



โครงการ
การเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์

ชื่อโครงการ	การสังเคราะห์ไกลโคซิลไดไทโอคาร์บาเมตเพื่อเป็นมอนอเมอร์ของปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน Synthesis of glycosyl dithiocarbamates as monomers for glycosylation
ชื่อนิสิต	นางสาวโชติกา แก้วโชติรุ่ง
ภาควิชา	เคมี
ปีการศึกษา	2560

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การสังเคราะห์ไกลโคซิลไดไทโอคาร์บาเมตเพื่อเป็นมอนอเมอร์ของปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน

Synthesis of glycosyl dithiocarbamates as monomers for glycosylation

โดย

นางสาวโชติกา แก้วโชติรุ่ง

รายงานนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์

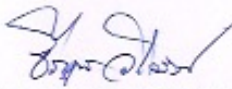
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

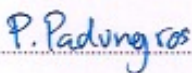
ปีการศึกษา 2560

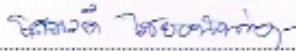
โครงการ การสังเคราะห์ไกลโคซิลโดโทโอคาร์บาเมตเพื่อเป็นแอนติเจนของปฏิริยาไกลโคซิลเลชัน
โดย นางสาวโชติกา แก้วโชติรุ่ง

ได้รับอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาเคมี
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบโครงการ


..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ ดร.ชिरพong วิไลวัลย์)


..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภาณุวัฒน์ ผดุงรส)


..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. โสมวดี ไชยอนันต์สุจริต)

รายงานฉบับนี้ได้รับความเห็นชอบและอนุมัติโดยหัวหน้าภาควิชาเคมี

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

วันที่ เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2561

คุณภาพของการเขียนรายงานเล่มนี้อยู่ในระดับ ดีมาก ดี พอใช้

Project Title Synthesis of glycosyl dithiocarbamates as monomers for glycosylation
Student Name Miss Chotika Kaewchotrung Student ID 5733081323
Advisor Name Assistant Professor Panuwat Padungros, Ph.D.
Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Academic Year 2017

Abstract

Glycosylation is an important reaction in biodegradable polymers synthesis which attracts attention from several research groups. Biodegradable polymers synthesis is based on a reaction between glycosyl donor (electrophile) and glycosyl acceptor (nucleophile) and a newly generated bond is called glycosidic linkage. Our research group has been interested in the synthetic development of glycosyl dithiocarbamate (glycosyl DTC) as a versatile glycosyl donor for chemical glycosylation. There were numerous reports on the synthesis of glycosyl DTC using different precursors and synthetic routes but there is still room for improvement, especially the installation of dithiocarbamate group step. In this study, the synthesis of 2-*O*-benzoyl-3,5-di-*O*-benzyl-D-xylofuranosyl 1-diethyldithiocarbamate from D-xylose precursor was reported. The chemical transformations were carried out in 6 steps with overall moderate yield. The key step was installation of dithiocarbamate group on lactol intermediate by dehydrative substitution. The dehydrating agent used in this reaction was 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride (DMC). Finally, the obtained glycosyl DTC will be used as glycosyl donor for synthesis of biodegradable polymer in the future.

Keywords: glycosylation, biodegradable polymers, monomer

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความเมตตาให้ความอนุเคราะห์อย่างยิ่งของผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ภาณุวัฒน์ ผดุงรส อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการที่เอื้อเพื่อสถานที่และสารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย อาจารย์ได้ให้ความรู้ คำอธิบายด้วยความเข้าใจ เสียสละเวลาในการให้ความช่วยเหลือตลอดการทำงานวิจัย คอยให้ คำแนะนำ ตรวจสอบ และแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ ด้วยความใส่ใจตลอดจนช่วยแก้ไขรายงานฉบับนี้จนเสร็จ สมบูรณ์ ผู้วิจัย จึงขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูง

ขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ ดร.ธีรยุทธ วิไลวัลย์ และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. โสภวดี ไชยอนันต์ สุจริต ที่สละเวลาให้เกียรติมาเป็นกรรมการสอบงานวิจัยในครั้งนี้

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ทุกท่านที่ได้กรุณาถ่ายทอดความรู้ ประสบการณ์และเทคนิคปฏิบัติการอัน เป็นพื้นฐานสำคัญในการทำงานวิจัย ขอขอบคุณภาควิชาเคมีที่สนับสนุนเครื่องมือและดำเนินงานด้านทุน สนับสนุนสำหรับงานวิจัยรวมถึงบุคลากรที่อำนวยความสะดวกทุกท่าน

ขอขอบคุณนางสาวปาริชาติ สวัสดิ์ธีรกุล นางสาวดาวัลย์ พันธุ์รัมย์ นางสาวปราณปรียา พลภักดี นายปณชัย วงศรีศุภกุล และนายศุภณัฐ บุญทัศนาศ นิสิตระดับปริญญาโทในกลุ่มวิจัยของผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภาณุวัฒน์ ผดุงรส ที่ให้คำปรึกษาและคำแนะนำขณะการทำงานและช่วยเหลือในการใช้เครื่องมือวิเคราะห์ ข้อมูลด้วยเทคนิค NMR spectrometry อีกทั้งเจ้าหน้าที่ที่มีส่วนช่วยในการใช้เครื่องมือต่างๆ ทุกท่าน อาจารย์ นิสิตท่านอื่นที่ได้เคยให้ความช่วยเหลือในงานวิจัยนี้

ขอขอบคุณครอบครัว เพื่อน พี่ น้อง ที่คอยให้กำลังใจจนทำให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงด้วยดี

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	ค
Abstract	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญรูปภาพ	ช
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ฎ
บทที่ 1.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์และขอบเขตของการวิจัย	3
1.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	4
บทที่ 2.....	7
2.1 วิธีการทดลองทั่วไป.....	7
2.1.1 เครื่องมือและอุปกรณ์.....	7
2.1.2 สารเคมี.....	7
2.2 วิธีการสังเคราะห์.....	8
2.2.1 การสังเคราะห์ 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (2)	9
2.2.2 การสังเคราะห์ 3,5-di-O-benzyl-1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (3).....	10
2.2.3 การสังเคราะห์ 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (2) จาก D-xylose (1) ในปริมาณ มาก (Scale up)	11
2.2.4 การสังเคราะห์ 3,5-di-O-benzyl-1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (3).....	11
2.2.5 การสังเคราะห์ 3,5-di-O-benzyl-1,2-O-Isopropylidene- α -D-xylofuranose (3).....	12
2.2.6 การสังเคราะห์ methyl 3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose.....	12
2.2.7 การสังเคราะห์ methyl 3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose.....	14
2.2.8 การสังเคราะห์ methyl 3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose.....	14
2.2.10 การสังเคราะห์ 2-benzoyl-3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose.....	16
2.2.11 การสังเคราะห์ 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl-D-xylofuranose	17

2.2.12 การสังเคราะห์ 1-diethyl dithio-2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl-D-xylofuranose	18
บทที่ 3.....	19
3.1 การสังเคราะห์ 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl-D-xylofuranosyl diethyldithiocarbamate	
จากสารตั้งต้น D-xylose โดยผ่านปฏิกิริยาทั้งหมด 6 ขั้นตอน ดังรูป 3.1	19
3.1.1 การสังเคราะห์ 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (2) จาก D-xylose (1).....	20
3.1.2 การทำปฏิกิริยา benzylation ของ 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (2).....	23
3.1.3 การสังเคราะห์ 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (2) จาก D-xylose (1) ในปริมาณ	
มาก (Scale up)	25
3.1.4 การทำปฏิกิริยา benzylation ของ 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (2).....	25
3.1.5 การทำปฏิกิริยา benzylation ของ 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (2).....	27
3.1.6 การทำปฏิกิริยา Methanolysis ของ 3,5-di-O-benzyl-1,2-O-Isopropylidene-D-	
xylofuranose (3).....	28
3.1.7 การทำปฏิกิริยา Methanolysis ของ 3,5-di-O-benzyl-1,2-O-isopropylidene-D-	
xylofuranose (3).....	31
3.1.8 การทำปฏิกิริยา Methanolysis ของ 3,5-di-O-benzyl-1,2-O-isopropylidene-D-	
xylofuranose (3).....	31
3.1.9 การทำปฏิกิริยาปกป้องของ methyl 3,5-di-O-benzyl- β -D-xylofuranose (9).....	32
3.1.10 การทำปฏิกิริยาปกป้องของ methyl 3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose (4).....	34
3.1.11 การทำปฏิกิริยา hydrolysis ของ methyl 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl- α -D-	
xylofuranose (5).....	36
3.1.12 การสังเคราะห์ 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzoyl-D-xylofuranosyl 1-	
diethyldithiocarbamate	38
บทที่ 4.....	41
เอกสารอ้างอิง.....	43
ภาคผนวก.....	45
ประวัติผู้วิจัย.....	57

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1.1 แผนภาพปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน (glycosylation)	1
รูปที่ 1.2 กลไกการเกิดปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน ^๑	2
รูปที่ 1.3 ตัวอย่างชนิดของ glycosyl donor ^๑	2
รูปที่ 1.4 แผนภาพการสังเคราะห์ glycosyl DTC จาก glycal	3
รูปที่ 1.5 แผนผังการสังเคราะห์ β -1,6-linked tetrasaccharide จาก glycal	3
รูปที่ 1.6 แผนภาพการสังเคราะห์ glycosyl DTC	3
รูปที่ 1.7 การสังเคราะห์ 2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose	4
รูปที่ 1.8 การสังเคราะห์ 3,5-O-dibenzyl-methyl-l-arabinofuranoside	4
รูปที่ 1.9 การสังเคราะห์ methyl 2-O-Benzoyl-3,5-di-O-benzyl- α -D-arabinofuranose	4
รูปที่ 1.10 การสังเคราะห์ 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose	5
รูปที่ 1.11 การสังเคราะห์ N,N-dimethyl- β -D-xylopyranosyl dithiocarbamate	5
รูปที่ 1.12 แผนผังการสังเคราะห์ 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl-D-xylofuranosyl 1-diethyldithiocarbamate จาก D-xylose	6
รูปที่ 2.1 แผนการสังเคราะห์ 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl-D-xylofuranosyl 1-diethyldithiocarbamate	8
รูปที่ 2.2 แผนภาพการสังเคราะห์สาร (2) จาก (1)	9
รูปที่ 2.3 โครงสร้างผลิตภัณฑ์ของการทดลองที่ 2.1	9
รูปที่ 2.4 โครงสร้างผลิตภัณฑ์ของการทดลองที่ 2.1	10
รูปที่ 2.5 แผนภาพการสังเคราะห์สาร (3) จาก (2)	10
รูปที่ 2.6 โครงสร้างผลิตภัณฑ์ของการทดลองที่ 2.2	10
รูปที่ 2.7 แผนภาพการสังเคราะห์สาร (3) จาก (2)	11
รูปที่ 2.8 แผนภาพการสังเคราะห์สาร (4) จาก (3)	12
รูปที่ 2.9 โครงสร้างผลิตภัณฑ์ของการทดลองที่ 2.6	13
รูปที่ 2.10 โครงสร้างผลิตภัณฑ์ของการทดลองที่ 2.6	13
รูปที่ 2.11 แผนภาพการสังเคราะห์สาร (10) จาก (9)	15
รูปที่ 2.12 โครงสร้างผลิตภัณฑ์ของการทดลองที่ 2.9	15
รูปที่ 2.13 แผนภาพการสังเคราะห์สาร (5) จาก (4)	16
รูปที่ 2.14 โครงสร้างผลิตภัณฑ์ของการทดลองที่ 2.10	16
รูปที่ 2.15 แผนภาพการสังเคราะห์สาร (6) จาก (5)	17
รูปที่ 2.16 โครงสร้างผลิตภัณฑ์ของการทดลองที่ 2.10	17

รูปที่ 2.17 แผนภาพการสังเคราะห์สาร (7) จาก (6).....	18
รูปที่ 2.18 โครงสร้างผลิตภัณฑ์ของการทดลองที่ 2.12.....	18
รูปที่ 3.1 แผนการสังเคราะห์ 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl-D-xylofuranosyl 1-diethyldithiocarbamate.....	19
รูปที่ 3.2 แผนภาพการสังเคราะห์สาร 2.....	20
รูปที่ 3.3 กลไกการเกิดปฏิกิริยาการสังเคราะห์สารชั้นกลาง 2.....	20
รูปที่ 3.4 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 2.....	21
รูปที่ 3.5 ¹ H NMR spectrum (400 MHz, D ₂ O) ของสาร 2.....	21
รูปที่ 3.6 ¹ H NMR spectrum (400 MHz, CDCl ₃) ของสาร 8.....	22
รูปที่ 3.7 แผนภาพปฏิกิริยา protection ของสาร 2.....	23
รูปที่ 3.8 กลไกการเกิดปฏิกิริยา protection ของสาร 2.....	23
รูปที่ 3.9 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยา protection ของสาร 2.....	24
รูปที่ 3.10 ¹ H NMR spectrum (400 MHz, CDCl ₃) ของสาร 3.....	24
รูปที่ 3.11 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 2.....	25
รูปที่ 3.12 แผนภาพการทำปฏิกิริยา benzylation ของสาร 2.....	25
รูป 3.13 กลไกการเกิดปฏิกิริยา benzylation ของสาร 2.....	26
รูปที่ 3.14 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 2.....	26
รูปที่ 3.15 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 2.....	27
รูปที่ 3.16 แผนภาพการทำปฏิกิริยา Methanolysis ของสาร 3.....	28
รูปที่ 3.17 กลไกการทำปฏิกิริยา Methanolysis ของสาร 3.....	28
รูปที่ 3.18 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 4.....	29
รูปที่ 3.19 ¹ H NMR spectrum (400 MHz, CDCl ₃) ของสาร 4.....	29
รูปที่ 3.20 ¹ H NMR spectrum (400 MHz, CDCl ₃) ของสาร 9.....	30
รูปที่ 3.21 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 4.....	31
รูปที่ 3.22 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 4.....	32
รูปที่ 3.23 แผนภาพการทำปฏิกิริยา protection ของสาร 9.....	32
รูปที่ 3.24 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 10.....	33
รูปที่ 3.25 ¹ H NMR spectrum (400 MHz, CDCl ₃) ของสาร 10.....	33
รูปที่ 3.26 แผนภาพการทำปฏิกิริยา protection ของสาร 4.....	34
รูปที่ 3.27 กลไกการทำปฏิกิริยา protection ของสาร 4.....	34
รูปที่ 3.28 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 5.....	35
รูปที่ 3.29 ¹ H NMR spectrum (400 MHz, CDCl ₃) ของสาร 5.....	35
รูปที่ 3.30 แผนภาพการทำปฏิกิริยา deprotection ของสาร 5.....	36
รูปที่ 3.31 กลไกการทำปฏิกิริยา deprotection ของสาร 5.....	36

รูปที่ 3.32 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 6	37
รูปที่ 3.33 ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 6	37
รูปที่ 3.34 แผนภาพการสังเคราะห์ glycosyl DTC	38
รูปที่ 3.35 กลไกการสังเคราะห์ glycosyl DTC 7	38
รูปที่ 3.36 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 7	39
รูปที่ 3.37 ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 7	39
รูปที่ 3.38 COSY spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 7	40
รูปที่ 3.39 ^{13}C NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 7	40
รูปที่ 4.1 แผนภาพสรุปการสังเคราะห์ 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzoyl-D-xylofuranosyl 1-diethylthiocarbamate	42



คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

δ	chemical shift
eq	equivalent
h	hour
g	gram
mg	miligram
ml	mililiter
mmol	milimole
NMR	nuclear magnetic resonance
ppm	parts per million
R_f	retention factor
rt	room temperature
TLC	Thin Layer Chromatography
UV	ultraviolet

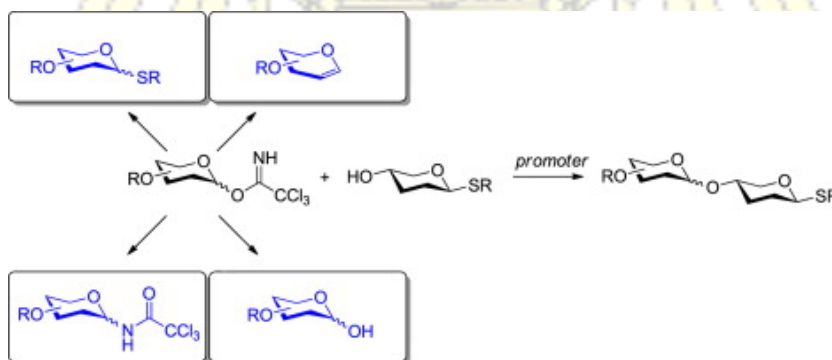


บทที่ 1 บทนำ

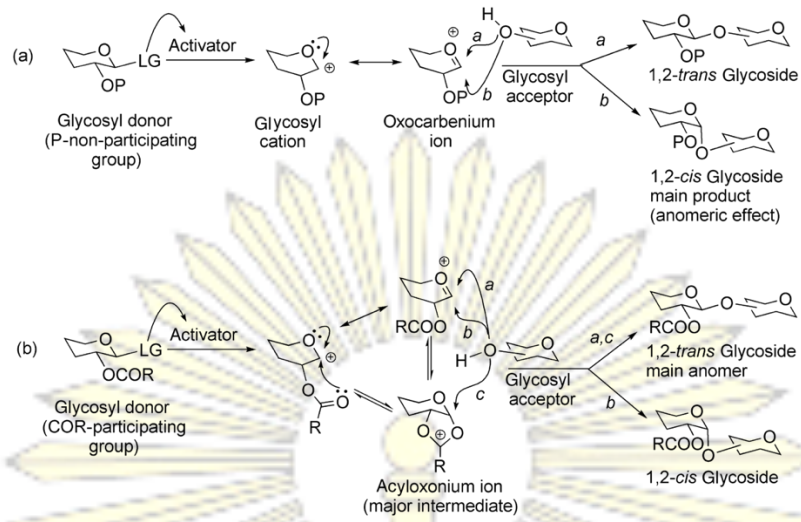
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

พอลิเมอร์เป็นวัสดุที่มีประโยชน์และมีความสำคัญในชีวิตประจำวัน พอลิเมอร์ในปัจจุบันส่วนใหญ่เป็นพอลิเมอร์ที่เกิดจากการสังเคราะห์วัตถุดิบจากผลิตภัณฑ์ปิโตรเลียมซึ่งเป็นทรัพยากรที่ใช้แล้วหมดไป (non-renewable resources)¹ ผลิตภัณฑ์ปิโตรเลียมเหล่านั้นได้แก่ น้ำมัน, ถ่านหิน, น้ำมันเตา, แก๊สธรรมชาติ เป็นต้น จากเหตุผลข้างต้นจึงเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดการศึกษาค้นคว้าเพื่อจะหาวัตถุดิบชนิดใหม่มาทดแทนเพื่อใช้ในอุตสาหกรรมพอลิเมอร์ ซึ่งแหล่งของวัตถุดิบนั้นควรเป็นแหล่งทรัพยากรที่ยั่งยืน คือเป็นทรัพยากรทดแทนที่เกิดขึ้นใหม่ได้ในธรรมชาติ (renewable resources)² เช่น แป้ง, โปรตีนถั่วเหลือง, น้ำมันพืช เป็นต้น และควรเป็นวัตถุดิบที่ย่อยสลายได้โดยการใช้เอนไซม์จากจุลินทรีย์ในการตัดสายโซ่ แล้วได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารโมเลกุลเล็กที่มีตามธรรมชาติเพื่อลดการเกิดมลพิษต่อสิ่งแวดล้อม สามารถลดการเกิดภาวะโลกร้อนโดยการลดการเกิดคาร์บอนไดออกไซด์ ซึ่งเราเรียกพอลิเมอร์ชนิดนี้ว่า พอลิเมอร์ชีวภาพ (biodegradable polymers)³

พอลิเมอร์ชีวภาพเป็นทางเลือกหนึ่งที่นักวิจัยให้ความสนใจที่จะศึกษาและพัฒนาเป็นอย่างมาก โดยเฉพาะพอลิเมอร์ชีวภาพจากสารประกอบคาร์โบไฮเดรต โดยการสังเคราะห์พอลิเมอร์ชีวภาพจะเกิดผ่านปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน (glycosylation)⁴ ดังรูปที่ 1.1^{4-1.2} ซึ่งปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันเกิดจากการทำปฏิกิริยากันของ glycosyl donor และ glycosyl acceptor ในโมเลกุลของมอนอเมอร์ ดังนั้นก่อนการสังเคราะห์พอลิเมอร์จะต้องมีการสังเคราะห์มอนอเมอร์เพื่อให้เป็นสารตั้งต้นก่อน โดยการสังเคราะห์มอนอเมอร์นั้นมีหลากหลายวิธีและหลายขั้นตอน โดยมักเริ่มจากสารตั้งต้นที่มีราคาถูก⁵



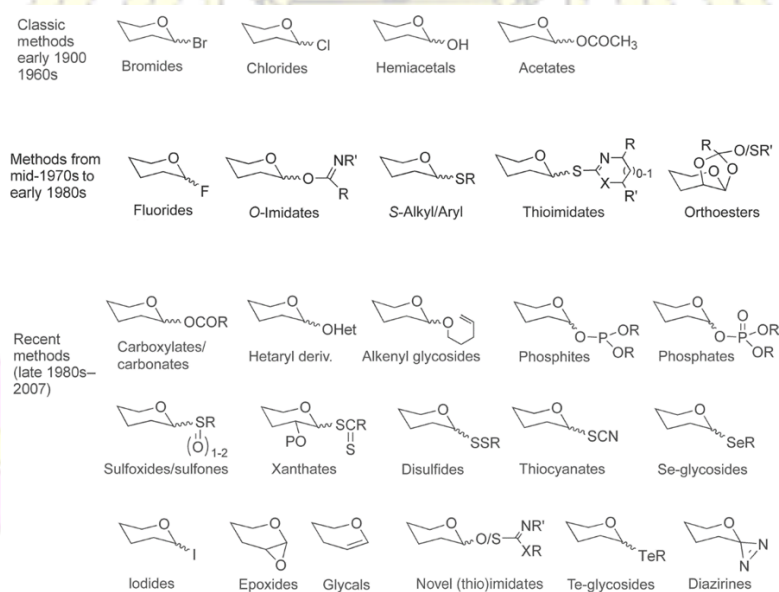
รูปที่ 1.1 แผนภาพปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน (glycosylation)



รูปที่ 1.2 กลไกการเกิดปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน⁶

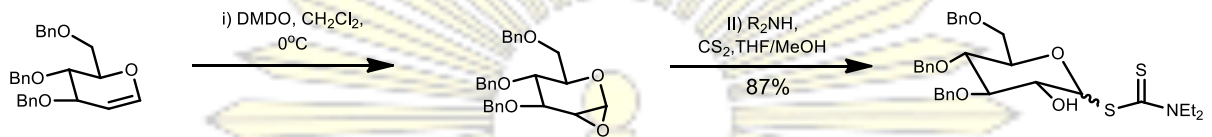
จากรูปที่ 1.2 จะเห็นได้ว่า หมู่แทนที่ในโมเลกุลของ glycosyl donor ก็มีผลกับปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน คือ glycosyl donor ที่ไม่มีหมู่แทนที่ที่เป็นคาร์บอนิลที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 (a) เมื่อ glycosyl donor ทำปฏิกิริยากับ glycosyl acceptor จะได้ผลิตภัณฑ์หลักที่เป็น *cis*-isomer แต่ glycosyl donor ที่มีหมู่แทนที่ที่เป็นคาร์บอนิลที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 (b) เมื่อ glycosyl donor ทำปฏิกิริยากับ glycosyl acceptor จะได้ผลิตภัณฑ์หลักที่เป็น *trans*-isomer

glycosyl donor⁶ มีหลายประเภทที่ใช้ในการสังเคราะห์โอลิโกแซคคาไรด์ผ่านปฏิกิริยา glycosylation โดย glycosyl donor มีการพัฒนา leaving groups ที่ตำแหน่ง anomeric เพื่อให้ glycosyl donor มีความว่องไวเพิ่มมากขึ้น glycosyl donor มีหลายประเภท ดังรูปที่ 1.3

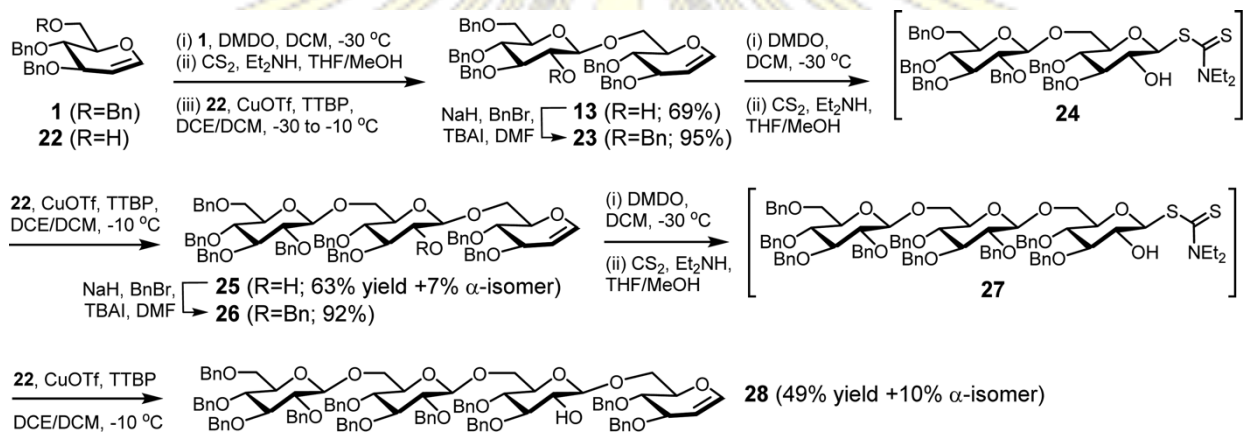


รูปที่ 1.3 ตัวอย่างชนิดของ glycosyl donor⁶

ตัวอย่างของการสังเคราะห์หีมอนอเมอร์และพอลิเมอร์จากสารตั้งต้นที่เป็นสารประกอบคาร์โบไฮเดรต ได้แก่ งานวิจัยในปี ค.ศ. 2014 ของ P. Padungros⁷ และคณะซึ่งทำการสังเคราะห์โอลิโกแซคคาไรด์ (oligosaccharide) จาก glycal ผ่านการเกิดปฏิกิริยาการเปิดวงอิมพอกไซด์ ได้สารประกอบ glycosyl DTC จากนั้นผ่านการกระตุ้นโดยใช้ Cu (I) หรือ Cu (II) triflate เกิดปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชันต่อจนได้เป็นโอลิโกแซคคาไรด์ (oligosaccharide)

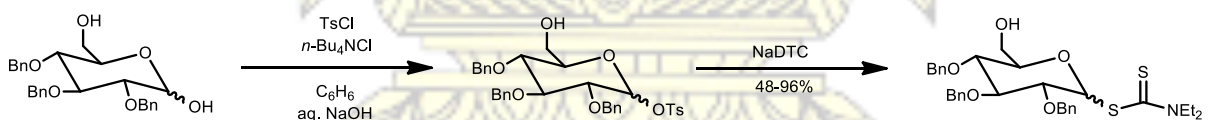


รูปที่ 1.4 แผนภาพการสังเคราะห์ glycosyl DTC จาก glycal



รูปที่ 1.5 แผนผังการสังเคราะห์ β -1,6-linked tetrasaccharide จาก glycal

งานวิจัยของ Fugedi⁸ และคณะ ได้ทำการสังเคราะห์ได้สารประกอบ glycosyl DTC โดยใช้ tin(IV) หรือ iron(III) chloride เป็นตัวกระตุ้น



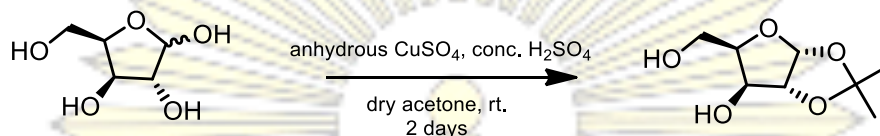
รูปที่ 1.6 แผนภาพการสังเคราะห์ glycosyl DTC

1.2 วัตถุประสงค์และขอบเขตของการวิจัย

1. สังเคราะห์สารชั้นกลางที่จำเป็นจากสารตั้งต้น D-xylose
2. สังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamates จากสารชั้นกลางที่เตรียมได้

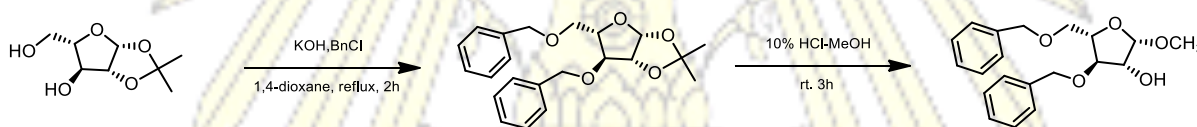
1.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ปี ค.ศ. 2009 ของ Hardacre⁹ และคณะ ได้ทำการสังเคราะห์ 1,2-*O*-isopropylidene- α -D-xylofuranose จากสารตั้งต้น D-xylose โดยการละลายสารตั้งต้นด้วย acetone ตามด้วยการเติม copper sulfate และ sulfuric acid ทำการตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 12 ชั่วโมง และเติม hydrochloric acid และทำการตั้งปฏิกิริยาข้ามคืนจนปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์และได้ผลิตภัณฑ์ดังรูป 1.7



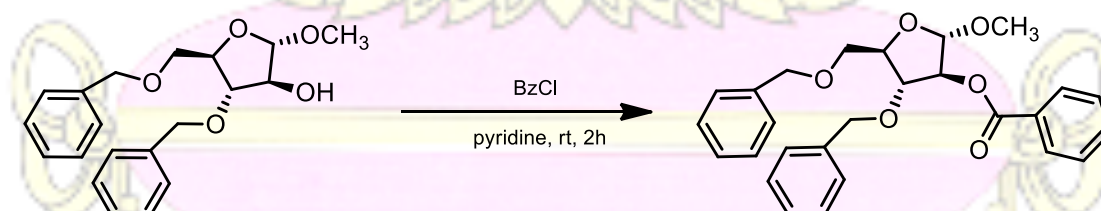
รูปที่ 1.7 การสังเคราะห์ 2-*O*-isopropylidene- α -D-xylofuranose

ปี ค.ศ. 2002 ของ Shi¹⁰ และคณะ ได้ทำการสังเคราะห์ 1,2-isopropylidene-3,5-*O*-dibenzyl- β -L-arabinofuranose จาก 1,2-isopropylidene- β -L-arabinofuranose โดยเริ่มจากการเติม anhydrous 1,4-dioxane เติม benzyl chloride และเติม potassium hydroxide และตั้ง reflux เป็นเวลา 2 ชั่วโมง ได้ผลิตภัณฑ์ดังรูป 1.8⁹ จากนั้นเติม 10% HCl-MeOH ทำการตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 3 ชั่วโมง ได้ผลิตภัณฑ์เป็น isopropylidene-3,5-*O*-dibenzyl- β -L-arabinofuranose



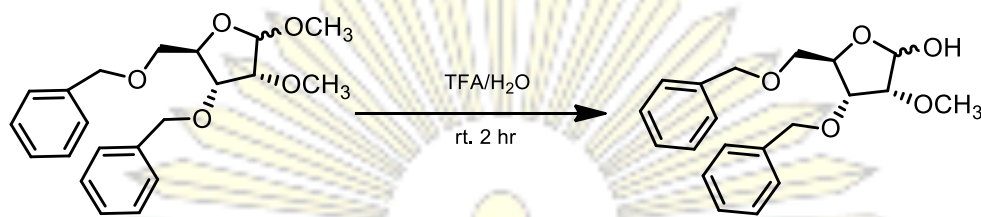
รูปที่ 1.8 การสังเคราะห์ 3,5-*O*-dibenzyl-methyl-L-arabinofuranoside

ปี ค.ศ. 2002 ของ Yin¹¹ และคณะ ทำการสังเคราะห์ methyl 2-*O*-benzoyl-3,5-di-*O*-benzyl- α -D-arabinofuranose จาก methyl-3,5-di-*O*-benzyl- α -D-arabinofuranose โดยการเติม dry pyridine และ benzoyl chloride ทำการตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ได้ผลิตภัณฑ์ดังรูป 1.9



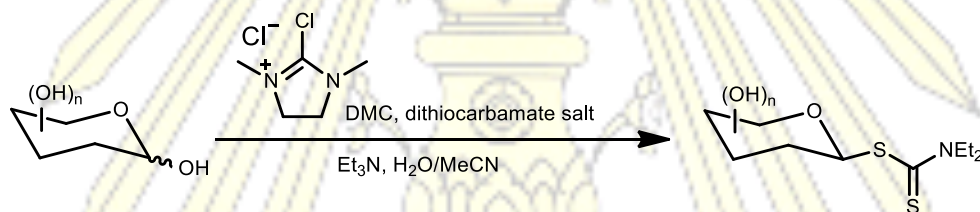
รูปที่ 1.9 การสังเคราะห์ methyl 2-*O*-Benzoyl-3,5-di-*O*-benzyl- α -D-arabinofuranose

ปี ค.ศ. 1994 ของ Parmentier¹² และคณะทำการสังเคราะห์ 3,5-*O*-di-benzyl-2-*O*-methyl-D-ribofuranose โดยผ่านการ hydrolysis จากสารตั้งต้น 3,5-*O*-di-benzyl-1,2-*O*-dimethyl-D-ribofuranose ทำได้โดยการเติม TFA:H₂O ทำการตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ได้ผลิตภัณฑ์ดังรูป 1.10



รูปที่ 1.10 การสังเคราะห์ 2-*O*-benzoyl-3,5-di-*O*-benzyl- α -D-xylofuranose

ปี ค.ศ. 2016 ของ Shoda¹³ และคณะทำการสังเคราะห์ *N,N*-dimethyl- β -D-xylopyranosyl dithiocarbamate จาก D-xylose โดยการละลายสารตั้งต้นด้วย water: acetonitrile และเติม 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride (DMC), trimethylamine และ dithiocarbamate salts ทำการตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ -10°C เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ได้ผลิตภัณฑ์ดังรูป 1.11

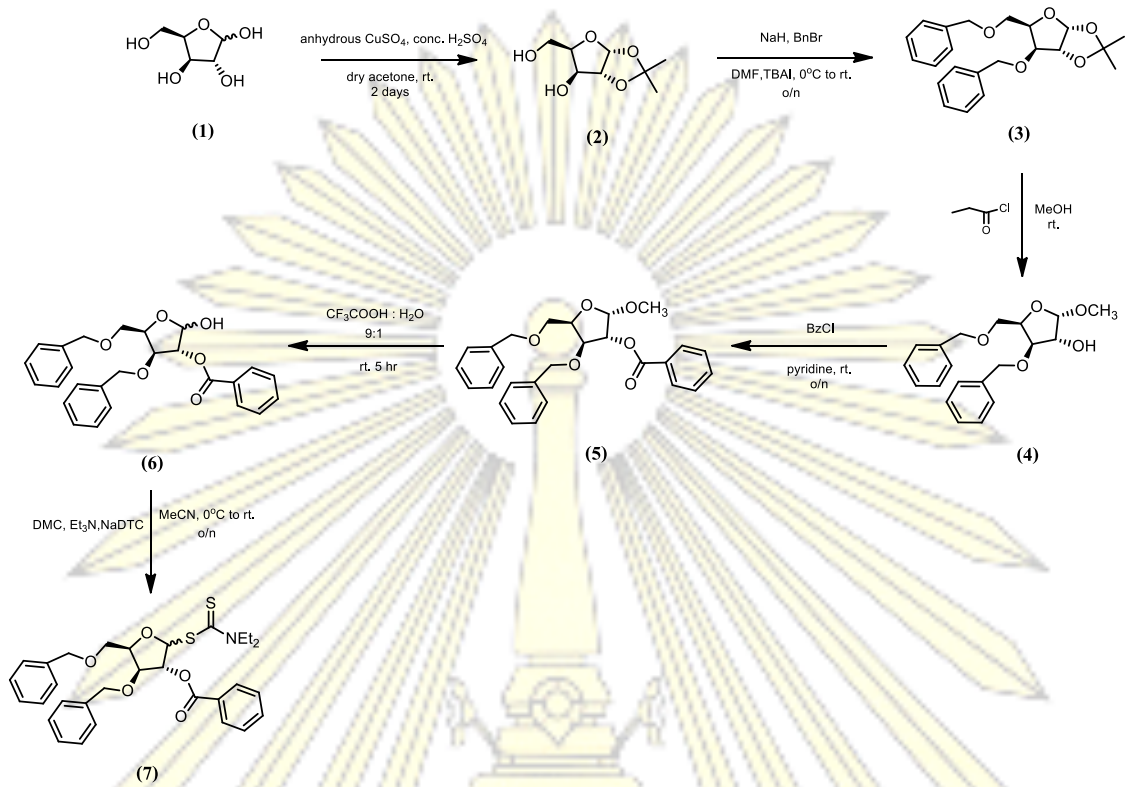


รูปที่ 1.11 การสังเคราะห์ *N,N*-dimethyl- β -D-xylopyranosyl dithiocarbamate

สำหรับการทดลองนี้จึงต้องการสังเคราะห์และพัฒนาวิธีการสังเคราะห์น้ำตาลหลายหมู่แทนที่จาก D-xylose เนื่องจากมีราคาถูกเพื่อใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamates และสังเคราะห์ glycosyl dithiocarbamates เพื่อใช้เป็นมอนอเมอร์ของปฏิกิริยาไกลโคซิลเลชัน ในการสังเคราะห์พอลิเมอร์ชีวภาพ โดยมีแผนการวิจัยดังรูป 1.12



แผนการสังเคราะห์ 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl-D-xylofuranosyl 1-diethyldithiocarbamate



รูปที่ 1.12 แผนผังการสังเคราะห์ 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl-D-xylofuranosyl 1-diethyldithiocarbamate จาก D-xylose

บทที่ 2

การทดลอง

2.1 วิธีการทดลองทั่วไป

2.1.1 เครื่องมือและอุปกรณ์

1. ชั่งน้ำหนักสารทุกชนิดใช้เครื่องชั่งตวงวัด 4 ตำแหน่ง จาก Denver instrument รุ่น TP-214
2. ระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ใช้เครื่อง rotary evaporator จาก EYELA รุ่น N-1000 ที่ประกอบด้วย อ่างน้ำร้อนจาก EYELA รุ่น SB-1000 โดยใช้ปั๊มจาก SIBATA รุ่น WJ-20
3. ระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ใช้เครื่อง rotary evaporator จาก BUCHI รุ่น Rotavapor R-1000 ที่ประกอบด้วย อ่างน้ำร้อนจาก BUCHI รุ่น B-100 โดยใช้ปั๊มจาก SIBATA รุ่น WJ-20
4. ระเหยตัวทำละลายอินทรีย์จุดเดือดสูงใช้เครื่อง high vacuum rotary evaporator จาก BUCHI รุ่น Rotavapor R-210 ที่ประกอบด้วยอ่างน้ำร้อนจาก BUCHI รุ่น B-491 โดยใช้ปั๊มจาก Daikawa รุ่น 2VP-250L
5. อ่างน้ำร้อนจาก Memmert
6. เครื่องดูดสุญญากาศจาก Atlas Copco รุ่น GVD 8
7. ติดตามปฏิกิริยาเคมีด้วยเทคนิค thin layer chromatography โดยใช้แผ่น thin layer chromatography จาก Macherey-Nagel ที่ใช้ silica gel ร่วมกับ fluorescent indicator UV₂₅₄ 0.2 mm ที่เคลือบบนแผ่นอะลูมิเนียม
8. ทำบริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography ใช้ silica gel ขนาด 70-230 mesh จาก Merck เป็นเฟสคงที่
9. พิสูจน์เอกลักษณ์ของของสารด้วยเทคนิค ¹H NMR ทำโดยใช้ตัวทำละลาย deuterated ที่เหมาะสม ละลายสารตัวอย่างและวัดโดยเครื่อง Varian Mercury-400 ที่ความถี่ 400 MHz สำหรับ ¹H NMR และ ความถี่ 100 MHz สำหรับ ¹³C NMR
10. เก็บรักษาสารหลังจากสังเคราะห์ใช้ตู้เย็นจาก Panasonic รุ่น NR-BW465XSTH

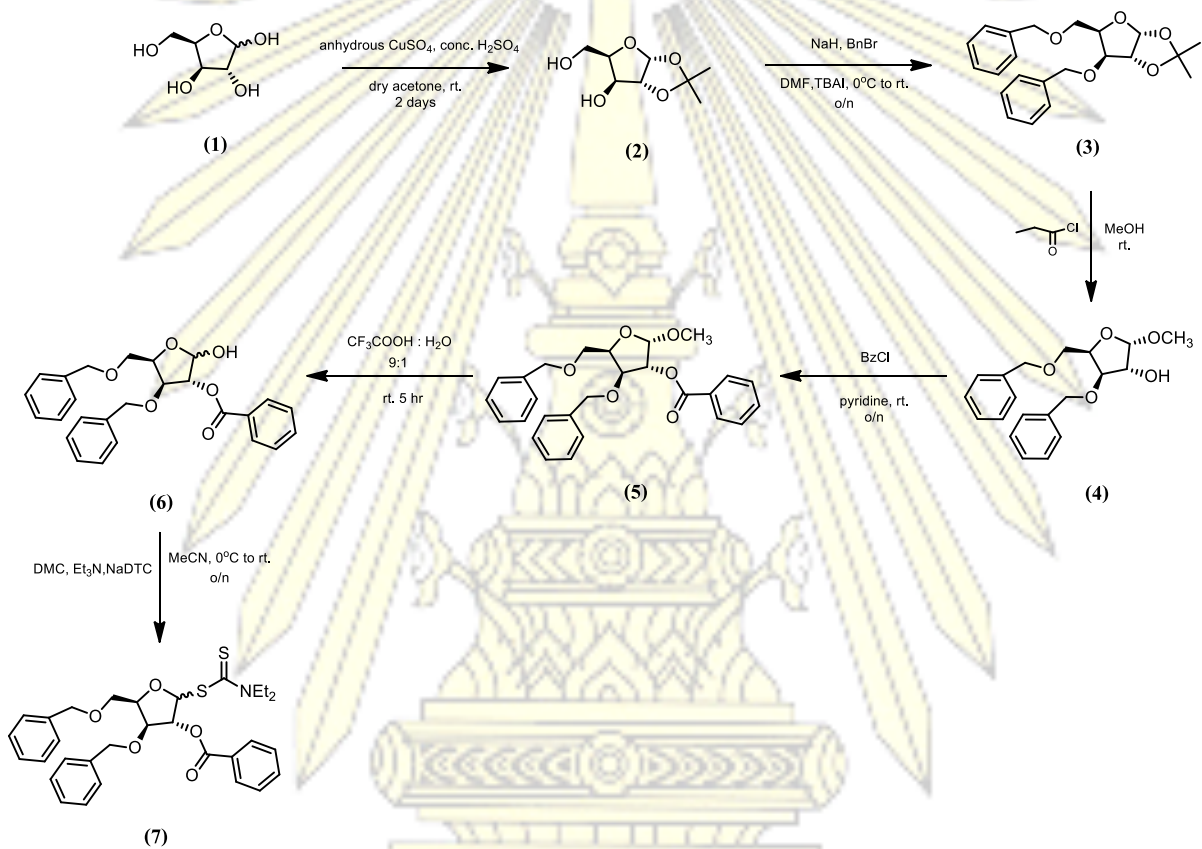
2.1.2 สารเคมี

1. สารตั้งต้น D (+) xylose จาก Hopkin & Williams LTD
2. สารเคมีที่ใช้ในการสังเคราะห์เป็น reagent grade จาก Sigma-Aldrich, Merck, Fluka และ Acros ได้แก่ Benzyl Bromide, CuSO₄, D-xylose, NaHCO₃, (NH₄)₂Ce(NO₃)₆, Sodium Hydride, Benzoyl Chloride, acetone, 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride (DMC), tetramethylamine

3. ตัวทำละลายอินทรีย์ที่ใช้เป็นเกรด analytical grade จาก Carlo Erba, RCI Labscan และ Emsure ได้แก่ acetic acid, acetonitrile, dichloromethane, ethyl acetate, hexanes, methanol, toluene
4. NMR solvent ได้แก่ D₂O, CDCl₃
5. TLC stain ที่ใช้ ได้แก่ *p*-anisaldehyde

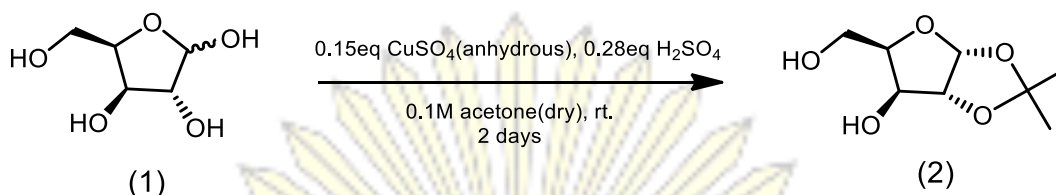
2.2 วิธีการสังเคราะห์

ผู้วิจัยได้วางแผนการสังเคราะห์ 2-*O*-benzoyl-3,5-di-*O*-benzyl-D-xylofuranosyl 1-diethyldithiocarbamate ดังนี้



รูปที่ 2.1 แผนการสังเคราะห์ 2-*O*-benzoyl-3,5-di-*O*-benzyl-D-xylofuranosyl 1-diethyldithiocarbamate

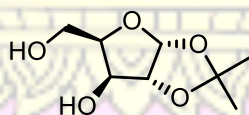
2.2.1 การสังเคราะห์ 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (2)



รูปที่ 2.2 แผนภาพการสังเคราะห์สาร (2) จาก (1)

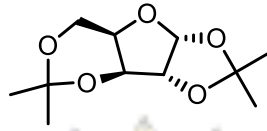
เผาขวดกันกลมที่มี molecular sieve ที่ให้เย็นและเติม acetone เพื่อทำการ dry acetone ทำการซั่ง D-xylose (1) ปริมาณ 1.0018 กรัม (6.67 mmol, 1.0 eq.) ซั่ง CuSO_4 0.1580 กรัม (0.99 mmol, 0.15 eq.) ซั่งในห้องปฏิบัติการมี $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ จึงนำไปเผาเอาน้ำออกโดยสังเกตจากก่อนเผาจะมีสีฟ้าหลังเผาจะเปลี่ยนเป็นสีขาวออกเทา จากนั้นเติม conc. H_2SO_4 0.1 มิลลิลิตร (1.86 mmol, 0.28 eq) ด้วย syringe ใส่ขวดกันกลม ละลายด้วย dry acetone 28 มิลลิลิตร คนทิ้งไว้ 48 ชั่วโมง ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ระบบ 40% EtOAc-Hexanes และ 10% MeOH-DCM ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และสารละลาย *p*-anisaldehyde stain พบจุดสารสองจุดมีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้น แต่ยังพบจุดของสารตั้งต้นเหลืออยู่ เนื่องจากสารไม่มีความเป็นเนื้อเดียวกัน อาจจะเป็นไปได้ที่จะยังเหลือสารตั้งต้นอยู่ จึงหยุดปฏิกิริยาโดยเติมสารละลาย sodium hydrogen carbonate อิมตัว จนสารละลายมี pH ประมาณ 7 จะเห็นว่าสารละลายมีสีเหลือง สกัดสารด้วย dichloromethane 3 ครั้ง นำชั้น dichloromethane และชั้น aqueous ไประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่อง rotary evaporator ออกให้หมดจะได้สารผสมเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง

ชั้น aqueous ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองอ่อนหนัก 0.5215 กรัม พิสูจน์เอกลักษณ์ของสารด้วยเทคนิค ^1H NMR spectroscopy (รูปที่ ก-1) พบว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีโครงสร้างดังรูปที่ 2.3 ซึ่งกำหนดโมเลกุล (2) ดังรูปที่ 2.1 ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ



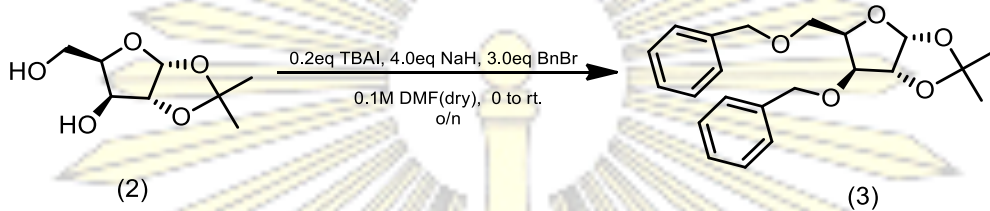
รูปที่ 2.3 โครงสร้างผลิตภัณฑ์ของการทดลองที่ 2.1

ชั้น dichloromethane ได้ผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่ที่มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองอ่อนหนัก 1.1426 กรัม จึงต้องนำของผสมที่ได้ไปทำให้บริสุทธิ์ขึ้นด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีโดยใช้ระบบ 5-20% EtOAc-Hexanes แยกผลิตภัณฑ์ได้ 2 ส่วน ทำการพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารส่วนใหญ่ด้วยเทคนิค ^1H NMR spectroscopy (รูปที่ ก-2) พบว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีโครงสร้างดังรูปที่ 2.4



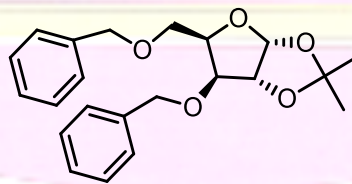
รูปที่ 2.4 โครงสร้างผลิตภัณฑ์ของการทดลองที่ 2.1

2.2.2 การสังเคราะห์ 3,5-di-O-benzyl-1,2-O-isopropylidene-α-D-xylofuranose (3)



รูปที่ 2.5 แผนภาพการสังเคราะห์สาร (3) จาก (2)

นำสาร 1,2-O-isopropylidene-α-D-xylofuranose (2) ทั้งหมด (1.70 mmol, 1.0eq.) ใส่ในขวดก้นกลม และนำขวดก้นกลมแช่น้ำแข็ง ปิดขวดด้วย septum แล้วเสียบลูกโป่งที่บรรจุก๊าซ Ar จากนั้นเติม *N,N*-dimethylformamide 17 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิประมาณ 0°C จากนั้นเติม tetrabutylammonium iodide 126 มิลลิกรัม (0.34 mmol, 0.2 eq.) และ 60% sodium hydride 274 มิลลิกรัม (6.80 mmol, 4.0 eq.) จากนั้นเติม benzyl bromide 0.61 มิลลิลิตร (5.10 mmol, 3.0 eq.) คนทิ้งไว้ข้ามคืน ตรวจสอบปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ด้วยระบบ 15% EtOAc-Hexanes ตรวจสอบตำแหน่งผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และสารละลาย *p*-anisaldehyde stain พบจุดสารใหม่มีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้น และไม่มีจุดของสารตั้งต้นเหลืออยู่ จึงหยุดปฏิกิริยาด้วย สารละลายอิมิตัว ammonium chloride จนสารละลายมี pH ประมาณ 7 สกัดสารด้วย diethyl ether 3 ครั้ง นำชั้น diethyl ether มาสกัดซ้ำด้วยน้ำ 3 ครั้ง และสกัดซ้ำด้วยสารละลายอิมิตัว sodium chloride และกำจัดน้ำที่เหลือด้วย Na_2SO_4 (s) นำไประเหยตัวทำละลายด้วย rotary evaporator ได้ของเหลวหนืดสีเหลืองปริมาณ 0.6250 กรัม นำสารไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography โดยใช้วัฏภาคเคลื่อนที่เป็น 5-15% EtOAc-hexanes ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวหนืดสีเหลืองปริมาณ 0.2639 กรัม (0.712 mmol) ยืนยันโครงสร้างของสารด้วยเทคนิค ^1H NMR spectroscopy (รูปที่ ก-3) พบว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการจริง



รูปที่ 2.6 โครงสร้างผลิตภัณฑ์ของการทดลองที่ 2.2

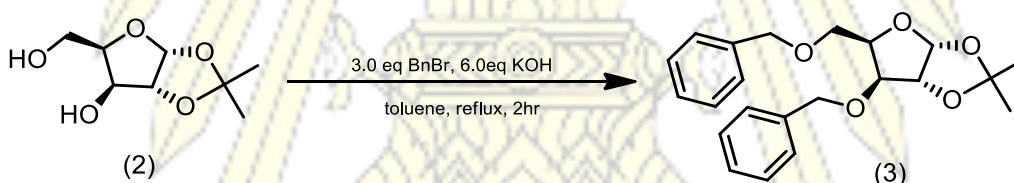
เนื่องจากการสังเคราะห์ 3,5-di-O-benzyl-1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (3) จาก (2) ซึ่งได้มาจากการสังเคราะห์จากสารตั้งต้น (1) 1.0018 กรัม (6.67 mmol) ได้ 3,5-di-O-benzyl-1,2-O-isopropylisopropylidene- α -D-xylofuranose

2.2.3 การสังเคราะห์ 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (2) จาก D-xylose (1) ในปริมาณมาก (Scale up)

ใช้วิธีการสังเคราะห์เช่นเดียวกันกับ 2.2.1 แต่ใช้สารตั้งต้น D-xylose ปริมาณ 10 กรัม ชั้น aqueous ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะเป็นของเหลวสีเหลืองอ่อนที่มีของแข็งปนหนัก 5.2072 g พิสูจน์เอกลักษณ์ของสารด้วยเทคนิค ^1H NMR spectroscopy (รูปที่ ก-1) พบว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีโครงสร้างดังรูปที่ 2.3 ซึ่งกำหนดโมเลกุล (2) ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ ชั้น dichloromethane ได้ผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่ที่มีลักษณะเป็นของเหลวสีเหลืองอ่อนหนัก 3.3264 g จึงต้องนำของผสมที่ได้ไปทำให้บริสุทธิ์ขึ้นด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีโดยใช้ระบบ 5-20% EtOAc-Hexanes แยกผลิตภัณฑ์ได้ 2 ส่วน ทำการพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารส่วนใหญ่ด้วยเทคนิค ^1H NMR spectroscopy (รูปที่ ก-2) พบว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีโครงสร้างดังรูปที่ 2.4

ทำการแบ่ง 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (2) ออกเป็น 2 ส่วน ส่วนที่หนึ่งน้ำหนักประมาณ 2 กรัม ส่วนที่ 2 คือส่วนที่เหลือน้ำหนักประมาณ 3.1315 กรัม นำไปทำการสังเคราะห์ 3,5-di-O-benzyl-1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (3)

2.2.4 การสังเคราะห์ 3,5-di-O-benzyl-1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (3)



รูปที่ 2.7 แผนภาพการสังเคราะห์สาร (3) จาก (2)

นำสาร 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose 2 กรัม (10.516 mmol, 1.0 eq.) ใส่ในขวดก้นกลม ละลายด้วย toluene 70 มิลลิลิตร เติม potassium hydroxide 3.6622 กรัม (63.096 mmol, 6.0 eq.) ปิดขวดด้วย septum แล้วเสียบลูกโป่งที่บรรจุก๊าซ Ar เติม benzyl bromide 3.75 มิลลิลิตร (31.548 mmol, 3.0 eq.) ด้วย syringe และการตั้ง reflux ด้วยการใส่ dean stark ทำการให้ความร้อนเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ระบบ 10% EtOAc-Hexanes (2 times) ตำแหน่งผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และสารละลาย *p*-anisaldehyde stain พบจุดสารใหม่มีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้น และไม่มีจุดของสารตั้งต้นเหลืออยู่ จึงหยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลายอิมตัว ammonium chloride จนสารละลายมี pH ประมาณ 7 สกัดสารด้วย ethyl acetate 3 ครั้ง นำชั้น ethyl acetate มาสกัดซ้ำด้วยน้ำ 3 ครั้ง และสกัดซ้ำด้วยสารละลายอิมตัว sodium chloride และกำจัดน้ำที่เหลือด้วย Na_2SO_4 (s)

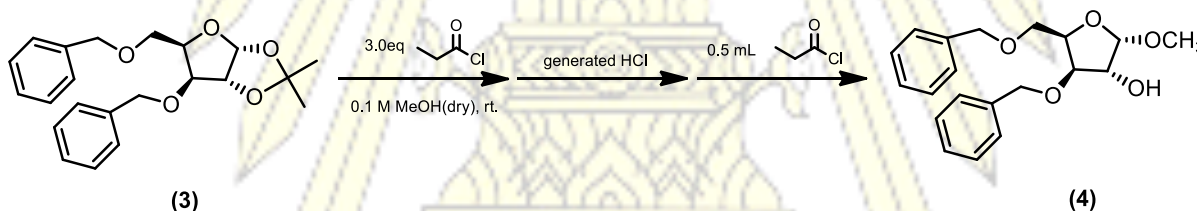
นำไประเหยตัวทำละลายด้วย rotary evaporator ได้สารผสมที่มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองปริมาณ 3.0538 กรัม นำสารไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography โดยใช้วัฏภาคเคลื่อนที่เป็น 5-15% EtOAc-hexanes ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวหนืดสีเหลืองปริมาณ 0.3696 กรัม (0.998 mmol) ยืนยันโครงสร้างของสารด้วยเทคนิค $^1\text{H NMR}$ spectroscopy (รูปที่ ก-3) พบว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีโครงสร้างดังรูปที่ 2.6

2.2.5 การสังเคราะห์ 3,5-di-O-benzyl-1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (3)

ใช้วิธีการสังเคราะห์เช่นเดียวกับกับ 2.2.4 แต่ใช้ 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (2) 3.1315 กรัม ได้ผลิตภัณฑ์ 0.8087 g (2.183 mmol) ยืนยันโครงสร้างของสารด้วยเทคนิค $^1\text{H NMR}$ spectroscopy (รูปที่ ก-3) พบว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีโครงสร้างดังรูปที่ 2.6 ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

เนื่องจากการสังเคราะห์ 3,5-di-O-benzyl-1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (3) จากการทดลองที่ 2.2.4 และ 2.2.5 เป็นการแบ่ง 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (2) จากการทดลองที่ 2.2.3 จาก (2) น้ำหนัก 5.2072 กรัม ซึ่งได้มาจากการสังเคราะห์จากสารตั้งต้น (1) 10.0386 กรัม (66.8 mmol) ได้ 3,5-di-O-benzyl-1,2-O-isopropylidene-D-xylofuranose (3) จากการทดลองที่ 2.2.4 0.3696 กรัม และ จากการทดลองที่ 2.2.5 0.8087 กรัม หมายความว่าได้สาร (3) ทั้งหมด 1.1783 กรัม (3.181 mmol) คิดเป็น 5% yield over 2 steps

2.2.6 การสังเคราะห์ methyl 3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose

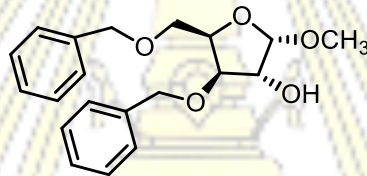


รูปที่ 2.8 แผนภาพการสังเคราะห์สาร (4) จาก (3)

เผาขวดกันกลมที่มี molecular sieve ที่งให้เย็นและเติม methanol AR grade เพื่อทำการ dry methanol และนำสาร 3,5-di-O-benzyl-1,2-O-isopropylidene-D-xylofuranose (3) จากการทดลองที่ 2.2.4 น้ำหนักประมาณ 0.3696 กรัม (0.9977 mmol, 1.0 eq.) ที่อยู่ในขวดกันกลม มาระเหยตัวทำละลายด้วยวิธี azeotrope และ high vacuum pump ละลายด้วย dry methanol 10 มิลลิลิตร และเติม propionyl chloride 0.26 มิลลิลิตร (2.9931 mmol, 3.0 eq.) ปิดขวดด้วย septum แล้วเสียบลูกโป่งที่บรรจุก๊าซ Ar คนทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องข้ามคืน ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ระบบ 30% EtOAc-Hexanes ตรวจสอบตำแหน่งผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และสารละลาย *p*-anisaldehyde stain พบจุดของสารตั้งต้นเหลืออยู่ไม่เกิดผลิตภัณฑ์ จึงทำการคนทิ้งไว้ 4 วัน (วันหยุดยาว) ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยา พบว่าเกิดจุดสารสองจุดมีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้นแต่มีปริมาณน้อย

มาก และยังพบจุดของสารตั้งต้นเหลืออยู่ปริมาณมาก จึงทำการ generate HCl และ conc. H_2SO_4 คนทิ้งไว้ข้ามคืน ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยา พบว่าจุดสารสองจุดที่มีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้นมีความเข้มข้นเล็กน้อย แต่ยังไม่พบจุดของสารตั้งต้นเหลืออยู่ปริมาณมากจึงเติม propinoyl chloride 0.5 มิลลิลิตร คนทิ้งไว้ 9 วัน (วันหยุดยาว) ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยา พบจุดสารสองจุดมีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้น และไม่มีจุดของสารตั้งต้นเหลืออยู่ จึงหยุดปฏิกิริยาโดยเติมสารละลาย sodium hydrogen carbonate อิมตัว จนสารละลายมี pH ประมาณ 7 สกัดสารด้วย ethyl acetate 3 ครั้ง นำขึ้น ethyl acetate มาสกัดซ้ำด้วยน้ำ 3 ครั้ง และสกัดซ้ำด้วยสารละลายอิมตัว sodium chloride กำจัดน้ำที่เหลือด้วย Na_2SO_4 (s) นำไประเหยตัวทำละลายด้วย rotary evaporator ได้ของผสมที่มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองนำสารไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography โดยใช้วัฏภาคเคลื่อนที่เป็น 10-40% EtOAc-hexanes ได้ผลิตภัณฑ์ 3 ส่วน

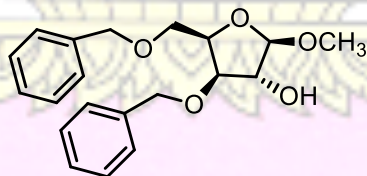
ส่วนที่หนึ่งเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองปริมาณ 0.1156 กรัม (0.3357 mmol) ยืนยันโครงสร้างของสารด้วยเทคนิค 1H NMR spectroscopy (รูปที่ ก-4) พบว่าเป็นผลิตภัณฑ์มีโครงสร้างดังรูปที่ 2.9 คือ methyl 3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose (4)



รูปที่ 2.9 โครงสร้างผลิตภัณฑ์ของการทดลองที่ 2.6

ส่วนที่สองเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองปริมาณ 0.0086 กรัม (0.0249 mmol) เป็นสารผสมของส่วนที่หนึ่งและส่วนที่สาม

ส่วนที่สามเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองปริมาณ 0.1235 กรัม (0.3586 mmol) ยืนยันโครงสร้างของสารด้วยเทคนิค 1H NMR spectroscopy (รูปที่ ก-5) พบว่าเป็นผลิตภัณฑ์มีโครงสร้างดังรูปที่ 2.10 คือ methyl 3,5-di-O-benzyl- β -D-xylofuranose (9)



รูปที่ 2.10 โครงสร้างผลิตภัณฑ์ของการทดลองที่ 2.6

จากการสังเคราะห์ คือ methyl 3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น stereoisomer กัน ปริมาณ 0.2477 กรัม (0.7192 mmol) คิดเป็น 72% yield

2.2.7 การสังเคราะห์ methyl 3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose

ใช้วิธีการสังเคราะห์เช่นเดียวกันกับ 2.2.6 แต่ใช้ 3,5-di-O-benzyl-1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (3) 0.2435 กรัม (0.6573 mmol, 1.0 eq.) และ propinoyl chloride 0.33 มิลลิลิตร (3.7729 mmol, 5.74 eq.) ใช้เวลา 4 ชั่วโมง ได้ของผสมที่มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองปริมาณ 0.2435 กรัม นำสารไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography โดยใช้วัฏภาคเคลื่อนที่ที่เป็น 10-40% EtOAc-hexanes ได้ผลิตภัณฑ์ 2 ส่วน

ส่วนที่หนึ่งเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองปริมาณ 0.0920 กรัม (0.2671 mmol) ยืนยันโครงสร้างของสารด้วยเทคนิค ^1H NMR spectroscopy (รูปที่ ก-4) พบว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีโครงสร้างดังรูปที่ 2.9

ส่วนที่สองเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองปริมาณ 0.1024 กรัม (0.2973 mmol) ยืนยันโครงสร้างของสารด้วยเทคนิค ^1H NMR spectroscopy (รูปที่ ก-5) พบว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีโครงสร้างดังรูปที่ 2.10

จากการสังเคราะห์ คือ methyl 3,5-di-O-benzyl-D-xylofuranose พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น stereoisomer กัน ปริมาณ 0.1944 กรัม (0.5645 mmol) คิดเป็น 86% yield โดยแบ่งเป็น methyl 3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose (4) 0.0920 กรัม (0.2671 mmol) คิดเป็น 41% yield และ methyl 3,5-di-O-benzyl- β -D-xylofuranose (9) 0.1024 กรัม (0.2973 mmol) คิดเป็น 45%

2.2.8 การสังเคราะห์ methyl 3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose

ใช้วิธีการสังเคราะห์เช่นเดียวกันกับ 2.2.6 แต่ใช้ 3,5-di-O-benzyl-1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (3) 0.8087 กรัม (2.183 mmol, 1.00 eq.) และ propinoyl chloride 2.14 มิลลิลิตร (24.495 mmol, 11.22 eq.) ใช้เวลา 3 วัน ได้ของผสมที่มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองปริมาณ 0.7341 กรัม นำสารไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography โดยใช้วัฏภาคเคลื่อนที่ที่เป็น 10-40% EtOAc-hexanes ได้ผลิตภัณฑ์ 3 ส่วน

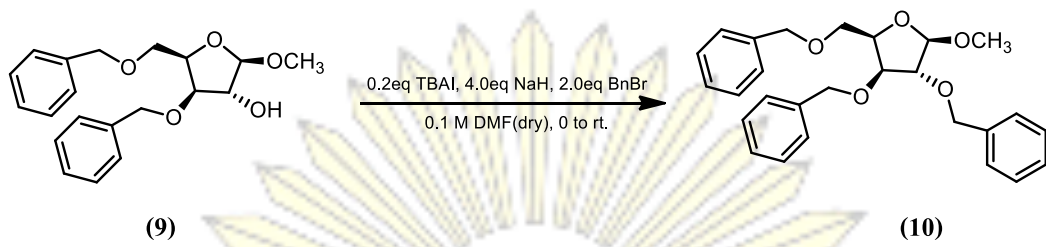
ส่วนที่หนึ่งเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองปริมาณ 0.2793 กรัม (0.8110 mmol) ยืนยันโครงสร้างของสารด้วยเทคนิค ^1H NMR spectroscopy (รูปที่ ก-4) พบว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีโครงสร้างดังรูปที่ 2.9

ส่วนที่สองเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองปริมาณ 0.0760 กรัม (0.0279 mmol) เป็นสารผสมของส่วนที่หนึ่งและส่วนที่สาม

ส่วนที่สามเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองปริมาณ 0.2504 กรัม (0.7271 mmol) ยืนยันโครงสร้างของสารด้วยเทคนิค ^1H NMR spectroscopy (รูปที่ ก-5) พบว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีโครงสร้างดังรูปที่ 2.10

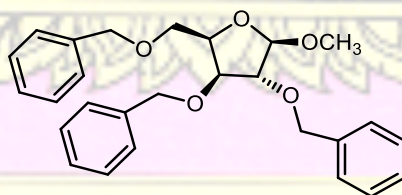
จากการสังเคราะห์ คือ methyl 3,5-di-O-benzyl-D-xylofuranose พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น stereoisomer กัน ปริมาณ 0.6057 กรัม (1.759 mmol) คิดเป็น 81% yield

2.2.9 การสังเคราะห์ methyl 2,3,5-tri-O-benzyl- β -D-xylofuranose



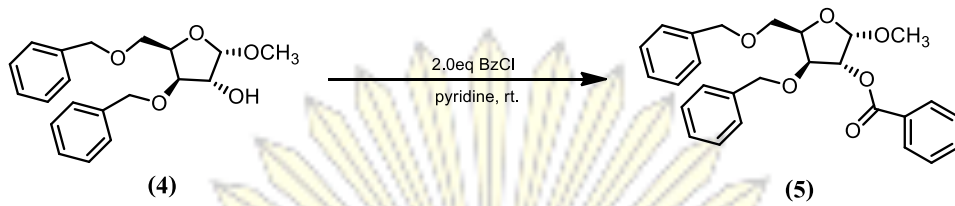
รูปที่ 2.11 แผนภาพการสังเคราะห์สาร (10) จาก (9)

นำสาร methyl 3,5-di-O-benzyl- β -D-xylofuranose (9) จากการทดลองที่ 2.2.6, 2.2.7, 2.2.8 มารวมกัน น้ำหนักประมาณ 0.5060 กรัม (1.47 mmol, 1.0 eq.) ใส่ในขวดก้นกลม และนำขวดก้นกลมแช่น้ำแข็ง ปิดขวดด้วย septum แล้วเสียบลูกโป่งที่บรรจุก๊าซ Ar จากนั้นเติม *N,N*-dimethylformamide 14.7 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิประมาณ 0°C จากนั้นเติม tetrabutylammonium iodide 0.1090 กรัม (0.294 mmol, 0.2 eq.) และ 60% sodium hydride 0.1457 กรัม (5.88 mmol, 4.0 eq.) จากนั้นเติม benzyl bromide 0.35 มิลลิลิตร (2.94 mmol, 2.0 eq.) คนทิ้งไว้ข้ามคืน ตรวจสอบปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ด้วยระบบ 30% EtOAc-Hexanes ตรวจสอบตำแหน่งผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และสารละลาย *p*-anisaldehyde stain พบจุดสารใหม่มีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้น และไม่มีจุดของสารตั้งต้นเหลืออยู่ จึงหยุดปฏิกิริยาด้วย สารละลายอิมิตัว ammonium chloride จนสารละลายมี pH ประมาณ 7 สกัดสารด้วย diethyl ether 3 ครั้ง นำชั้น diethyl ether มาสกัดซ้ำด้วยน้ำ 3 ครั้ง และสกัดซ้ำด้วยสารละลายอิมิตัว sodium chloride และกำจัดน้ำที่เหลือด้วย Na_2SO_4 (s) นำไประเหยตัวทำละลายด้วย rotary evaporator ได้ของเหลวหนืดสีเหลืองปริมาณ 0.8271 กรัม นำสารไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography โดยใช้วัฏภาคเคลื่อนที่เป็น 5-15% EtOAc-hexanes ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวหนืดสีเหลืองปริมาณ 0.5328 กรัม (1.23 mmol) คิดเป็น 84% yield ยืนยันโครงสร้างของสารด้วยเทคนิค ^1H NMR spectroscopy (รูปที่ ก-6) พบว่าเป็นผลิตภัณฑ์มีโครงสร้างดังรูปที่ 2.12 ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ



รูปที่ 2.12 โครงสร้างผลิตภัณฑ์ของการทดลองที่ 2.9

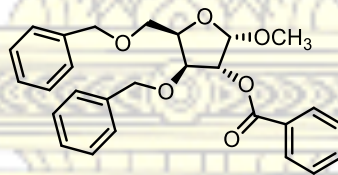
2.2.10 การสังเคราะห์ 2-benzoyl-3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose



รูปที่ 2.13 แผนภาพการสังเคราะห์สาร (5) จาก (4)

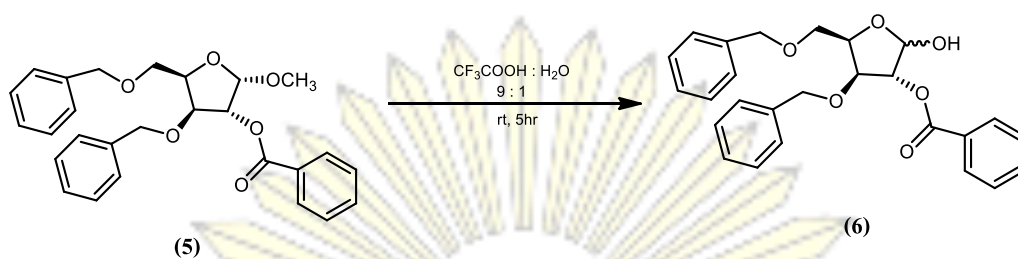
นำสาร methyl 3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose (4) จากการทดลองที่ 2.2.6, 2.2.7, 2.2.8 มารวมกัน น้ำหนักประมาณ 0.5335 กรัม (1.549 mmol, 1.0 eq.) ใส่ในขวดก้นกลม เติม anhydrous pyridine 8 มิลลิลิตร เติม benzoyl chloride 0.36 มิลลิลิตร (3.098 mmol, 2.0 eq.) ปิดขวดด้วย septum แล้วเสียบลูกโป่งที่บรรจุก๊าซ Ar ตรวจสอบปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ด้วยระบบ 30% EtOAc-Hexanes ตรวจสอบตำแหน่งผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และสารละลาย *p*-anisaldehyde stain พบจุดสารใหม่มีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้น และไม่มีจุดของสารตั้งต้นเหลืออยู่ จึงหยุดปฏิกิริยาด้วยการเติม CuSO_4 เพื่อกำจัด pyridine โดยเติม CuSO_4 จนสารละลายเปลี่ยนจากสีฟ้าเป็นสีน้ำเงิน สกัดสารด้วย dichloromethane 3 ครั้ง นำชั้น dichloromethane ไประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่อง rotary evaporator ออกให้หมดจะได้สารผสมเป็น blue solid ปริมาณ 1.0514 กรัม นำสารไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography โดยใช้วัฏภาคเคลื่อนที่เป็น 5-15% EtOAc-hexanes ได้ผลิตภัณฑ์เป็น syrup 2 ส่วน

ส่วนที่หนึ่งเป็นส่วนที่บริสุทธิ์ปริมาณ 0.2985 กรัม (0.6655 mmol) ส่วนที่สองเป็นส่วนที่มีผลิตภัณฑ์แต่ไม่บริสุทธิ์ 0.3160 กรัม ส่วนที่หนึ่งคิดเป็น 43% yield นำส่วนที่หนึ่งไปยืนยันโครงสร้างของสารด้วยเทคนิค ^1H NMR spectroscopy (รูปที่ ก-7) พบว่าเป็นผลิตภัณฑ์มีโครงสร้างดังรูปที่ 2.14 ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ



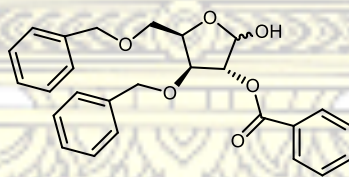
รูปที่ 2.14 โครงสร้างผลิตภัณฑ์ของการทดลองที่ 2.10

2.2.11 การสังเคราะห์ 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl-D-xylofuranose



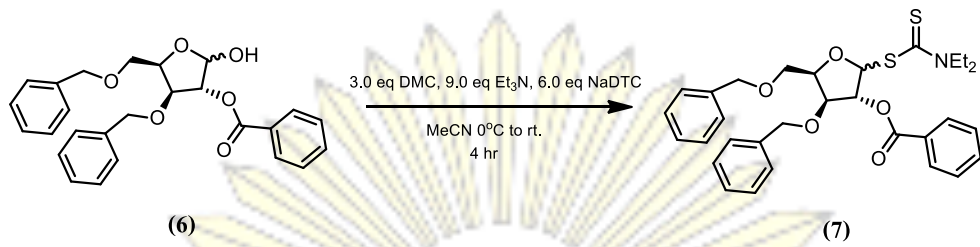
รูปที่ 2.15 แผนภาพการสังเคราะห์สาร (6) จาก (5)

เตรียม TFA/H₂O อัตราส่วน 9/1 ปริมาตร 6 มิลลิลิตร และนำสาร 2-benzoyl-3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose (5) 0.3160 กรัม (0.7046 mmol, 1.0 eq.) ส่วนที่สองใส่ในขวดกันกลม เติม TFA/H₂O อัตราส่วน 9/1 ปิดขวดด้วย septum คนทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 5 ชั่วโมง ตรวจสอบปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ด้วยระบบ 20% EtOAc-Hexanes ตรวจสอบตำแหน่งผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และสารละลาย *p*-anisaldehyde stain พบจุดสารใหม่มีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้น และจุดของสารตั้งต้นเหลืออยู่น้อย จึงหยุดปฏิกิริยาโดยเติมสารละลาย sodium hydrogen carbonate อิมตัว จนสารละลายมี pH ประมาณ 7 สกัดสารด้วย ethyl acetate 3 ครั้ง นำชั้น ethyl acetate มาสกัดซ้ำด้วยน้ำ 3 ครั้ง และสกัดซ้ำด้วยสารละลายอิมตัว sodium chloride กำจัดน้ำที่เหลือด้วย Na₂SO₄ (s) นำไประเหยตัวทำละลายด้วย rotary evaporator ได้ของผสมที่มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองปริมาณ 0.2044 กรัม นำสารไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography โดยใช้วัฏภาคเคลื่อนที่เป็น 5-20% EtOAc-hexanes ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวหนืดสีเหลืองปริมาณ 0.1308 กรัม (0.2916 mmol) คิดเป็น 41% yield ยืนยันโครงสร้างของสารด้วยเทคนิค 1H NMR spectroscopy (รูปที่ ก-8) พบว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีโครงสร้างดังรูปที่ 2.16 ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ



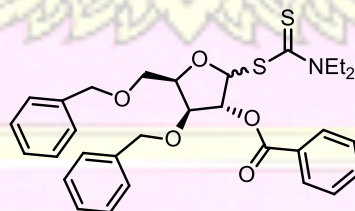
รูปที่ 2.16 โครงสร้างผลิตภัณฑ์ของการทดลองที่ 2.10

2.2.12 การสังเคราะห์ 1-diethyl dithio-2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl-D-xylofuranose



รูปที่ 2.17 แผนภาพการสังเคราะห์สาร (7) จาก (6)

นำสาร 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose (6) ใส่ในขวดก้นกลม และนำขวดก้นกลมแช่น้ำแข็ง ละลายด้วย acetonitrile 2.64 มิลลิลิตร เติม 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride 0.0933 กรัม (0.552 mmol, 3.0 eq.) เติม Et₃N 0.23 มิลลิลิตร (1.656 mmol, 9.0 eq.) เติม NaDTC 0.2487 กรัม (1.104 mmol, 6.0 eq.) คนทิ้งไว้ที่เป็นเวลา 4 ชั่วโมง ตรวจสอบปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ด้วยระบบ 30% EtOAc-Hexanes ตรวจสอบตำแหน่งผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และสารละลาย *p*-anisaldehyde stain พบจุดสารใหม่มีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้น แต่ยังมีจุดของสารตั้งต้นเหลืออยู่จึงเติม 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride 0.622 กรัม คนทิ้งไว้ข้ามคืน ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยา พบจุดสารที่มีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้น และไม่มีจุดของสารตั้งต้นเหลืออยู่ จึงหยุดปฏิกิริยา โดยเติมสารละลาย sodium hydrogen carbonate อิมตัว จนสารละลายมี pH ประมาณ 7 สกัดสารด้วย ethyl acetate 3 ครั้ง นำชั้น ethyl acetate มาสกัดซ้ำด้วยน้ำ 3 ครั้ง และสกัดซ้ำด้วยสารละลายอิมตัว sodium chloride กำจัดน้ำที่เหลือด้วย Na₂SO₄ (s) นำไประเหยตัวทำละลายด้วย rotary evaporator ได้ของผสมที่มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองปริมาณ 0.1474 กรัม นำสารไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography โดยใช้วัฏภาคเคลื่อนที่เป็น 5-20% EtOAc-hexanes ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวหนืดสีเหลืองปริมาณ 0.0446 กรัม (0.0789 mmol) คิดเป็น 43% yield ยืนยันโครงสร้างของสารด้วยเทคนิค ¹H NMR (รูปที่ ก-9) COSY (รูปที่ ข-1) ¹³C NMR (รูปที่ ค-1) spectroscopy พบว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีโครงสร้างดังรูปที่ 2.18 ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ



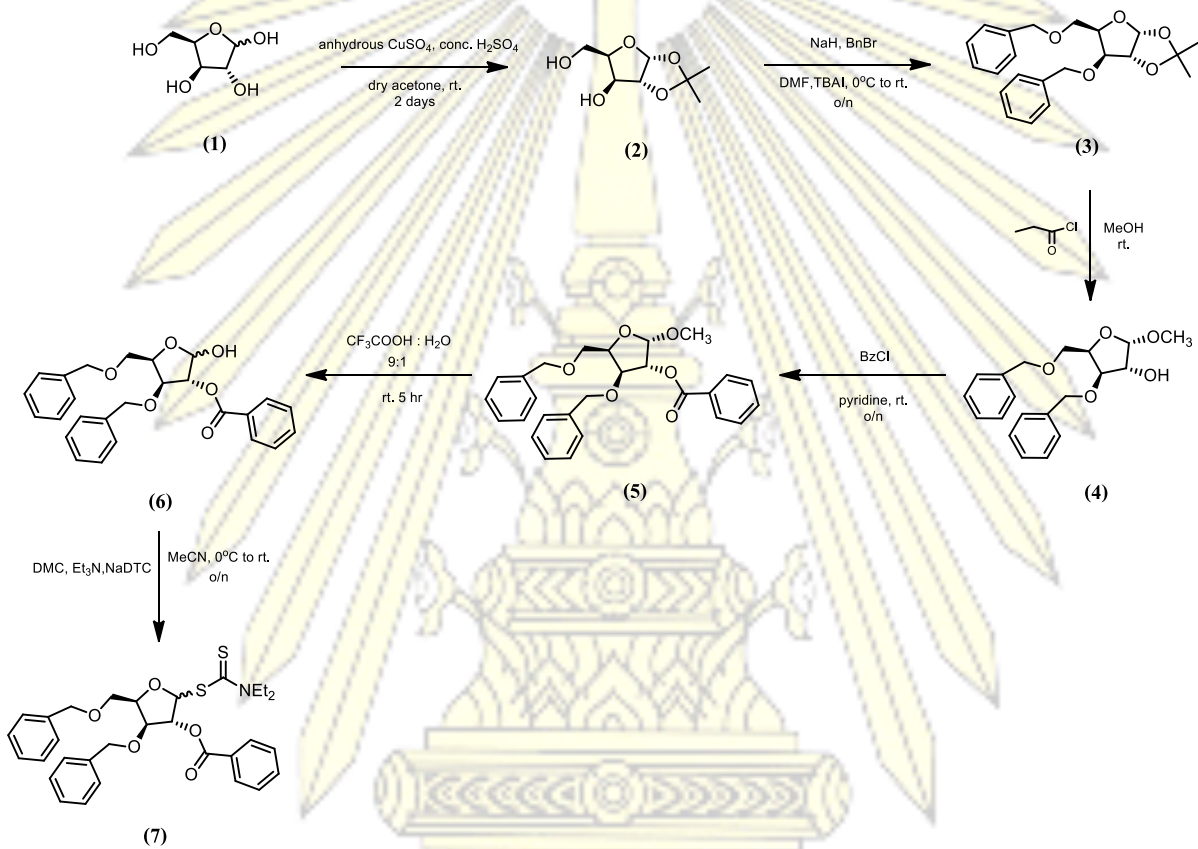
รูปที่ 2.18 โครงสร้างผลิตภัณฑ์ของการทดลองที่ 2.12

บทที่ 3

ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง

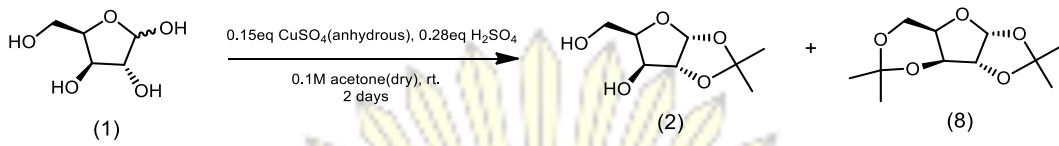
ในงานวิจัยนี้ผู้ทดลองได้ทำการสังเคราะห์ 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl-D-xylofuranosyl 1-diethylthiocarbamate โดยเริ่มจากสารตั้งต้นคือ D-xylose (1) โดยมีแผนการทดลองเป็นดังนี้

3.1 การสังเคราะห์ 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl-D-xylofuranosyl diethylthiocarbamate จากสารตั้งต้น D-xylose โดยผ่านปฏิกิริยาทั้งหมด 6 ขั้นตอน ดังรูป 3.1



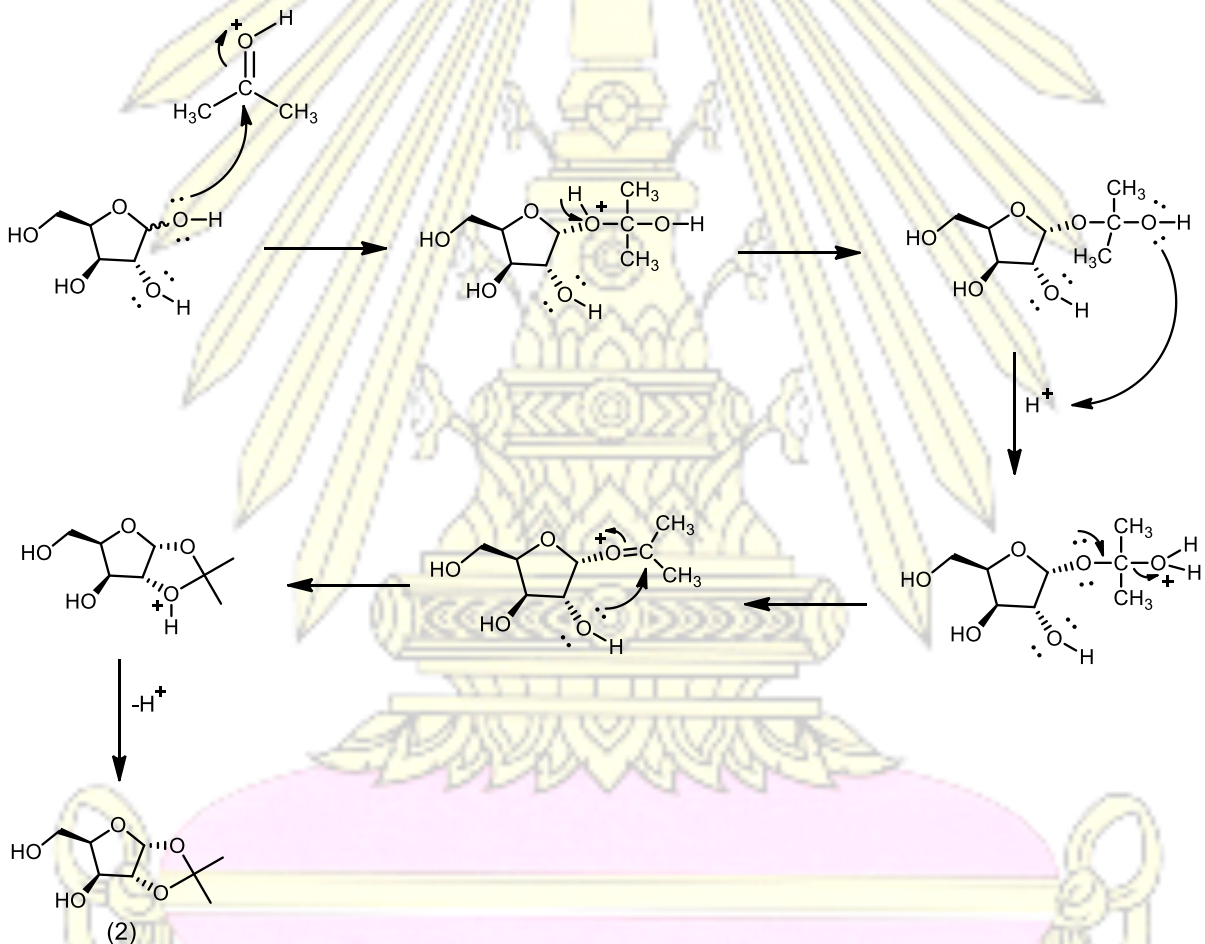
รูปที่ 3.1 แผนการสังเคราะห์ 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl-D-xylofuranosyl 1-diethylthiocarbamate

3.1.1 การสังเคราะห์ 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (2) จาก D-xylose (1)



รูปที่ 3.2 แผนภาพการสังเคราะห์สาร 2

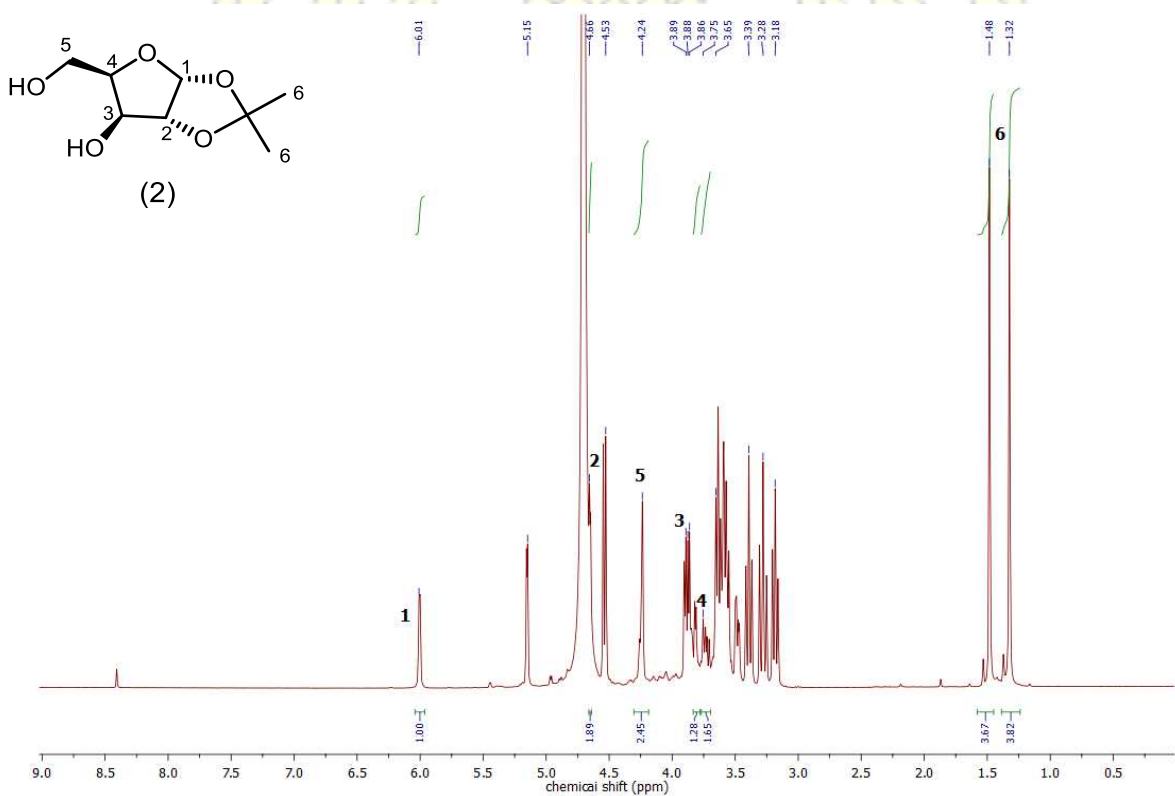
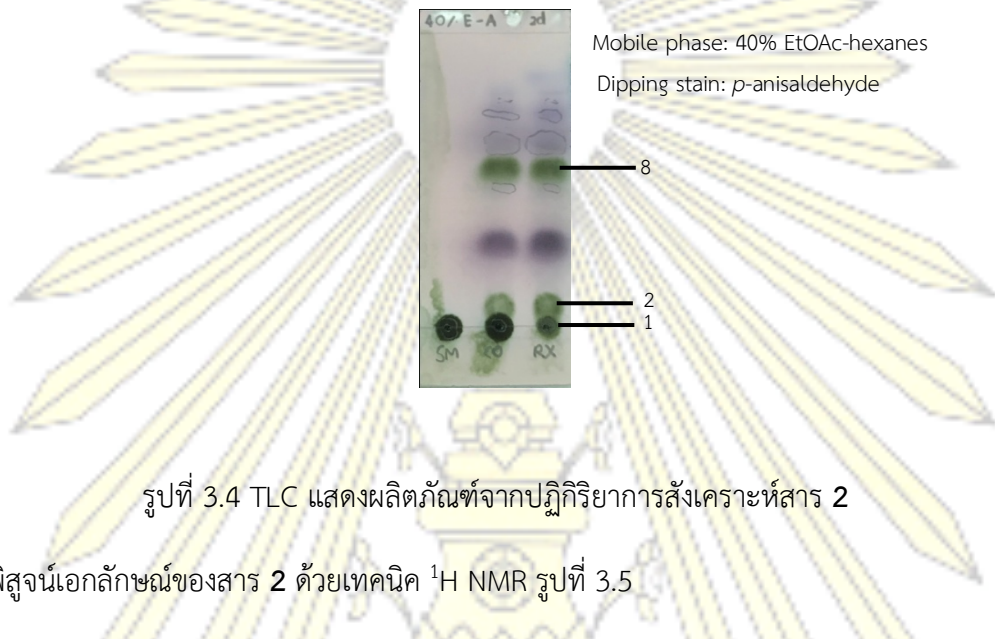
อ้างอิงจากงานวิจัยของ Hardacre⁹ และคณะ จากสารตั้งต้น D-xylose (1) จะเห็นได้ว่าทุกตำแหน่งคาร์บอนจะเป็นหมู่ไฮดรอกซิลซึ่งมีความว่องไวสูง จึงต้องทำการปกป้องหมู่ที่ไม่ต้องการให้เกิดปฏิกิริยา โดยเริ่มต้นจากขั้นตอนแรกคือการสังเคราะห์ 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (2) จากสารตั้งต้น 1 น้ำหนัก 1.0008 กรัม โดยใช้ acetone และใช้ sulfuric acid เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา โดยคาดว่าเกิดผ่านกลไกของปฏิกิริยา ดังรูป 3.3



รูปที่ 3.3 กลไกการเกิดปฏิกิริยาการสังเคราะห์สารชั้นกลาง 2

เมื่อตั้งปฏิกิริยาทิ้งไว้ 48 ชั่วโมง พบว่าปฏิกิริยาเกิดไม่สมบูรณ์ตรวจสอบจาก TLC (รูปที่ 3.4) พบจุดสารผลิตภัณฑ์ 2 จุด ที่มีค่า R_f สูงขึ้น ต่างจากค่า R_f ของสารตั้งต้น สอดคล้องกับผลิตภัณฑ์ที่มีขั้วลดลง แต่ก็ยัง

พบจุดสารตั้งต้น เนื่องจากสารตั้งต้น **1** มีความเป็นขั้วสูงมากจึงไม่สามารถละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ได้หมด ทำให้สารละลายขณะทำปฏิกิริยาไม่เป็นเนื้อเดียวกัน จึงมีโอกาสเป็นไปได้ที่ปฏิกิริยาจะเกิดไม่สมบูรณ์ จาก TLC จะเห็นได้ว่าได้ผลิตภัณฑ์ 2 ชนิด จึงทำการสกัดสารด้วย dichloromethane พบว่า 1,2:3,5-Di-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (**8**) อยู่ในชั้น dichloromethane และ 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (**2**) ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการอยู่ในสารละลายชั้นน้ำ โดยนำสารละลายทั้งสองไประเหยแห้งและทำปฏิกิริยาในขั้นต่อไปโดยไม่ผ่านการทำให้บริสุทธิ์



รูปที่ 3.5 ^1H NMR spectrum (400 MHz, D_2O) ของสาร **2**

จากข้อมูล ^1H NMR พบสัญญาณของโปรตอนดังนี้

chemical shift (δ) 1.32, 1.48 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 6 ของหมู่ methyl

chemical shift (δ) 3.75 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 4

chemical shift (δ) 3.86 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 3

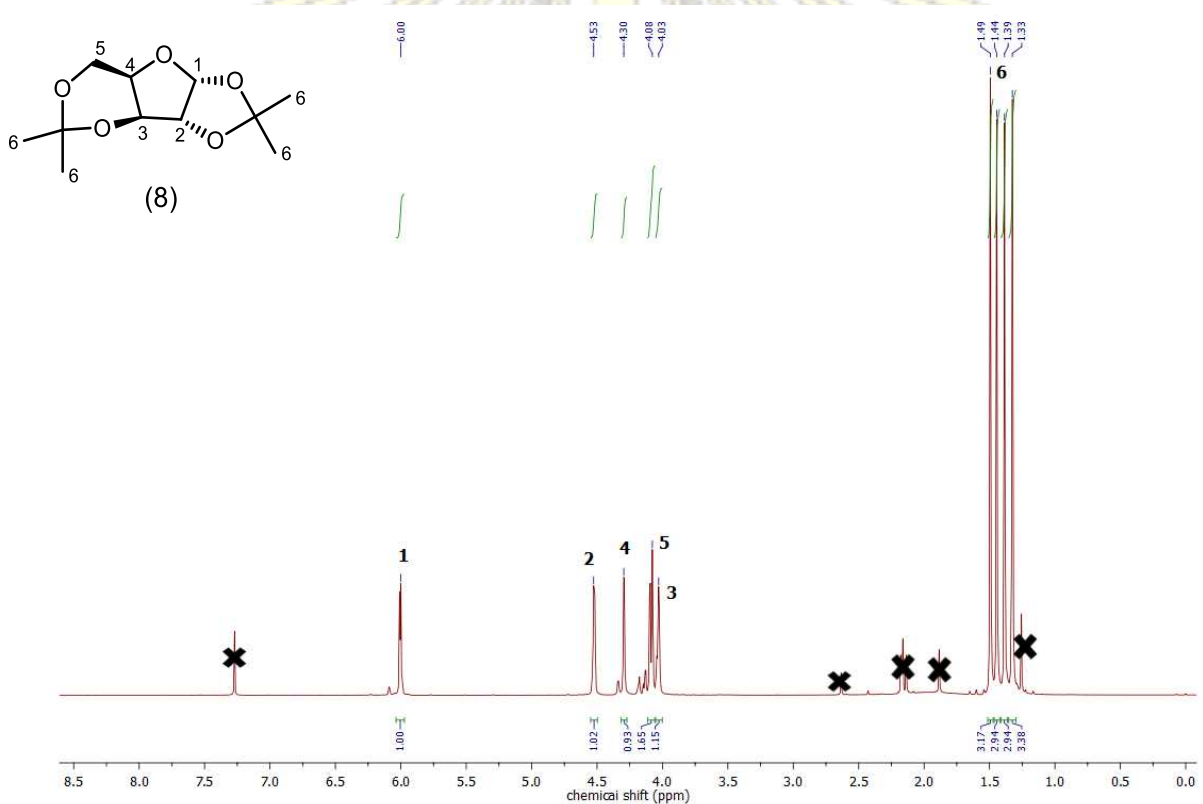
chemical shift (δ) 4.24 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 5

chemical shift (δ) 4.66 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 2

chemical shift (δ) 6.01 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 1 ที่ตำแหน่ง anomeric carbon

และพบสัญญาณอีกชุดหนึ่ง ซึ่งผู้ทดลองได้นำไปเปรียบเทียบกับ ^1H NMR database พบว่าเป็นชุดสัญญาณของ D-xylose¹⁴

พิสูจน์เอกลักษณ์ของสาร 8 ด้วยเทคนิค ^1H NMR รูปที่ 3.6



รูปที่ 3.6 ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 8

จากข้อมูล ^1H NMR พบสัญญาณของโปรตอนดังนี้

chemical shift (δ) 1.33, 1.39, 1.44, 1.49 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 6 ของหมู่ methyl

chemical shift (δ) 4.03 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 3

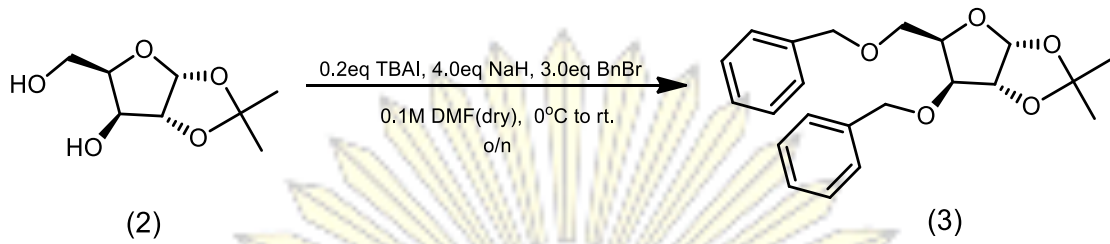
chemical shift (δ) 4.08 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 5

chemical shift (δ) 4.30 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 4

chemical shift (δ) 4.53 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 2

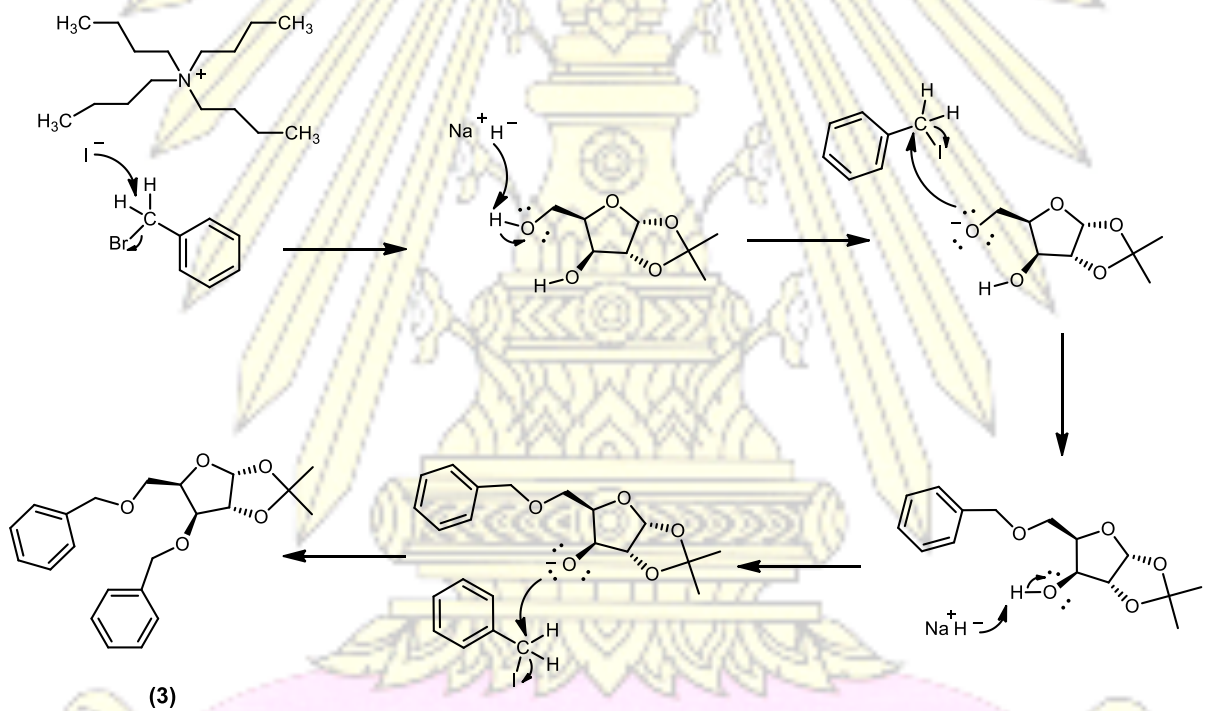
chemical shift (δ) 3.74 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 1 ที่ตำแหน่ง anomeric carbon

3.1.2 การทำปฏิกิริยา benzylation ของ 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (2)



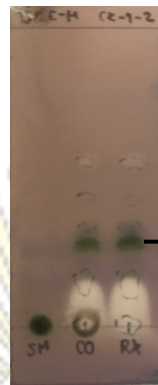
รูปที่ 3.7 แผนภาพปฏิกิริยา protection ของสาร 2

จากสาร 2 (จากการทดลองที่ 3.1.1) ไฮดรอกซิลที่ตำแหน่ง 3 และ 5 ของ 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose เป็นหมู่ไฮดรอกซิลที่มีความว่องไวสูง แต่ไม่ใช่ตำแหน่งที่ต้องการจะทำปฏิกิริยาต่อจึงต้องทำการปกป้องหมู่ดังกล่าวด้วยหมู่ benzyl ether โดยใช้ตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide เติมน sodium hydride และเติม benzyl bromide เติมน tetrabutylammonium iodide และเติม *N,N*-dimethylformamide ตามลำดับ โดยคาดว่าเกิดผ่านกลไกของปฏิกิริยา ดังรูป 3.8



รูปที่ 3.8 กลไกการเกิดปฏิกิริยา protection ของสาร 2

เมื่อตั้งปฏิกิริยาทิ้งไว้ข้ามคืน พบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ตรวจสอบจาก TLC (รูปที่ 3.9) พบจุดสารผลิตภัณฑ์ที่มีค่า R_f สูงขึ้น ต่างจากค่า R_f ของสารตั้งต้น สอดคล้องกับผลิตภัณฑ์ที่มีขั้วลดลง ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวหนืดสีเหลือง คิดเป็น 11% จากทั้ง 2 ขั้นตอน

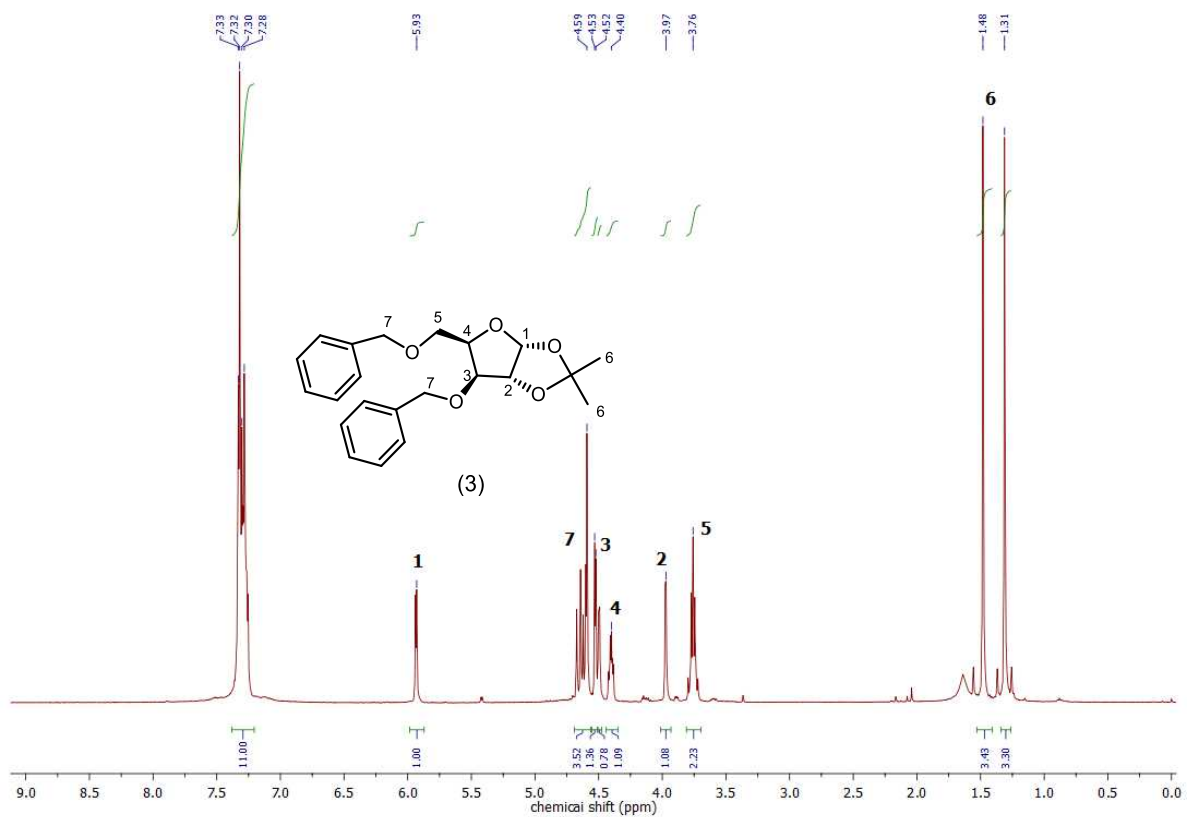


Mobile phase: 15% EtOAc-hexanes

Dipping stain: *p*-anisaldehyde

รูปที่ 3.9 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยา protection ของสาร 2

พิสูจน์เอกลักษณ์ของสาร 3 ด้วยเทคนิค ^1H NMR รูปที่ 3.10



รูปที่ 3.10 ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 3

จากข้อมูล ^1H NMR พบสัญญาณของโปรตอนดังนี้

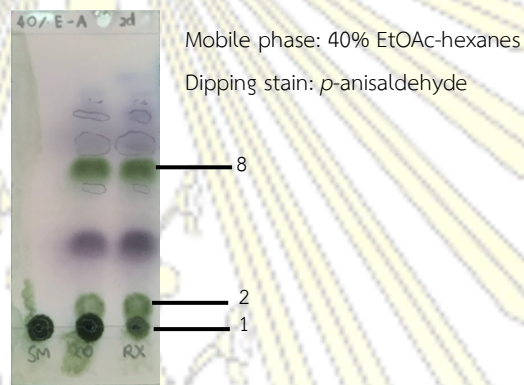
- chemical shift (δ) 1.31, 1.48 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 6 ของหมู่ methyl
- chemical shift (δ) 3.76 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 5
- chemical shift (δ) 3.97 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 2
- chemical shift (δ) 4.40 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 4
- chemical shift (δ) 4.53 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 3
- chemical shift (δ) 4.59 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 7

chemical shift (δ) 5.93 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 1 ที่ตำแหน่ง anomeric carbon
 chemical shift (δ) 7.28, 7.30, 7.32, 7.33 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนบนวง aromatic

3.1.3 การสังเคราะห์ 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (2) จาก D-xylose (1) ในปริมาณมาก (Scale up)

หลังจากประสบความสำเร็จในการสังเคราะห์สาร 3 ผู้วิจัยจึงกลับไปสังเคราะห์สารเพื่อให้ได้ปริมาณมากเพียงพอในการทดลองขั้นต่อไปจากสารตั้งต้น D-xylose (1) โดยเริ่มต้นจากสารตั้งต้น 1 น้ำหนัก 10.0386 กรัม โดยใช้ acetone และ sulfuric acid เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาดังเดิม โดยใช้วิธีการสังเคราะห์เช่นเดียวกันกับ 3.1.1

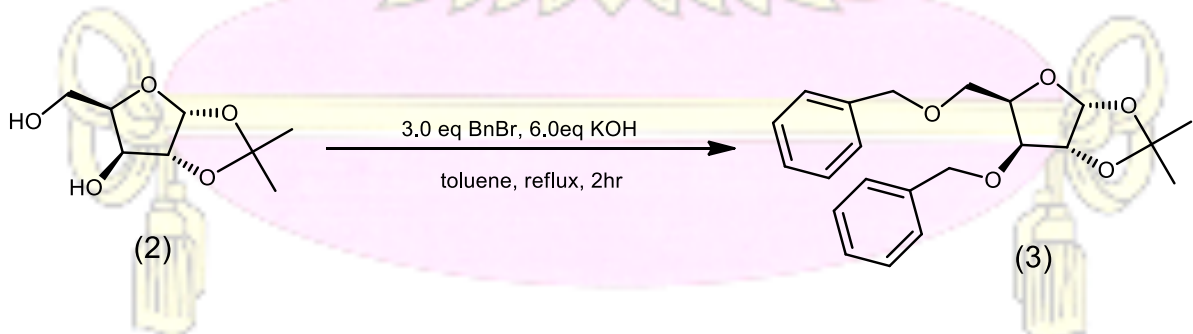
เมื่อตั้งปฏิกิริยาทิ้งไว้ 48 ชั่วโมง พบว่าปฏิกิริยาเกิดไม่สมบูรณ์ตรวจสอบจาก TLC (รูปที่ 3.11)



รูปที่ 3.11 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 2

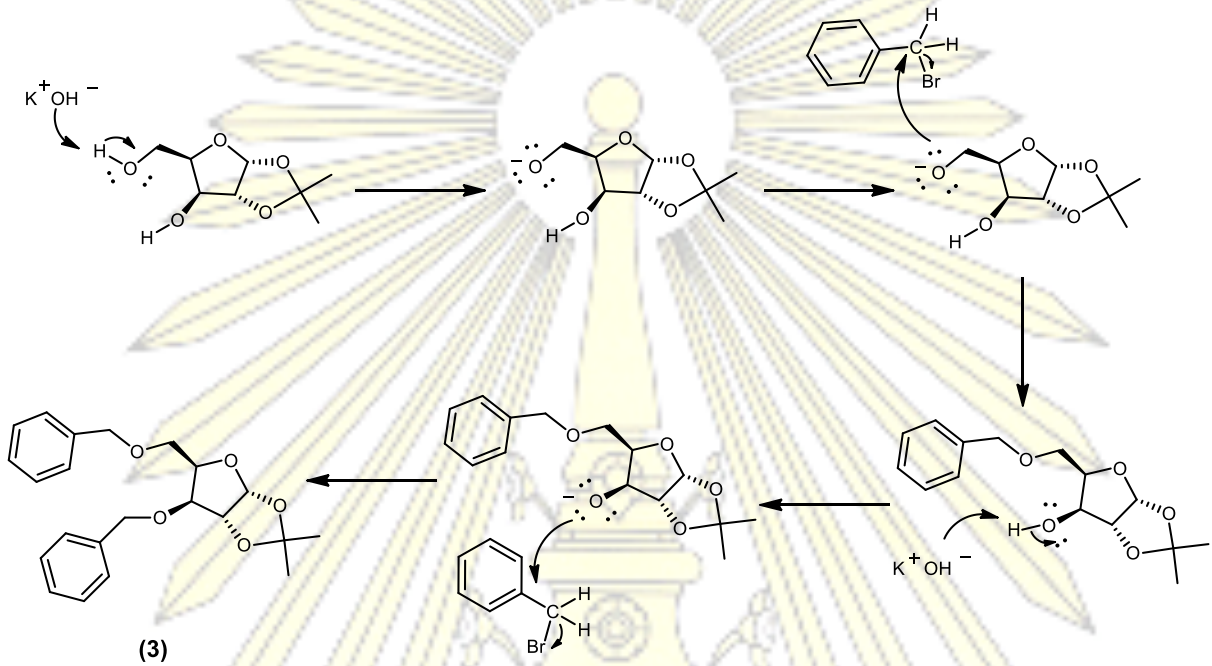
จากการพิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นด้วยเทคนิค ^1H NMR spectroscopy พบว่าเป็นสเปกตรัมของ คือ 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (2) และ 1,2:3,5-Di-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (8) เหมือนการทดลองที่ 3.1.1 ดังรูปที่ 3.5 และ 3.6 ตามลำดับ ทำการแบ่งสาร 2 จากการทดลองที่ 3.1.3 ออกเป็น 2 ส่วน และนำไปทำปฏิกิริยาต่อ

3.1.4 การทำปฏิกิริยา benzylation ของ 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (2)



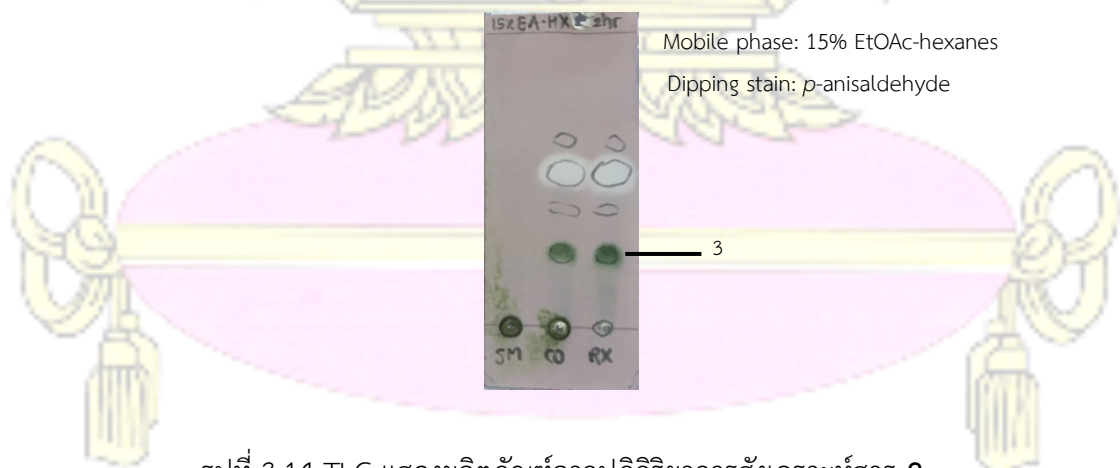
รูปที่ 3.12 แผนภาพการทำปฏิกิริยา benzylation ของสาร 2

อ้างอิงจากงานวิจัยของ Shi¹⁰ และคณะ จากสาร 2 (จากการทดลองที่ 3.1.3) ที่คาร์บอนตำแหน่ง 3 และ 5 ของ 1,2-*O*-isopropylidene- α -D-xylofuranose เป็นคาร์บอนที่ต่ออยู่กับหมู่ไฮดรอกซิลซึ่งมีความว่องไวสูง แต่ไม่ใช่ตำแหน่งที่เราต้องการจะทำปฏิกิริยาต่อจึงต้องทำการปกป้องหมู่ดังกล่าวด้วยหมู่ benzyl โดยใช้ตัวทำละลาย toluene เติม potassium hydroxide และเติม benzyl bromide โดยคาดว่าเกิดผ่านกลไกของปฏิกิริยา ดังรูป 3.13



รูป 3.13 กลไกการเกิดปฏิกิริยา benzylation ของสาร 2

เมื่อตั้งปฏิกิริยาทิ้งไว้ 2 ชั่วโมง พบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ตรวจสอบจาก TLC (รูปที่ 3.14) พบจุดสารผลิตภัณฑ์ที่มีค่า R_f สูงขึ้น ต่างจากค่า R_f ของสารตั้งต้น สอดคล้องกับผลิตภัณฑ์ที่มีขั้วลดลง ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวหนืดสีเหลือง



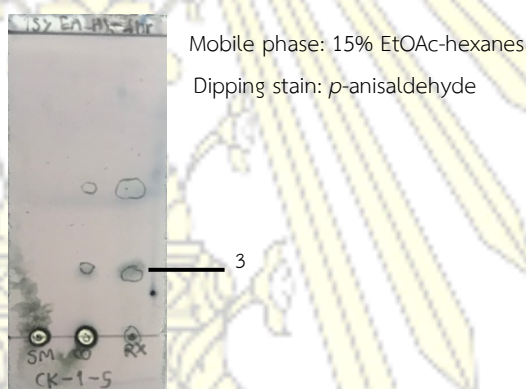
รูปที่ 3.14 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 2

จากการพิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นด้วยเทคนิค ^1H NMR spectroscopy พบว่าเป็นสเปกตรัมของ คือ 3,5-di-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropylidene-*D*-xylofuranose (3) เหมือนการทดลองที่ 3.1.2 ดังรูปที่ 3.10 อย่างไรก็ตาม การทดลองในขั้นนี้เกิดความผิดพลาดจากการที่ผู้ทดลองไม่ได้เสียบลูกโป่งที่บรรจุก๊าซ Ar ขณะที่ทำการตั้ง reflux จึงทำให้ขวดก้นกลมหลุดออกจาก dean stark ทำให้ benzyl bromide บางส่วนระเหยออกและสารจากขวดก้นกลมหกออกไปบางส่วนจึงได้ผลิตภัณฑ์น้อยลงกว่าที่คาดไว้

การทำปฏิกิริยา benzylation ของ 1,2-*O*-isopropylidene- α -*D*-xylofuranose (2) จากการใช้ 2 วิธีที่ต่างกัน โดยวิธีที่ 1 ใช้ TBAI, NaH, BnBr, DMF และวิธีที่ 2 ใช้ KOH, BnBr, toluene และตั้ง reflux พบว่าวิธีที่ 1 ใช้เวลานานกว่าแต่ได้ผลิตภัณฑ์ที่มี % yield สูงกว่า แต่วิธีที่ 2 ใช้เวลาน้อยกว่าแต่ได้ผลิตภัณฑ์ที่มี % yield ต่ำกว่า

3.1.5 การทำปฏิกิริยา benzylation ของ 1,2-*O*-isopropylidene- α -*D*-xylofuranose (2)

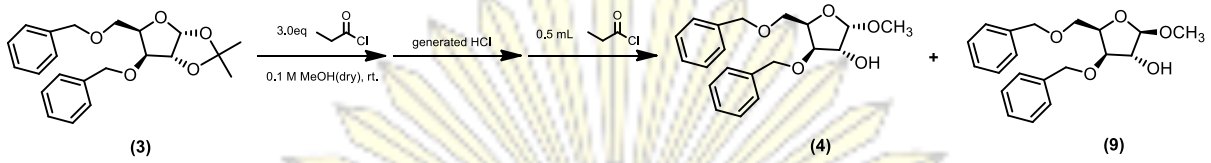
ใช้วิธีการสังเคราะห์เช่นเดียวกับ 3.1.4 จากสาร 2 (จากการทดลองที่ 3.1.3) ที่ตั้งปฏิกิริยาทิ้งไว้ 4 ชั่วโมง พบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ตรวจสอบจาก TLC (รูปที่ 3.15) พบจุดสารผลิตภัณฑ์ที่มีค่า R_f สูงขึ้น ต่างจากค่า R_f ของสารตั้งต้น สอดคล้องกับผลิตภัณฑ์ที่มีขั้วลดลง ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวหนืดสีเหลือง



รูปที่ 3.15 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 2

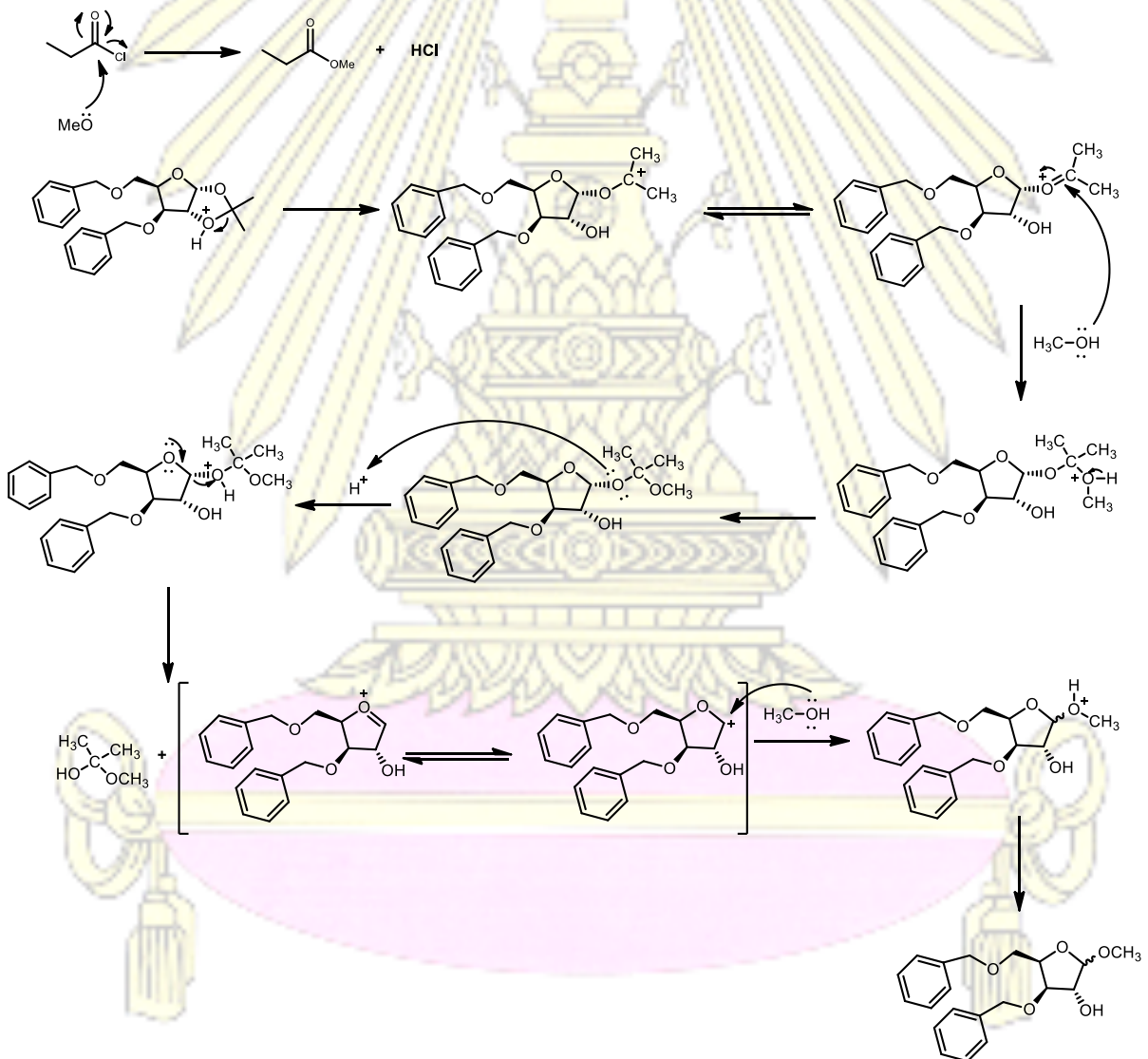
จากการพิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นด้วยเทคนิค ^1H NMR spectroscopy พบว่าเป็นสเปกตรัมของ คือ 3,5-di-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropylidene-*D*-xylofuranose (3) เหมือนการทดลองที่ 3.1.2 ดังรูปที่ 3.10 จากการแบ่งสาร 2 ออกเป็น 2 ส่วน เพื่อทำปฏิกิริยา benzylation ของ 1,2-*O*-isopropylidene- α -*D*-xylofuranose (2) เมื่อนำผลิตภัณฑ์ (3) มารวมกัน คิดเป็น 5% yield ผ่าน 2 ขั้นตอน

3.1.6 การทำปฏิกิริยา Methanolysis ของ 3,5-di-O-benzyl-1,2-O-Isopropylidene-D-xylofuranose (3)



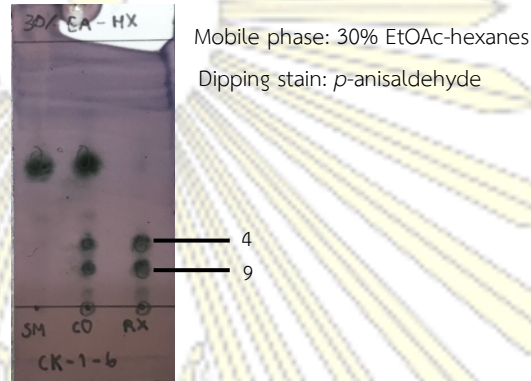
รูปที่ 3.16 แผนภาพการทำปฏิกิริยา Methanolysis ของสาร 3

จากสาร 3 (จากการทดลองที่ 3.1.4) ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 1 และ 2 ถูกปกป้องด้วย isopropyl เมื่อต้องการนำสาร 3 ไปทำปฏิกิริยาต่อจึงต้องทำการกำจัดหมู่ปกป้องเพื่อให้คาร์บอนที่ตำแหน่งที่ต้องการมีความว่องไวมากขึ้น จึงทำการ methanolysis ด้วย methanol โดยมีกรด propionyl chloride เพื่อให้มีการผลิต HCl สำหรับเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเคมี โดยคาดว่าเกิดผ่านกลไกของปฏิกิริยา ดังรูป 3.17



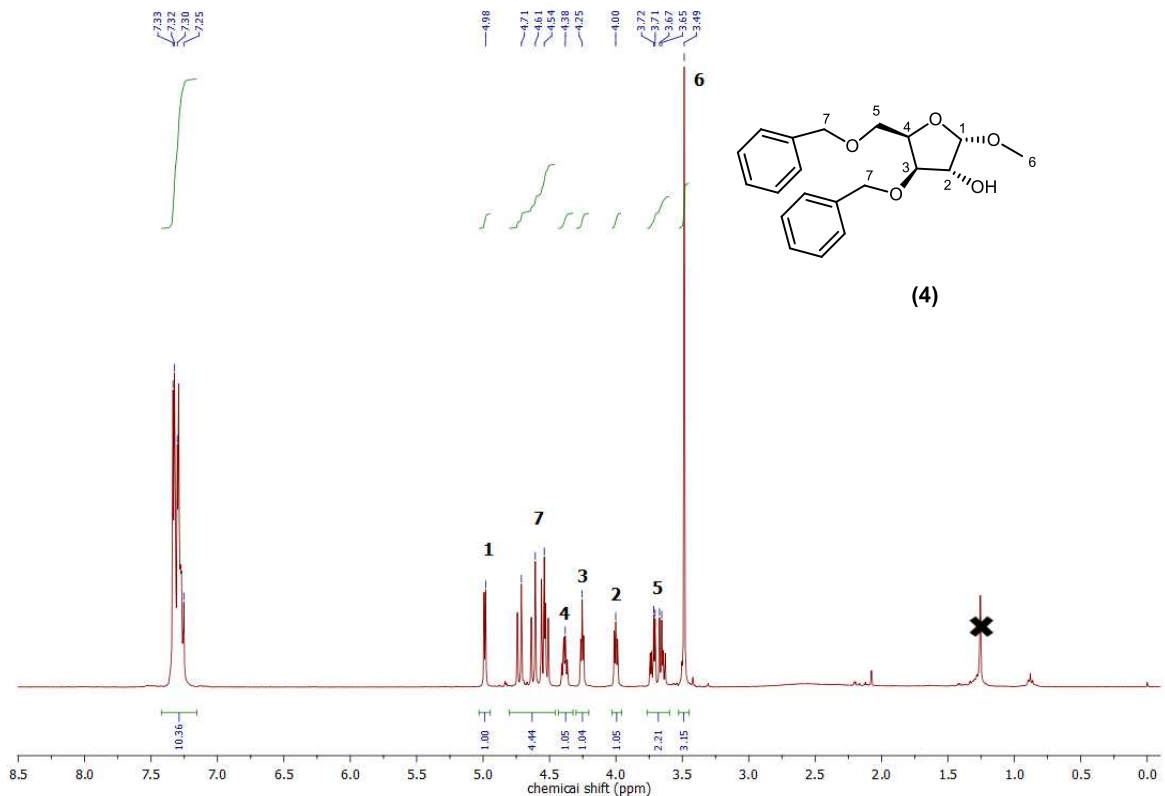
รูปที่ 3.17 กลไกการทำปฏิกิริยา Methanolysis ของสาร 3

จากการศึกษาทางงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ปฏิกริยาควรเกิดสมบูรณ์ที่เวลาประมาณ 3 ชั่วโมง แต่ปฏิกริยาเกิดไม่สมบูรณ์จึงตั้งปฏิกริยาต่อเป็นเวลา 4 วัน (ช่วงวันหยุดยาว) พบว่าปฏิกริยายังเกิดไม่สมบูรณ์จึงทำการ generated HCl และตั้งปฏิกริยาทิ้งไว้ข้ามคืน พบว่าปฏิกริยายังเกิดไม่สมบูรณ์ จึงเติม propionyl chloride เพิ่ม และตั้งปฏิกริยาต่อเป็นเวลา 9 วัน (ช่วงวันหยุดปีใหม่) พบว่าปฏิกริยาเกิดสมบูรณ์ตรวจสอบจาก TLC (รูปที่ 3.18) พบจุดสารผลิตภัณฑ์ 2 จุดที่มีค่า R_f ต่ำลง ต่างจากค่า R_f ของสารตั้งต้น สอดคล้องกับผลิตภัณฑ์ที่มีชื่อมากขึ้น ผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้น 2 ชนิดคือ methyl 3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose (**4**)¹⁵ และ methyl 3,5-di-O-benzyl- β -D-xylofuranose (**9**)¹⁵ ซึ่งเป็น stereoisomer กัน



รูปที่ 3.18 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกริยาการสังเคราะห์สาร **4**

พิสูจน์เอกลักษณ์ของสาร **4** ด้วยเทคนิค ^1H NMR รูปที่ 3.19

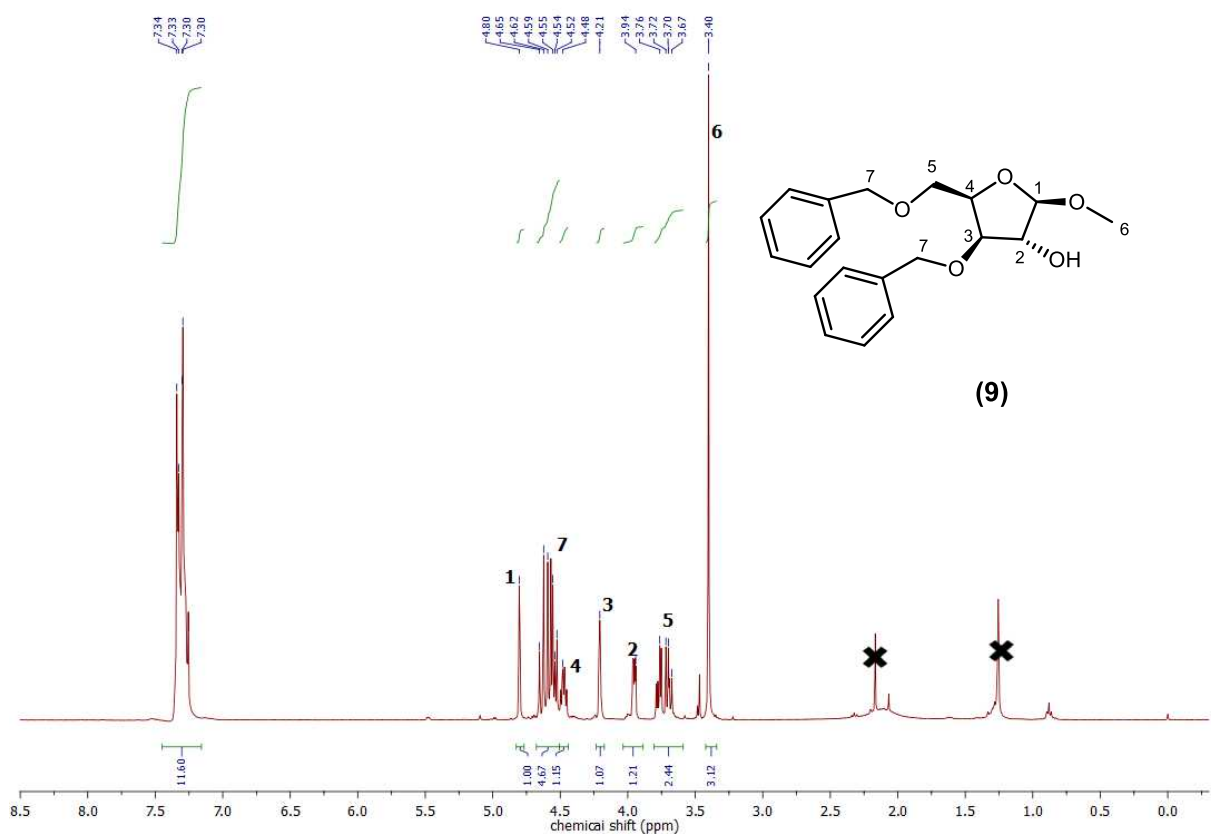


รูปที่ 3.19 ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร **4**

จากข้อมูล ^1H NMR พบสัญญาณของโปรตอนดังนี้

- chemical shift (δ) 3.49 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 6 ของหมู่ methyl
- chemical shift (δ) 3.65, 3.67, 3.71, 3.72 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 5
- chemical shift (δ) 4.00 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 2
- chemical shift (δ) 4.25 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 3
- chemical shift (δ) 4.38 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 4
- chemical shift (δ) 4.54, 4.61, 4.67 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 7
- chemical shift (δ) 4.98 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 1 ที่ตำแหน่ง anomeric carbon
- chemical shift (δ) 7.25, 7.30, 7.32, 7.33 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนบนวง aromatic

พิสูจน์เอกลักษณ์ของสาร 9 ด้วยเทคนิค ^1H NMR รูปที่ 3.20



รูปที่ 3.20 ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 9

จากข้อมูล ^1H NMR พบสัญญาณของโปรตอนดังนี้

- chemical shift (δ) 3.40 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 6 ของหมู่ methyl
- chemical shift (δ) 3.67, 3.70, 3.72, 3.76 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 5
- chemical shift (δ) 3.94 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 2
- chemical shift (δ) 4.21 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 3
- chemical shift (δ) 4.48 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 4

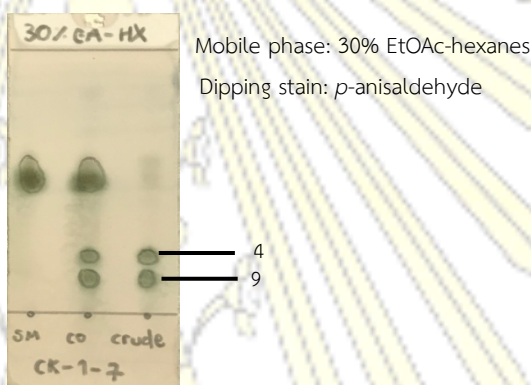
chemical shift (δ) 4.52, 4.54, 4.55, 4.59 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 7

chemical shift (δ) 4.80 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 1 ที่ตำแหน่ง anomeric carbon

chemical shift (δ) 7.30, 7.33, 7.34 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนบนวง aromatic

3.1.7 การทำปฏิกิริยา Methanolysis ของ 3,5-di-O-benzyl-1,2-O-isopropylidene-D-xylofuranose (3)

ใช้วิธีการสังเคราะห์เช่นเดียวกับ 3.1.6 จากสาร 3 (จากการทดลองที่ 3.1.2) ที่ตั้งปฏิกิริยาทิ้งไว้ 4 ชั่วโมง พบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ตรวจสอบจาก TLC (รูปที่ 3.21) พบจุดสารผลิตภัณฑ์ 2 จุดที่มีค่า R_f ต่ำลง ต่างจากค่า R_f ของสารตั้งต้น สอดคล้องกับผลิตภัณฑ์ที่มีขั้วมากขึ้น ผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้น 2 ชนิดคือ methyl 3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose (4) และ methyl 3,5-di-O-benzyl- β -D-xylofuranose (9) ซึ่งเป็น stereoisomer กัน

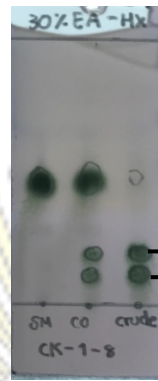


รูปที่ 3.21 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 4

จากการพิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นด้วยเทคนิค ^1H NMR spectroscopy พบว่าเป็นสเปกตรัมของ คือ methyl 3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose (4) และ methyl 3,5-di-O-benzyl- β -D-xylofuranose (9) เหมือนการทดลองที่ 3.1.6 ดังรูปที่ 3.19 และ 3.20 ตามลำดับ

3.1.8 การทำปฏิกิริยา Methanolysis ของ 3,5-di-O-benzyl-1,2-O-isopropylidene-D-xylofuranose (3)

ใช้วิธีการสังเคราะห์เช่นเดียวกับ 3.1.6 จากสาร 3 (จากการทดลองที่ 3.1.5) เมื่อตั้งปฏิกิริยาทิ้งไว้ 2 วัน พบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ตรวจสอบจาก TLC (รูปที่ 3.22) พบจุดสารผลิตภัณฑ์ 2 จุดที่มีค่า R_f ต่ำลง ต่างจากค่า R_f ของสารตั้งต้น สอดคล้องกับผลิตภัณฑ์ที่มีขั้วมากขึ้น ผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้น 2 ชนิดคือ methyl 3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose (4) และ methyl 3,5-di-O-benzyl- β -D-xylofuranose (9) ซึ่งเป็น stereoisomer กัน



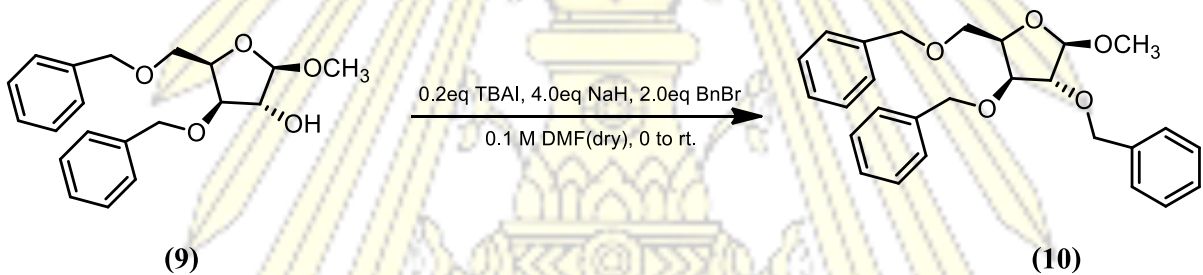
Mobile phase: 30% EtOAc-hexanes

Dipping stain: *p*-anisaldehyde

รูปที่ 3.22 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 4

จากการพิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นด้วยเทคนิค ^1H NMR spectroscopy พบว่าเป็นสเปกตรัมของ คือ methyl 3,5-di-*O*-benzyl- α -D-xylofuranose (4) และ methyl 3,5-di-*O*-benzyl- β -D-xylofuranose (9) เหมือนการทดลองที่ 3.1.6 ดังรูปที่ 3.19 และ 3.20 ตามลำดับ

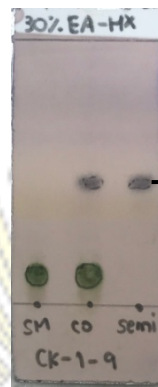
3.1.9 การทำปฏิกิริยาปกป้องของ methyl 3,5-di-*O*-benzyl- β -D-xylofuranose (9)



รูปที่ 3.23 แผนภาพการทำปฏิกิริยา protection ของสาร 9

จากสาร 9 ที่ได้จากการทดลองที่ 3.1.6, 3.1.7 และ 3.1.8 ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 เป็นไฮดรอกซิลซึ่งมีความว่องไวสูง แต่ไม่ต้องการให้เกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 2 จึงทำการปกป้องหมู่ดังกล่าวด้วยหมู่ benzyl โดยใช้ตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide เติม tetrabutylammonium iodide เติม sodium hydride และเติม benzyl bromide โดยคาดว่าเกิดผ่านกลไกของปฏิกิริยา ดังรูป 3.8

เมื่อตั้งปฏิกิริยาทิ้งไว้ข้ามคืน พบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ตรวจสอบจาก TLC (รูปที่ 3.24) พบจุดสารผลิตภัณฑ์ที่มีค่า R_f สูงขึ้น ต่างจากค่า R_f ของสารตั้งต้น สอดคล้องกับผลิตภัณฑ์ที่มีขั้วลดลง ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวหนืดสีเหลือง คิดเป็น 84%

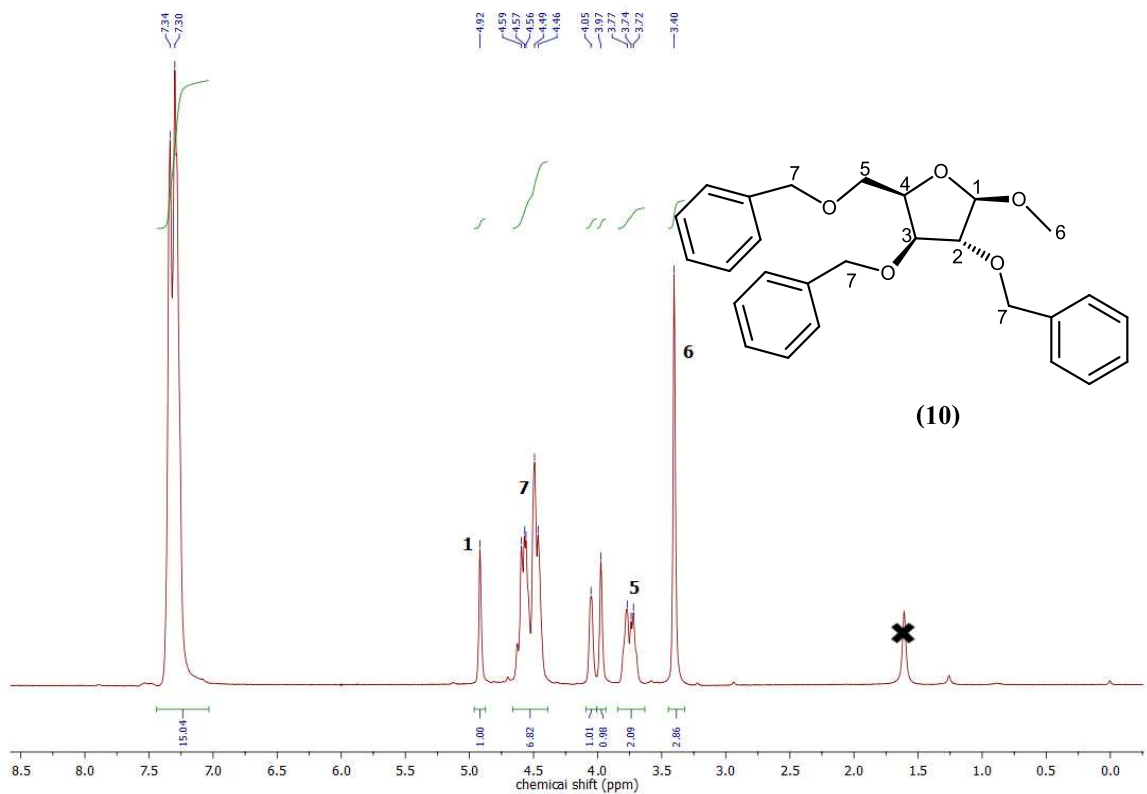


Mobile phase: 30% EtOAc-hexanes

Dipping stain: *p*-anisaldehyde

รูปที่ 3.24 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 10

พิสูจน์เอกลักษณ์ของสาร 10 ด้วยเทคนิค ^1H NMR รูปที่ 3.25



รูปที่ 3.25 ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 10

จากข้อมูล ^1H NMR พบสัญญาณของโปรตอนดังนี้

chemical shift (δ) 3.40 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 6 ของหมู่ methyl

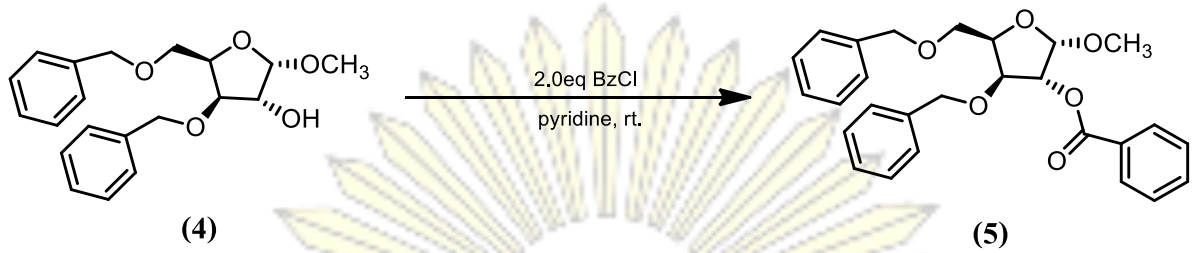
chemical shift (δ) 3.75 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 5

chemical shift (δ) 4.49 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 7

chemical shift (δ) 4.92 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 1 ที่ตำแหน่ง anomeric carbon

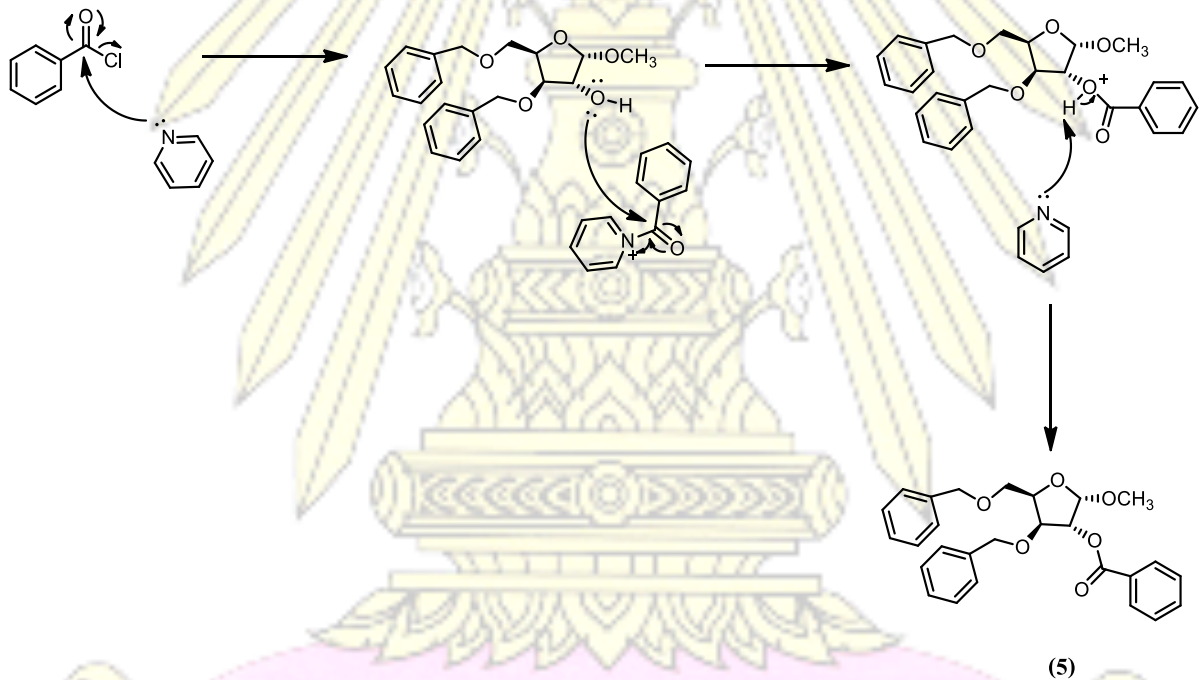
chemical shift (δ) 7.30, 7.34 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนบนวง aromatic

3.1.10 การทำปฏิกิริยาปกป้องของ methyl 3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose (4)



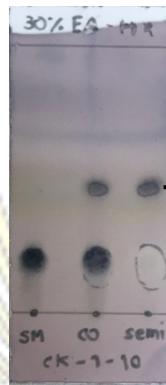
รูปที่ 3.26 แผนภาพการทำปฏิกิริยา protection ของสาร 4

อ้างอิงจากงานวิจัยของ Yin¹¹ และคณะ จากสาร 4 ที่ได้จากการทดลองที่ 3.1.6, 3.1.7 และ 3.1.8 ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 เป็นไฮดรอกซิลซึ่งมีความว่องไวสูง แต่ไม่ต้องการให้เกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 2 จึงทำการปกป้องหมู่ดังกล่าวด้วยหมู่ benzoyl โดยใช้ตัวทำละลาย pyridine และเติม benzoyl chloride โดยคาดว่าเกิดผ่านกลไกของปฏิกิริยา ดังรูป 3.27



รูปที่ 3.27 กลไกการทำปฏิกิริยา protection ของสาร 4

เมื่อตั้งปฏิกิริยาทิ้งไว้ข้ามคืน พบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ตรวจสอบจาก TLC (รูปที่ 3.28) พบจุดสารผลิตภัณฑ์ที่มีค่า R_f สูงขึ้น ต่างจากค่า R_f ของสารตั้งต้น สอดคล้องกับผลิตภัณฑ์ที่มีขั้วลดลง ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวหนืดสีเหลือง คิดเป็น 43%

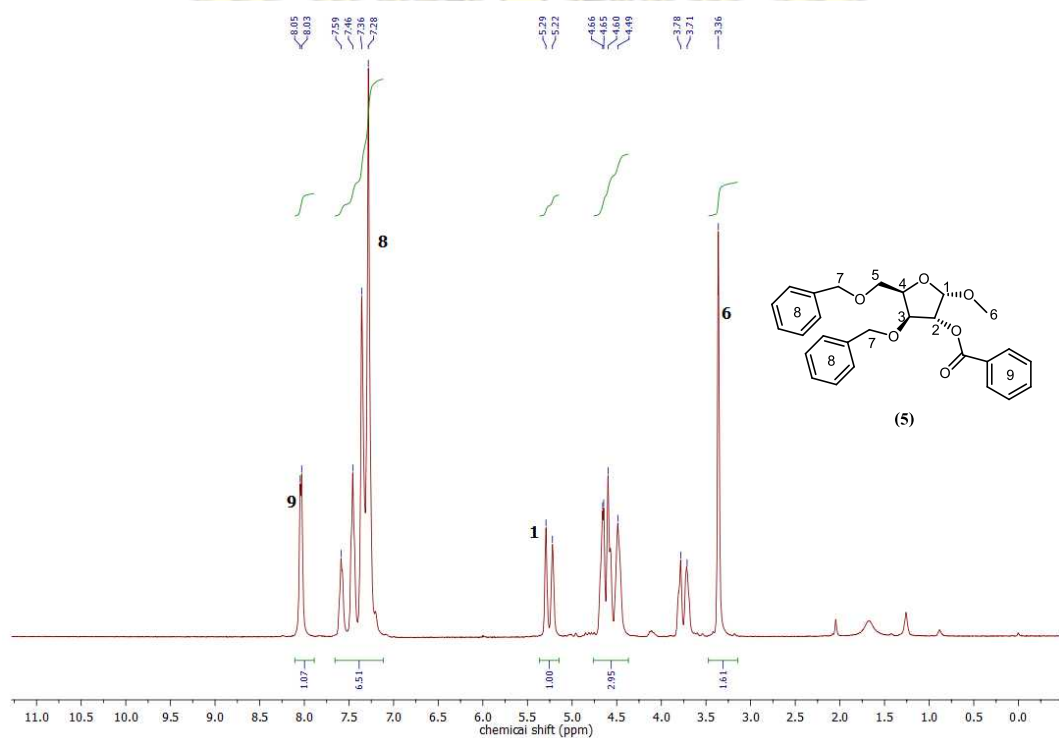


Mobile phase: 30% EtOAc-hexanes

Dipping stain: *p*-anisaldehyde

รูปที่ 3.28 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 5

พิสูจน์เอกลักษณ์ของสาร 5 ด้วยเทคนิค ^1H NMR รูปที่ 3.29



รูปที่ 3.29 ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 5

จากข้อมูล ^1H NMR พบสัญญาณของโปรตอนดังนี้

chemical shift (δ) 1.31, 1.48 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 6 ของหมู่ methyl

chemical shift (δ) 3.76 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 5

chemical shift (δ) 3.97 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 2

chemical shift (δ) 4.40 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 3

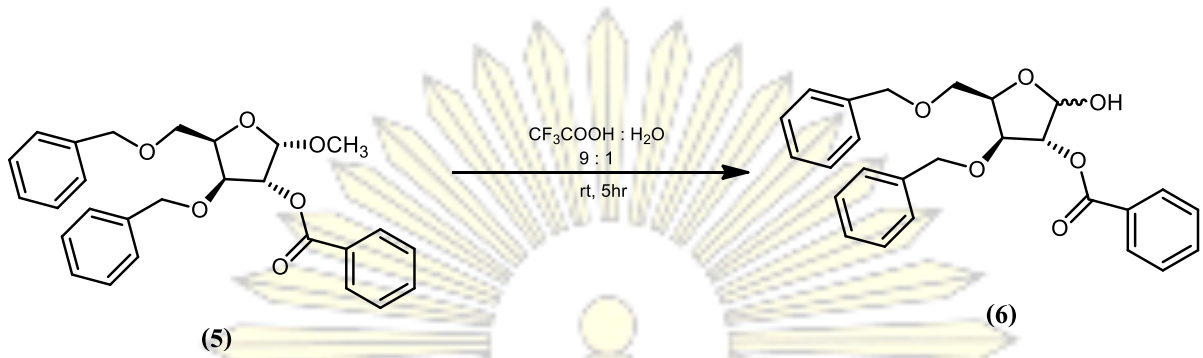
chemical shift (δ) 4.53 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 4

chemical shift (δ) 4.59 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 7

chemical shift (δ) 5.93 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 1 ที่ตำแหน่ง anomeric carbon

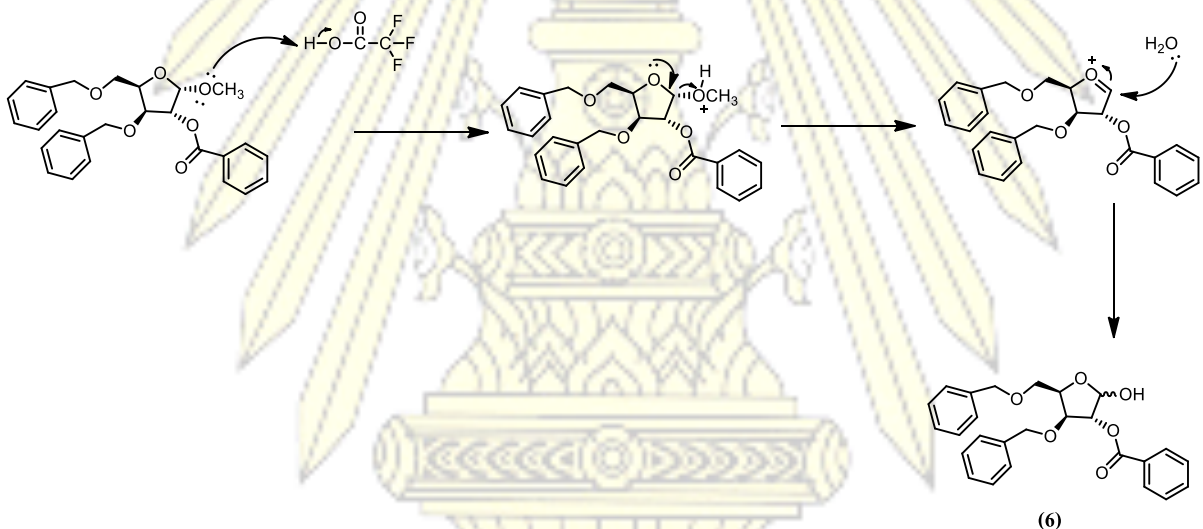
chemical shift (δ) 7.28, 7.30, 7.32, 7.33 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนบนวง aromatic

3.1.11 การทำปฏิกิริยา hydrolysis ของ methyl 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose (5)



รูปที่ 3.30 แผนภาพการทำปฏิกิริยา deprotection ของสาร 5

อ้างอิงจากงานวิจัยของ Parmentier¹² และคณะ จากสาร 5 ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ anomeric คาร์บอนมีหมู่ methyl อยู่ ซึ่งต้องการเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ anomeric คาร์บอนจึงทำการปลดหมู่ปกป้อง หมู่ดังกล่าว โดยใช้ $\text{F}_3\text{CCOOH}:\text{H}_2\text{O}$ สัดส่วน 9:1 โดยคาดว่าจะเกิดผ่านกลไกของปฏิกิริยา ดังรูป 3.31



รูปที่ 3.31 กลไกการทำปฏิกิริยา deprotection ของสาร 5

เมื่อตั้งปฏิกิริยาทิ้งไว้ 5 ชั่วโมง พบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ตรวจสอบจาก TLC (รูปที่ 3.32) พบจุดสารผลิตภัณฑ์ที่มีค่า R_f ต่ำลง ต่างจากค่า R_f ของสารตั้งต้น สอดคล้องกับผลิตภัณฑ์ที่มีขั้วมากขึ้น ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวสีเหลือง คิดเป็น 43%

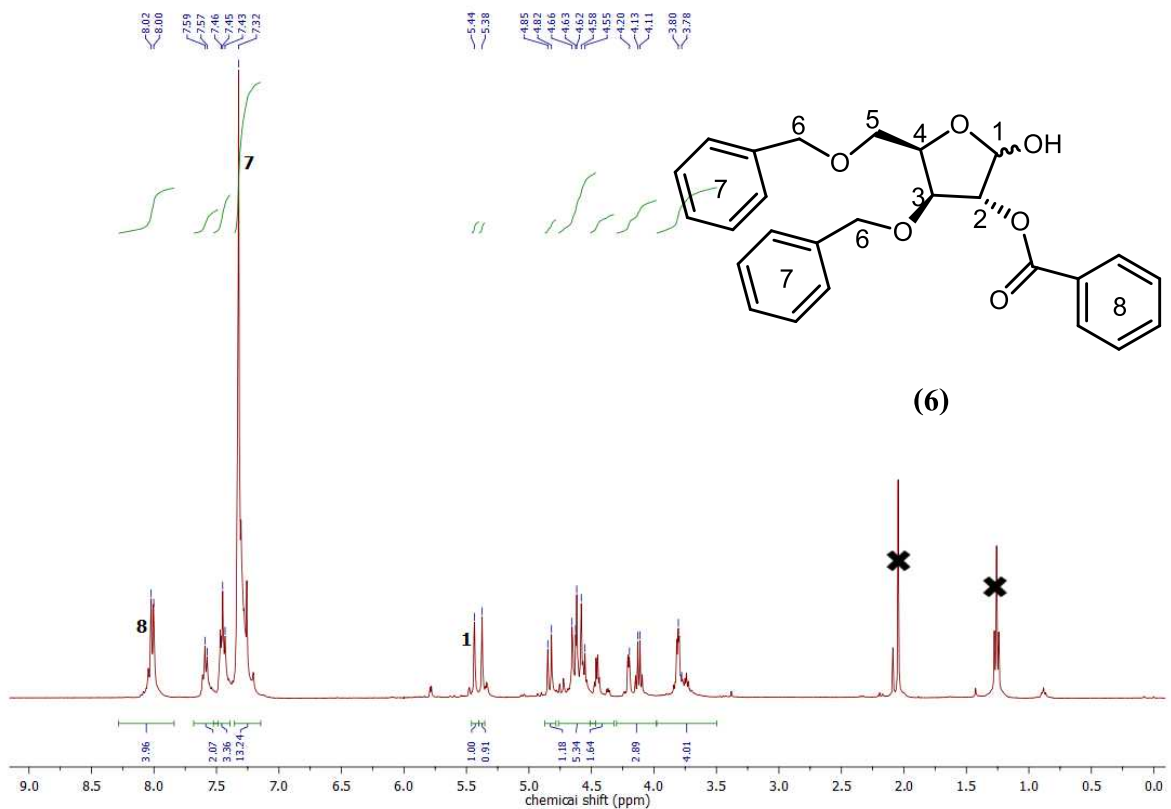


Mobile phase: 30% EtOAc-hexanes

Dipping stain: *p*-anisaldehyde

รูปที่ 3.32 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 6

พิสูจน์เอกลักษณ์ของสาร 6 ด้วยเทคนิค ^1H NMR รูปที่ 3.33



รูปที่ 3.33 ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 6

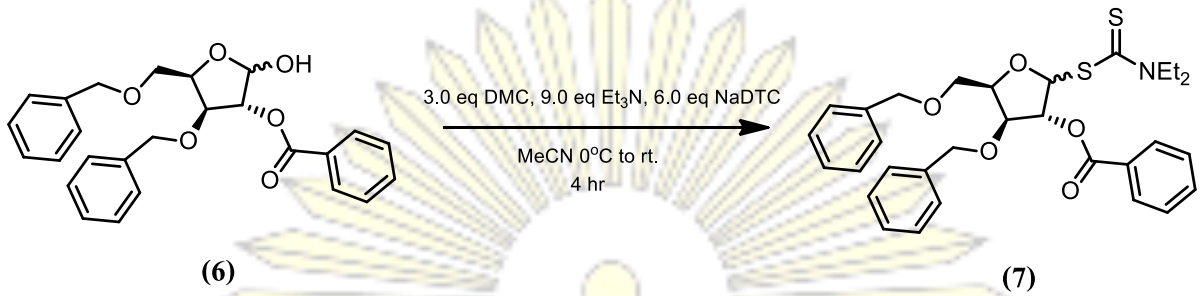
จากข้อมูล ^1H NMR พบสัญญาณของโปรตอนดังนี้

chemical shift (δ) 5.44 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 1 ที่ตำแหน่ง anomeric carbon

chemical shift (δ) 7.32, 7.43, 7.45, 7.46 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนบนวง aromatic ของ benzyl (7)

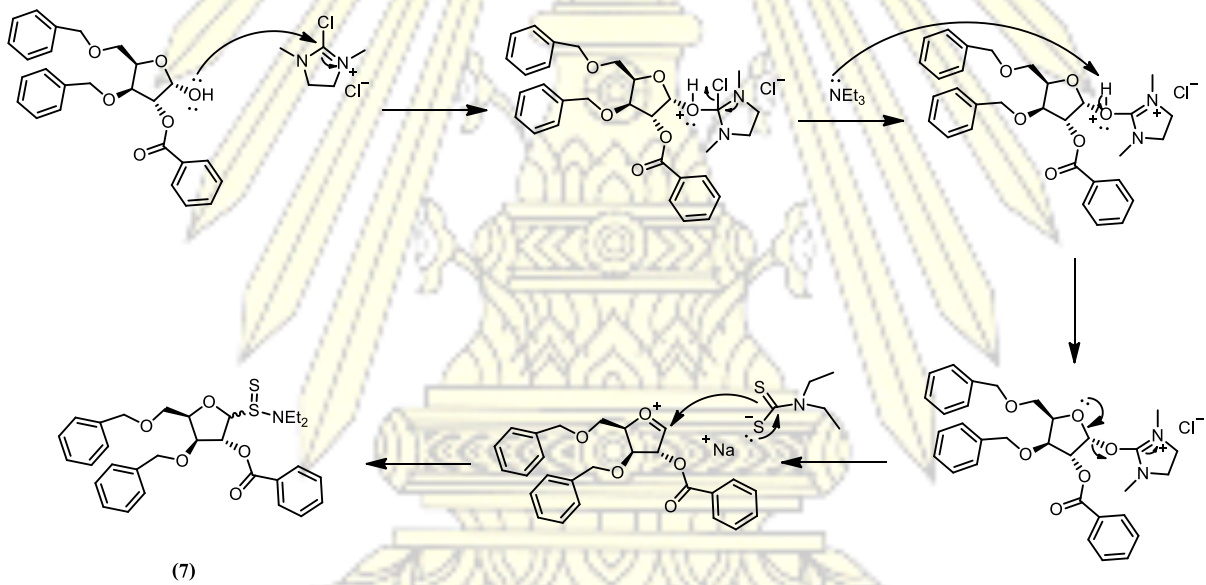
chemical shift (δ) 8.00, 8.02 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนบนวง aromatic ของ benzoyl (8)

3.1.12 การสังเคราะห์ 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzoyl-D-xylofuranosyl 1-diethylthiocarbamate



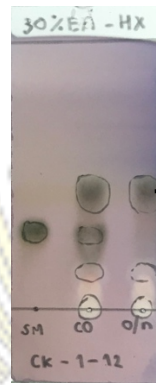
รูปที่ 3.34 แผนภาพการสังเคราะห์ glycosyl DTC

อ้างอิงจากงานวิจัยของ Shoda¹³ และคณะ จากสาร 6 ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ anomeric คาร์บอน เป็นไฮดรอกซิลซึ่งมีความว่องไวและตำแหน่งอื่นถูก protect แล้ว เหมาะกับการสังเคราะห์ glycosyl donor จึงนำไปละลายด้วย acetonitrile เติม 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride 5 เติม Et₃N และ เติม NaDTC โดยคาดว่าเกิดผ่านกลไกของปฏิกิริยา ดังรูป 3.35



รูปที่ 3.35 กลไกการสังเคราะห์ glycosyl DTC 7

เมื่อตั้งปฏิกิริยาทิ้งไว้ข้ามคืน พบว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ตรวจสอบจาก TLC (รูปที่ 3.36) พบจุดสารผลิตภัณฑ์ที่มีค่า R_f สูงขึ้น ต่างจากค่า R_f ของสารตั้งต้น สอดคล้องกับผลิตภัณฑ์ที่มีขั้วลดลง ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวหนืดสีเหลือง หนัก 0.1474 กรัม



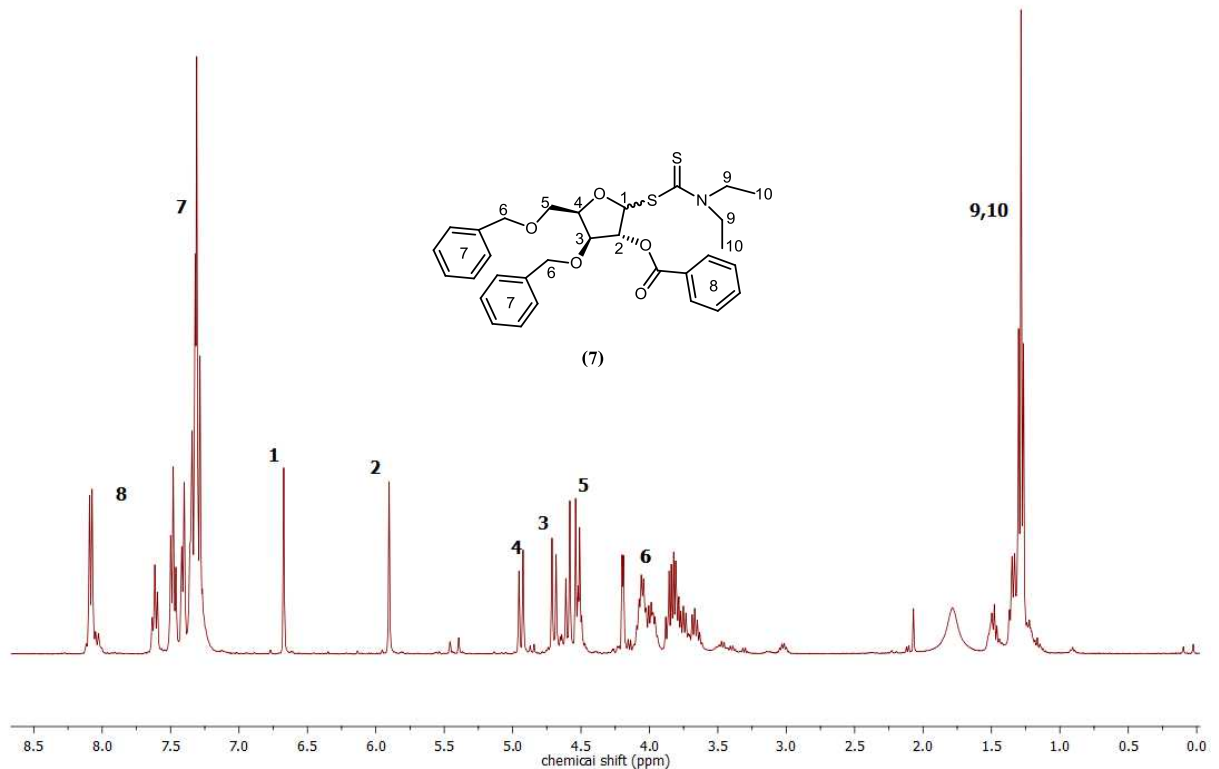
Mobile phase: 30% EtOAc-hexanes

Dipping stain: *p*-anisaldehyde

รูปที่ 3.36 TLC แสดงผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 7

พิสูจน์เอกลักษณ์ของสาร 7 ด้วยเทคนิค ^1H NMR, COSY, ^{13}C NMR ดังนี้

^1H NMR



รูปที่ 3.37 ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 7

จากข้อมูล ^1H NMR พบสัญญาณของโปรตอนดังนี้

chemical shift (δ) 1.24, 1.26, 1.27 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 9,10 ของหมู่ ethyl

chemical shift (δ) 4.03 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 6

chemical shift (δ) 4.48, 4.51, 4.55 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 5

chemical shift (δ) 4.65, 4.68 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 3

chemical shift (δ) 4.90, 4.93 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 4

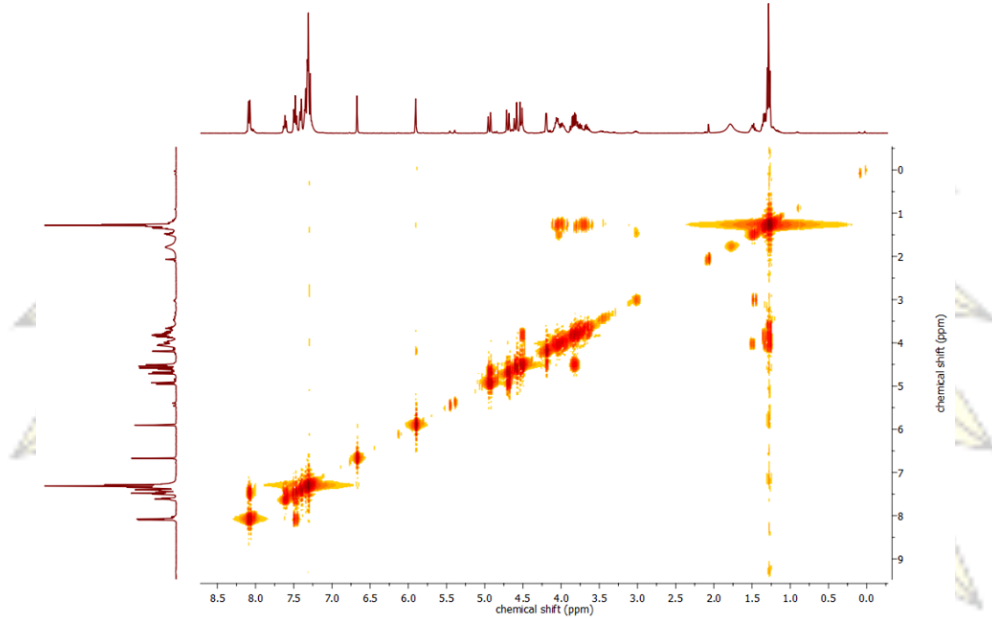
chemical shift (δ) 5.89 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 2

chemical shift (δ) 6.67 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนตำแหน่งที่ 1 ที่ตำแหน่ง anomeric carbon

chemical shift (δ) 7.26, 7.28, 7.32, 7.37 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนบนวง aromatic ของ benzyl (7)

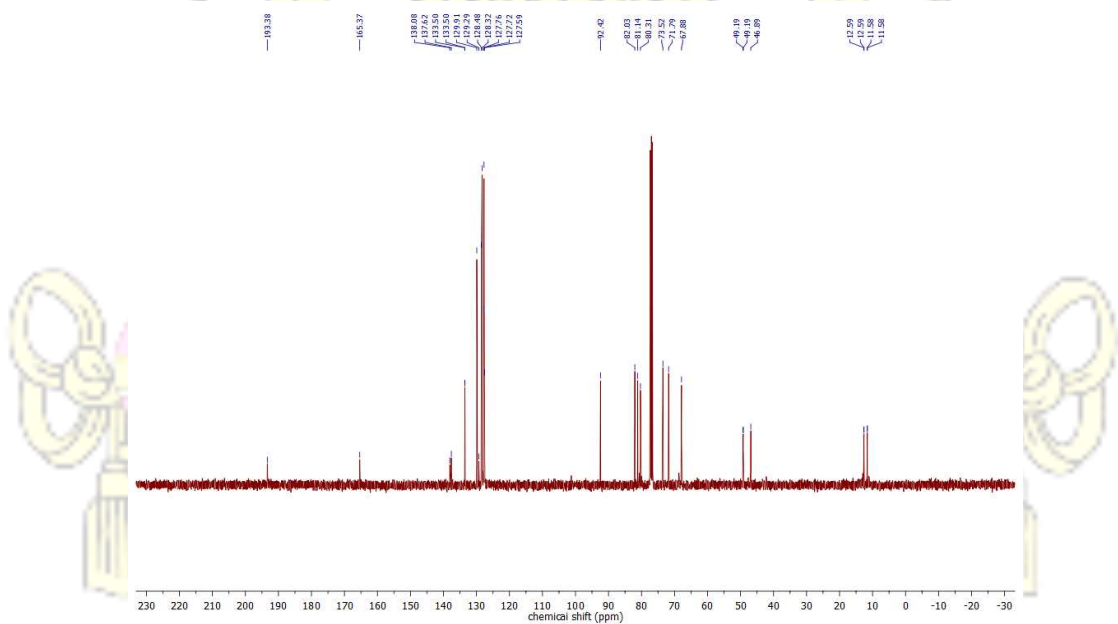
chemical shift (δ) 7.45, 7.59, 8.04, 8.06 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของโปรตอนบนวง aromatic ของ benzoyl (8)

COSY



รูปที่ 3.38 COSY spectrum (400 MHz, $CDCl_3$) ของสาร 7

^{13}C NMR



รูปที่ 3.39 ^{13}C NMR spectrum (400 MHz, $CDCl_3$) ของสาร 7

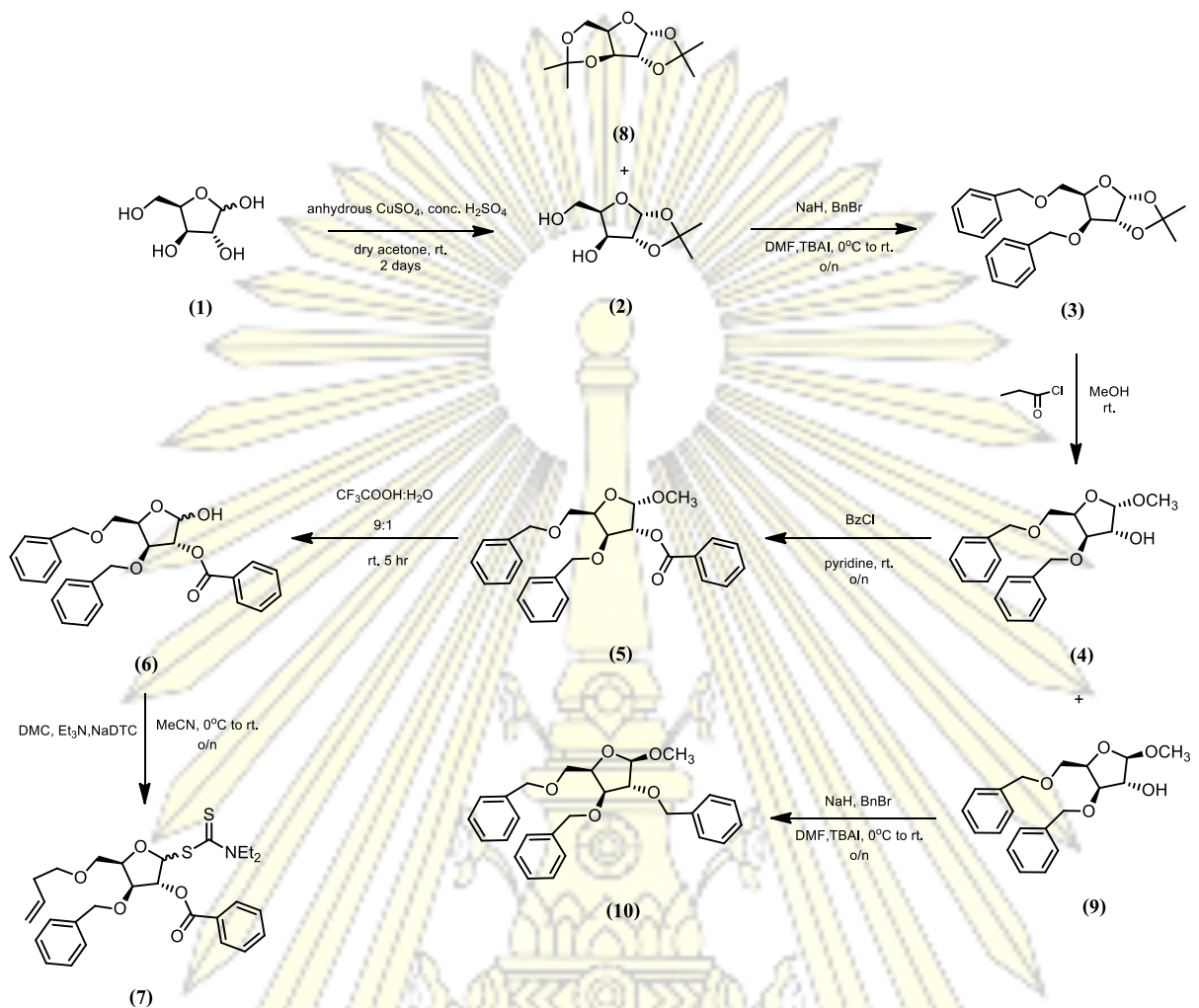
บทที่ 4

ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง

งานวิจัยนี้เป็นการสังเคราะห์ 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzoyl-D-xylofuranosyl 1-diethyl dithiocarbamate ซึ่งเป็น glycosyl dithiocarbamate ที่สามารถใช้เป็น glycosyl donor สำหรับปฏิกิริยา glycosylation ได้สำเร็จ การสังเคราะห์เริ่มจากสารตั้งต้น D-xylose ผ่านการสังเคราะห์ทั้งสิ้น 6 ขั้นตอน ได้แก่

1. การสังเคราะห์ 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (2) จาก D-xylose (1) จากสารตั้งต้น D-xylose 1.008 กรัม สามารถสังเคราะห์ 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (2) ได้ 0.5215 กรัม จากสารตั้งต้น D-xylose 10.0386 กรัม สามารถสังเคราะห์ 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (2) ได้ 5.2072 กรัม
2. การทำปฏิกิริยา benzylation ของ 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (2) มีการสังเคราะห์ 2 แบบ แบบที่ 1 ใช้ TBAI, NaH, BnBr และ DMF ได้ผลิตภัณฑ์คิดเป็น 11% yield over 2 steps แบบที่ 2 ใช้ BnBr, KOH และ toluene ได้ผลิตภัณฑ์คิดเป็น 5% yield over 2 steps
3. การทำปฏิกิริยา Methanolysis ของ 3,5-di-O-benzyl-1,2-O-Isopropylidene-D-xylofuranose (3) ทำการสังเคราะห์โดยใช้ propionyl chloride และ methanol โดยทำการสังเคราะห์ 3 ครั้ง ได้ผลิตภัณฑ์ 72% yield, 86% yield, 81% yield ตามลำดับ
4. การทำปฏิกิริยาปกป้องของ methyl 3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose (4) ทำการสังเคราะห์โดยใช้ BzCl และ pyridine ได้ผลิตภัณฑ์คิดเป็น 43% yield
5. การทำปฏิกิริยา hydrolysis ของ methyl 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose (5) ทำการสังเคราะห์โดยใช้ TFA/H₂O ได้ผลิตภัณฑ์คิดเป็น 41% yield
6. การสังเคราะห์ 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl-D-xylofuranosyl 1-diethyl dithiocarbamate (7) ทำการสังเคราะห์โดยใช้ TFA/H₂O ได้ผลิตภัณฑ์คิดเป็น 43% yield

วิธีการสังเคราะห์โดยสรุปดังรูปที่ 4.1



รูปที่ 4.1 แผนภาพสรุปการสังเคราะห์ 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzoyl-D-xylofuranosyl 1-diethyldithiocarbamate

แนวทางในการดำเนินงานวิจัยในอนาคต

จากงานวิจัยผู้วิจัยประสบความสำเร็จในการสังเคราะห์ 1-diethyl dithio-2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl-D-xylofuranose ที่มีความเป็น glycosyl donor เพื่อนำไปใช้เป็นมอนอเมอร์สำหรับปฏิกิริยา glycosylation แต่ยังมีปริมาณของผลิตภัณฑ์ที่ได้มาไม่มากนักเมื่อเทียบกับสารตั้งต้น ผู้วิจัยจึงมีแนวทางในงานวิจัยในอนาคต ได้แก่

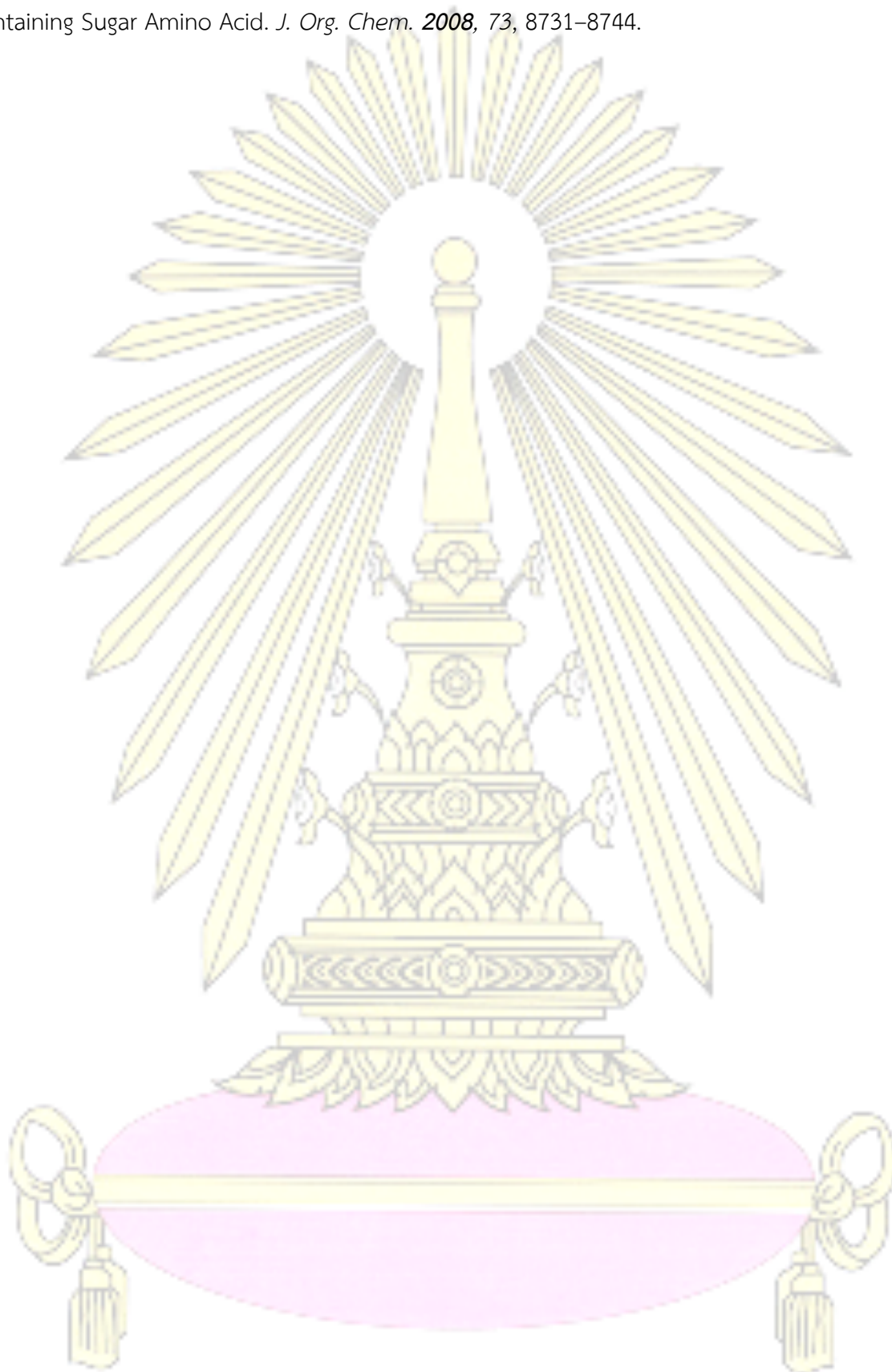
1. ทดลองนำ 1-diethyl dithio-2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl-D-xylofuranose ที่สังเคราะห์ได้ ทำปฏิกิริยากับ glycosyl acceptor เพื่อศึกษาว่า 1-diethyl dithio-2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl-D-xylofuranose มีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะใช้เป็น glycosyl donor สำหรับปฏิกิริยา glycosylation จริง

2. ปรับปรุงวิธีการสังเคราะห์ 1-diethyl dithio-2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl-D-xylofuranose บางขั้นตอนที่ได้ผลิตภัณฑ์น้อย

เอกสารอ้างอิง

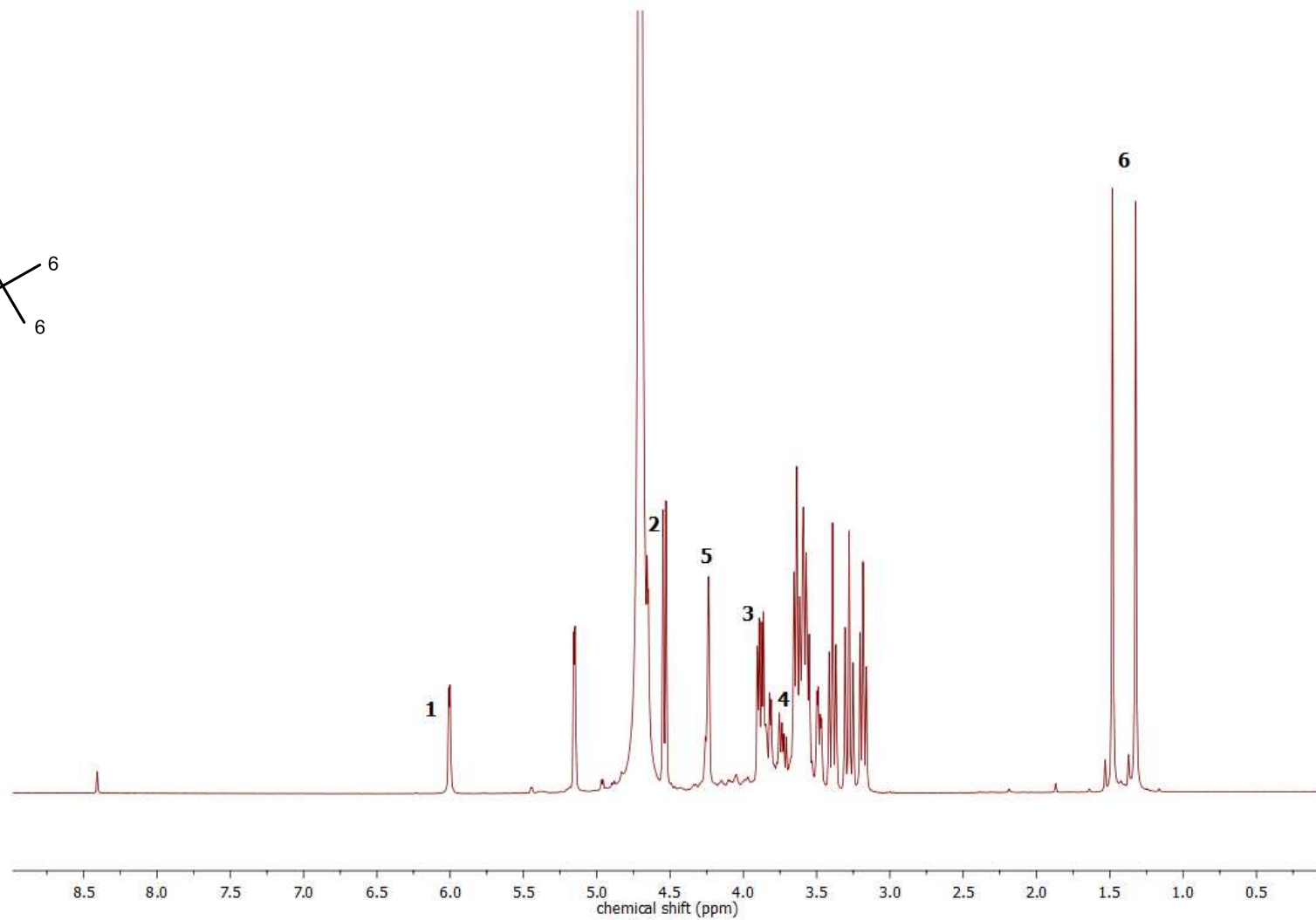
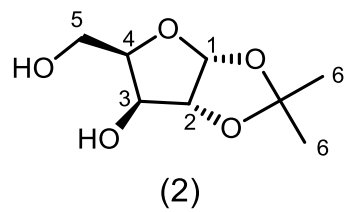
1. Baul, T. K.; Datta, D.; Alam, A. A comparative study on household level energy consumption and related emissions from renewable (biomass) and non-renewable energy sources in Bangladesh. *Energy Policy* **2018**, *114*, 598-608.
2. McKeen, L. W. Renewable Resource and Biodegradable Polymers. *Film Properties of Plastics and Elastomers* **2017**, 449-479.
3. Jiang, L.; Zhang, J. 7 - Biodegradable and Biobased Polymers A2 - Kutz, Myer. *Applied Plastics Engineering Handbook (Second Edition)* **2017**, 127-143.
4. Jacobsson, M.; Malmberg, J.; Ellervik, U., Aromatic O-glycosylation. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1266-1281.
5. Christensen, H. M.; Oscarson, S.; Jensen, H. Common side reactions of the glycosyl donor in chemical glycosylation. *Carbohydr. Res.* **2015**, *408*, 51-95.
6. Demchenko, A. V. *General Aspects of the Glycosidic Bond Formation*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
7. Padungros, P.; Alberch, L.; Wei, A. Glycosyl dithiocarbamates: beta-selective couplings without auxiliary groups. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (6), 2611-24.
8. Horton D.; *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*. Academic Press, Washington. DC, 2000.
9. Hardacre, C.; Messina, I.; Migaud, M. E.; Ness, K. A.; Norman, S. E., 1,2-Cyclic sulfite and sulfate furanoside diesters: improved syntheses and stability. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6341-6347.
10. Zhen-Dan Shi, B.-H. Y.; Yu-Lin Wu. A stereospecific synthesis of L-deoxyribose, L-ribose and L-ribosides. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3287-3296.
11. Haifeng Yin; F. W. D. S.; and Todd L. Lowary Arabinofuranosides from Mycobacteria: Synthesis of a Highly Branched Hexasaccharide and Related Fragments Containing Arabinofuranosyl Residues. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 892-903.
12. Gilles PARMENTIER, G. S., Frederic DOLLE & Bang LUU A Convergent Synthesis of 2'-O-Methyl Uridine. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5361-5368.
13. Li, G.; Noguchi, M.; Kashiwagura, H.; Tanaka, Y.; Serizawa, K.; Shoda, S.-i. Protection-free synthesis of glycosyl dithiocarbamates in aqueous media by using 2-chloroimidazolium reagent. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*, 3529-3531.
14. D-xylose ¹H NMR spectrum. http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_index.cgi (accessed April 13, 2018).

15. Chakraborty, T. K.; Koley, D.; Ravi, R.; Krishnakumari, V.; Nagaraj, R.; Kunwar, A. C. Synthesis, Conformational Analysis and Biological Studies of Cyclic Cationic Antimicrobial Peptides Containing Sugar Amino Acid. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8731–8744.

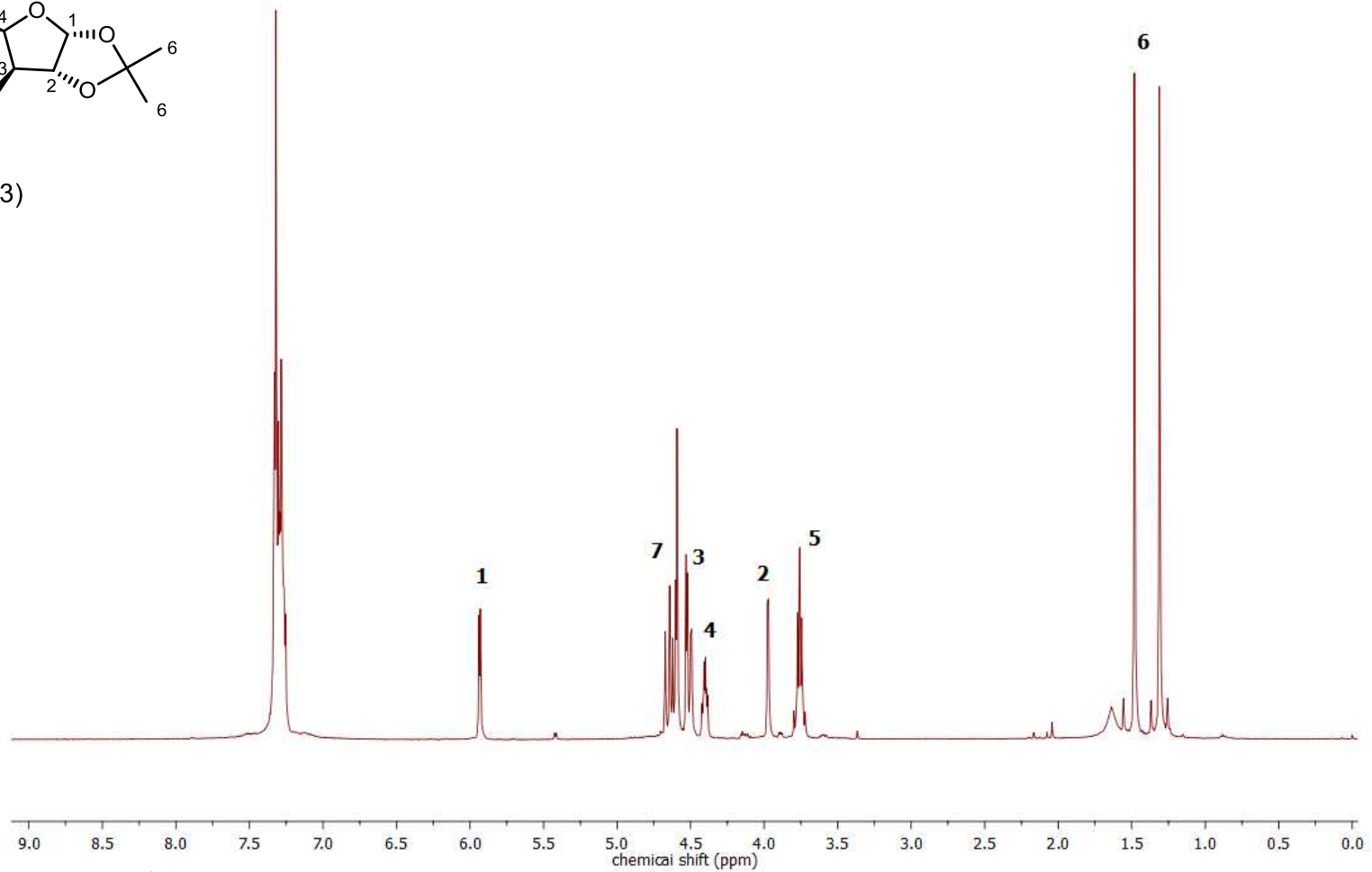
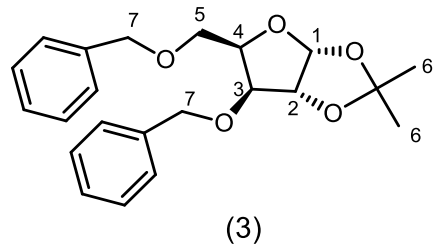




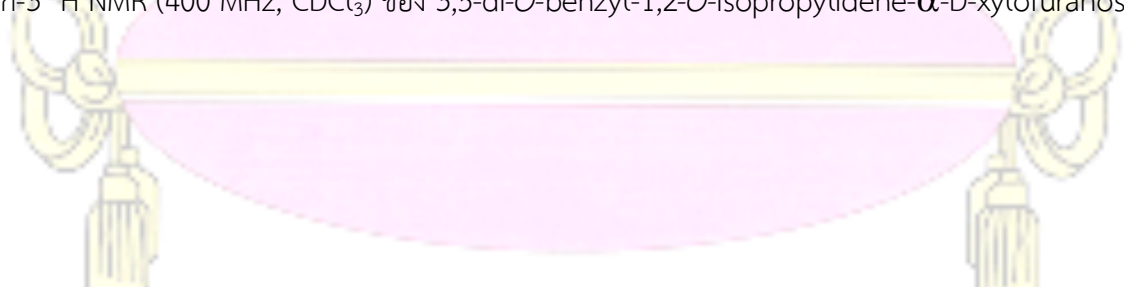
ภาคผนวก

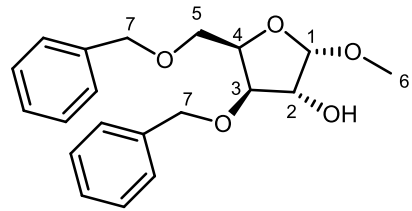


รูปที่ ก-1 ^1H NMR (400 MHz, D_2O) ของ 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (2)

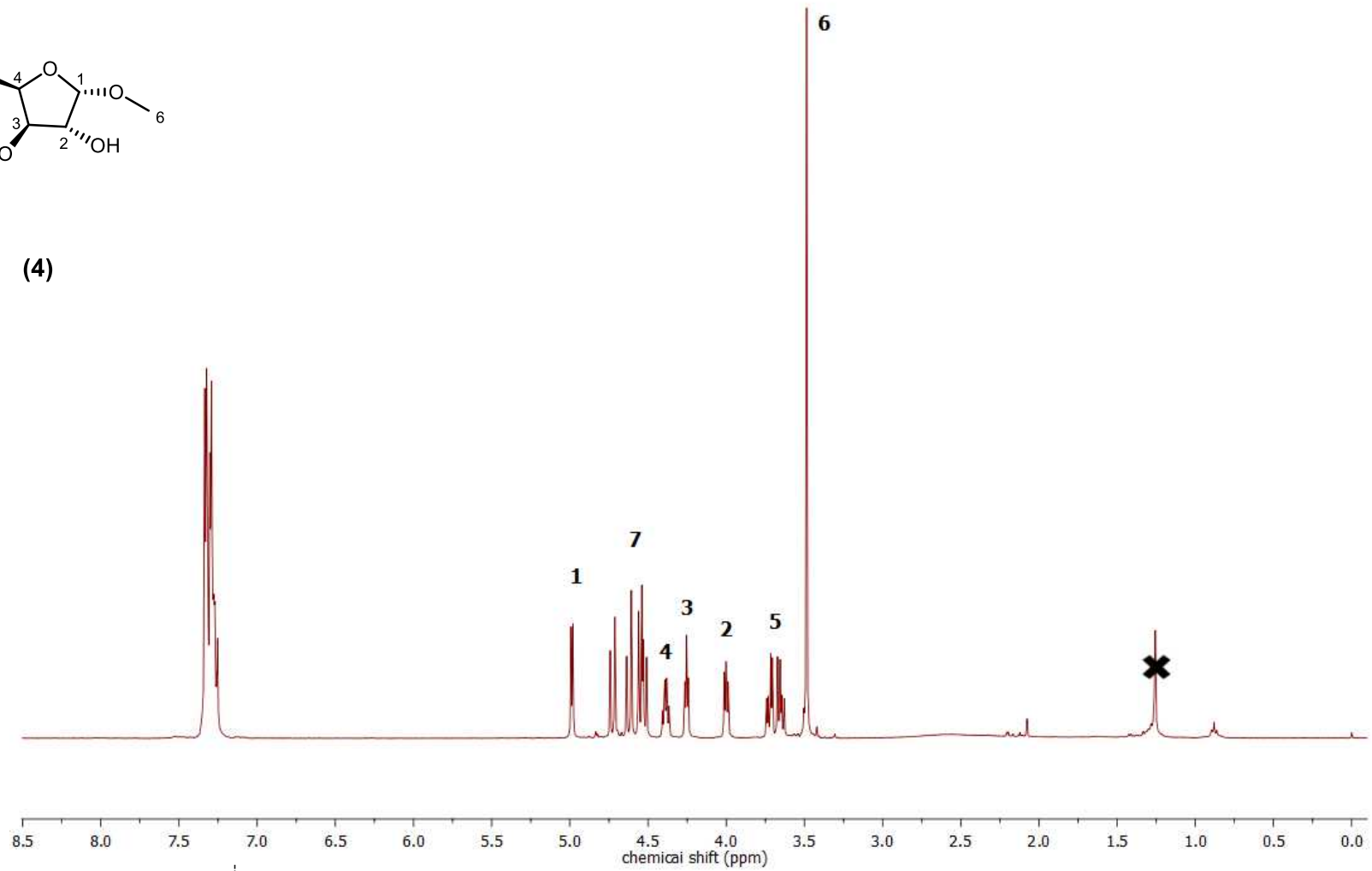


รูปที่ ก-3 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ของ 3,5-di-O-benzyl-1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (3)

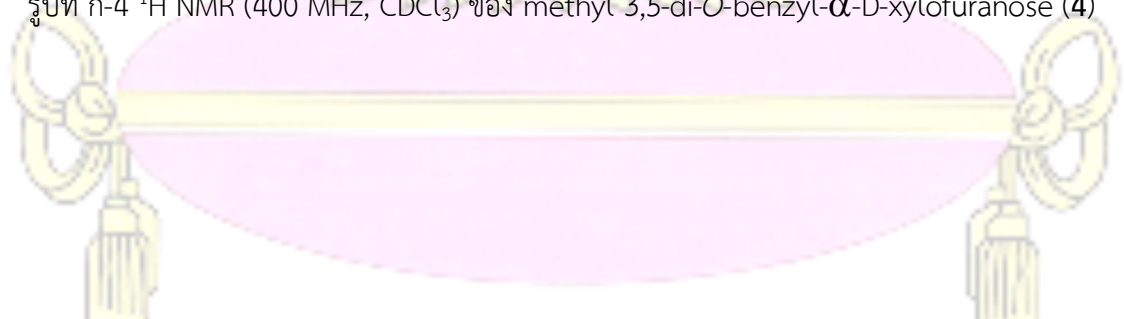


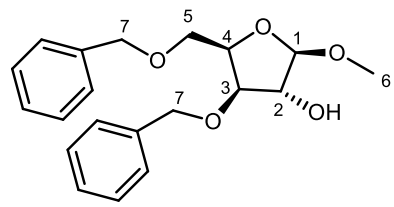


(4)

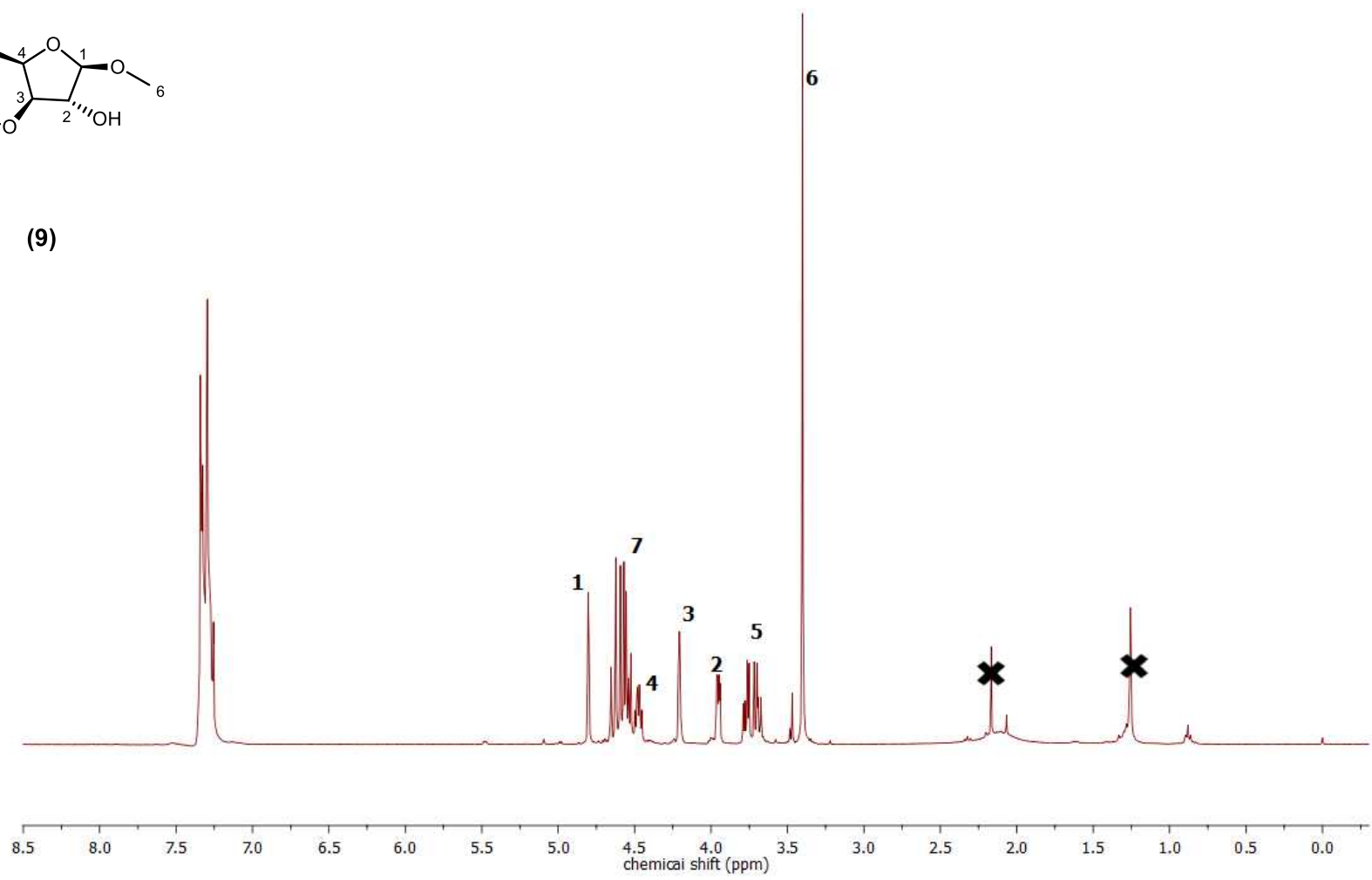


รูปที่ 4-4 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ของ methyl 3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose (4)

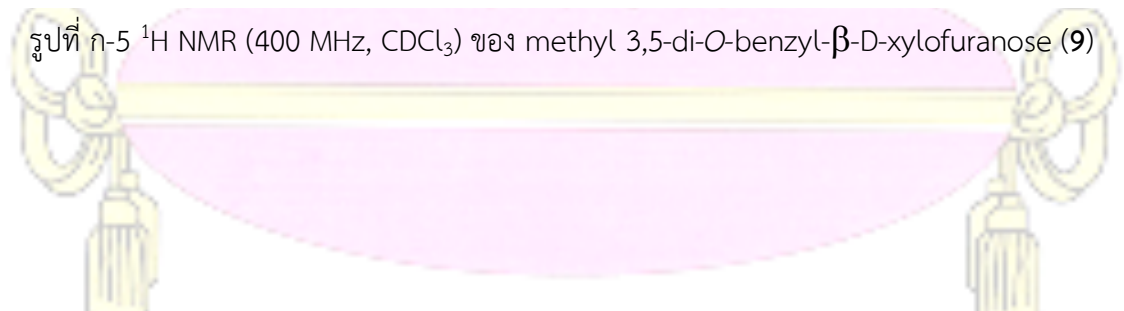


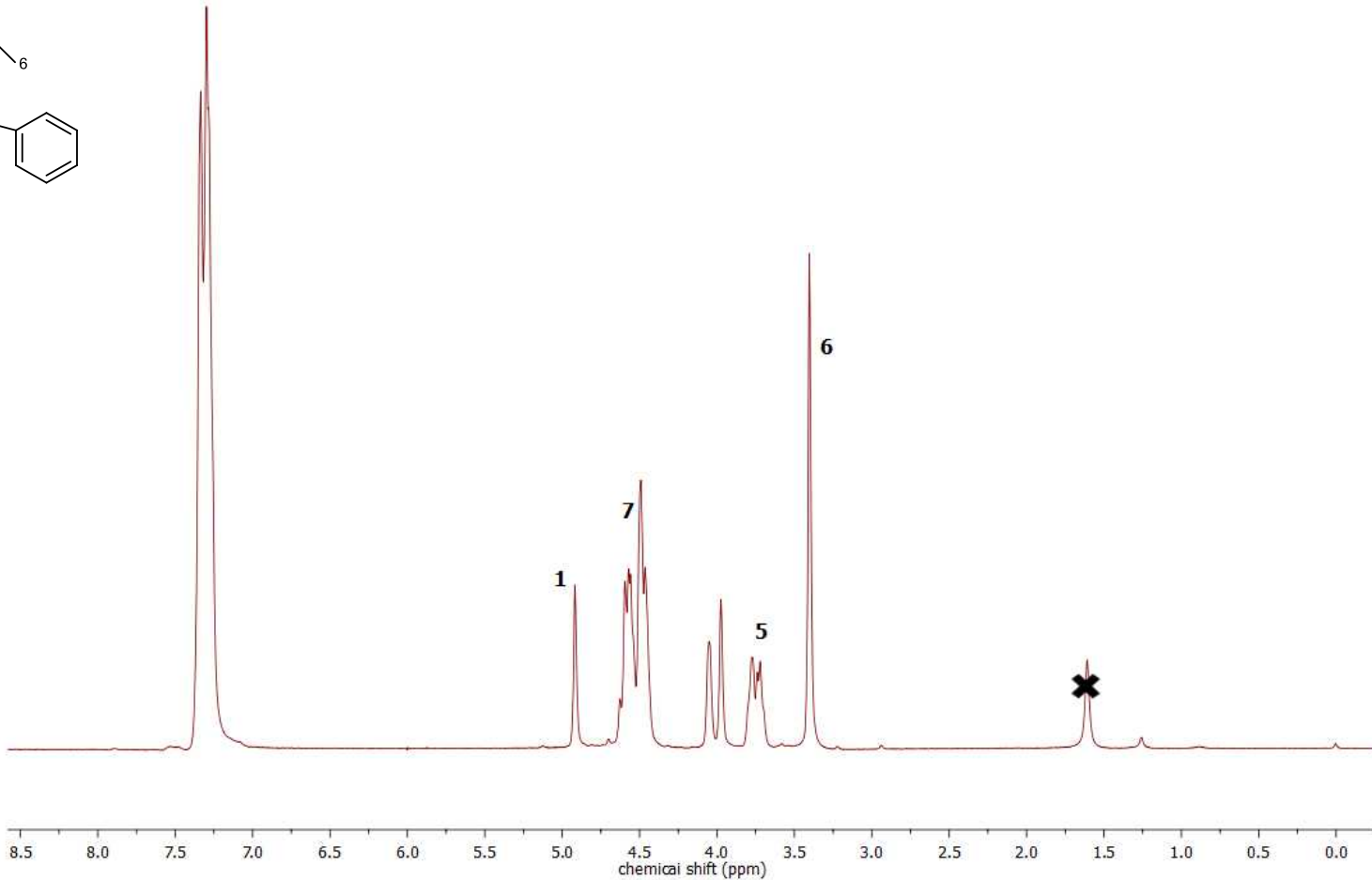
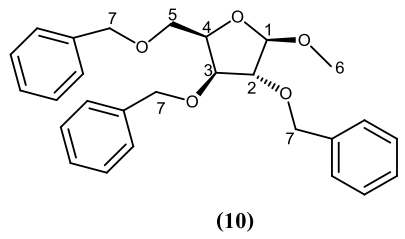


(9)

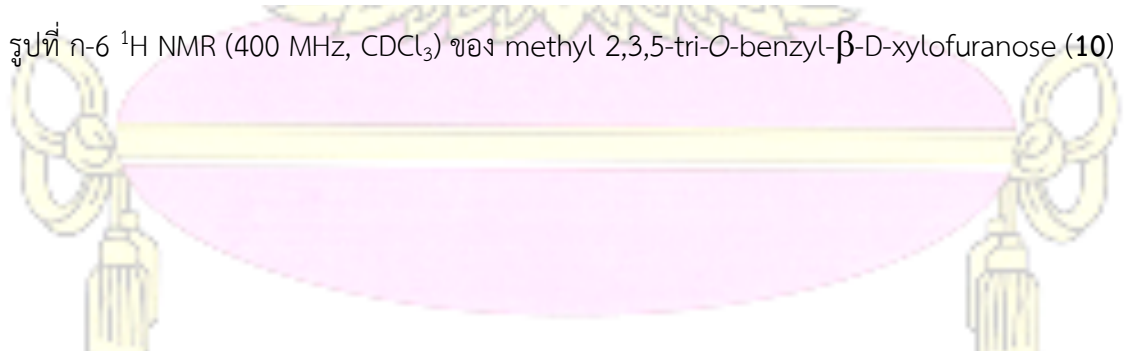


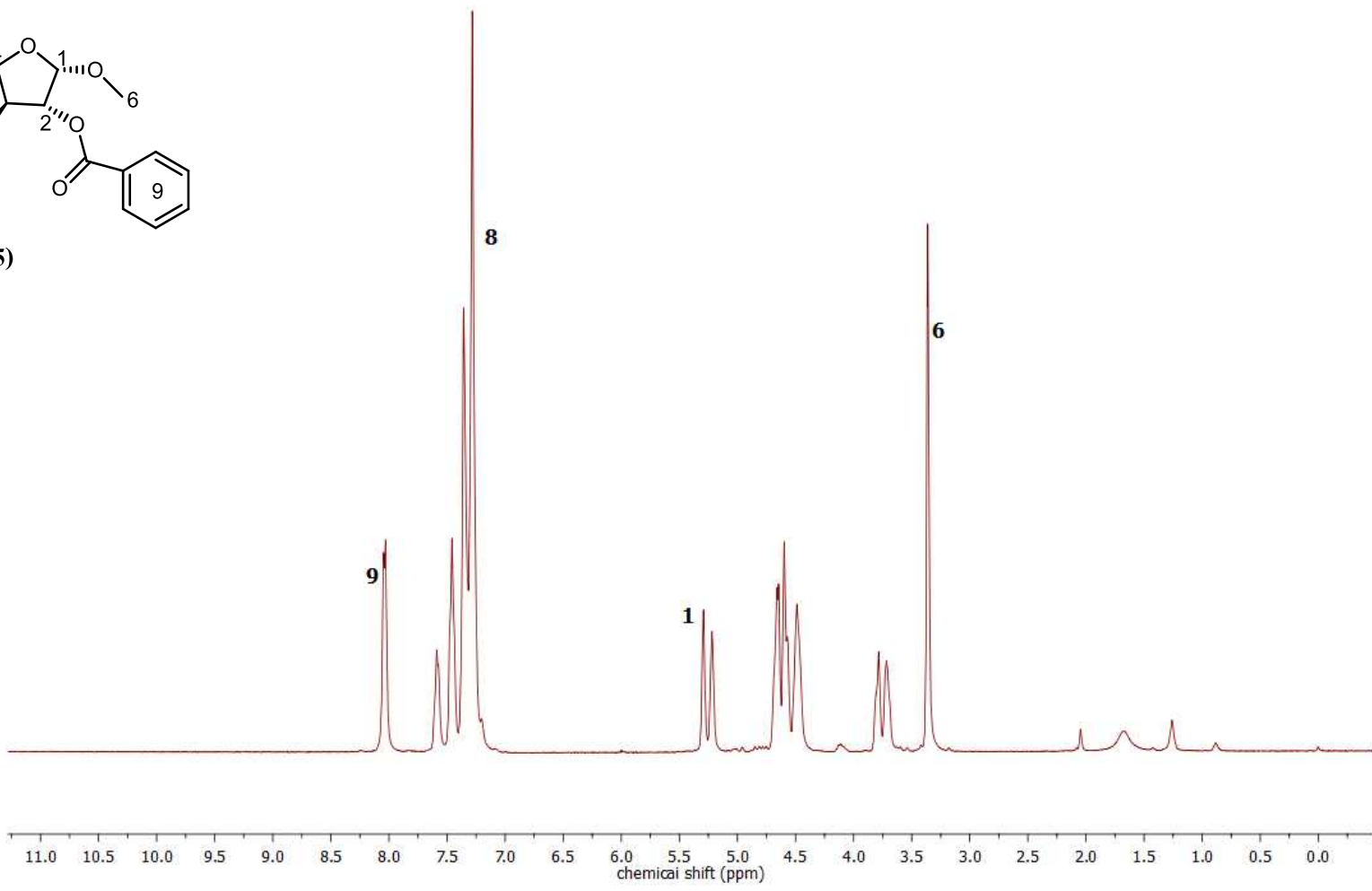
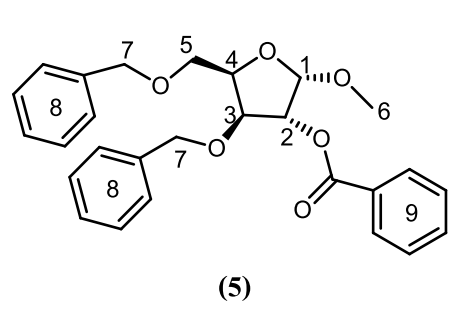
รูปที่ ๓-5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ของ methyl 3,5-di-O-benzyl-β-D-xylofuranose (9)



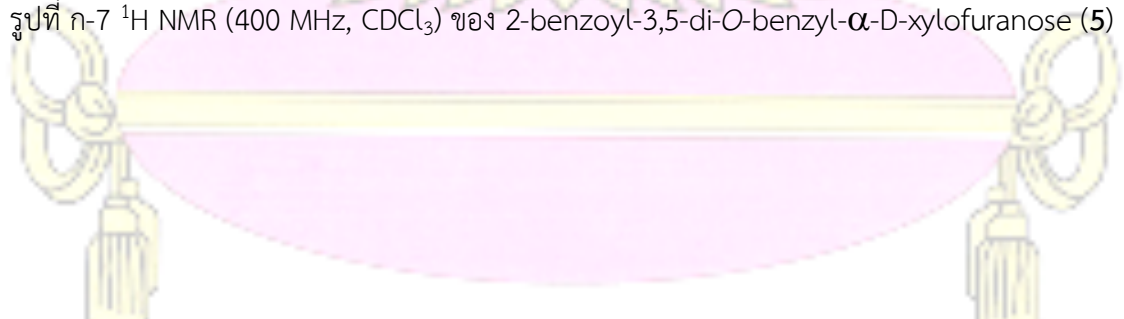


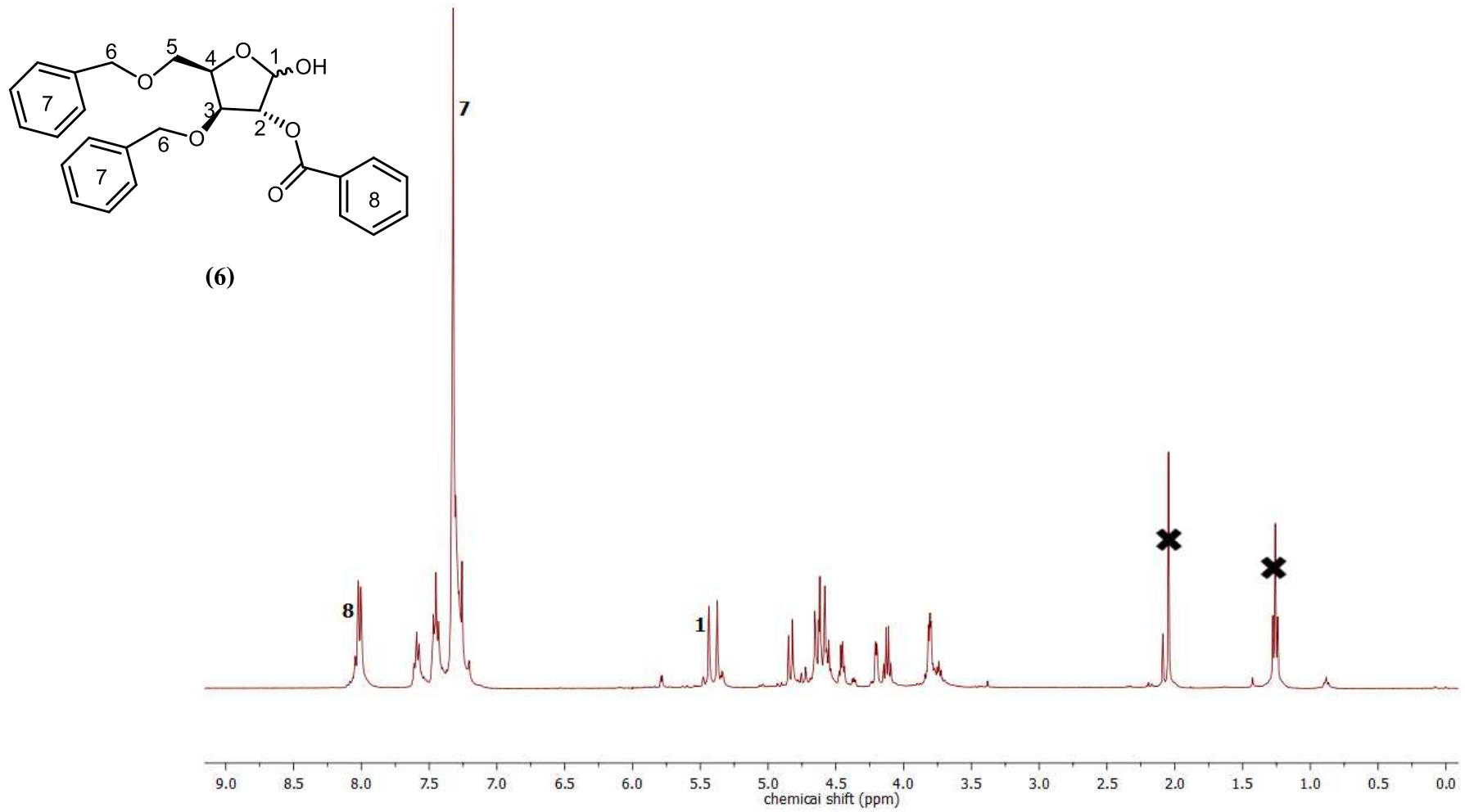
รูปที่ 6-6 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ของ methyl 2,3,5-tri-O-benzyl- β -D-xylofuranose (10)



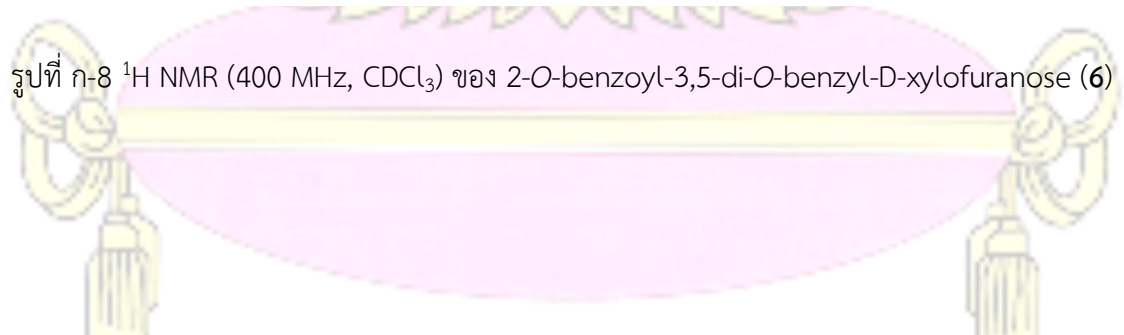


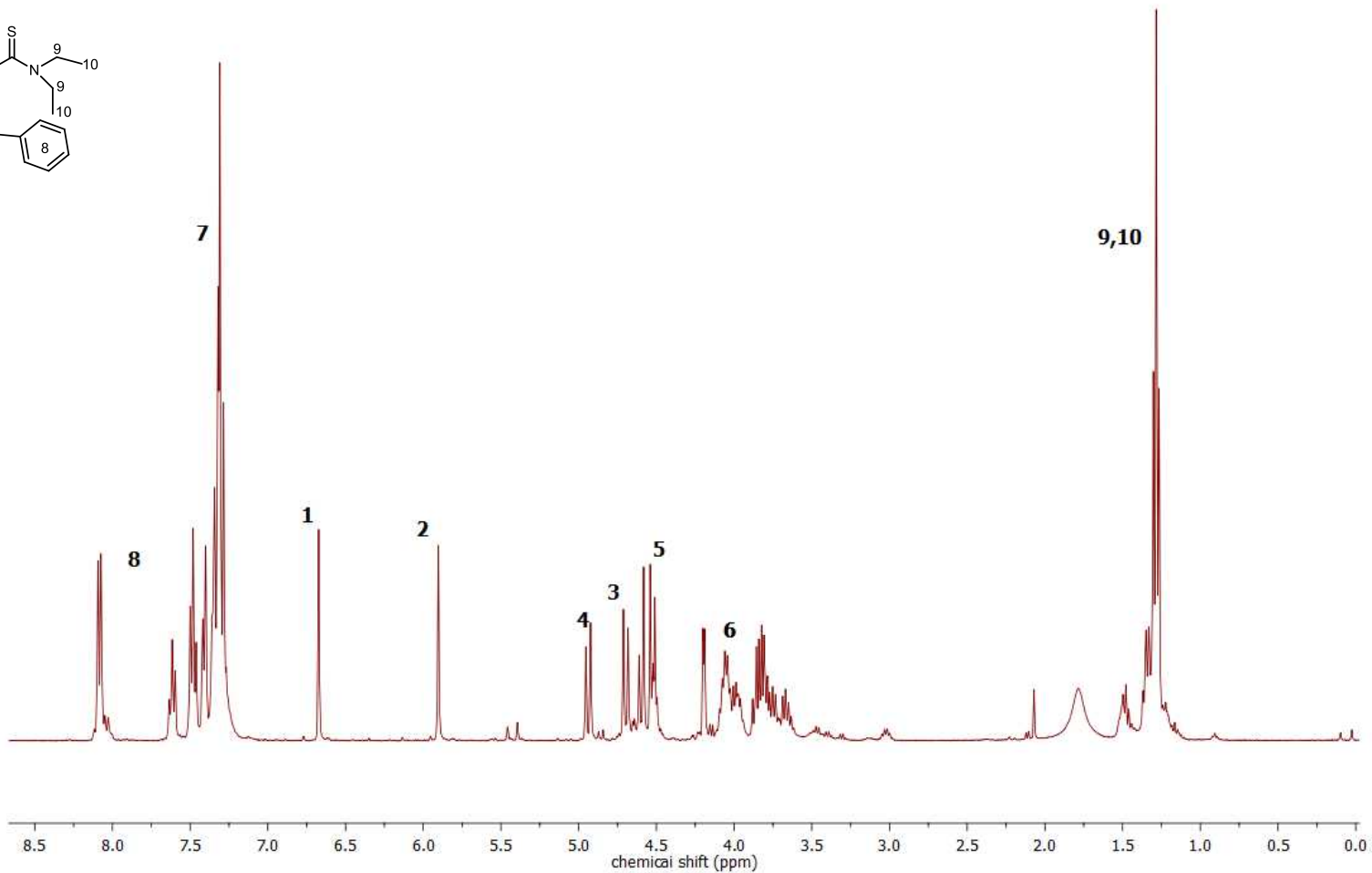
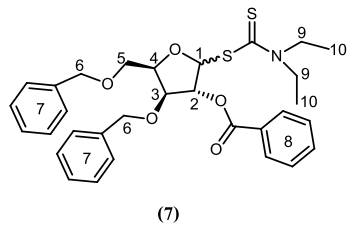
รูปที่ ๗-7 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ของ 2-benzoyl-3,5-di-O-benzyl- α -D-xylofuranose (5)



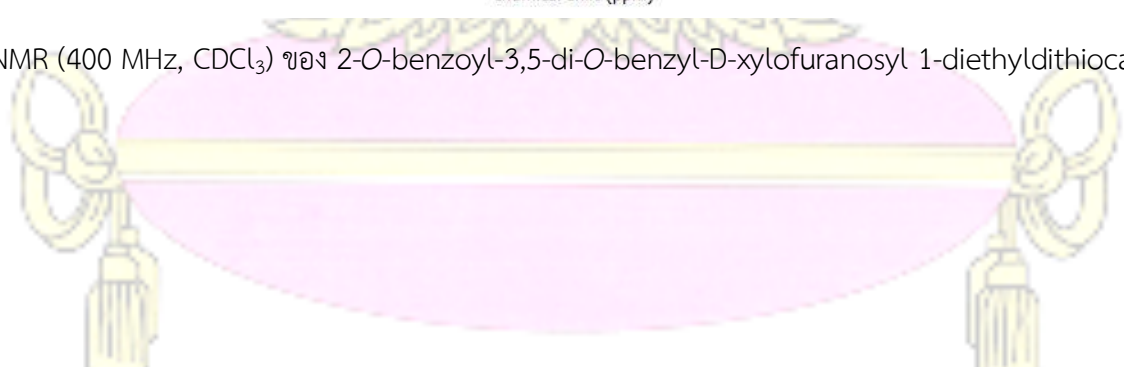


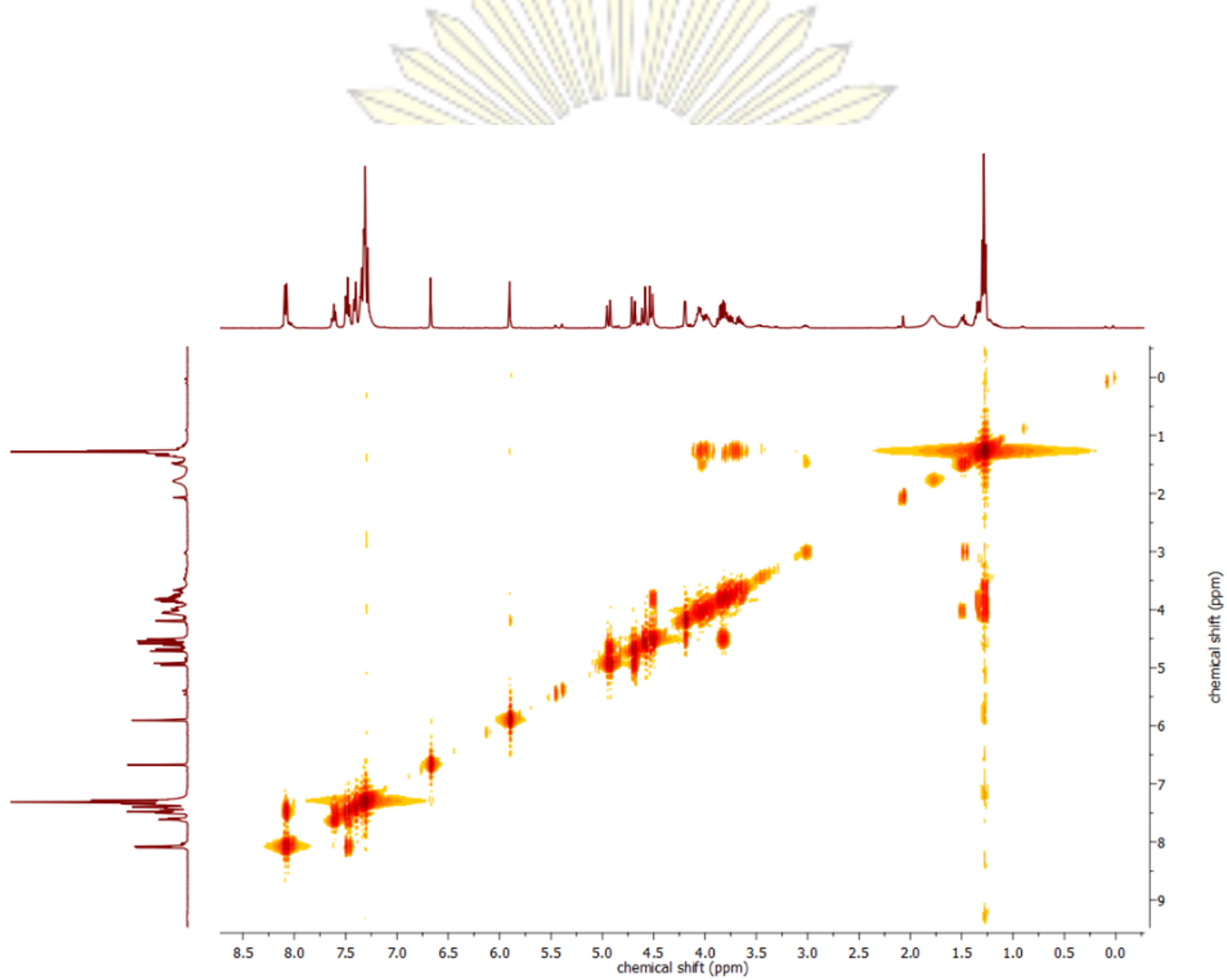
รูปที่ ก-8 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ของ 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl-D-xylofuranose (6)



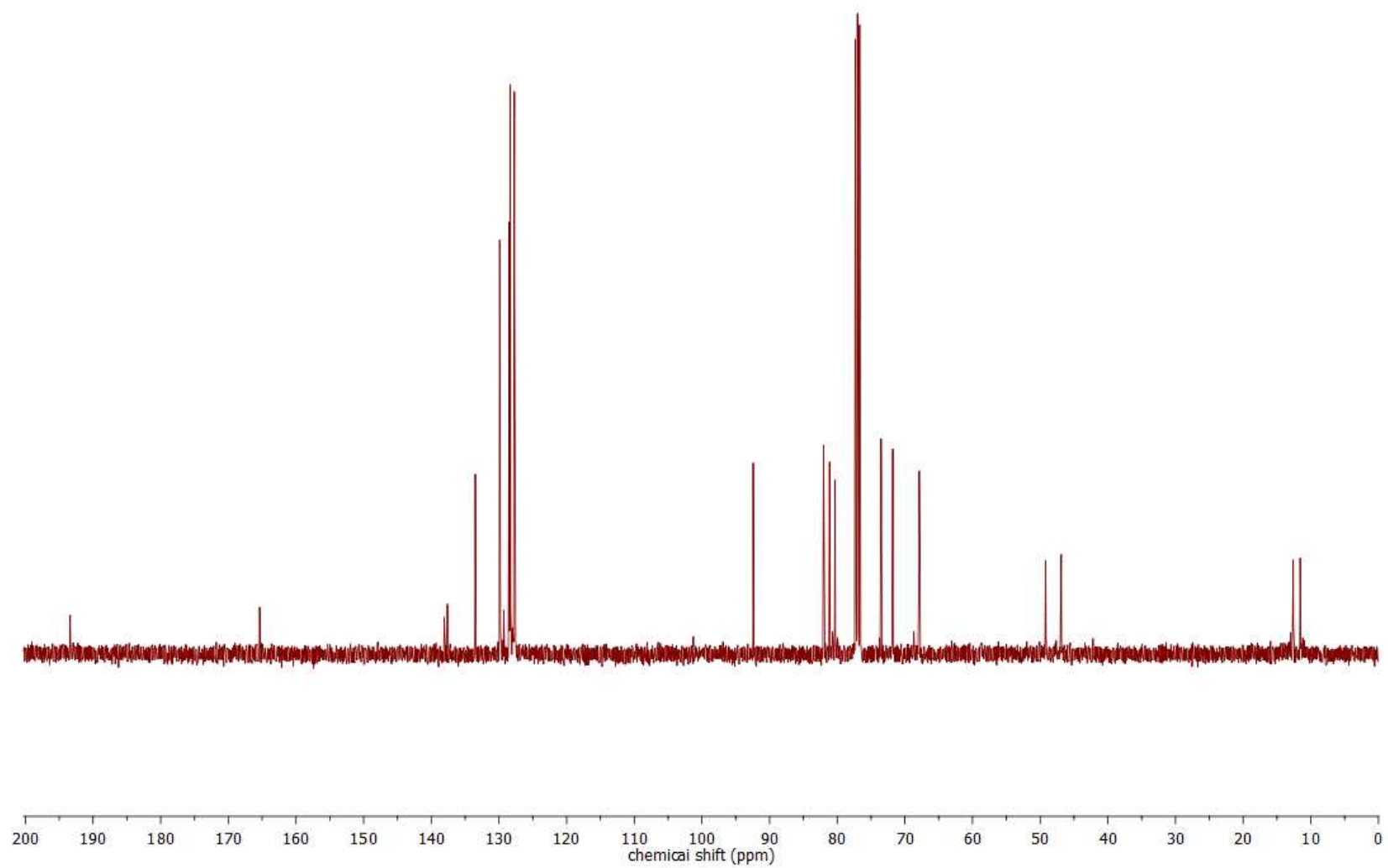


รูปที่ ๓-9 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ของ 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl-D-xylofuranosyl 1-diethylthiocarbamate (7)





รูปที่ ข-1 COSY NMR (400 MHz, CDCl_3) ของ 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl-D-xylofuranosyl 1-diethylthiocarbamate (7)



รูปที่ ค-1 ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) ของ 2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl-D-xylofuranosyl 1-diethylthiocarbamate (7)

ประวัติผู้วิจัย

นางสาว โชติกา แก้วโชติรุ่ง เกิดเมื่อวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2539 ที่จังหวัดฉะเชิงเทรา สำเร็จการศึกษาชั้นมัธยมศึกษาตอนปลายแผนการเรียนวิทยาศาสตร์-คณิตศาสตร์ จากโรงเรียนเบญจมราชรังสฤษฎิ์ จังหวัดฉะเชิงเทรา เมื่อปีการศึกษา 2556 เข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2557 ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้หลังสำเร็จการศึกษา ระดับปริญญาตรี บ้านเลขที่ 398 หมู่ 9 ตำบลหัวสำโรง อำเภอบางพลาย จังหวัดฉะเชิงเทรา 24190 หมายเลขโทรศัพท์ 082-474-5668 อีเมล c.kaewchotrung@gmail.com

