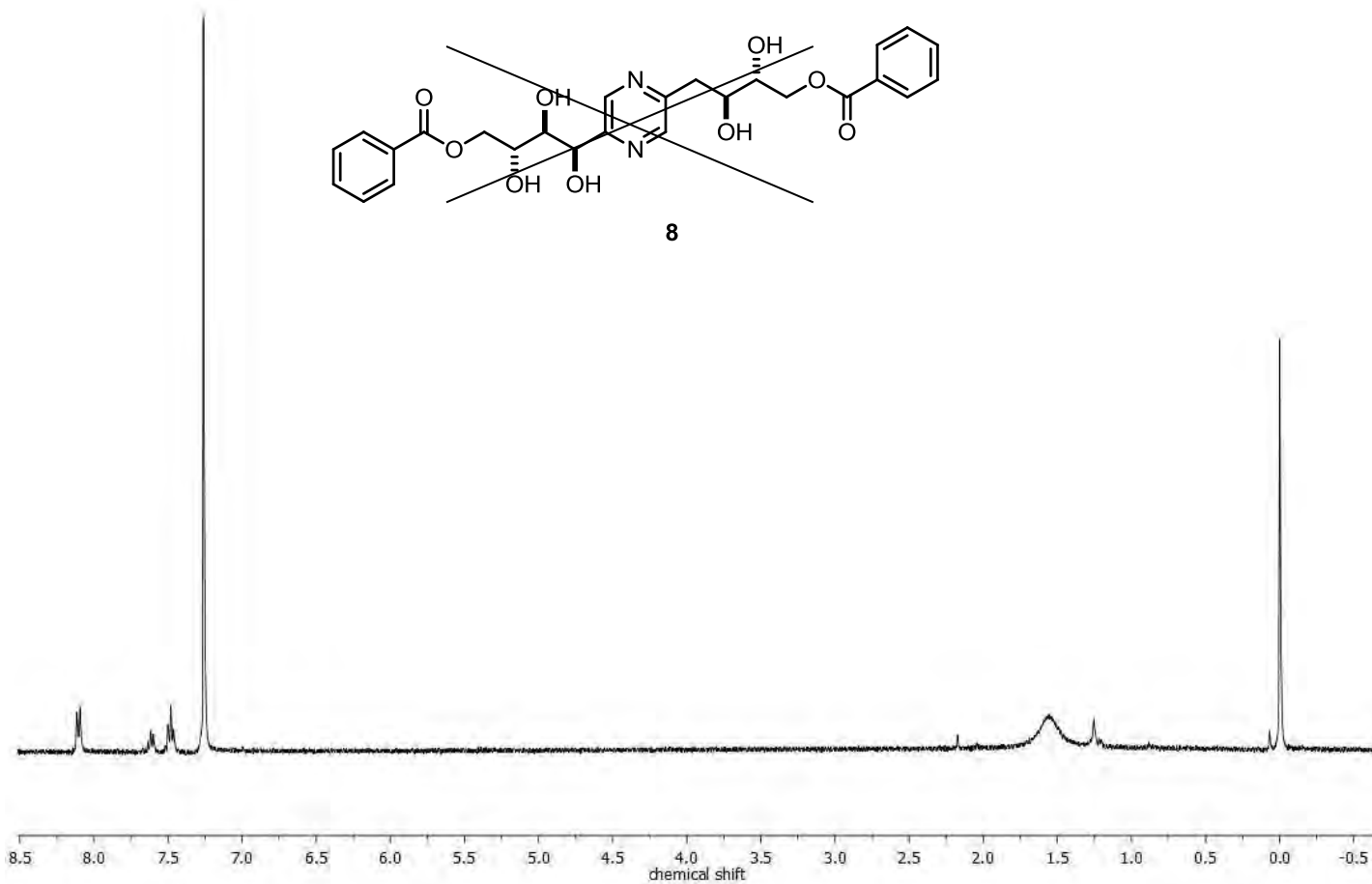
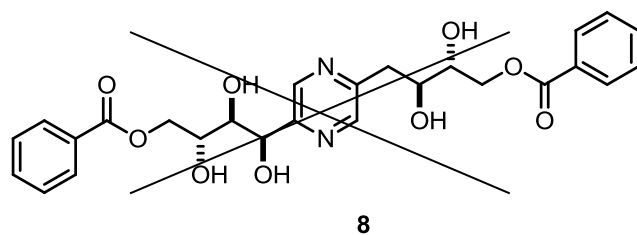
รูปที่ ๓-3 ^1H NMR (400 MHz, D_2O) ของ deoxyfructosazine (2) จากการสังเคราะห์ด้วย) ด้วยกลูโคส (3) ในสารละลายแอมโมเนียมเตตระโบเรต

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี
คณะวิทยาศาสตร์

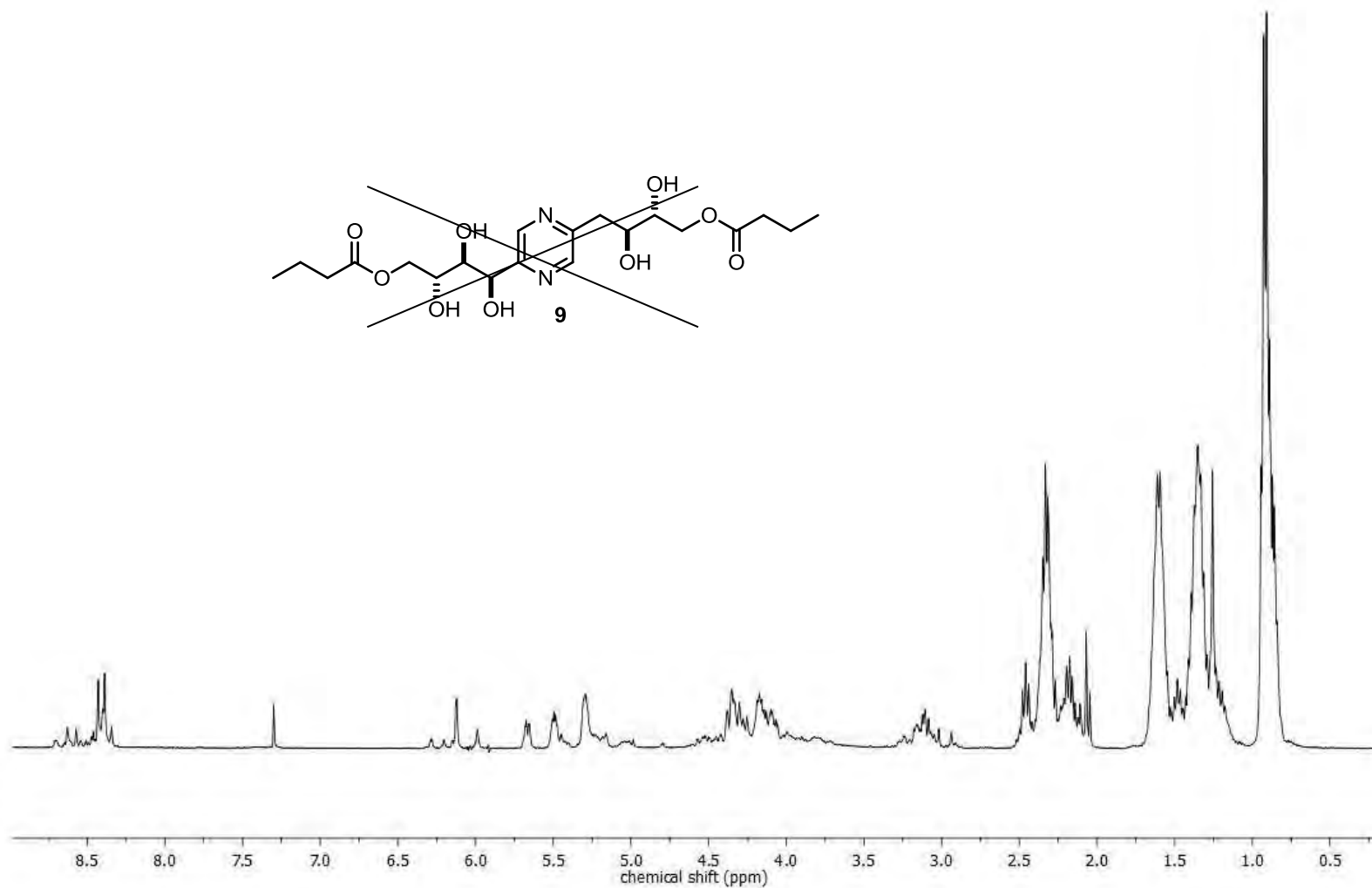
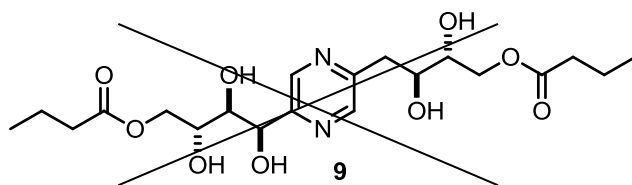


รูปที่ ก-4 ^1H NMR (400 MHz, D_2O) ของสาร 4

คณะวิทยาศาสตร์

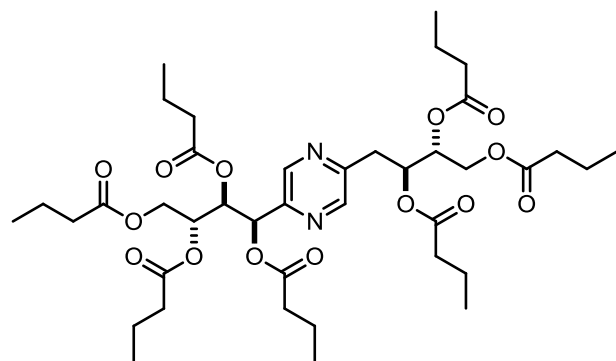


รูปที่ ๓-5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 8

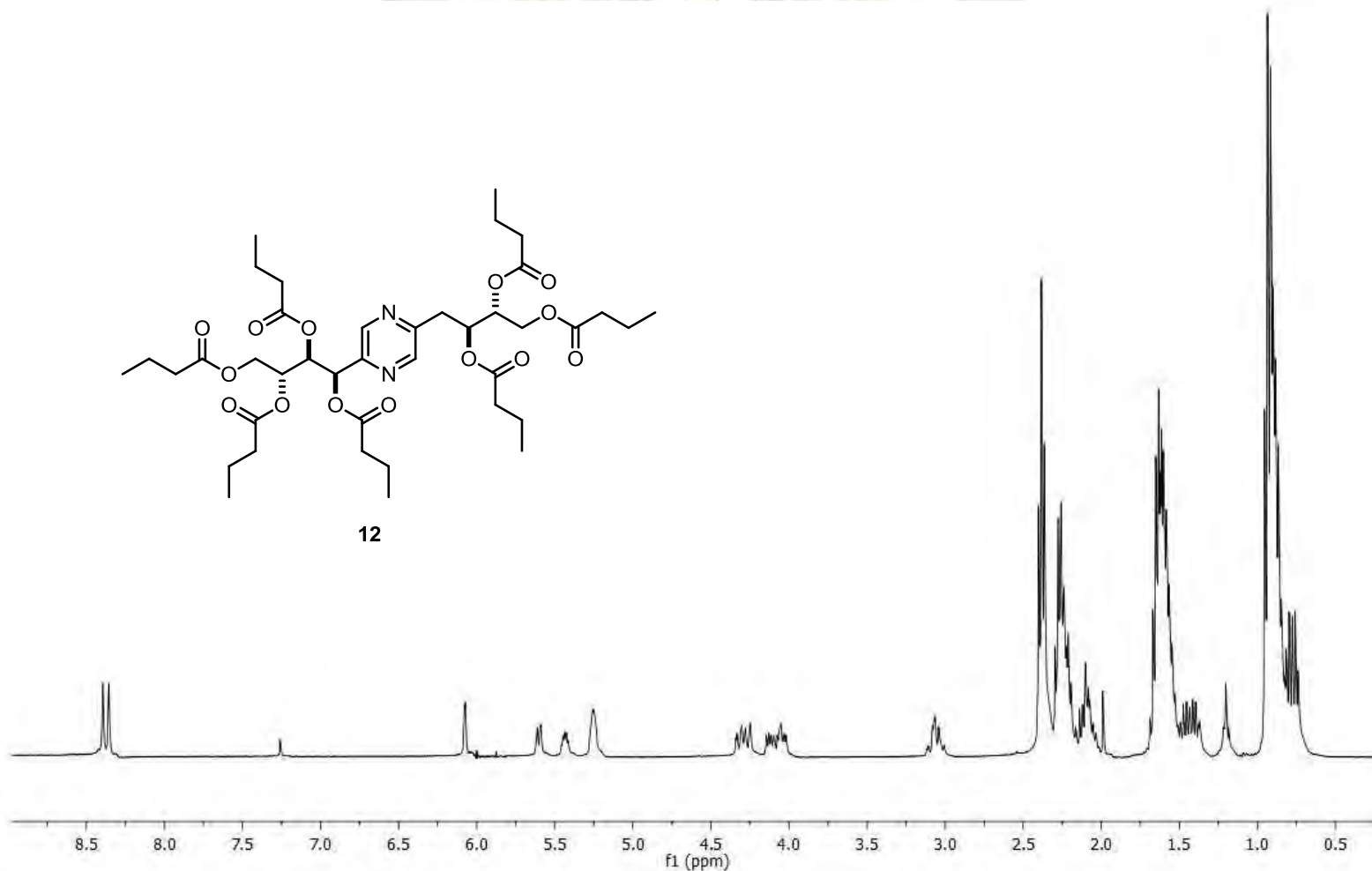


รูปที่ 6- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 9

คณะวิทยาศาสตร์

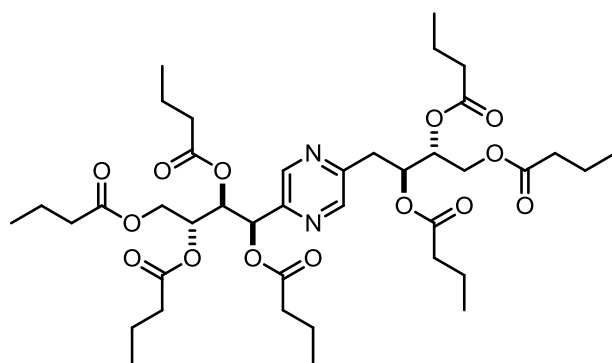


12

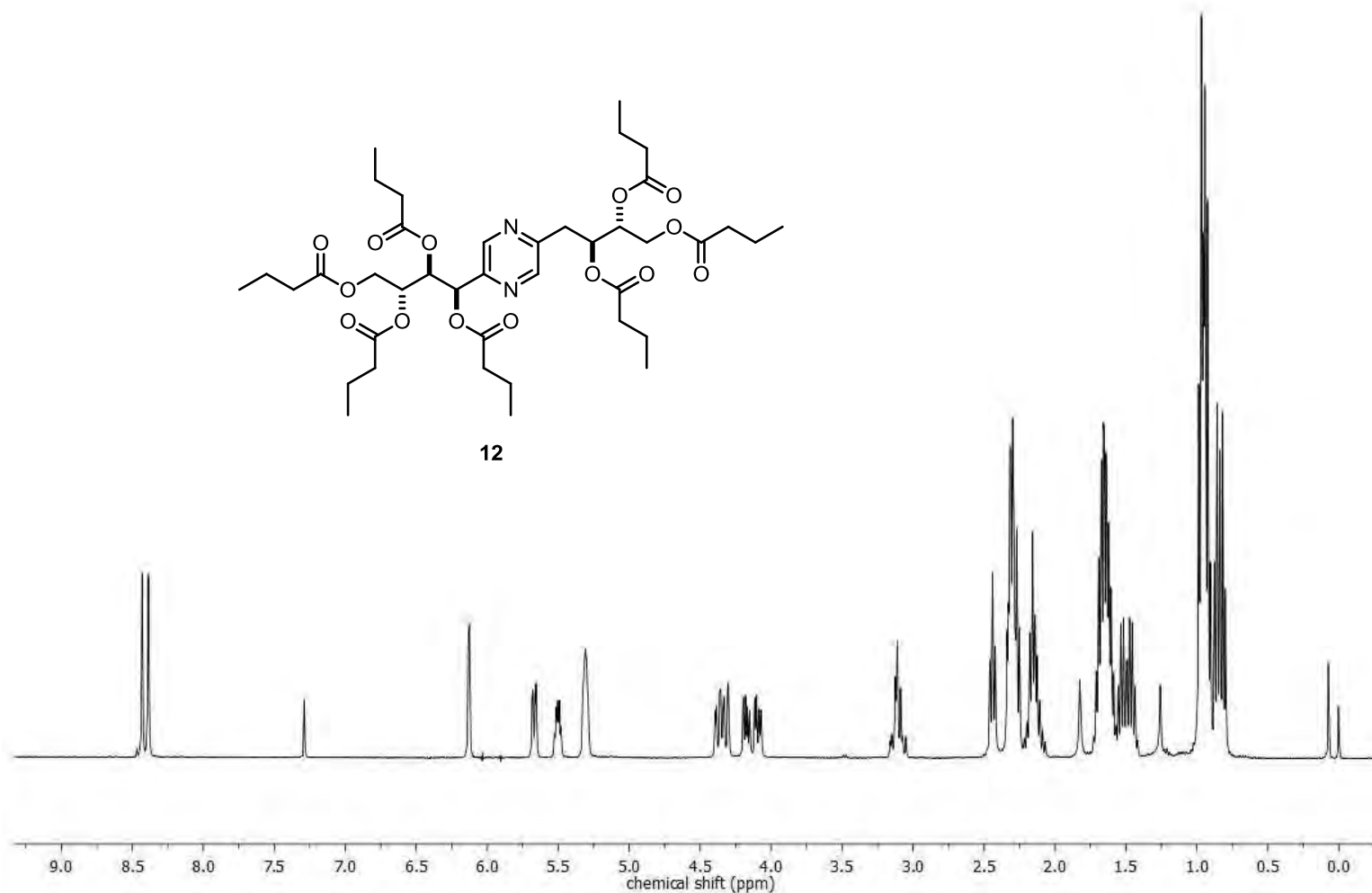


รูปที่ ๓-7 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 12 ก่อนการสกัดด้วย 2 M NaOH

คณะวิทยาศาสตร์
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี

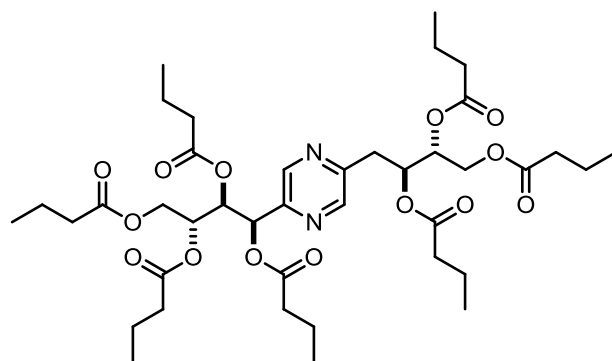


12

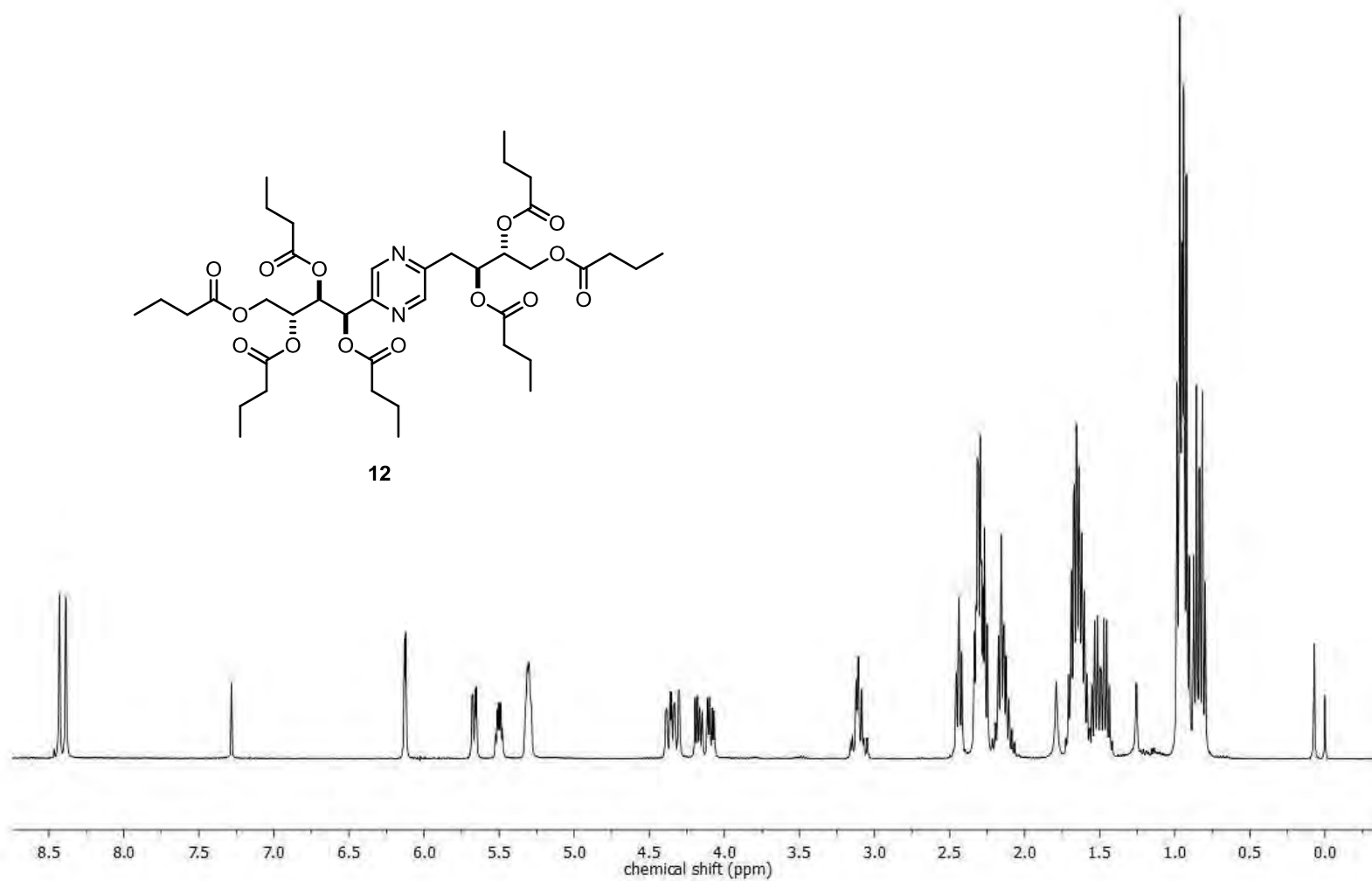


รูปที่ ๓-8 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 12 หลังการสกัดด้วย 2 M NaOH เป็นเวลา 15 นาที

คณะวิทยาศาสตร์

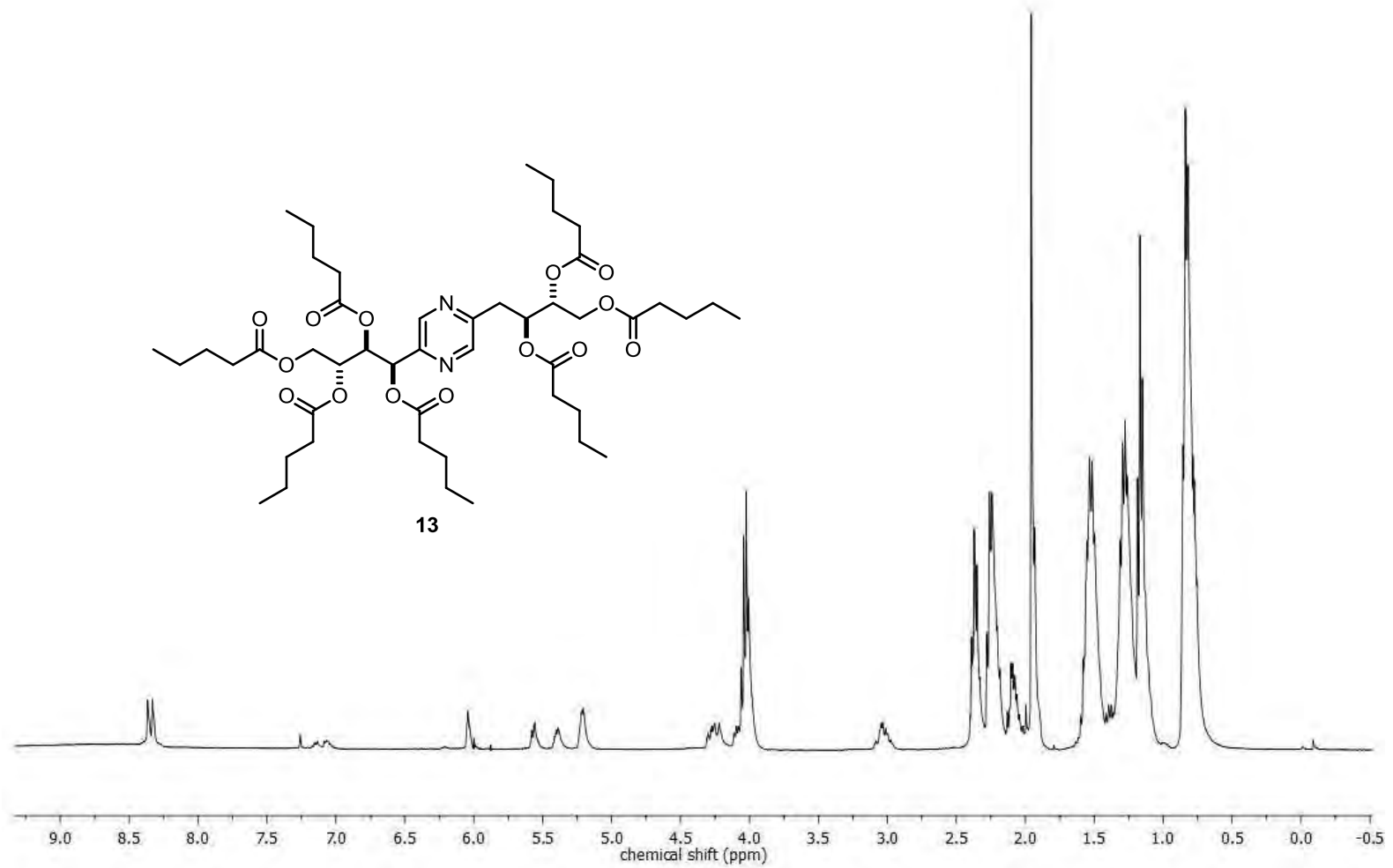


12



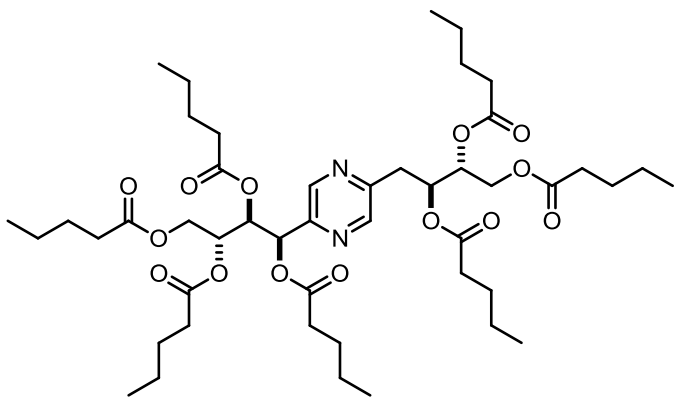
รูปที่ ก-9 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 12 หลังการสกัดด้วย 2 M NaOH เป็นเวลา 30 นาที

คณะวิทยาศาสตร์

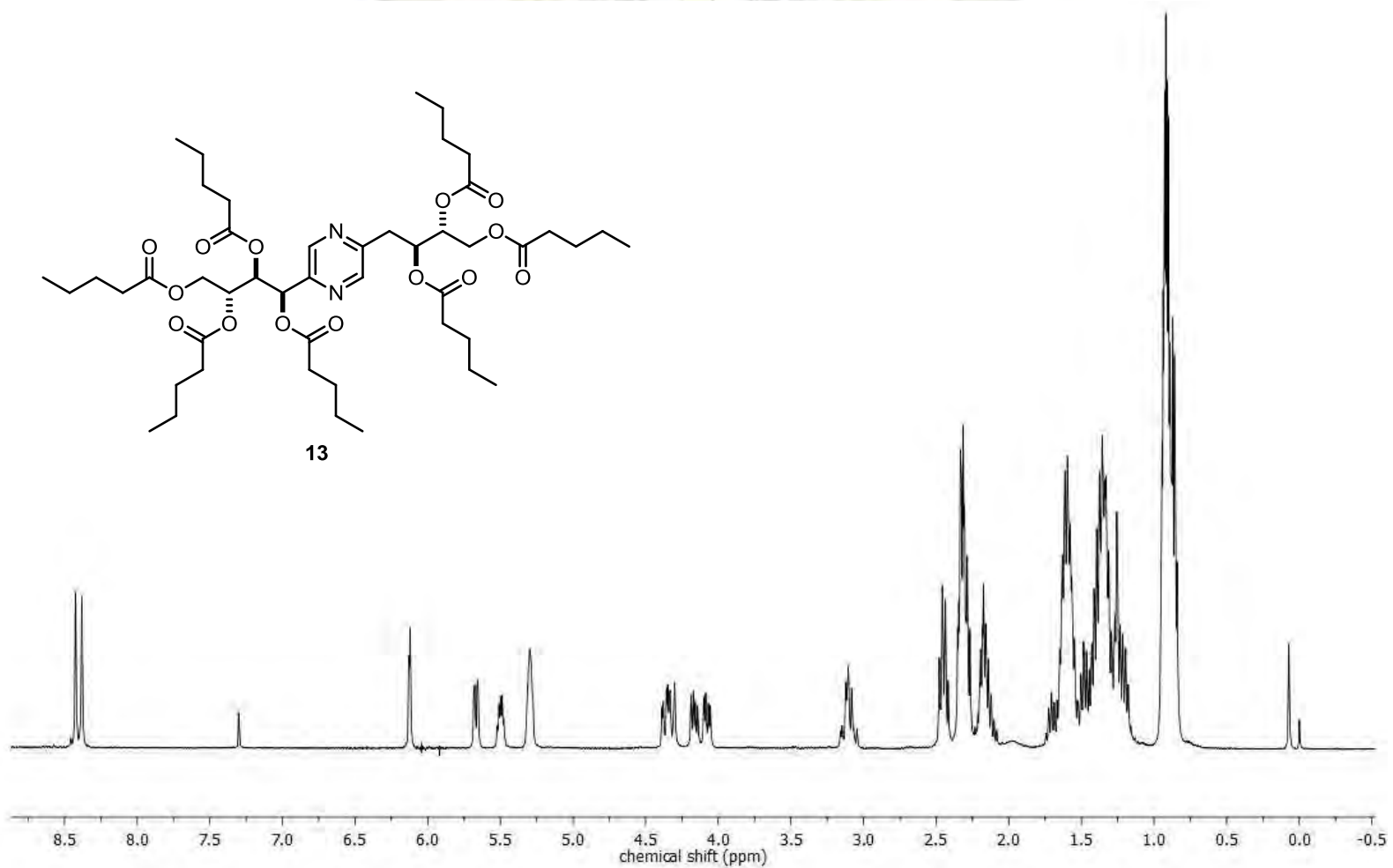


รูปที่ ก-10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 13 ก่อนการสกัดด้วย 2 M NaOH

คณะวิทยาศาสตร์

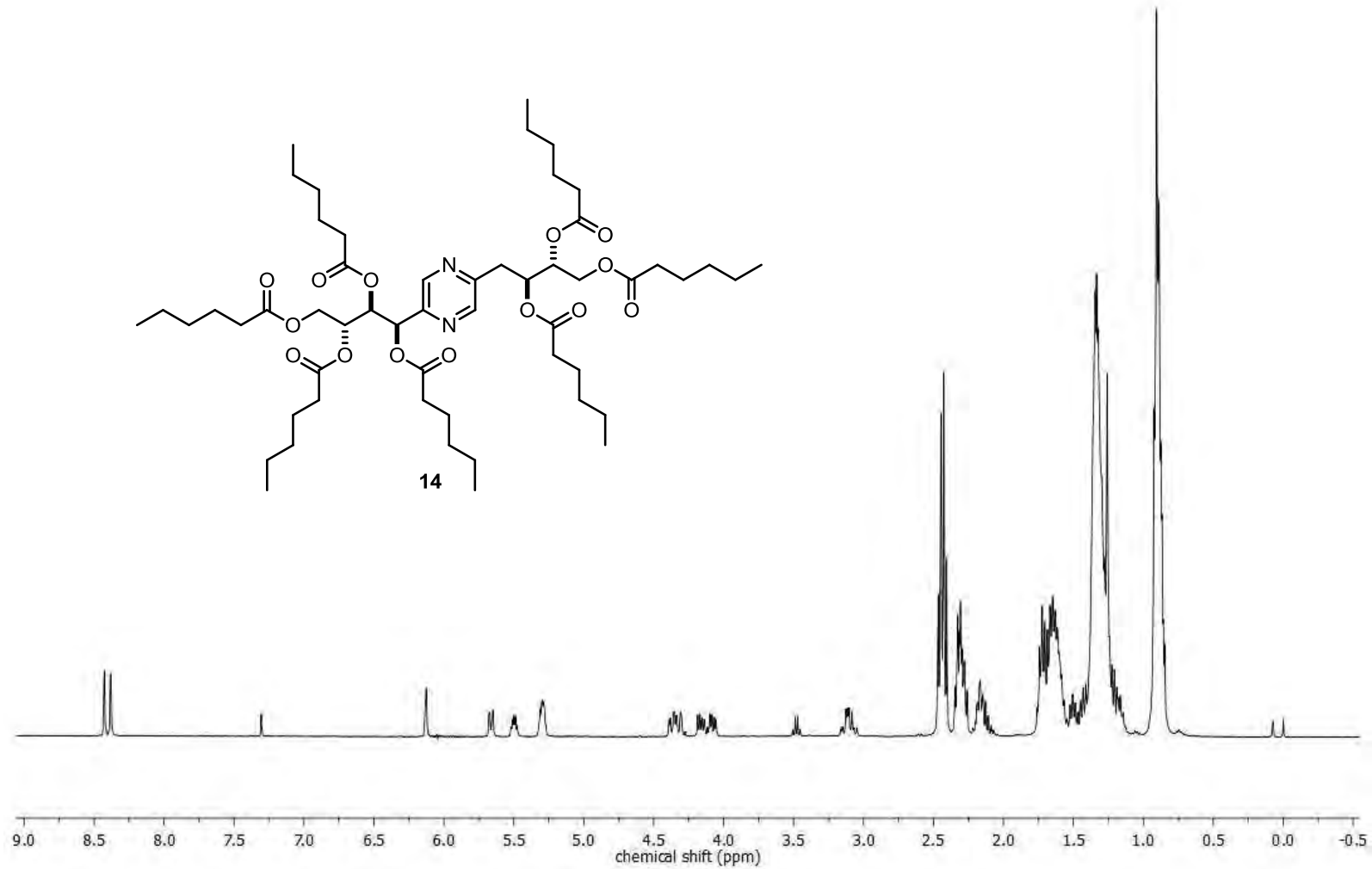


13



รูปที่ ก-11 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 13 หลังการสกัดด้วย 2 M NaOH เป็นเวลา 30 นาที

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี
คณะวิทยาศาสตร์



รูปที่ ก-12 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 14

คณะวิทยาศาสตร์

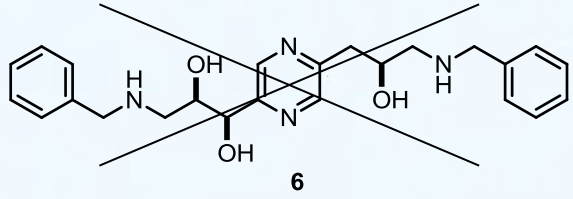


ภาคผนวก ข

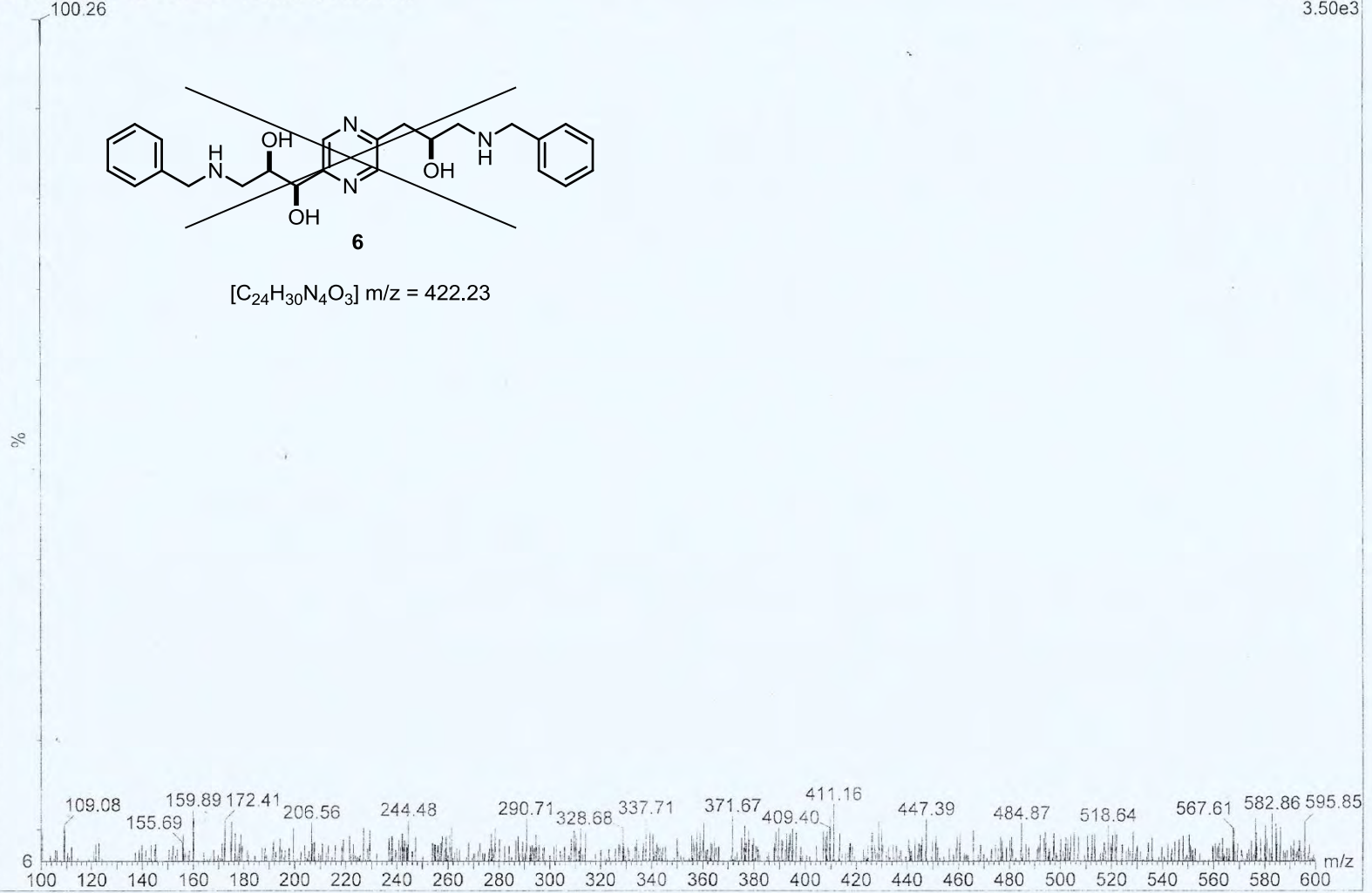
ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2015-12-17-PP-KP-001-ES+ 11 (1.854) Cm (1:11)

Scan ES+
3.50e3



[C₂₄H₃₀N₄O₃] m/z = 422.23

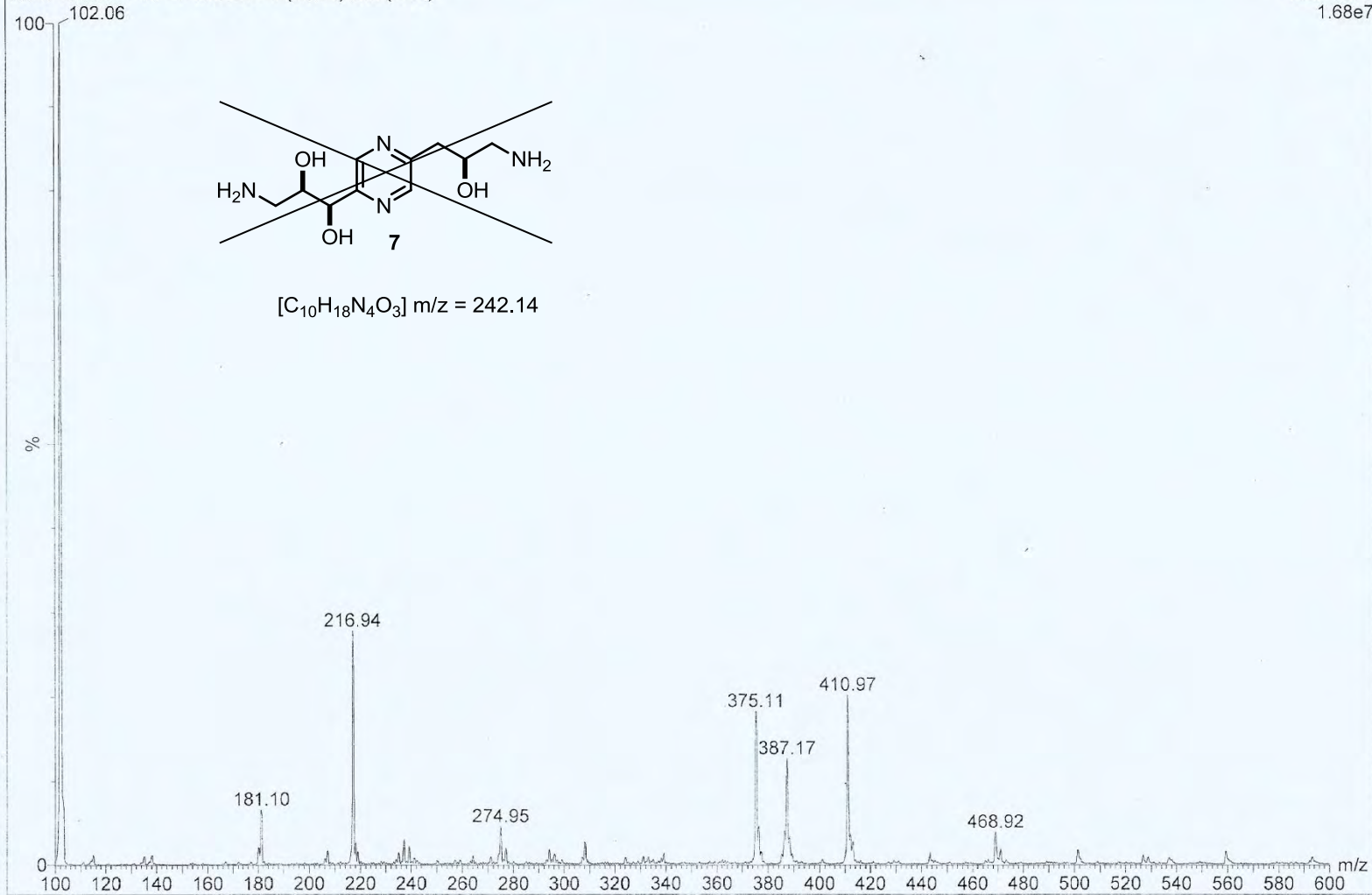


รูปที่ ข-1 ESI-MS ของสาร 6

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์

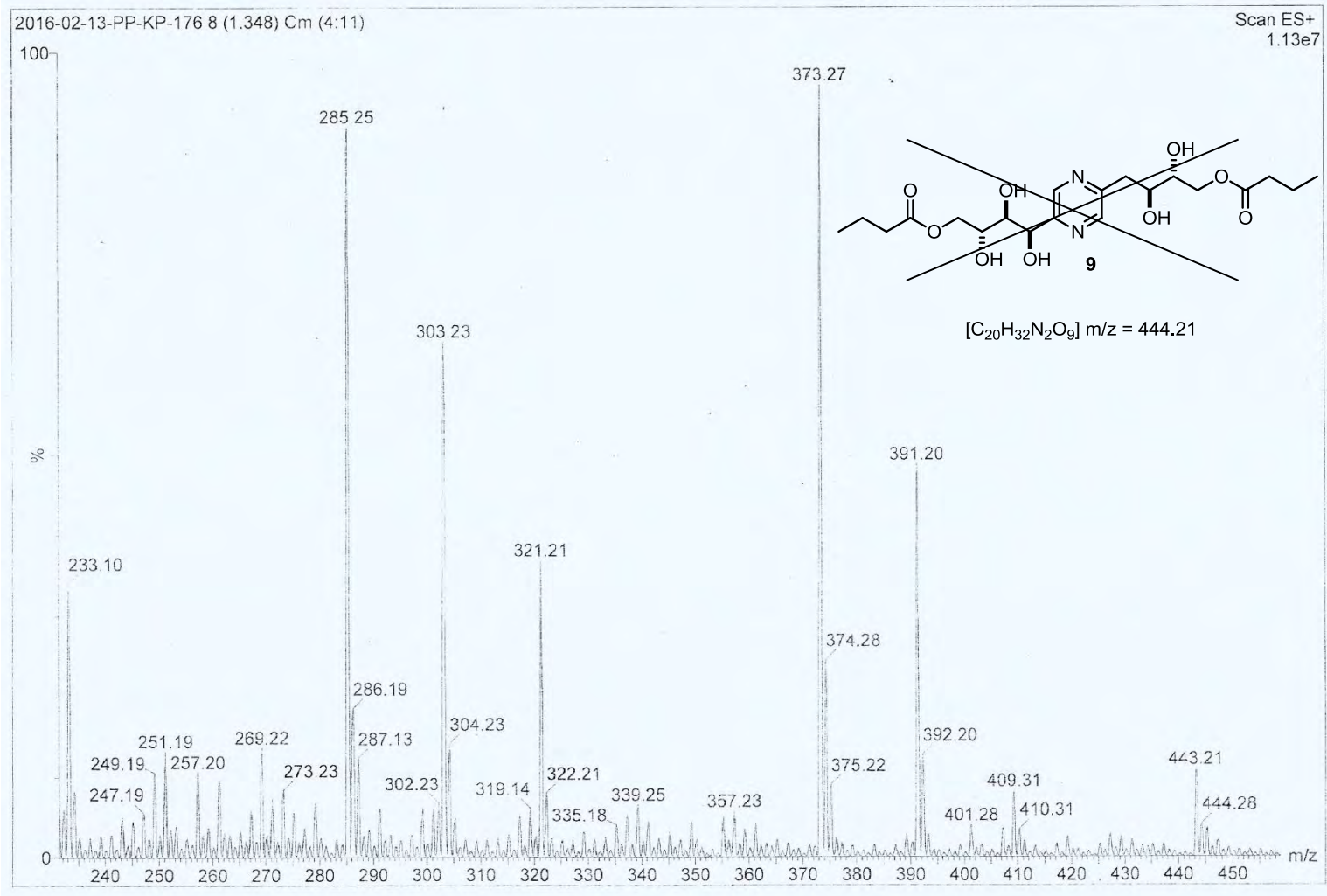
2015-12-22-PP-KP-1-166-ES+ 4 (0.674) Cm (1:11)

MS2 ES+
1.68e7



รูปที่ ข-2 ESI-MS ของสาร 7

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์

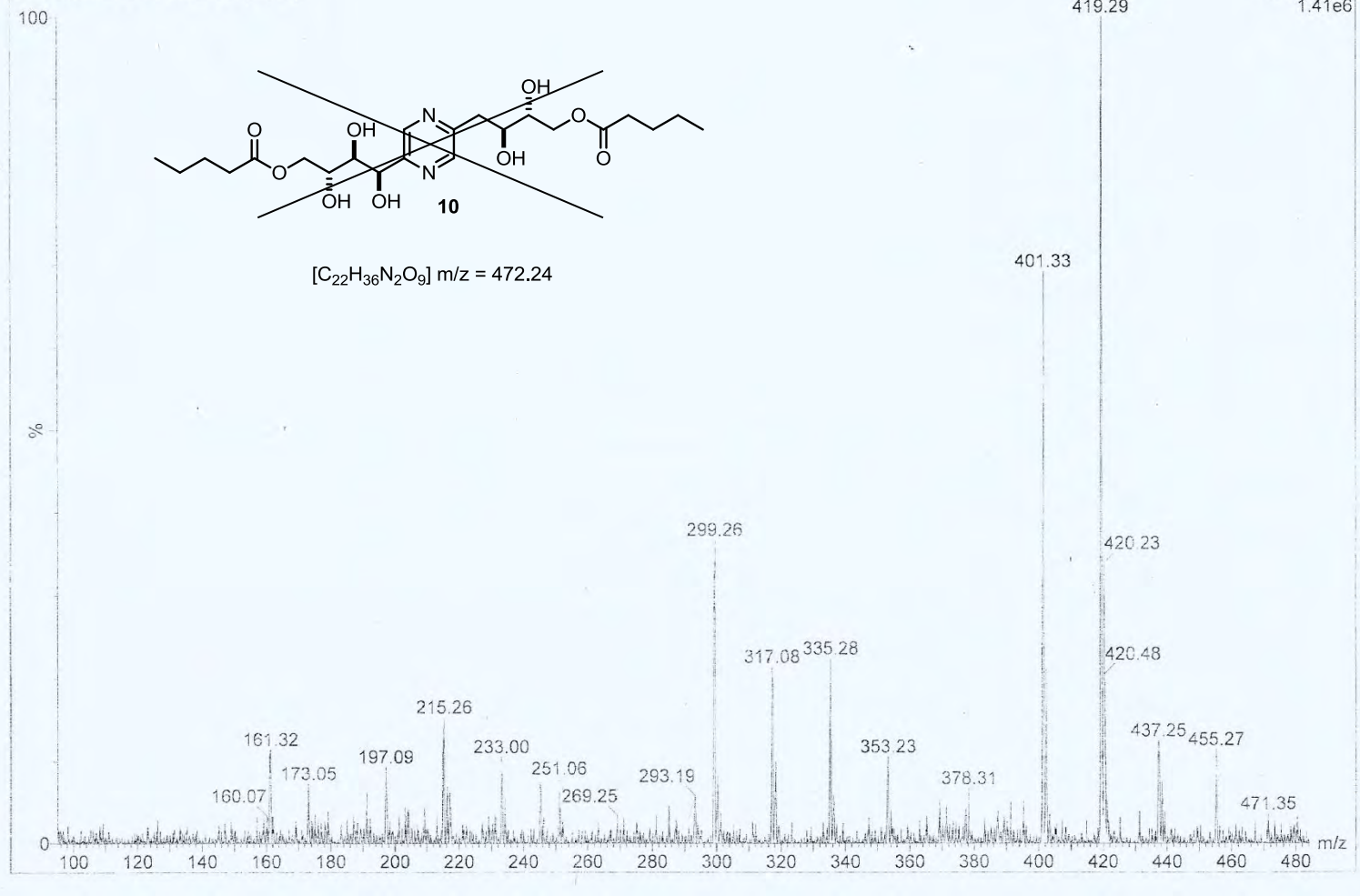


รูปที่ ข-3 ESI-MS ของสาร 9

คณะวิทยาศาสตร์

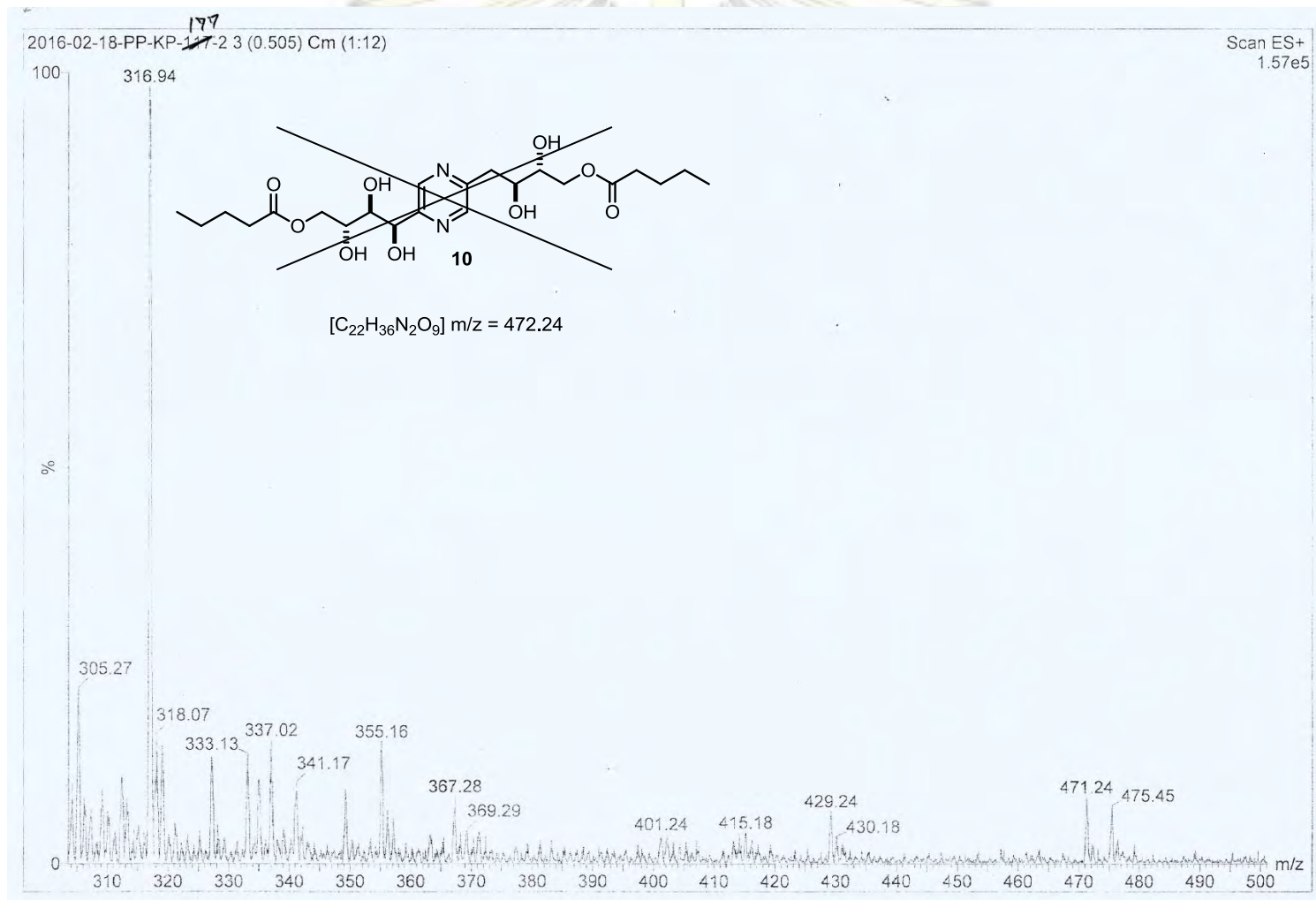
2016-02-13-PP-KP-175-3 6 (1.011)

Scan ES+
1.41e6



รูปที่ ข-4 ESI-MS ของสาร 10

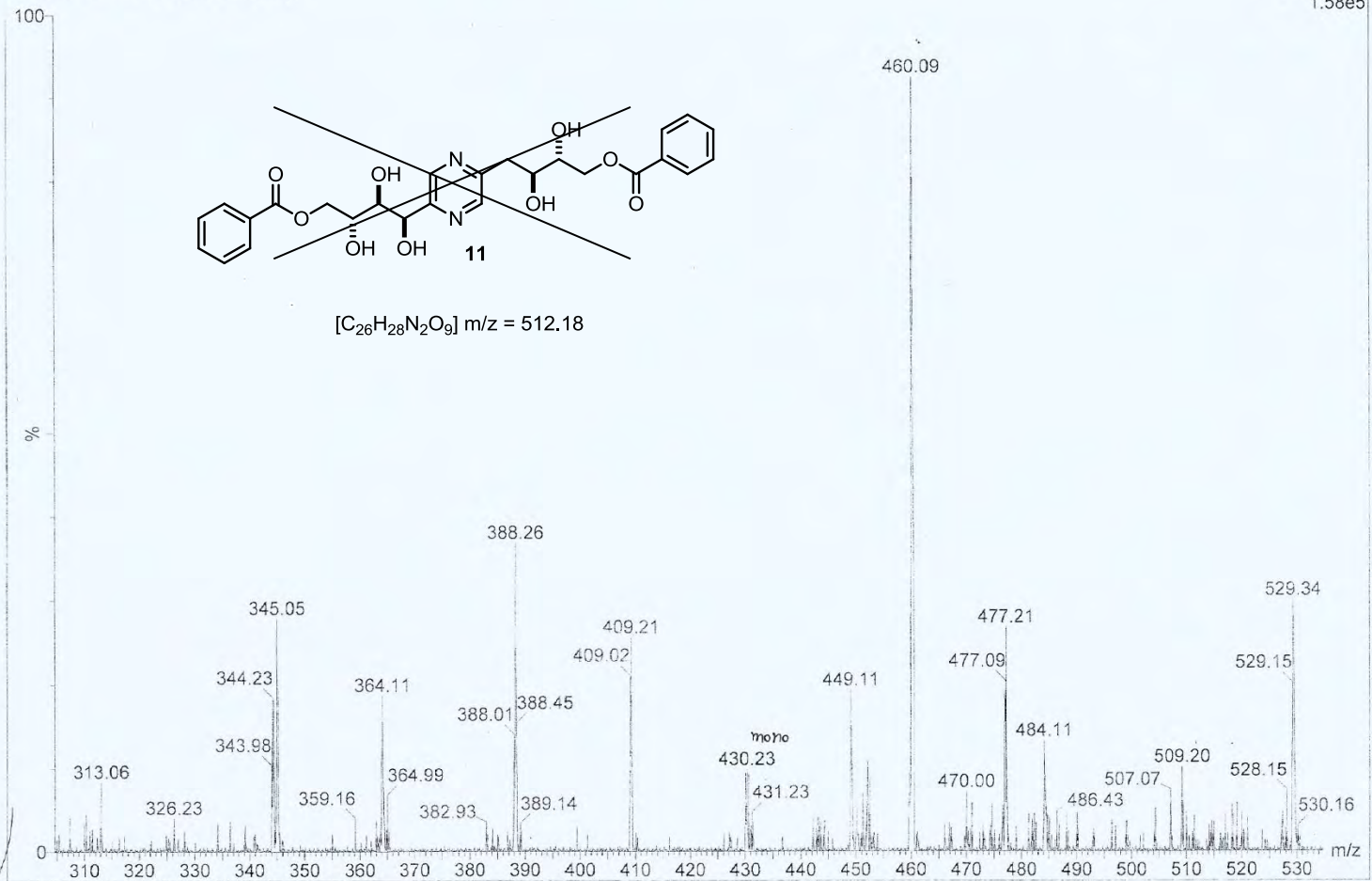
ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์



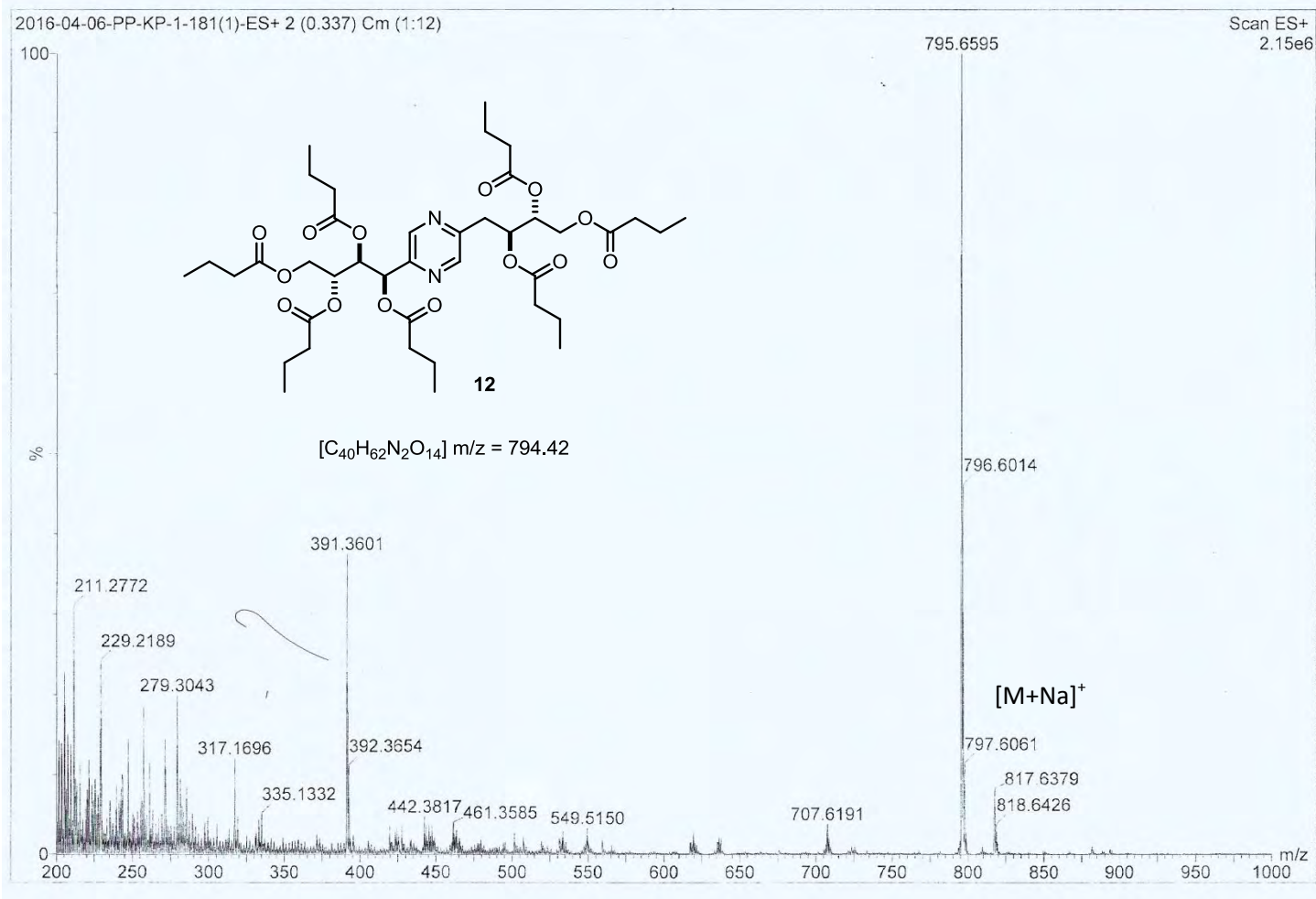
รูปที่ ข-5 ESI-MS ของสาร 10 จากปฏิกิริยา acylation ที่เติม deoxyfructosazine มากเกินพอ

2016-02-18-PP-KP-178-4 3 (0.505)

Scan ES+
1.58e5

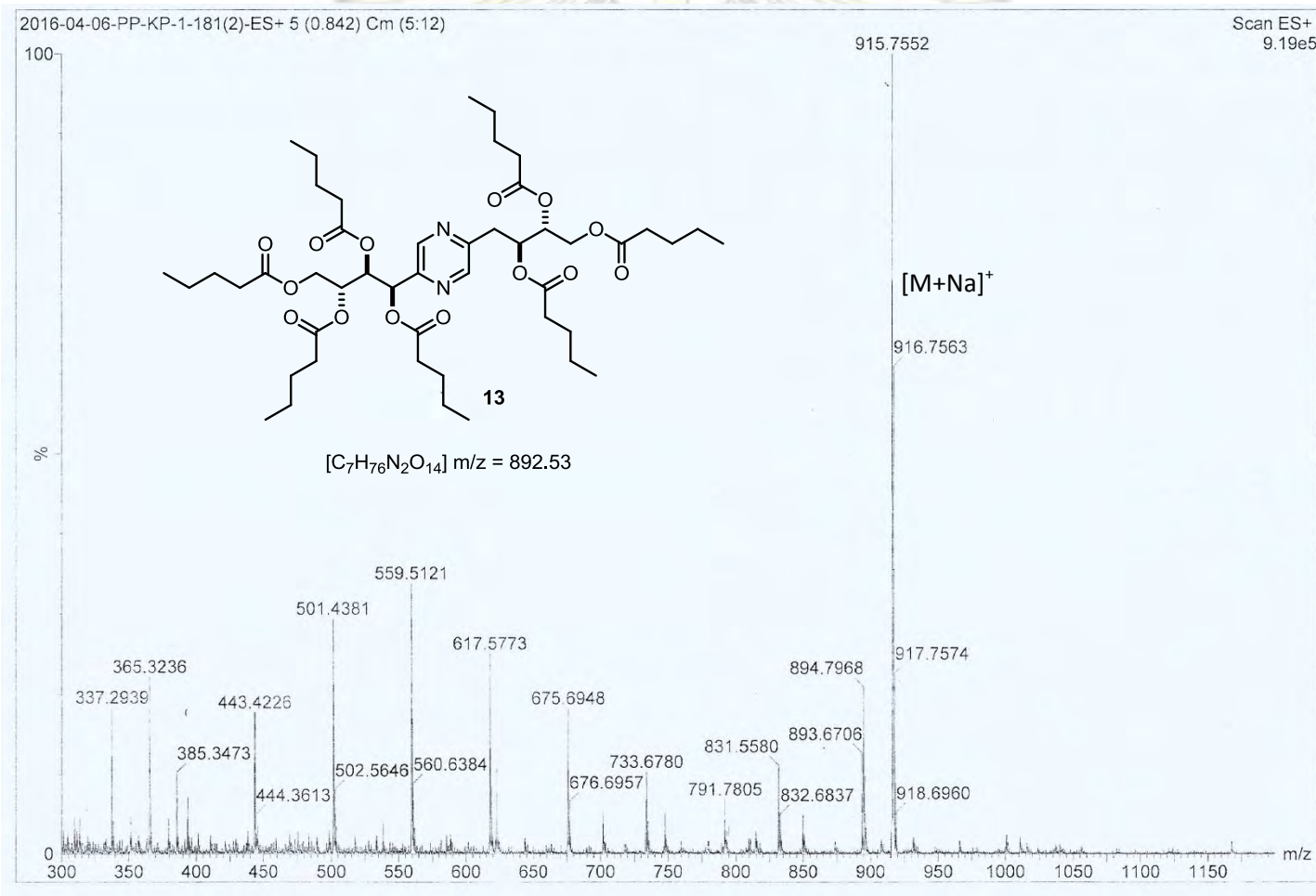


รูปที่ ข-6 ESI-MS ของสาร 11



รูปที่ ข-7 ESI-MS ของสาร 12

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์



รูปที่ ข-8 ESI-MS ของสาร 13

ภาพวิจัยเคมี
คณะวิทยาศาสตร์

ประวัติผู้วิจัย

นางสาว กานต์พิชชา โพธิ์น้ำเที่ยง เกิดเมื่อวันที่ 16 กรกฎาคม พ.ศ. 2536 ที่จังหวัดตราด สำเร็จการศึกษาชั้นมัธยมศึกษาตอนปลายแผนการเรียนวิทยาศาสตร์-คณิตศาสตร์ จากโรงเรียนสตรีประเสริฐศิลป์ จังหวัดตราด เมื่อปีการศึกษา 2554 เข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2555 ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้หลังจบการศึกษาระดับปริญญาตรี บ้านเลขที่ 21 หมู่ 4 ตำบลหนองโสน อำเภอเมือง จังหวัดตราด 23000 หมายเลขโทรศัพท์ 085-2870624 อีเมล i_am_mew_om-yim@hotmail.com



ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย