

การสังเคราะห์และศึกษาปฏิกิริยาไกลโคซิเลชันของสารประกอบไกลโคซิล เอ็นเมทิล อะเซตไฮดรอกซามาต ซึ่งเป็นสารตั้งต้นชนิดใหม่

Synthesis and Glycosylation of Novel Glycosyl *N*-Methyl Acetohydroxamate



โดย

ไพศาล ศรีทอง

ภาควิชาเคมี

คณะวิทยาศาสตร์

รายงานนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2556

เรื่อง การสังเคราะห์และศึกษาปฏิกิริยาไกลโคซิเลชันของสารประกอบไกลโคซิล เอ็นเมธิลอะเซตโตไฮดรอกซาเมต ซึ่งเป็นสารตั้งต้นชนิดใหม่

โดย ไพศาล ศรีทอง

ได้รับอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบโครงการ

..... ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ ดร.ธีรยุทธ วิไลวัลย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา

(ดร.ภาณุวัฒน์ ผดุงรส)

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร.นงนุช เหมืองสิน)

รายงานฉบับนี้ได้รับความเห็นชอบและอนุมัติโดยหัวหน้าภาควิชาเคมี

.....
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร.วุฒิชัย พาราสุข)

หัวหน้าภาควิชาเคมี

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.2557

ชื่อโครงการ การสังเคราะห์และศึกษาปฏิกิริยาไกลโคซิเลชันของสารประกอบไกลโคซิล
เอ็นเมททิล อะเซตโตไฮดรอกซามेट ซึ่งเป็นสารตั้งต้นชนิดใหม่

ชื่อนิสิตร่วมโครงการ นายไพศาล ศรีทอง เลขประจำตัว 5333104823

อาจารย์ที่ปรึกษา ดร. ภาณุวัฒน์ ผดุงรส

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2556

บทคัดย่อ

งานวิจัยครั้งนี้มีจุดมุ่งหมายที่จะสังเคราะห์สารประกอบ glycosyl N-methyl acetohydroxamate ซึ่งเป็น glycosyl donor ชนิดใหม่ สำหรับการสังเคราะห์ C-glycoside ที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับ SGLT2 inhibitor ซึ่งเป็นเวชภัณฑ์สำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่สอง โดยเริ่มจากการสังเคราะห์ 3,4,6-Tri-O-benzyl-D-glucal โดยใช้สารตั้งต้น β -D-glucose pentaacetate โดยผ่านปฏิกิริยาทั้งสิ้น 4 ขั้นตอน คิดเป็นปริมาณผลิตภัณฑ์ทั้งสิ้น 50 % จากนั้นทำปฏิกิริยา epoxidation ระหว่าง 3,4,6-Tri-O-benzyl-D-glucal กับสารละลาย dimethyldioxirane (DMDO) ได้ผลิตภัณฑ์ขั้นกลางเป็น epoxyglucal แผนงานในอนาคตคือการศึกษาปฏิกิริยาเปิดวงอ็อกไซด์ของ epoxyglucal ด้วย N-methyl acetohydroxamic acid เพื่อให้ได้สารประกอบ glycosyl N-methyl acetohydroxamate ในที่สุด นอกจากนี้ยังได้สังเคราะห์สารประกอบคาร์โบไฮเดรตชนิด glycosyl acceptor 2,3,4-Tri-O-benzyl-1-thiophenyl-6-O-trityl- β -D-glucopyranoside เพื่อใช้เป็นตัวแทนสำหรับการศึกษาปฏิกิริยาไกลโคซิเลชันอีกด้วย

คำสำคัญ: คาร์โบไฮเดรต ; กลูโคส ; การสังเคราะห์ ; ไกลโคซิเลชัน ; อะเซตโตไฮดรอกซามิก แอ

ซิด

Title Synthesis and glycosylation of novel glycosyl *N*-methyl acetohydroxamate

Student name Paisan Sritong ID 5333014823

Advisor Dr. Panuwat Padungros

Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, academic year 2013

Abstract

In this report, the synthesis of glycosyl *N*-methyl acetohydroxamate as a novel glycosyl donor is investigated. Glycosyl *N*-methyl acetohydroxamate is precursor for the synthesis of *C*-aryl glycoside, an important class of glycoside for SGLT2 inhibitor. 3,4,6-Tri-*O*-benzyl-*D*-glucal is synthesized from commercially available β -*D*-glucose pentaacetate in 4 steps with 50% overall yield. The 3,4,6-Tri-*O*-benzyl-*D*-glucal is then subjected to epoxidation with dimethyldioxirane (DMDO) to provide epoxy glycal in quantitative yield. Future plan is to study a generation of glycosyl *N*-methyl acetohydroxamate by epoxide ring-opening reaction between epoxy glycal and *N*-methyl acetohydroxamic acid. Moreover, the synthesis of a glycosyl acceptor, 2,3,4-Tri-*O*-benzyl-1-thiophenyl-6-*O*-trityl- β -*D*-glucopyranoside, is also carried out as a model substrate for *O*-glycosylation reaction.

Keywords : Carbohydrate; Glucal; synthesis; Glycosylation; acetohydroxamic acid

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความช่วยเหลือของ อ.ดร.ภาณุวัฒน์ ผดุงรส อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการที่กรุณาถ่ายทอดความรู้ เทคนิคในการปฏิบัติการ ตลอดจนคำปรึกษารวมทั้งให้ความกระจ่างในข้อสงสัย และปลุกฝังทัศนคติในการวิจัยโดยมีการเตรียมการและวางแผนล่วงหน้าอยู่เสมอ ตลอดระยะเวลา 6 เดือน ผู้วิจัยได้เรียนรู้ทุกครั้งที่อาจารย์สาธิต อาจารย์จะอธิบายถึงเหตุผลของแต่ละขั้นตอนว่าแต่ละขั้นตอนสำคัญอย่างไร ซึ่งอาจารย์ได้พยายามสอนให้ผู้วิจัยได้รู้ในรายละเอียดอย่างลึกซึ้ง และระลึกเสมอว่าทุกอย่างล้วนมีความสำคัญ จึงไม่ควรปล่อยปละละเลยในรายละเอียด ขอขอบคุณ ศ.ดร.ธีรยุทธ วิไลวัลย์ ที่ได้กรุณาเอื้อเฟื้อสารเคมีที่ใช้ในงานวิจัยครั้งนี้ ขอขอบคุณ รศ.ดร. นงนุช เหมืองสิน ที่กรุณาให้เกียรติสละเวลามาเป็นกรรมการสอบการวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ทุกท่านที่ได้กรุณาถ่ายทอดความรู้ ประสบการณ์ และเทคนิคปฏิบัติการจากทุกรายวิชาที่คอยขัดเกลาและพัฒนาผู้วิจัยตลอดระยะเวลาที่ผ่านมา

ขอขอบคุณกำลังใจและความช่วยเหลือจากคุณพ่อคุณแม่ เพื่อนๆ ในภาควิชาเคมี ผู้วิจัยขอระลึกถึงความกรุณาของท่านที่กล่าวมาข้างต้นไว้ ณ ที่นี้

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	ค
Abstract	ง
กิตติกรรมประกาศ	จ
สารบัญรูปประกอบ	ช
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ญ
บทที่ 1 บทนำ	
1.1 คาร์โบไฮเดรต	1
1.2 โรคเบาหวาน	1
1.3 การสังเคราะห์ SGLT2 Inhibitors และ C-Glycosides	3
1.4 การประยุกต์ใช้ Weinreb amide ในเคมีสังเคราะห์	7
1.5 ปฏิกิริยาเคมีของสารประกอบ Glycal และ Epoxyglycal	10
บทที่ 2 การทดลอง	
2.1 สารเคมีและเครื่องมือ	15
2.2 วิธีดำเนินการทดลอง	17
บทที่ 3 วิเคราะห์ผลการทดลอง	24
บทที่ 4 สรุปผลการทดลอง	36
เอกสารอ้างอิง	39
ภาคผนวกข้อมูลทางสเปกโทรสโกปี	40
ประวัติผู้วิจัย	46

สารบัญรูป

รูปที่	หน้าที่
1.1 ภาพแสดงการดูดกลืนน้ำตาลของ SGLT1 และ SGLT2 ในไต	3
1.2 แสดงโครงสร้าง SGLT2 inhibitor ที่รู้จักกันในปัจจุบัน	4
1.3 แผนการสังเคราะห์ของ Desphande และคณะ	5
1.4 แผนการสังเคราะห์ของ Gong และคณะ	5
1.5 แผนการสังเคราะห์ของ Peyron และคณะ	6
1.6 แผนการสังเคราะห์ และผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้ของ Zeng และคณะ	7
1.7 แสดงการสังเคราะห์ ketones จาก Weinreb amides	8
1.8 แสดงการทดลองของ Grunt และคณะ	8
1.9 แสดงการทดลองของ Bode และคณะ	8
1.10 แผนภาพการสังเคราะห์ aryl C-glycoside ของ glycosyl N-methyl acetohydroxamate	9
1.11 แสดงแผนการสังเคราะห์ L-sugar ของ Boulineau และคณะ	10
1.12 แสดงแผนการสังเคราะห์ L-glucal ของ Boulineau และคณะ	10
1.13 แสดงปฏิกิริยา <i>syn</i> -addition ของสารประกอบ organozinc ของ Boulineau และคณะ	11

สารบัญรูป

รูปที่	หน้าที่
1.14 แสดงประกอบหน่วย glycosyl และ glucal ของ Padungros และคณะ	12
3.1 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยา Bromination ของ β -D glucose pentaacetate	24
3.2 แสดง byproduct ของปฏิกิริยา Bromination	26
3.3 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยา Elimination ผ่านการเกิด Zinc insertion	26
3.4 แสดงกลไกของปฏิกิริยา deprotection ของหมู่ acetyl	28
3.5 แสดงกลไกของปฏิกิริยา benzylation ที่ตำแหน่ง C6	29
3.6 แสดงกลไกการสังเคราะห์และปฏิกิริยา epoxidation ของ DMDO	30
3.7 แสดงกลไกปฏิกิริยาไกลโคซิเลชันกับ thiophenol ของ β -D-glucosyl pentaacetate	31
3.8 การทดลองเพื่อเพิ่มหมู่ปกป้อง trityl ที่ตำแหน่ง C6 ของ substrate 1-thiophenyl β -D-glucose	32
3.9 แสดง ^1H NMR Spectrum ของ trityl chloride ที่ใช้ในการทดลอง 3.8.1	33
3.10 แผนภาพการทดลองเพื่อเพิ่มหมู่ปกป้อง trityl ที่ตำแหน่ง C6 ของ substrate 1-thiophenyl β -D-glucose	33
3.11 ปฏิกิริยาการทดสอบ trityl chloride	34

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

mmol	millimole
g	gram
mg	milligram
ml	milliliter
μ l	microliter
rt	room temperature
TLC	Thin Layer Chromatography
R_f	retention factor
DMF	dimethylformamide
TBAI	tetra butyl ammonium iodide
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
s	singlet
d	doublet
t	triplet
m	multiplet

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 คาร์โบไฮเดรต

สารประกอบคาร์โบไฮเดรตเป็นสารอินทรีย์ที่มีอยู่มากในธรรมชาติ เนื่องจากเป็นองค์ประกอบที่สำคัญในผนังเซลล์ของพืช จึงทำให้สารประกอบคาร์โบไฮเดรตเป็นแหล่งพลังงานหลักในสิ่งมีชีวิต นอกจากนี้ยังเป็นองค์ประกอบของสารพันธุกรรมในสิ่งมีชีวิตทุกชนิด สารประกอบคาร์โบไฮเดรตเป็นพอลิเมอร์ทางชีวภาพ ซึ่งประกอบด้วยองค์ประกอบย่อยคือ น้ำตาลโมเลกุลเดี่ยว ความหลากหลายของสารประกอบคาร์โบไฮเดรตและคุณสมบัติขึ้นอยู่กับการจัดเรียงตัวกันของน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยวและชนิดของพันธะที่จัดเรียงตัวกัน หากพิจารณาสารประกอบคาร์โบไฮเดรตในแง่ของเคมีสังเคราะห์ จะเห็นได้ว่าจัดเป็นกลุ่มของพอลิเมอร์ทางชีวภาพที่มีความท้าทายในการสังเคราะห์ เนื่องจากความหลากหลายและความซับซ้อนของโครงสร้างทางเคมี ยกตัวอย่างเช่นสารคาร์โบไฮเดรตแสดงคุณสมบัติที่โดดเด่นในด้านไครัลลิตีของโมเลกุล ที่ส่งผลให้น้ำตาลที่มีองค์ประกอบเดียวกันแสดงคุณสมบัติต่างกัน เนื่องมาจากการจัดวางองค์ประกอบในสามมิติต่างกัน ยกตัวอย่างเช่นในกลุ่มของน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยว ($C_6H_{12}O_6$) ที่ประกอบด้วยไครัลคาร์บอน 5 อะตอม (คาร์บอนตำแหน่งที่ 6 เป็นเมทิลลินคาร์บอน) จะมีโมเลกุลที่เป็น ไดแอสเตอริโอเมอร์กันถึง 32 โมเลกุล โดยแบ่งเป็นน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยวชนิด D-sugar และ L-sugar อย่างละ 16 โมเลกุล นอกจากนี้สารประกอบน้ำตาลดังกล่าว เมื่ออยู่สมดุลในสารละลายแต่ละตัวยังสามารถปิดเป็นวงได้ ซึ่งในการปิดวงนี้ยังสามารถให้ผลิตภัณฑ์ 2 แบบคือ ชนิด α -form และ β -form สารคาร์โบไฮเดรตยังมีหมู่ฟังก์ชันไฮดรอกซีที่ว่องไวเป็นจำนวนมาก แสดงให้เห็นถึงความซับซ้อนและความหลากหลายของโครงสร้าง ซึ่งองค์ประกอบเหล่านี้ทำให้การศึกษาทางด้านเคมีสังเคราะห์ของสารคาร์โบไฮเดรตยังพัฒนาได้ไม่เต็มที่ หากเปรียบเทียบกับพอลิเมอร์ทางชีวภาพชนิดอื่น เช่น สารประกอบนิวคลีโอไทด์ หรือ เพปไทด์

1.2 โรคเบาหวาน

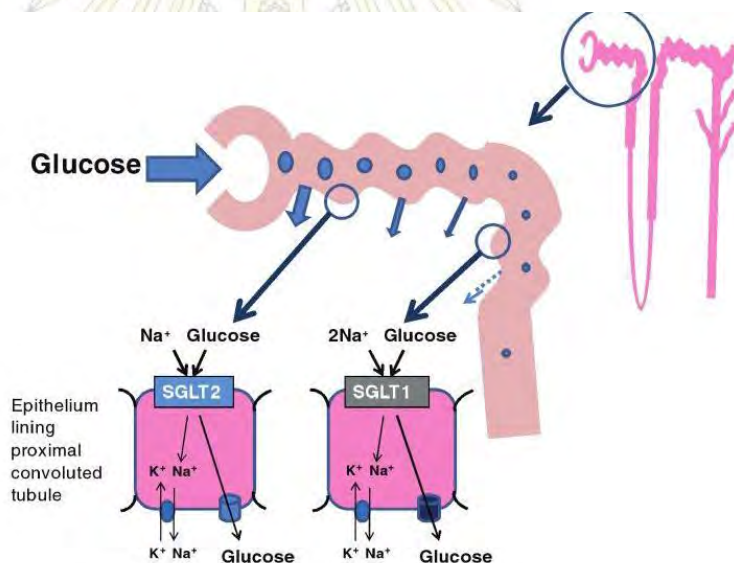
โรคเบาหวานเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระดับน้ำตาลในเลือดที่สูง เป็นผลมาจากกระบวนการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดที่บกพร่อง การมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงเกินไปจะส่งผลกระทบต่อทุกองค์ประกอบในระบบไหลเวียนโลหิต ทั้งหัวใจที่ต้องทำงานหนักขึ้นเพื่อสูบฉีดเลือดที่มีความหนืดผิดปกติ และหลอดเลือดที่ต้องรองรับแรงดันที่เพิ่มขึ้นจากการสูบฉีดเมื่อกระบวนการนี้เกิดขึ้นติดต่อกันเป็นระยะเวลายาวนานจึงเป็นตัวการที่ทำให้เกิดโรคทางระบบไหลเวียนโลหิตเช่น โรคหัวใจ นอกจากนี้ระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงยังมีผลทำให้แผลหายช้า และมีภาวะติดเชื้อแทรกซ้อน กระบวนการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดจะใช้ฮอร์โมนอินซูลิน ความผิดปกติของการควบคุมระดับน้ำตาลที่เกี่ยวข้องกับฮอร์โมนอินซูลินจะพิจารณาได้เป็นสองลักษณะ คือ

1. โรคเบาหวานชนิดที่ 1: ผู้ป่วยที่ร่างกายมีความผิดปกติที่ส่งผลให้ไม่สามารถสร้างฮอร์โมนอินซูลินได้ตามปกติเนื่องจากเซลล์ที่ทำหน้าที่สร้างอินซูลินถูกระบบภูมิคุ้มกันต่อต้านและทำลาย อันเนื่องมาจากภาวะออโตอิมมูน แต่ร่างกายยังสามารถใช้อินซูลินในการควบคุมระดับน้ำตาลได้ จึงต้องพึ่งพาแหล่งอินซูลินจากภายนอกร่างกายแต่ก็ต้องพึ่งพาการฉีดฮอร์โมนดังกล่าวไปตลอดชีวิต
2. โรคเบาหวานชนิดที่ 2: ผู้ป่วยที่ร่างกายยังคงผลิตอินซูลินตามปกติ แต่อินซูลินที่ได้ทำงานได้ไม่เต็มประสิทธิภาพเนื่องมาจากร่างกายมีภาวะดื้อ และต่อต้านอินซูลินเหมือนเป็นสารพิษทำให้อินซูลินถูกทำลายโดยภูมิคุ้มกัน ซึ่งผู้ป่วยเบาหวานประเภทนี้จะต้องได้รับเวชภัณฑ์อื่นเพิ่มเติมนอกเหนือจากอินซูลินแบบฉีดตามปกติ และเป็นโรคเบาหวานที่พบได้บ่อยในประชากร สาเหตุของเบาหวานชนิดนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด

เมื่อพิจารณาถึงบทบาทของอินซูลินต่อระดับน้ำตาลในเลือดพบว่าโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นปัญหาด้านสาธารณสุขที่สำคัญเนื่องจากต้องอาศัยยาเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดเพิ่มเติมจากอินซูลิน การพัฒนายาเพื่อใช้รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีหลายเป้าหมาย แต่ที่ได้เริ่มได้รับความสนใจมากขึ้นเป็นการพัฒนายาที่ยับยั้งการดูดกลับของน้ำตาลเข้าสู่กระแสเลือดด้วยไต เนื่องจากไตเป็นอวัยวะที่ทำหน้าที่คัดกรองสารเคมีในเลือดซึ่งโดยปกติไตจะดูดสารที่เป็นยังประโยชน์เช่น โซเดียม ไอออน กรดอะมิโน และ

น้ำตาลกลูโคสกลับสู่กระแสเลือด (รูปที่ 1.1) เมื่อพิจารณาการดูดกลับน้ำตาลกลูโคสของไตจะพบว่า การดูดกลับน้ำตาลดังกล่าวทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นซึ่งจะเป็นผลเสียกับผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ดังนั้นจึงมีความแนวคิดในการผลิตยาที่ทำหน้าที่เป็นตัวยับยั้งกระบวนการดูดกลับของน้ำตาลกลูโคส ซึ่งหากแนวความคิดนี้สำเร็จก็จะเป็นการลดระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อย่างมีประสิทธิภาพ

การดูดกลับน้ำตาลกลูโคสของไตเกิดขึ้นที่ท่อไตส่วนต้นถึงส่วนปลายก่อนห่วงเฮนเล (loop of Henle) โดยมี Sodium-Glucose Cotransporter 1 (SGLT1) และ Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) เป็น Cotransporter Protein ซึ่งจะดูดกลับน้ำตาลพร้อมกับการดูดกลับโซเดียมเข้าสู่กระแสเลือด โดยน้ำตาล 90% จะดูดกลับโดย SGLT2 และอีก 10% จะดูดกลับโดย SGLT1 ดังนั้นหากต้องการยับยั้งการดูดกลับของน้ำตาลในไต จึงต้องพัฒนายาชนิดใหม่ที่สามารถยับยั้ง SGLT2 ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

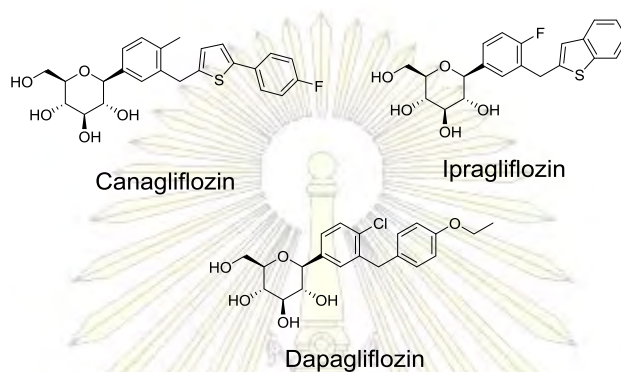


รูปที่ 1.1 ภาพแสดงการดูดกลับน้ำตาลของ SGLT1 และ SGLT2 ในไต

1.3 การสังเคราะห์ SGLT2 Inhibitors และ C-Glycosides

ปัจจุบันได้มีการพัฒนายาที่มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการดูดกลับน้ำตาลประเภท SGLT2 เช่น Canagliflozin ซึ่งผ่านการประเมินให้เป็นยาที่ใช้กับมนุษย์ได้ นอกจากนี้ยังมียาอื่นที่มีโครงสร้างทางเคมีใกล้เคียงกัน แต่ยังไม่ผ่านการรับรองความปลอดภัยสำหรับใช้ในผู้ป่วย เช่น Dapagliflozin และ Ipragliflozin (รูปที่ 1.2) เมื่อพิจารณาโครงสร้างของสาร

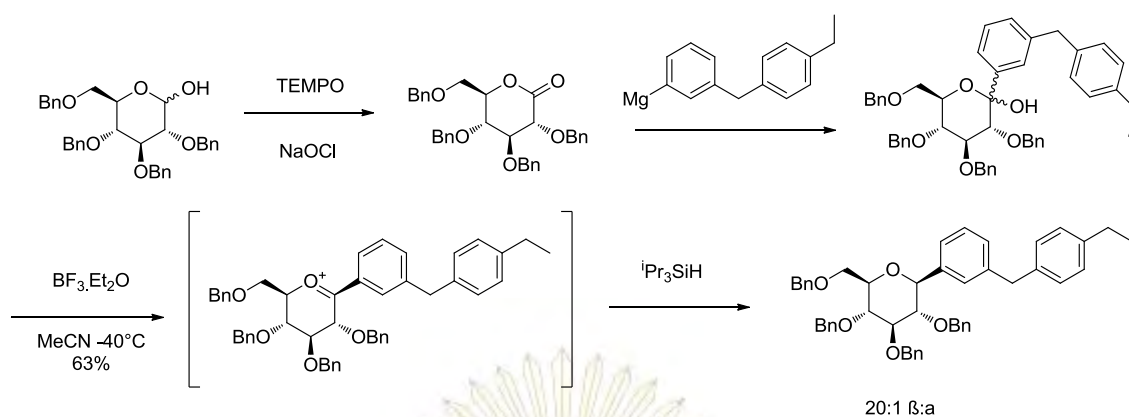
ทั้งสามตัว พบว่าทั้งหมดเป็นอนุพันธ์ของน้ำตาลที่เป็น C-glycosides ซึ่งมีน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยวต่อกับหมู่แอมิลทั้งสิ้น ซึ่งโครงสร้างทางเคมีดังกล่าวเป็นจุดสำคัญในการแสดงคุณสมบัติในการยับยั้งโปรตีน SGLT2 ดังนั้นการพัฒนาการสังเคราะห์ของสารประกอบ C-glycosides ให้มีประสิทธิภาพ จะเป็นกลยุทธ์ที่สำคัญในการสังเคราะห์สารที่มีฤทธิ์ยับยั้งโปรตีน SGLT2 ต่อไป



รูปที่ 1.2 แสดงโครงสร้าง SGLT2 inhibitor ที่รู้จักกันในปัจจุบัน

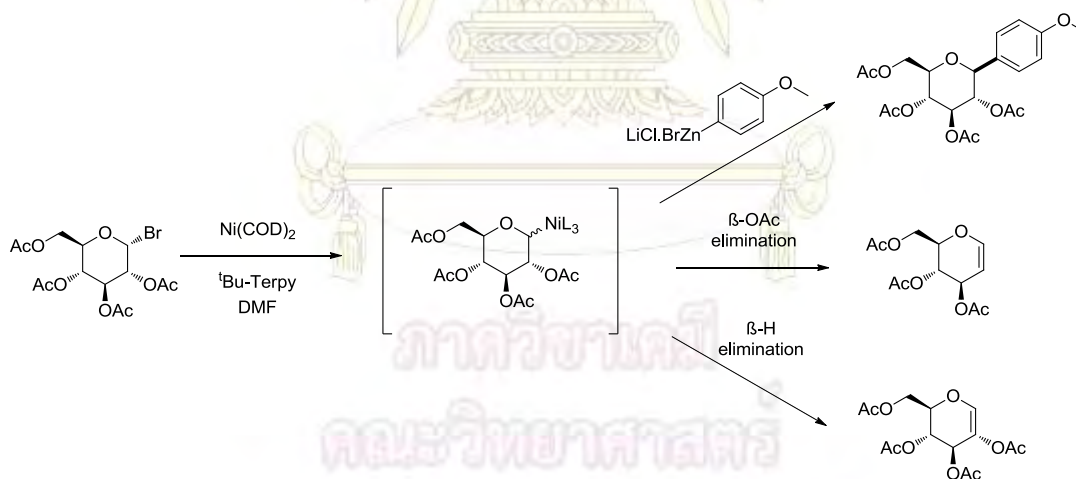
นักเคมีจากหลายห้องปฏิบัติการ ได้มีความพยายามสังเคราะห์สารกลุ่ม C-glycosides มาก่อนหน้าหลายวิธี ยกตัวอย่างเช่น ในปี 2012 Deshpande และคณะ¹ ได้รายงานการสังเคราะห์ C-glycosides (รูปที่ 1.3) โดยใช้ปฏิกิริยาหลักในกระบวนการสังเคราะห์เป็นปฏิกิริยาออกซิเดชัน-แอดดิชัน-รีดักชัน (oxidation-addition-reduction) เป็นลำดับและโดยใช้ organolithium เป็นนิวคลีโอไฟล์ พบว่าปฏิกิริยาให้ผลิตภัณฑ์ปริมาณดีพอใช้และมีความเลือกจำเพาะสูง แต่มีข้อเสียคือ ปฏิกิริยาดังกล่าวมีความยุ่งยากและมีหลายขั้นตอน และปฏิกิริยาดังกล่าวยังไม่สามารถสังเคราะห์ C-glycosides ที่เป็น α -form ได้

คณะวิทยาศาสตร์
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 1.3 แผนการสังเคราะห์ของ Desphande และคณะ

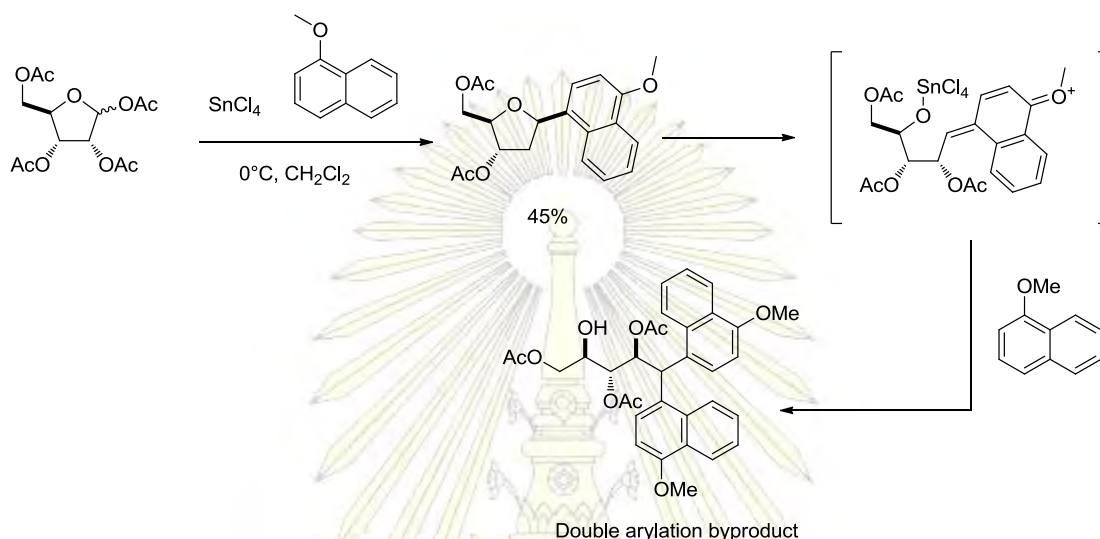
ในปี 2008 Gong และคณะ² ใช้ปฏิกิริยา cross coupling ระหว่างไกลโคซิลเฮไลต์และสารประกอบ organozinc โดยใช้สารประกอบนิกเกิลเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (รูปที่ 1.4) เพื่อสังเคราะห์โมเลกุล C-glycosides เป้าหมายโดยตรง แม้ว่าจะเป็นวิธีการสังเคราะห์ที่สิ้นแต่วิธีนี้ให้ผลิตภัณฑ์ปริมาณปานกลาง และมีความเลือกจำเพาะต่ำ รวมถึงมีปฏิกิริยาการขจัดออก (elimination reaction) เป็นปฏิกิริยาข้างเคียง ทำให้ปฏิกิริยานี้ไม่ใช่ทางเลือกที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ C-glycosides เป้าหมาย



รูปที่ 1.4 แผนการสังเคราะห์ของ Gong และคณะ

ในปี 2008 Peyron และคณะ³ รายงานการสังเคราะห์สารประกอบ C-glycosides ด้วยปฏิกิริยา Friedel-Crafts arylation (รูปที่ 1.5) ระหว่างสารประกอบอะโรแมติกและสารชั้นกลาง oxocarbenium ion โดยผลิตจากปฏิกิริยาระหว่าง per-O-acetyl glycoside และ Lewis acid โดยปฏิกิริยา coupling ที่รายงานนี้จะให้ผลดีกับสารอะโรแมติกที่มีหมู่ให้อิเล็กตรอน ทำให้ความ

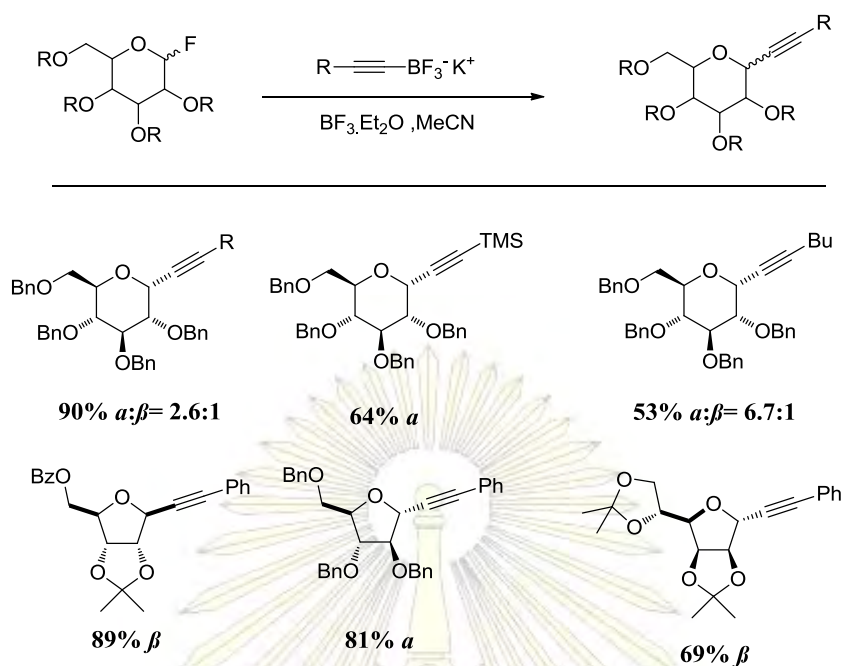
หนาแน่นของอิเล็กตรอนหนาแน่นสูงซึ่งส่งผลต่อปริมาณผลิตภัณฑ์ของปฏิกิริยา Friedel-Crafts arylation แต่มีข้อเสียเนื่องจากผลิตภัณฑ์ C-glycoside ที่เกิดขึ้นมีความว่องไวมากกว่าสารตั้งต้น per-O-acetyl glycoside ทำให้ผลิตภัณฑ์ C-glycoside เกิดปฏิกิริยา arylation ครั้งที่สองซึ่งจะทำให้เกิดการเปิดวงของน้ำตาลและทำให้มีผลิตภัณฑ์ข้างเคียงเป็น double arylation byproduct



รูปที่ 1.5 แผนการสังเคราะห์ของ Peyron และคณะ

สารประกอบประเภท organotrifluoroborate เป็นสารประกอบที่มีการประยุกต์ใช้หลากหลายในเคมีสังเคราะห์ โดยเฉพาะการสร้างพันธะระหว่างคาร์บอนสองอะตอม (C-C bond formation) โดยทั่วไป organotrifluoroborate มีข้อดีเหนือกว่า Grignard reagent คือทนต่อความชื้นและออกซิเจนในอากาศมากกว่า จัดเตรียมง่าย และเก็บรักษาได้นานกว่า จึงมีผู้วิจัยหลายกลุ่มนำไปใช้ในการสังเคราะห์สาร C-glycoside

ในปี 2011 Zeng และคณะ⁴ ศึกษาปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันระหว่าง glycosyl fluorides และ alkynyltrifluoroborates โดยมี borontrifluoride diethyl etherate เป็น Lewis acid โดยพบว่าแม้ว่าปฏิกิริยาจะให้ผลิตภัณฑ์ปานกลางถึงสูงมากแต่ก็ยังมีจุดด้อยในด้านที่มี stereoselectivity ที่ต่ำและยังไม่สามารถทำนายหรือควบคุม stereochemistry ของผลิตภัณฑ์ได้

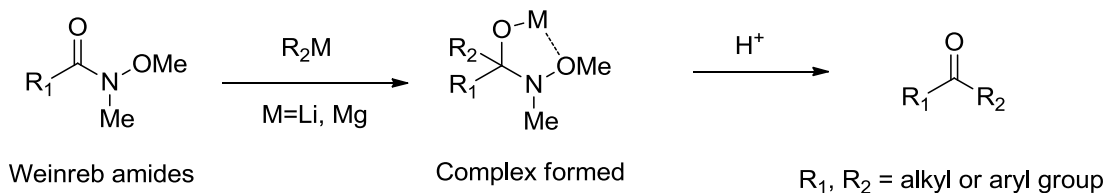


รูปที่ 1.6 แผนการสังเคราะห์ และผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้ของ Zeng และคณะ

วิธีการสังเคราะห์สาร C-glycoside ด้วย organotrifluoroborate ของ Zeng และคณะเป็นเทคนิคที่น่าสนใจและมีแนวโน้มในการนำไปสังเคราะห์ C-glycosides เพื่อใช้ยับยั้งโปรตีน SGLT2 มากกว่าการใช้ Grignard reagent (Deshphande และคณะ¹) หรือวิธีการใช้ Lewis acid เพื่อให้เกิด oxocarbenium ion เพื่อทำปฏิกิริยากับวงอะโรมาติก (Peyron และคณะ³) แต่วิธีของ Zeng และคณะเองก็มีข้อจำกัดเนื่องมาจากข้อจำกัดของการควบคุม stereoselectivity ของผลิตภัณฑ์

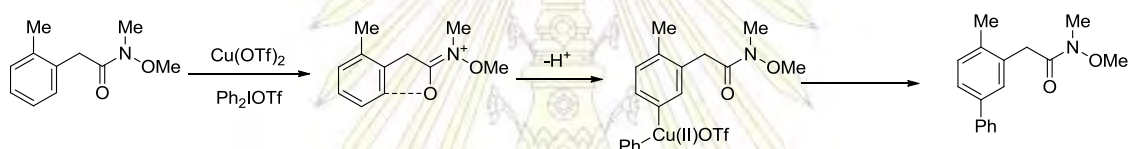
1.4 การประยุกต์ใช้ Weinreb amide ในเคมีสังเคราะห์

Weinreb amide เป็นหมู่ฟังก์ชันที่มีประโยชน์สำหรับการสังเคราะห์สารอินทรีย์ (รูปที่ 1.7) และเป็นที่ยอมรับอย่างแพร่หลายในการสังเคราะห์สารประกอบ ketones และ aldehydes จากการเติมของสารประกอบ organometallic ให้ได้ผลิตภัณฑ์ปริมาณสูงและมีปฏิกิริยาข้างเคียงต่ำ เนื่องจาก Weinreb amide สามารถเกิดโคออดิเนชันกับ Lewis acid ได้อย่างแข็งแรง ทำให้เกิดปฏิกิริยาการเติมช้าได้ยาก จึงเกิดผลิตภัณฑ์ข้างเคียงได้น้อย และสามารถทำลายโคออดิเนชันกับ Lewis acid ได้ด้วยการ work up ด้วยกรด (รูปที่ 1.7)



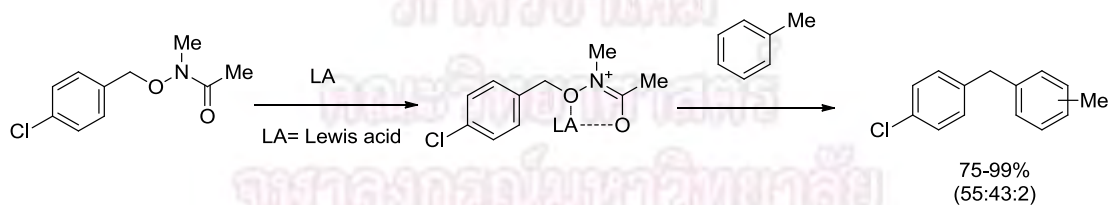
รูปที่ 1.7 แสดงการสังเคราะห์ ketones จาก Weinreb amides

ในปี 2012 Grunt และคณะ⁵ (รูปที่ 1.8) รายงานการประยุกต์ใช้ Weinreb amide เพื่อใช้เป็นหมู่ directing group ในปฏิกิริยา arylation โดยพบว่า Weinreb amide สามารถเป็น *meta*-directing group ในปฏิกิริยา Friedel-Crafts arylation โดยใช้ Cu(II)Triflate เป็น Lewis acid ดังแสดง ซึ่งรายงานนี้เป็นรายงานแรกที่แสดงให้เห็นถึงปฏิกิริยา Friedel-Crafts ของสารอะโรแมติกที่มีความหนาแน่นอิเล็กตรอนสูงแต่ให้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น *meta*-selectivity.



รูปที่ 1.8 แสดงการทดลองของ Grunt และคณะ

นอกจากนี้ ในปี 2009 Bode และคณะ⁶ (รูปที่ 1.9) ยังได้ทำการทดลองใช้ Weinreb amide เป็น chelating moiety และหมู่หลุดออก (leaving group) ในการสร้างพันธะระหว่างคาร์บอนและคาร์บอน ในปฏิกิริยา Friedel-Crafts benzylation โดยได้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณสูง ซึ่งรายงานนี้เป็นอีกตัวอย่างที่แสดงให้เห็นถึงการประยุกต์ใช้หมู่ Weinreb amide นอกเหนือจากใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบ ketones และ aldehydes

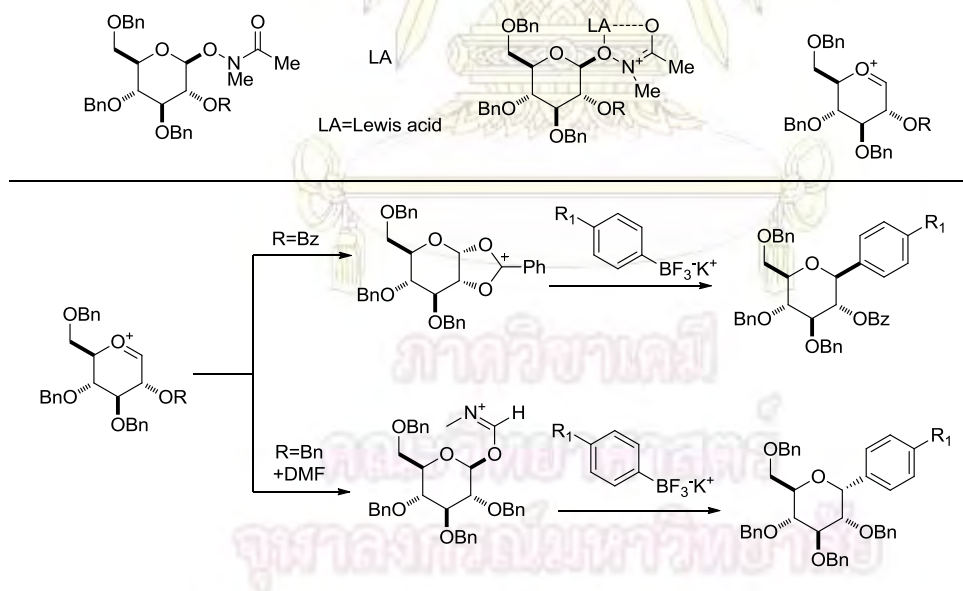


รูปที่ 1.9 แสดงการทดลองของ Bode และคณะ

ความสามารถในการเป็นหมู่ chelating moiety และหมู่หลุดออก (leaving group) ของ Weinreb amide นั้นอาจเปิดประตูสู่การประยุกต์ใช้ใหม่ๆ ในเคมีสังเคราะห์ หลักฐานหนึ่งที่สนับสนุนการเป็นหมู่หลุดออกที่ดีของ Weinreb amide คือค่า pK_a ซึ่ง Bordwell และคณะ⁷

อนุมานว่า hydroxamic acid เป็น leaving group ที่ดีเมื่อพิจารณาจากค่า pK_a ของแตกตัวใน DMSO ที่มีค่า 13.7 ใกล้เคียงกับของ acetic acid ที่มีค่า 12.3 ซึ่ง acetate anion นั้นเป็นหมู่หลุดออกที่ดีทางเคมี

จากการศึกษารายงานที่เกี่ยวข้องของทั้งหมดเกี่ยวกับข้อจำกัดของการสังเคราะห์สาร C-glycoside และการประยุกต์ใช้ Weinreb amide ที่หลากหลาย ทางกลุ่มผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะใช้ Weinreb amide เป็น leaving group ในสารตั้งต้นชนิดใหม่ในการสังเคราะห์สาร C-glycoside โดยสารตั้งต้นชนิดใหม่นี้มีชื่อว่า glycosyl *N*-methyl acetohydroxamate โดยจะใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์สาร C-glycoside ที่มีโครงสร้างใกล้เคียงกับสารยับยั้งโปรตีน SGLT2 คณะผู้วิจัยคาดหวังว่า glycosyl *N*-methyl acetohydroxamate จะสามารถทำปฏิกิริยากับ aryltrifluoroborate โดยใช้ mild Lewis acid ยกตัวอย่างเช่น $BF_3 \cdot Et_2O$ ได้โดยให้ผลิตภัณฑ์ปริมาณสูงกว่า glycosyl donor แบบเก่าเช่น glycosyl halides และคาดหวังว่า stereoselectivity ของ anomeric carbon จะสามารถกำหนดได้โดยอาศัยอิทธิพลของ protecting group ดังแสดง (รูปที่ 1.10)

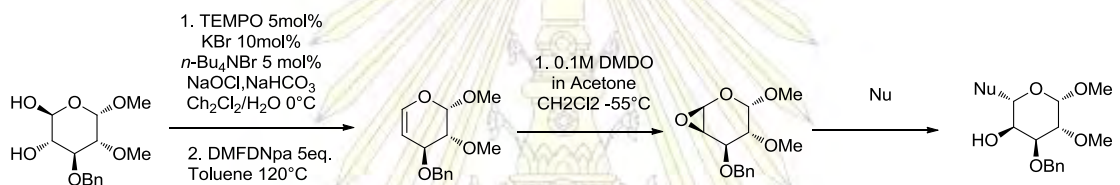


รูปที่ 1.10 แผนภาพการสังเคราะห์ aryl C-glycoside ของ glycosyl *N*-methyl acetohydroxamate

1.5 ปฏิกริยาเคมีของสารประกอบ Glycal และ Epoxyglycal

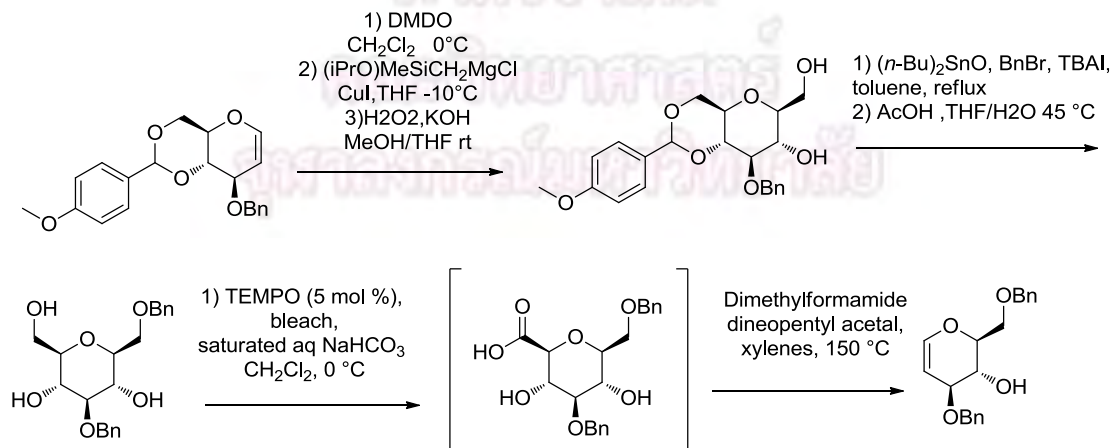
การสังเคราะห์โมเลกุล glycosyl *N*-methyl acetohydroxamate เป้าหมายดังกล่าวจะสังเคราะห์ ผ่านปฏิกิริยา ring opening ของ epoxy glycal ซึ่งที่ผ่านมามีผู้วิจัยทำการศึกษากการสังเคราะห์และศึกษาคุณสมบัติของสารประกอบ glycal ที่อ้างอิงถึงโครงการดังต่อไปนี้

ในปี 2002 Boulineau และคณะ⁸ (รูปที่ 1.11) ได้ทำการสังเคราะห์ L-Sugar จาก 4-Deoxypentosides (4-DPs) โดยสังเคราะห์ 4-DPs จาก D-sugar ที่มีตามธรรมชาติโดยเปลี่ยนหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C5 แล้วเกิดปฏิกิริยาการขจัดให้พันธะคู่ระหว่าง C4 และ C5 จากนั้นจึงทำปฏิกิริยาอีพอกซิเดชัน ซึ่งจะถูเปิดวงโดยนิวคลีโอไฟล์จากด้านตรงข้ามให้ผลิตภัณฑ์เป็น L-sugar ซึ่งในโครงการนี้ได้นำปฏิกิริยา epoxidation ในงานวิจัยดังกล่าวมาใช้



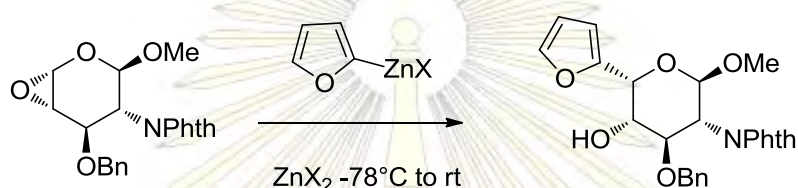
รูปที่ 1.11 แสดงแผนการสังเคราะห์ L-sugar ของ Boulineau และคณะ

ในปี 2004 Boulineau และคณะ⁹ (รูปที่ 1.12) ได้ทำการสังเคราะห์ L-glucal จาก D-glucal เพื่อศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบ glycal ที่มีหมู่เมธอกซีที่ตำแหน่ง C5 ซึ่งยังไม่มีวิธีการสังเคราะห์ที่ได้ผลดีในขณะนั้น ซึ่งคณะวิจัยได้ทำการทดลองเพื่อเปลี่ยน D-Glucal ซึ่งจัดหาได้ง่ายกว่าในราคาถูกแล้วเปลี่ยนให้เป็น L-Glucal ที่จัดหาได้ยากกว่า โดยการขจัดหมู่คาร์บอซึลิกที่ตำแหน่ง C5 ให้พันธะคู่แล้วทำการพอลิเมอร์ไรส์สองโมเลกุล glucal เป็น Lactosaminoside



รูปที่ 1.12 แสดงแผนการสังเคราะห์ L-glucal ของ Boulineau และคณะ

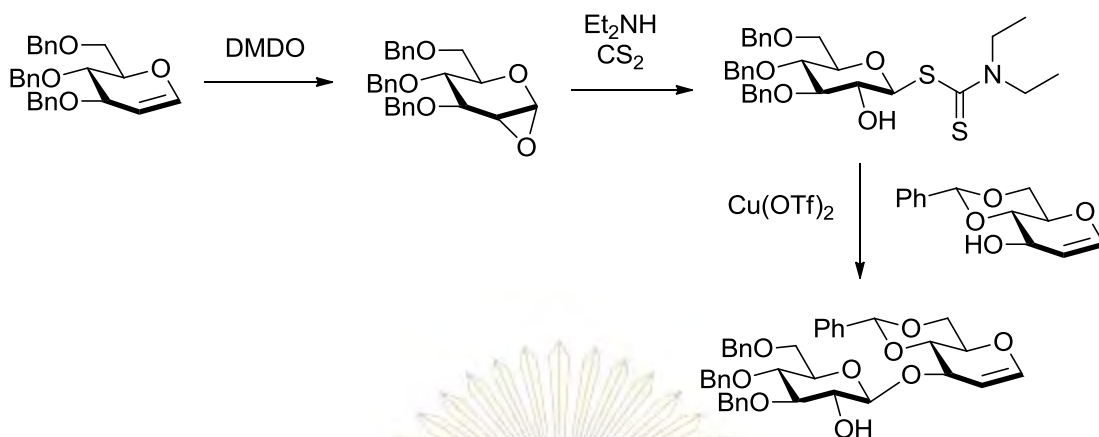
ในปี 2007 Boulineau และคณะ¹⁰ (รูปที่ 1.13) ได้ทำการศึกษาปฏิกิริยาการเติมแบบเลือกจำเพาะของสารประกอบ organozinc ใน glucal พบว่าการเติม zincbromide ($ZnBr_2$) ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการเติมนิวคลีโอไฟล์ที่กระตุ้นการเปิดวงอีพอกไซด์และช่วยเพิ่มความเลือกจำเพาะของปฏิกิริยาขึ้นอย่างมากโดยให้ผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการเติมแบบ *syn* มากกว่าแบบ *anti* เป็นสัดส่วน 20:1 ซึ่งต่างจากการใช้นิวคลีโอไฟล์อื่นที่คณะวิจัยเคยศึกษาเมื่อปี 2002 เช่น Grignard reagent, cyanide และ azide ที่เกิดการเติมแบบ *anti* ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีความสำคัญเพราะให้เครื่องมือที่สำคัญต่อการกำหนดและควบคุมคอนฟิกูเรชันหลังการเปิดวง epoxide



รูปที่ 1.13 แสดงปฏิกิริยา *syn*-addition ของสารประกอบ organozinc ของ Boulineau และคณะ

ในปี 2011 Boulineau และคณะ¹¹ ได้ทำการศึกษา glycal และ 4-Deoxypentenose ที่มีปฏิกิริยาเกิดขึ้นที่ C4 และ C5 คล้ายกัน โดยมีหมู่แทนที่ต่างกัน เพื่อศึกษาผลของหมู่แทนที่และการจัดเรียงตัวของหมู่แทนที่ต่อการเลือกจำเพาะของปฏิกิริยาอีพอกซิเดชันซึ่งพบว่าการจัดเรียงหมู่แทนที่ในลักษณะที่เป็น *trans* จะให้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น β -form มากกว่า α -form และในทางกลับกันหมู่แทนที่ที่เรียงตัวแบบ *cis* จะให้ α -form มากกว่า β -form นอกจากนี้ผู้วิจัยยังพบว่าอิเล็กตรอนที่พันธะคู่ของ glucal มีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนที่ด้าน α -face มากกว่า β -face ซึ่งมีผลต่อ stereo selectivity ของปฏิกิริยา epoxidation ที่พันธะคู่ ซึ่งผู้วิจัยอธิบายผลด้วยการคำนวณความหนาแน่นอิเล็กตรอนของแบบจำลองโมเลกุล

ในปี 2012 Padungros และคณะ¹² (รูปที่ 1.14) ได้ทำการสังเคราะห์พอลิเมอร์ของ glycal ผ่านสองปฏิกิริยา คือ การเกิดสารประกอบคาร์บาเมตและปฏิกิริยา benzoylation ในสภาวะการทดลองที่ต่างกันโดยปฏิกิริยาเบนโซอิลเลชันจะให้ผลดีกับ glycal ที่ว่องไวน้อยกว่าโดยสามารถเพิ่มปริมาณผลได้ให้สูงขึ้นซึ่งสุดท้ายเป็นการลดข้อจำกัดการประกอบ glycal หลายหน่วยเข้าด้วยกัน

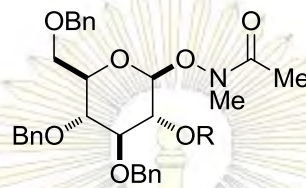


รูปที่ 1.14 แสดงประกอบหน่วย glycosyl และ glucal ของ Padungros และคณะ



ขอบเขตของการทดลอง

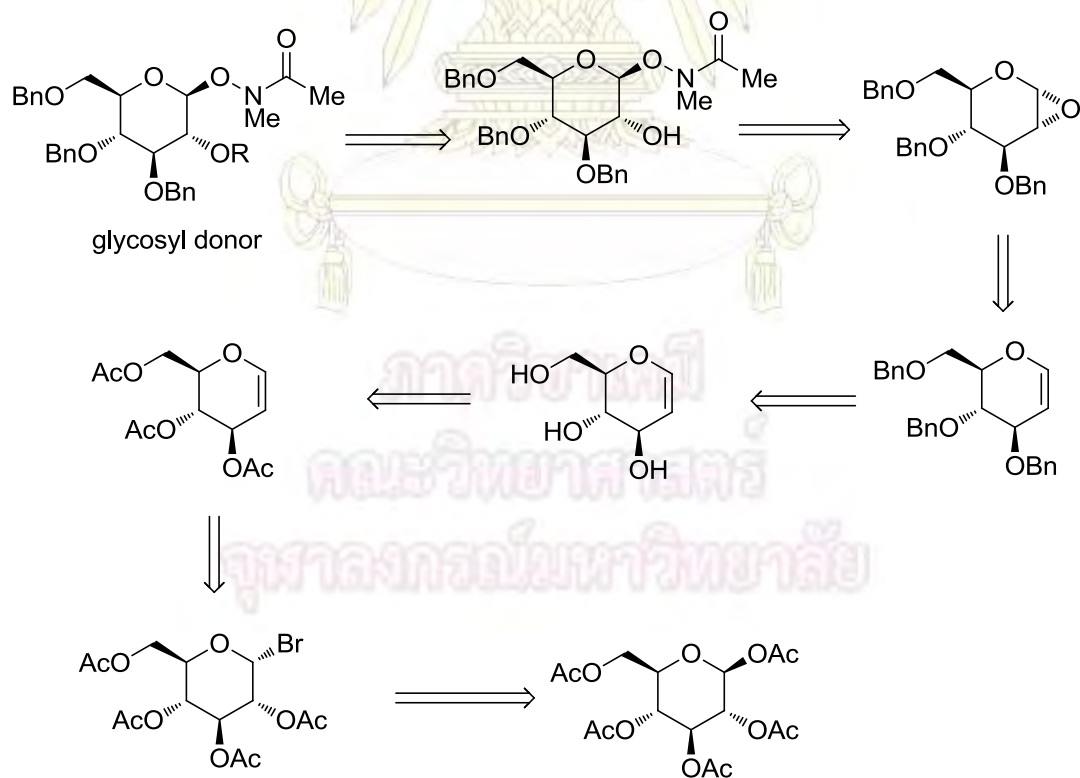
เพื่อศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบ glycosyl *N*-methyl acetohydroxamate เพื่อเป็นสารตั้งต้น glycosyl donor ในปฏิกิริยาไกลโคซิเลชันโดยสามารถควบคุมคอนฟิกูเรชันกับ aryl trifluoroborate ซึ่งเป็น glycosyl acceptor ที่สังเคราะห์ขึ้น เพื่อสังเคราะห์ aryl C-glycoside ที่มีโครงสร้างคล้ายกับ SGLT2 inhibitor



Glycosyl *N*-methyl acetohydroxamate

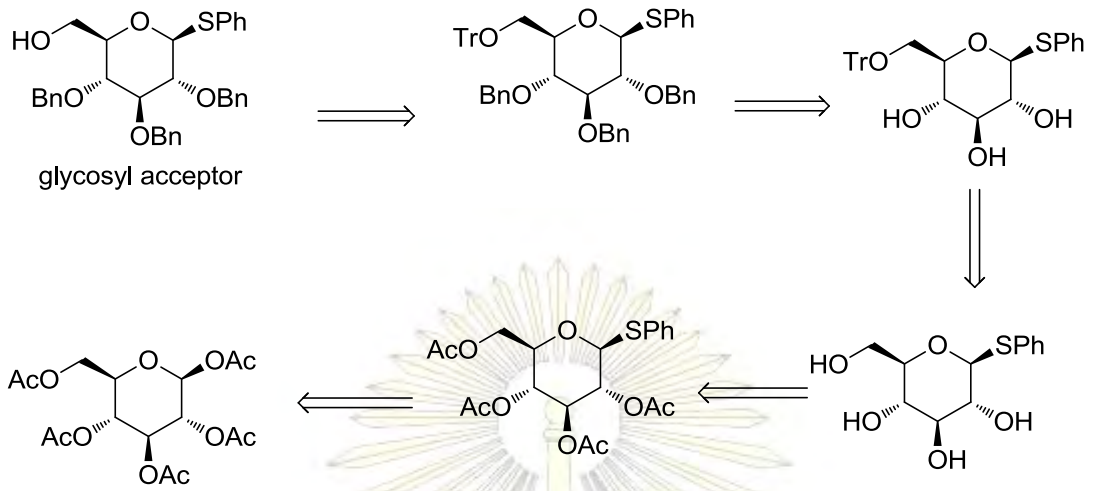
รูปที่ 1.15 แสดงโครงสร้างของสารประกอบ Glycosyl *N*-methyl acetohydroxamate

แผนการสังเคราะห์โมเลกุลเป้าหมาย Glycosyl donor: Glycosyl *N*-methyl acetohydroxamate



รูปที่ 1.16 แสดงแผนการสังเคราะห์ของสารประกอบ Glycosyl *N*-methyl acetohydroxamate

แผนการสังเคราะห์โมเลกุลเป้าหมาย glycosyl acceptor



รูปที่ 1.17 แสดงแผนการสังเคราะห์ของสารประกอบ glycosyl acceptor

บทที่ 2

การทดลอง

สารเคมี

- 
- | | |
|--|-------------------------------------|
| 1. β -D-glucose pentaacetate | 12. thiophenol |
| 2. hydrobromic acid in acetic acid solution | 13. borontrifluoridediethyletherate |
| 3. zinc metal dust | 14. <i>p</i> -Toluenesulfonic acid |
| 4. polyethylene glycol-600 | 15. benzylidene dimethyl acetal |
| 5. potassium carbonate | 16. trityl chloride |
| 6. benzyl bromide | 17. 4-dimethyl amino pyridine |
| 7. sodium hydride, 60% disperse in mineral oil | 18. triethylamine |
| 8. dimethyl formamide | 19. sodium methoxide solution |
| 9. tetrabutyl ammonium iodide | 20. diethyl ether |
| 10. sodium hydrogencarbonate | 21. methanol |
| 11. potassium peroxymonosulfate (Oxone) | 22. acetone |
| | 23. ethyl acetate |
| | 24. pyridine |
| | 25. hexanes |
| | 26. dichloromethane |

เครื่องมือ

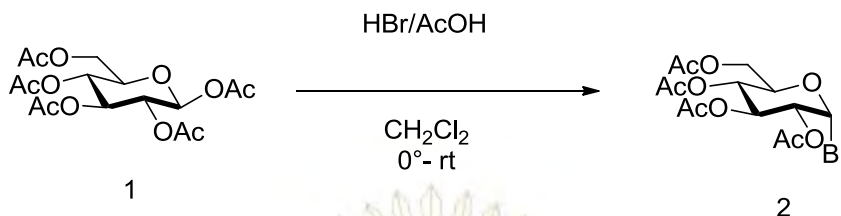
- | | |
|------------------------------------|------------------------------|
| 1. Hotplate and stirrer | 13. Weighting boat |
| 2. NMR Spectrometer Bruker 400 MHz | 14. Digital balance |
| 3. Beaker | 15. Spatula |
| 4. Measuring cylinder | 16. Septum |
| 5. Glass syringe | 17. Solvent distillation set |
| 6. Schlenk line | 18. Magnetic bar |
| 7. Balloon | 19. Separatory funnel |
| 8. Test tube | 20. Addition funnel |
| 9. Chromatographic column | 21. Round bottom flask |
| 10. Fritted glass funnel | 22. Thermometer |
| 11. High vacuum pump | 23. Silica coated TLC plate |
| 12. Rotary evaporator | 24. NMR Tube |



ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิธีดำเนินการทดลอง

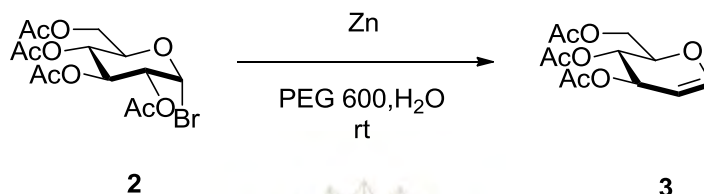
2.1.1 การสังเคราะห์ 2,3,4,6 Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl bromide (2)



ซึ่ง β -D glucose pentaacetate (1) 10 g (25.6 mmol) ใส่ในขวดก้นกลมสองคอขนาด 500 mL ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนเติม CH_2Cl_2 150 mL ด้วยปิ๊กเกอร์ได้สารละลายใส ไม่มีสี สารละลายที่ได้นำไปทำให้เย็นใน ice bath จากนั้นเติมสารละลาย 33% HBr ใน acetic acid 5 mL (29.7 mmol) ด้วย addition funnel ช้าๆ แล้วให้ปฏิกิริยาดำเนินข้ามคืน สารละลายเปลี่ยนเป็น สีเหลืองใส ทำ TLC ติดตามปฏิกิริยายังพบจุดสารตั้งต้น แสดงว่าปฏิกิริยายังไม่สมบูรณ์ จึงเติม 33% HBr ใน Acetic acid อีก 5 mL (29.7 mmol) แล้วให้ปฏิกิริยาดำเนินข้ามคืนทำ TLC ติดตามปฏิกิริยา เมื่อจุ่ม dipping agent *p*-anisaldehyde และให้ความร้อนไม่พบสารตั้งต้นและพบสารใหม่ ที่ $R_f = 0.31, 0.24, 0.11$ (40% EtOAc/Hexanes) หยุดปฏิกิริยาด้วย สารละลาย 0.1 M NaOH และใช้ NaHCO_3 เป็นอินดิเคเตอร์ pH = 7-8 จากนั้นสกัดด้วย CH_2Cl_2 กำจัดน้ำด้วย Na_2SO_4 นำไประเหยได้ของเหลวสีเหลืองใส แล้วทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography โดยใช้ gradient eluent 5-50% EtOAc/Hexane เก็บ fraction ที่ $R_f = 0.31$ นำไประเหยได้ของแข็งสีขาวปนเหลืองหนัก 7.313 g ล้าง impurity ด้วย Hexanes เย็น แล้วทำให้แห้งใน vacuum pump ได้ของแข็งสีขาวหนัก 5.745 g คิดเป็น 55% yield

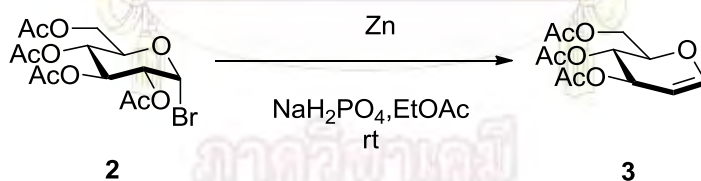
2.2 การสังเคราะห์ 3,4,6 Tri-O-acetyl-D-glucal (3)

2.2.1 การสังเคราะห์โดยใช้ Zn ใน aqueous PEG 600¹³



ซึ่ง α -D-glucopyranosyl bromide (2) 218 mg (0.53 mmol) ละลายด้วย 1 mL PEG 600 และ 1 mL H₂O ได้สารละลายใสสีเหลือง เติม Zn Dust 138 mg (2.12 mmol) ลงในสารละลาย สารละลายขุ่นมีตะกอนสีเทาของ Zn Dust ที่ไม่ละลาย ปฏิกริยาดำเนินไป 94 ชั่วโมง ทำ TLC เมื่อจุ่ม dipping agent *p*-anisaldehyde และให้ความร้อนพบจุดสาร สองจุด หยุดปฏิกริยาด้วย สารละลาย NaHCO₃ เกิดตะกอนขาวจากเกลือที่ไม่ละลายน้ำของ Zn กรองผ่าน celite แล้วล้างด้วย MeOH สกัดด้วย EtOAc กำจัดน้ำด้วย Na₂SO₄ นำไประเหยได้ของเหลวสีเหลือง ทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography ใช้ gradient eluent 5-50% EtOAc/Hexanes เก็บ fraction ที่ R_f สูงกว่านำไประเหยได้ของเหลวสีเหลืองอ่อนหนัก 144 mg คิดเป็น 97% yield (ยังไม่บริสุทธิ์เพราะสารมาตรฐานเป็นองแข็งสีขาว)

2.2.2 การสังเคราะห์โดยใช้ Zn ใน สารละลายอิมิตัว NaH₂PO₄¹⁴



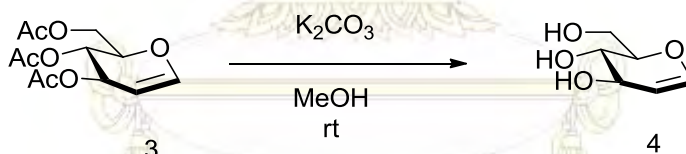
2.2.2.1 ซึ่ง α -D-glucopyranosyl bromide (2) 238.7 mg (0.58 mmol) ในขวดก้นกลม 50 mL ละลายด้วย 2.5 mL EtOAc ได้สารละลายใสไม่มีสีเติมสารละลายอิมิตัว NaH₂PO₄ 8 mL สารละลายแยกเป็นสองเฟส คนสารละลายเกิดเป็นอิมัลชันแล้วเติม Zn Dust 227 mg (3.49 mmol) ลงในสารละลาย สารละลายขุ่นมีตะกอนสีเทาของ Zn Dust ที่ไม่ละลาย ปฏิกริยาดำเนินไป 5 ชั่วโมงทำ TLC พบจุดสารใหม่ หนึ่งจุด R_f = 0.25 (20% EtOAc/Hexanes) หยุดปฏิกริยาด้วย สารละลาย NaHCO₃ เกิดตะกอนขาวจากเกลือที่ไม่ละลายของ Zn จึงเติมน้ำเพื่อละลายตะกอน จากนั้นสกัดชั้นน้ำด้วย EtOAc กำจัดน้ำด้วย Na₂SO₄ นำไประเหยได้ของเหลวสีเหลือง ทำให้

บริสุทธิ์ด้วย column chromatography ใช้ gradient eluent 5-50% EtOAc/Hexanes เก็บ fraction ที่ $R_f = 0.25$ นำไประเหยได้ของแข็งสีขาวหนัก 159 mg คิดเป็น 40.5% yield

2.2.2.2 ซึ่ง α -D-glucopyranosyl bromide (2) 1.2287g (2.99 mmol) ในขวดก้นกลม 100mL ละลายด้วย 15 mL EtOAc ได้สารละลายใสไม่มีสีเติมสารละลายอิ่มตัว NaH_2PO_4 24 mL สารละลายแยกเป็นสองเฟส คนสารละลายเกิดเป็นอิมัลชันแล้วเติม Zn Dust 1.1713 g ลงในสารละลาย สารละลายขุ่นมีตะกอนสีเทาของ Zn Dust ที่ไม่ละลาย ปฏิกริยาดำเนินไป 1:40 ชั่วโมง ทำ TLC เมื่อจุ่ม dipping agent *p*-anisaldehyde และให้ความร้อนพบจุดสารใหม่ หนึ่งจุด $R_f = 0.25$ (20% EtOAc/Hexanes) หยุดปฏิกริยาด้วย สารละลาย NaHCO_3 เกิดตะกอนขาวจากเกลือที่ไม่ละลายน้ำของ Zn จากนั้นสกัดชั้นน้ำด้วย EtOAc กำจัดน้ำด้วย Na_2SO_4 จากนั้นนำไประเหยได้ของเหลวสีเหลือง แล้วทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography ใช้ gradient eluent 5-50% EtOAc/Hexanes เก็บ fraction ที่ $R_f = 0.25$ เมื่อนำไประเหยได้ของแข็งสีขาวหนัก 852.3 mg คิดเป็น quantitative yield

2.3. การสังเคราะห์ deprotected glucal (4)

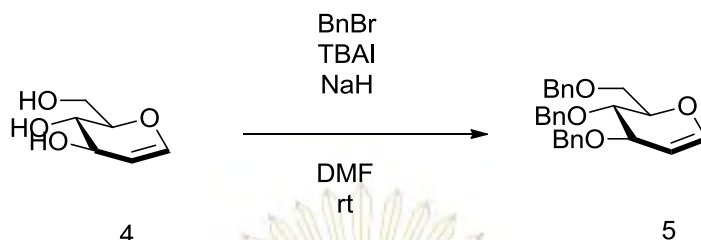
2.3.1 การสังเคราะห์โดยใช้ K_2CO_3 ใน MeOH



ซึ่ง 3,4,6 Tri-O-acetyl-D-glucal (3) 984 mg (3.62 mmol) ใส่ในขวดก้นกลม 50 mL ละลายด้วย 10 mL MeOH เติม K_2CO_3 249 mg (1.80 mmol) ปฏิกริยาดำเนินที่อุณหภูมิห้อง ข้ามคืน ทำ TLC ติดตามปฏิกริยาเมื่อจุ่ม dipping agent *p*-anisaldehyde และให้ความร้อนพบสารใหม่หนึ่งจุดที่ baseline (30% EtOAc/Hexanes) นำไประเหยได้ของเหลวสีเหลืองใส นำไปต่อเข้ากับ schlenk line แล้ว purge ด้วย N_2 ได้ของแข็งสีขาว (ประมาณว่าได้ผลิตภัณฑ์ 4 เป็น quantitative yield)

2.4 การสังเคราะห์ 3,4,6 Tri-O-benzyl-D-glucal (5)

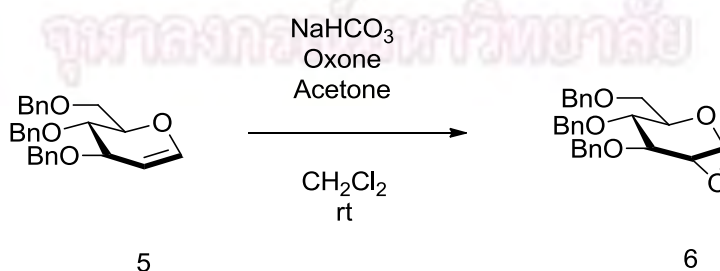
2.4.1 การสังเคราะห์โดยใช้ Benzyl bromide



นำ deprotected glucal (4) 350.7 mg (2.40 mmol) มาเติม TBAI 51 mg (0.14 mmol) เปลี่ยนบรรยากาศด้วย ลูกโป่ง N_2 เติม 10 mL DMF ได้สารละลายใสสีเหลือง จากนั้นเติม 1.2 mL BnBr (10.10 mmol) ด้วย syringe นำสารละลาย แช่ใน ice bath แล้วเติม NaH 633.6 mg (15.84 mmol) โดยการเปิด septum แล้วเท เปลี่ยนบรรยากาศอีกครั้งด้วย ลูกโป่ง N_2 ให้ปฏิกิริยากำเนินข้ามคืนที่อุณหภูมิห้อง สารละลายเปลี่ยนเป็นสีเหลืองมีตะกอนขาวทำ TLC ติดตามปฏิกิริยาภายใต้ UV พบจุดสารใหม่ที่ $R_f = 0.5$ (30% EtOAc/Hexanes) เมื่อจุ่ม dipping agent *p*-anisaldehyde และให้ความร้อน พบจุดสารสองจุดที่ $R_f = 0.50$ และ 0.25 (30% EtOAc/Hexanes) หยุดปฏิกิริยาด้วย สารละลาย $NaHCO_3$ เกิดฟองแก๊สรุนแรง สารละลายขุ่น สกัดสารละลายด้วย Et_2O แล้วนำ Et_2O มาสกัดด้วยน้ำ และน้ำเกลือ กำจัดน้ำด้วย Na_2SO_4 แล้วนำไประเหยให้ของเหลวสีเหลือง purge ด้วย N_2 ให้ของแข็งสีขาวปนเหลือง ทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography โดยใช้ gradient eluent 5-50% EtOAc/Hexanes เก็บ fraction ที่ $R_f = 0.50$ (30% EtOAc/Hexanes) ระเหยแห้งได้ของแข็งสีขาวหนัก 909.0 mg คิดเป็น 90% yield

2.5 การสังเคราะห์ epoxyglucal

2.5.1 การสังเคราะห์โดยใช้ Oxone

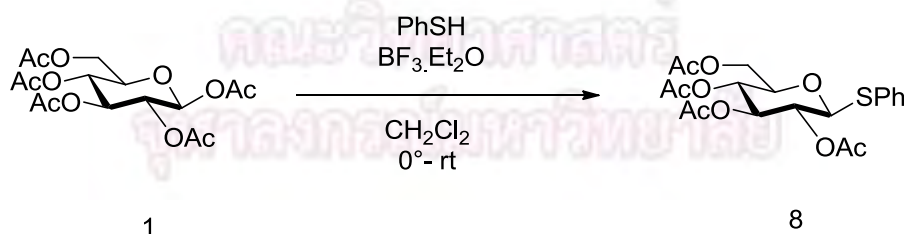


2.5.1.1 ซึ่ 3,4,6-Tri-O-benzyl-D-glucal หนัก 408.1 mg (0.98 mmol) ใส่ในขวดก้นกลมขนาด 100 mL ละลายด้วย 9 mL CH_2Cl_2 ได้สารละลายใสสีเหลืองอ่อน เติมสารละลายอิมิตัว NaHCO_3 12 mL ลงในสารละลายได้ของผสมสองเฟส จากนั้นเติมสารละลาย Oxone 1.2788 g ในน้ำ 6 mL นำไปแช่ใน ice bath สารละลายขุ่นจากฟองแก๊ส เปลี่ยนบรรยากาศด้วยลูกโป่ง N_2 เติม 12 mL acetone สารละลายเกิดอิมัลชัน ปฏิกริยาดำเนินได้บรรยากาศไนโตรเจน ทำ TLC ติดตามปฏิกริยาหลังจากผ่านไป 30 นาที พบสารใหม่หนึ่งจุดที่ baseline (30% EtOAc/Hexanes) สกัดสารละลายด้วย CH_2Cl_2 นำมากำจัดน้ำด้วย Na_2SO_4 นำไประเหยได้ของเหลวสีเหลือง ทำให้แห้งด้วย vacuum pump ได้ของแข็งสีขาวหนัก 422.7 mg เป็น quantitative yield

2.5.1.2 ซึ่ 3,4,6-Tri-O-benzyl-D-glucal หนัก 421.1mg (1.01 mmol) ใส่ในขวดก้นกลมขนาด 50mL ละลายด้วย 9 mL CH_2Cl_2 ได้สารละลายใสสีเหลืองอ่อน เติมสารละลายอิมิตัว NaHCO_3 12 mL ลงในสารละลายได้ของผสมสองเฟส จากนั้นเติมสารละลาย Oxone 1.2900 g ในน้ำ 6 mL นำไปแช่ใน ice bath สารละลายขุ่นจากฟองแก๊ส เปลี่ยนบรรยากาศด้วย ลูกโป่ง N_2 เติม 12 mL acetone สารละลายเกิดอิมัลชัน ปฏิกริยาดำเนินได้บรรยากาศไนโตรเจน ทำTLC ติดตามปฏิกริยาหลังจากผ่านไป 30 นาที พบสารใหม่หนึ่งจุดที่ baseline (30% EtOAc/Hexanes) สกัดสารละลายด้วย CH_2Cl_2 นำมากำจัดน้ำด้วย Na_2SO_4 นำไประเหยได้ของเหลวสีเหลือง ทำให้แห้งด้วย vacuum pump ได้ของแข็งสีขาวหนัก 441.8mg เป็น quantitative yield

2.6 การสังเคราะห์ 1-thiophenyl - β -D-glucose tetraacetate (8)

2.6.1 การสังเคราะห์โดยใช้ Thiophenol และ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

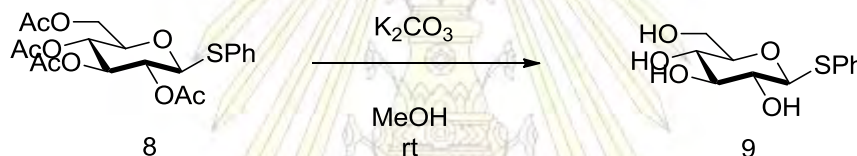


ซึ่ β -D glucose pentaacetate (1) 1186.5 mg (3.03 mmol) ในขวดก้นกลม 100 mL ที่แห้ง ละลายด้วย CH_2Cl_2 ที่กลั่นแล้ว 15 mL แล้วเปลี่ยนบรรยากาศด้วยลูกโป่ง N_2 เติม 370 μL (3.6 mmol) thiophenol ด้วย syringe แล้วนำไปแช่ใน ice bath จากนั้นเติม 800 μL $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

ซ้ำๆ ให้ปฏิกิริยาดำเนินข้ามคืน 21 ชั่วโมงทำ TLC ติดตามปฏิกิริยาพบจุดสารที่จุดที่ $R_f=0.26$, 0.35, 0.57 และ 0.82 (30% EtOAc/Hexanes) ภายใต้ UV เมื่อจุ่ม dipping agent *p*-anisaldehyde และให้ความร้อนพบสารใหม่ ที่ $R_f= 0.26$ (30% EtOAc/Hexanes) และไม่พบสารตั้งต้นแสดงว่าปฏิกิริยาสมบูรณ์ หยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลาย NaHCO_3 แล้วสกัดด้วย EtOAc แล้วสกัด EtOAc ด้วยน้ำเกลือ กำจัดน้ำด้วย Na_2SO_4 ระเหยได้ของเหลวสีเหลือง ตกผลึกด้วย Et_2O และ Hexane ให้ของแข็งสีขาวปนเหลืองหนัก 1.4500 g ทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography โดยใช้ gradient eluent 5-50% EtOAc/Hexanes เก็บ fraction ที่ $R_f= 0.26$ นำมาระเหยแห้งให้ของแข็งสีขาวหนัก 681.2 mg คิดเป็น 51% yield

2.7 การสังเคราะห์ 1-thiophenyl- β -D glucose (9)

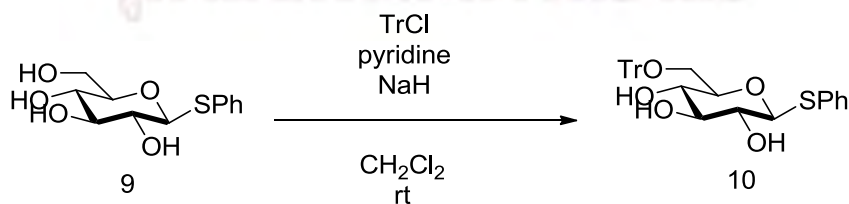
2.7.1 การสังเคราะห์โดยใช้ K_2CO_3 ใน MeOH



นำ 1-thiophenyl β -D-glucose tetraacetate (8) 298 mg (0.68 mmol) ใส่ในขวดก้นกลมขนาด 50 mL เติม K_2CO_3 51.1 mg (0.37 mmol) ละลายด้วย MeOH 7 mL คนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 48 ชั่วโมง ทำ TLC ติดตามปฏิกิริยาพบสารใหม่ที่ baseline และไม่พบสารตั้งต้นที่ $R_f= 0.20$ ภายใต้ UV เมื่อจุ่ม dipping agent *p*-anisaldehyde และให้ความร้อน พบจุดที่ baseline ไม่พบจุดที่ $R_f= 0.2$ นำไประเหยแห้งให้ของเหลวสีเหลือง ทำให้แห้งด้วย vacuum pump ได้ของแข็งสีขาว (ประมาณว่าได้ผลิตรกัณฑ์ 9 เป็น quantitative yield)

2.8 การเติมหมู่ปกป้องให้ hydroxyl group ที่ตำแหน่ง C6 ของสาร 9

2.8.1 ใช้ Trityl group เป็นหมู่ปกป้อง



นำ 1-thiophenyl- β -D glucose (9) 184.4 mg (0.68 mmol) ในขวดก้นกลม 50 mL เติม trityl chloride 206.0 mg (0.74 mmol) เปลี่ยนบรรยากาศด้วยลูกโป่ง N_2 เติม 7 mL CH_2Cl_2 ที่กั่นแล้วด้วย syringe แก้วได้สารละลายสีเหลืองใส และ 200 μ L pyridine (2.48 mmol) ปฏิกริยาดำเนินข้ามคืน 20 ชั่วโมง ทำ TLC ติดตามปฏิกริยาพบสารใหม่ที่ $R_f = 0.21$ และ 0.92 (50% EtOAc-Hexanes Develop 2 ครั้ง) ภายใต้ UV และสารตั้งต้นที่ baseline เมื่อจุ่ม dipping agent *p*-anisaldehyde และให้ความร้อน พบสามจุดที่ $R_f = 0.21$ และ 0.92 (50% EtOAc-Hexanes Develop 2 ครั้ง) และสารตั้งต้นที่ baseline ด้วยหยุดปฏิกริยาด้วยสารละลาย $NaHCO_3$ แล้วสกัดด้วย CH_2Cl_2 แล้วสกัด CH_2Cl_2 ด้วยน้ำเกลือ กำจัดน้ำด้วย Na_2SO_4 ระเหยได้ของแข็งสีขาว ทำ TLC เพื่อพิจารณาความบริสุทธิ์พบสองจุดที่ $R_f = 0.21$ (50% EtOAc-Hexanes Develop 2 ครั้ง) ภายใต้ UV และไม่พบสารตั้งต้นที่ baseline เมื่อจุ่ม dipping agent *p*-anisaldehyde และให้ความร้อน พบจุดที่ $R_f = 0.21$ (50% EtOAc-Hexanes Develop 2 ครั้ง) ทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography โดยใช้ gradient eluent 5-50% EtOAc/Hexanes เก็บ fraction ที่ $R_f = 0.21$ นำมาระเหยแห้งให้ของแข็งสีขาวหนัก 311.8 mg คิดเป็น 89 % yield

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

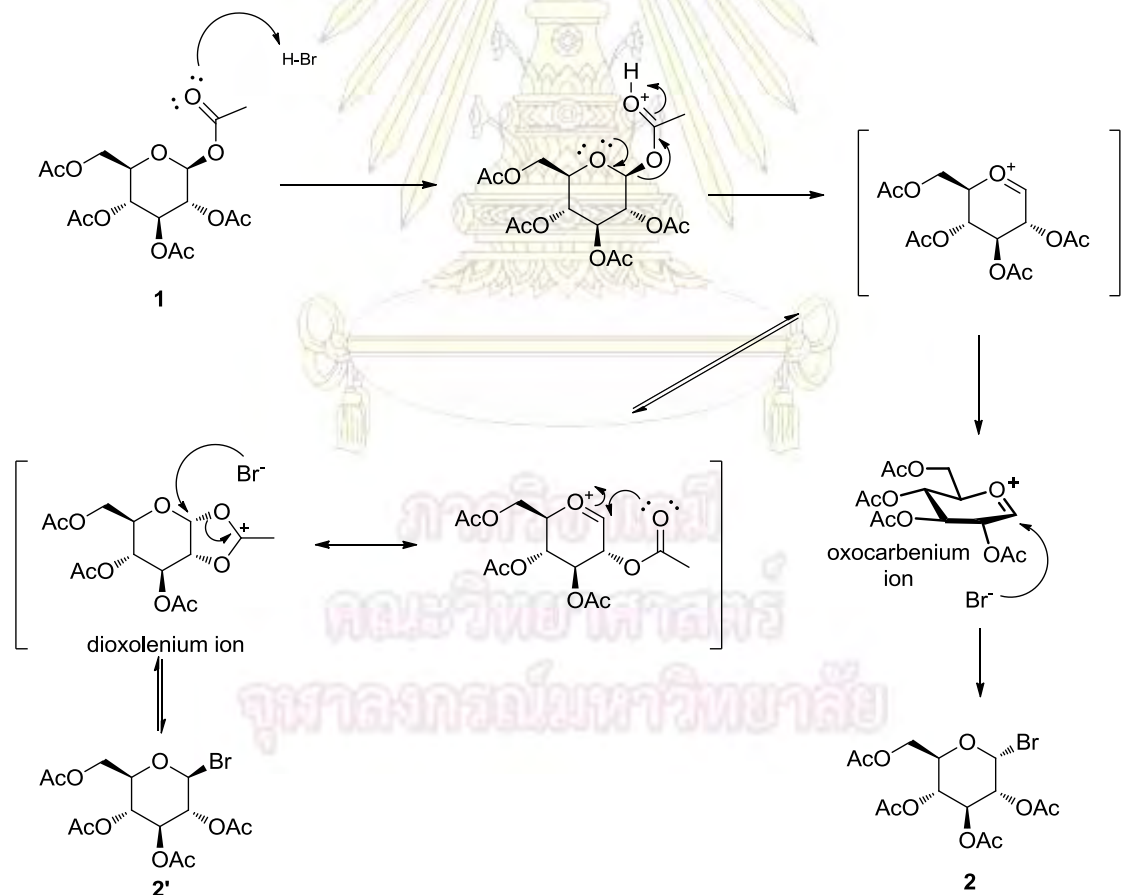
บทที่ 3

วิเคราะห์ผลการทดลอง

การทดลองสามารถแบ่งออกเป็นสองส่วนหลักคือ ส่วนการสังเคราะห์ glycosyl donor ในหัวข้อที่ 3.1-3.5 และส่วนของการสังเคราะห์ glycosyl acceptor ในหัวข้อที่ 3.6-3.10

3.1 การสังเคราะห์ 2,3,4,6 Tetra-O-Acetyl- α -D-glucopyranosyl bromide (2)

ปฏิกิริยาดังกล่าวเป็นปฏิกิริยาการแทนที่หมู่ acetyl ในสารตั้งต้น β -D glucose pentaacetate ด้วยนิวคลีโอไฟล์คือโบรไมด์ไอออนจากสารละลาย HBr ใน AcOH โดยมี CH_2Cl_2 เป็นตัวทำละลาย ทำปฏิกิริยาภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน ที่อุณหภูมิห้อง มีกลไกการเกิดปฏิกิริยาดังแสดง

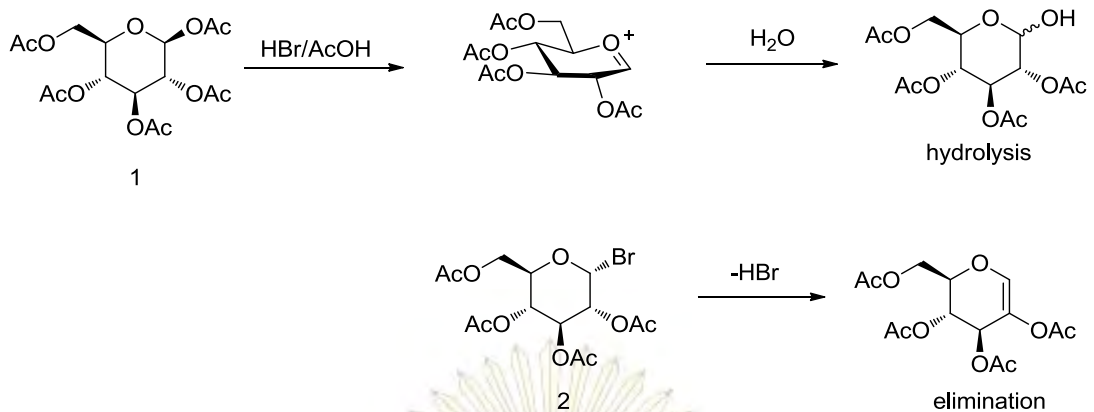


รูปที่ 3.1 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยา Bromination ของ β -D-glucose pentaacetate

จากกลไกการเกิดปฏิกิริยาพบว่าหมู่ปกป้อง acetyl มีผลต่อการกำหนดคอนฟิเกอเรชัน ของผลิตภัณฑ์ กล่าวคือหมู่ acetyl สามารถเกิด neighboring group participation ให้สารมัธยันตร์ dioxolenium ion (5-membered ring) ซึ่งจะบดบัง α -face ทำให้นิวคลีโอไฟล์ไม่สามารถเข้าชน แล้วให้ผลิตภัณฑ์ฟอร์มที่เป็น α -form ได้ ผลิตภัณฑ์ของปฏิกิริยาการแทนที่ที่ C1 ให้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น β -form เป็นหลักเมื่อในระบบมีตัวทำละลายกลุ่มไนไตรล์ แต่ปรากฏการณ์ดังกล่าวไม่เกิดขึ้น เนื่องจากตัวทำละลาย CH_2Cl_2 ไม่สามารถ stabilize oxocarbenium ion ที่เกิดขึ้นได้ทำให้ leaving group และ glucose moiety ไม่ได้หลุดออกและแยกจากกันแต่ยังคงอยู่ชิดกันเป็น close ions pair การเข้าชนของนิวคลีโอไฟล์จึงเข้าชนจากด้านตรงข้ามกับ Leaving group เป็นเสมือน การแทนที่แบบ $\text{S}_{\text{N}}2$ และให้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น α -form เป็นหลัก นอกจากนี้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น β -form ยังมีแรงผลักของอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวของโบรมีนและออกซิเจนภายในวงสามารถเกิดสมดุล ย้อนกลับไปเป็นสารชั้นกลาง dioxolenium ion และ oxocarbenium ion ได้และเปลี่ยนเป็น ผลิตภัณฑ์ที่เป็น α -form ยืนยันได้จากค่า coupling constant (J) ใน ^1H NMR spectrum ของโปรตอนตำแหน่ง anomeric ซึ่งเป็นโปรตอน downfield ที่สุด ที่ chemical shift 6.611 และ 6.601 ppm มีลักษณะเป็น doublet มีค่า coupling constant เป็น 4 Hz สอดคล้องกับ ค่า ของ cis โปรตอน ที่มีค่าไม่มากกว่า 7 ยืนยันว่าผลิตภัณฑ์เป็น α -form

เมื่อพิจารณาปฏิกิริยาข้างเคียงพบว่ามีปฏิกิริยาข้างเคียงที่สามารถเกิดขึ้นได้ 2 ปฏิกิริยา คือ ปฏิกิริยา hydrolysis เมื่อในปฏิกิริยามีความชื้นสูง น่าจะเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่แข่งขันกับโบรมไนด์ ที่มีในระบบ ไฮดรอกไซด์เป็นนิวคลีโอไฟล์ที่ดีกว่าโบรมไนด์มากเนื่องจากขนาดเล็ก ทั้งยังสามารถ แทนที่โบรมไนด์ในผลิตภัณฑ์ที่ต้องการได้ให้ผลิตภัณฑ์ข้างเคียงที่มีหมู่ไฮดรอกซิลแต่ในระบบมีความเป็นกรดสูงมากจากกรีนเจนต์ HBr ใน AcOH และมีความชื้นจากตัวทำละลาย CH_2Cl_2 ใน ปริมาณน้อย เนื่องจากความชื้นส่วนมากจะอยู่ในรูป H_3O^+ ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยา hydrolysis นอกจากนี้ปฏิกิริยา elimination แข่งขันกับปฏิกิริยา substitution ที่สนใจที่อุณหภูมิสูงจึงต้องทำ ปฏิกิริยาที่อุณหภูมิต่ำ 0°C (รูปที่ 3.2)

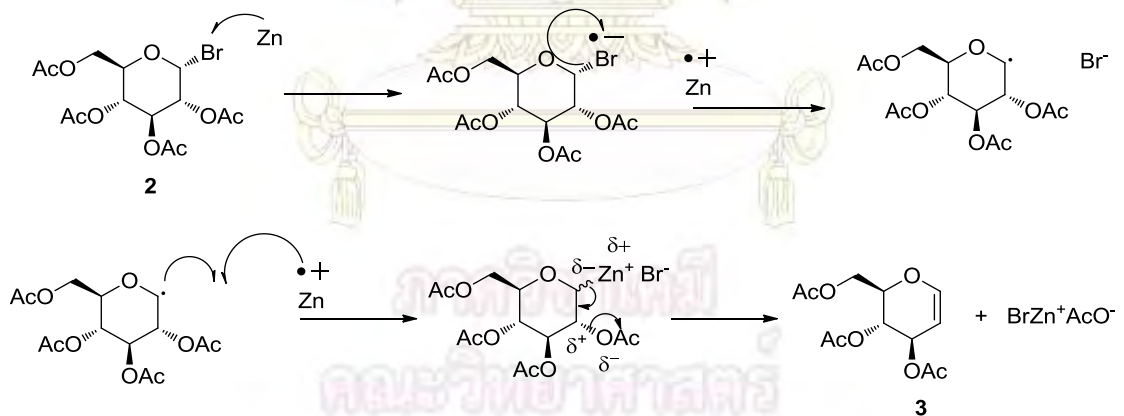
โดยรวมแล้วปฏิกิริยาข้างต้นมีปริมาณของผลิตภัณฑ์ 55% ซึ่งเกิดจากใช้ตัวทำละลายที่ไม่ได้กลั่นจึงมีความชื้นในระบบที่ทำให้เกิดปฏิกิริยา Hydrolysis ของสารตั้งต้น β -D-glucose pentaacetate (1) ซึ่งให้ผลิตภัณฑ์ที่มีขั้วสูงขึ้นคือจุดบน TLC ที่ $R_f = 0.11$ (40% EtOAc/Hexanes)



รูปที่ 3.2 แสดง byproduct ของปฏิกิริยา Bromination

3.2 การสังเคราะห์ 3,4,6 Tri-O-acetyl-D-glucal (3)

ในการสังเคราะห์ 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal ได้ทำการทดลองโดยสนใจปฏิกิริยา elimination โดยใช้โลหะ Zn ซึ่งได้มาจากการทดลองโดยใช้ 2 สภาวะการทดลองที่ต่างกัน โดยวิธีแรกเป็นการทำปฏิกิริยาในตัวกลางที่เป็นน้ำและ PEG-600 พัฒนาโดย Zhao และคณะ¹³ และวิธีที่สองคือในตัวกลาง EtOAc และสารละลาย NaH_2PO_4 อิมิตัว พัฒนาโดย Zhao และคณะ¹⁴ เช่นกัน ซึ่งทั้งสองวิธีจะเกิดผ่านกลไกดังต่อไปนี้



รูปที่ 3.3 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยา Elimination ผ่านการเกิด Zinc insertion

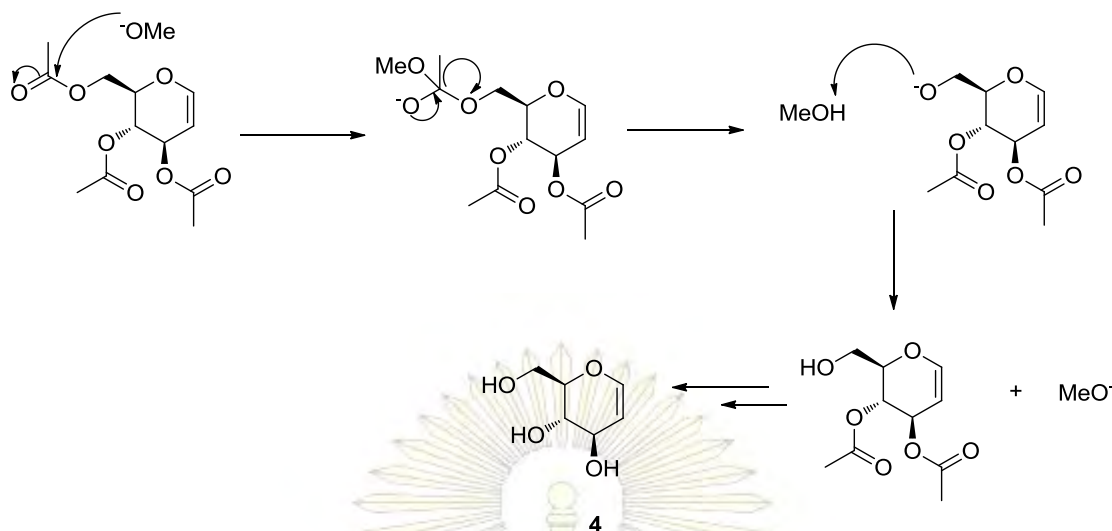
จากกลไกของปฏิกิริยาซึ่งเกิดผ่าน reductive elimination จะเห็นว่า Zn จะทำให้ตำแหน่ง C1 มีความเป็นประจุลบเนื่องมาจากการเกิดเป็นสารประกอบ organozinc ความเป็นประจุลบเมื่อ zinc bromide ดังกล่าวหลุดออกจะทำให้เกิด carbanion ที่ตำแหน่ง C1 ขณะที่สามารถใช้ขจัดหมู่ acetyl ที่ตำแหน่ง C2 ซึ่งมีความเป็นประจุบวกเนื่องมาจากหมู่ acetyl ได้

ปฏิกิริยาในตัวกลางที่เป็นน้ำและ PEG-600 มีปัญหาในการทำผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์โดยเทคนิค column chromatography เนื่องจาก PEG-600 เป็นโพลีเมอร์ขนาดใหญ่แต่มีสภาพขั้วสูง การเคลื่อนที่ตาม Mobile phase ไม่สม่ำเสมอเนื่องจากขนาด ทำให้ mass transfer เกิดขึ้นใน stationary phase ได้ช้าทำให้แถบของ PEG-600 ในคอลัมน์กว้างและปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ สังเกตได้จากผลิตภัณฑ์ที่มีสถานะเป็นของเหลวใสเหลืองอ่อน เปรียบเทียบกับสารมาตรฐานที่เป็นของแข็งไม่มีสี แต่ตัวกลางที่เป็น EtOAc และสารละลาย NaH_2PO_4 อิมิตัวสามารถทำให้ผลิตภัณฑ์บริสุทธิ์โดยเทคนิค column chromatography ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

จะเห็นได้ว่าตัวกลางที่เป็น EtOAc และสารละลาย NaH_2PO_4 อิมิตัวไม่มีองค์ประกอบที่สามารถกำจัดออกได้ยากทำให้การทำผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ทำได้ง่ายกว่าจึงเลือกใช้ตัวกลางดังกล่าวและเมื่อพิจารณาจากลักษณะทางกายภาพที่เป็นของแข็งไม่มีสีเช่นเดียวกับสารมาตรฐาน แต่อาจมีตัวทำละลายที่ไม่ระเหยอยู่บ้างเนื่องจาก ปริมาณของผลิตภัณฑ์ เป็น quantitative

3.3. การสังเคราะห์ D-glucal (4)

ปฏิกิริยาที่ใช้เป็นปฏิกิริยา deprotection ของ หมู่ acetyl โดยใช้เบสอ่อน K_2CO_3 ในตัวทำละลาย MeOH ที่อุณหภูมิห้องโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อปลดหมู่ acetyl ออกเพื่อให้โมเลกุลมีหมู่ hydroxyl ที่วงไวด่ต่อไปปฏิกิริยาเพื่อให้สามารถเปลี่ยนหมู่ปกป้องเป็นหมู่ benzyl ได้ในขั้นต่อไป โดยมีกลไกของปฏิกิริยาดังแสดง



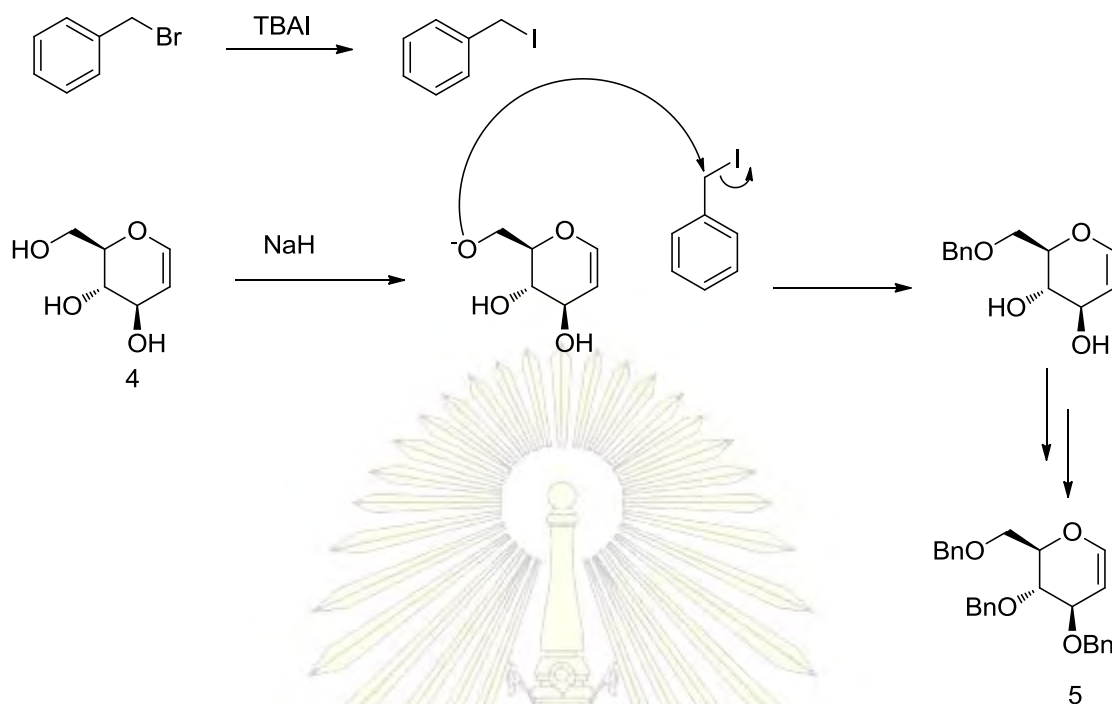
รูปที่ 3.4 แสดงกลไกของปฏิกิริยา deprotection ของหมู่ acetyl

จากกลไกของปฏิกิริยา deprotection ของหมู่ acetyl จะเห็นได้ว่าปฏิกิริยา transesterification ด้วยนิวคลีโอไฟล์คือ potassium methoxide เข้าชนที่หมู่คาร์บอนิลของเอสเตออร์ มีกลไกแบบ addition-elimination โดย carbonate ion เป็น catalyst ของปฏิกิริยา เนื่องจากปฏิกิริยายังคงให้ carbonate ion ออกมาในรูปของ hydrogencarbonate ion นอกจากนี้ปฏิกิริยายังผลิต methoxide ion ต่อไปเองได้โดยไม่ต้องเติม K_2CO_3 โดยผลิตภัณฑ์สามารถ Deprotonate ตัวทำละลาย MeOH ที่มีอยู่ในระบบต่อไปได้

ผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็นของแข็งสีขาวมีส่วนผสมของเกลือ alkoxide และ carbonate ที่ตกตะกอนจากการระเหยตัวทำละลายรวมอยู่ด้วยและผลิตภัณฑ์เป็นจุดที่อยู่บน baseline (30% EtOAc/Hexanes) ของแผ่น TLC แสดงถึงสภาพขั้วที่สูงมากของผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้น

3.4 การสังเคราะห์ 3,4,6 Tri-O-benzyl-D-glucal (5)

ปฏิกิริยาที่ใช้เป็นปฏิกิริยาการแทนที่แบบ S_N2 โดยใช้ D-glucal ทำปฏิกิริยากับ benzyl bromide โดยมี NaH เป็นเบส และ tetrabutyl ammonium iodide (TBAI) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide (DMF) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อปกป้องของหมู่ hydroxyl เป็น benzyl group โดยมีกลไกของปฏิกิริยาดังแสดง



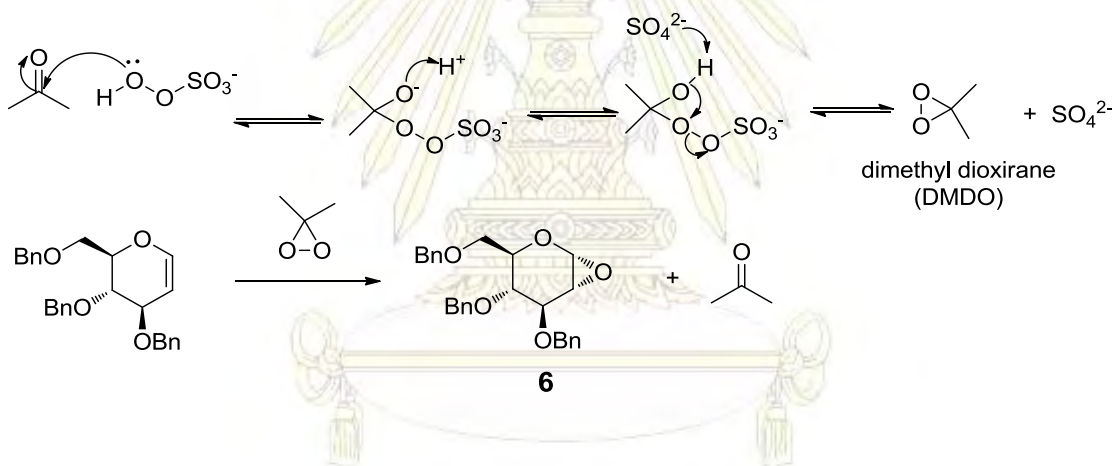
รูปที่ 3.5 แสดงกลไกของปฏิกิริยา benzylation ที่ตำแหน่ง C6

จากกลไกการเกิดปฏิกิริยาดังแสดงจะเห็นว่า NaH ช่วย deprotonate สารตั้งต้น D-glucal ทำให้ alkoxide ที่เกิดขึ้นมีความเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่ดีขึ้น และ TBAI ยังช่วยเปลี่ยน benzyl bromide เป็น benzyl iodide ซึ่งมี iodide เป็น leaving group ที่ดีขึ้นทำปฏิกิริยาเกิดได้ดีขึ้น ให้ปฏิกิริยาติดตามได้จาก TLC พบจุดสารภายใต้รังสี UV ที่ค่า R_f เดียวกับจุดสีดำที่ปรากฏเมื่อทดสอบด้วย dipping agent p-anisaldehyde ยืนยันว่าได้มีการเพิ่มหมู่ benzyl เข้าไปในโมเลกุลสารตั้งต้นแล้ว การหยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลาย NaHCO_3 จะช่วยลดความเป็นเบสอย่างรุนแรงจาก NaH ที่เหลืออยู่ในระบบได้และช่วยละลายตะกอนที่เกิดขึ้นช่วยไม่ให้ผลิตภัณฑ์ที่ถูกดูดซับอยู่ในตะกอน การสกัดเฟสของตัวทำละลายอินทรีย์ที่สกัดได้ด้วยน้ำปริมาณมากเพื่อกำจัดตัวทำละลาย DMF ออกเนื่องจาก หากมี DMF ปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์จะไม่สามารถทำการระเหยออกไปได้ที่อุณหภูมิต่ำ และไม่สามารถใช้อุณหภูมิสูงได้เนื่องจากอาจทำให้ผลิตภัณฑ์ที่ได้สลายตัว นอกจากนี้ DMF ปริมาณมากยังส่งผลต่อกระบวนการทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography คืออาจแยก DMF ออกได้ไม่หมดและทำให้ผลิตภัณฑ์ไม่บริสุทธิ์ ซึ่งจากการทดลองปฏิกิริยานี้มีปริมาณผลิตภัณฑ์ประมาณ 90% และมีค่า $R_f=0.50$ (30% EtOAc/Hexanes)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว ซึ่งมีสภาพขั้วลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับสารตั้งต้นที่ baseline และ ยืนยันโครงสร้างผลิตภัณฑ์ได้จากสัญญาณใน ^1H NMR spectrum ที่ chemical shift 6.433 และ 6.418 มีลักษณะ doublet ซึ่งมีค่า coupling constant 6 Hz ยืนยันว่าเป็น *cis* proton กับ C2 proton และ aromatic proton ที่ 7.0-7.4 ppm

3.5 การสังเคราะห์ epoxyglucal (6)

ปฏิกิริยาที่ใช้ในการสังเคราะห์จะเป็นปฏิกิริยาออกซิเดชันโดยใช้ dimethyl dioxirane (DMDO) ที่ผลิตขึ้นภายในระบบ (*in situ* generation) โดยใช้สารประกอบ potassium peroxymonosulfate หรือ Oxone[®] เป็น oxidizing agent ในสารละลายสถานะเบสของ NaHCO_3 และ acetone ที่อุณหภูมิห้องมีกลไกการเกิดปฏิกิริยาดังแสดง



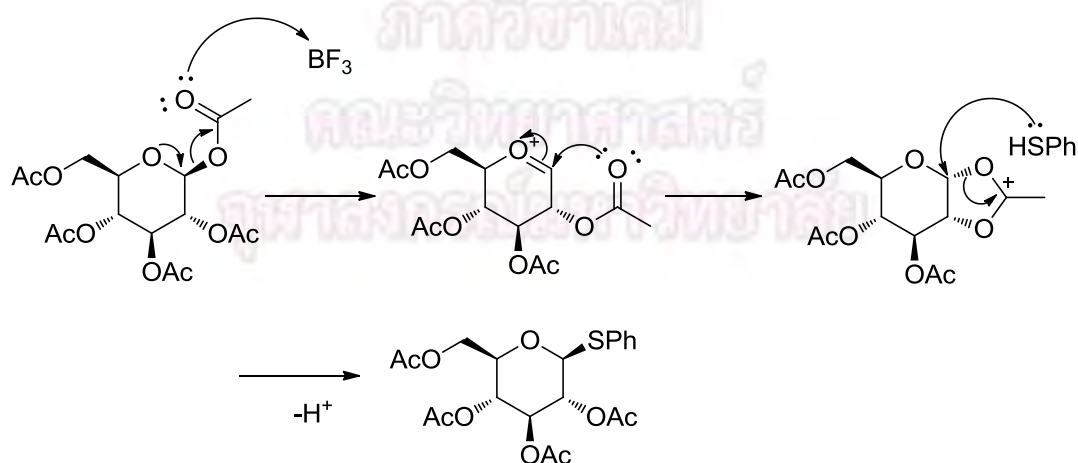
รูปที่ 3.6 แสดงกลไกการสังเคราะห์และปฏิกิริยา epoxidation ของ DMDO

จากกลไกการเกิดปฏิกิริยา epoxidation ดังแสดงจะเห็นว่าวิธีการข้างต้นมี stereoselectivity สูง จากงานวิจัยของ Boulineau และคณะ¹¹ โดยปฏิกิริยาดังกล่าวมี stereoselectivity จาก orientation ของโมเลกุล DMDO จะถูกบังคับให้วางตัวในด้านตรงข้ามกับหมู่ benzyl ที่ตำแหน่ง C3 และ C6 เนื่องจากความหนาแน่นอิเล็กตรอนที่ด้าน α -face ของวง glucal ที่ความหนาแน่นมากกว่าด้าน β -face เป็นผลให้ DMDO ที่เป็น electrophile เข้าทำปฏิกิริยาในด้าน α -face ให้ผลิตภัณฑ์เป็น α -epoxyglucal ในการทดลองนี้ มีปริมาณของผลิตภัณฑ์ quantitative yield โดยในการติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC พบจุดของผลิตภัณฑ์ที่ baseline ใน

ระบบตัวทำละลาย 30% EtOAc/Hexanes เมื่อพิจารณาจากโครงสร้างของผลิตภัณฑ์พบว่าสภาพ
 รั้วของผลิตภัณฑ์ควรจะสูงขึ้นกว่าสารตั้งต้น พบว่าผลิตภัณฑ์กลับอยู่ที่ baseline คาดว่า
 ผลิตภัณฑ์ซึ่งมีวง epoxide ในโครงสร้าง มีการเปิดวง epoxide ดังกล่าวขณะทำการติดตาม
 ปฏิกริยาด้วย TLC เนื่องจากหมู่ silanol บนผิวซิลิกาเจลของแผ่น TLC ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอ
 ไฟล์เข้าชนที่ตำแหน่ง anomeric ทำให้วง epoxide เปิดออก เป็นผลให้ผลิตภัณฑ์ติดถาวรบนแผ่น
 TLC จึงเห็นเป็น baseline ที่ไม่เคลื่อนที่แม้ว่าจะเพิ่มความเข้มข้นของตัวทำละลายก็ตาม ในการหยุด
 ปฏิกริยาจะใช้การสกัดด้วยตัวทำละลายเท่านั้นไม่มีการเติมสารละลาย NaHCO_3 และ ไม่สกัดตัว
 ทำละลายที่ได้ด้วยน้ำเกลือ เนื่องจากในสภาวะเบส หรือในสารละลายเกลือจะมีนิวคลีโอไฟล์ที่อาจ
 กระตุ้นให้วง epoxide ที่มีความเครียด (strain) สูงเปิดออกได้ รวมทั้งไม่สามารถทำให้บริสุทธิ์โดย
 เทคนิค column chromatography ได้เพราะอาจเกิดการเปิดวงเช่นเดียวกับที่เกิดบนแผ่น TLC
 โดยยืนยันโครงสร้างผลิตภัณฑ์ได้โดย $^1\text{H NMR}$ spectrum ที่ chemical shift 4.992 ซึ่งเป็น
 ตำแหน่งของ anomeric proton ซึ่งเกิดการ split กับ C2 proton ที่ประมาณ 3.10 ppm น้อยมาก
 ซึ่งเป็นลักษณะของ epoxyglucal

การทดลองส่วนต่อไปนี้จะเป็นการสังเคราะห์ส่วนของ glycosyl acceptor โดย เริ่มจาก
 การสังเคราะห์ 1-thiophenyl β -D-glucose tetraacetate โดยใช้สารตั้งต้น β -D glucose
 pentaacetate (1) ทำปฏิกริยากับ thiophenol โดยมี borontrifluoride diethyletherate เป็น Lewis
 acid ในตัวทำละลาย CH_2Cl_2 ที่อุณหภูมิ 0°C จนถึงอุณหภูมิห้อง มีกลไกการเกิดปฏิกริยาดังแสดง

3.6 การสังเคราะห์ 1-Thiophenyl- β -D-glucosyltetraacetate (8)



รูปที่ 3.7 แสดงกลไกปฏิกริยาไกลโคซิเลชันกับ thiophenol ของ β -D-glucosyl pentaacetate

จากกลไกการสังเคราะห์ 1-thiophenyl β -D-glucosyltetraacetate จะพบว่าหมู่ acetyl สามารถเกิด neighboring group participation กับ oxocarbenium ion เกิดเป็น dioxolenium ion ซึ่งจะบดบัง α -face ทำให้ thiophenol เข้าชนจากด้านตรงข้ามของ acetal ring ให้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น β -form เท่านั้น โดยปฏิกิริยาการแทนที่ดังกล่าวจะเกิดเฉพาะกับหมู่ acetyl ที่ตำแหน่ง C1 เท่านั้นเนื่องมาจากเป็นตำแหน่งที่สามารถเกิด oxocarbenium ion ที่เป็นสารมัธยันตร์ที่มีความเสถียร จากการทดลองปฏิกิริยามีปริมาณผลิตภัณฑ์ 51% ปฏิกิริยาการแทนที่จำเป็นต้องมีการควบคุมและจำกัดความชื้นเนื่องจากน้ำสามารถเป็นนิวคลีโอไฟล์ในปฏิกิริยาการแทนที่แข่งขันกับนิวคลีโอไฟล์ thiophenol ทำให้เกิดปฏิกิริยา hydrolysis ให้ผลิตภัณฑ์ที่มีหมู่ hydroxyl เป็นปฏิกิริยาข้างเคียง จึงต้องใช้ตัวทำละลาย CH_2Cl_2 ที่กลั่นโดยใช้ CaH_2 เป็น drying agent ให้ปฏิกิริยาดำเนินภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน การหยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลาย NaHCO_3 เพื่อลดความเป็นกรดที่รุนแรงของระบบเนื่องจาก thiophenol และ borontrifluoride ที่เหลืออยู่ในระบบ และสกัดตัวทำละลายซ้ำด้วยน้ำเพื่อล้าง thiophenol ซึ่งสามารถละลายน้ำได้ ออกผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นมีสภาพขุ่นลงเมื่อเทียบกับสารตั้งต้น และมีองค์ประกอบที่มี chromophore เพิ่มเข้ามาในโครงสร้างยืนยันการมีอยู่ของหมู่ thiophenyl ในโครงสร้าง ผลิตภัณฑ์ก่อนทำให้บริสุทธิ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาวปนเหลืองแสดงว่ายังคงมี thiophenol เหลืออยู่เมื่อทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography แล้วให้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีขาว ยืนยันโครงสร้างของผลิตภัณฑ์ได้จากค่า coupling constant (J) ใน ^1H NMR spectrum ของ โปรตอนตำแหน่ง anomeric ซึ่งเป็นโปรตอน downfield ที่สุด ที่ chemical shift 4.722 และ 4.697 ppm แต่ upfield กว่า anomeric proton ของ glycosyl bromide เนื่องจาก หมู่ thiophenyl เป็นหมู่ให้อิเล็กตรอน มีซึ่งลักษณะเป็น doublet มีค่า coupling constant เป็น 10 Hz สอดคล้องกับ ค่า ของ *trans* โปรตอน ที่มีค่ามากกว่า 7 ยืนยันว่าผลิตภัณฑ์เป็น β -form และมีสัญญาณของวงอะโรแมติกที่ ช่วง 7.2-8.0 ppm

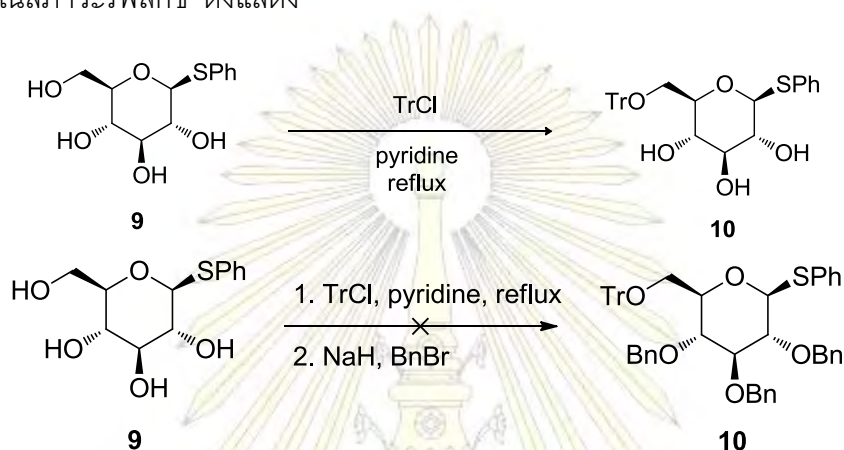
3.7 การสังเคราะห์ 1-Thiophenyl β -D-glucoside (9)

ปฏิกิริยาที่ใช้เป็นปฏิกิริยา deprotection ของ หมู่ acetyl โดยใช้ K_2CO_3 ในตัวทำละลาย MeOH ที่อุณหภูมิห้องโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อปลดหมู่ acetyl ออกเพื่อให้โมเลกุลมีหมู่ hydroxyl ที่วงเวตต่อปฏิกิริยาเพื่อให้สามารถ เปลี่ยนหมู่ปกป้องที่ตำแหน่ง C6 เป็นหมู่ trityl และ ที่ตำแหน่ง

C2, C3 และ C4 เป็นหมู่ benzyl มีกลไกการเกิดปฏิกิริยาเช่นเดียวกับการสังเคราะห์ D-glucal ในหัวข้อ 3.3 ซึ่งให้ผลิตภัณฑ์ที่มีสภาพขั้วสูงขึ้น เป็นจุดที่ baseline (30% EtOAc/Hexane)

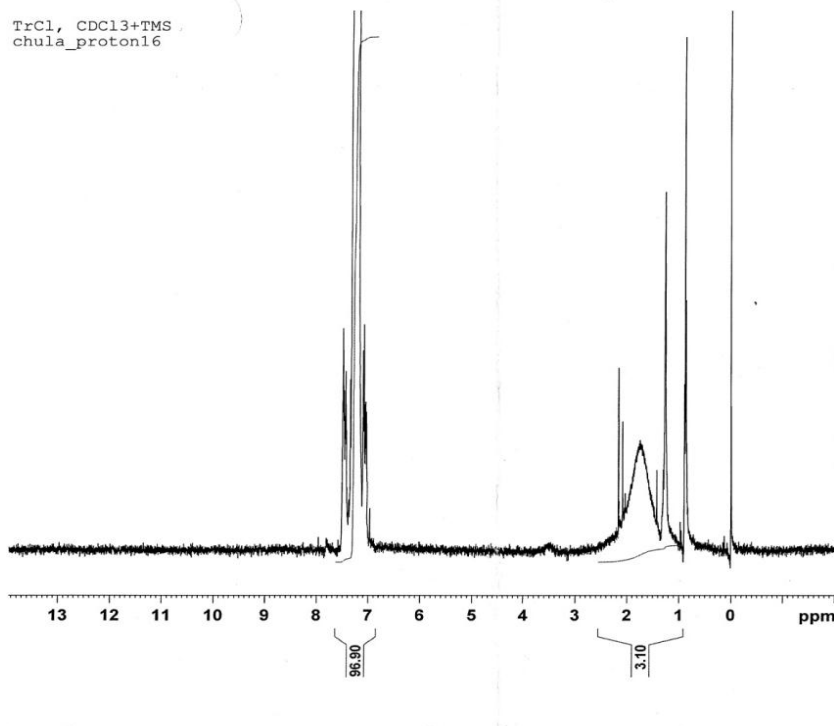
3.8 การสังเคราะห์ 1-thiophenyl 2,3,4-Tri-O-benzyl- 6-trityloxy- β -D-glucoside (8)

3.8.1 substrate 1-thiophenyl β -D-glucose โดยมี pyridine เป็นตัวทำละลาย และ เป็น promoter ในสภาวะรีฟลักซ์ ดังแสดง



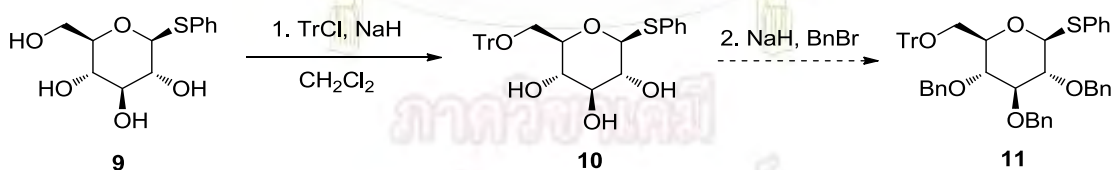
รูปที่ 3.8 แผนภาพการทดลองเพื่อเพิ่มหมู่ปกป้อง trityl ที่ตำแหน่ง C6 ของ substrate 1-thiophenyl β -D-glucose

จากการทดลองพบว่าปฏิกิริยาดำเนินไปในสภาวะ รีฟลักซ์ เป็นเวลา 2 ชั่วโมง พบสารใหม่ ที่ $R_f = 0.19$ (50% EtOAc/Hexane) ปฏิกิริยายังไม่สมบูรณ์ จึงให้ปฏิกิริยาดำเนินข้ามคืนที่ อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 36 ชั่วโมง ยังคงพบสารตั้งต้นที่ baseline (50% EtOAc/Hexane) เมื่อนำ ของผสมดังกล่าวมาทำปฏิกิริยา benzylation โดยการเติม BnBr และ NaH และให้ปฏิกิริยาดำเนิน ที่อุณหภูมิห้องภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน เป็นเวลา 20 ชั่วโมง พบว่าจุดสารที่ $R_f = 0.19$ หายไป อาจเป็นเพราะปฏิกิริยา hydrolysis ของผลิตภัณฑ์ที่มีอยู่น้อยทำปฏิกิริยากับความชื้นขณะที่เติม reagent ของปฏิกิริยา benzylation ซึ่งสภาวะที่ใช้ในการทดลองนี้ ยังไม่เหมาะสมในการเติมหมู่ ปกป้อง trityl เนื่องจากปฏิกิริยาเกิดขึ้นช้ามากแม้ในสภาวะรีฟลักซ์ เหตุผลหนึ่งที่ปฏิกิริยาเกิดได้ช้า เนื่องจาก trityl chloride ใช้ในปฏิกิริยาเกิด hydrolysis เสื่อมสภาพไปเป็น trityl alcohol ซึ่งพบ สัญญาณของ หมู่ hydroxyl ที่ 1-3 ppm จากข้อมูล NMR spectrum ดังแสดง



รูปที่ 3.9 แสดง ^1H NMR Spectrum ของ trityl chloride ที่ใช้ในการทดลอง 3.8.1

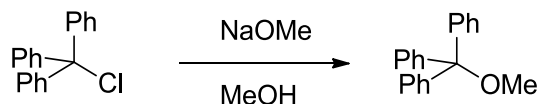
3.8.2 substrate 1-thiophenyl β -D-glucose โดยมี CH_2Cl_2 เป็นตัวทำละลาย และ pyridine และ NaH เป็น promoter ที่อุณหภูมิห้องภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน ดังแสดง



รูปที่ 3.10 แผนภาพการทดลองเพื่อเพิ่มหมู่ปกป้อง trityl ที่ตำแหน่ง C6 ของ substrate 1-thiophenyl β -D-glucose

จากการทดลองพบว่าปฏิกิริยา protection ด้วยหมู่ trityl ด้วยวิธีการทดลองนี้ให้ผลดีกว่าวิธีก่อนหน้าเนื่องจากตัวทำละลาย CH_2Cl_2 ที่ใช้ในปฏิกิริยา ผ่านการกลั่นก่อนนำมาใช้งาน ทำให้ภายในปฏิกิริยามีความชื้นน้อย นอกจากนี้ trityl chloride ที่ใช้ยังไม่เสื่อมสภาพ จากการทดสอบ

ปฏิกิริยา methanolysis ในตัวทำละลาย MeOH โดยมี NaOMe เป็นเบสให้ผลิตภัณฑ์ที่มีสภาพขั้วสูงกว่าสารตั้งต้นยืนยันว่าสารตั้งต้นยังคงเป็น trityl chloride



รูปที่ 3.11 ปฏิกิริยาการทดสอบ trityl chloride

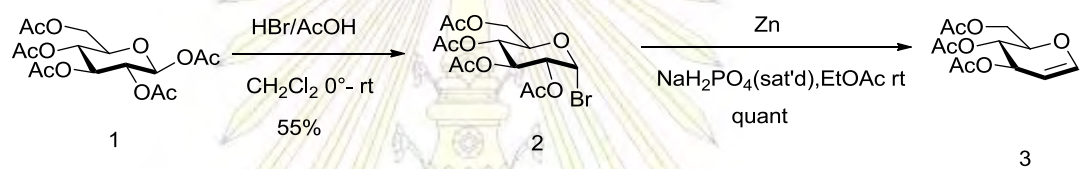
เมื่อสารละลายมีลักษณะขุ่นเหนียว หยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลาย NaHCO_3 แล้ว สกัดตัวทำละลายด้วยน้ำปริมาณมากจะช่วยให้ผลิตภัณฑ์ที่มีความบริสุทธิ์มากขึ้นเนื่องจากสารตั้งต้นที่สามารถละลายน้ำได้จะถูกล้างออกไป ให้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีขาว แต่ยังมี trityl chloride ทำให้บริสุทธิ์ขึ้นโดยเทคนิค column chromatography สามารถกำจัด trityl chloride ออกได้ทำให้ผลิตภัณฑ์บริสุทธิ์มากขึ้น เนื่องจากไม่พบจุดที่ $R_f = 0.85$ และเป็นของแข็งสีขาวปริมาณผลิตภัณฑ์ 89% ซึ่งสามารถยืนยันโครงสร้างของผลิตภัณฑ์

บทที่ 4

สรุปผลการทดลอง

โครงการนี้มีวัตถุประสงค์ในการสังเคราะห์สารประกอบ glycosyl *N*-methyl acetoxyacetate เพื่อเป็น glycosyl donor ในปฏิกิริยาไกลโคซิเลชันเพื่อสังเคราะห์ C-glycoside ที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับ SGLT2 inhibitor โดยเน้นการสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยาการเปิดวงของ epoxy glucal ด้วย *N*-methyl acetoxyacetamide และนอกจากนั้นยังสังเคราะห์ 1-thiophenyl 6-trityloxy- β -D-glucose เพื่อใช้ในการศึกษาสารสังเคราะห์ O-glycoside

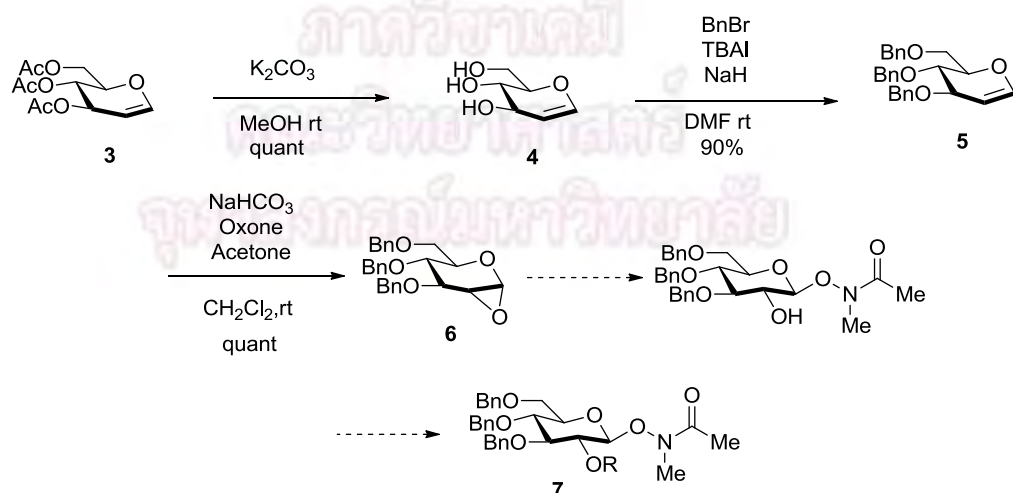
1. สามารถสังเคราะห์ glucal ตามวิธีการดังนี้



รูปที่ 4.1 การสังเคราะห์ tri-O-acetyl D-glucal จาก β -D-glucose pentaacetate

แผนการสังเคราะห์เกิดผ่านสองปฏิกิริยา คือ substitution ด้วย bromide จาก HBr ให้ผลิตภัณฑ์ glycosyl bromide ซึ่งจะเกิดปฏิกิริยา reductive elimination กับ Zn ต่อไปให้ผลิตภัณฑ์เป็น glucal โดยมีปริมาณผลิตภัณฑ์ 55% และ quantitative ตามลำดับ

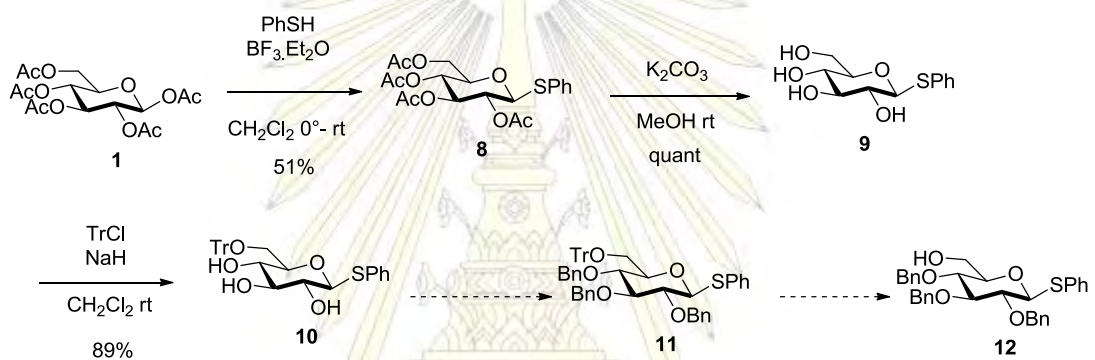
2. สามารถสังเคราะห์ epoxidized glucal ตามวิธีการต่อไปนี้



รูปที่ 4.1 การสังเคราะห์ epoxidized glucal จาก tri-O-acetyl D glucal

แผนการสังเคราะห์เกิดผ่านสามปฏิกิริยา คือ ปฏิกิริยา deprotection ด้วย K_2CO_3 เพื่อถอดหมู่ปกป้อง acetyl ให้ผลิตภัณฑ์ deprotected glucal ซึ่งจะได้รับ การเพิ่มหมู่ปกป้อง Benzyl ในปฏิกิริยา benzylation ก่อนจะเกิดปฏิกิริยา epoxidation กับ DMDO แล้วให้ผลิตภัณฑ์ epoxy glucal ในที่สุด โดยมีปริมาณผลิตภัณฑ์สูง ซึ่งผลิตภัณฑ์ที่ได้จะใช้ปฏิกิริยาการเปิดวงด้วย *N*-methyl acetohydroxamic acid และ ปกป้อง หมู่ hydroxyl ที่ตำแหน่ง C2 ให้ผลิตภัณฑ์สุดท้าย glycosyl *N*-methyl acetohydroxamate

1. สามารถสังเคราะห์ 1-thiophenyl, 6-trityloxy- β -D glucose ตามวิธีต่อไปนี้

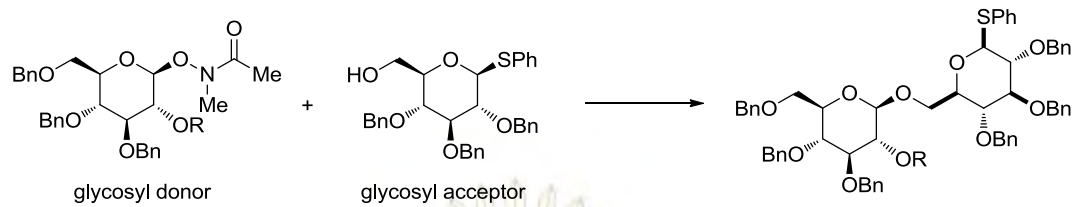


รูปที่ 4.3 การสังเคราะห์ 1-thiophenyl, 6-trityloxy- β -D glucose จาก β -D-glucose pentaacetate

แผนการสังเคราะห์เกิดผ่านปฏิกิริยา substitution ด้วยหมู่ thiophenyl จากนั้นหมู่ acetyl จะถูกกำจัดออกทำให้เกิด hydroxyl group 4 หมู่ โดยหมู่ที่ตำแหน่ง C6 จะสามารถใช้ trityl group เป็นหมู่ปกป้องได้ เนื่องจากเป็น primary alcohol มี steric น้อยกว่า โดยมีปริมาณผลิตภัณฑ์ของในปฏิกิริยา substitution 51% ในปฏิกิริยา deprotection เป็น quantitative และในปฏิกิริยาการเติมหมู่ trityl 89% ซึ่งผลิตภัณฑ์ที่ได้จะทำปฏิกิริยา benzylation เพื่อปกป้องหมู่ hydroxyl ที่เหลือ

สิ่งที่คาดว่าจะทำต่อไปคือศึกษาปฏิกิริยาการเปิดวงของ epoxy glucal กับ *N*-methyl acetohydroxamic acid เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์สุดท้าย คือ glycosyl *N*-methyl

acetohydroxamate เพื่อสังเคราะห์ C-glycoside และสังเคราะห์ glycosyl acceptor เพื่อศึกษาปฏิกิริยาไกลโคซิเลชัน



รูปที่ 4. แผนการศึกษาปฏิกิริยาไกลโคซิเลชัน glycosyl donor และ glycosyl acceptor



เอกสารอ้างอิง

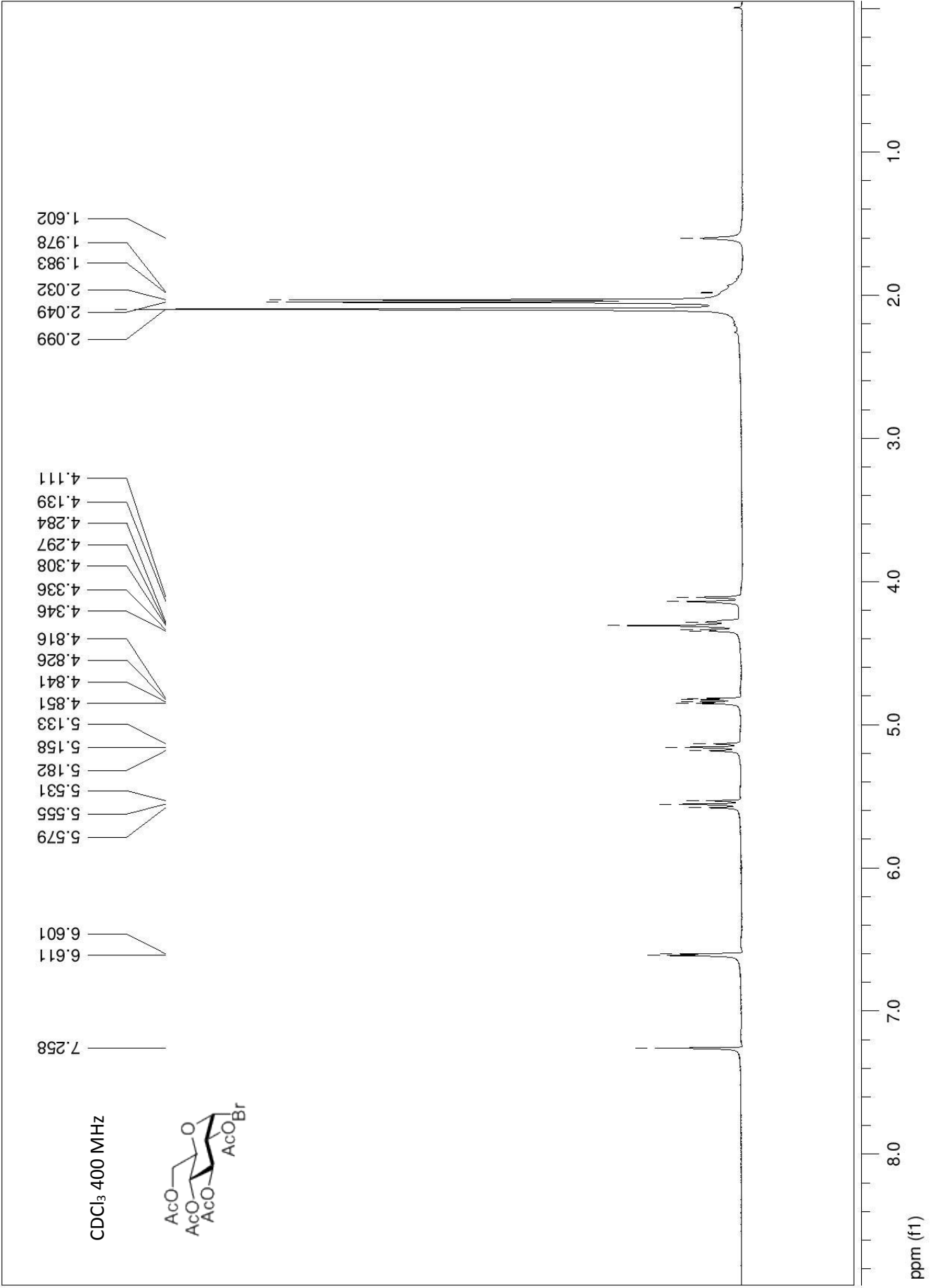
1. Deshpande, P.P.;singh,J.; Pullockman, A.; Kissick, T.;Ellworth, B.A.; Gougoutas, J.Z.;Dimarco, J.; Fakes, M.; Reyes, M;Lai, C.; Lobinger, H.; Denzel, T.; Ermann, P.; Crispino, G.; Randazzo, M.;Gao, Z.;Randazzo, R.; Lindrud, M.; Rosso, V.;Buono, F.; Doubleday, W.W.; Leung,S.; Richberg,P.; Hughes, D.; Washburn, W.N.; Meng, W.; Volk, K.J.;Mueller,R.H.; *organic Process Research & Development*. **2012**,16,577-585
2. Gong, H.; Siinisi, R.; Gagne, M.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**,130,12177-12183
3. Peyron, C.; Navarre, J.M.; Dubreuil, D.; Vierling, P.; Benhida,R. *Tetrahedron Lett.* **2008**,49,6171-6174
4. Zeng, J., Vedachalam, S.; Xiang, S.; Lui, X.W. *Org Lett.* **2011**,13,42-45
5. Phipps, R.J.; McMurray, L.; Ritter, S.; Duong, H.A.; Gaunt, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**,134,10773-10776
6. Mitchell, T.A.; Bode, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**,131, 18057-18059
7. Bordell, F.G. *Acc. Chem. Res.* **1988**,21,456-463
8. Boulineau, F.P.; Wei. *Org Lett*, **2002**,4,2281-2283
9. Boulineau, F.P.; Wei. *Org. Lett.* **2004**,6,119-121
10. Cheng, G.; RenHua, F.; Hernandez-torres, J.M.; Boulineau, F.P.; Wei. *Org. Lett.*, **2007**,9, 4849-4852
11. Alberch, L.; Cheng, G.; Kee Seo, S.; Xuehua, L.; Boulineau, F.P.; Wei, A. *J. org. Chem*, **2011**,76,2532-2547
12. Padungros, P.; Alberch, L.; Wei, A.. *Org. Lett.*, **2012**,14,3380-3383
13. Zhao, J.; Wei, S.; Ma, X.; Shao, H. *Green Chem.*, **2009**,11, 1124-1127
14. Zhao, J.; Wei, S.; Ma, X.; Shao, H. *Carbohydrate Research.*, **2010**,345, 168-171

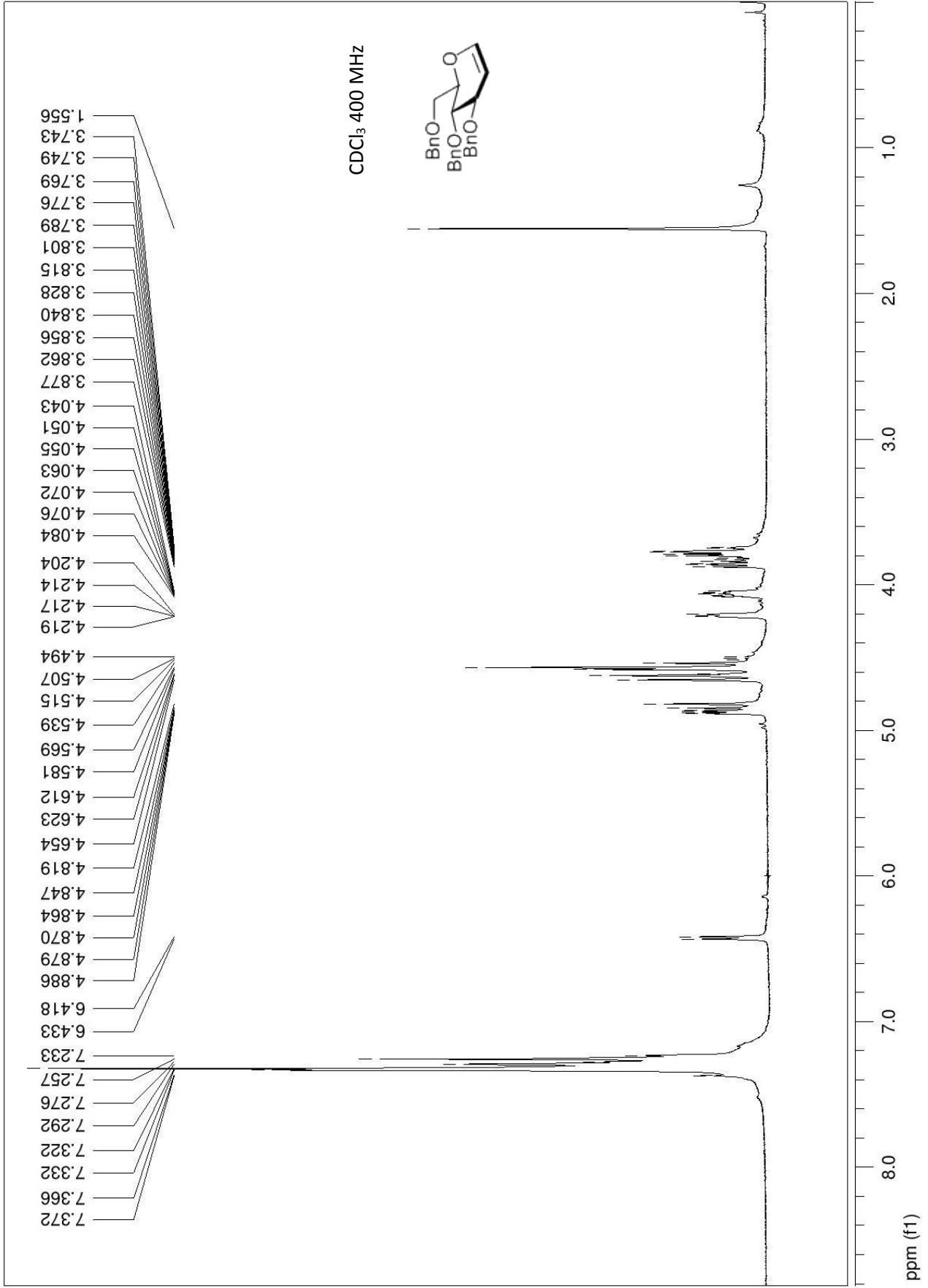


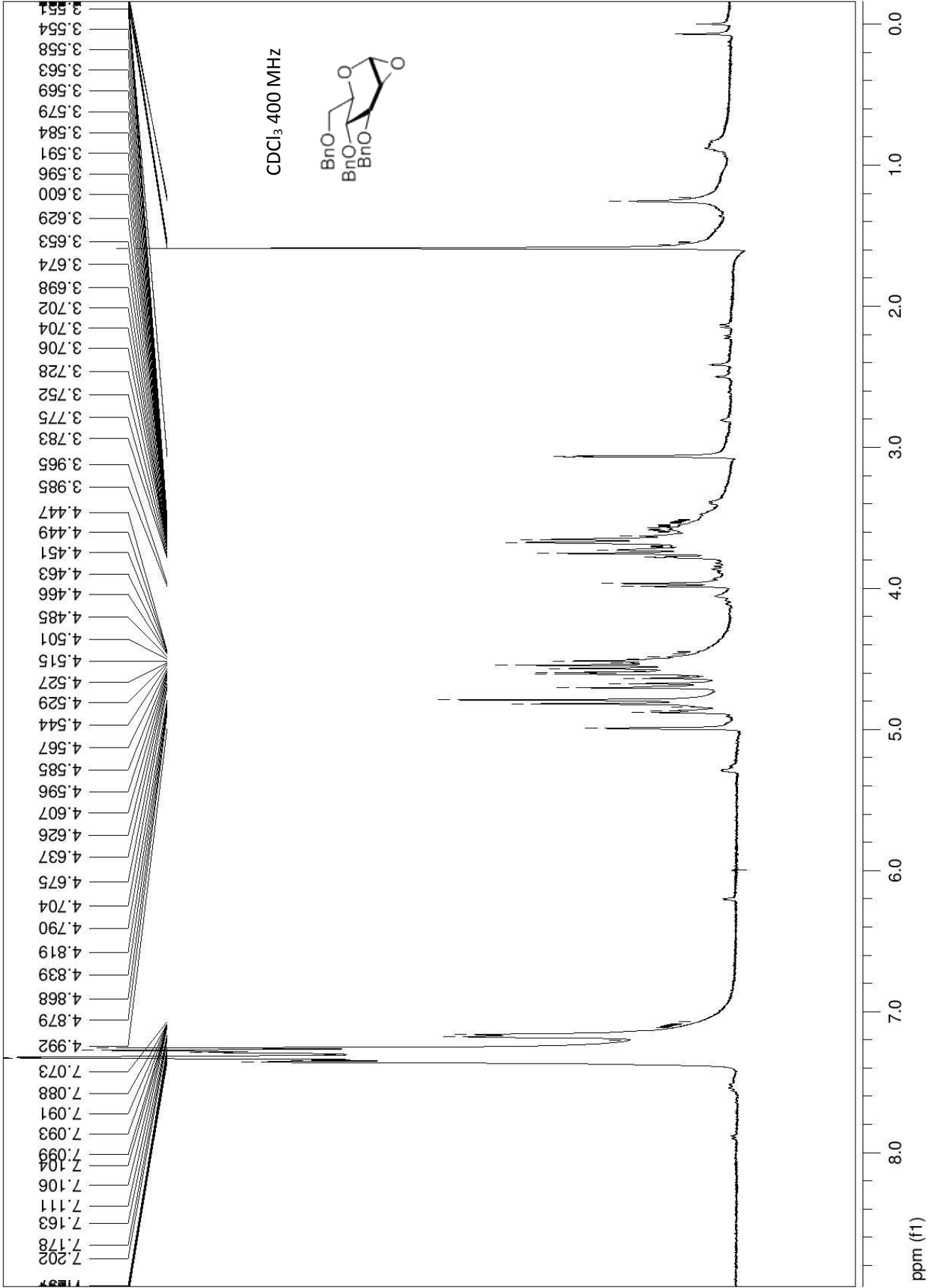
ภาคผนวกข้อมูลทางสเปกโทรสโกปี

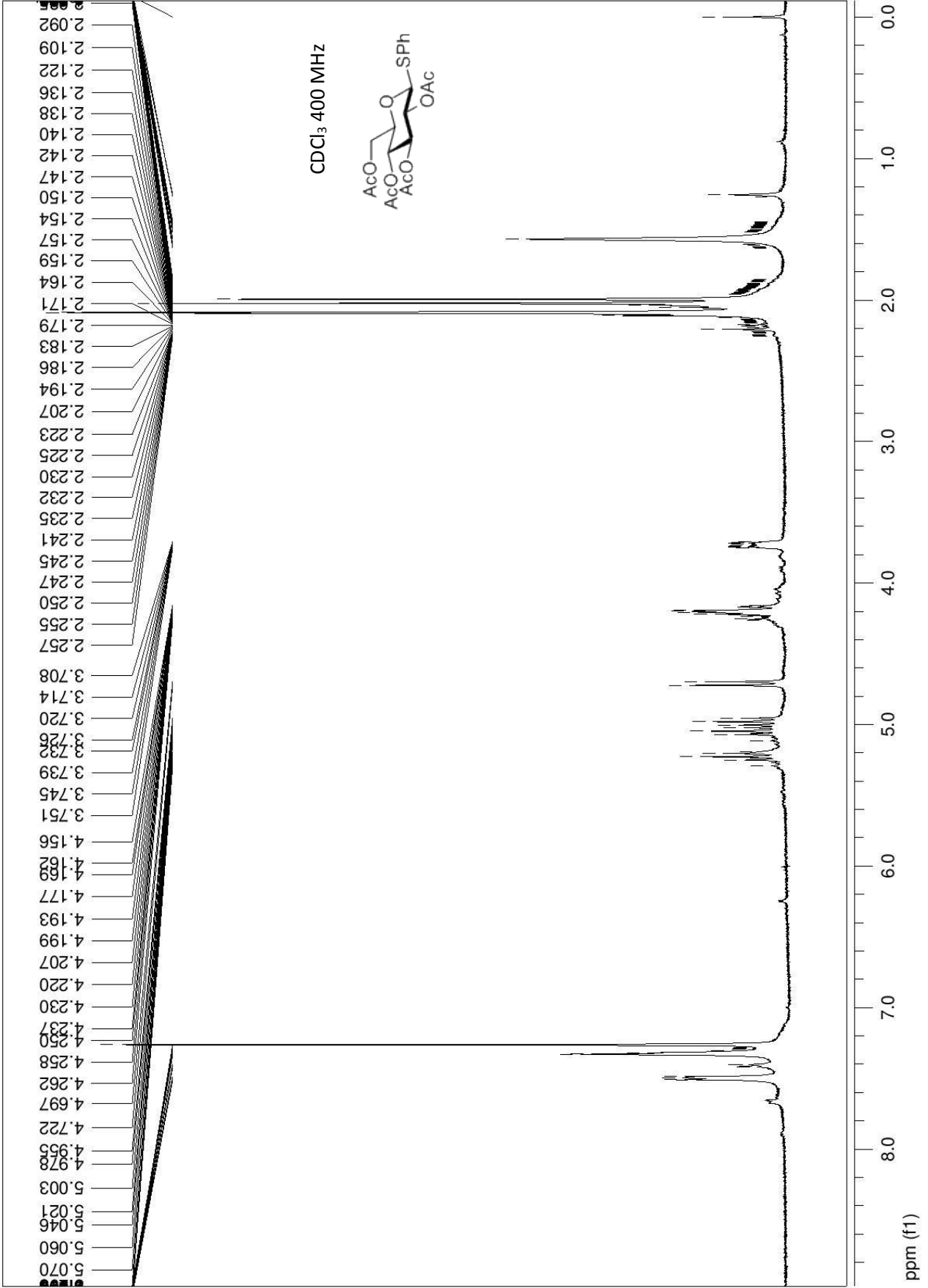
^1H NMR spectrum

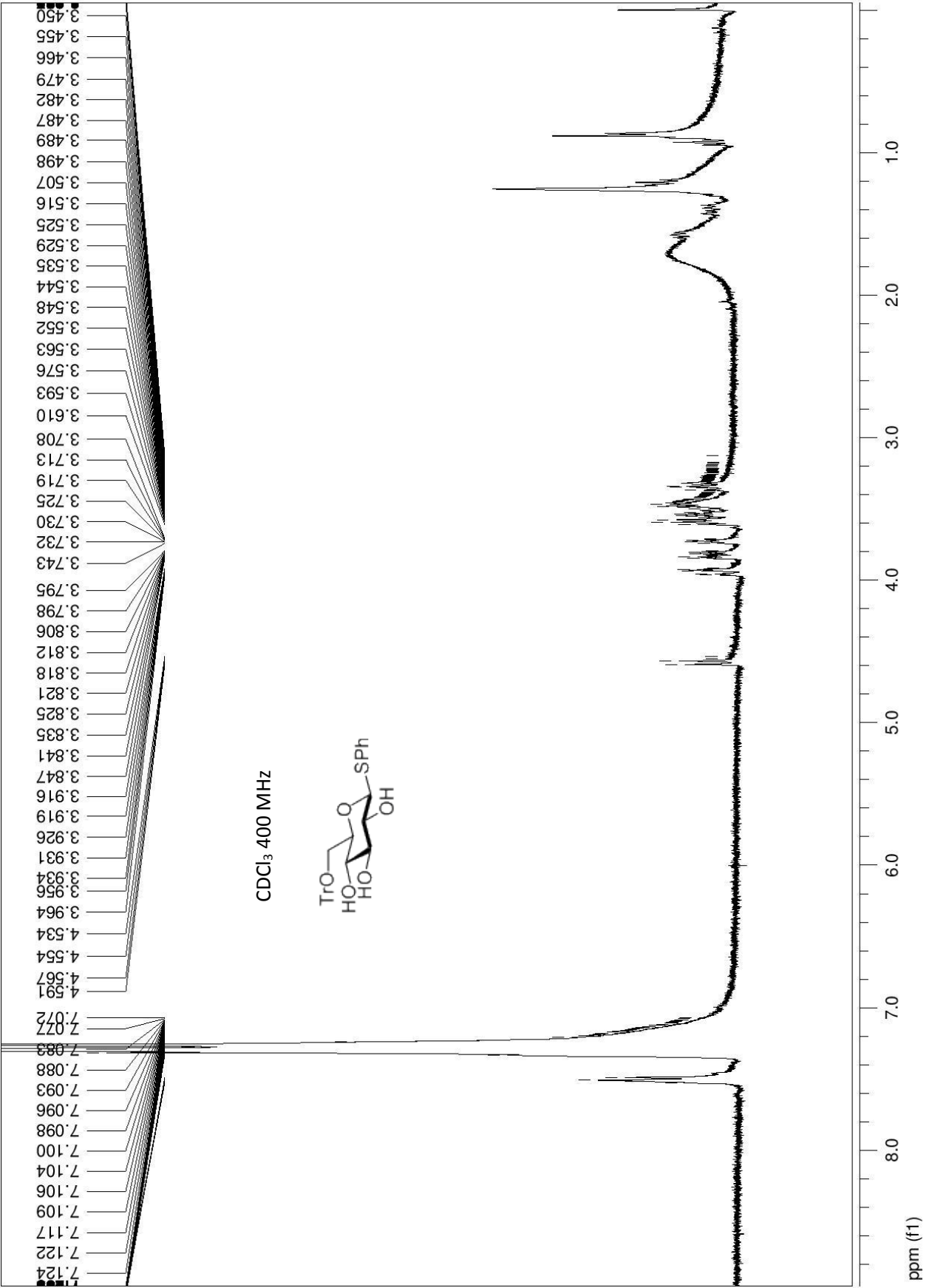
ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย











ประวัติผู้เขียน

นายไพศาล ศรีทอง เกิดเมื่อวันที่ 13 มิถุนายน พุทธศักราช 2534 ที่กรุงเทพมหานคร
สำเร็จการศึกษาระดับมัธยมศึกษาตอนปลายสายสามัญ แผนการเรียนวิทยาศาสตร์-คณิตศาสตร์
จากโรงเรียนสารวิทยา เข้าศึกษาต่อที่ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เมื่อปีการศึกษา 2553 ปัจจุบันอาศัยอยู่ที่บ้านเลขที่ 9/258 หมู่ 10 ตำบลคูคต อำเภอลำลูกกา
จังหวัดปทุมธานี 12130



ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย