



การสังเคราะห์ และทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของสาร Methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan
carboxylate และอนุพันธ์



โดย
นางสาวศิวพร อินแพง

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเคมีอินทรีย์ แผน ก แบบ ก 2 ระดับปริญญาโทมหาบัณฑิต

ภาควิชาเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2561

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

การสังเคราะห์ และทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของสาร Methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate และอนุพันธ์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเคมีอินทรีย์ แผน ก แบบ ก 2 ระดับปริญญามหาบัณฑิต
ภาควิชาเคมี
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร
ปีการศึกษา 2561
ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF METHYL 5-(HYDROXYMETHYL)-2-FURAN CARBOXYLATE AND DERIVATIVES



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for Master of Science (ORGANIC CHEMISTRY)

Department of CHEMISTRY

Graduate School, Silpakorn University

Academic Year 2018

Copyright of Graduate School, Silpakorn University

หัวข้อ	การสังเคราะห์ และทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของสาร Methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate และอนุพันธ์
โดย	ศิวพร อินแพง
สาขาวิชา	เคมีอินทรีย์ แผนก ก แบบ ก 2 ระดับปริญญาโท
อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วยา พุทรวงศ์

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับพิจารณาอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร.จุไรรัตน์ นันทานิช)

พิจารณาเห็นชอบโดย

..... ประธานกรรมการ
(ดร. มูฮำหมัด นิยมเดชา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วยา พุทรวงศ์)

..... ผู้ทรงคุณวุฒิภายใน
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ธงชัย เตโชวิศาล)

..... ผู้ทรงคุณวุฒิภายนอก
(ดร. เกษศิริรินทร์ เอกสินีท์กุล)

58302204 : เคมีอินทรีย์ แผน ก แบบ ก 2 ระดับปริญญาโท

คำสำคัญ : Methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate, furan, anticancer activity, antibacterial activity

นางสาว ศิวพร อินแพง: การสังเคราะห์ และทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของสาร Methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate และอนุพันธ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วยา พุทธรังค์

Methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate เป็นสารผลิตภัณฑ์ทางธรรมชาติที่ประกอบด้วยวงฟูแรน สามารถแยกได้จากสารสกัดแบคทีเรีย *Streptomyces sp.* ในเหง้าต้นกะทือที่พบในจังหวัดจันทบุรี โดยพบว่าสารสกัดดังกล่าวที่ได้มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจแต่มีปริมาณน้อย ประกอบกับการศึกษางานวิจัยต่างๆพบว่าสารประกอบฟูแรนหลายชนิดมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ ผู้วิจัยจึงสนใจสังเคราะห์ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate และอนุพันธ์ โดยเริ่มสังเคราะห์จาก furfuryl alcohol ผ่านปฏิกิริยา Vilsmeier-Haak reaction, Acetylation, Pinnick oxidation และ Esterification และสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate ผ่านปฏิกิริยา N-substitution, reductive amination หรือ amide formation จากการทดสอบฤทธิ์การต้านแบคทีเรียพบว่า (5-(((2-(1H-indol-3-yl)ethyl)amino)methyl)furan-2-yl)methyl acetate มีฤทธิ์ในการต้านแบคทีเรีย *Bacillus subtilis* และ *Escherichia coli* โดยมี zone of inhibition 19.0 และ 10.0 มิลลิเมตร ตามลำดับ การทดสอบการต้านมะเร็งพบว่า 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate, (5-(((2-(1H-indol-3-yl)ethyl)amino)methyl)furan-2-yl)methyl acetate และ (5-(((2-(1H-indol-3-yl)ethyl)carbonyl)furan-2-yl)methyl acetate มีแนวโน้มในการต้าน HeLa cell line โดยมีค่า IC_{50} 64.00, 62.37 และ 82.27 $\mu\text{g/mL}$ ตามลำดับ (5-(((2-(1H-indol-3-yl)ethyl)amino)methyl)furan-2-yl)methanol มีแนวโน้มในการต้าน HepG2 cell line โดยมีค่า IC_{50} 96.98 $\mu\text{g/mL}$

58302204 : Major (ORGANIC CHEMISTRY)

Keyword : Methyl 5- (hydroxymethyl) -2-furan carboxylate, furan, anticancer activity, antibacterial activity

MISS SIWAPORN INPANG : SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF METHYL 5-(HYDROXYMETHYL)-2-FURAN CARBOXYLATE AND DERIVATIVES THESIS ADVISOR : ASSISTANT PROFESSOR WAYA PHUTDHAWONG, Ph.D.

Methyl 5- (hydroxymethyl) -2-furan carboxylate is a furan natural products. It was reported to be isolated from *Streptomyces* sp., found in rhizomes of *Zingiber zerumbet* in Chanthaburi province. This compound showed significant biological activity. However, the amount of separated methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate was tiny. Moreover, previous researches reported many of furan derivatives exhibited interesting biological activity. Thus, the synthesis of methyl 5-(hydroxymethyl) -2-furan carboxylate and derivatives has been studied and evaluated for their biological activities. The synthesis was started from furfuryl alcohol via Vilsmeier-Haack reaction, acetylation, Pinnick oxidation and esterification. Then, the derivatives were prepared by *N*-substitution, reductive amination or amide formation. All synthesized compounds were tested for their anti-bacterial activities against *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. The results showed that 5 - (((2- (1*H*- indol-3-yl) ethyl) amino) methyl) furan-2-yl) methyl acetate inhibited the bacteria *Bacillus subtilis* and *Escherichia coli* with zone of inhibition 19.0 and 10.0 millimeters, respectively. 5-(Hydroxymethyl)-2-furan carboxylate, 5-(((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)amino)methyl)furan-2-yl)methyl acetate and 5-(((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)carbamoyl)furan-2-yl)methyl acetate were likely to inhibit HeLa cell line with IC_{50} values of 64.00, 62.37 and 82.27 $\mu\text{g/mL}$, respectively. The amino (methyl) furan-2-yl) methanol have a tendency to inhibit HepG2 cell line with IC_{50} of 96.98 $\mu\text{g/mL}$.

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วยา พุทธรังค์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์เป็นอย่างสูง สำหรับความกรุณาในทุกๆด้าน ให้ความรู้ คำแนะนำ ตลอดจนความช่วยเหลือต่างๆในการทำวิทยานิพนธ์นี้จนเสร็จสิ้นสมบูรณ์

ขอขอบพระคุณอาจารย์ ดร. มูฮำหมัด นิยมเดชา ประธานกรรมการในการสอบวิทยานิพนธ์และอาจารย์ ดร. เกษศิริินทร์ เอกสินีท์กุล อาจารย์กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ที่ให้คำแนะนำต่างๆอันเป็นประโยชน์ต่อวิทยานิพนธ์ ทำให้วิทยานิพนธ์นี้สมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ธงชัย เตโชวิศาล อาจารย์กรรมการสอบวิทยานิพนธ์และอาจารย์วิญญู ภักดี สำหรับความช่วยเหลือ คำปรึกษา และให้ความรู้ในการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ

ขอขอบพระคุณอาจารย์ และเจ้าหน้าที่ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ทุกท่าน สำหรับคำแนะนำ การช่วยเหลือ และการอำนวยความสะดวกในด้านเครื่องมือ อุปกรณ์ และสารเคมี ที่ใช้ในงานวิจัย

ขอขอบพระคุณภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ สำหรับการเอื้อเฟื้อในด้านสถานที่ สารเคมี และอุปกรณ์ต่างๆที่ใช้ทำงานวิจัย

ขอขอบพระคุณภาควิชาจุลชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ สำหรับการเอื้อเฟื้อในด้านสถานที่ สารเคมี และอุปกรณ์ต่างๆที่ใช้ในการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ

ขอขอบพระคุณสถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ สำหรับความช่วยเหลือในการทดสอบมวลโมเลกุลของสารประกอบที่สังเคราะห์ได้

ขอขอบพระคุณพี่ เพื่อน และน้องๆ ในห้องวิจัยของผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วยา พุทธรังค์ ที่ให้คำแนะนำ และการช่วยเหลือต่างๆในงานวิจัย

สุดท้ายขอขอบพระคุณบิดา มารดา และครอบครัว ที่เป็นกำลังใจ ให้การสนับสนุนผู้วิจัยได้เล่าเรียนจนจบการศึกษา รวมถึงคำปรึกษาที่ดีในทุกๆด้าน

ศิวพร อินแพง

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ที่มาและความสำคัญ.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย.....	5
1.3 นิยามศัพท์เฉพาะ.....	5
บทที่ 2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
บทที่ 3 วิธีการดำเนินงานวิจัย.....	22
3.1 อุปกรณ์และเครื่องมือ.....	22
3.2 สารเคมีที่ใช้.....	23
3.3 วิธีการทดลอง.....	24
3.3.1 การสังเคราะห์ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (6)	24
3.3.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate..	29
3.3.2.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate ด้วยแนวทางการสังเคราะห์ที่ 1	29
3.3.2.1.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate จากปฏิกิริยา O-substitution	30

3.3.2.1.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate จากปฏิกิริยา N-substitution.....	31
3.3.2.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate ด้วยแนวทางการสังเคราะห์ที่ 2.....	39
3.3.2.2.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate วิธีที่ 1.....	39
3.3.2.2.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate วิธีที่ 2.....	40
3.3.3 การทดสอบสมบัติทางชีวภาพ.....	46
3.3.3.1 การศึกษาความสามารถในการต้านแบคทีเรีย.....	46
3.3.3.2 การศึกษาความสามารถในการต้านมะเร็ง.....	48
บทที่ 4 ผลการทดลอง และวิจารณ์ผลการทดลอง.....	50
4.1 ผลการสังเคราะห์ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (6) และอนุพันธ์.....	50
4.1.1 ผลการสังเคราะห์ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (6).....	50
4.1.2 ผลการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (1) ด้วยแนวทางการสังเคราะห์ที่ 1.....	53
4.1.3 ผลการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (1) ด้วยแนวทางการสังเคราะห์ที่ 2.....	59
4.2 ผลการทดสอบสมบัติทางชีวภาพ.....	63
4.2.1 ผลการศึกษาความสามารถในการต้านแบคทีเรีย.....	63
4.2.2 ผลการศึกษาความสามารถในการต้านมะเร็ง.....	67
บทที่ 5 สรุปผลการทดลอง.....	70
รายการอ้างอิง.....	72
ภาคผนวก.....	76
สเปกตรัม NMR.....	76



สารบัญตาราง

หน้า

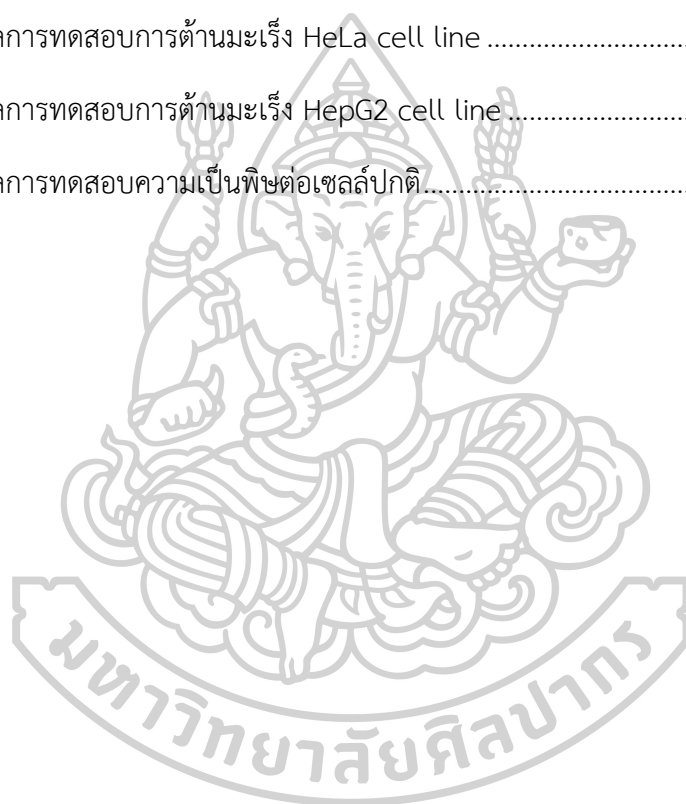
ตารางที่ 1 การสังเคราะห์ 5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde (68) ที่สภาวะต่างๆ	26
ตารางที่ 2 การสังเคราะห์ (5-(2-nitroethyl)furan-2-yl)methanol (101b) ที่สภาวะต่างๆ	32
ตารางที่ 3 การสังเคราะห์ (5-(2-nitroethyl)furan-2-yl)methanol (101b) ที่สภาวะต่างๆ	33
ตารางที่ 4 การสังเคราะห์ การสังเคราะห์ (5-(((2-(1H-indol-3-yl)ethyl)amino)methyl)furan-2-yl)methanol (106a) ที่สภาวะต่างๆ	41
ตารางที่ 5 ผลการสังเคราะห์ 5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde (68) ที่สภาวะต่างๆ.	51
ตารางที่ 6 ผลการสังเคราะห์ (5-formylfuran-2-yl)methyl acetate (47) ที่สภาวะต่างๆ	51
ตารางที่ 7 ผลการสังเคราะห์ (5-(2-aminoethyl)furan-2-yl)methanol (101a) ที่สภาวะต่างๆ.	54
ตารางที่ 8 ผลการสังเคราะห์ (5-(2-nitroethyl)furan-2-yl)methanol (101b) ที่สภาวะต่างๆ....	54
ตารางที่ 9 ผลการสังเคราะห์ (5-(((2-(1H-indol-3-yl)ethyl)amino)methyl)furan-2-yl)methanol (106a) ที่สภาวะต่างๆ.....	60
ตารางที่ 10 ผลการต้านการเจริญเติบโตของแบคทีเรียด้วยการทดสอบ zone of inhibition (มิลลิเมตร).....	64
ตารางที่ 11 ผลการต้านแบคทีเรียด้วยการทดสอบ Minimum inhibitory concentration (ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร).....	66
ตารางที่ 12 ผลการต้านมะเร็งด้วยวิธี MTT assay.....	68

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 กลไกการเกิดสารประกอบ furan ภายในสิ่งมีชีวิต.....	1
ภาพที่ 2 โครงสร้างของแดนโทรลีน (Dantrolene) (1).....	2
ภาพที่ 3 โครงสร้างของ 5-(hydroxymethyl) -2- furaldehyde (2).....	2
ภาพที่ 4 โครงสร้างของ Salvinatorin B (3).....	3
ภาพที่ 5 โครงสร้างของ Lapatinib (4) และ Nifurtinol (5).....	3
ภาพที่ 6 ต้นกะทือ (ก) และแบคทีเรีย Streptomyces sp. (ข).....	4
ภาพที่ 7 โครงสร้างของ Methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan (6), Geldanamycin (7) และ Tryptamine (8).....	5
ภาพที่ 8 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ aminohydantoin โดย Snyder, H. R. และคณะ.....	7
ภาพที่ 9 การสังเคราะห์ N-Hydroxyureas (15) โดย Brooks, W. C. และคณะ.....	8
ภาพที่ 10 การสังเคราะห์ 2-(Carbomethoxymethyl)-5-(p-acetylphenyl)-5-((m-carbethoxyphenyl)methyl)furan (20) โดย Cacchi, S. และคณะ.....	8
ภาพที่ 11 การสังเคราะห์สารประกอบฟูแรน 23 และ 24 โดย Keck, E. G. และคณะ.....	9
ภาพที่ 12 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ Nifurtimox (29) โดย Pozas, R. และคณะ.....	10
ภาพที่ 13 การสังเคราะห์ 2-(guanidinocarbonyl)furan (36) โดย Schmuck, C. และคณะ.....	10
ภาพที่ 14 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ plakorsin (39) โดย Etchells, L. L. และคณะ.....	11
ภาพที่ 15 การสังเคราะห์ 5-Hydroxymethyl-2-vinylfuran (38) ด้วยวิธีที่ 1 โดย.....	11
ภาพที่ 16 การสังเคราะห์ 5-Hydroxymethyl-2-vinylfuran (45) ด้วยวิธีที่ 2 โดย.....	12
ภาพที่ 17 การสังเคราะห์โครงสร้างเลียนแบบ 5'-adenosinemonophosphate (53) โดย.....	13
ภาพที่ 18 การสังเคราะห์ ranitidine (58) ตามแนวทางการสังเคราะห์ที่ 1 โดย.....	13
ภาพที่ 19 การสังเคราะห์ ranitidine (58) ตามแนวทางการสังเคราะห์ที่ 2 โดย.....	14
ภาพที่ 20 การสังเคราะห์ ranitidine (58) ตามแนวทางการสังเคราะห์ที่ 3 โดย.....	15

ภาพที่ 21 การสังเคราะห์ <i>N</i> -hexyl-5-(hydroxymethyl)furan-2-carboxamide (69) โดย Kegnæs, S. และคณะ	15
ภาพที่ 22 การสังเคราะห์ 5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde (68) โดย.....	15
ภาพที่ 23 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 1,3,4-oxadiazoles (76a-e) โดย Oliveira, S. C. และคณะ	16
ภาพที่ 24 การสังเคราะห์ 5-Nitro-2-furancarboxylamide analogues (83a-l) โดย.....	17
ภาพที่ 25 การสังเคราะห์ Nitrofurancarboxylamides (87a-b) โดย Zhou, L. และคณะ.....	17
ภาพที่ 26 การสังเคราะห์ furan-based galactosides (92) โดย Wang, S. และคณะ.....	18
ภาพที่ 27 การสังเคราะห์ Difuranic C ₁₁ (95) โดย Wilson, G. และคณะ.....	18
ภาพที่ 28 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ nitrofurazone (98) โดย Poptek, L. และคณะ	19
ภาพที่ 29 แผนการสังเคราะห์ที่ 1.....	19
ภาพที่ 30 แผนการสังเคราะห์ที่ 2 ด้วยปฏิกิริยา O-substitution	20
ภาพที่ 31 แผนการสังเคราะห์ที่ 2 ด้วยปฏิกิริยา N-substitution	20
ภาพที่ 32 แผนการสังเคราะห์ที่ 3 ด้วยปฏิกิริยา reductive amination	21
ภาพที่ 33 แผนการสังเคราะห์ที่ 3 ด้วยปฏิกิริยา amide formation	21
ภาพที่ 34 การสังเคราะห์ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (6).....	25
ภาพที่ 35 การสังเคราะห์ (5-(2-aminoethyl)furan-2-yl)methanol (101a).....	29
ภาพที่ 36 การสังเคราะห์ amine (102a-b)	30
ภาพที่ 37 การสังเคราะห์ amide (103a-b)	30
ภาพที่ 38 การสังเคราะห์ 17-O-(methyl 5-methylfuran-2-carboxylate)-17-O-demethylgeldanamycin (104).....	30
ภาพที่ 39 17-N-alkyl-17-N-demethylgeldanamycin (105a-e).....	31
ภาพที่ 40 การสังเคราะห์สารประกอบ amine 106a-b.....	39
ภาพที่ 41 การสังเคราะห์สารประกอบ 107a-b	40
ภาพที่ 42 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ tryptamine (111).....	44

ภาพที่ 43	ผลการทดสอบ zone of inhibition กับเชื้อ Staphylococcus aureus.....	64
ภาพที่ 44	ผลการทดสอบ zone of inhibition กับเชื้อ Bacillus cereus.....	65
ภาพที่ 45	ผลการทดสอบ zone of inhibition กับเชื้อ Bacillus subtilis.....	65
ภาพที่ 46	ผลการทดสอบ zone of inhibition กับเชื้อ Escherichia coli.....	65
ภาพที่ 47	ผลการทดสอบ MIC กับเชื้อ Bacillus subtilis	67
ภาพที่ 48	ผลการทดสอบ MIC กับเชื้อ Escherichia coli	67
ภาพที่ 49	ผลการทดสอบการต้านมะเร็ง HeLa cell line	68
ภาพที่ 50	ผลการทดสอบการต้านมะเร็ง HepG2 cell line	69
ภาพที่ 51	ผลการทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติ.....	69

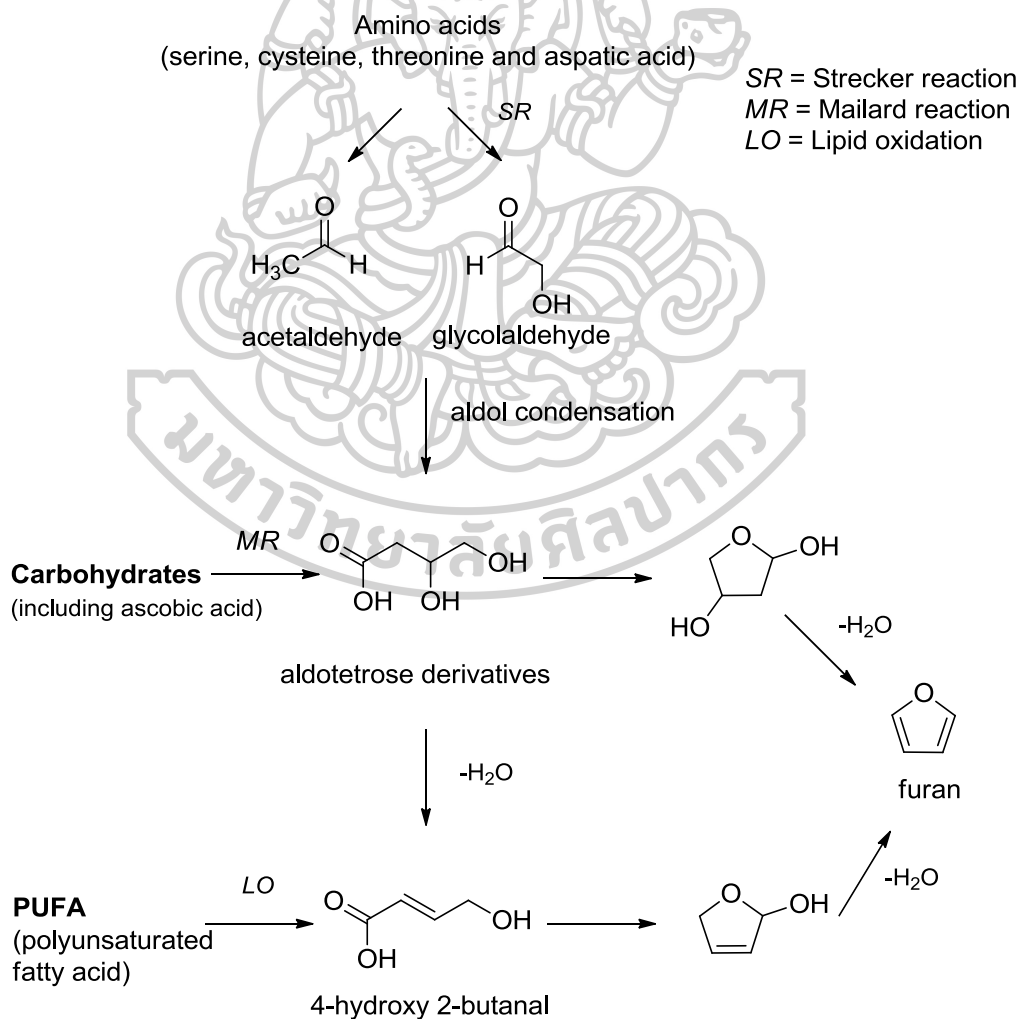


บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญ

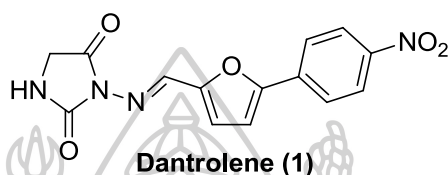
ฟูแรน (Furan) เป็นสารประกอบเฮเทอโรไซคลิกที่มีลักษณะเป็นวงห้าเหลี่ยมแบนราบ ประกอบด้วยคาร์บอน 4 อะตอม และออกซิเจน 1 อะตอม มีสูตรโมเลกุล C_4H_4O เป็นสารเคมีที่มักถูกใช้เป็นตัวทำละลายเรซิน และแลคเกอร์ รวมทั้งยังใช้ในการเตรียมสารอินทรีย์ เช่น tetrahydrofuran และยา [1] นอกจากนี้สารประกอบประเภทนี้มักพบอยู่ในผลิตภัณฑ์ธรรมชาติหลายชนิดที่สำคัญ เช่น furanoflavonoid, furanolactone และ furanocoumarin เป็นต้น ซึ่งสารประกอบฟูแรนที่พบในสิ่งมีชีวิตเกิดผ่านกลไกดังแสดงในภาพที่ 1 [2]



ภาพที่ 1 กลไกการเกิดสารประกอบ furan ภายในสิ่งมีชีวิต

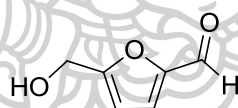
ในปัจจุบันมีการค้นพบสารประกอบประเภทฟูแรนหลายชนิดซึ่งมีคุณสมบัติเป็นยาที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย เช่น ฤทธิ์ต้านมะเร็ง ด้านการอักเสบ ด้านฮิสตามีน คลายกล้ามเนื้อ ด้านการเกิดแผลเรื้อรัง ด้านแบคทีเรีย เชื้อรา และยับยั้งการเกิดโรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว (sickle cell anemia) เป็นต้น [3]

ในปี 1967 แดนโทรลีน (Dantrolene) (1) [4] ถูกสังเคราะห์ขึ้นครั้งแรกโดย Krause, T. และคณะ พบว่าสารประกอบชนิดนี้มีคุณสมบัติในการคลายกล้ามเนื้อซึ่งถูกนำมาทดสอบ และใช้กับผู้ป่วยจริงในปี 1979



ภาพที่ 2 โครงสร้างของแดนโทรลีน (Dantrolene) (1)

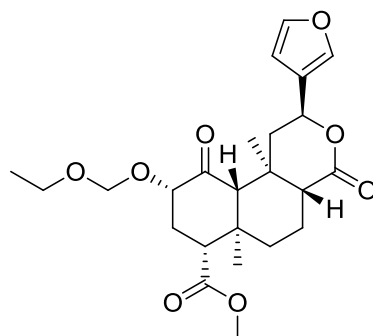
ในปี 2004 Abdulmalik, O. และคณะ [5] ค้นพบสารประกอบ 5-hydroxymethyl-2-furfural (5-HMF) (2) มีฤทธิ์ยับยั้งการเปลี่ยนรูปร่างของเม็ดเลือดแดงที่กลายเป็นรูปเคียว (sickle cell) ในหนูทดลอง รวมทั้งยังถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้อย่างรวดเร็วโดยไม่ถูกทำลาย และเคลื่อนที่ไปยังเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงเพื่อซ่อมแซมเม็ดเลือดแดงที่กลายเป็นรูปเคียวให้กลับมาเป็นปกติได้ถึงร้อยละ 90



5-(hydroxymethyl)-2-furaldehyde (2)

ภาพที่ 3 โครงสร้างของ 5-(hydroxymethyl)-2-furaldehyde (2)

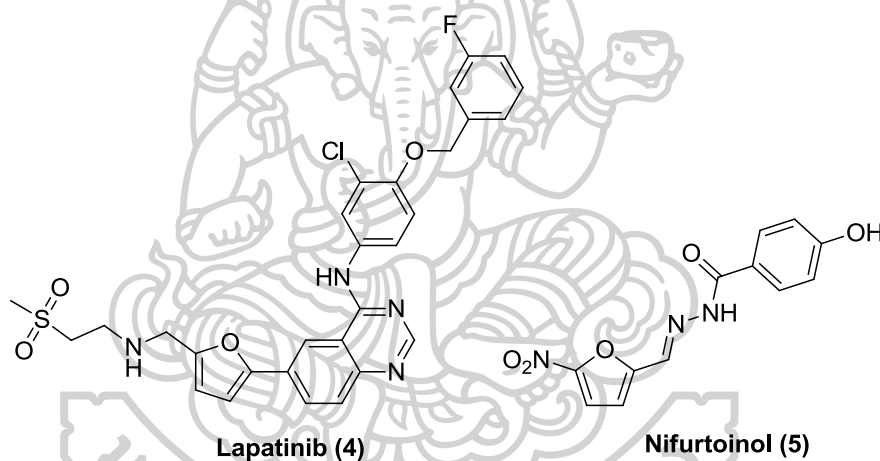
ในปี 2007 มีการศึกษาการสังเคราะห์ และฤทธิ์ทางชีวภาพของอนุพันธ์ Salvinorin B (3) ซึ่งเป็นสารประกอบที่มีวงฟูแรนเป็นองค์ประกอบ โดย Salvinorin B (3) สามารถสกัดแยกได้จากใบของต้น *Salvia divinorum* และพบว่ามีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบมีค่า EC_{50} เท่ากับ 0.14 ± 0.01 nM [6]



Salvinatorin B (3)

ภาพที่ 4 โครงสร้างของ Salvinatorin B (3)

จากงานวิจัยที่ผ่านมายังพบสารประกอบประเภทฟิวเรโนล ที่มีฤทธิ์ทางยาอีกหลายชนิด เช่น Lapatinib (4) มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง [7] และ Nifurtinol (5) มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย [8] เป็นต้น



Lapatinib (4)

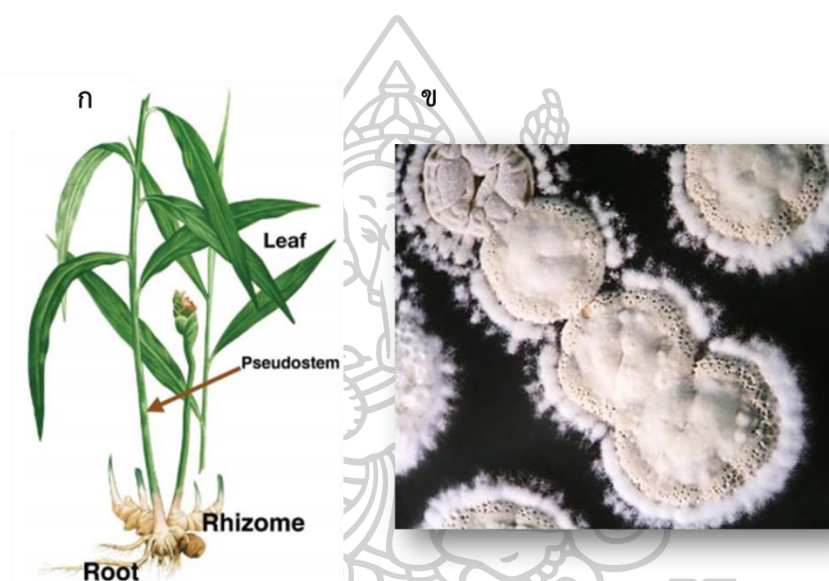
Nifurtinol (5)

ภาพที่ 5 โครงสร้างของ Lapatinib (4) และ Nifurtinol (5)

ในปี 2009 Liu, T. และคณะ [9] ค้นพบ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate ซึ่งเป็นสารประกอบฟิวเรโนลที่มีหมู่แทนที่ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 และ 5 ของวงฟิวเรโนล โดยพบในเชื้อรา *Curvularia lunata* ซึ่งสารประกอบดังกล่าวเป็นสารพิษที่เชื้อราสร้างขึ้น และเป็นสารก่อโรคใบจุดในต้นข้าวโพด

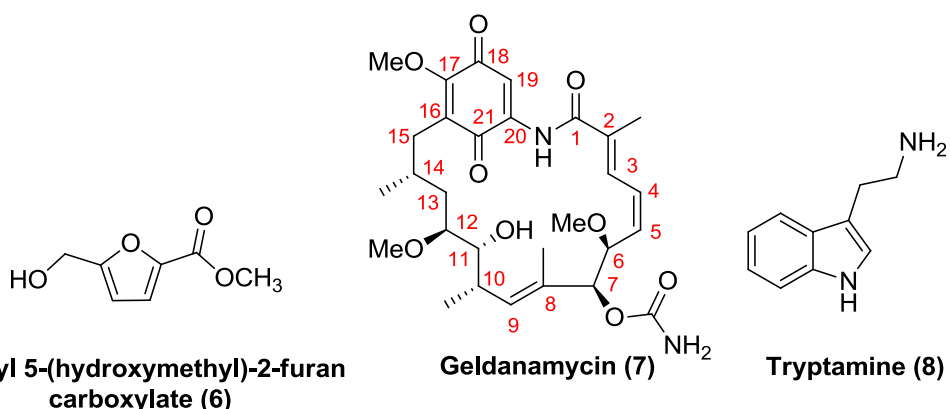
ต่อมาในปี 2014 methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (6) ถูกค้นพบในเห็ด *Antrodia camphorate* และพบว่ามีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบ [10]

จากงานวิจัยก่อนหน้าได้ศึกษาสารสกัดจากแบคทีเรีย *Streptomyces* sp. ซึ่งพบในเหง้าต้นกะทือจากจังหวัดจันทบุรี การสกัดดังกล่าวพบ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (6) โดยแบคทีเรีย *Streptomyces* เป็นแบคทีเรียที่น่าสนใจเพราะเชื่อในกลุ่มนี้สามารถสร้างสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพโดยเฉพาะยาปฏิชีวนะ [11] และเนื่องจาก methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (6) ที่สกัดได้มีปริมาณน้อย และมีแนวโน้มที่จะมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่ดี ทำให้ผู้วิจัยสนใจสังเคราะห์ Methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (6) และอนุพันธ์ เพื่อนำไปศึกษาและพัฒนาให้มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่ดีต่อไป



ภาพที่ 6 ต้นกะทือ (ก) และแบคทีเรีย *Streptomyces* sp. (ข)

โดยการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (6) ผู้วิจัยคาดว่าจะสังเคราะห์สารประกอบพวเรนที่มีหมู่แทนที่ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 และ 5 ของวงพวเรน โดยนำมาทำปฏิกิริยากับ geldanamycin (7) ที่สามารถสกัดได้จากแบคทีเรียชนิดเดียวกัน เนื่องจาก geldanamycin เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่ม ansamycin สามารถยับยั้งการทำงานของโปรตีน Hsp90 (Heat Shock Protein 90) ซึ่งมีหน้าที่สำคัญในการควบคุมวัฏจักรของเซลล์ การเจริญเติบโตของเซลล์ และการอยู่รอดของเซลล์ ซึ่งเป็นวิธีการทางเคมีบำบัดที่มีแนวโน้มสำหรับการรักษาโรคมะเร็งหลายชนิด [12] และนอกจากนี้ผู้วิจัยยังคาดว่าจะนำสารประกอบพวเรนมาทำปฏิกิริยากับ tryptamine (8) ซึ่งเป็นสารประกอบที่มีบทบาททางชีวการแพทย์ที่สำคัญ เนื่องจากมีฤทธิ์ในการต้านแบคทีเรีย และต้านอนุมูลอิสระ [13] โดยคาดว่าจะสารประกอบทั้ง 2 ชนิดจะช่วยส่งเสริมฤทธิ์ทางชีวภาพของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (6) ให้ดียิ่งขึ้น



ภาพที่ 7 โครงสร้างของ Methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan (6), Geldanamycin (7) และ Tryptamine (8)

1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

- 1.2.1 เพื่อศึกษาและพัฒนาการสังเคราะห์ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate และอนุพันธ์
- 1.2.2 เพื่อทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate และอนุพันธ์
- 1.2.3 เพื่อนำ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate ที่สังเคราะห์ได้มาเชื่อมต่อกับ Geldanamycin และทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ

1.3 นิยามศัพท์เฉพาะ

anh. Na ₂ SO ₄	=	sodium sulphate anhydrous
Ar	=	argon
CH ₂ Cl ₂	=	dichloromethane
CH ₃ COOH	=	acetic acid
CH ₃ CN	=	acetonitrile
°C	=	องศาเซลเซียส
d	=	doublet (NMR spectrum)
DCE	=	1,2-Dichloroethane
DMAP	=	4-dimethylaminopyridine
DMF	=	Dimethylformamide

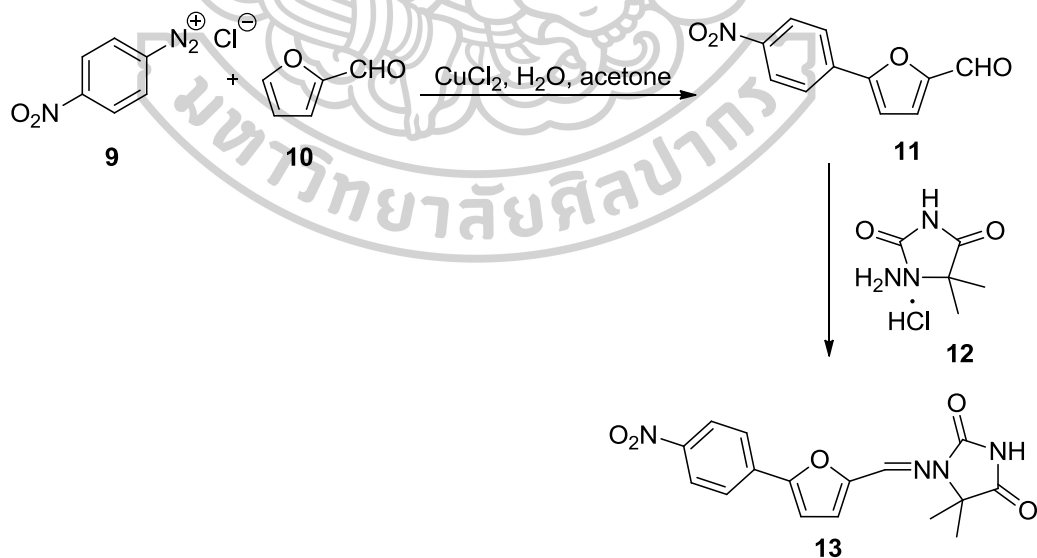
DMSO	=	dimethyl sulfoxide
EtOAc	=	ethyl acetate
EtOH	=	ethanol
Et ₃ N	=	triethylamine
equiv	=	equivalent
g	=	gram
h	=	hour
HCl	=	hydrochloric acid
H ₂ SO ₄	=	sulfuric acid
LiAlH ₄	=	lithium aluminium hydride
m	=	multiplet (NMR spectrum)
MeOH	=	methanol
mL	=	มิลลิลิตร
mmol	=	millimole
NaBH ₄	=	sodium borohydride
NaOH	=	sodium hydroxide
qui	=	quintet (NMR spectrum)
rt	=	room temperature
s	=	singlet (NMR spectrum)
t	=	triplet (NMR spectrum)
TFA	=	trifluoroacetic acid
THF	=	tetrahydrofuran
TLC	=	thin-layer chromatography

บทที่ 2

วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

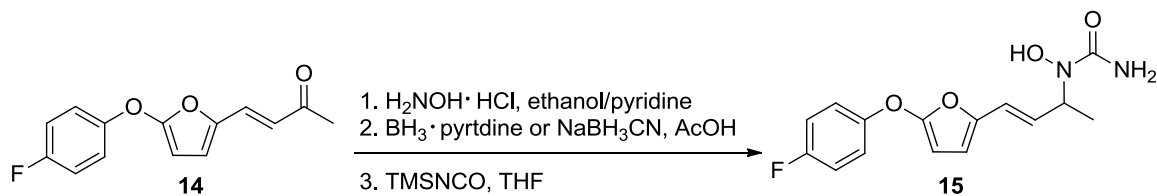
เนื่องจากวงฟูแรนมีออกซิเจนเป็นองค์ประกอบ ทำให้สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนซึ่งมีส่วนช่วยในการละลาย และการออกฤทธิ์ทางชีวภาพ [3] จึงทำให้มีนักวิจัยหลายกลุ่มสนใจศึกษา และสังเคราะห์สารประกอบในกลุ่มฟูแรน ซึ่งมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย และยังสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในทางเภสัชวิทยาได้ โดยในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยสนใจสังเคราะห์ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate และอนุพันธ์ที่มีหมู่แทนที่ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 และ 5 ของวงฟูแรน จากรายงานก่อนหน้านี้พบว่า มีผู้วิจัยสนใจ และเสนอแนวทางการสังเคราะห์สารประกอบฟูแรนที่มีหมู่แทนที่ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 และ 5 ไว้ดังนี้

ในปี 1967 Snyder, H. R. และคณะ [14] ได้รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ aminohydantoin เริ่มจากการทำปฏิกิริยาระหว่าง aryldiazonium chlorides (9) กับ furaldehyde (10) โดยใช้ cupric chloride เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา เกิดเป็น aldehyde (11) ตามด้วยการทำปฏิกิริยากับ 1-aminohydantoin hydrochloride (12) เกิดเป็นอนุพันธ์ของ amino hydantoin (13) แสดงดังภาพที่ 8



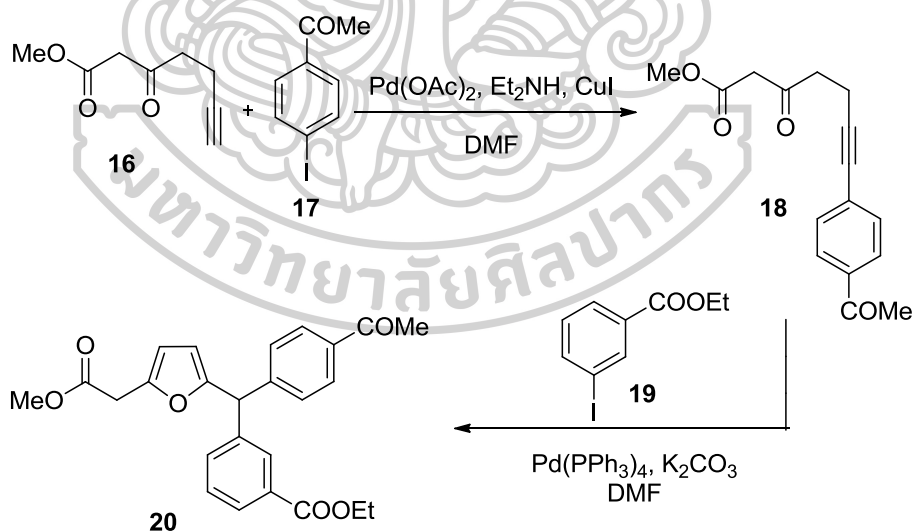
ภาพที่ 8 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ aminohydantoin โดย Snyder, H. R. และคณะ

ในปี 1995 Brooks, W. C. และคณะ [15] ได้ทำการสังเคราะห์ *N*-Hydroxyureas (**15**) ผ่านปฏิกิริยา reduction ของ oxime ได้ hydroxylamine เป็นสารผลิตภัณฑ์ จากนั้นทำปฏิกิริยากับ trimethylsilyl isocyanate ได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ แสดงดังภาพที่ 9



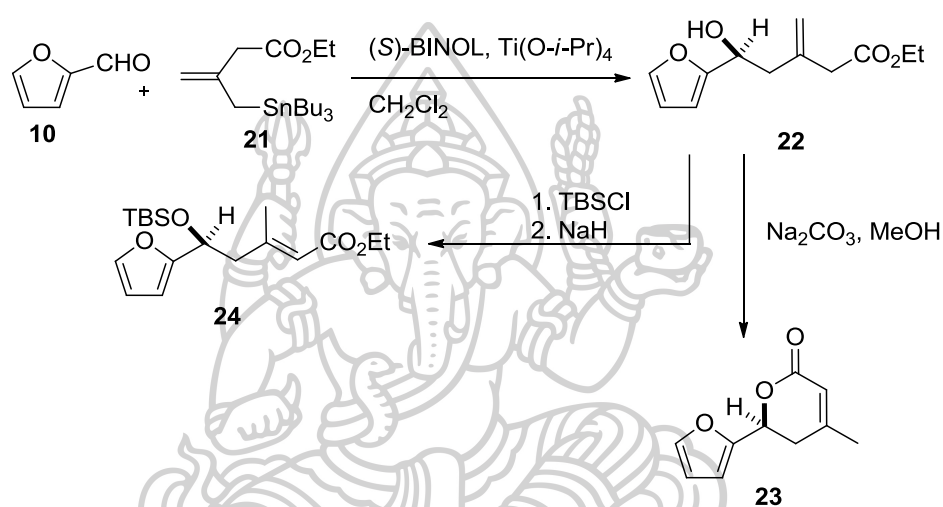
ภาพที่ 9 การสังเคราะห์ *N*-Hydroxyureas (**15**) โดย Brooks, W. C. และคณะ

ในปี 1997 Cacchi, S. และคณะ [16] ได้รายงานการสังเคราะห์ 2-(Carbomethoxymethyl)-5-(*p*-acetylphenyl)-5-(*m*-carbomethoxyphenyl)methylfuran (**20**) เริ่มจากปฏิกิริยา palladium-catalyzed reaction ระหว่าง methyl 2-oxo-6-heptynoate (**16**) และ *p*-acetyl phenyl iodide (**17**) เกิดเป็น alkyne (**18**) จากนั้นนำมาทำปฏิกิริยากับ *m*-carbomethoxyphenyl iodide (**19**) แสดงดังภาพที่ 10



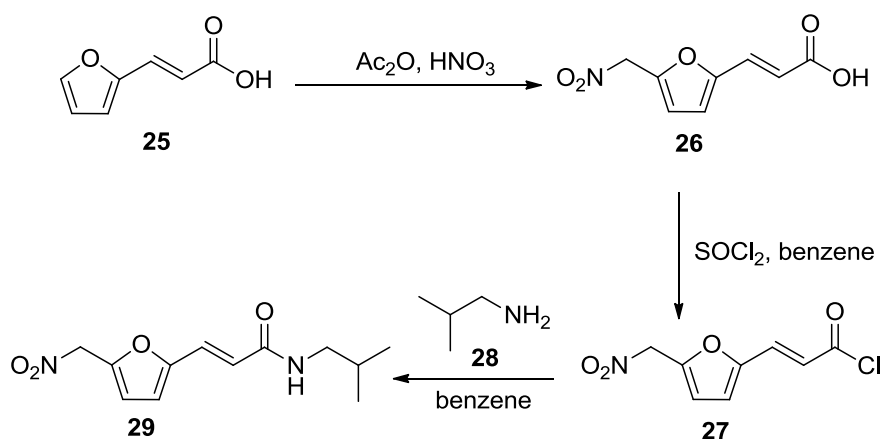
ภาพที่ 10 การสังเคราะห์ 2-(Carbomethoxymethyl)-5-(*p*-acetylphenyl)-5-(*m*-carbomethoxyphenyl)methylfuran (**20**) โดย Cacchi, S. และคณะ

ในปี 1999 Keck, E. G. และคณะ [17] สามารถสังเคราะห์สารประกอบฟิวแรนที่มีหมู่แทนที่ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 เป็นวง lactone จากสารประกอบ furaldehyde (10) ผ่านปฏิกิริยา Catalytic asymmetric allylation (CAA) reactions โดยใช้ allylstannane (21) และ BITIP catalysts เกิดเป็น alcohol (22) ตามด้วยปฏิกิริยา cyclization และ double-bond isomerization เกิดเป็น lactone (23) นอกจากนี้ยังสังเคราะห์สารประกอบฟิวแรนที่มีหมู่ E unsaturated ester (24) เป็นส่วนประกอบ ผ่านปฏิกิริยา double-bond isomerization แสดงดังภาพที่ 11



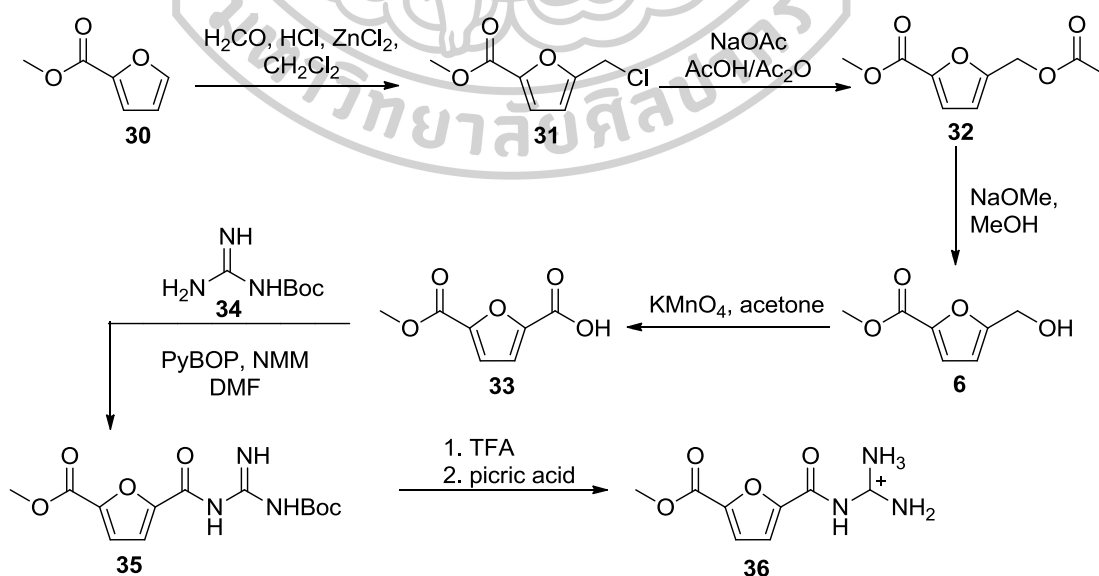
ภาพที่ 11 การสังเคราะห์สารประกอบฟิวแรน 23 และ 24 โดย Keck, E. G. และคณะ

ในปี 2005 Pozas, R. และคณะ [18] ได้รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ Nifurtimox (29) เริ่มจากการเติมหมู่ nitro ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 5 ของวงฟิวแรนด้วย nitric acid เกิดเป็น nitro (26) จากนั้นเปลี่ยนหมู่ carboxylic acid เป็นหมู่ acid chloride โดยใช้ thionyl Chloride เกิดเป็น acid chloride (27) และขั้นตอนสุดท้ายทำปฏิกิริยากับ isobutylamine แสดงดังภาพที่ 12



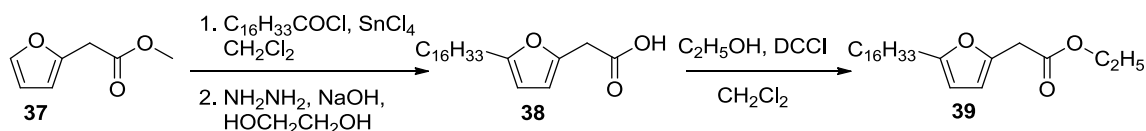
ภาพที่ 12 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ Nifurtimox (29) โดย Pozas, R. และคณะ

ในปี 2006 Schmuck, C. และคณะ [11] ได้รายงานการสังเคราะห์ 2-(guanidiniocarbonyl)furan (36) เริ่มจากทำปฏิกิริยา chloromethylation ของ methyl furan-2-carboxylate (30) ตามด้วยปฏิกิริยา acetylation reaction เกิดเป็นสารประกอบ (31) และ hydrolysis หมู่ methyl acetate โดยใช้ sodium methoxide เกิดเป็น furfuryl alcohol (6) จากนั้นทำปฏิกิริยา oxidation ด้วย potassium permanganate ได้ carboxylic acid (33) เป็นผลิตภัณฑ์ และนำไปทำปฏิกิริยากับ monoBoc-protected guanidine ตามด้วยปฏิกิริยา deprotection ของหมู่ Boc โดยใช้ TFA และทำให้ตกตะกอนเป็นเกลือโดยทำปฏิกิริยากับ picric acid ได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ แสดงดังภาพที่ 13



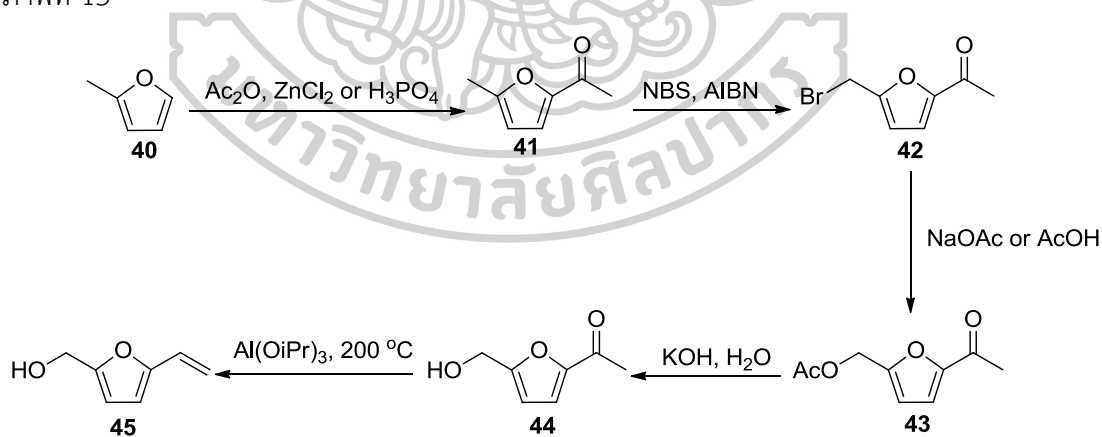
ภาพที่ 13 การสังเคราะห์ 2-(guanidiniocarbonyl)furan (36) โดย Schmuck, C. และคณะ

ในปีเดียวกันนี้ Etchells, L. L. และคณะ [19] ได้รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ plakorsin (**39**) เริ่มสังเคราะห์จากปฏิกิริยา acylation ของ 2-furanacetic acid (**37**) ตามด้วยการทำปฏิกิริยา Wolff-Kishner reduction และปฏิกิริยา esterification ในสภาวะกรด แสดงดังภาพที่ 14



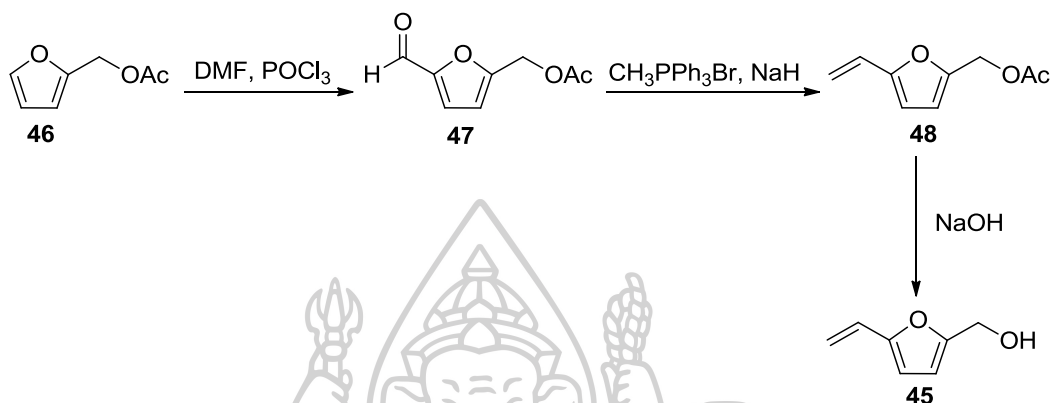
ภาพที่ 14 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ plakorsin (**39**) โดย Etchells, L. L. และคณะ

ในปี 2007 Mehner, A. และคณะ [20] ได้รายงานการสังเคราะห์ 5-Hydroxymethyl-2-vinylfuran (**45**) โดยมีแนวทางการสังเคราะห์ 2 วิธี แนวทางการสังเคราะห์วิธีที่ 1 เริ่มจากปฏิกิริยา acetylation ของ 2-methylfuran (**40**) และปฏิกิริยา bromination โดยใช้ *N*-bromo succinimide และ azobisisobutyronitrile เกิดเป็น 5-Bromomethyl-2-acetyl furan (**42**) จากนั้นทำปฏิกิริยา acetylation อีกครั้ง ตามด้วยปฏิกิริยา hydrolysis โดยใช้ potassium hydroxide และขั้นตอนสุดท้ายผ่านปฏิกิริยา meerwein-ponndorf-verley reduction แสดงดังภาพที่ 15



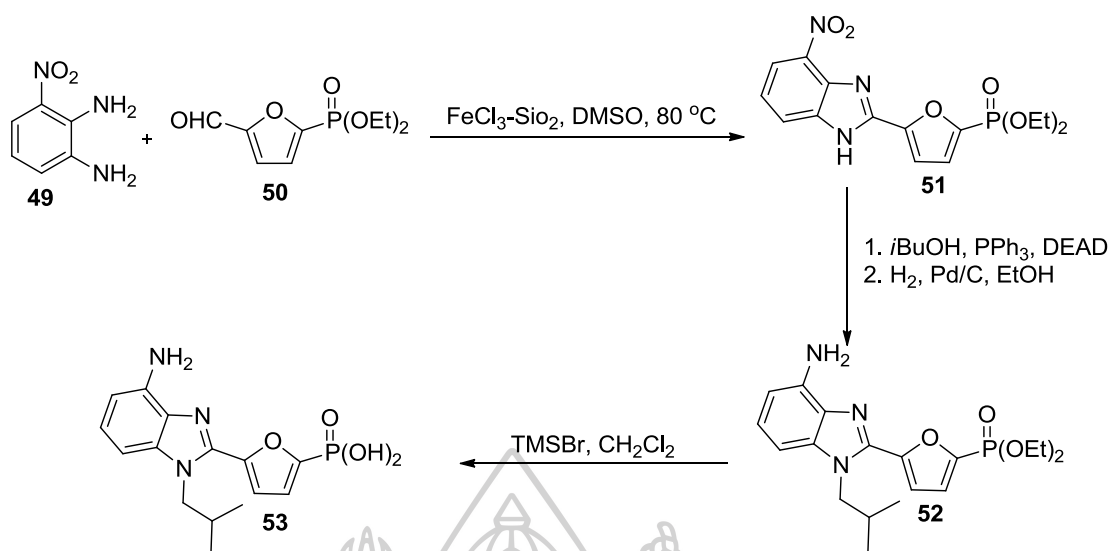
ภาพที่ 15 การสังเคราะห์ 5-Hydroxymethyl-2-vinylfuran (**38**) ด้วยวิธีที่ 1 โดย Mehner, A. และ คณะ

แนวทางการสังเคราะห์วิธีที่ 2 เริ่มจาก ปฏิกิริยา Vilsmeier-Haack reaction ของ furfuryl acetate (46) เกิดเป็น 5-formylfurfuryl acetate (47) ตามด้วยปฏิกิริยา Wittig reaction โดยใช้ methyltriphenylphosphonium bromide และขั้นตอนสุดท้ายทำปฏิกิริยา hydrolysis หมู่ acetyl แสดงดังภาพที่ 16



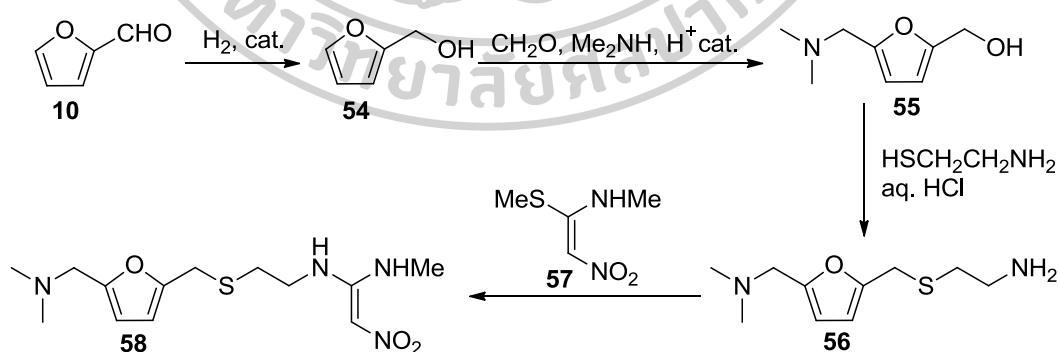
ภาพที่ 16 การสังเคราะห์ 5-Hydroxymethyl-2-vinylfuran (45) ด้วยวิธีที่ 2 โดย Mehner, A. และคณะ

ในปี 2010 Dang, Q. และคณะ [21] ได้รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ของฟูแรน ที่มีโครงสร้างเลียนแบบ 5'-adenosinemonophosphate (53) โดยคาร์บอนตำแหน่งที่ 2 ของวงฟูแรนต่อกับวง benzimidazole และคาร์บอนตำแหน่งที่ 5 ต่อกับ monophosphate เริ่มต้นจากปฏิกิริยา cyclization ของ 3-nitro-benzene-1,2-diamine (49) กับ aldehyde (50) เกิดเป็น benzimidazole (51) จากนั้นทำปฏิกิริยา Mitsunobu reaction กับ isobutanol ตามด้วยปฏิกิริยา hydrogenation รีดิวซ์หมู่ nitro เป็นหมู่ amino เกิดเป็นสารประกอบ 52 และทำปฏิกิริยากับ bromotrimethylsilane เพื่อเปลี่ยนหมู่ phosphonate ester เป็นหมู่ monophosphate แสดงดังภาพที่ 10 นอกจากนี้ Dang และคณะ ยังสังเคราะห์อนุพันธ์ที่มีหมู่แทนที่บนวงอะโรมาติกที่แตกต่างกันออกไปอีกด้วย แสดงดังภาพที่ 17



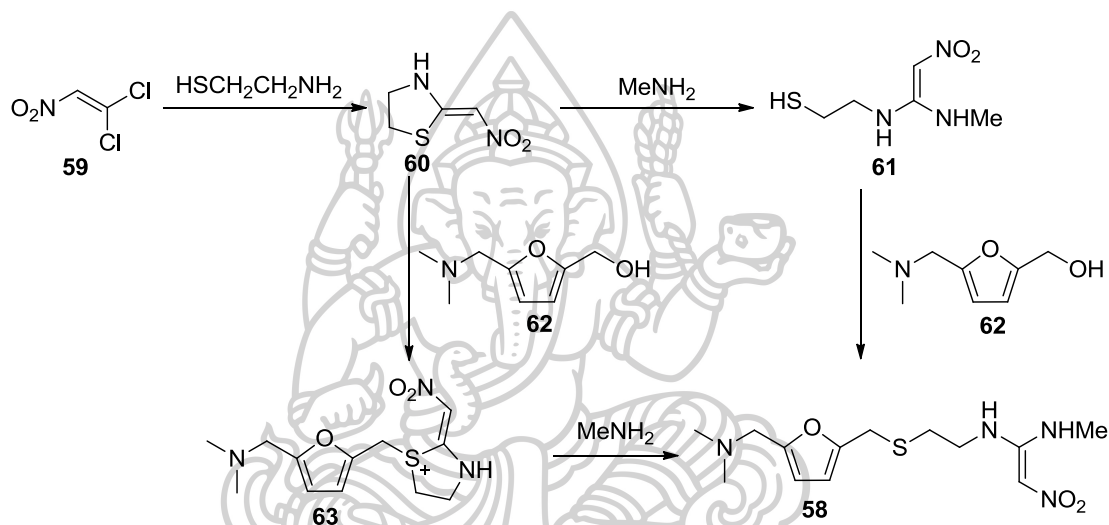
ภาพที่ 17 การสังเคราะห์โครงสร้างเลียนแบบ 5'-adenosinemonophosphate (53) โดย Dang, Q. และคณะ

ในปี 2011 Mascall, M. และคณะ [22] สามารถสังเคราะห์ ranitidine (58) ซึ่งรายงานการสังเคราะห์ไว้ 3 แนวทาง แนวทางการสังเคราะห์ที่ 1 เริ่มจากปฏิกิริยารีดักชันของ furfuraldehyde (10) ได้สารผลิตภัณฑ์เป็น alcohol (54) ตามด้วยปฏิกิริยา aminomethylation เกิดเป็น amine (55) จากนั้นทำปฏิกิริยากับ cysteamine สุดท้ายทำปฏิกิริยา condensation กับ 1-methylthio-1-methylamino-2-nitroethylene (57) แสดงดังภาพที่ 18



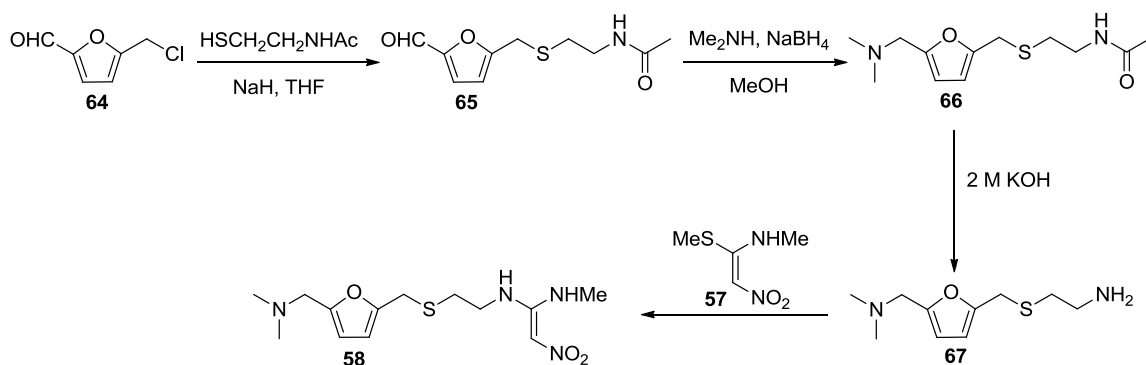
ภาพที่ 18 การสังเคราะห์ ranitidine (58) ตามแนวทางการสังเคราะห์ที่ 1 โดย Mascall, M. และคณะ

แนวทางการสังเคราะห์ที่ 2 เริ่มจากการทำปฏิกิริยาระหว่าง cysteamine และ 1,1-dichloro-2-nitroethene (59) เกิดเป็น nitro alkene (60) จากนั้นทำปฏิกิริยากับ methylamine เกิดเป็น nitro alkene (61) ตามด้วยการทำปฏิกิริยากับ (5-((dimethylamino) methyl)furan-2-yl)methanol (62) ได้สารผลิตภัณฑ์เป็น ranitidine (58) หรืออาจนำ nitro alkene (60) มาทำปฏิกิริยากับ (5-((dimethylamino)methyl)furan-2-yl)methanol (62) เกิดเป็นสารประกอบ (63) แล้วค่อยทำปฏิกิริยากับ methylamine ก็ได้สารผลิตภัณฑ์ตามต้องการ เช่นเดียวกัน แสดงดังภาพที่ 19



ภาพที่ 19 การสังเคราะห์ ranitidine (58) ตามแนวทางการสังเคราะห์ที่ 2 โดย Mascat, M. และคณะ

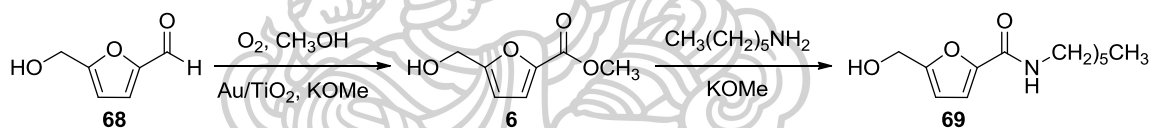
แนวทางการสังเคราะห์ที่ 3 เริ่มจากการทำปฏิกิริยาระหว่าง 5-(chloromethyl)furfural (64) และ *N*-acetylcysteamine ตามด้วยการทำปฏิกิริยา reductive amination กับ methylamine และ sodium borohydride จากนั้นทำปฏิกิริยา hydrolysis หมู่ acetyl โดยใช้ potassium hydroxide และขั้นตอนสุดท้ายทำปฏิกิริยากับ 1-methylthio-1-methylamino-2-nitroethylene แสดงดังภาพที่ 20



ภาพที่ 20 การสังเคราะห์ ranitidine (58) ตามแนวทางการสังเคราะห์ที่ 3 โดย

Mascal, M. และคณะ

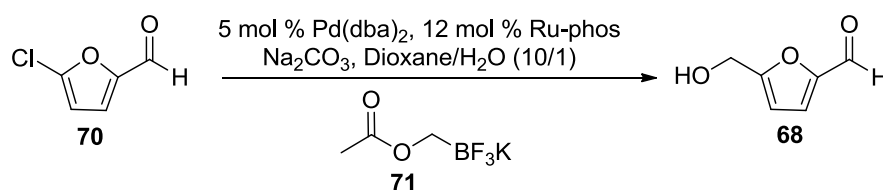
ในปี 2012 Kegnæs, S. และคณะ [23] ได้รายงานการสังเคราะห์ *N*-hexyl-5-(hydroxyl methyl)furan-2-carboxamide (69) เริ่มจากปฏิกิริยา gold-catalysed oxidation ของ aldehyde (68) เกิดเป็น methyl ester (6) จากนั้นทำปฏิกิริยากับ *N*-hexylamine ในสภาวะเบส ได้สารผลิตภัณฑ์ตามต้องการ แสดงดังภาพที่ 21



ภาพที่ 21 การสังเคราะห์ *N*-hexyl-5-(hydroxymethyl)furan-2-carboxamide (69) โดย

Kegnæs, S. และคณะ

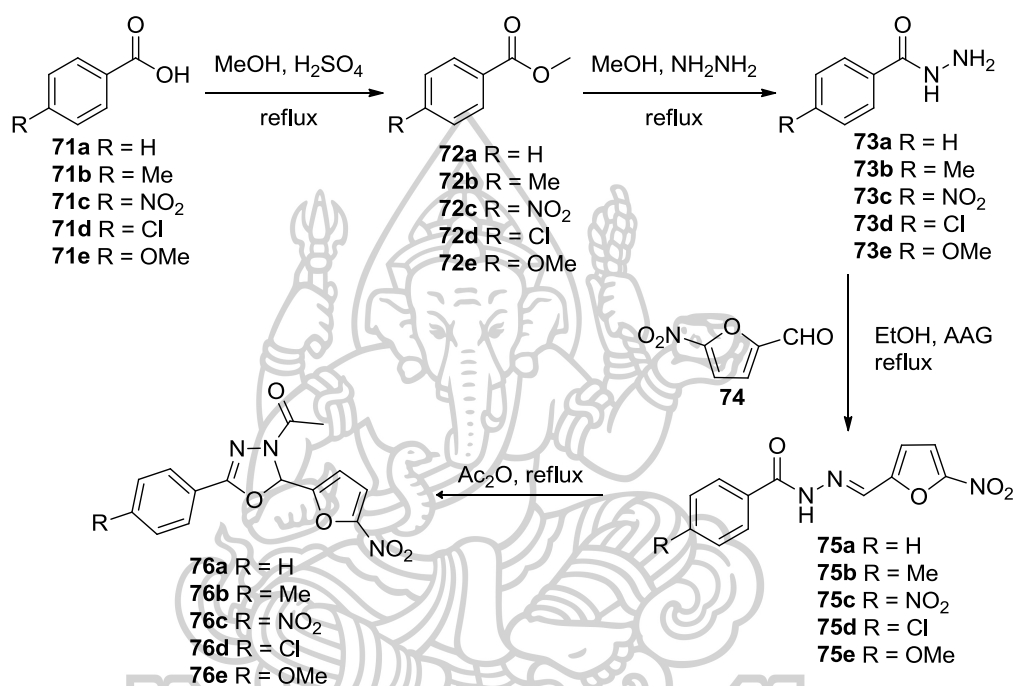
ในปีเดียวกัน Murai, N. และคณะ [24] ได้รายงานการสังเคราะห์ 5-(hydroxymethyl) furan-2-carbaldehyde (68) จากการทำปฏิกิริยา Suzuki-Miyaura cross-coupling ของ 5-chlorofuran-2-carbaldehyde (70) แสดงดังภาพที่ 22



ภาพที่ 22 การสังเคราะห์ 5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde (68) โดย

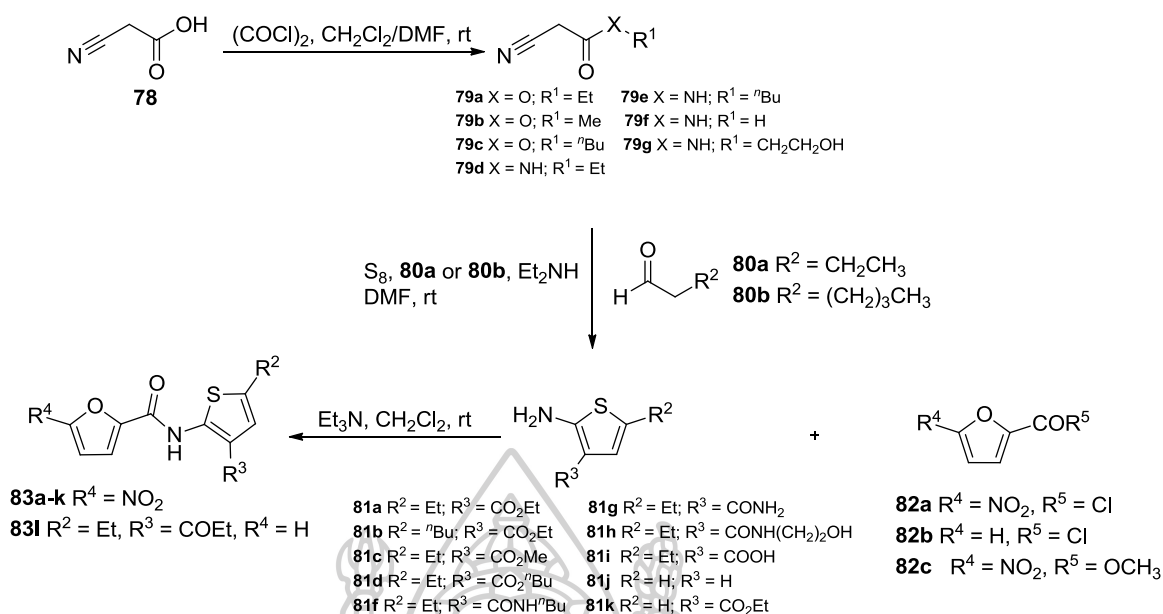
Murai, N. และคณะ

และในปี 2012 นี้ Oliveira, S. C., และคณะ [25] ได้รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 1,3,4-oxadiazoles (**76a-e**) เริ่มจากปฏิกิริยา Fischer esterification ของ aromatic carboxylic acid (**71a-e**) ตามด้วยปฏิกิริยา hydrazinolysis โดยใช้ hydrazine hydrate เกิดเป็น aroyl hydrazides (**73a-e**) จากนั้นทำปฏิกิริยา condensation reaction กับ 5-nitro-2-furaldehyde และขั้นสุดท้ายเป็นการปิดวง oxadiazole โดยทำปฏิกิริยากับ acetic anhydride แสดงดังภาพที่ 23



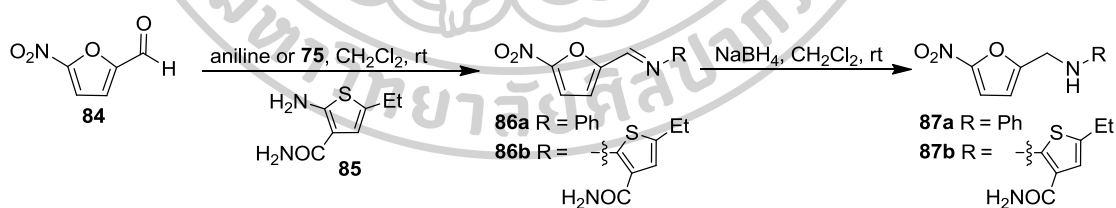
ภาพที่ 23 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 1,3,4-oxadiazoles (**76a-e**) โดย Oliveira, S. C. และคณะ

ในปี 2013 Zhou, L. และคณะ [26] ทำการสังเคราะห์ 5-Nitro-2-furancarboxylamide Analogues (**83a-l**) จากปฏิกิริยา acylation ของ carboxylic acid (**78**) เกิดเป็นสารประกอบ (**79a-g**) ตามด้วยการทำปฏิกิริยากับ aldehyde (**80a-b**) ได้สารประกอบ 2-amino-thiophenes (**81a-k**) เป็นผลิตภัณฑ์ จากนั้นทำปฏิกิริยา acylation กับสารประกอบฟูแรน (**82a-c**) ได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ ซึ่งมีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย *Trypanosoma brucei* และสามารถต้านมะเร็งปากมดลูก แสดงดังภาพที่ 24



ภาพที่ 24 การสังเคราะห์ 5-Nitro-2-furancarboxylamide analogues (**83a-l**) โดย Zhou, L. และคณะ

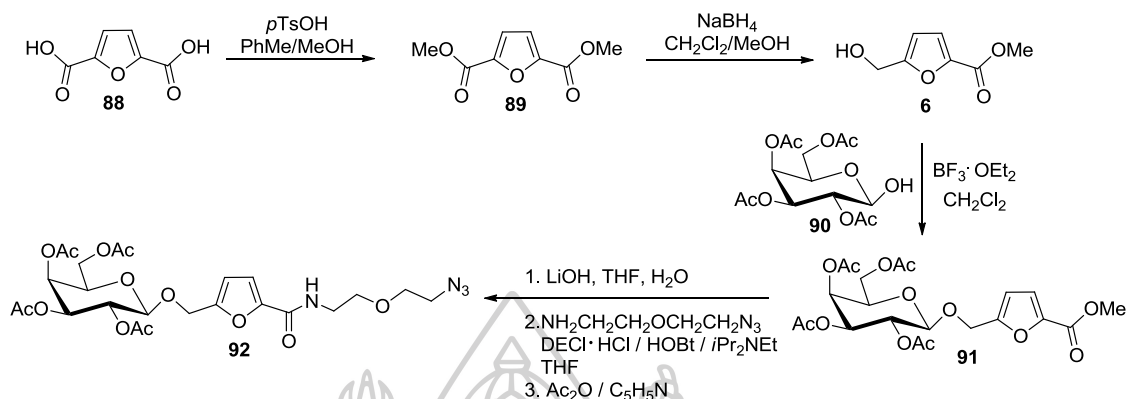
นอกจากนี้ Zhou, L. และคณะ ยังได้สังเคราะห์ Nitrofurancarboxylamides (**87a-b**) โดยเริ่มสังเคราะห์ imine (**86a-b**) จากการทำปฏิกิริยาระหว่าง aldehyde (**84**) และ amine (**85**) ตามด้วยปฏิกิริยา reduction ของ imine (**86a-b**) ได้สารผลิตภัณฑ์ที่มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย *Trypanosoma brucei* และสามารถต้านมะเร็งปากมดลูก แสดงดังภาพที่ 25



ภาพที่ 25 การสังเคราะห์ Nitrofurancarboxylamides (**87a-b**) โดย Zhou, L. และคณะ

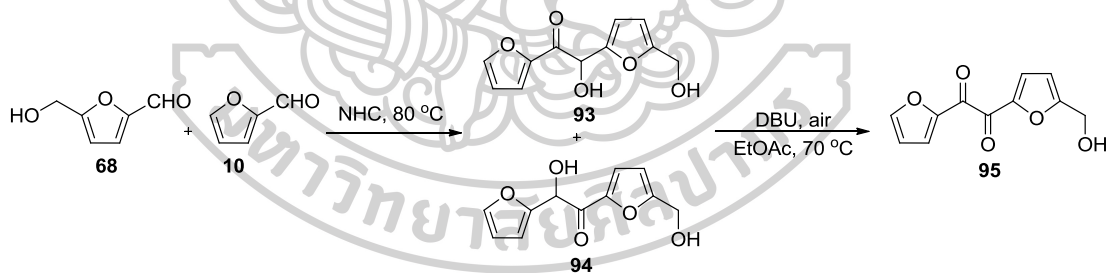
ในปี 2016 Wang, S. และคณะ [27] ได้รายงานการสังเคราะห์ methyl 5-(hydroxyl methyl)-2-furan carboxylate (**6**) และ furan-based galactosides (**92**) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ โดยเริ่มจากปฏิกิริยา esterification ของ furan-2,5-dicarboxylic acid (**88**) ตามด้วยปฏิกิริยา reduction หมู่ methyl ester เกิดเป็น methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (**6**) จากนั้นทำปฏิกิริยา galactosylation เกิดเป็น β -anomer (**91**) ตามด้วยปฏิกิริยา saponification

ปฏิกิริยา condensation ด้วย 2-(2-azidoethoxy)ethanamine และปฏิกิริยา re-acetylation แสดงดังภาพที่ 26



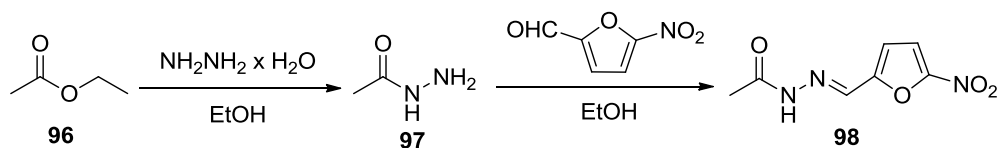
ภาพที่ 26 การสังเคราะห์ furan-based galactosides (**92**) โดย Wang, S. และคณะ

ในปีเดียวกันนี้ Wilson, G. และคณะ [28] รายงานการสังเคราะห์ Difuranic C_{11} (**95**) เริ่มจากการทำปฏิกิริยา cross-coupling reaction ระหว่าง furfuraldehyde (**10**) กับ hydroxyl methylfurfural (**68**) โดยมี NHC เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ได้ α -hydroxy-ketone (**93**) และ (**94**) เป็นสารผลิตภัณฑ์ จากนั้นทำปฏิกิริยา Oxidation เกิดเป็น Difuranic C_{11} (**95**) แสดงดังภาพที่ 27



ภาพที่ 27 การสังเคราะห์ Difuranic C_{11} (**95**) โดย Wilson, G. และคณะ

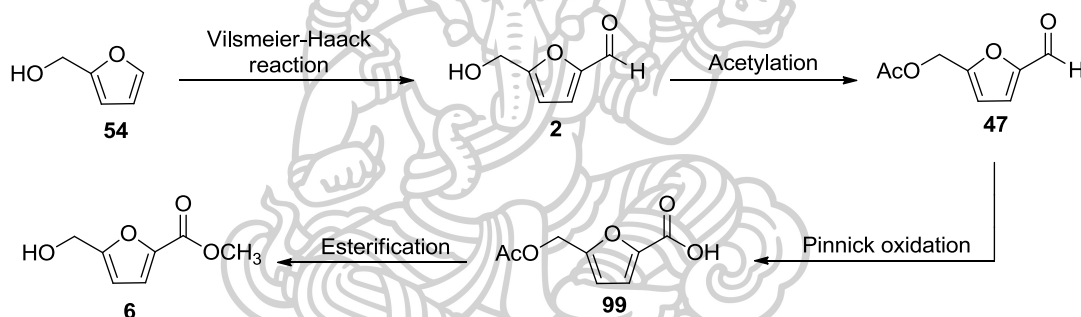
ในปี 2017 Popiolek, L. และคณะ [29] รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ nitrofurazone (**98**) เริ่มจากการทำปฏิกิริยาระหว่าง ethyl ester (**96**) และ hydrazine monohydrate เกิดเป็น acetohydrazide (**97**) จากนั้นนำมาทำปฏิกิริยากับ 5-nitro-2-furfuraldehyde ได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ แสดงดังภาพที่ 28



ภาพที่ 28 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ nitrofurazone (98) โดย Poptek, L. และคณะ

จากงานวิจัยที่ผ่านมาทำให้ผู้วิจัยสนใจสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (6) และอนุพันธ์ ซึ่งมีแนวทางการสังเคราะห์ ดังนี้

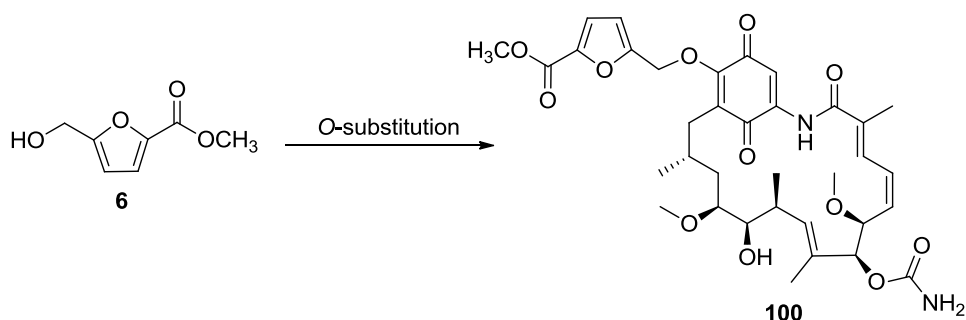
แผนการสังเคราะห์ที่ 1 การสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (6) จาก furfuryl alcohol (99) สังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา 4 ขั้นตอน ได้แก่ Vilsmeier-Haack reaction, acetylation, Pinnick oxidation และ Esterification แสดงดังภาพที่ 29



ภาพที่ 29 แผนการสังเคราะห์ที่ 1

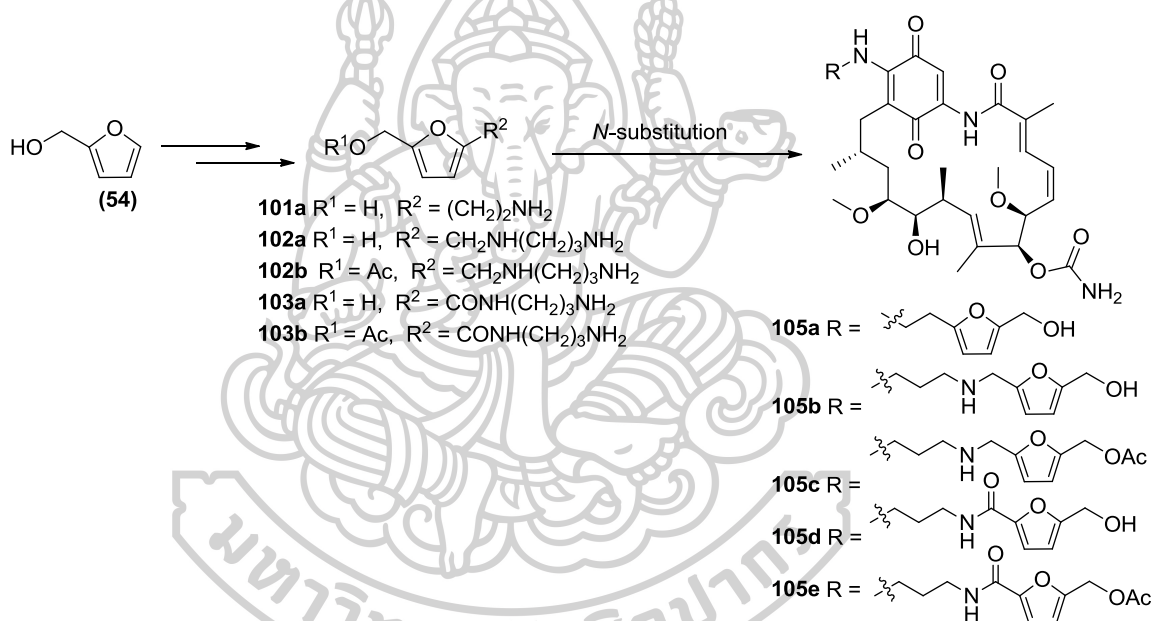
แผนการสังเคราะห์ที่ 2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (6) ที่เชื่อมต่อกับ geldanamycin โดยมีวิธีการสังเคราะห์ 2 วิธี

วิธีที่ 1 สังเคราะห์จากปฏิกิริยา O-substitution ระหว่าง methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (6) กับ geldanamycin (7) แสดงดังภาพที่ 30



ภาพที่ 30 แผนการสังเคราะห์ที่ 2 ด้วยปฏิกิริยา O-substitution

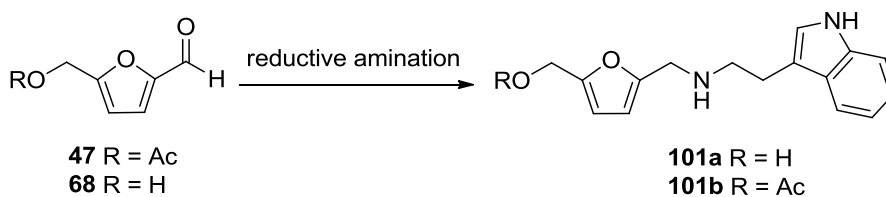
วิธีที่ 2 สังเคราะห์จากปฏิกิริยา N-substitution ระหว่างสารประกอบ amine กับ geldanamycin (7) แสดงดังภาพที่ 31



ภาพที่ 31 แผนการสังเคราะห์ที่ 2 ด้วยปฏิกิริยา N-substitution

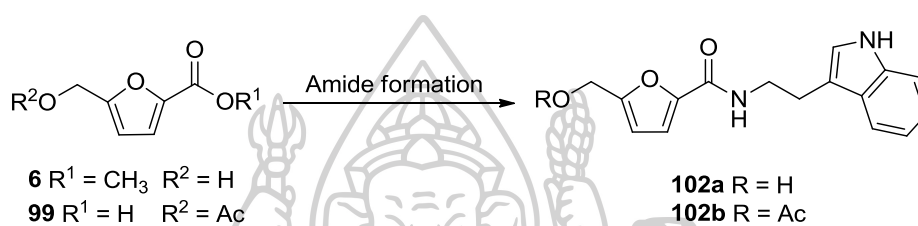
แผนการสังเคราะห์ที่ 3 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (6) ที่เชื่อมต่อกับ tryptamine โดยมีวิธีการสังเคราะห์ 2 วิธี

วิธีที่ 1 สังเคราะห์จากปฏิกิริยา reductive amination ระหว่างสารประกอบ aldehyde กับ tryptamine แสดงดังภาพที่ 32

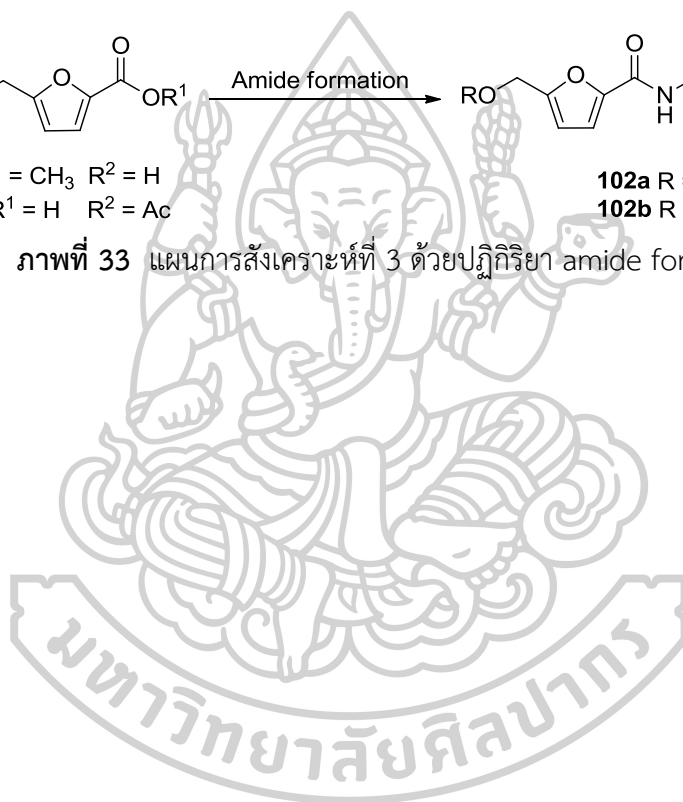


ภาพที่ 32 แผนการสังเคราะห์ที่ 3 ด้วยปฏิกิริยา reductive amination

วิธีที่ 2 สังเคราะห์จากปฏิกิริยา amide formation ระหว่างสารประกอบ ester หรือ carboxylic acid กับ tryptamine แสดงดังภาพที่ 33



ภาพที่ 33 แผนการสังเคราะห์ที่ 3 ด้วยปฏิกิริยา amide formation



บทที่ 3
วิธีการดำเนินงานวิจัย

3.1 อุปกรณ์และเครื่องมือ

- 3.1.1 เครื่อง Nuclear Magnetic Resonance 300 MHz: Bruker 300
- 3.1.2 เครื่อง Mass spectrometer: ESI-FT-ICR (High resolution) Bruker BioAPEX 70e spectrometer
- 3.1.3 เครื่อง Stuart SMP2 melting point apparatus
- 3.1.4 เครื่อง Rotary evaporator: Buchi Rotavapor R-114
- 3.1.5 เครื่อง Vacuum pump: Tokyo Rikakikai Co., Ltd. model A-3S
- 3.1.6 เครื่องชั่งละเอียด (เทคนิค 4 ตำแหน่ง): Mettler Toledo model AB204
- 3.1.7 เครื่อง Ultrasonic Bath : Elmasonic S 30 H
- 3.1.8 เครื่อง Hotplate and stirrer: Heidolph MR 3001
- 3.1.9 เครื่อง Micropipette: Finnpiette, HH10711
- 3.1.10 TLC Silica gel 60 F254 aluminium sheet, Merck
- 3.1.11 อุปกรณ์สำหรับเตรียมแผ่น preparative TLC: Desaga Brinkmann
- 3.1.12 กระดาษกรอง: Advantec ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 110 mm และ 70 mm
- 3.1.13 เครื่องแก้วพื้นฐาน
- 3.1.14 คอลัมน์
- 3.1.15 ชุดกรองแบบลดความดัน
- 3.1.16 Parafilm
- 3.1.17 เข็มฉีดยา
- 3.1.18 แม่เหล็ก
- 3.1.19 Clamp และ Clamp Hol

3.2 สารเคมีที่ใช้

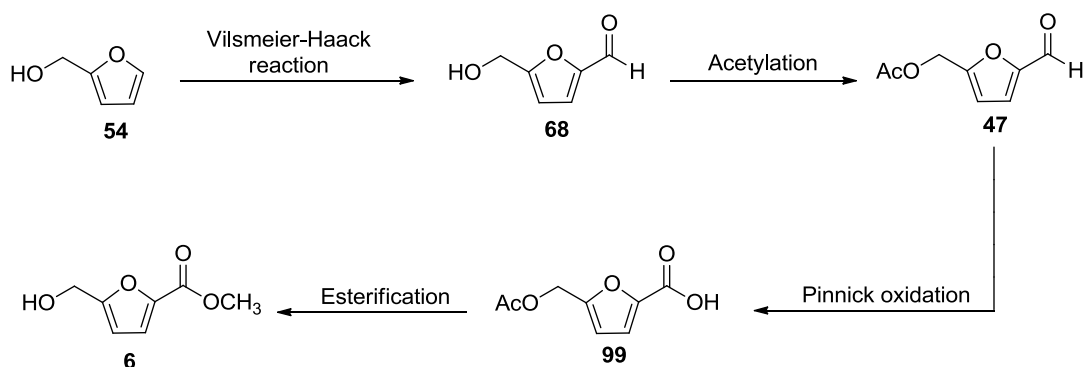
- 3.2.1 Acetic anhydride (Laboratory reagent)
- 3.2.2 Acetonitrile (Lab-Scan)
- 3.2.3 Ammonium acetate (Fluka)
- 3.2.4 Argon gas (Messer Specialty Gas Co., Ltd.)
- 3.2.5 Benzophenone (Acros)
- 3.2.6 Chloroform-d contains 1% v/v of TMS (Sigma-Aldrich)
- 3.2.7 1,3-Diaminopropane (Fluka)
- 3.2.8 1,2-Dichloroethane (Lab-scan)
- 3.2.9 N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide
- 3.2.10 Dichloromethane (distillation)
- 3.2.11 4-Dimethylaminopyridine (Merck)
- 3.2.12 Dimethylformamide (Merck)
- 3.2.13 Ethanol (distillation)
- 3.2.14 Ethylacetate (distillation)
- 3.2.15 Furfuryl alcohol
- 3.2.16 Glacial acetic acid (Merck)
- 3.2.17 Hexane (distillation)
- 3.2.18 30% Hydrogen peroxide (Merck)
- 3.2.19 Lithium aluminium hydride
- 3.2.20 Methanol (distillation)
- 3.2.21 Methanol-d (Sigma-Aldrich)
- 3.2.22 Mueller – Hinton agar
- 3.2.23 Nitromethane (Fluka)
- 3.2.24 Palladium on carbon
- 3.2.25 Paraffin oil
- 3.2.26 Phosphoryl chloride (fluka)
- 3.2.27 Potassium carbonate

- 3.2.28 Silica gel 60 (0.063-0.200 mm) สำหรับ column chromatography (Merck)
- 16
- 3.2.29 Silica gel 60 F254 containing gypsum สำหรับ preparative thin layer
- 3.2.30 Chromatography (Merck)
- 3.2.31 Sodium acetate (fluka)
- 3.2.32 Sodium bicarbonate (Sigma-Aldrich)
- 3.2.33 Sodium borohydride (Sigma-Aldrich)
- 3.2.34 Sodium chloride
- 3.2.35 Sodium chlorite (Acros)
- 3.2.36 sodium dihydrogen phosphate (Merck)
- 3.2.37 Sodium hydroxide (Fluka)
- 3.2.38 Sodium metal (PRS Panreac)
- 3.2.39 Sodium sulfate anhydrous (Sigma-Aldrich)
- 3.2.40 Sulfuric acid (Carlo Erba)
- 3.2.41 Tetrahydrofuran (A.R.) (Lab-scan)
- 3.2.42 Triethylamine (Ridel-de-Haen)
- 3.2.43 Tryptamine (Acros)

3.3 วิธีการทดลอง

3.3.1 การสังเคราะห์ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (6)

การสังเคราะห์ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (6) ผู้วิจัยเริ่มทำการสังเคราะห์จาก furfuryl alcohol (54) ทำปฏิกิริยา Vilsmeier-Haack เกิดเป็น aldehyde (68) จากนั้นป้องกันหมู่ hydroxyl ผ่านปฏิกิริยา acetylation เกิดเป็น (5-formylfuran-2-yl)methyl acetate (47) ตามด้วยปฏิกิริยา Pinnick oxidation โดยใช้ 30% H_2O_2 ได้สารผลิตภัณฑ์เป็น carboxylic acid (99) และขั้นตอนสุดท้ายทำปฏิกิริยา Esterification ในสภาวะกรด เกิดเป็น methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (6) แสดงดังภาพที่ 34



ภาพที่ 34 การสังเคราะห์ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (6)

การสังเคราะห์ 5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde (68)

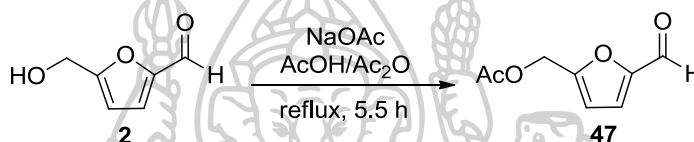


นำ dimethylformamide 2.40 มิลลิลิตร ใส่ในขวดก้นกลม ภายใต้บรรยากาศ Ar ค่อยๆ หยด phosphoryl chloride 1.80 มิลลิลิตร (19.31 มิลลิโมล, 2.3 equiv) ที่อุณหภูมิ 0-5 องศาเซลเซียส และกวนสารละลายเป็นเวลา 15 นาที จากนั้นทำปฏิกิริยาตามสภาวะในตารางที่ 1 และเติมสารละลาย sat. NaHCO_3 ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส จนสารละลายเป็นกลาง กรองของแข็งออก นำสารละลายที่ได้มาสกัดด้วย CH_2Cl_2 (3x30 มิลลิลิตร) จากนั้นนำชั้น organic phase มาทำให้ปราศจากน้ำด้วย $\text{anh. Na}_2\text{SO}_4$ กรองและระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ได้สารผลิตภัณฑ์ดิบ ทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography โดยใช้ hexane:EtOAc (2:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ได้สารผลิตภัณฑ์ 5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde (68) เป็นของเหลวสีเหลือง ซึ่งทั้ง 2 วิธีให้ร้อยละผลผลิตใกล้เคียงกันดังแสดงในตารางที่ 1; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.73 (2H, s, CH_2), 6.58 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, CH), 7.23 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, CH), 9.63 (1H, s, OCH) [24]

ตารางที่ 1 การสังเคราะห์ 5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde (**68**) ที่สภาวะต่างๆ

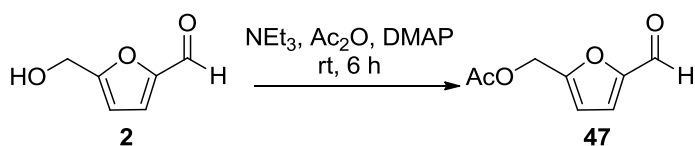
วิธีที่	สภาวะของปฏิกิริยา	ร้อยละผลผลิต
1	1,2 dichloroethane 15.00 มิลลิลิตร, furfuryl alcohol (54) 0.74 มิลลิลิตร (8.51 มิลลิโมล), potassium carbonate 1.20 กรัม, 70 องศาเซลเซียส, 2 ชั่วโมง	55.0
2	DMF 1.5 มิลลิลิตร, furfuryl alcohol (54) 0.74 มิลลิลิตร (8.51 มิลลิโมล), 70 °C, 2 ชั่วโมง	50.0

การสังเคราะห์ (5-formylfuran-2-yl)methyl acetate (47**) ด้วยวิธีที่ 1**

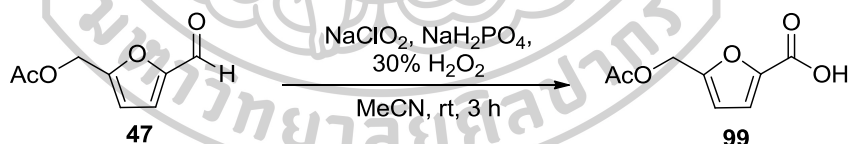


ใส่ 5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde (**2**) 0.50 กรัม (3.97 มิลลิโมล) ลงในขวด ก้นกลม เติม acetic acid 10.00 มิลลิลิตร acetic anhydride 0.30 มิลลิลิตร (3.17 มิลลิโมล, 0.8 equiv) และ sodium acetate 1.40 กรัม จากนั้น reflux ที่อุณหภูมิ 120 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 5.5 ชั่วโมง ทำให้อาหารละลายเย็นที่อุณหภูมิห้อง และเติม sat. NaHCO₃ จนสารละลายเป็นกลาง นำมา สกัดด้วย CH₂Cl₂ (3x20 มิลลิลิตร) จากนั้นนำชั้น organic phase มาทำให้ปราศจากน้ำด้วย anhyd.Na₂SO₄ กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ได้สารผลิตภัณฑ์ดิบ ทำให้บริสุทธิ์ ด้วย column chromatography โดยใช้ hexane:EtOAc (1:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ ได้สารผลิตภัณฑ์ (5-formylfuran-2-yl)methyl acetate (**47**) เป็นของเหลวสีเหลือง 0.60 กรัม 89.0%; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.12 (3H, s, CH₃), 5.14 (2H, s, OCH₂), 6.62 (1H, d, *J* = 3.5 Hz, CH), 7.25 (1H, d, *J* = 3.5 Hz, CH), 9.64 (1H, s, CHO); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 20.09, 57.22, 112.0, 121.1, 152.28, 154.87, 169.75, 177.25 [20]

วิธีที่ 2



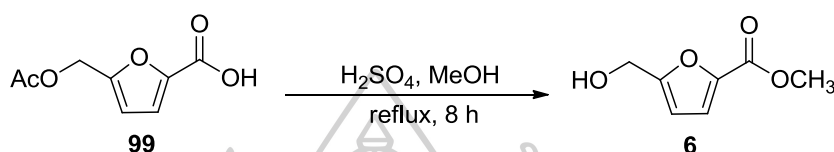
ใส่ 5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde (**2**) 0.29 กรัม (2.05 มิลลิโมล) ลงในขวด ก้นกลม เติม CH_2Cl_2 5.00 มิลลิลิตร จากนั้นค่อยๆหยด triethylamine 0.50 มิลลิลิตร (2.8 equiv) acetic anhydride 0.50 มิลลิลิตร (2.5 equiv) และ DMAP 13.00 มิลลิกรัม (0.05 equiv) กวน สารละลายที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 6 ชั่วโมง หลังจากนั้นสกัดด้วย CH_2Cl_2 (3x20 มิลลิลิตร) นำชั้น organic phase มาทำให้ปราศจากน้ำด้วย $\text{anh. Na}_2\text{SO}_4$ กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ ความดันต่ำ ได้สารผลิตภัณฑ์ดิบ ทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography โดยใช้ hexane:EtOAc (1:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ได้สารผลิตภัณฑ์ (5-formylfuran-2-yl)methyl acetate (**47**) เป็นของเหลวสีเหลือง 0.60 กรัม 35.5%; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.12 (3H, s, CH_3), 5.14 (2H, s, OCH_2), 6.62 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, CH), 7.25 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, CH), 9.64 (1H, s, CHO); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 20.09, 57.22, 112.0, 121.1, 152.28, 154.87, 169.75, 177.25 [20]

การสังเคราะห์ 5-(acetoxymethyl) furan-2-carboxylic acid (**99**)

ใส่ (5-formylfuran-2-yl)methyl acetate (**47**) 1.31 กรัม (7.79 มิลลิโมล) ลงในขวด ก้นกลม เติม acetonitrile 8.00 มิลลิลิตร ทำให้อุณหภูมิเย็นที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส จากนั้นเติม 30% hydrogen peroxide 1.00 มิลลิลิตร (43.48 มิลลิโมล, 5.6 equiv) สารละลาย sodium dihydrogen phosphate 0.27 กรัม ในน้ำ 2.70 มิลลิลิตร และสารละลาย sodium chlorite 1.07 กรัม ในน้ำ 9.40 มิลลิลิตร กวนของผสมที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 3 ชั่วโมง จากนั้นเติม sodium sulfite เล็กน้อยเพื่อกำจัด 30% hydrogen peroxide ที่ยังเหลืออยู่ นำมาสกัดด้วย CH_2Cl_2 (3x20 มิลลิลิตร) นำชั้น organic phase มาทำให้ปราศจากน้ำด้วย $\text{anh. Na}_2\text{SO}_4$ กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ได้สารผลิตภัณฑ์ 5-(acetoxymethyl)furan-2-carboxylic acid

(99) เป็นของแข็งสีขาว 1.06 กรัม 75.2%; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.11 (3H, s, CH_3), 5.11 (2H, s, OCH_2), 6.55 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, CH), 7.28 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, CH), 9.14 (1H, br, OH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 20.64, 57.90, 112.56, 120.73, 144.02, 154.57, 163.00, 170.68 จุดหลอมเหลว 95.0-97.0 องศาเซลเซียส [30]

การสังเคราะห์ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (6)



ใส่ 5-(acetoxymethyl) furan-2-carboxylic acid (**99**) 0.50 กรัม (2.72 มิลลิโมล) ลงในขวดก้นกลม เต็ม MeOH 10.00 มิลลิลิตร และ sulfuric acid 0.50 มิลลิลิตร จากนั้น reflux ที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 8 ชั่วโมง ให้สารละลายเย็นลงที่อุณหภูมิต่ำแล้วนำมาสกัดด้วย CH_2Cl_2 (3x20 มิลลิลิตร) จากนั้นนำชั้น organic phase มาทำให้ปราศจากน้ำด้วย $\text{anh. Na}_2\text{SO}_4$ กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ได้สารผลิตภัณฑ์ดิบ ทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography โดยใช้ hexane:EtOAc (2:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ ได้สารผลิตภัณฑ์ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furancarboxylate (**6**) เป็นของเหลวสีเหลือง 0.37 กรัม 94.9%; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.89 (3H, s, OCH_3), 4.67 (2H, s, OCH_2), 6.42 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, CH), 7.13 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, CH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 50.56, 55.57, 108.03, 117.71, 142.17, 157.41, 158.14 [11]

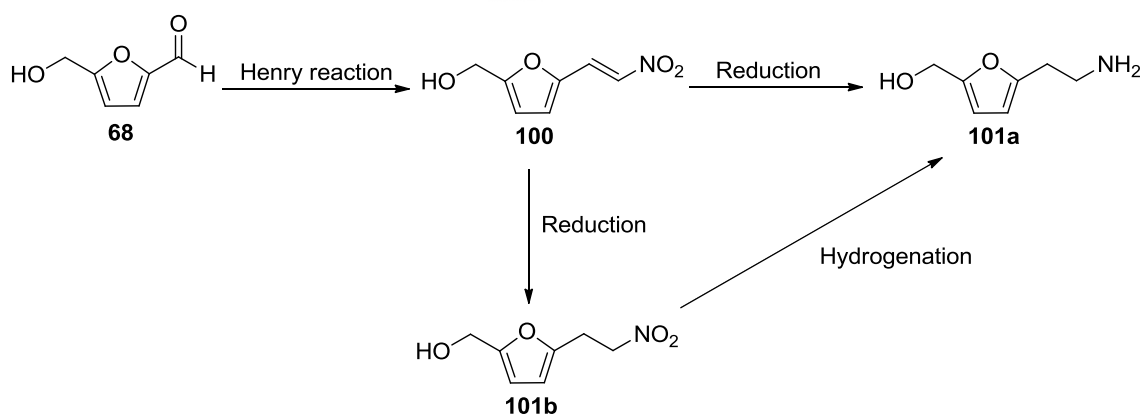
3.3.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate

ในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยสนใจสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate ที่มีหมู่แทนที่ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 และ 5 ของวงฟูแรน โดยวางแนวทางการสังเคราะห์ไว้ 2 แนวทาง

3.3.2.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate ด้วยแนวทางการสังเคราะห์ที่ 1

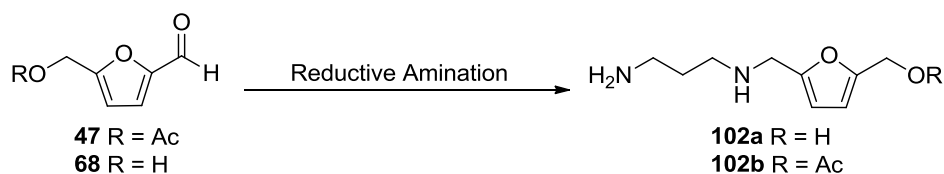
ผู้วิจัยสนใจสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate ที่เชื่อมต่อกับ geldanamycin (7) โดยจากการศึกษางานวิจัยการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ geldanamycin (7) พบว่าสามารถสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยา *O*-substitution ระหว่าง alcohol กับ geldanamycin (7) โดยจะเกิดการแทนที่หมู่ methoxy ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 17 ของ geldanamycin (7) [31] นอกจากนี้ยังสามารถสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา *N*-substitution ระหว่าง amine กับ geldanamycin (7) ซึ่งจะเกิดการแทนที่ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 17 ของ geldanamycin (7) เช่นเดียวกัน [32] ดังนั้นผู้วิจัยจึงพัฒนาสารประกอบฟูแรนให้มีหมู่ amine ปลายสาย ซึ่งมีวิธีการสังเคราะห์ 3 วิธี ดังนี้

1. การสังเคราะห์ (5-(2-aminoethyl)furan-2-yl)methanol (101a) จาก 5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde (68) ผ่านปฏิกิริยา Henry reaction และ reduction พบว่าไม่สามารถรีดิวซ์สารประกอบ nitro alkene (100) ให้เป็น amine (101a) ได้ ผู้วิจัยจึงเปลี่ยนการสังเคราะห์โดยรีดิวซ์ขั้นระคูก่อน จากนั้นจึงทำปฏิกิริยา hydrogenation หมู่ nitro แสดงดังภาพที่ 35



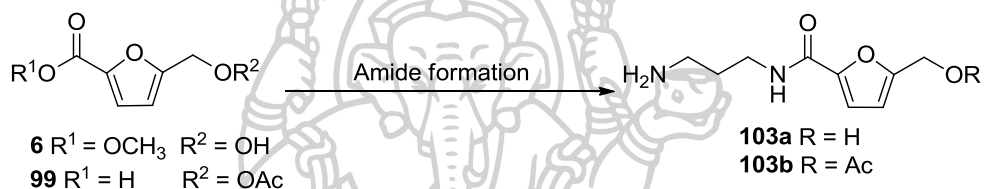
ภาพที่ 35 การสังเคราะห์ (5-(2-aminoethyl)furan-2-yl)methanol (101a)

2. การสังเคราะห์สารประกอบ amine (**102a-b**) สามารถสังเคราะห์ที่ได้จากปฏิกิริยารeductive amination ของ aldehyde (**47**) และ (**68**) แสดงดังภาพที่ 36



ภาพที่ 36 การสังเคราะห์ amine (**102a-b**)

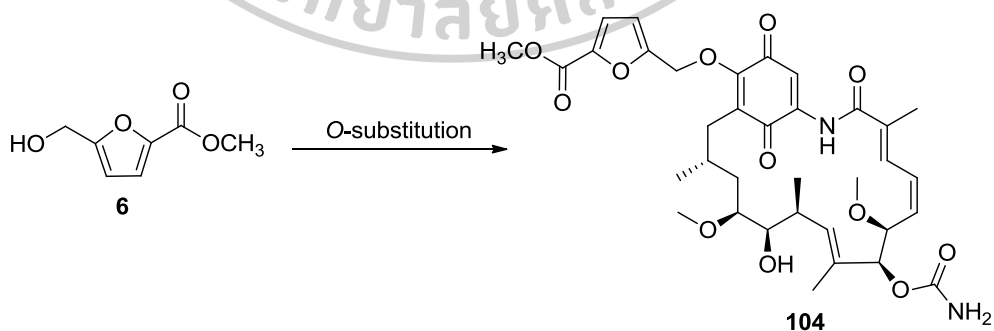
3. การสังเคราะห์สารประกอบ amide (**103a-b**) สามารถสังเคราะห์ที่ได้จากปฏิกิริยา amide formation ของ methyl ester (**6**) และ carboxylic acid (**99**) แสดงดังภาพที่ 37



ภาพที่ 37 การสังเคราะห์ amide (**103a-b**)

3.3.2.1.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate จากปฏิกิริยา O-substitution

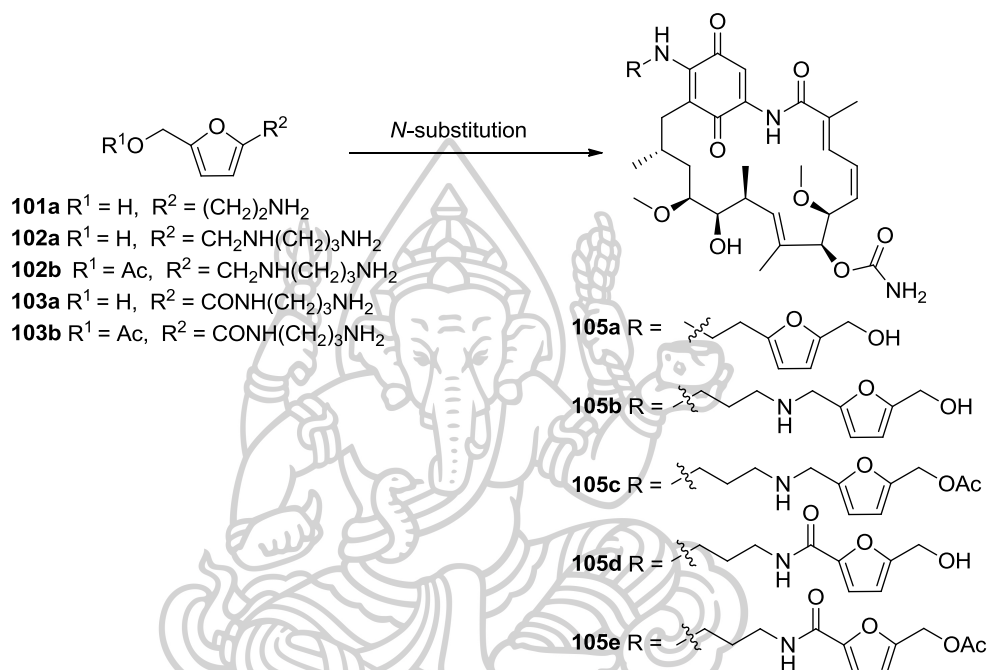
ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (**6**) จากปฏิกิริยา O-substitution ของ methyl ester (**6**) กับ geldanamycin (**7**) แสดงดังภาพที่ 38



ภาพที่ 38 การสังเคราะห์ 17-O-(methyl 5-methylfuran-2-carboxylate)-17-O-demethylgeldanamycin (**104**)

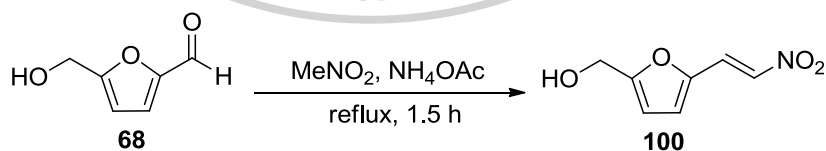
3.3.2.1.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate จากปฏิกิริยา *N*-substitution

ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate จากปฏิกิริยา *N*-substitution ของสารประกอบ amine (**101a**), (**102a-b**) และ (**103a-b**) กับ geldanamycin (**7**) แสดงดังภาพที่ 39



ภาพที่ 39 17-*N*-alkyl-17-*N*-demethylgeldanamycin (**105a-e**)

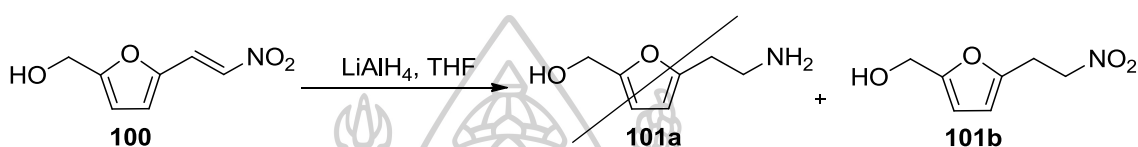
การสังเคราะห์ 5-(2-nitrovinyl)furan-2-yl methanol (**100**)



นำ 5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde (**68**) 0.50 กรัม (3.96 มิลลิโมล) ใส่ในขวดกั้นกลม เต็ม nitromethane 6.10 มิลลิลิตร (113.32 มิลลิโมล, 28.6 equiv) และ ammonium acetate 0.11 กรัม (1.44 มิลลิโมล, 0.4 equiv) นำไป reflux ที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1.5 ชั่วโมง ทำให้สารละลายเย็นลงที่อุณหภูมิห้อง สกัดด้วย EtOAc (3x20 มิลลิลิตร) จากนั้นนำชั้น organic phase มาทำให้ปราศจากน้ำด้วย anhydrous Na₂SO₄ กรอง และระเหย

ตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography โดยใช้ hexane:EtOAc (1:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ ได้สารผลิตภัณฑ์ 5-(2-nitrovinyl)furan-2-yl methanol (**100**) เป็นของแข็งสีเหลือง 0.20 กรัม 29.6%; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.69 (2H, s, OCH_2), 6.48 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, CH), 6.85 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, CHNO_2), 7.52 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, CH), 7.75 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, CH); จุดหลอมเหลว 84.0-86.0 องศาเซลเซียส [33]

การสังเคราะห์ (5-(2-nitroethyl)furan-2-yl)methanol (**101b**)

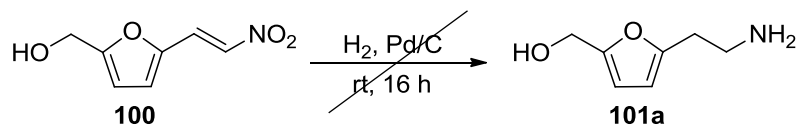


นำ 5-(2-nitrovinyl)furan-2-yl methanol (**100**) 0.13 กรัม (0.75 มิลลิโมล) ใส่ในขวดก้นกลม ละลายด้วย dry. THF 5.00 มิลลิลิตร ภายใต้บรรยากาศ Ar เติม LiAlH_4 0.14 กรัม (3.69 มิลลิโมล, 4.9 equiv) จากนั้นทำปฏิกิริยาตามสภาวะในตารางที่ 2 กรอง LiAlH_4 ออก เติม sat. NaHCO_3 และนำไปสกัดด้วย EtOAc (3x20 มิลลิลิตร) จากนั้นนำชั้น organic phase มาทำให้ปราศจากน้ำด้วย $\text{anh. Na}_2\text{SO}_4$ กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ จากนั้นทำให้บริสุทธิ์ด้วย preparative-layer chromatography (PLC) โดยใช้ hexane:EtOAc (4:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ จากการตรวจสอบด้วย $^1\text{H-NMR}$ ไม่พบ 5-(2-aminoethyl)furan-2-yl)methanol (**101a**) แต่พบว่าเมื่อทำปฏิกิริยาที่ 0 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 5 ชั่วโมง ได้สารผลิตภัณฑ์ 5-(2-nitroethyl)furan-2-yl)methanol (**101b**) เป็นของเหลวสีเหลือง 10.10 มิลลิกรัม 2.7%; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.35 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 4.56 (2H, s, OCH_2), 4.65 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, CH_2NO_2), 6.09 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, CH), 6.20 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, CH) และพบว่าสารไม่เสถียรจึงไม่สามารถนำไปตรวจสอบ $^{13}\text{C-NMR}$ และทดสอบหามวลโมเลกุลได้

ตารางที่ 2 การสังเคราะห์ (5-(2-nitroethyl)furan-2-yl)methanol (**101b**) ที่สภาวะต่างๆ

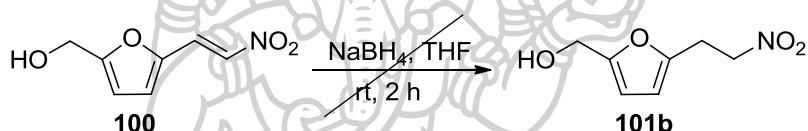
วิธีที่	อุณหภูมิ	เวลา	ร้อยละผลผลิต
1	0 องศาเซลเซียส	2 ชั่วโมง	ไม่เกิดปฏิกิริยา
2	0 องศาเซลเซียส	5 ชั่วโมง	2.7

การสังเคราะห์ (5-(2-aminoethyl)furan-2-yl)methanol (101a)



นำ 5-(2-nitrovinyl)furan-2-yl methanol (**100**) 0.15 กรัม (0.87 มิลลิโมล) ใส่ในขวดก้นกลม ละลายด้วย dry THF 10.00 มิลลิลิตร เติม Pd/C 10 wt% ของสารตั้งต้น ทำปฏิกิริยาภายใต้ก๊าซไฮโดรเจนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 16 ชั่วโมง จากนั้นกรอง Pd/C ออก นำสารละลายไประเหยตัว ทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ จากการตรวจสอบด้วย $^1\text{H-NMR}$ ไม่พบ (5-(2-aminoethyl)furan-2-yl)methanol (**101a**)

การสังเคราะห์ (5-(2-nitroethyl)furan-2-yl)methanol (101b)

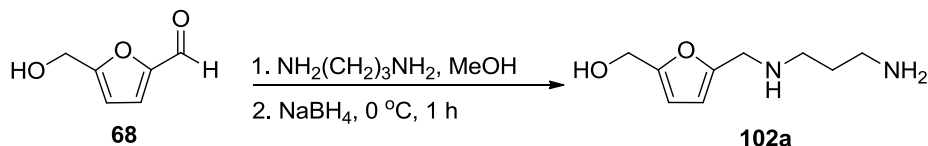


นำ 5-(2-nitrovinyl)furan-2-yl methanol (**100**) 0.30 กรัม (1.75 มิลลิโมล) ใส่ในขวดก้นกลม ละลายด้วย dry THF 5.00 มิลลิลิตร เติม NaBH_4 0.13 กรัม (3.44 มิลลิโมล, 2.0 equiv) จากนั้นทำปฏิกิริยาตามสภาวะในตารางที่ 3 เติมน้ำ 5.00 มิลลิลิตร และ 10% HCl 3.00 มิลลิลิตร นำมาสกัดด้วย CH_2Cl_2 (3x20 มิลลิลิตร) จากนั้นนำชั้น organic phase มาทำให้ปราศจากน้ำด้วย $\text{anh. Na}_2\text{SO}_4$ กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ จากการตรวจสอบด้วย $^1\text{H-NMR}$ ไม่พบสารผลิตภัณฑ์ (5-(2-nitroethyl)furan-2-yl)methanol (**101b**)

ตารางที่ 3 การสังเคราะห์ (5-(2-nitroethyl)furan-2-yl)methanol (**101b**) ที่สภาวะต่างๆ

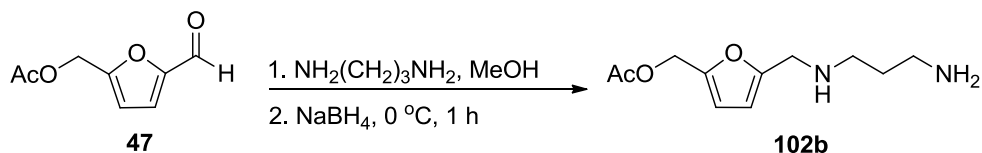
วิธีที่	อุณหภูมิ	เวลา	ร้อยละผลผลิต
1	0 องศาเซลเซียส	2 ชั่วโมง	ไม่เกิดปฏิกิริยา
2	0 องศาเซลเซียส	5 ชั่วโมง	ไม่เกิดปฏิกิริยา

การสังเคราะห์ (5-(((3-aminopropyl)amino)methyl)furan-2-yl)methanol (102a)



นำ 1,3-diaminopropane 0.35 มิลลิลิตร (4.12 มิลลิโมล, 1.1 equiv) ใส่ในขวดก้นกลม เต็ม MeOH 5.00 มิลลิลิตร และค่อยๆหยดสารละลายของ 5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde (**68**) 0.49 กรัม (3.89 มิลลิโมล) ใน MeOH 5.00 มิลลิลิตร กวนสารละลายที่ อุณหภูมิห้อง 10 นาที จากนั้นเติม acetic acid 2-3 หยด นำไป reflux ที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ทำให้สารละลายเย็นลงแล้วเติม sodium borohydride 0.23 กรัม (1.6 equiv) กวนสารละลายที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง จากนั้นเติมสารละลาย sat. NaHCO_3 นำมาสกัดด้วย EtOAc (3x20 มิลลิลิตร) จากนั้นนำชั้น organic phase มาทำให้ปราศจากน้ำด้วย $\text{anh. Na}_2\text{SO}_4$ กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ทำให้บริสุทธิ์ด้วย preparative-layer chromatography (PLC) โดยใช้ 15% $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ เป็นเฟสเคลื่อนที่ ได้สารผลิตภัณฑ์ (5-(((3-aminopropyl)amino)methyl)furan-2-yl)methanol (**102a**) เป็นของเหลวสีเหลือง 0.19 กรัม 25.6%; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.61 (2H, qui, $J = 6.9$ Hz, CH_2), 2.65 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, NCH_2), 2.73 (2H, t, $J = 6.8$ Hz, NCH_2), 3.72 (2H, s, NCH_2), 4.50 (2H, s, NCH_2), 6.10 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, CH), 6.16 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, CH); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 30.77, 37.87, 43.96, 44.49, 54.74, 105.44, 105.75, 151.36, 152.01. ไม่สามารถทดสอบหามวลโมเลกุลได้เนื่องจากสารไม่เสถียร

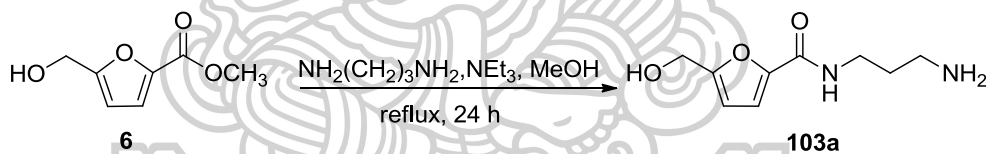
การสังเคราะห์ (5-(((3-aminopropyl)amino)methyl)furan-2-yl)methyl acetate (102b)



นำ 1,3-diaminopropane 0.04 มิลลิลิตร (0.47 มิลลิโมล, 1.1 equiv) ใส่ในขวดก้นกลม เต็ม MeOH 5.00 มิลลิลิตร และค่อยๆหยดสารละลายของ (5-formylfuran-2-yl)methyl acetate (**47**) 73.8 มิลลิกรัม (0.44 มิลลิโมล) ใน MeOH 5.00 มิลลิลิตร นำไป reflux ที่อุณหภูมิ 60 องศา

เซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ทำให้สารละลายเย็นลงแล้วเติม sodium borohydride 0.23 กรัม (1.6 equiv) กวนสารละลายที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง จากนั้นเติมสารละลาย sat. NaHCO₃ และนำมาสกัดด้วย EtOAc (3x20 มิลลิลิตร) นำชั้น organic phase มาทำให้ปราศจากน้ำด้วย anh.Na₂SO₄ กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ทำให้บริสุทธิ์ด้วย preparative-layer chromatography (PLC) โดยใช้ 15% MeOH:CH₂Cl₂ เป็นเฟสเคลื่อนที่ได้สารผลิตภัณฑ์ (5-(((3-aminopropyl)amino)methyl)furan-2-yl)methyl acetate (**102b**) เป็นของเหลวสีเหลือง 63.3 มิลลิกรัม 63.6%; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.68 (2H, qui, *J* = 6.4 Hz, CH₂), 1.95 (3H, s, CH₃), 2.69 (2H, t, *J* = 6.3 Hz, NCH₂), 3.30-3.35 (2H, m, NCH₂), 3.76 (2H, s, CH₂), 4.56 (2H, s, CH₂), 6.13 (1H, d, *J* = 3.0 Hz, CH), 6.21 (1H, d, *J* = 3.1 Hz, CH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 22.30, 28.14, 37.08, 45.21, 45.55, 56.34, 107.72, 108.15, 151.58, 153.75, 171.07; HR-ESI MS จากการคำนวณ C₁₁H₁₈N₂O₃ [M+H]⁺ 226.1317 *m/z* จากการทดสอบ 226.1394 *m/z*

การสังเคราะห์ *N*-(3-aminopropyl)-5-(hydroxymethyl)furan-2-carboxamide (**103a**)



นำ 1,3-diaminopropane 0.17 มิลลิลิตร (2.00 มิลลิโมล, 1.0 equiv) ใส่ในขวดก้นกลมเติม MeOH 5.00 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลาย methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (**6**) 0.32 กรัม (2.07 มิลลิโมล) ที่ละลายใน MeOH 5.00 มิลลิลิตร และเติม triethylamine 0.28 มิลลิลิตร (1.0 equiv). นำไป reflux ที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ทำให้สารละลายเย็นลงที่อุณหภูมิห้องจากนั้นระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ทำให้บริสุทธิ์ด้วย preparative-layer chromatography (PLC) โดยใช้ 15% MeOH:CH₂Cl₂ เป็นเฟสเคลื่อนที่ได้สารผลิตภัณฑ์ *N*-(3-aminopropyl)-5-(hydroxymethyl)furan-2-carboxamide (**103a**) เป็นของเหลวสีเหลือง 0.14 กรัม 33.8%; ¹H-NMR (300 MHz, MeOD) δ 1.77 (2H, qui, *J* = 6.8 Hz, CH₂), 2.72 (2H, t, *J* = 6.9 Hz, NCH₂), 3.43 (2H, t, *J* = 6.9 Hz, NCH₂), 4.59 (2H, s, OCH₂), 6.47 (1H, d, *J* = 3.4 Hz, CH), 7.06 (1H, d, *J* = 3.4 Hz, CH); ¹³C-NMR (75 MHz,

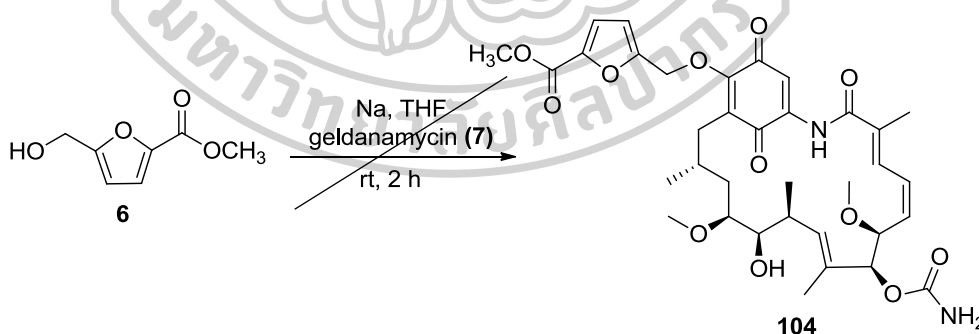
MeOD) δ 31.76, 36.04, 38.21, 56.05, 108.96, 114.58, 146.94, 157.42, 159.65; HR-ESI MS จากการคำนวณ $C_9H_{14}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 198.1004 m/z จากการทดสอบ 198.1072 m/z

การสังเคราะห์ (5-((3-aminopropyl)carbamoyl)furan-2-yl)methyl acetate (103b)



นำ 5-(acetoxymethyl)furan-2-carboxylic acid (**99**) 0.30 กรัม (1.63 มิลลิโมล) ใส่ในขวดก้นกลม ละลายด้วย CH_2Cl_2 5.00 มิลลิลิตร เติม 1,3-diaminopropane 0.14 มิลลิลิตร (1.63 มิลลิโมล, 1.0 equiv) dicyclohexylcarbodiimide (DCC) 0.50 กรัม (2.43 มิลลิโมล, 1.4 equiv) และ 4-dimethylaminopyridine (DMAP) 20.00 มิลลิกรัม (0.17 มิลลิโมล, 0.1 equiv) กวนของผสมที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นกรองตะกอนออก และนำสารละลายอินทรีย์ไประเหยตัวทำละลายภายใต้ความดันต่ำ จากการตรวจสอบด้วย 1H -NMR ไม่พบสารผลิตภัณฑ์ (5-((3-aminopropyl)carbamoyl)furan-2-yl)methyl acetate (**103b**)

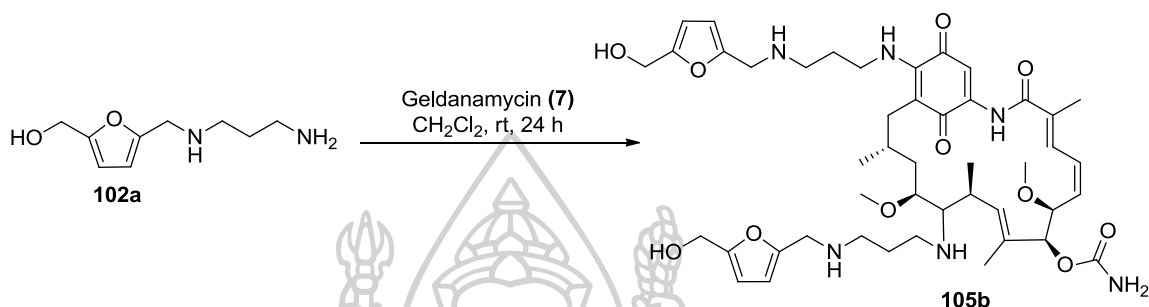
การสังเคราะห์ 17-O-(methyl5-methylfuran-2-carboxylate)-17-O-demethyl geldanamycin (104)



ใส่ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (**6**) 0.12 กรัม (0.84 มิลลิโมล) ลงในขวดก้นกลมภายใต้บรรยากาศ Ar เติม dry THF 0.50 มิลลิลิตร และ sodium metal 1.00 มิลลิกรัม (0.04 มิลลิโมล) กวนสารละลายจนเป็นเนื้อเดียวกัน จากนั้นเติมลงในสารละลายที่มี geldanamycin (**7**) 0.10 กรัม (0.18 มิลลิโมล) ใน dry THF 2.00 มิลลิลิตร กวนสารละลายที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง นำมาสกัดด้วย EtOAc (3x20 มิลลิลิตร) จากนั้นนำชั้น organic

phase มาทำให้ปราศจากน้ำด้วย $\text{anh.Na}_2\text{SO}_4$ กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ จากการตรวจสอบด้วย $^1\text{H-NMR}$ ไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

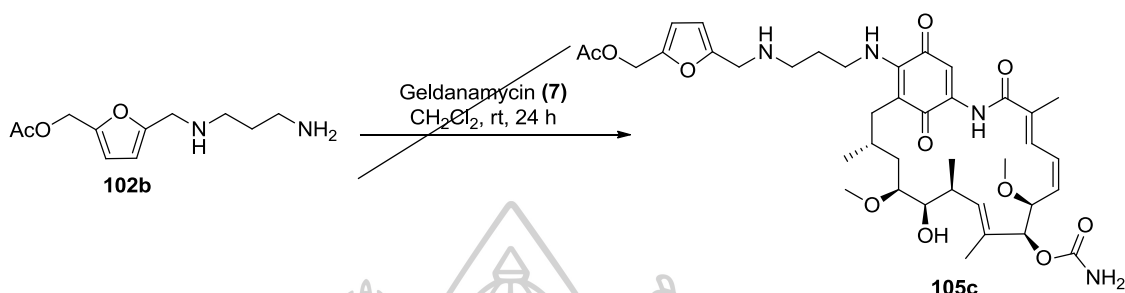
การสังเคราะห์ 11,17-di-(5-(((3-aminopropyl)amino)methyl)furan-2-yl)methanol-11-deoxy-17-demethoxygeldanamycin (105b)



นำ 5-(((3-aminopropyl)amino)methyl)furan-2-yl)methanol (**102a**) 0.13 กรัม (0.68 มิลลิโมล) และ geldanamycin (**7**) 31.80 มิลลิกรัม (0.06 มิลลิโมล, 0.1 equiv) ใส่ในขวดก้นกลม เติม CH_2Cl_2 10.00 มิลลิลิตร กวนของผสมที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นสกัดด้วย sat. CaCl_2 (3x10 มิลลิลิตร) นำชั้น organic phase มาทำให้ปราศจากน้ำด้วย $\text{anh.Na}_2\text{SO}_4$ กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ทำให้บริสุทธิ์ด้วย preparative-layer chromatography (PLC) โดยใช้ 15% $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ เป็นเฟสเคลื่อนที่ ได้สารผลิตภัณฑ์ **105b** เป็นของเหลวสีม่วง 32.8 มิลลิกรัม 62.1%; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD) δ 0.68 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH_3), 0.88 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH_3), 1.19 (2H, s, CH_2) 1.55 (3H, s, CH_3), 1.68-1.79 (3H, m, CH, CH_2), 1.84 (1H, s, CH_2), 1.85 (3H, s, CH_3), 2.20-2.41 (4H, m, 2CH_2), 2.60 (4H, q, $J = 7.1$ Hz, 2CH_2), 3.07 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, CH), 3.14 (2H, d, $J = 6.4$ Hz, CH_2), 3.18 (3H, s, OCH_3), 3.21 (3H, s, OCH_3), 3.42 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, CH), 3.45-3.49 (2H, m, CH_2), 3.68 (4H, d, $J = 2.3$ Hz, 2CH_2), 4.29-4.35 (1H, m, CH), 4.38 (4H, s, 2CH_2), 4.84 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, CH), 5.17 (1H, s, CH), 5.25 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, CH), 5.45 (1H, t, $J = 10.2$ Hz, CH), 6.13 (4H, s, 4CH), 6.52 (1H, t, $J = 11.6$ Hz, CH), 7.22 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, CH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, MeOD) δ 11.68, 15.54, 16.37, 18.25, 21.22, 27.08, 29.29, 29.90, 30.98, 34.67, 36.56, 40.16, 42.30, 44.91 (2C), 45.36, 45.63, 55.68, 56.06 (2C), 73.97, 77.31, 79.95, 80.41, 91.24, 107.86 (2C), 108.45, 108.48, 127.97, 128.35, 132.09, 132.31, 147.84, 151.38,

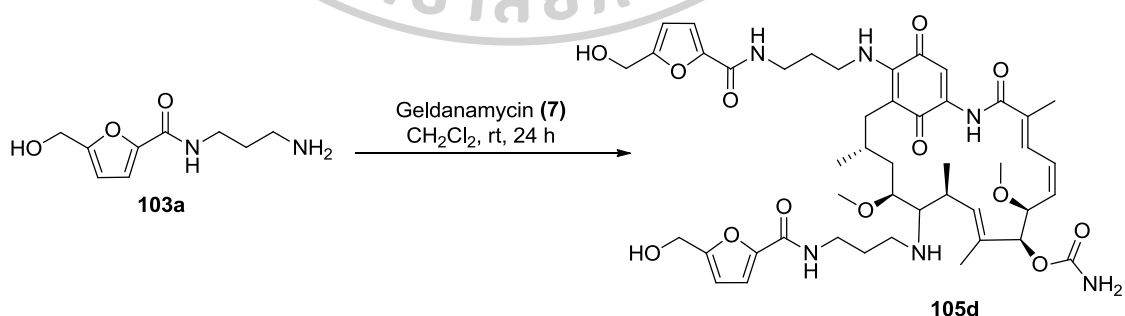
151.95, 152.01, 154.32, 154.33, 157.63, 172.26, 178.62, 179.66, 179.66; HR-ESI MS จาก
การคำนวณ $C_{46}H_{66}N_6O_{11}$ $[M+H+NH_4]^{2+}$ 897.5212 m/z จากการทดสอบ 897.4962 m/z

การสังเคราะห์ 17-*N*-alkyl-17-*N*-demethylgeldanamycin (105c)



นำ 5-(((3-aminopropyl)amino)methyl)furan-2-yl)methyl acetate (102b) 63.30
กรัม (0.28 มิลลิโมล) และ geldanamycin (7) 20.00 มิลลิกรัม (0.04 มิลลิโมล, 0.1 equiv) ใส่ใน
ขวดก้นกลม เติม CH_2Cl_2 10.00 มิลลิลิตร กวนของผสมที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้น
สกัดด้วย sat. $CaCl_2$ (3x10 มิลลิลิตร) นำชั้น organic phase มาทำให้ปราศจากน้ำด้วย
 $anh.Na_2SO_4$ กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ทำให้บริสุทธิ์ด้วย preparative-
layer chromatography (PLC) โดยใช้ 15% $MeOH:CH_2Cl_2$ เป็นเฟสเคลื่อนที่ ได้สารผลิตภัณฑ์
17-*N*-alkyl-17-*N*-demethylgeldanamycin (105c)

การสังเคราะห์ 11,17-di-*N*-(3-aminopropyl)-5-(hydroxymethyl)furan-2-carboxamide- 11-deoxy-17-demethoxygeldanamycin (105d)



นำ *N*-(3-aminopropyl)-5-(hydroxymethyl)furan-2-carboxamide (103a) 0.11 กรัม (0.56
มิลลิโมล) และ geldanamycin (7) 31.40 มิลลิกรัม (0.06 มิลลิโมล, 0.1 equiv) ใส่ในขวดก้นกลม
จากนั้นเติม CH_2Cl_2 10.00 มิลลิลิตร กวนของผสมที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นเติม

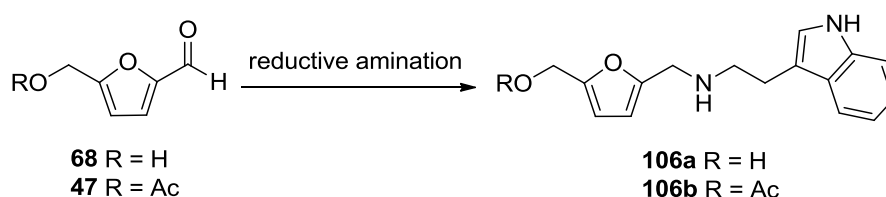
sat. CaCl_2 10.00 มิลลิลิตร และสกัดด้วย CH_2Cl_2 (3x10 มิลลิลิตร) นำขึ้น organic phase มาทำให้ปราศจากน้ำด้วย $\text{anh.Na}_2\text{SO}_4$ กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ พบว่าไม่เกิดสารผลิตภัณฑ์ **105d** เป็นของเหลวสีม่วง 10.90 มิลลิกรัม 26.8%; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD) δ 0.66 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH_3), 0.87 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH_3), 1.16-1.22 (2H, m, CH_2), 1.54 (3H, s, CH_3), 1.71-1.85 (3H, m, CH, CH_2), 1.84 (1H, s, CH), 1.85 (3H, s, CH_3), 2.19-2.38 (4H, m, 2CH_2), 3.06 (1H, d, $J = 10.7$ Hz, CH), 3.12-3.16 (2H, m, CH_2), 3.18 (3H, s, OCH_3), 3.20 (3H, s, OCH_3), 3.33 (4H, q, $J = 6.5$ Hz, 2CH_2), 3.43 (1H, dd, $J = 2.1$ Hz, $J = 9.2$ Hz, CH), 3.49 (2H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_2), 4.28-4.34 (1H, m, CH), 4.47 (4H, s, 2CH_2), 4.84 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, CH), 5.16 (1H, s, CH), 5.25 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, CH), 5.44 (1H, t, $J = 10.1$ Hz, CH), 6.34 (2H, dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 2CH), 6.52 (1H, t, $J = 11.5$ Hz, CH), 6.95 (2H, d, $J = 3.4$ Hz, 2CH), 7.22 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, CH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, MeOD) δ 7.09, 11.69 (2C), 13.45, 16.33, 18.31, 27.80, 30.16, 34.60, 36.68, 36.23, 39.52, 41.77, 48.48, 55.66, 56.09 (2C), 58.75, 73.97, 77.26, 80.01, 80.37, 91.24, 108.97 (2C), 114.73 (2C), 127.98, 128.36, 132.19, 132.29, 146.87, 146.89, 147.76, 151.26, 157.38, 157.41, 157.65, 159.70, 159.74, 172.27, 178.59, 179.69; HR-ESI MS จากการคำนวณ $\text{C}_{46}\text{H}_{62}\text{N}_6\text{O}_{13}$ $[\text{M}+\text{H}+\text{NH}_4]^{2+}$ 925.4797 m/z จากการทดสอบ 925.4538 m/z

3.3.2.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate ด้วยแนวทางการสังเคราะห์ที่ 2

เป็นการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate ที่ต่อกับ tryptamine ซึ่งสามารถสังเคราะห์ได้ 2 วิธี ดังนี้

3.3.2.2.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate วิธีที่ 1

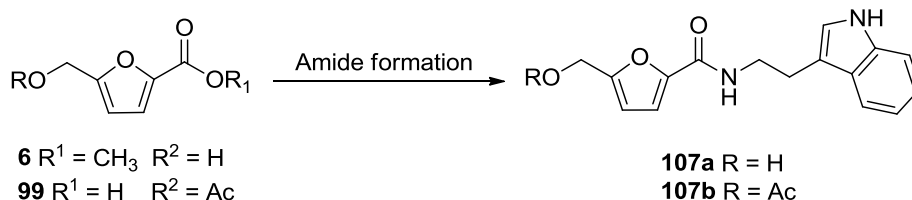
ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จากปฏิกิริยา reductive amination ระหว่างสารประกอบ aldehyde กับ tryptamine แสดงดังภาพที่ 40



ภาพที่ 40 การสังเคราะห์สารประกอบ amine **106a-b**

3.3.2.2.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate วิธีที่ 2

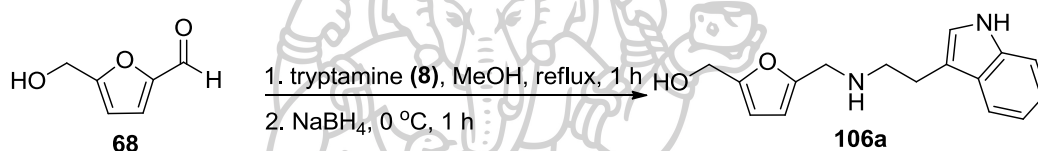
ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จากปฏิกิริยา amide formation ระหว่างสารประกอบ methyl ester (6) หรือ สารประกอบ carboxylic acid (99) กับ tryptamine แสดงดังภาพที่ 41



ภาพที่ 41 การสังเคราะห์สารประกอบ 107a-b

การสังเคราะห์ (5-(((2-(1H-indol-3-yl)ethyl)amino)methyl)furan-2-yl)methanol

(106a)

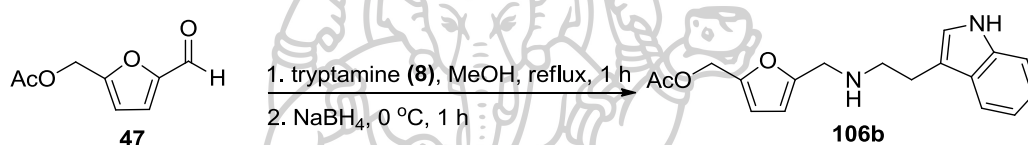


นำ 5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde (68) 0.10 กรัม (0.62 มิลลิโมล) ใส่ในขวดก้นกลม ละลายด้วย MeOH 10.00 มิลลิลิตร จากนั้นเติม tryptamine (8) 0.10 กรัม (0.62 มิลลิโมล, 1.0 equiv) กวนของผสมที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 10 นาที จากนั้นทำปฏิกิริยาดังแสดงในตารางที่ 4 หยุดปฏิกิริยาโดยเติม sat. NaHCO₃ และสกัดด้วย EtOAc (3x20 มิลลิลิตร) นำชั้น organic phase มาทำให้ปราศจากน้ำด้วย anhydrous Na₂SO₄ กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ทำให้บริสุทธิ์ด้วย preparative-layer chromatography (PLC) โดยใช้ 15% MeOH:CH₂Cl₂ เป็นเฟสเคลื่อนที่ ได้สารผลิตภัณฑ์ (5-(((2-(1H-indol-3-yl)ethyl)amino)methyl)furan-2-yl)methanol (106a) เป็นของเหลวสีเหลือง 30.40 มิลลิกรัม 10.5%; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.94 (4H, t, J = 3.3 Hz, 2CH₂), 3.70 (2H, s, NCH₂), 4.46 (2H, s, OCH₂), 6.06 (1H, d, J = 3.1 Hz, CH), 6.13 (1H, d, J = 3.1 Hz, CH), 6.93 (1H, d, J = 2.0 Hz, NCH), 7.08 (1H, t, J = 7.5 Hz, CH), 7.17 (1H, t, J = 7.5 Hz, CH), 7.33 (1H, d, J = 8.0 Hz, CH), 7.57 (1H, d, J = 8.0 Hz, CH), 8.35 (1H, br, NH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 24.52, 45.14, 47.83, 56.41, 107.45, 107.48, 110.57, 118.03, 118.46, 121.22, 121.67, 126.59, 135.76, 152.27, 153.09, 153.51; HR-ESI MS จากการคำนวณ C₁₆H₁₈N₂O₂ [M+H]⁺ 271.1441 m/z จากการทดสอบ 271.1439 m/z

ตารางที่ 4 การสังเคราะห์ การสังเคราะห์ (5-(((2-(1H-indol-3-yl)ethyl)amino)methyl)furan-2-yl)methanol (**106a**) ที่สภาวะต่างๆ

	N-amination		Reduction		ร้อยละผลผลิต
	Acetic acid	อุณหภูมิ และเวลา	NaBH ₄	อุณหภูมิ และเวลา	
1	-	60 °C, 1 ชั่วโมง	1.6 equiv	0 °C, 1 ชั่วโมง	ไม่เกิดปฏิกิริยา
2	-	60 °C, 16 ชั่วโมง	1.6 equiv	0 °C, 1 ชั่วโมง	ไม่เกิดปฏิกิริยา
3	2-3 หยด	60 °C, 1 ชั่วโมง	1.6 equiv	0 °C, 1 ชั่วโมง	10.5

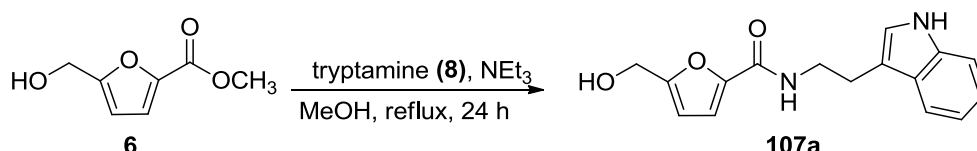
การสังเคราะห์ (5-(((2-(1H-indol-3-yl)ethyl)amino)methyl)furan-2-yl)methyl acetate (**106b**)



นำ (5-formylfuran-2-yl)methyl acetate (**47**) 0.20 กรัม (1.20 มิลลิโมล) ใส่ในขวดก้นกลม ละลายด้วย MeOH 10.00 มิลลิลิตร จากนั้นเติม tryptamine (**8**) 0.29 กรัม (1.80 มิลลิโมล, 1.5 equiv) นำไป reflux ที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ทำให้สารละลายเย็นลงที่อุณหภูมิห้อง และเติม sodium borohydride 54.09 มิลลิกรัม (1.6 equiv) ภายใต้บรรยากาศ Ar กวนของผสมที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง จากนั้นหยุดปฏิกิริยาโดยเติม sat. NaHCO₃ และสกัดด้วย EtOAc (3x20 มิลลิลิตร) นำชั้น organic phase มาทำให้ปราศจากน้ำด้วย anhyd. Na₂SO₄ กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ทำให้บริสุทธิ์ด้วย preparative-layer chromatography (PLC) โดยใช้ hexane:EtOAc (1:2) เป็นเฟสเคลื่อนที่ ได้สารผลิตภัณฑ์ (5-(((2-(1H-indol-3-yl)ethyl)amino)methyl)furan-2-yl)methyl acetate (**106b**) เป็นของเหลวสีเหลือง 50.57 มิลลิกรัม 13.5%; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.05 (3H, s, CH₃), 2.98 (4H, s, 2CH₂), 3.78 (2H, s, NCH₂), 4.97 (2H, s, OCH₂), 6.11 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, CH), 6.30 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, CH), 7.00 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, NCH), 7.10 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, CH), 7.19 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, CH), 7.36 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, CH), 7.60 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, CH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 19.12, 23.33, 43.83, 46.83, 56.45, 106.92, 109.72, 109.75, 116.85, 117.33,

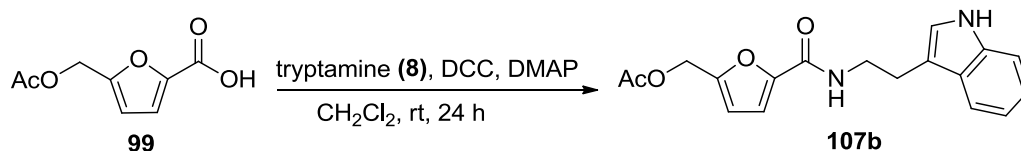
120.09, 120.81, 125.49, 134.85, 147.12, 151.76, 169.22; HR-ESI MS จากการคำนวณ $C_{18}H_{20}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 313.1620 m/z จากการทดสอบ 313.1543 m/z

การสังเคราะห์ *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)-5-(hydroxymethyl)furan-2-carboxamide (107a)



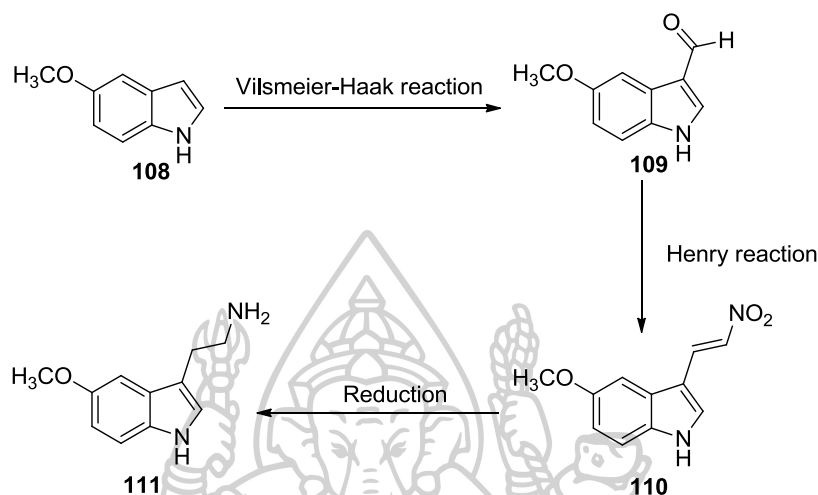
นำ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (**6**) 0.20 กรัม (1.11 มิลลิโมล) และ tryptamine (**8**) 0.18 กรัม (1.12 มิลลิโมล, 1.0 equiv) ใส่ในขวดก้นกลม ละลายด้วย MeOH 5.00 มิลลิลิตร จากนั้นเติม triethylamine 0.15 มิลลิลิตร (1.12 มิลลิโมล, 1.0 equiv) นำไป reflux ที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ทำให้สารละลายเย็นลงที่อุณหภูมิห้อง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ทำให้บริสุทธิ์ด้วย preparative-layer chromatography (PLC) โดยใช้ hexane:EtOAc (1:3) เป็นเฟสเคลื่อนที่ ได้สารผลิตภัณฑ์ *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)-5-(hydroxymethyl)furan-2-carboxamide (**107a**) เป็นของเหลวสีเหลือง 88.80 มิลลิกรัม 28.1%; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$: MeOD, 9:1) δ 2.99 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, CH_2), 3.60-3.68 (2H, m, NCH_2), 4.48 (2H, s, OCH_2), 6.26 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, CH), 6.96 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, CH), 6.98 (1H, s, NCH), 7.08 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, CH), 7.16 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, CH), 7.35 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, CH), 7.60 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, CH); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$: MeOD, 9:1) δ 23.76, 38.28, 55.34, 108.14, 110.05, 113.53, 117.06, 117.69, 120.41, 121.04, 125.80, 135.08, 145.53, 155.05, 157.62, 157.69; HR-ESI MS จากการคำนวณ $C_{16}H_{16}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 285.1234 m/z จากการทดสอบ 285.1244 m/z

การสังเคราะห์ (5-((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)carbamoyl)furan-2-yl)methyl acetate (107b)



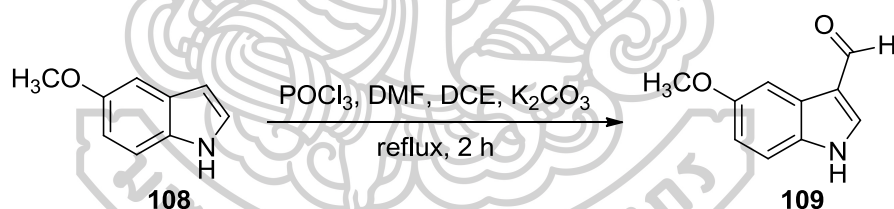
นำ 5-(acetoxymethyl)furan-2-carboxylic acid (**99**) 0.13 กรัม (0.71 มิลลิโมล) ใส่ขวด ก้นกลม ละลายด้วย CH_2Cl_2 5.00 มิลลิลิตร จากนั้นเติม tryptamine (**8**) 0.11 กรัม (0.67 มิลลิโมล, 0.9 equiv) dicyclohexylcarbodiimide (DCC) 0.21 กรัม (1.02 มิลลิโมล, 1.4 equiv) และ 4-dimethylaminopyridine (DMAP) 8.26 มิลลิกรัม (0.07 มิลลิโมล, 0.1 equiv) กวนของผสมที่ อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นกรองตะกอนออก และนำสารละลายอินทรีย์ไประเหยตัวทำ ละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ทำให้บริสุทธิ์ด้วย preparative-layer chromatography (PLC) โดยใช้ hexane:EtOAc (2:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ ได้สารผลิตภัณฑ์ (5-((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl) carbamoyl)furan-2-yl)methyl acetate (**107b**) เป็นของเหลวสีเหลือง 76.10 มิลลิกรัม 34.6%; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 : MeOD, 9:1) δ 2.06 (3H, s, CH_3), 3.04 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, CH_2), 3.68-3.74 (2H, m, CH_2), 4.98 (2H, s, CH_2), 6.44 (1H, d, $J = 3.4$ Hz, CH), 7.02 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, CH), 7.03 (1H, s, CH), 7.09 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, CH), 7.17 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, CH), 7.38 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, CH), 7.62 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, CH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 : MeOD, 9:1) δ 18.84, 23.45, 37.73, 55.85, 109.50, 110.85, 113.00, 116.65, 117.28, 120.02, 120.41, 125.38, 134.55, 134.70, 146.20, 149.22, 156.64, 168.85; HR-ESI MS จากการ คำนวณ $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 349.1165 m/z จากการทดสอบ 349.1158 m/z

นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้ทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ tryptamine เพื่อนำไปทำปฏิกิริยากับสารประกอบฟูแรนให้เกิดเป็นอนุพันธ์ชนิดใหม่ขึ้น โดยการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ tryptamine เกิดผ่านปฏิกิริยา Vilsmeier-Haak reaction, Henry reaction และ reduction แสดงดังภาพที่ 42



ภาพที่ 42 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ tryptamine (111)

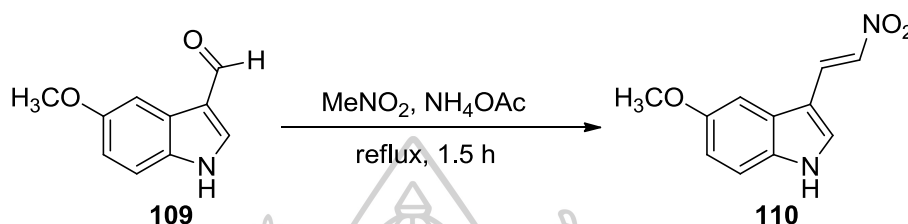
การสังเคราะห์ 5-methoxy-1*H*-indole-3-carbaldehyde (109)



นำ dimethylformamide 0.4 มิลลิลิตร ใส่ในขวดก้นกลม ภายใต้บรรยากาศ Ar ค่อยๆหยด phosphoryl chloride 0.30 มิลลิลิตร (3.22 มิลลิโมล, 2.4 equiv) ที่อุณหภูมิ 0-5 องศาเซลเซียส และกวนสารละลายเป็นเวลา 15 นาที เติม 1,2 dichloroethane 2.50 มิลลิลิตร ตามด้วย 5-methoxyindole (108) 0.20 กรัม (1.36 มิลลิโมล) และ potassium carbonate 0.6 กรัม นำไป reflux ที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 นาที ทำให้อุณหภูมิเย็นลงที่อุณหภูมิห้อง เติมสารละลาย sat. NaHCO₃ ที่อุณหภูมิ 0 °C จนสารละลายเป็นกลาง นำมาสกัดด้วย CH₂Cl₂ (3x30 มิลลิลิตร) จากนั้นนำชั้น organic phase มาทำให้ปราศจากน้ำด้วย anhydrous Na₂SO₄ กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ได้สารผลิตภัณฑ์ดิบ ทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography โดยใช้ hexane:EtOAc (1:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ ได้สารผลิตภัณฑ์ 5-methoxy-1*H*-indole-3-carbaldehyde (109) เป็นของแข็งสีขาว 61.80 มิลลิกรัม 25.8%; ¹H-NMR (300

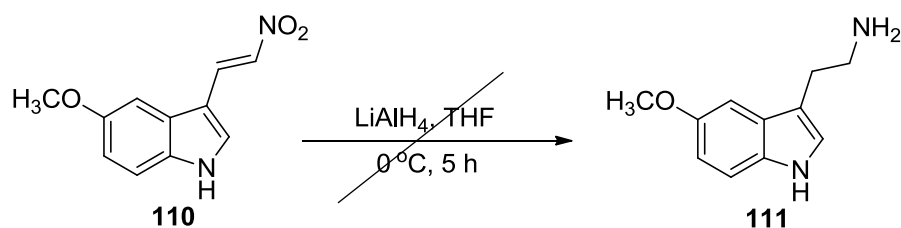
MHz, CDCl₃) δ 3.88 (3H, s, OCH₃), 6.92 (1H, dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.9$ Hz, CH), 7.31 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, CH), 7.78 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, 1CH), 7.81 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, CH), 9.98 (1H, s, CHO), 10.75 (1H, br, NH); จุดหลอมเหลว 182.0-183.0 องศาเซลเซียส [34]

การสังเคราะห์ 5-methoxy-3-(2-nitrovinyl)-1H-indole (110)



นำ 5-methoxy-1H-indole-3-carbaldehyde (109) 61.80 มิลลิกรัม (0.35 มิลลิโมล) ใส่ในขวดก้นกลม เติม nitromethane 0.55 มิลลิลิตร (10.25 มิลลิโมล, 29.3 equiv) และ ammonium acetate 21.00 มิลลิกรัม (0.27 มิลลิโมล, 0.8 equiv) นำไป reflux ที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1.5 ชั่วโมง ทำให้สารละลายเย็นลงที่อุณหภูมิห้อง สกัดด้วย CH₂Cl₂ (3x20 มิลลิลิตร) จากนั้นนำชั้น organic phase มาทำให้ปราศจากน้ำด้วย anhydrous Na₂SO₄ กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ และทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography โดยใช้ hexane:EtOAc (1:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ ได้สารผลิตภัณฑ์ 5-methoxy-3-(2-nitrovinyl)-1H-indole (110) เป็นของแข็งสีเหลือง 23.00 มิลลิกรัม 23.3%; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.92 (3H, s, OCH₃), 6.99 (1H, dd, $J = 3.0$ Hz, $J = 9.0$ Hz, CH), 7.18 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, CH), 7.36 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, CH), 7.63 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, CH), 7.73 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, CH), 8.29 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, CHNO₂), 8.78 (1H, br, NH) [35]

การสังเคราะห์ 2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethanamine (111)



นำ 5-methoxy-3-(2-nitrovinyl)-1*H*-indole (**110**) 23.00 มิลลิกรัม (0.11 มิลลิโมล) ใส่ในขวดก้นกลม ละลายด้วย dry THF 5.00 มิลลิลิตร ภายใต้บรรยากาศ Ar เติม LiAlH₄ 19.00 มิลลิกรัม (0.50 มิลลิโมล, 4.5 equiv) กวนสารละลายที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 5 ชั่วโมง กรอง LiAlH₄ ออก เติม sat. NaHCO₃ และนำไปสกัดด้วย EtOAc (3x20 มิลลิลิตร) จากนั้นนำชั้น organic phase มาทำให้ปราศจากน้ำด้วย anh.Na₂SO₄ กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ พบว่าไม่เกิดสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

3.3.3 การทดสอบสมบัติทางชีวภาพ

3.3.3.1 การศึกษาความสามารถในการต้านแบคทีเรีย

ศึกษาความสามารถในการต้านการเจริญเติบโตของแบคทีเรียของสารประกอบที่สังเคราะห์ได้ คือ **6**, **102a-b**, **103a**, **105b**, **105d**, **106a-b** และ **107a-b** นอกจากนี้ยังทดสอบกับ tryptamine (**8**) เพื่อเปรียบเทียบความสามารถในการต้านการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย ซึ่งนำไปทดสอบกับแบคทีเรียทั้งหมด 6 ชนิด ได้แก่ *Staphylococcus aureus* ATCC25923, *Bacillus cereus* ATCC7064, *Enterococcus faecalis* TISTR379, *Bacillus subtilis* ATCC6633, *Escherichia coli* ATCC10536 และ *Salmoella typhimurium* TISTR1469

การเตรียม Nutrient Broth Solution

1. ชั่ง Nutrient Broth 13.00 กรัม ละลายด้วยน้ำกลั่น 1000 มิลลิลิตร
2. นำไปให้ความร้อนด้วย microwave จนสารละลายใสไม่มีตะกอน
3. แบ่งเทใส่หลอดทดลอง หลอดละ 5 มิลลิลิตร และปิดฝา
4. นำไป autoclave ที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 15 นาที

การเตรียม Nutrient Broth Solution ที่มี phenol red

1. ชั่ง Nutrient Broth 6.50 กรัม ละลายด้วยน้ำกลั่น 500 มิลลิลิตร
2. เติม Dextrose 50.00 กรัม (ได้สารละลายที่มี Dextrose 10%)
3. เติม phenol red 50.00 มิลลิกรัม (ได้สารละลายที่มี phenol red 0.5%)
4. คนจนส่วนผสมละลายเป็นเนื้อเดียวกัน และนำไป autoclave ที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 15 นาที

การเตรียม Mueller – Hinton Agar

1. ชั่ง Mueller – Hinton Agar 38.00 กรัม ละลายด้วยน้ำกลั่น 1000 มิลลิลิตร
2. นำไปให้ความร้อนด้วย microwave จนสารละลายใสไม่มีตะกอน
5. นำไป autoclave ที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 15 นาที
6. เทใส่ plate ที่ฆ่าเชื้อแล้ว ประมาณครึ่งหนึ่งของ plate ปิดฝา และรอจน Mueller – Hinton Agar เซ็ตตัว

การเตรียม Disk สารตัวอย่าง (ทำในตู้ปลอดเชื้อ)

1. เตรียมสารตัวอย่างความเข้มข้น 10000 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร โดยละลายด้วย MeOH
2. โหลดสารใส่แผ่น disk แผ่นละ 500 ไมโครกรัม
3. ปล่อยให้สารละลายบนแผ่น disk แห้ง

การเตรียมเชื้อแบคทีเรีย

1. streak เชื้อแบคทีเรียใน stock ที่เก็บไว้ ลงบน plate ที่มี Mueller – Hinton Agar จากนั้นปั๊มไว้ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง
2. นำห้วงเชื้อเข้าเผาไฟจนร้อนแดง ปล่อยให้เย็น และนำมาเข้าเชื้อแบคทีเรียที่เป็นโคโลนีเดี่ยวใส่ลงใน Nutrient Broth Solution
3. นำเชื้อที่ได้ไปใส่เครื่องปั๊มแบบเหวี่ยง ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

การทดสอบ inhibition zone

1. นำเชื้อแบคทีเรียที่เตรียมไว้มา spread ลงบน plate ที่มี Mueller – Hinton Agar
2. วาง disk สารตัวอย่างตามตำแหน่งที่กำหนดไว้ และใช้ disk ยา Clindamycin เป็น positive control
3. นำ plate เชื้อไปปั๊มที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง และวัดเคลียร์โซนที่เกิดขึ้น

การทดสอบ Minimum Inhibitory Concentration (MIC)

1. เตรียมสารตัวอย่างเข้มข้น 500 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร โดยเจือจางด้วย Nutrient Broth Solution ที่มี phenol red
2. เจือจางสารแบบต่อเนื่องจากความเข้มข้น 500-0.49 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ใน 96 well plate ให้แต่ละหลุมมีปริมาณ 80 ไมโครลิตร ใช้ 5% MeOH เป็น negative control และใช้ tetracyclin ที่ความเข้มข้นเท่ากับสารตัวอย่าง เป็น positive control ใส่เชื้อแบคทีเรีย 20 ไมโครลิตร (ให้มีเชื้อแบคทีเรีย 10^5 เซลล์ต่อมิลลิลิตร)
3. นำไปบ่มที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง
4. ดูการเปลี่ยนสีของ phenol red (หากมีแบคทีเรียที่มีชีวิตสารละลายจะเปลี่ยนจากสีส้มแดงเป็นสีเหลือง เนื่องจากสารละลายเป็นกรดมากขึ้น)

3.3.3.2 การศึกษาความสามารถในการต้านมะเร็ง

ศึกษาความสามารถในการต้านมะเร็งของสารประกอบที่สังเคราะห์ได้ คือ 6, 102a-b, 103a, 105b, 105d, 106a-b, 107a-b และ tryptamine (8) ทดสอบกับมะเร็ง 2 ชนิด ได้แก่ มะเร็งปากมดลูก (HeLa cell line) และมะเร็งตับ (HepG2 cell line) นอกจากนี้ยังทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติ ซึ่งทดสอบกับเซลล์ไคลิง (Vero cell line)

การเตรียม complete media

1. เติม Fetal Bovine Serum (FBS) 20.00 มิลลิลิตร ลงใน Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) 200.00 มิลลิลิตร (ได้ media ที่มี FBS 10%)
2. เติม NaHCO_3 จนสารละลายมีค่า pH เท่ากับ 7
3. เติม peniciline และ streptomycin ความเข้มข้น 100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร อย่างละ 0.20 มิลลิลิตร

การเตรียม incomplete media

1. เตรียม DMEM 250.00 มิลลิลิตร
2. เติม NaHCO_3 จนสารละลายมีค่า pH เท่ากับ 7

การเตรียมสารตัวอย่าง

1. ชั่งสารตัวอย่างใส่ 10.00 มิลลิกรัม ละลายด้วย MeOH 1.00 มิลลิลิตร (สารละลายเข้มข้น 10000 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)
2. เจือจางสารตัวอย่างด้วย incomplete media ให้ได้ความเข้มข้นต่างๆตามต้องการ
3. เตรียม 20% MeOH ใช้เป็น Blank
4. เตรียม 1% MeOH ใช้เป็น Reference

การเลี้ยงเซลล์

1. นำ complete media 7.00 มิลลิลิตร ใส่ใน flask T25
2. นำเซลล์มะเร็งจาก cell culture มาทำการละลาย และปิเปตใส่ใน flask T25 ที่มี complete media
3. บ่มที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส และมี CO₂ 5% จนเซลล์มะเร็งโต 80-100%

การทำ MTT assay

1. นำ flask T25 ที่มีเซลล์มะเร็งโต 80-100% มาปิเปต media ที่
2. เติม complete media 9.00 มิลลิลิตร และ trypsin 1.00 มิลลิลิตร บ่มที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส และมี CO₂ 5% ประมาณ 5 นาที (หรือจนกว่าเซลล์จะหลุดจาก flask)
3. ปิเปตเซลล์มะเร็งใส่ 96 well plate หลุมละ 100.00 ไมโครลิตร และนำไปบ่มที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส มี CO₂ 5% เป็นเวลา 24 ชั่วโมง
4. ปิเปต media ใน 96 well plate ที่
5. เติมสารตัวอย่างที่ความเข้มข้นต่างๆหลุมละ 100.00 ไมโครลิตร รวมถึง blank และ reference นำไปบ่มที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส มี CO₂ 5% เป็นเวลา 24 ชั่วโมง
6. ปิเปตสารตัวอย่างรวมถึง control ใน 96 well plate ที่
7. เติม MTT เข้มข้น 400 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร หลุมละ 100.00 ไมโครลิตร นำไปบ่มที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส มี CO₂ 5% เป็นเวลา 4 ชั่วโมง
8. ปิเปต MTT ใน 96 well plate ที่ และเติม DMSO หลุมละ 100.00 ไมโครลิตร
9. นำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 540 nm
10. คำนวณร้อยละการรอดชีวิต

$$\text{ร้อยละการรอดชีวิต} = \frac{[(\text{ค่าการดูดกลืนแสง-Blank})/(\text{Reference-Blank})]*100}{1}$$

11. พล็อตกราฟระหว่างความเข้มข้น กับร้อยละการรอดชีวิต

บทที่ 4

ผลการทดลอง และวิจารณ์ผลการทดลอง

4.1 ผลการสังเคราะห์ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (6) และอนุพันธ์

ผู้วิจัยทำการพิสูจน์ยืนยันโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์โดยใช้เทคนิคต่างๆดังนี้ ตรวจสอบ $^1\text{H-NMR}$ และ $^{13}\text{C-NMR}$ ด้วยเครื่อง Bruker AVANCE 300 spectrometer (300 MHz สำหรับ $^1\text{H-NMR}$ และ 75 MHz $^{13}\text{C-NMR}$) โดยใช้ *d*-methanol และ *d*-chloroform เป็นตัวทำละลาย ตรวจสอบจุดหลอมเหลวด้วยเครื่อง Stuart SMP2 melting point apparatus และตรวจสอบมวลโมเลกุลด้วยเครื่อง Mass spectrometer: ESI-FT-ICR (High resolution) Bruker BioAPEX 70e spectrometer

4.1.1 ผลการสังเคราะห์ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (6)

ผลการสังเคราะห์ 5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde (68)



การสังเคราะห์ 5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde (68) ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จาก furfuryl alcohol (54) ผ่านปฏิกิริยา Vilsmeier-Haak reaction โดยเตรียม Vilsmeier-Haak reagent ด้วย dimethylformamide และ phosphoryl chloride จากนั้นใช้ตัวทำละลาย และเบสที่แตกต่างกัน 2 วิธีดังแสดงในตารางที่ 5 ได้ผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของเหลวสีน้ำตาล จากนั้นทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography โดยใช้ hexane:EtOAc (2:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ได้ของเหลวสีเหลือง ซึ่งทั้ง 2 วิธีให้ร้อยละผลผลิตใกล้เคียงกัน จากการตรวจสอบ $^1\text{H-NMR}$ พบสัญญาณที่ 9.62 ppm จำนวน 1 โปรตอนซึ่งเป็นโปรตอนของ aldehyde และพบว่าสัญญาณที่ 6-7 ppm มีจำนวน 2 โปรตอน ซึ่งเป็นโปรตอนบนวงฟูแรน แสดงว่าบนวงฟูแรนถูกแทนที่ด้วยหมู่ aldehyde

ตารางที่ 5 ผลการสังเคราะห์ 5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde (**68**) ที่สภาวะต่างๆ

วิธีที่	สภาวะของปฏิกิริยา	ร้อยละผลผลิต
1	1,2 dichloroethane 15.00 มิลลิลิตร, furfuryl alcohol (54) 0.74 มิลลิลิตร (8.51 มิลลิโมล), potassium carbonate 1.20 กรัม, 70 องศาเซลเซียส, 2 ชั่วโมง	55.0
2	DMF 1.5 มิลลิลิตร, furfuryl alcohol (54) 0.74 มิลลิลิตร (8.51 มิลลิโมล), 70 องศาเซลเซียส, 2 ชั่วโมง	50.0

ผลการสังเคราะห์ (5-formylfuran-2-yl)methyl acetate (**47**)

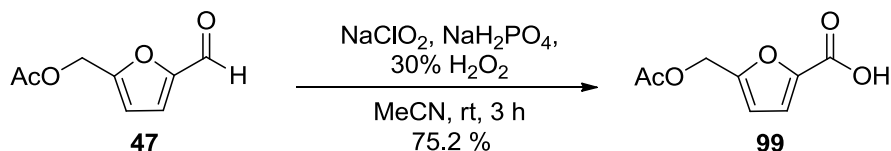


การสังเคราะห์ (5-formylfuran-2-yl)methyl acetate (**47**) ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จาก 5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde (**68**) ผ่านปฏิกิริยา acetylation ในสภาวะกรด และเบส พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของเหลวสีเหลือง ทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography โดยใช้ hexane:EtOAc (1:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ ได้ของเหลวสีเหลือง มีร้อยละผลผลิตดังแสดงในตารางที่ 6 จากการตรวจสอบ $^1\text{H-NMR}$ พบสัญญาณ singlet ที่ 2.12 ppm จำนวน 3 โปรตอนซึ่งเป็นโปรตอนของหมู่ acetyl ที่เกิดขึ้น และสัญญาณของ CH_2 เกิดการ shift ไปที่ downfield เนื่องจากติดอยู่กับหมู่ acetyl ซึ่งเป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอน

ตารางที่ 6 ผลการสังเคราะห์ (5-formylfuran-2-yl)methyl acetate (**47**) ที่สภาวะต่างๆ

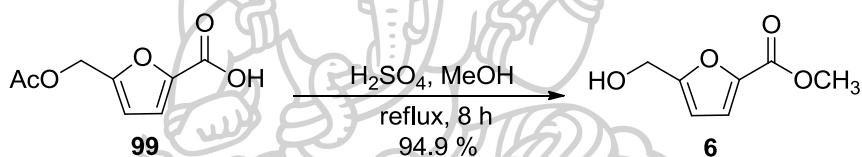
วิธีที่	สภาวะของปฏิกิริยา	ร้อยละผลผลิต
1	NaOAc, AcOH, Ac_2O , 120 องศาเซลเซียส, 5.5 ชั่วโมง	89.0
2	NEt_3 , Ac_2O , DMAP, อุณหภูมิห้อง, 6 ชั่วโมง	35.5

ผลการสังเคราะห์ 5-(acetoxymethyl)furan-2-carboxylic acid (99)



การสังเคราะห์ 5-(acetoxymethyl)furan-2-carboxylic acid (99) ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จาก (5-formylfuran-2-yl)methyl acetate (47) ผ่านปฏิกิริยา Pinnick oxidation ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีขาว 1.06 กรัม 75.2% และจากการตรวจสอบ $^1\text{H-NMR}$ พบสัญญาณ broad peak ที่ 9.14 ppm จำนวน 1 โปรตอนซึ่งเป็นโปรตอนของหมู่ carboxyl และไม่พบสัญญาณที่ 9.64 ppm ซึ่งเป็นโปรตอนของหมู่ aldehyde

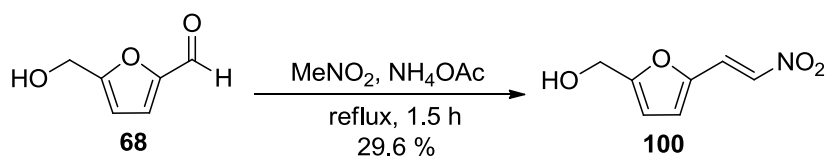
ผลการสังเคราะห์ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furancarboxylate (6)



การสังเคราะห์ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furancarboxylate (6) ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จาก 5-(acetoxymethyl)furan-2-carboxylic acid (99) ผ่านปฏิกิริยา esterification ได้ผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของเหลวสีเหลือง ทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography โดยใช้ hexane:EtOAc (2:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ได้ของเหลวสีเหลือง 0.37 กรัม 94.9% จากการตรวจสอบ $^1\text{H-NMR}$ พบสัญญาณ singlet ที่ 3.89 ppm จำนวน 3 โปรตอน ซึ่งเป็นโปรตอนของหมู่ methyl ที่เกิดขึ้น และไม่พบสัญญาณ singlet ที่ 2.11 ppm จำนวน 3 โปรตอน ซึ่งเป็นโปรตอนของหมู่ acetyl นอกจากนี้พบว่าสัญญาณ singlet ที่ 4.67 จำนวน 2 โปรตอน ซึ่งเป็นโปรตอนของ CH_2 เกิดการ shift ไปที่ upfield เนื่องจากอยู่ติดกับหมู่ hydroxyl ซึ่งเป็นหมู่ให้อิเล็กตรอน

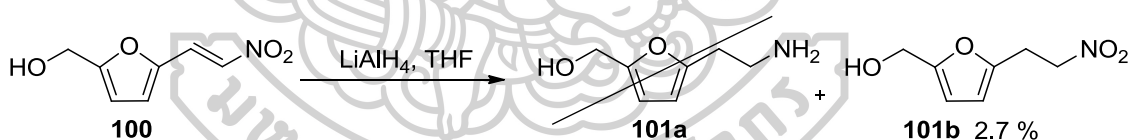
4.1.2 ผลการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate
(1) ด้วยแนวทางการสังเคราะห์ที่ 1

ผลการสังเคราะห์ 5-(2-nitrovinyl)furan-2-yl methanol (100)



การสังเคราะห์ 5-(2-nitrovinyl)furan-2-yl methanol (**100**) ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จาก 5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde (**68**) ผ่านปฏิกิริยา Henry reaction ได้สารผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของเหลวสีน้ำตาล ทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography โดยใช้ hexane:EtOAc (1:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ ได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเหลือง 0.20 กรัม 29.6% จากการตรวจสอบ $^1\text{H-NMR}$ พบสัญญาณ doublet 2 ชุด ชุดละ 1 โปรตอน ที่ 7.75 ppm และ 7.52 ppm ของหมู่ nitro alkene ที่เกิดขึ้น และไม่พบสัญญาณ singlet ที่ 9.63 ppm จำนวน 1 โปรตอน ซึ่งเป็นโปรตอนของหมู่ aldehyde

ผลการสังเคราะห์ (5-(2-nitroethyl)furan-2-yl)methanol (101b)

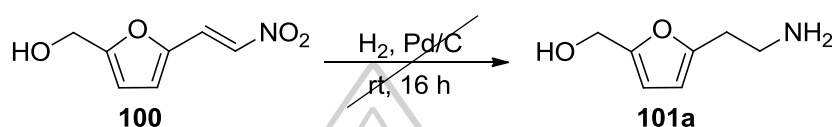


การสังเคราะห์ (5-(2-nitroethyl)furan-2-yl)methanol (**101b**) ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จาก 5-(2-nitrovinyl)furan-2-yl methanol (**100**) ผ่านปฏิกิริยา reduction โดยใช้ LiAlH_4 ที่สภาวะต่างๆ แสดงดังตารางที่ 7 พบว่าเมื่อทำปฏิกิริยาที่สภาวะ 0 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 2 ชั่วโมง ไม่เกิดสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ จากนั้นจึงเพิ่มเวลาในการสังเคราะห์เป็น 5 ชั่วโมง ไม่พบสารประกอบ amine (**101a**) แต่พบว่าได้สารผลิตภัณฑ์เป็น nitro (**101b**) เป็นของเหลวสีเหลือง 10.10 มิลลิกรัม 2.7% ซึ่งมีปริมาณน้อย เนื่องจากการทำปฏิกิริยาเป็นเวลา 5 ชั่วโมงทำให้เกิดการเปิดวงของวงฟูแรนจากการตรวจสอบ $^1\text{H-NMR}$ ของ nitro (**101b**) พบสัญญาณ triplet ที่ 3.35 และ 4.65 จำนวน 4 โปรตอน ซึ่งเป็นโปรตอนของ CH_2 ที่เกิดขึ้น และไม่พบสัญญาณ doublet 2 ชุด จำนวน 2 โปรตอน ที่ 7.75 ppm และ 7.52 ppm ของหมู่ nitro alkene

ตารางที่ 7 ผลการสังเคราะห์ (5-(2-aminoethyl)furan-2-yl)methanol (**101a**) ที่สภาวะต่างๆ

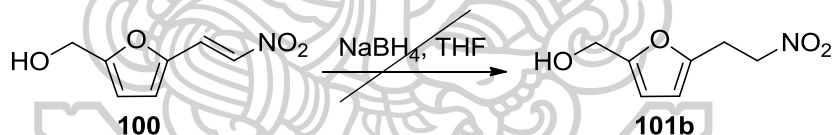
วิธีที่	อุณหภูมิ	เวลา	ร้อยละผลผลิต
1	0 องศาเซลเซียส	2 ชั่วโมง	ไม่เกิดปฏิกิริยา
2	0 องศาเซลเซียส	5 ชั่วโมง	2.7

ผลการสังเคราะห์ (5-(2-aminoethyl)furan-2-yl)methanol (**101a**)



การสังเคราะห์ (5-(2-aminoethyl)furan-2-yl)methanol (**101a**) ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จาก 5-(2-nitrovinyl)furan-2-yl methanol (**100**) ผ่านปฏิกิริยา hydrogenation โดยใช้ Pd/C และก๊าซไฮโดรเจน จากการตรวจสอบโดยใช้ $^1\text{H-NMR}$ ไม่พบสัญญาณ triplet ของ CH_2 ทั้ง 2 ชุด จำนวน 4 โปรตอน ที่คาดว่าจะเกิดขึ้น

ผลการสังเคราะห์ (5-(2-nitroethyl)furan-2-yl)methanol (**101b**)

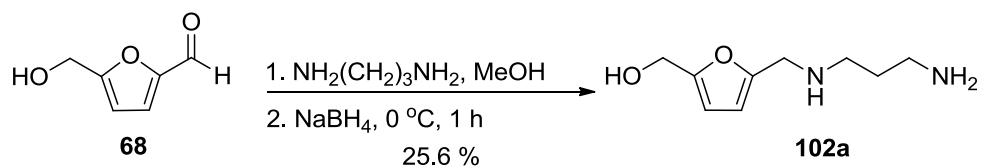


การสังเคราะห์ (5-(2-nitroethyl)furan-2-yl)methanol (**101b**) ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จาก 5-(2-nitrovinyl)furan-2-yl methanol (**100**) ผ่านปฏิกิริยา reduction โดยใช้ sodium borohydride ที่สภาวะที่แตกต่างกัน แสดงดังตารางที่ 8 ไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ จากการตรวจสอบโดยใช้ $^1\text{H-NMR}$ ไม่พบสัญญาณ triplet ของ CH_2 ทั้ง 2 ชุด จำนวน 4 โปรตอน ที่คาดว่าจะเกิดขึ้น

ตารางที่ 8 ผลการสังเคราะห์ (5-(2-nitroethyl)furan-2-yl)methanol (**101b**) ที่สภาวะต่างๆ

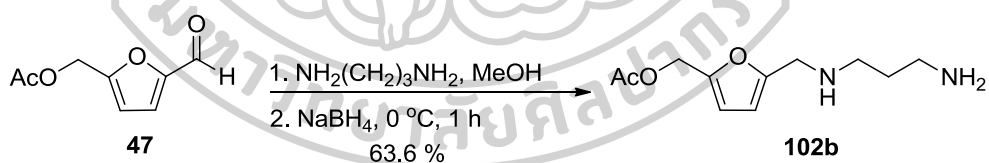
วิธีที่	อุณหภูมิ	เวลา	ร้อยละผลผลิต
1	0 องศาเซลเซียส	2 ชั่วโมง	ไม่เกิดปฏิกิริยา
2	0 องศาเซลเซียส	5 ชั่วโมง	ไม่เกิดปฏิกิริยา

ผลการสังเคราะห์ (5-(((3-aminopropyl)amino)methyl)furan-2-yl)methanol (102a)



การสังเคราะห์ (5-(((3-aminopropyl)amino)methyl)furan-2-yl)methanol (**102a**) ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จาก 5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde (**68**) ผ่านปฏิกิริยารeductive amination ได้สารผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของเหลวสีน้ำตาล เมื่อนำไปทำให้บริสุทธิ์ด้วย preparative layer chromatography โดยใช้ 15% MeOH:CH₂Cl₂ เป็นเฟสเคลื่อนที่ได้สารผลิตภัณฑ์ amine (**102a**) เป็นของเหลวสีเหลือง 0.19 กรัม 25.6% จากการตรวจสอบ ¹H-NMR พบสัญญาณ singlet ที่ 3.72 ppm จำนวน 2 โปรตอน เป็นโปรตอนของ CH₂ ที่ต่อกับวงฟูแรน พบสัญญาณ triplet 2 ชุด ที่ 2.65 ppm และ 2.73 ppm จำนวน 4 โปรตอน เป็นโปรตอนของ CH₂ 2 ชุด ที่ติดกับหมู่ 2° amine และ 1° amine ตามลำดับ พบสัญญาณ quintet ที่ 1.61 ppm จำนวน 2 โปรตอน เป็นโปรตอนของ CH₂ นอกจากนี้ไม่พบสัญญาณ singlet ที่ 9.63 ppm จำนวน 1 โปรตอน ซึ่งเป็นโปรตอนของหมู่ aldehyde

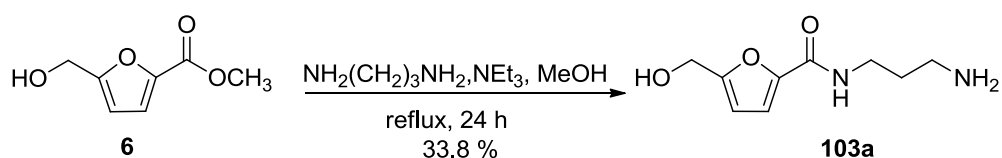
ผลการสังเคราะห์ (5-(((3-aminopropyl)amino)methyl)furan-2-yl)methyl acetate (102b)



การสังเคราะห์ (5-(((3-aminopropyl)amino)methyl)furan-2-yl)methyl acetate (**102b**) ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จาก (5-formylfuran-2-yl)methyl acetate (**47**) ผ่านปฏิกิริยารeductive amination ได้สารผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของเหลวสีน้ำตาล เมื่อนำไปทำให้บริสุทธิ์ด้วย preparative layer chromatography โดยใช้ 15% MeOH:CH₂Cl₂ เป็นเฟสเคลื่อนที่ได้สารผลิตภัณฑ์ amine (**102b**) เป็นของเหลวสีเหลือง 63.3 มิลลิกรัม 63.6% จากการตรวจสอบ ¹H-NMR พบสัญญาณ singlet ที่ 3.76 ppm จำนวน 2 โปรตอน เป็นโปรตอนของ CH₂ ที่ต่อกับวงฟูแรน พบสัญญาณ triplet ที่ 2.69 ppm และสัญญาณ multiplet ที่ 3.30-3.35 ppm จำนวน 4 โปรตอน เป็นโปรตอนของ CH₂ 2 ชุด ที่ติดกับหมู่ 2° amine และ 1° amine ตามลำดับ พบสัญญาณ quintet

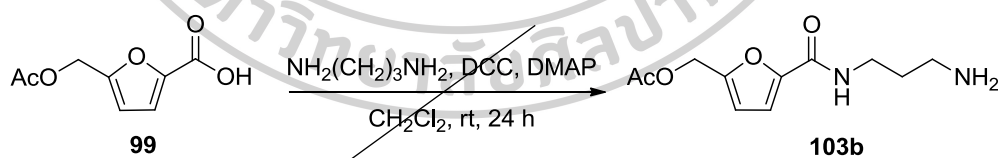
ที่ 1.68 ppm จำนวน 2 โพรตอน เป็นโพรตอนของ CH₂ และไม่พบสัญญาณ singlet ที่ 9.64 ppm จำนวน 1 โพรตอน ซึ่งเป็นโพรตอนของหมู่ aldehyde

ผลการสังเคราะห์ N-(3-aminopropyl)-5-(hydroxymethyl)furan-2-carboxamide (103a)



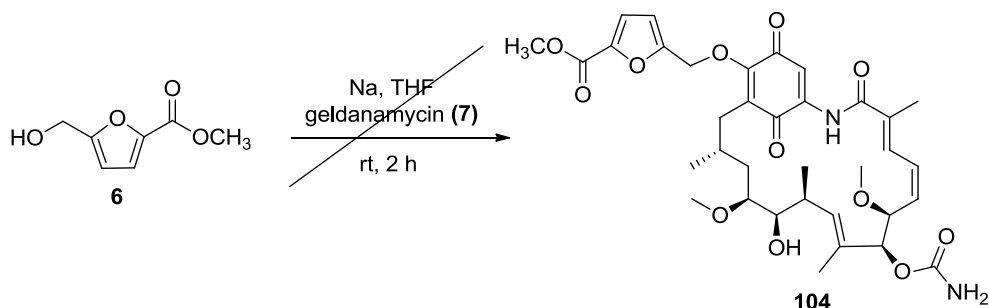
การสังเคราะห์ N-(3-aminopropyl)-5-(hydroxymethyl)furan-2-carboxamide (**103a**) ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จากสารประกอบ methyl ester (**6**) ผ่านปฏิกิริยา amide formation ได้สารผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของเหลวสีเหลือง เมื่อนำไปทำให้บริสุทธิ์ด้วย preparative layer chromatography โดยใช้ 15% MeOH:CH₂Cl₂ เป็นเฟสเคลื่อนที่ได้สารผลิตภัณฑ์ amide (**103a**) เป็นของเหลวสีเหลือง 0.14 กรัม 33.8% จากการตรวจสอบ ¹H-NMR พบสัญญาณ triplet ที่ 2.72 ppm จำนวน 2 โพรตอน เป็นโพรตอนของ CH₂ ที่ติดกับหมู่ amine พบสัญญาณ triplet ที่ 3.43 ppm โพรตอน เป็นโพรตอนของ CH₂ ที่ติดกับหมู่ amide พบสัญญาณ quintet ที่ 1.77 ppm จำนวน 2 โพรตอน เป็นโพรตอนของ CH₂ และไม่พบสัญญาณ singlet ที่ 3.86 ppm จำนวน 3 โพรตอน ซึ่งเป็นโพรตอนของหมู่ methyl ester

ผลการสังเคราะห์ (5-((3-aminopropyl)carbamoyl)furan-2-yl)methyl acetate (103b)



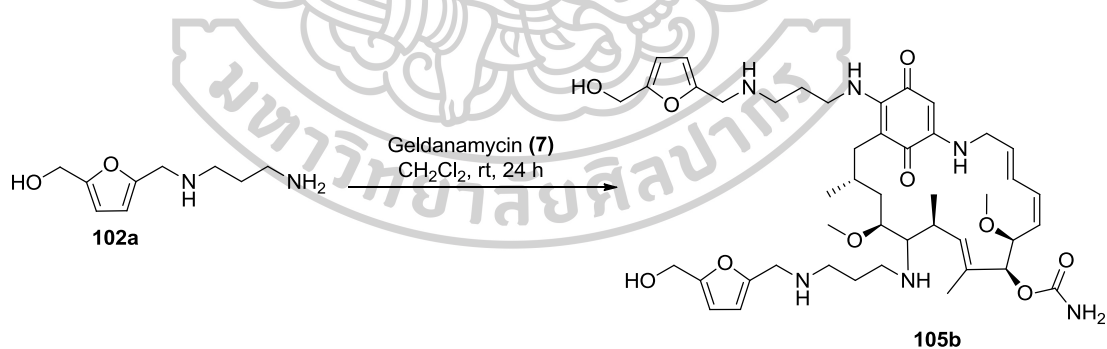
การสังเคราะห์ (5-((3-aminopropyl)carbamoyl)furan-2-yl)methyl acetate (**103b**) ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จาก 5-(acetoxymethyl)furan-2-carboxylic acid (**99**) ผ่านปฏิกิริยา amide formation โดยใช้ DCC และ DMAP จากการตรวจสอบด้วย ¹H-NMR ไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ อาจเนื่องมาจาก DMAP สามารถทำปฏิกิริยากับหมู่ acetyl ได้ จึงทำให้สามารถเกิดปฏิกิริยา amide formation ได้ทั้ง 2 ตำแหน่ง

ผลการสังเคราะห์ 17-O-(methyl 5-methylfuran-2-carboxylate)-17-O-demethyl geldanamycin (104)



การสังเคราะห์ 17-O-(methyl 5-methylfuran-2-carboxylate)-17-O-demethyl geldanamycin (104) ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จากสารประกอบ methyl ester (6) ผ่านปฏิกิริยา O-substitution โดยสร้าง alkoxide จากการทำปฏิกิริยาระหว่าง alcohol กับโลหะโซเดียม จากนั้นนำมาทำปฏิกิริยากับ geldanamycin (7) จากการตรวจสอบโดยใช้ $^1\text{H-NMR}$ ไม่พบสัญญาณของสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ อาจเนื่องมาจากโครงสร้างของสารประกอบฟิวแรนในตำแหน่งที่จะเข้าทำปฏิกิริยาเป็นคาร์บอนสายสั้น อาจทำให้เกิดความเกะกะจึงทำให้ไม่เกิดปฏิกิริยา

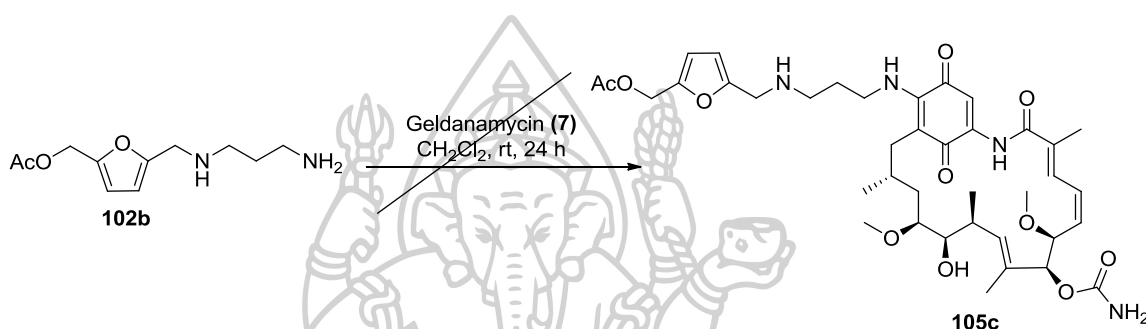
ผลการสังเคราะห์ 11,17-di-(5-(((3-aminopropyl)amino)methyl)furan-2-yl)methanol-11-deoxy-17-demethoxygeldanamycin (105b)



การสังเคราะห์สารประกอบ 105b ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จาก (5-(((3-aminopropyl)amino)methyl)furan-2-yl)methanol (102a) ผ่านปฏิกิริยา N-substitution ได้สารผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของเหลวสีม่วง เมื่อนำไปทำให้บริสุทธิ์ด้วย preparative layer chromatography โดยใช้ 15% MeOH:CH₂Cl₂ เป็นเฟสเคลื่อนที่ได้สารผลิตภัณฑ์ 105b เป็นของเหลวสีม่วง 32.80 มิลลิกรัม 62.1% จากการตรวจสอบ $^1\text{H-NMR}$ พบสัญญาณ singlet ที่ 6.13 ppm จำนวน 4 โปรตอน ซึ่งเป็นโปรตอนบนวงฟิวแรน และไม่พบสัญญาณ singlet ที่ 3.93 ppm จำนวน 3 โปรตอน ซึ่งเป็นโปรตอนของหมู่

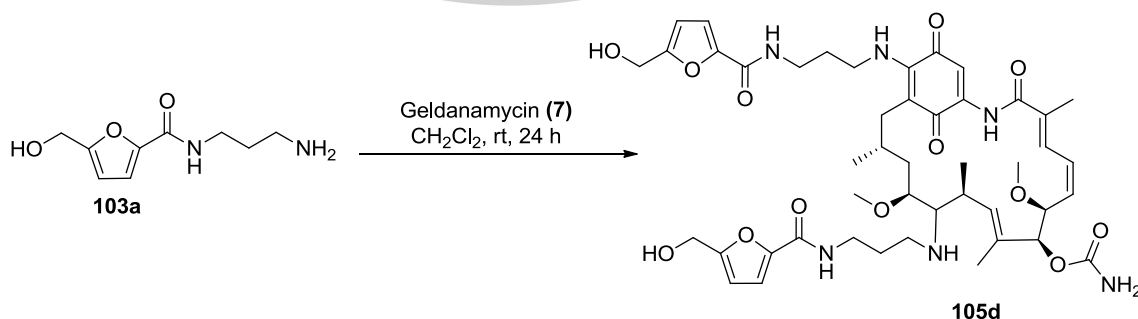
methoxy ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 17 ของ geldanamycin จากการตรวจสอบ HMBC พบความสัมพันธ์ระหว่างคาร์บอนที่ 11 ของ geldanamycin กับ โปรตอนของอนุพันธ์ฟูแรน จากผลการทดสอบด้วย $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, COSY, HMQC, HMBC และการทดสอบหามวลโมเลกุลสามารถยืนยันได้ว่าการทำปฏิกิริยา *N*-substitution เกิดการแทนที่ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 11 และ 17 ของ geldanamycin

ผลการสังเคราะห์ 17-*N*-alkyl-17-*N*-demethylgeldanamycin (105c)



การสังเคราะห์ 17-*N*-alkyl-17-*N*-demethylgeldanamycin (105c) ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จาก 5-(((3-aminopropyl)amino)methyl)furan-2-yl)methyl acetate (102b) ผ่านปฏิกิริยา *N*-substitution จากการตรวจสอบ $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, COSY, HMQC, HMBC ไม่พบสารผลิตภัณฑ์ 17-*N*-alkyl-17-*N*-demethylgeldanamycin (105c)

ผลการสังเคราะห์ 11,17-di-*N*-(3-aminopropyl)-5-(hydroxymethyl)furan-2-carboxamide-11-deoxy-17-demethoxygeldanamycin (105d)



การสังเคราะห์สารประกอบ 105d ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จาก *N*-(3-aminopropyl)-5-(hydroxymethyl)furan-2-carboxamide (103a) ผ่านปฏิกิริยา *N*-substitution ได้

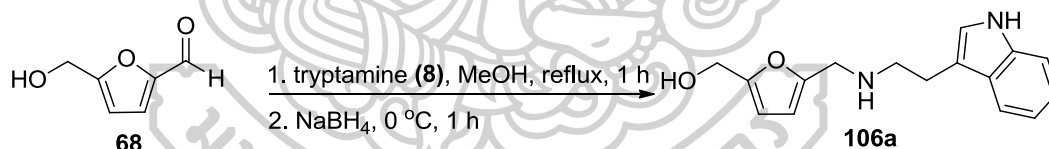
สารผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของเหลวสีม่วง เมื่อนำไปทำให้บริสุทธิ์ด้วย preparative layer chromatography โดยใช้ 15% MeOH:CH₂Cl₂ เป็นเฟสเคลื่อนที่ได้สารผลิตภัณฑ์ **105d** เป็นของเหลวสีม่วง 10.90 มิลลิกรัม 26.8% จากการตรวจสอบ ¹H-NMR พบสัญญาณที่ 6.34 ppm และที่ 6.95 ppm จำนวน 4 โปรตอน ซึ่งเป็นโปรตอนบนวงฟูแรน และไม่พบสัญญาณ singlet ที่ 3.93 ppm จำนวน 3 โปรตอน ซึ่งเป็นโปรตอนของหมู่ methoxy ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 17 ของ geldanamycin จากการตรวจสอบ HMBC พบความสัมพันธ์ระหว่างคาร์บอนที่ 10 ของ geldanamycin กับ โปรตอนของอนุพันธ์ฟูแรน จากผลการทดสอบด้วย ¹H-NMR, ¹³C-NMR, COSY, HMQC, HMBC และการทดสอบหามวลโมเลกุลสามารถยืนยันได้ว่าการทำปฏิกิริยา *N*-substitution เกิดการแทนที่ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 11 และ 17 ของ geldanamycin

4.1.3 ผลการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate

(1) ด้วยแนวทางการสังเคราะห์ที่ 2

ผลการสังเคราะห์ (5-(((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)amino)methyl)furan-2-yl)methanol

(106a)



การสังเคราะห์ (5-(((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)amino)methyl)furan-2-yl)methanol

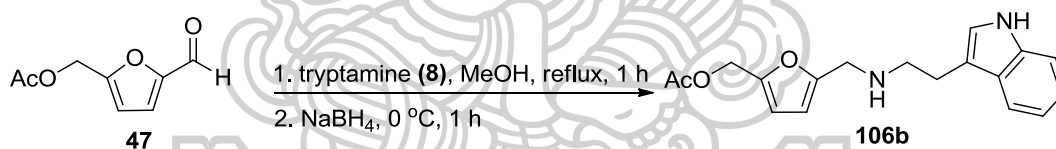
(**106a**) ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จาก 5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde (**68**) ผ่านปฏิกิริยา reductive amination ที่สภาวะต่างๆดังแสดงในตารางที่ 9 พบว่าเมื่อทำปฏิกิริยาขั้น *N*-amination โดยไม่เติม acetic acid ไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ อาจเนื่องมาจากหมู่ hydroxyl เป็นหมู่ให้อิเล็กตรอน จึงทำให้หมู่ carbonyl มีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนมาก จึงเกิดปฏิกิริยาได้ยาก แต่เมื่อเติม acetic acid ในขั้นปฏิกิริยา *N*-amination และตามด้วยปฏิกิริยา reduction ได้สารผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของเหลวสีเหลือง เมื่อนำไปทำให้บริสุทธิ์ด้วย preparative-layer chromatography โดยใช้ 15% MeOH:CH₂Cl₂ เป็นเฟสเคลื่อนที่ได้สารผลิตภัณฑ์ amine (**106a**) เป็นของเหลวสีเหลือง 30.40 มิลลิกรัม 10.5% จากการตรวจสอบ ¹H-NMR พบสัญญาณ singlet ที่ 3.70 ppm จำนวน 2 โปรตอน เป็นโปรตอนของ CH₂ ที่เกิดจากการรีดิวซ์หมู่ imine พบสัญญาณ

ของ tryptamine เป็นสัญญาณ triplet ที่ 2.94 ppm จำนวน 4 โปรตอน และสัญญาณจากวงอินโดลที่ 6.93, 7.08, 7.17, 7.33 และ 7.57 ppm จำนวน 5 โปรตอน และไม่พบสัญญาณ singlet ที่ 9.63 ppm จำนวน 1 โปรตอน ซึ่งเป็นโปรตอนของหมู่ aldehyde

ตารางที่ 9 ผลการสังเคราะห์ (5-(((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)amino)methyl)furan-2-yl)methanol (106a) ที่สภาวะต่างๆ

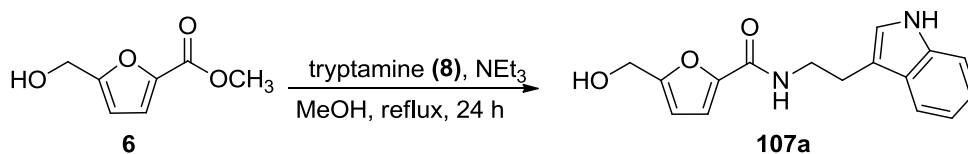
	N-amination		Reduction		ร้อยละผลผลิต
	Acetic acid	อุณหภูมิ และเวลา	NaBH ₄	อุณหภูมิ และเวลา	
1	-	60 °C, 1 ชั่วโมง	1.6 equiv	0 °C, 1 ชั่วโมง	ไม่เกิดปฏิกิริยา
2	-	60 °C, 16 ชั่วโมง	1.6 equiv	0 °C, 1 ชั่วโมง	ไม่เกิดปฏิกิริยา
3	2-3 หยด	60 °C, 1 ชั่วโมง	1.6 equiv	0 °C, 1 ชั่วโมง	10.5

ผลการสังเคราะห์ (5-(((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)amino)methyl)furan-2-yl)methyl acetate (106b)



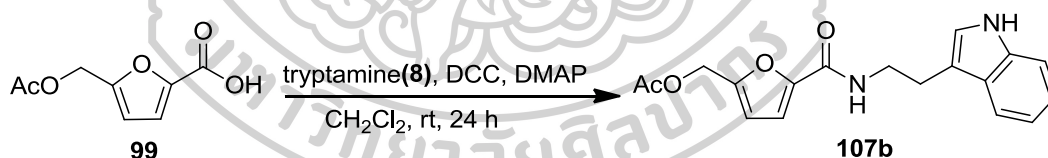
การสังเคราะห์ (5-(((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)amino)methyl)furan-2-yl)methyl acetate (106b) ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จาก (5-formylfuran-2-yl)methyl acetate (47) ผ่านปฏิกิริยา reductive amination ได้สารผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของเหลวสีเหลือง เมื่อนำไปทำให้บริสุทธิ์ด้วย preparative-layer chromatography โดยใช้ hexane:EtOAc (1:2) เป็นเฟสเคลื่อนที่ ได้สารผลิตภัณฑ์ amine (106b) เป็นของเหลวสีเหลือง 50.57 มิลลิกรัม 13.5% จากการตรวจสอบ ¹H-NMR พบสัญญาณ triplet ที่ 3.78 ppm จำนวน 2 โปรตอน เป็นโปรตอนของ CH₂ ที่เกิดจากการรีดิวซ์หมู่ imine พบสัญญาณของ tryptamine เป็นสัญญาณ singlet ที่ 2.98 ppm จำนวน 4 โปรตอน และพบสัญญาณจากวงอินโดลที่ 7.00, 7.10, 7.19, 7.36 และ 7.60 ppm จำนวน 5 โปรตอน นอกจากนี้พบว่าสัญญาณ singlet ที่ 9.64 ppm จำนวน 1 โปรตอน ซึ่งเป็นโปรตอนของหมู่ aldehyde หายไป

ผลการสังเคราะห์ *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)-5-(hydroxymethyl)furan-2-carboxamide (107a)



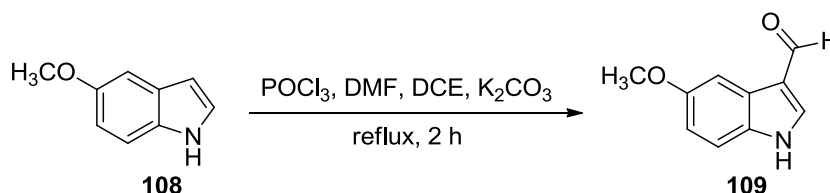
การสังเคราะห์ *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)-5-(hydroxymethyl)furan-2-carboxamide (107a) ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จากสารประกอบ methyl ester (6) ผ่านปฏิกิริยา amide formation ได้สารผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของเหลวสีน้ำตาล เมื่อนำไปทำให้บริสุทธิ์ด้วย preparative-layer chromatography โดยใช้ hexane:EtOAc (1:3) เป็นเฟสเคลื่อนที่ ได้สารผลิตภัณฑ์ amide (107a) เป็นของเหลวสีเหลือง 88.80 มิลลิกรัม 28.1% จากการตรวจสอบ ¹H-NMR พบสัญญาณของ tryptamine เป็นสัญญาณ triplet ที่ 2.99 ppm จำนวน 2 โปรตอน สัญญาณ multiplet ที่ 3.60-3.68 ppm จำนวน 2 โปรตอน และพบสัญญาณจากวงอินโดลที่ 6.98, 7.08, 7.16, 7.35 และ 7.60 ppm จำนวน 5 โปรตอน และไม่พบสัญญาณ singlet ที่ 3.86 ppm จำนวน 3 โปรตอน ซึ่งเป็นโปรตอนของหมู่ methyl ester

ผลการสังเคราะห์ (5-((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)carbamoyl)furan-2-yl)methyl acetate (107b)



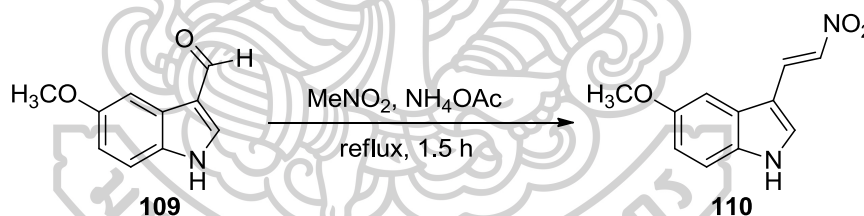
การสังเคราะห์ (5-((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)carbamoyl)furan-2-yl)methyl acetate (107b) ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จาก 5-(acetoxymethyl)furan-2-carboxylic acid (99) ผ่านปฏิกิริยา amide formation ได้สารผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของเหลวสีน้ำตาล เมื่อนำไปทำให้บริสุทธิ์ด้วย preparative-layer chromatography โดยใช้ hexane:EtOAc (2:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ ได้สารผลิตภัณฑ์ amide (107b) เป็นของเหลวสีเหลือง 76.10 มิลลิกรัม 34.6% จากการตรวจสอบ ¹H-NMR พบสัญญาณของ tryptamine เป็นสัญญาณ triplet ที่ 3.04 ppm จำนวน 2 โปรตอน พบสัญญาณ multiplet ที่ 3.68-3.74 ppm จำนวน 2 โปรตอน และพบสัญญาณจากวงอินโดลที่ 7.03, 7.09, 7.17, 7.38 และ 7.62 ppm จำนวน 5 โปรตอน

ผลการสังเคราะห์ 5-methoxy-1*H*-indole-3-carbaldehyde (109)



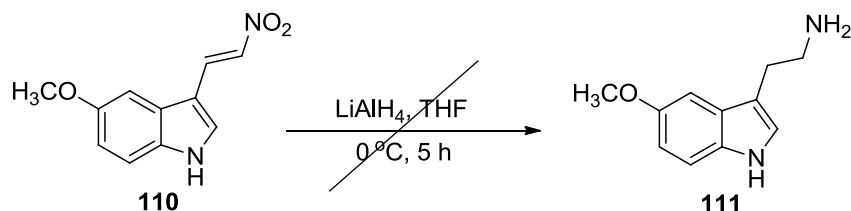
การสังเคราะห์ 5-methoxy-1*H*-indole-3-carbaldehyde (109) ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จาก 5-methoxyindole (108) ผ่านปฏิกิริยา Vilsmeier-Haack reaction ได้สารผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของเหลวสีเหลือง นำไปทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography โดยใช้ hexane:EtOAc (1:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ ได้สารผลิตภัณฑ์ aldehyde (109) เป็นของแข็งสีขาว 61.80 มิลลิกรัม 25.8% จากการตรวจสอบ ¹H-NMR พบสัญญาณ singlet ที่ 9.98 ppm จำนวน 1 โปรตอน ซึ่งเป็นโปรตอนของหมู่ aldehyde ที่เกิดขึ้น และพบสัญญาณช่วง 6.90-7.82 ppm จำนวน 4 โปรตอน ซึ่งเป็นโปรตอนของวงอินโดล

ผลการสังเคราะห์ 5-methoxy-3-(2-nitrovinyl)-1*H*-indole (110)



การสังเคราะห์ 5-methoxy-3-(2-nitrovinyl)-1*H*-indole (110) ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จาก 5-methoxy-1*H*-indole-3-carbaldehyde (109) ผ่านปฏิกิริยา Henry reaction ได้สารผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของแข็งสีเหลือง นำไปทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography โดยใช้ hexane:EtOAc (1:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ ได้สารผลิตภัณฑ์ nitro alkene (110) เป็นของแข็งสีเหลือง 23.00 มิลลิกรัม ร้อยละผลผลิต 23.3 จากการตรวจสอบ ¹H-NMR พบสัญญาณ doublet 2 ชุด จำนวน 2 โปรตอน ที่ 7.73 และ 8.29 ppm ซึ่งเป็นโปรตอนของหมู่ alkene ที่เกิดขึ้น และไม่พบสัญญาณ singlet ที่ 9.98 ppm จำนวน 1 โปรตอน ซึ่งเป็นโปรตอนของหมู่ aldehyde

ผลการสังเคราะห์ 2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethanamine (111)



การสังเคราะห์ 2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethanamine (111) ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์จาก 5-methoxy-3-(2-nitrovinyl)-1H-indole (110) ผ่านปฏิกิริยา reduction โดยใช้ lithium aluminium hydride ไม่พบสารผลิตภัณฑ์ จากการตรวจสอบ $^1\text{H-NMR}$ ไม่พบสัญญาณ triplet ทั้ง 2 ชุด จำนวน 4 โปรตอน ของ CH_2 ที่คาดว่าจะเกิดขึ้น

4.2 ผลการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ

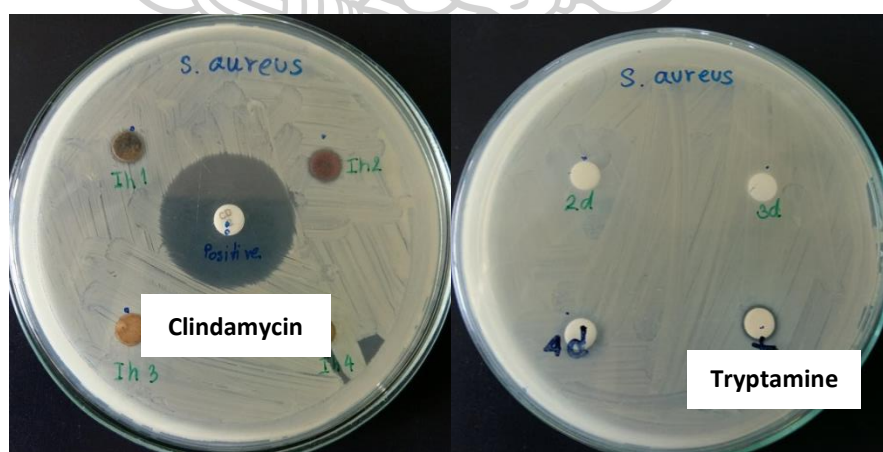
4.2.1 ผลการศึกษาความสามารถในการต้านแบคทีเรีย

จากการศึกษาความสามารถในการต้านการเจริญเติบโตของแบคทีเรียด้วยการทดสอบ zone of inhibition ของสารประกอบ 6, 102a-b, 103a, 105b, 105d, 106a-b, 107a-b และ tryptamine (8) ซึ่งทดสอบกับแบคทีเรีย 6 ชนิด คือ *Staphylococcus aureus* ATCC25923, *Bacillus cereus* ATCC7064, *Enterococcus faecalis* TISTR379, *Bacillus subtilis* ATCC6633, *Escherichia coli* ATCC10536 และ *Salmoella typhimuriem* TISTR1469 จากผลการทดลองพบว่าสารประกอบ 6 และ 107a มีแนวโน้มในการต้านการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย *Staphylococcus aureus* สารประกอบ 6 เป็นสารสังเคราะห์เพียงชนิดเดียวที่มีแนวโน้มในการต้านการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย *Bacillus subtilis* สารประกอบ 6, 102b, 106a และ 106b มีแนวโน้มในการต้านการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย *Bacillus subtilis* สารประกอบ 6 และ 106a มีแนวโน้มในการต้านการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย *Escherichia coli* นอกจากนี้พบว่าไม่มีสารใดที่สามารถต้านการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย *Enterococcus faecalis* และ *Salmoella typhimuriem* แสดงดังตารางที่ 10

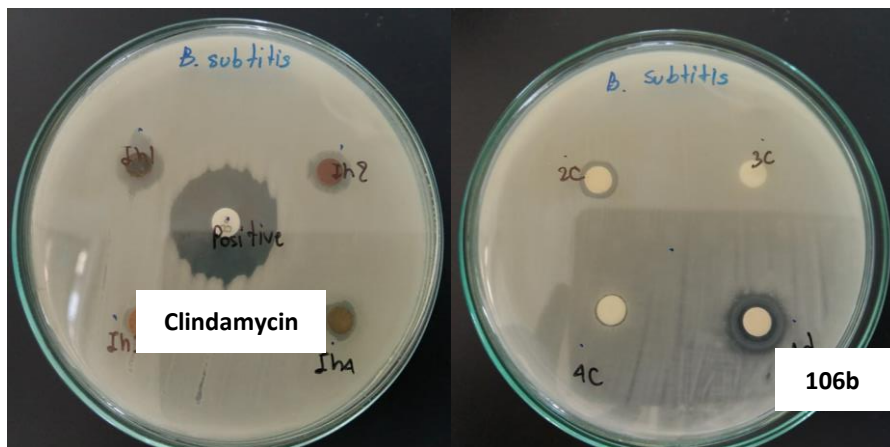
ตารางที่ 10 ผลการต้านการเจริญเติบโตของแบคทีเรียด้วยการทดสอบ zone of inhibition (มิลลิเมตร)

สารประกอบ	<i>S.aureus</i>	<i>B.cereus</i>	<i>B.subtilis</i>	<i>E.coli</i>
clindamycin	28.5	21.0	24.5	34.5
Tryptamine (8)	7.3	ND	9.8	8.5
6	8.0	7.3	9.1	8.3
102a	ND	ND	ND	ND
102b	ND	ND	6.9	ND
103a	ND	ND	ND	ND
105b	ND	ND	ND	ND
105d	ND	ND	8.0	ND
106a	ND	ND	8.1	7.0
106b	ND	ND	19.0	10.0
107a	9.3	ND	13.3	8.0
107b	ND	ND	9.0	8.0

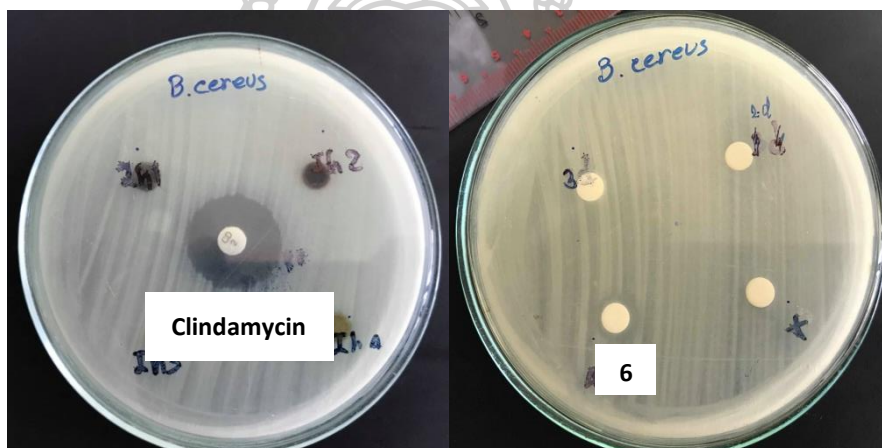
ND = Not Detected



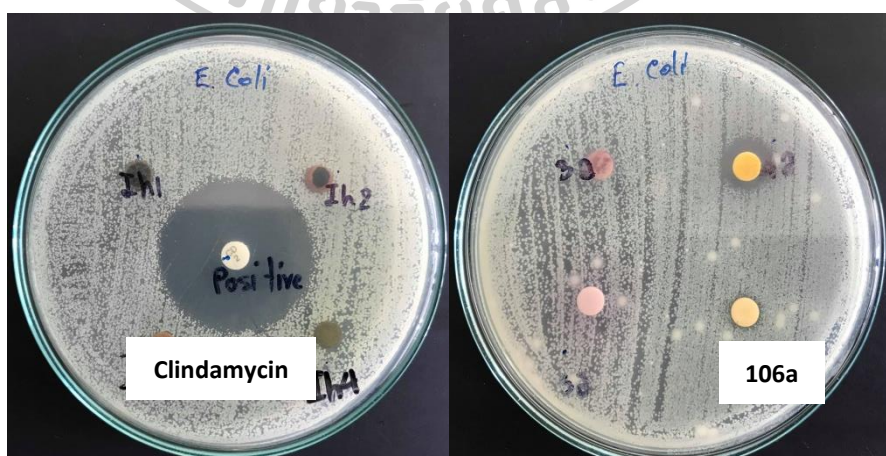
ภาพที่ 43 ผลการทดสอบ zone of inhibition กับเชื้อ *Staphylococcus aureus*



ภาพที่ 44 ผลการทดสอบ zone of inhibition กับเชื้อ *Bacillus cereus*



ภาพที่ 45 ผลการทดสอบ zone of inhibition กับเชื้อ *Bacillus subtilis*



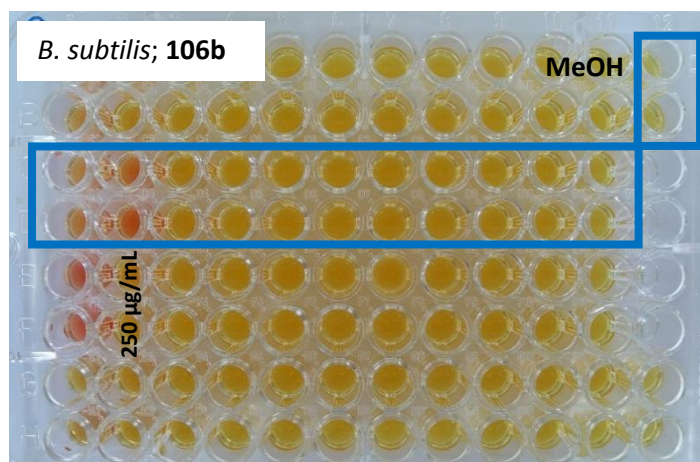
ภาพที่ 46 ผลการทดสอบ zone of inhibition กับเชื้อ *Escherichia coli*

หลังจากทดสอบ zone of inhibition ของสารที่สังเคราะห์ได้ ผู้วิจัยได้นำสารที่มีแนวโน้มในการต้านการเจริญเติบโตของแบคทีเรียชนิดต่างๆมาทดสอบหาค่า Minimum inhibitory concentration (MIC) ซึ่งพบว่าสารประกอบ **106b** สามารถต้านแบคทีเรีย *Bacillus subtilis* และ *Escherichia coli* โดยมีค่า MIC เท่ากับ 250.00 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร แสดงดังตารางที่ 11

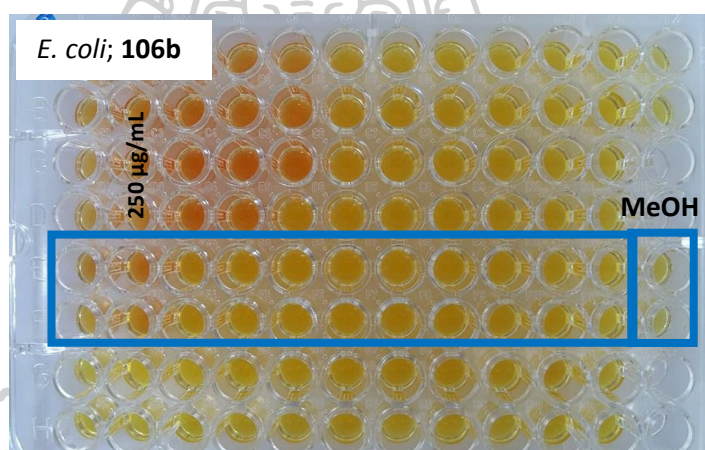
ตารางที่ 11 ผลการต้านแบคทีเรียด้วยการทดสอบ Minimum inhibitory concentration (ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)

สารประกอบ	MIC (ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)			
	<i>S.aureus</i>	<i>B.cereus</i>	<i>B.subtilis</i>	<i>E.coli</i>
tetracycline	<0.49	0.98	0.98	3.91
Tryptamine (8)	500.00	NT	500.00	500.00
6	500.00	500.00	500.00	500.00
102a	NT	NT	NT	NT
102b	NT	NT	>500.00	NT
105b	NT	NT	NT	NT
105d	NT	NT	500.00	NT
106a	NT	NT	500.00	>500.00
106b	NT	NT	250.00	250.00
107a	500.00	NT	500.00	500.00
107b	NT	NT	500.00	500.00

NT = Not Tested



ภาพที่ 47 ผลการทดสอบ MIC กับเชื้อ *Bacillus subtilis*



ภาพที่ 48 ผลการทดสอบ MIC กับเชื้อ *Escherichia coli*

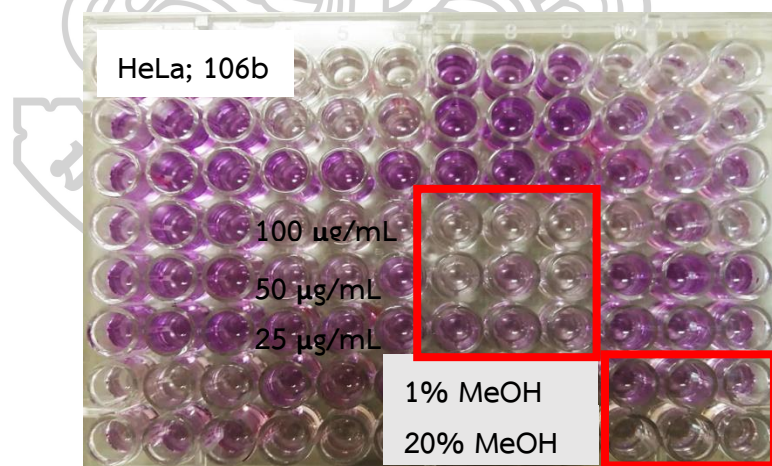
4.2.2 ผลการศึกษาความสามารถในการต้านมะเร็ง

จากการศึกษาความสามารถในการยับยั้งมะเร็งด้วยวิธี MTT assay ของสารประกอบ 6, 102a-b, 103a, 106a-b, 107a-b และ tryptamine (8) ซึ่งทดสอบกับมะเร็ง 2 สายพันธุ์ ได้แก่ HeLa cell line และ HepG2 cell line นอกจากนี้ทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติกับ Vero cell line

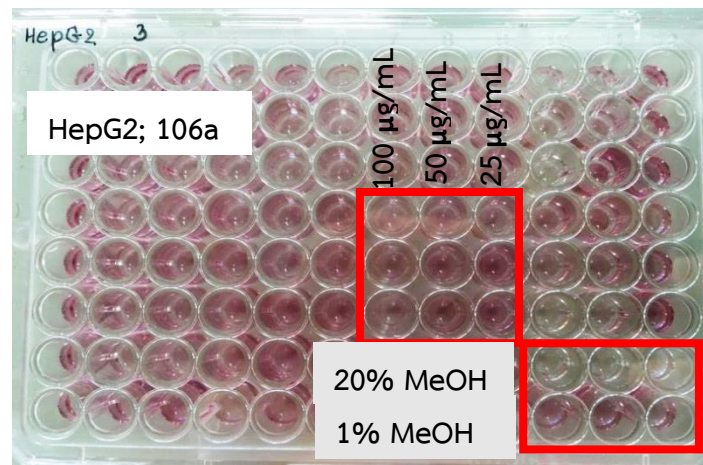
จากผลการทดลองพบว่าสารประกอบ 6, 106b และ 107b สามารถยับยั้ง HeLa cell line โดยมีค่า IC_{50} 64.00, 62.37 และ 82.27 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ สารประกอบ 106a สามารถยับยั้ง HepG2 cell line โดยมีค่า IC_{50} 96.98 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร แสดงดังตารางที่ 12

ตารางที่ 12 ผลการต้านมะเร็งด้วยวิธี MTT assay

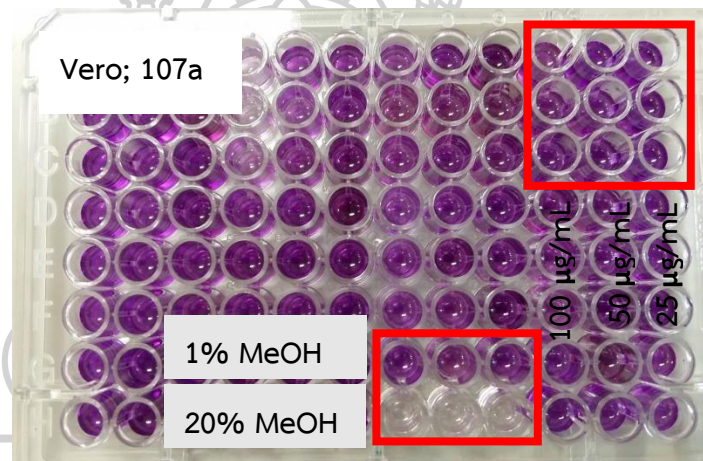
สารประกอบ	IC ₅₀ (ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)		
	HeLa	HepG2	Vero
Tryptamine (8)	>250.00	149.08	193.64
6	64.00	154.60	247.19
102a	215.01	150.03	>250.00
102b	200.73	135.90	241.67
103a	>250.00	157.00	204.76
105b	169.58	271.41	286.30
105d	162.88	163.23	298.84
106a	143.64	96.98	137.45
106b	62.37	120.06	124.46
107a	150.00	110.32	>250.00
107b	82.27	121.11	171.69



ภาพที่ 49 ผลการทดสอบการต้านมะเร็ง HeLa cell line



ภาพที่ 50 ผลการทดสอบการต้านมะเร็ง HepG2 cell line



ภาพที่ 51 ผลการทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติ

บทที่ 5

สรุปผลการทดลอง

จากแผนการสังเคราะห์ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (**6**) และอนุพันธ์ทั้ง 2 แผนการทดลองที่มีวิธีการทดลองดังแสดงข้างต้น พบว่าสามารถสังเคราะห์ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (**6**) จากการทำปฏิกิริยา Vilsmeier-Haak reaction เกิดเป็น 5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde (**2**) จากนั้นนำมาทำปฏิกิริยา acetylation ด้วย acetic anhydride เพื่อป้องกันหมู่ hydroxyl ได้ผลิตภัณฑ์เป็น (5-formylfuran-2-yl)methyl acetate (**47**) จากนั้นทำปฏิกิริยา pinnick oxidation ซึ่งเป็นการออกซิไดซ์หมู่ aldehyde ให้เป็นหมู่ carboxylic acid ได้ 5-(acetoxymethyl) furan-2-carboxylic acid (**99**) เป็นผลิตภัณฑ์ และทำปฏิกิริยา esterification ในสภาวะกรดซึ่งทำให้เกิดปฏิกิริยา deprotection ของหมู่ acetyl ในขั้นตอนเดียวกันเกิดเป็น methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (**6**) ได้ร้อยละผลผลิตโดยรวมเท่ากับ 34.9% ผ่านปฏิกิริยา 4 ขั้นตอน สำหรับการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (**6**) ผู้วิจัยได้วางแผนการสังเคราะห์ไว้ 2 แนวทาง โดยแผนการสังเคราะห์ที่ 1 นำ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (**6**) ทำปฏิกิริยา O-substitution กับ geldanamycin (**7**) พบว่าไม่ประสบความสำเร็จ ผู้วิจัยจึงเปลี่ยนแนวทางการสังเคราะห์โดยนำ 5-(hydroxymethyl) furan-2-carbaldehyde (**68**) มาทำปฏิกิริยา Henry reaction ได้ 5-(2-nitrovinyl)furan-2-yl methanol (**100**) เป็นสารผลิตภัณฑ์ จากนั้นทำปฏิกิริยา reduction ด้วย lithium aluminium hydride เพื่อรีดิวซ์หมู่ nitro alkene ซึ่งพบว่าไม่ได้สารผลิตภัณฑ์ (5-(2-aminoethyl)furan-2-yl)methanol (**101a**) แต่ได้ (5-(2-nitroethyl)furan-2-yl)methanol (**101b**) เป็นสารผลิตภัณฑ์ ในปริมาณน้อย จึงเปลี่ยนวิธีการสังเคราะห์โดยทำปฏิกิริยา hydrogenation ด้วย palladium และก๊าซไฮโดรเจน แต่ไม่ประสบความสำเร็จ ผู้วิจัยจึงทำการรีดิวซ์หมู่ alkene ก่อนแล้วจึงรีดิวซ์หมู่ nitro ให้เป็นหมู่ amine แต่การรีดิวซ์หมู่ alkene ด้วย sodium borohydride ไม่ประสบความสำเร็จ ผู้วิจัยจึงเปลี่ยนแนวทางการสังเคราะห์โดยนำ 5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde (**68**) และ (5-formylfuran-2-yl)methyl acetate (**47**) มาทำปฏิกิริยา N-substitution กับ 1,3-diaminopropane ได้สารผลิตภัณฑ์เป็น (5-(((3-aminopropyl)amino)methyl)furan-2-yl)methanol (**102a**) และ (5-(((3-aminopropyl)amino)methyl)furan-2-yl)methyl acetate (**102b**) ตามลำดับ และนำ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (**6**) และ 5-(acetoxymethyl)furan-2-carboxylic acid (**99**) มาทำปฏิกิริยา amide formation กับ 1,3-diamino

propane ได้สารผลิตภัณฑ์เป็น *N*-(3-aminopropyl)-5-(hydroxymethyl)furan-2-carboxamide (**103a**) และ 5-((3-aminopropyl)carbamoyl)furan-2-yl)methyl acetate (**103b**) ตามลำดับ จากนั้นนำ 5-(((3-aminopropyl)amino)methyl)furan-2-yl) methanol (**102a**), 5-(((3-aminopropyl)amino)methyl)furan-2-yl)methyl acetate (**102b**) และ *N*-(3-aminopropyl)-5-(hydroxymethyl)furan-2-carboxamide (**103a**) มาทำปฏิกิริยา *N*-substitution กับ geldanamycin (**7**) ได้สารผลิตภัณฑ์ 11,17-di-(5-(((3-aminopropyl)amino)methyl)furan-2-yl)methanol-11-deoxy-17-demethoxygeldanamycin (**105b**) และ 11,17-di-*N*-(3-aminopropyl)-5-(hydroxymethyl)furan-2-carboxamide-11-deoxy-17-demethoxygeldanamycin (**105d**) methyl-2-furan carboxylate (**6**) ตามแนวทางการสังเคราะห์ที่ 1 สำหรับการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (**6**) ตามแนวทางการสังเคราะห์ที่ 2 ผู้วิจัยนำ 5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde (**68**) และ 5-formylfuran-2-yl)methyl acetate (**47**) มาทำปฏิกิริยา reductive amination กับ tryptamine (**8**) ได้ผลิตภัณฑ์ 5-(((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)amino)methyl)furan-2-yl)methanol (**106a**) และ 5-(((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)amino)methyl)furan-2-yl)methyl acetate (**106b**) และสังเคราะห์อนุพันธ์ของ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (**6**) ที่ต่อกับ tryptamine ผ่านปฏิกิริยา amide formation โดยนำ methyl 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (**6**) และ 5-(acetoxymethyl)furan-2-carboxylic acid (**99**) มาทำปฏิกิริยา amide formation กับ tryptamine (**8**) เกิดเป็น *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)-5-(hydroxymethyl)furan-2-carboxamide (**107a**) และ 5-((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)carbamoyl)furan-2-yl)methyl acetate (**107b**) ตามลำดับ จากการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพพบว่า 5-(((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)amino)methyl)furan-2-yl)methyl acetate (**106b**) มีฤทธิ์ในการต้านแบคทีเรีย *Bacillus subtilis* และ *Escherichia coli* ได้ดีที่สุด นอกจากนี้พบว่าไม่มีสารสังเคราะห์ใดที่สามารถต้านแบคทีเรีย *Enterococcus faecalis* และ *Salmoella typhimuriem* สำหรับการทดสอบการต้านมะเร็งพบว่า 5-(hydroxymethyl)-2-furan carboxylate (**6**), 5-(((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)amino)methyl)furan-2-yl)methyl acetate (**106b**) และ 5-((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)carbamoyl)furan-2-yl)methyl acetate (**107b**) มีแนวโน้มในการต้านมะเร็ง HeLa cell line 5-(((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)amino)methyl)furan-2-yl)methanol (**106a**) มีแนวโน้มในการต้านมะเร็ง HepG2 cell line ซึ่งสารทั้งสี่ชนิดไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติ

รายการอ้างอิง

1. Vranová, J., Ciesarová, Z., *Furan in Food—a Review*. Czech Journal of Food Sciences, 2009. 27: p. 1-10.
2. Becalski, A., Seaman, S. , *Furan precursors in food: A model study and development of a simple headspace method for determination of furan*. Journal of AOAC international, 2005. 88(1): p. 102-106.
3. Banerjee, R., HKS, K., Banerjee, M., *Medicinal significance of furan derivatives: A review*. International Journal of Review in Life Sciences, 2012. 2(1): p. 7-16.
4. Krause, T., Gerbershagen, M. U., Fiege, M., Weißhorn, R., Wappler, F. , *Dantrolene – A review of its pharmacology, therapeutic use and new developments*. Anaesthesia, 2004. 59: p. 364-373.
5. Abdulmalik, O., Safo, M., Chen, Q., Yang, J., Brugnara, C., Ohene-Frempong, K., Abraham, D., Asakura, T., *5-hydroxymethyl-2-furfural modifies intracellular sickle haemoglobin and inhibits sickling of red blood cells*. British Journal of Haematology, 2005. 128: p. 552-561.
6. Munro, A.T., Duncan, K. K., Xu, W., Wang, Y., Liu-Chen, L., Carlezon, A. W., Cohen, M. B., Bé guin, C., *Standard protecting groups create potent and selective j opioids:Salvinorin B alkoxymethyl ethers*. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2008. 16: p. 1279-1286.
7. Burris, A.H., *Dual Kinase Tnhibition in the Treatment of Breast Cancer: Initial Experience with the EGFR/ErbB-2 Inhibitor Lapatinib*. The Oncologist, 2004. 9(3): p. 10-15.
8. Stricker, B., Blok, A., Claas, F., Van Parys, G., Desmet, V. , *Hepatic Injury Associated with the Use of Nitrofurans: A Clinicopathological Study of 52 Reported Cases*. Hepatology, 1998. 8(3): p. 599-606.
9. Liu, T., Liu, L., Jiang, X., Huang, X., Chen, J. , *A new furanoid toxin produced by Curvularia lunata, the causal agent of maize Curvularia leaf spot*. Canadian Journal of Plant Pathology, 2009. 31: p. 22-27.
10. Tung, Y., Tsai, T., Kuo, Y., Yen, C., Sun, J., Chang, W., Chen, C. , *Comparison of*

- solid-state-cultured and wood-cultured Antrodia camphorate inanti inflammatory effects using NF- κ B/luciferase inducible transgenic mice.* Phytomedicine, 2014. 21: p. 1708-1716.
11. Schmuck, C., Machon, U. , *2-(Guanidiniocarbonyl)furans as a New Class of Potential Anion Hosts: Synthesis and First Binding Studies.* European Journal of Organic Chemistry, 2006: p. 4385-4392.
 12. He, W., Wu, L., Gao, Q., Du, Y., Wang, Y. , *Identification of AHBA Biosynthetic Genes Related to Geldanamycin Biosynthesis in Streptomyces hygroscopicus 17997.* CURRENT MICROBIOLOGY, 2006. 52: p. 197-203.
 13. Kousara, S.A., N. S. Jaleela, F. Khana, J. Naseema, S., *Biomedical Significance of Tryptamine: A Review.* J Pharmacovigil, 2017. 5(5): p. 1-6.
 14. Snyder, H.R., Davis, C. S., Bickerton, R. K., Halliday, R. P., *1-[(5-Arylfurfurylidene)amino]hydantoin. A New Class of Muscle Relaxants.* Journal of Medicinal Chemistry, 1967. 10(5): p. 807–810.
 15. Brooks, W.C., Stewart, O. A., Basha, A., Bhatia, P., Ratajczyk, D. J., Martin, G. J., Craig, A. R., Kolasa, T., Bouska, B. J., Lanni, C., Harris, R. R., Malo, E. P., Carter, W. G., Bell, L. R. , *(R)(+)-N-13-[5-[(4-Fluorophenyl)methyl]-2-thienyl]-1-methyl-2-propynyl]-N-hydroxyurea (ABT-761), a Second-Generation 5-Lipoxygenase Inhibitor.* Journal of Medicinal Chemistry, 1995. 38: p. 4768-4775.
 16. Cacchi, S., Fabrizi, G., Moro, L., *Synthesis of 2,5-Disubstituted Furans via Palladium-Catalyzed Annulation of Alkyl 3-Oxo-6-heptynoates.* The Journal of Organic Chemistry, 1997. 62: p. 5327-5332.
 17. Keck, E.G., Yu, T. , *Catalytic Asymmetric Allylation Reactions Using BITIP Catalysis and 2-Substituted Allylstannanes as Surrogates for α -Keto Ester Dianions.* ORGANIC LETTERS, 1999. 1(2): p. 289-291.
 18. Pozas, R., Carballo, J., Castro, C., Rubio, J., *Synthesis and in vitro antitrypanosomal activity of novel Nifurtimox analogues.* Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005. 15: p. 1417–1421.
 19. Etchells, L.L., Helliwell, M., Kershaw, M. N., Sardarian, A., Whitehead, C. R., *Chemical predisposition in synthesis: application to the preparation of the*

- pyrrolidine natural products, plakoridines A and B*. *Tetrahedron*, 2006. 62: p. 10914–10927.
20. Mehner, A., Montero, L. A., Martinez, R., Spange, S., *Synthesis of 5-Acetoxymethyl- and 5-Hydroxymethyl-2-vinylfuran*. *Molecules*, 2007. 12: p. 634-640.
 21. Dang, Q., Kasibhatla, R. S., Xiao, W., Liu, Y., DaRe, J., Taplin, F., Reddy, K. R., Scarlato, G. R., Gibson, T., Poelje, P. D., Potter, S. C., Erion, M. D. , *Fructose-1,6-bisphosphatase Inhibitors. 2. Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationship of a Series of Phosphonic Acid Containing Benzimidazoles that Function as 50-Adenosinemonophosphate(AMP) Mimics*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2010. 53: p. 441–451.
 22. Mascari, M., Dutta, S., *Synthesis of ranitidine (Zantac) from cellulose-derived 5-(chloromethyl)furfural*. *Green Chemistry*, 2011. 13: p. 3101–3102.
 23. Kegnæs, S., Mielby, J., Mentzel, V. U., Jensen, T., Fristrup, P., Riisager, A., *One-pot synthesis of amides by aerobic oxidative coupling of alcohols or aldehydes with amines using supported gold and base as catalysts*. *Chemical Communication*, 2012. 48: p. 2427–2429.
 24. Murai, N., Yonaga, M., Tanaka, K., *Palladium-Catalyzed Direct Hydroxymethylation of Aryl Halides and Triflates with Potassium Acetoxymethyltrifluoroborate*. *Organic Letters*, 2012. 14(5): p. 1278–1281.
 25. liveira, S.C., Lira, F. B., Falcão-Silva, S. V., Siqueira-Junior, P. J., Barbosa-Filho, M. J., *Synthesis, Molecular Properties Prediction, and Anti-staphylococcal Activity of N-Acylhydrazones and New 1,3,4-Oxadiazole Derivatives*. *Molecules*, 2012. 17: p. 5095-5107.
 26. Zhou, L., Stewart, G., Rideau, E., Westwood, J. N., Smith, K. T., *A Class of 5Nitro-2-furancarboxylamides with Potent Trypanocidal Activity against Trypanosoma brucei in Vitro*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2013. 56: p. 796–806.
 27. Wang, S., Dupin, L., Noël, M., Carroux, J. C., Renaud, L., Géhin, T., Meyer, A., Souteyrand, E., Vasseur, J. J., Vergoten, G., Chevlot, Y., Morvan, F., Vidal, s. , *Toward the Rational Design of Galactosylated Glycoclusters That Target Pseudomonas aeruginosa Lectin A (LecA): Influence of Linker Arms That Lead*

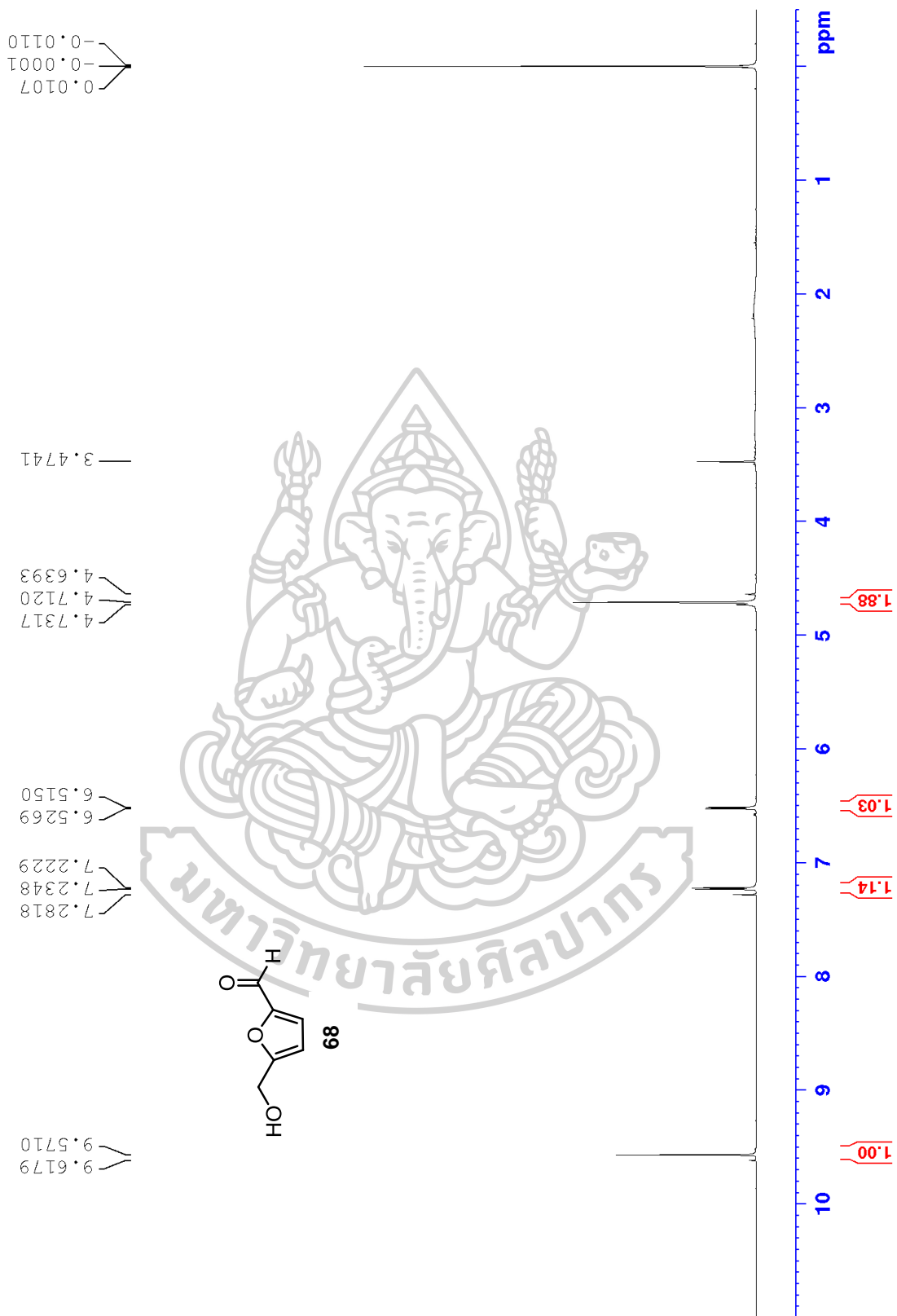
- to *Low-Nanomolar Multivalent Ligands*. *Chemistry – A European Journal*, 2016. 22: p. 11785-11794.
28. Wilson, J., Chen, E. Y., *Organocatalytic Cross-Coupling of Biofurans to Multifunctional Difuranic C11 Building Blocks*. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2016. 4: p. 4927–4936.
29. Popiołek, L., Biernasiuk, A., *Synthesis and investigation of antimicrobial activities of nitrofurazone analogues containing hydrazide-hydrazone moiety*. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2017. 25(7): p. 1097-1102.
30. Moore, A.J., Partain, M. E., *OXIDATION OF FURFURALDEHYDES WITH SODIUM CHLORITE*. *The New Journal for Organic Synthesis*, 1985. 17(3): p. 203-205.
31. Tadtong, S.M., D. Tanasupawat, S. Isobe, M. Suwanborirux, K. , *Geldanamycin derivatives and neuroprotective effect on cultured P19-derived neurons*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007. 17: p. 2939-2943.
32. Maroney, C.A., Marugan, J. J., Mezzasalma, M. T., Barnakov, N. A., Garrabrant, A. T., Weaner, E. L., Jones, J. W., Barnakova, A. L., Koblisch, K. H., Todd, J. M., Masucci, A. J., Deckman, C. I., Galembo, A. R., Johnson, L. D., *Dihydroquinone Ansamycins: Toward Resolving the Conflict between Low in Vitro Affinity and High Cellular Potency of Geldanamycin Derivatives*. *Biochemistry*, 2006. 45(17): p. 5678-5685.
33. Rajmohan, R.G., S. Vairaprakash, P., *Facile synthesis of 5-hydroxymethylfurfural: A sustainable raw material for synthesis of key intermediates toward 21,23-dioxaporphyrins*. *The Royal Society of Chemistry*, 2013: p. 1-8.
34. Coowar, D., Bouissac, J., Hanbali, M., Paschaki, M., Mohier, E., Luu, B., *Effects of Indole Fatty Alcohols on the Differentiation of Neural Stem Cell Derived Neurospheres*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2004. 47: p. 6270-6282.
35. Cuny, G.D., Ulyanova, N. P., Patnaik, D., Liu, J., Lin, X., Auerbach, K., Ray, S. S., Xian, J., Glicksman, M. A., Stein, R. L., Higgins, J. M., *Structure–activity relationship study of beta-carboline derivatives as haspin kinase inhibitors*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012. 22: p. 2015–2019.

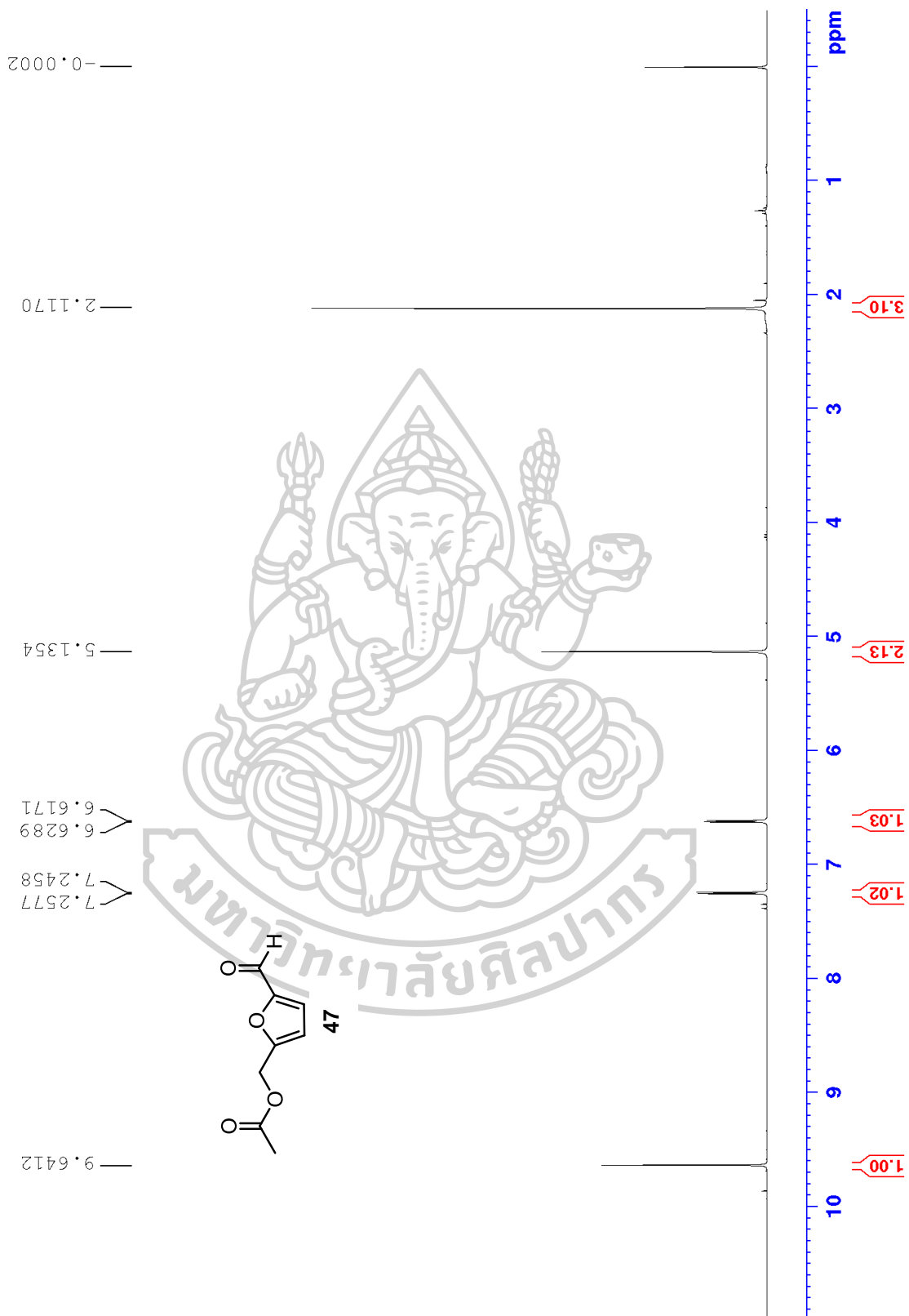


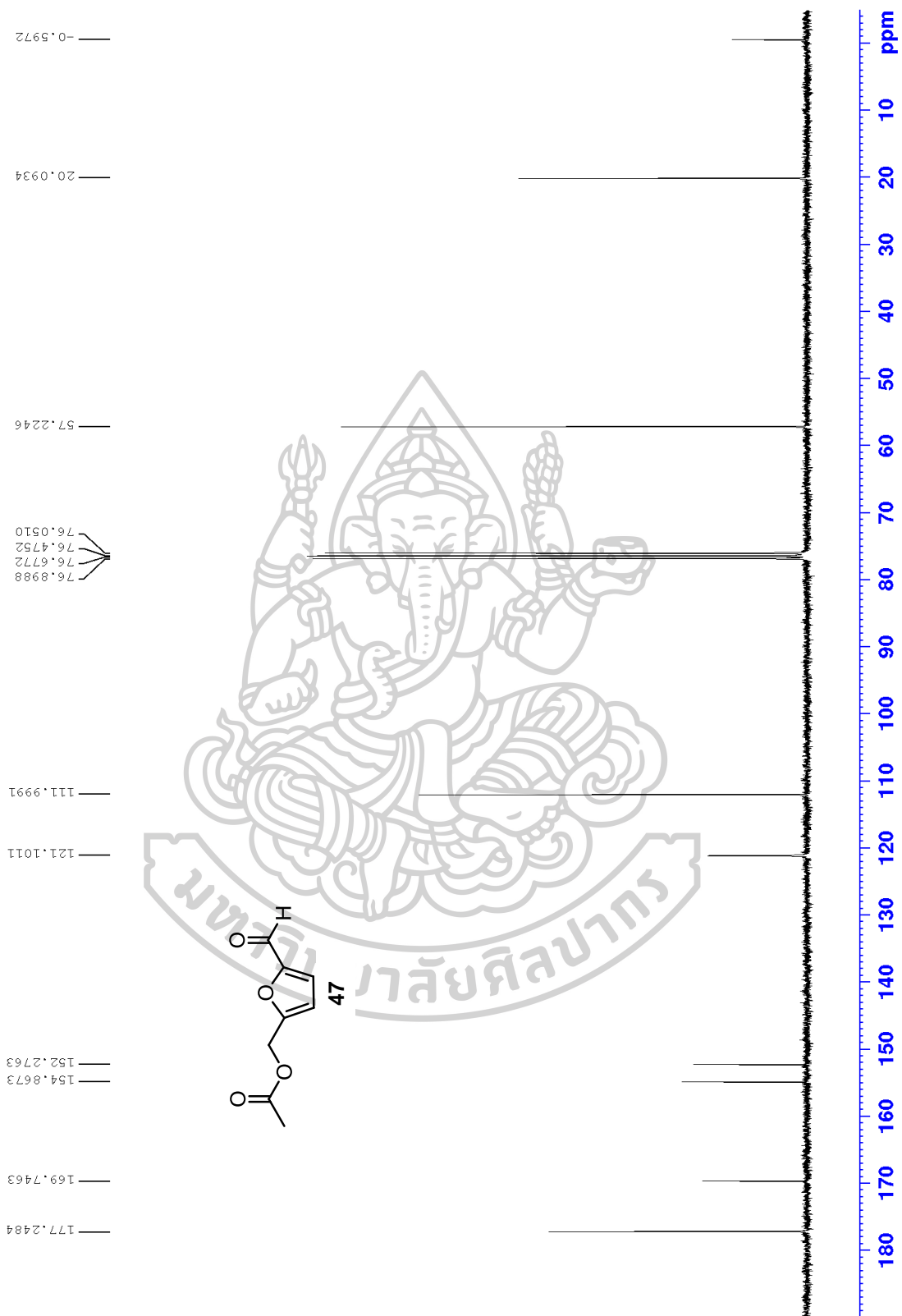
ภาคผนวก

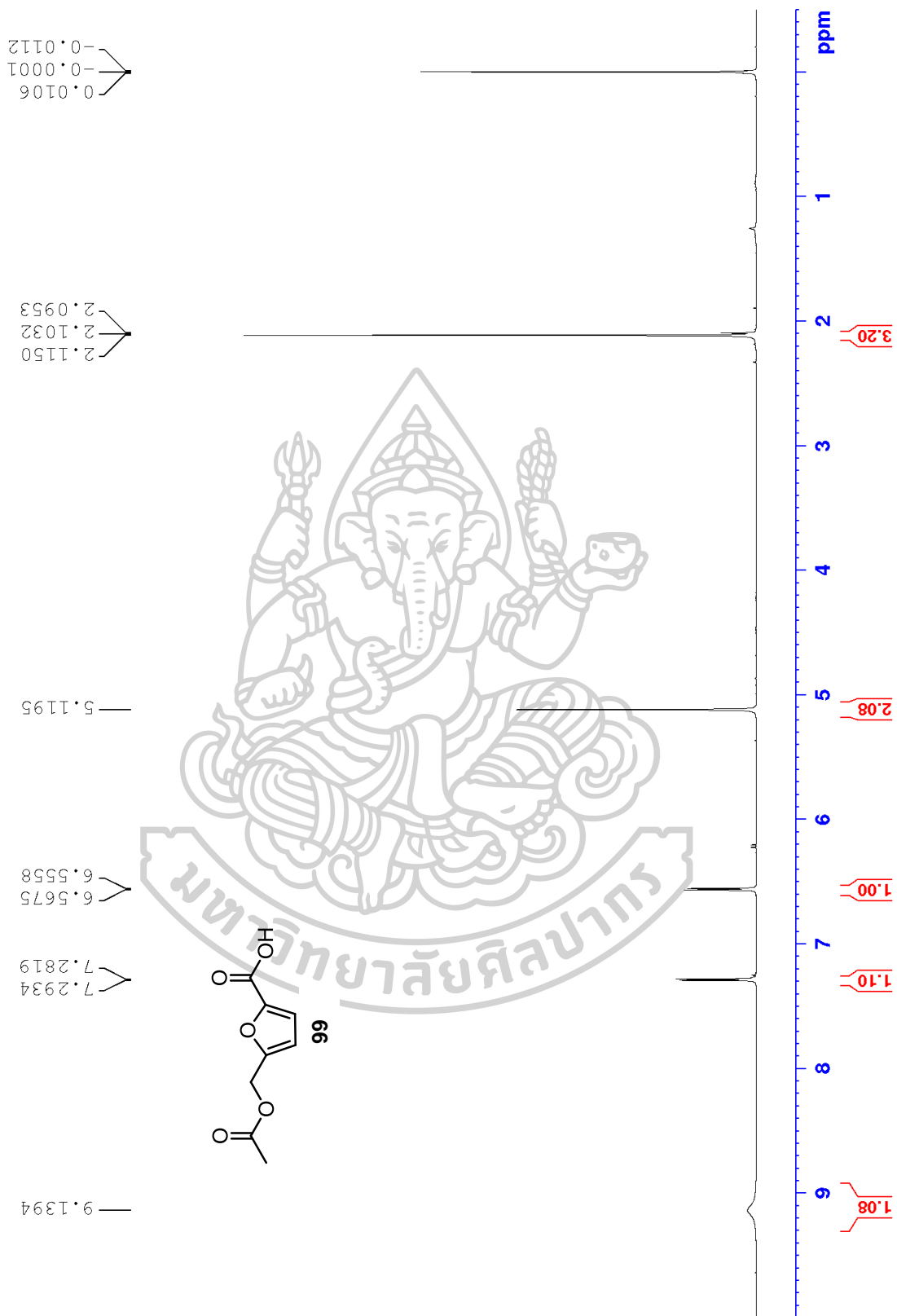
สเปกตรัม NMR

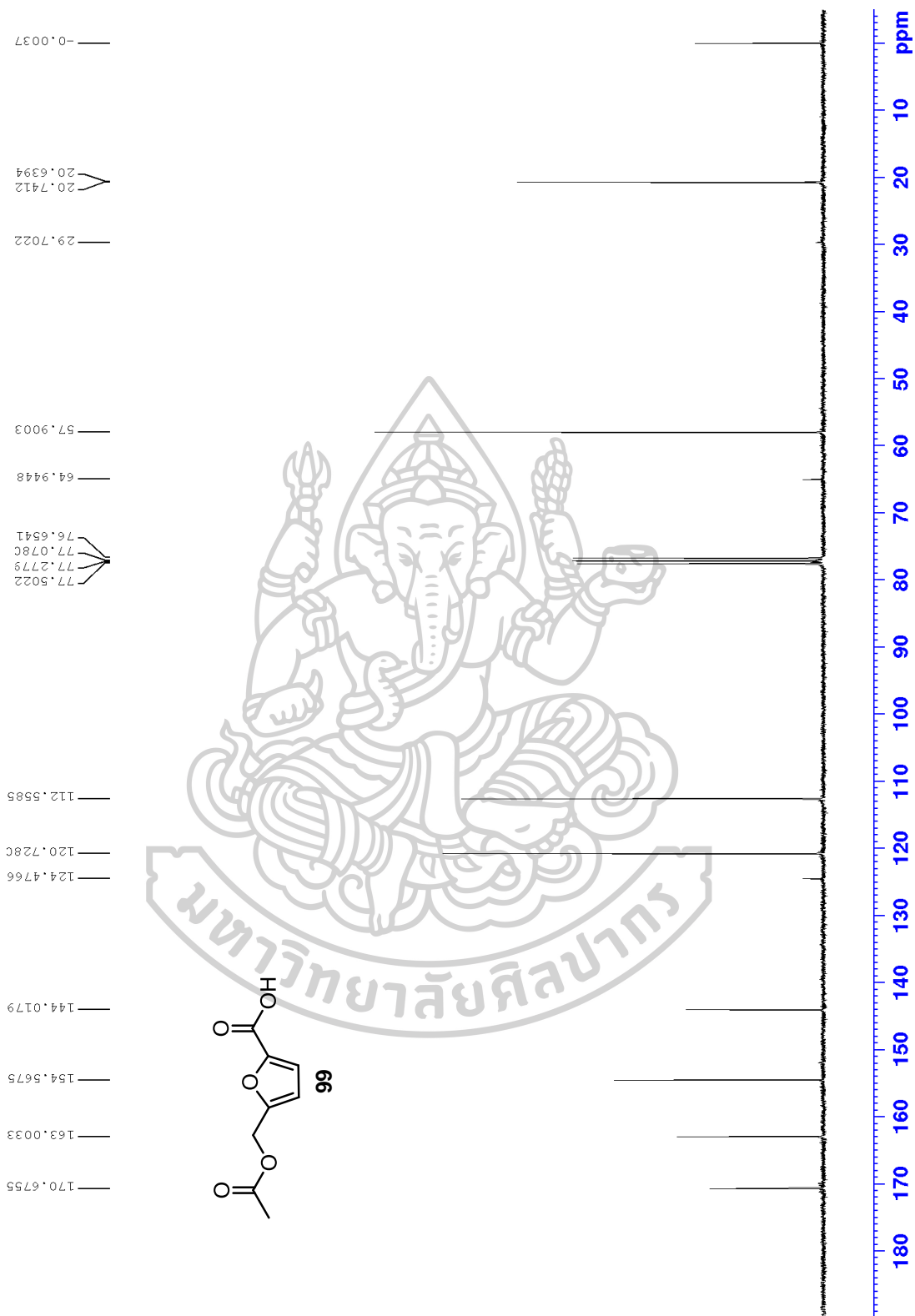
มหาวิทยาลัยศิลปากร

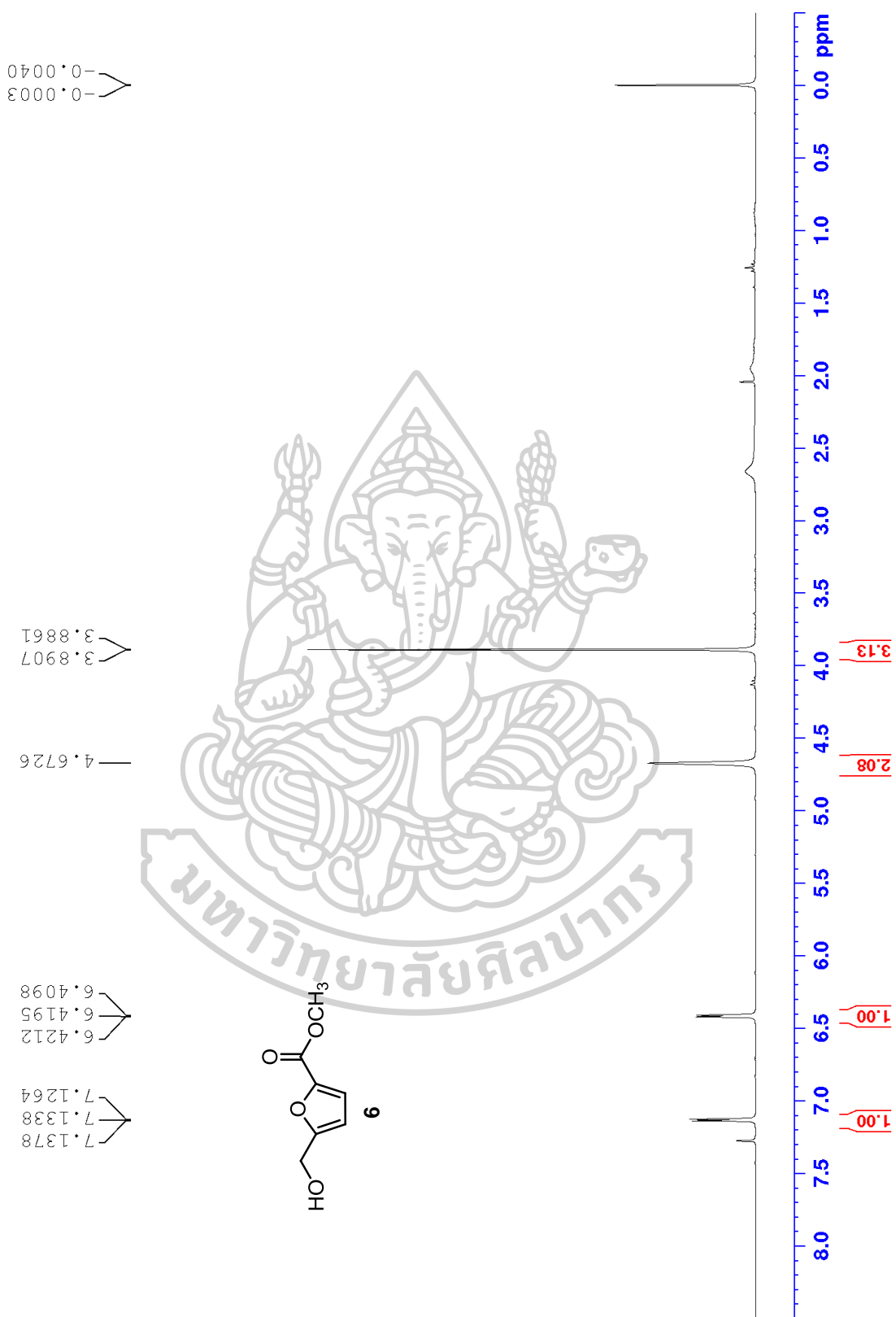


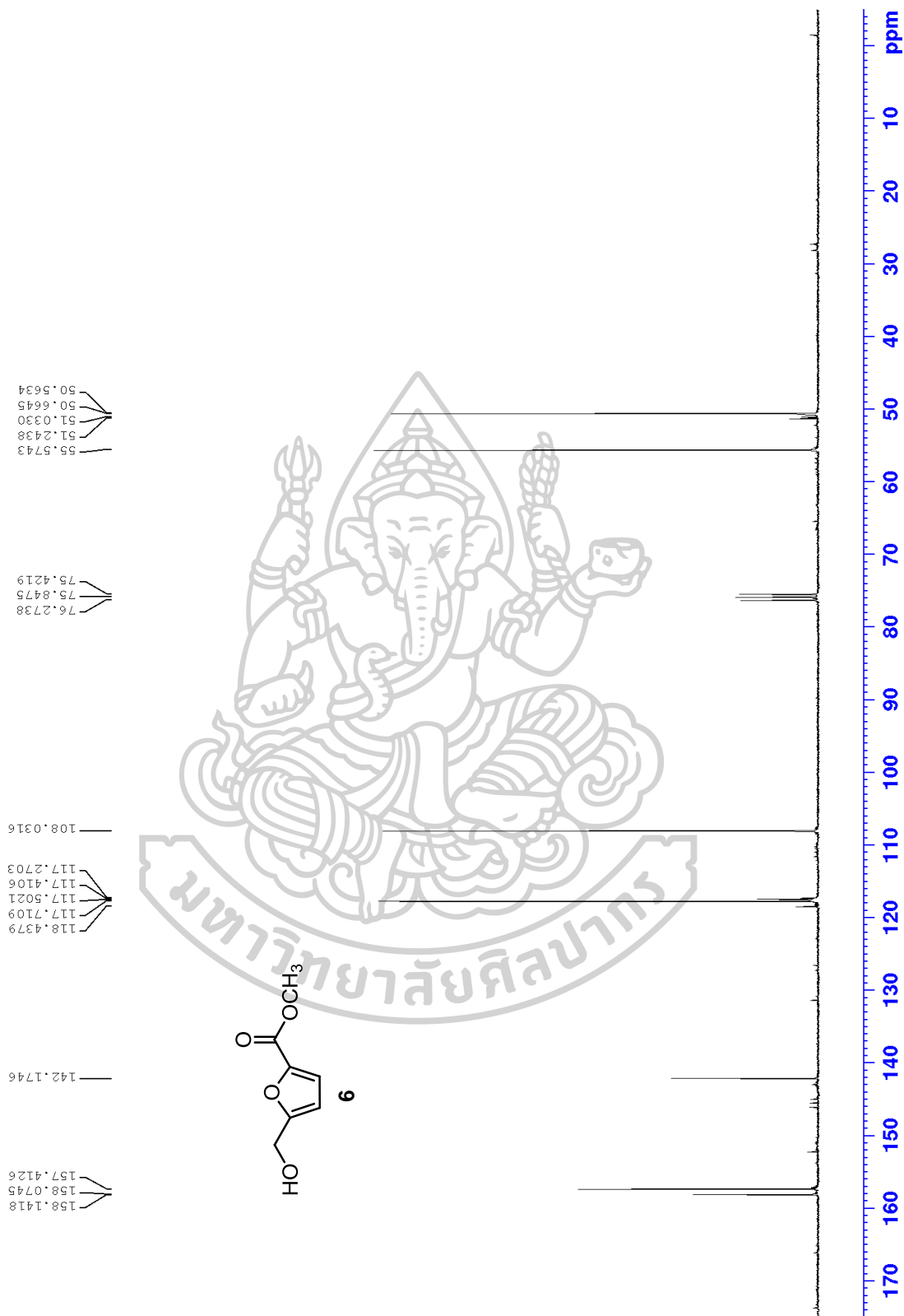


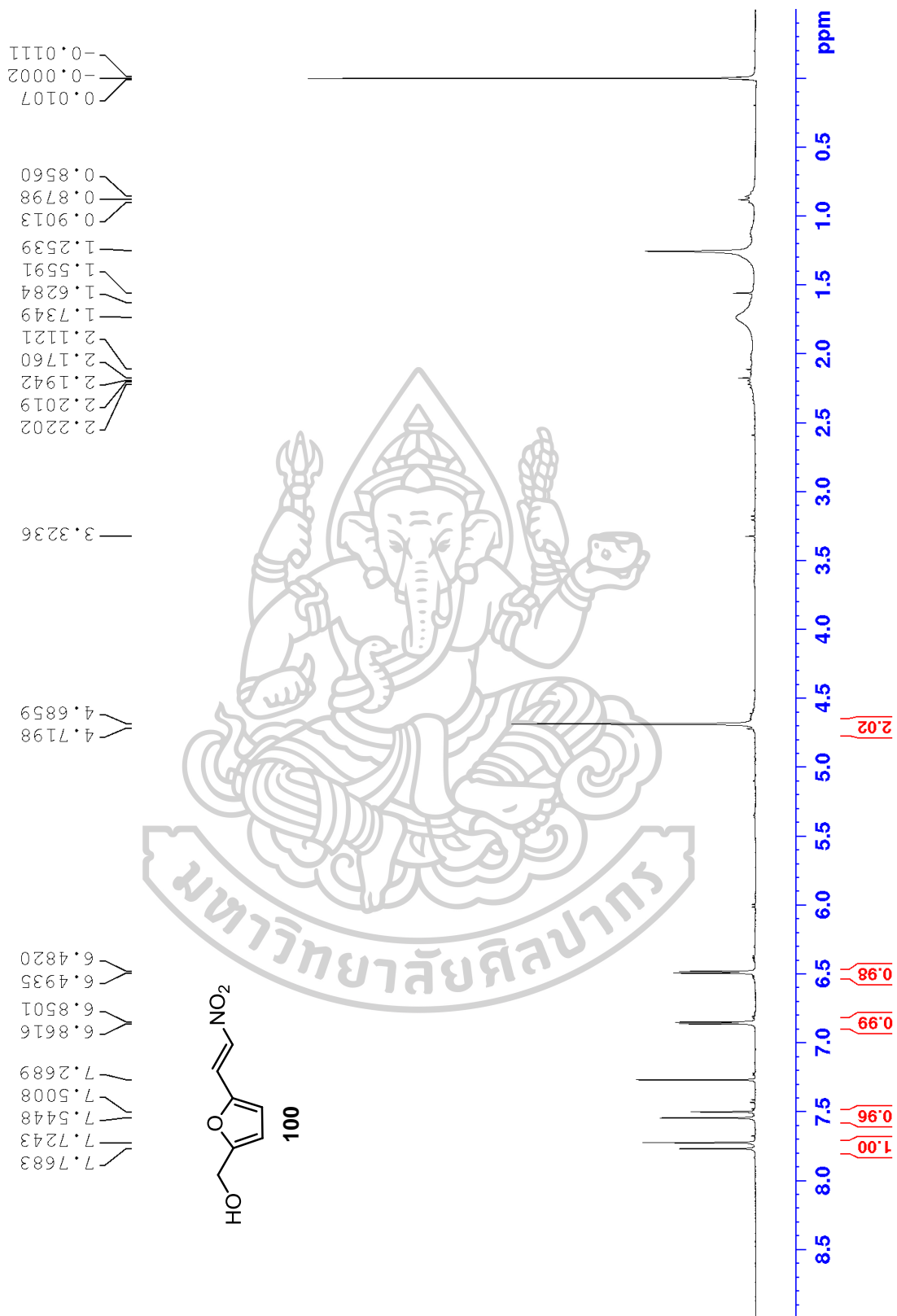


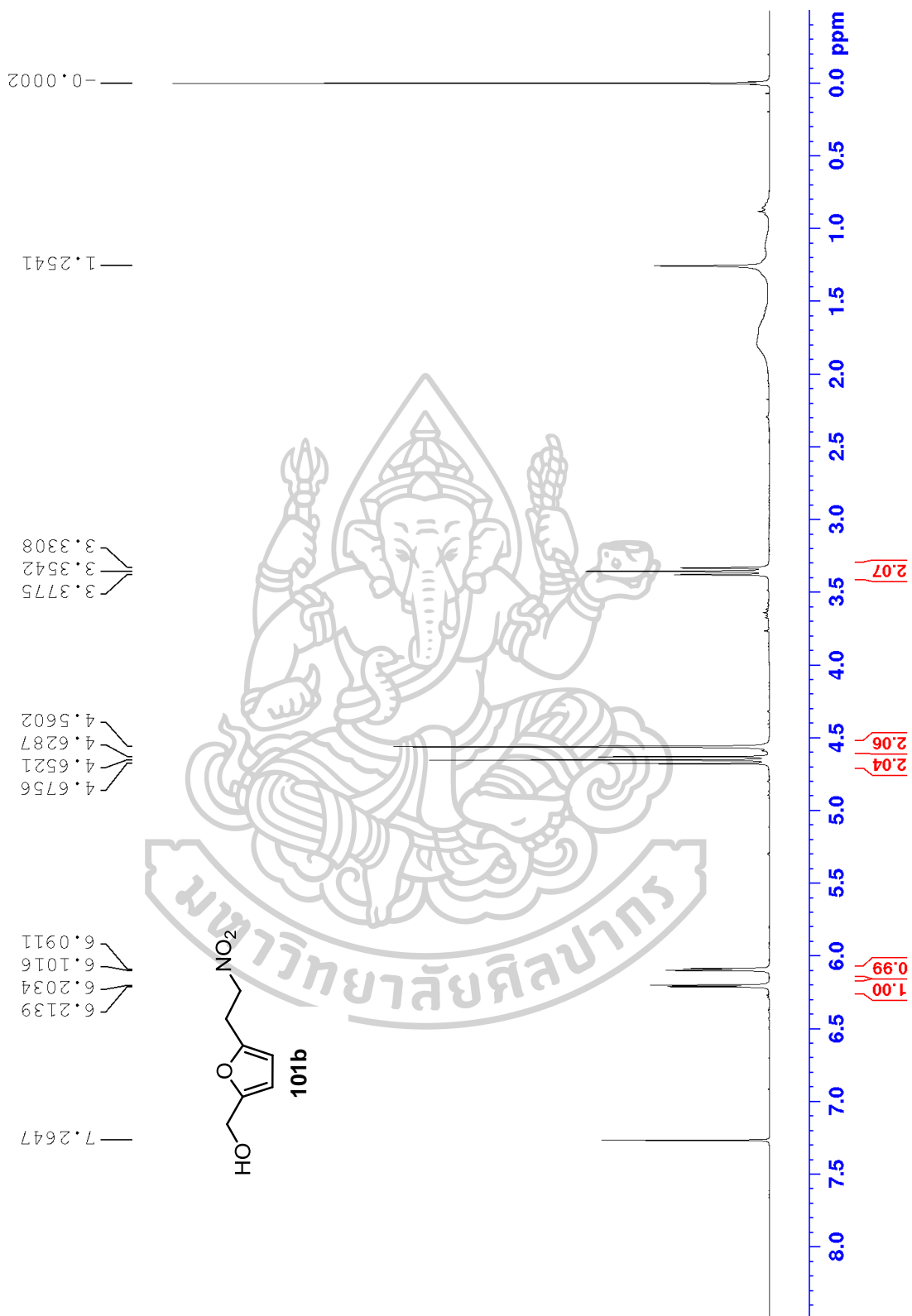


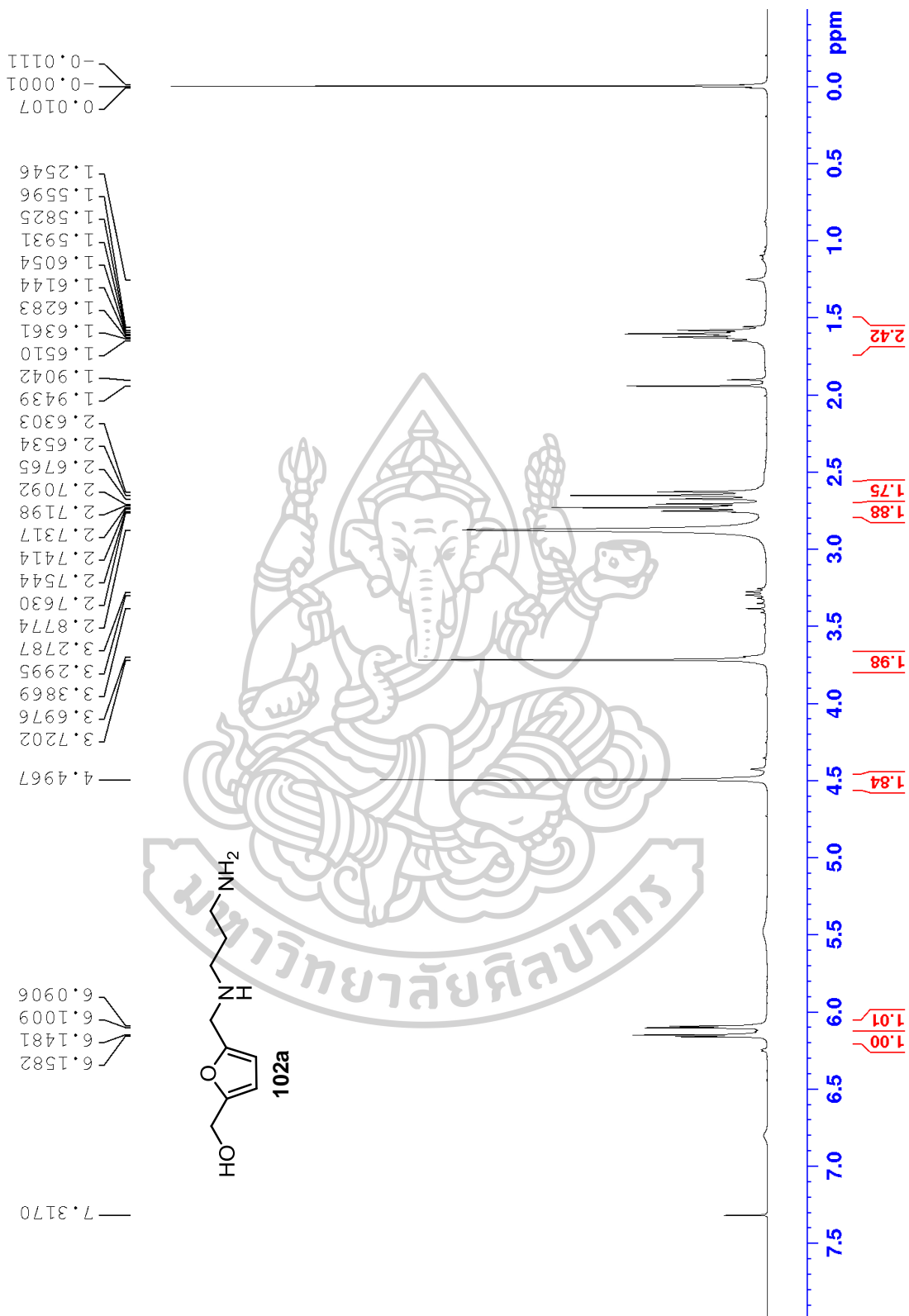


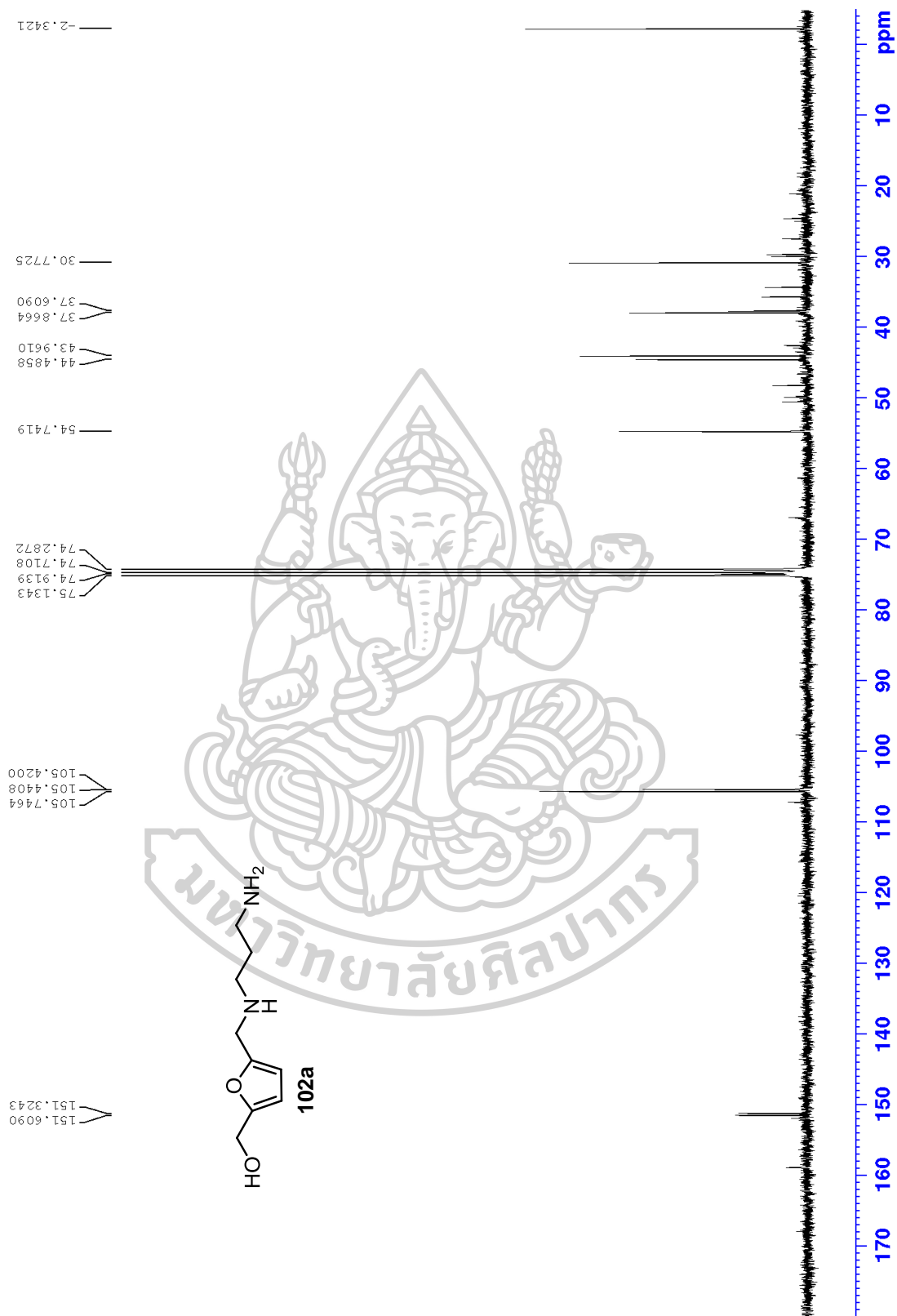




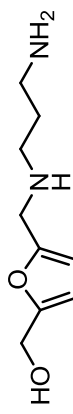




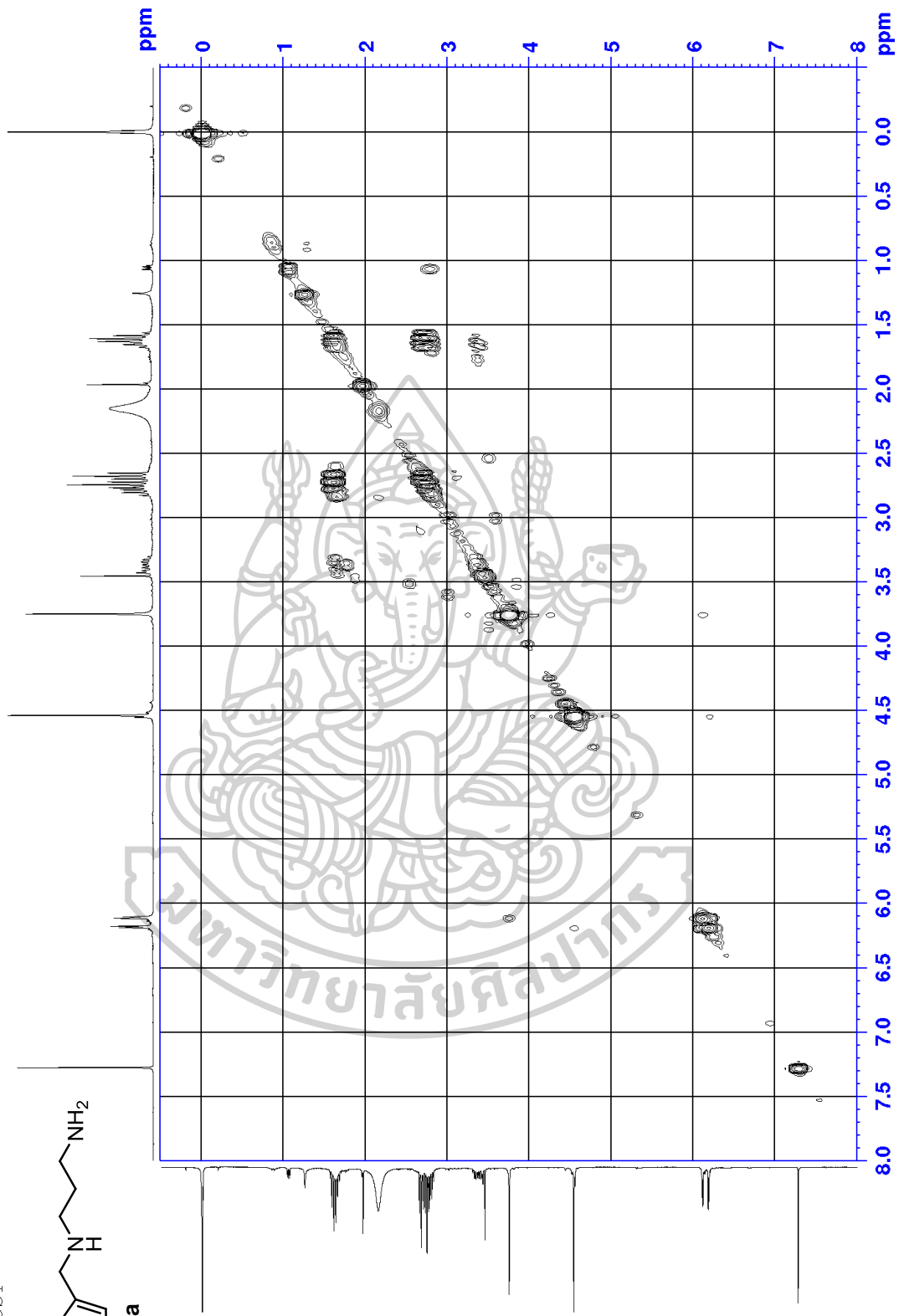


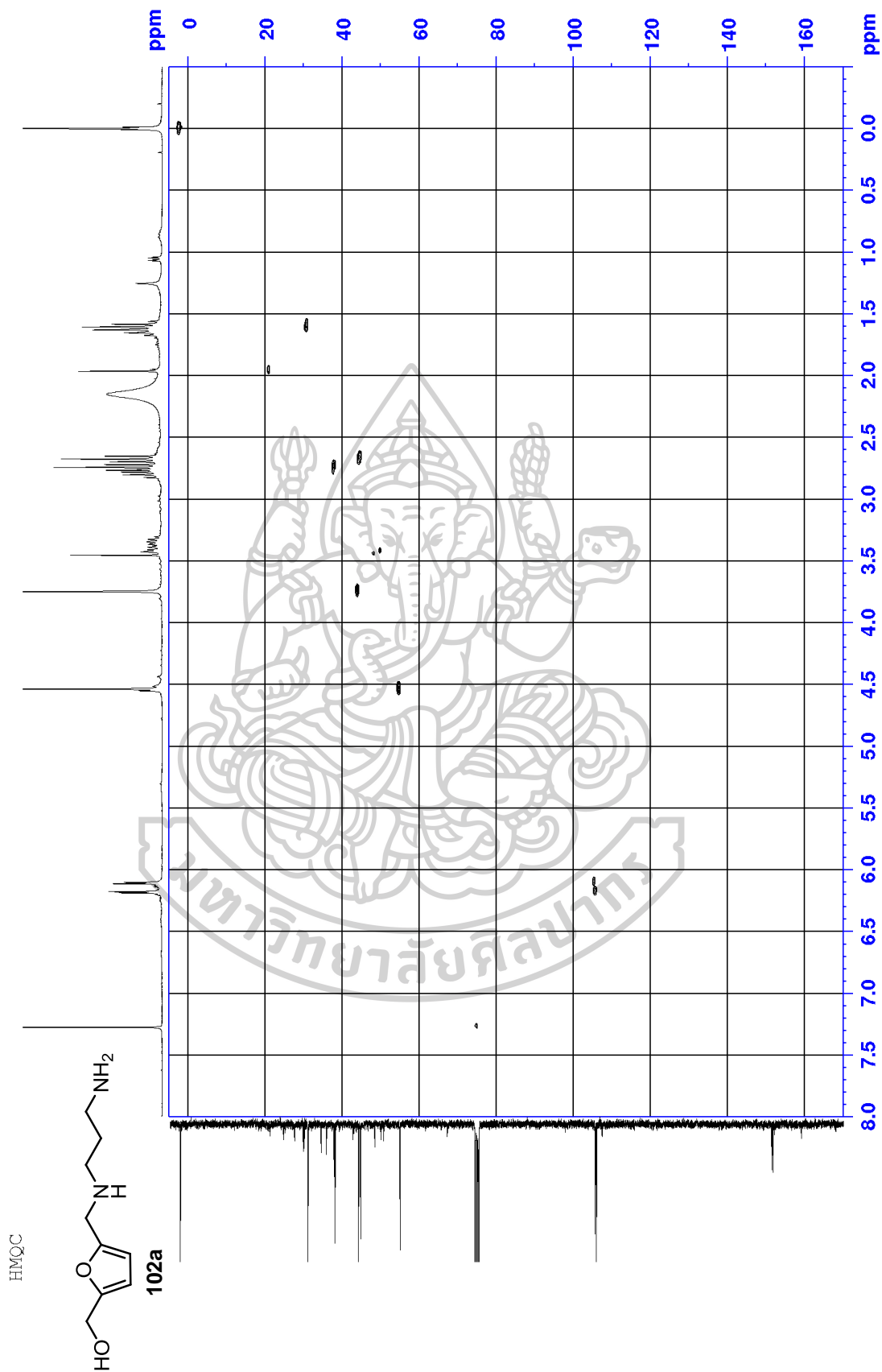


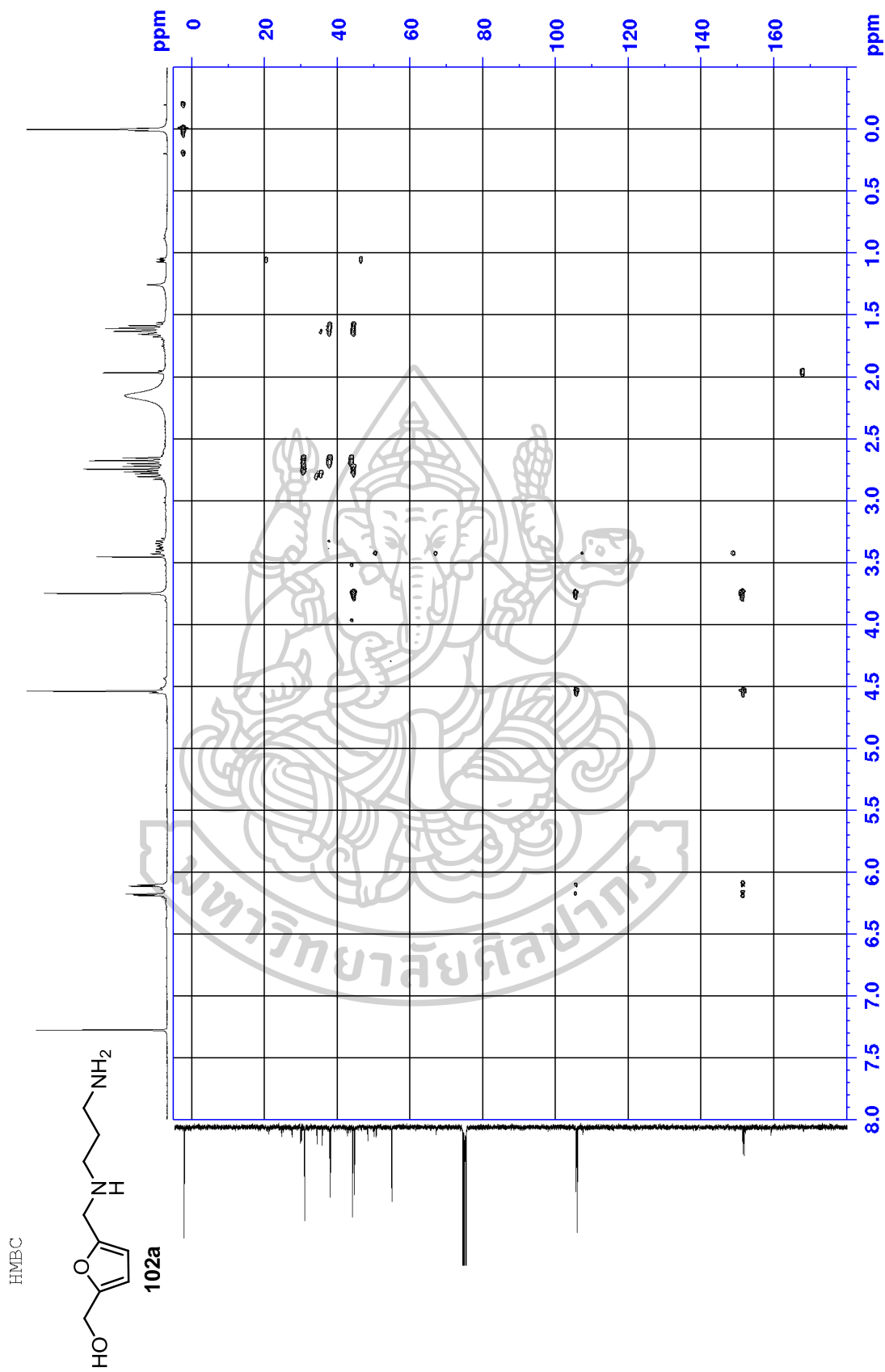
COSY

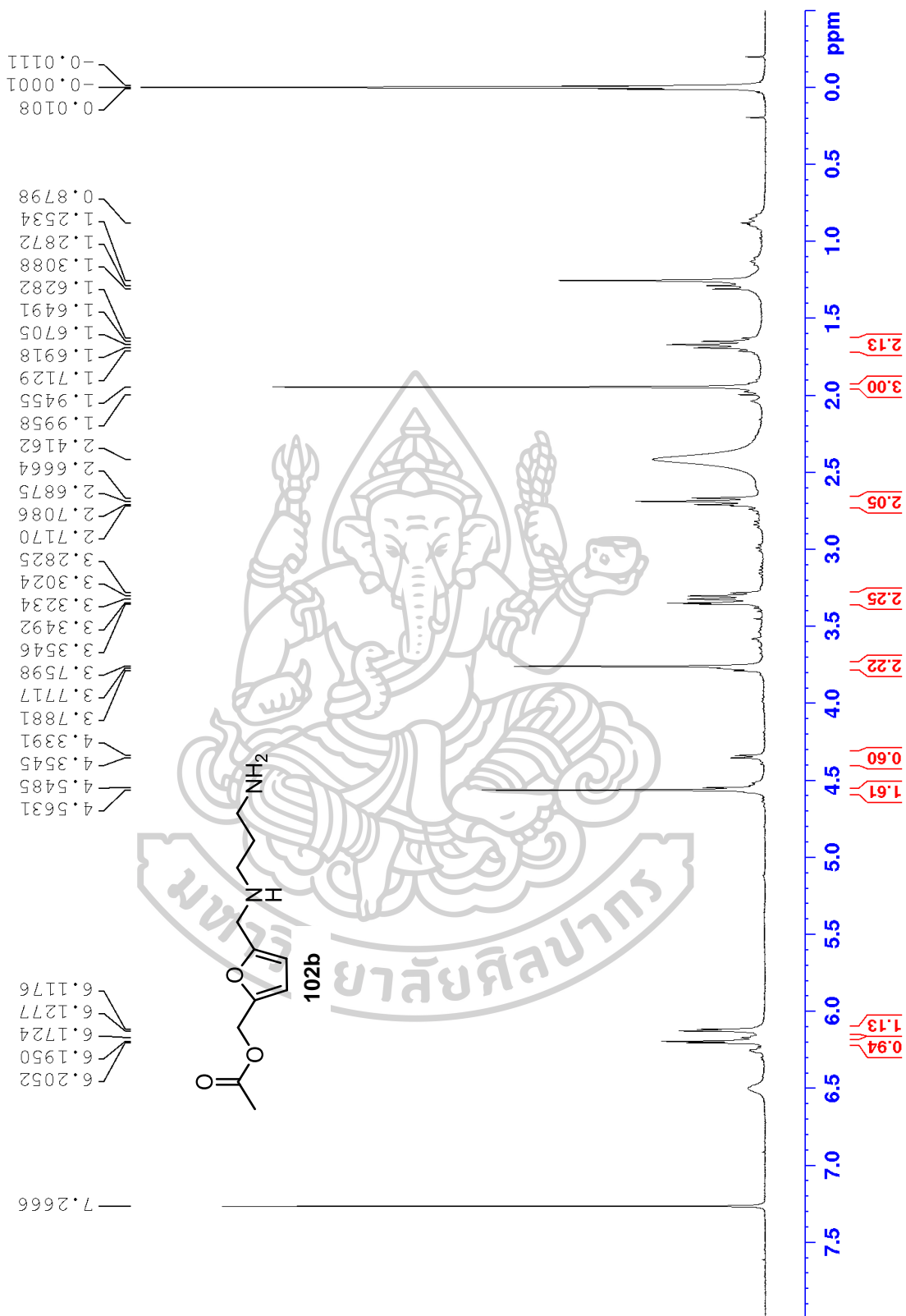


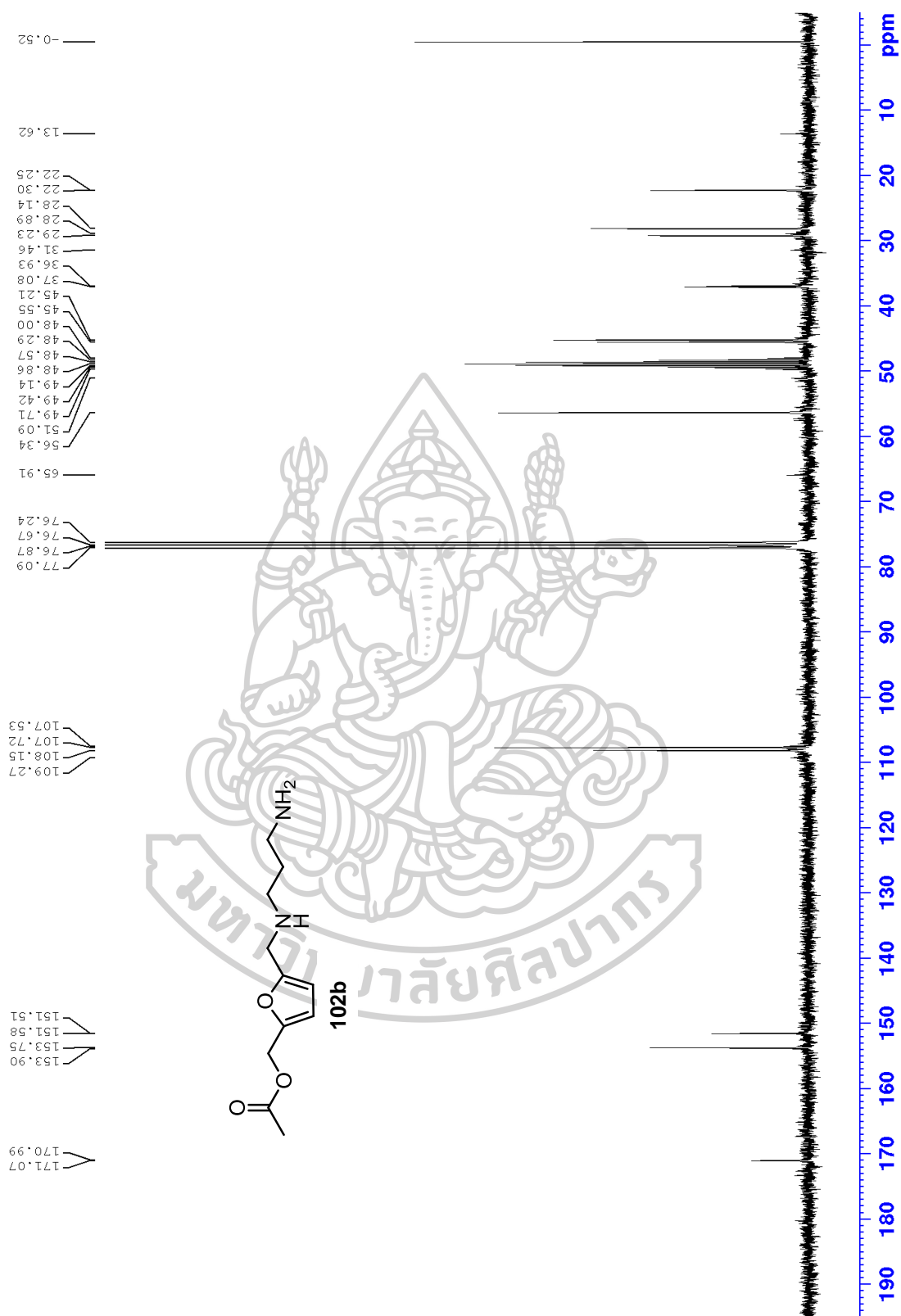
102a

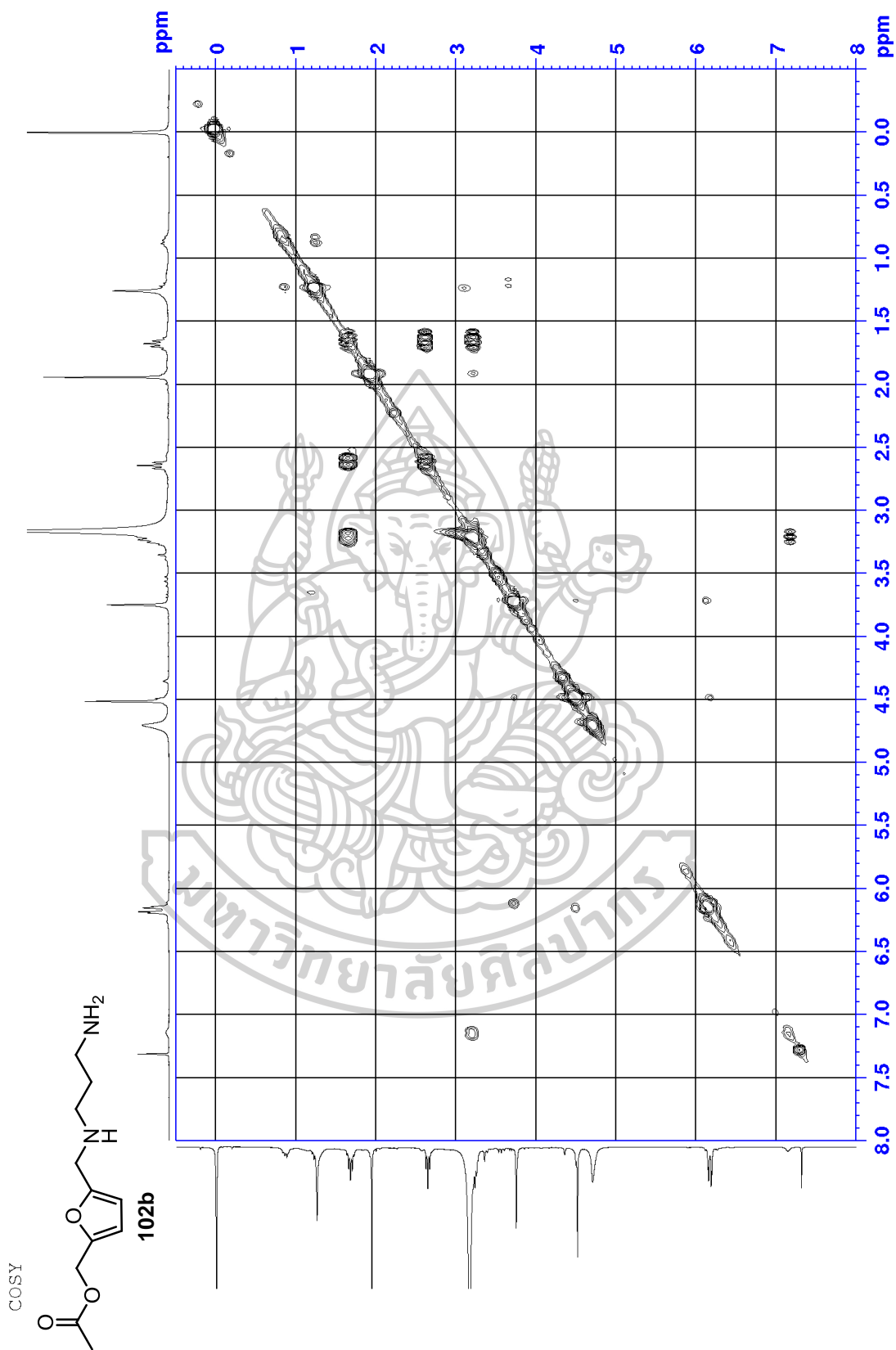


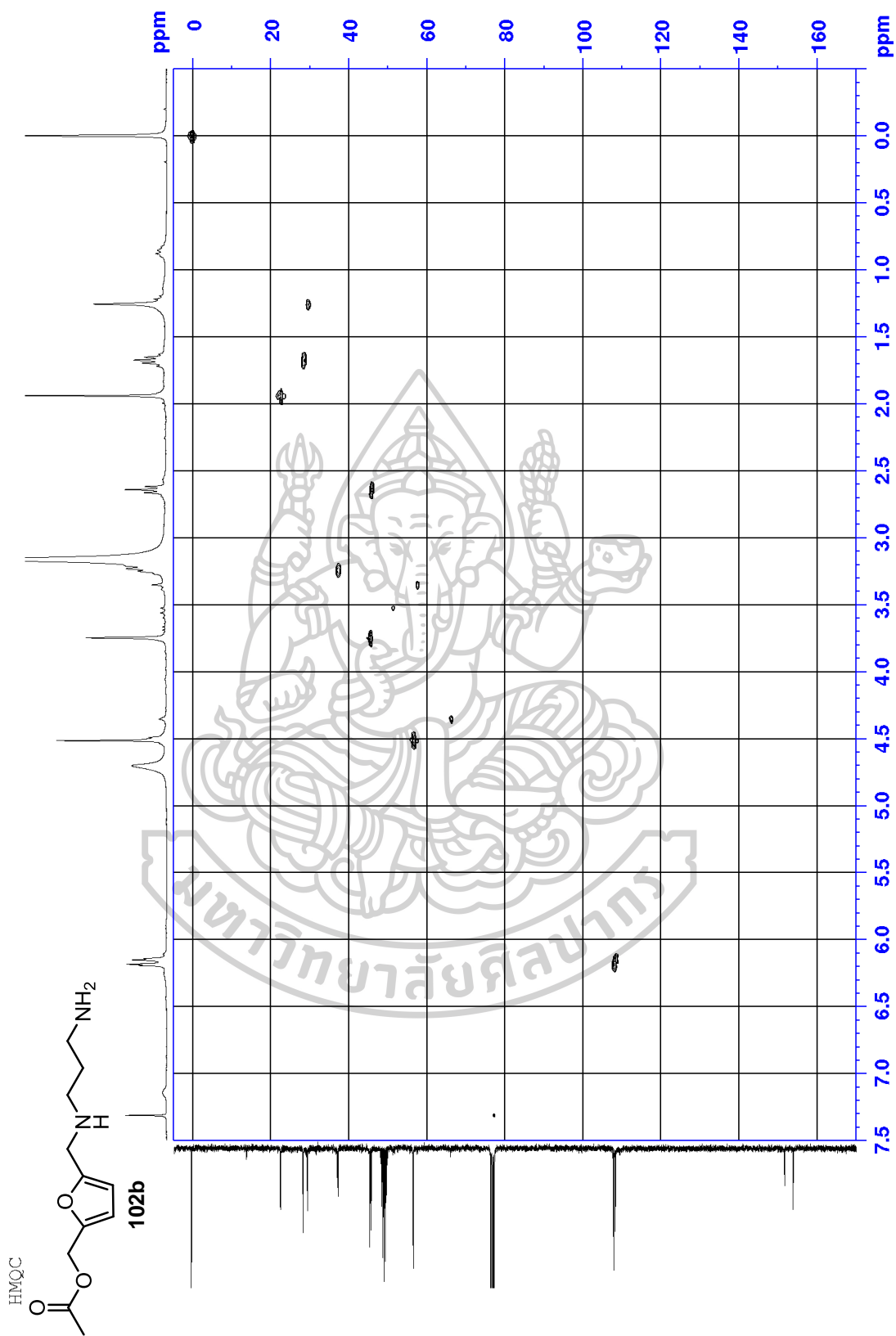


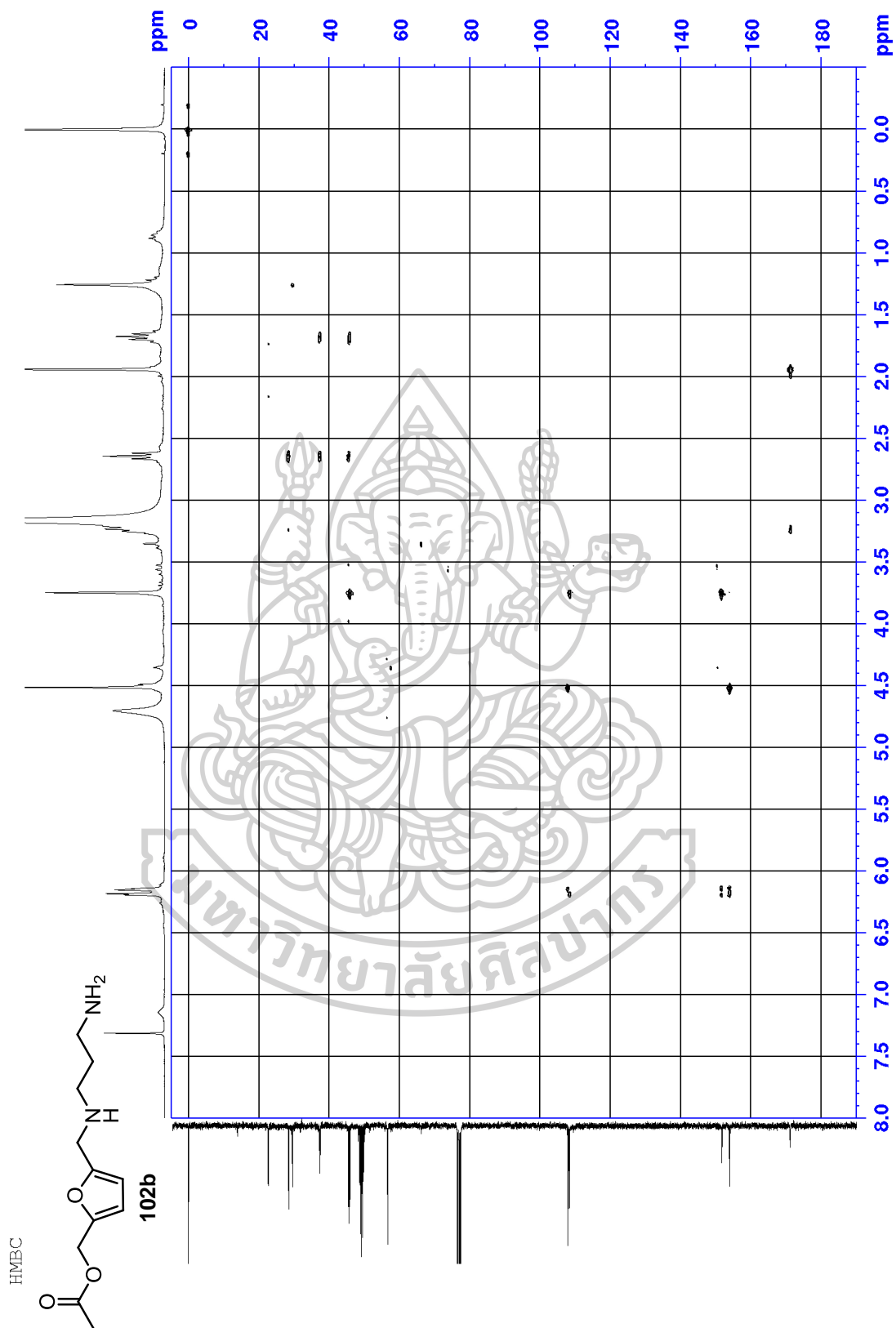


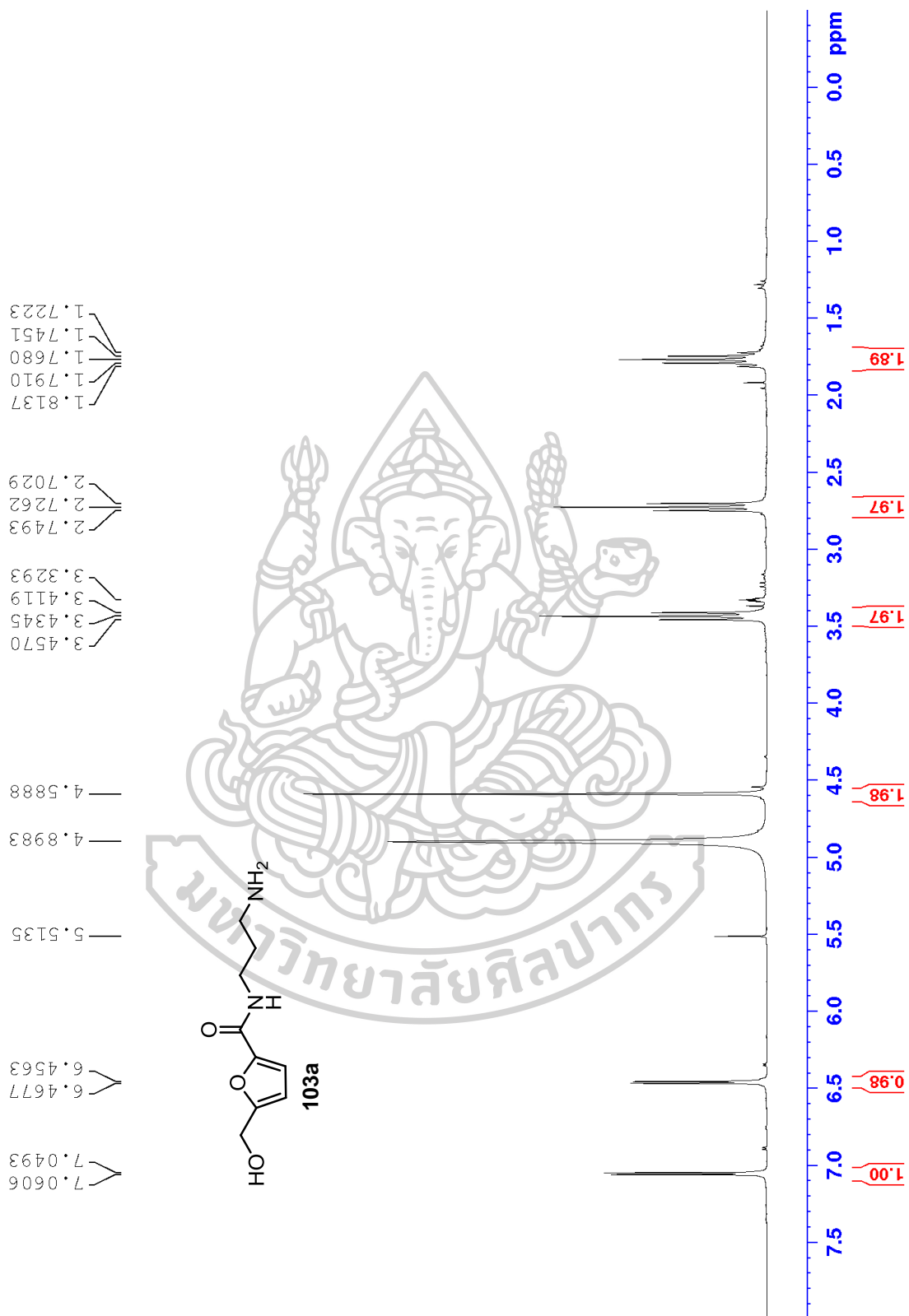


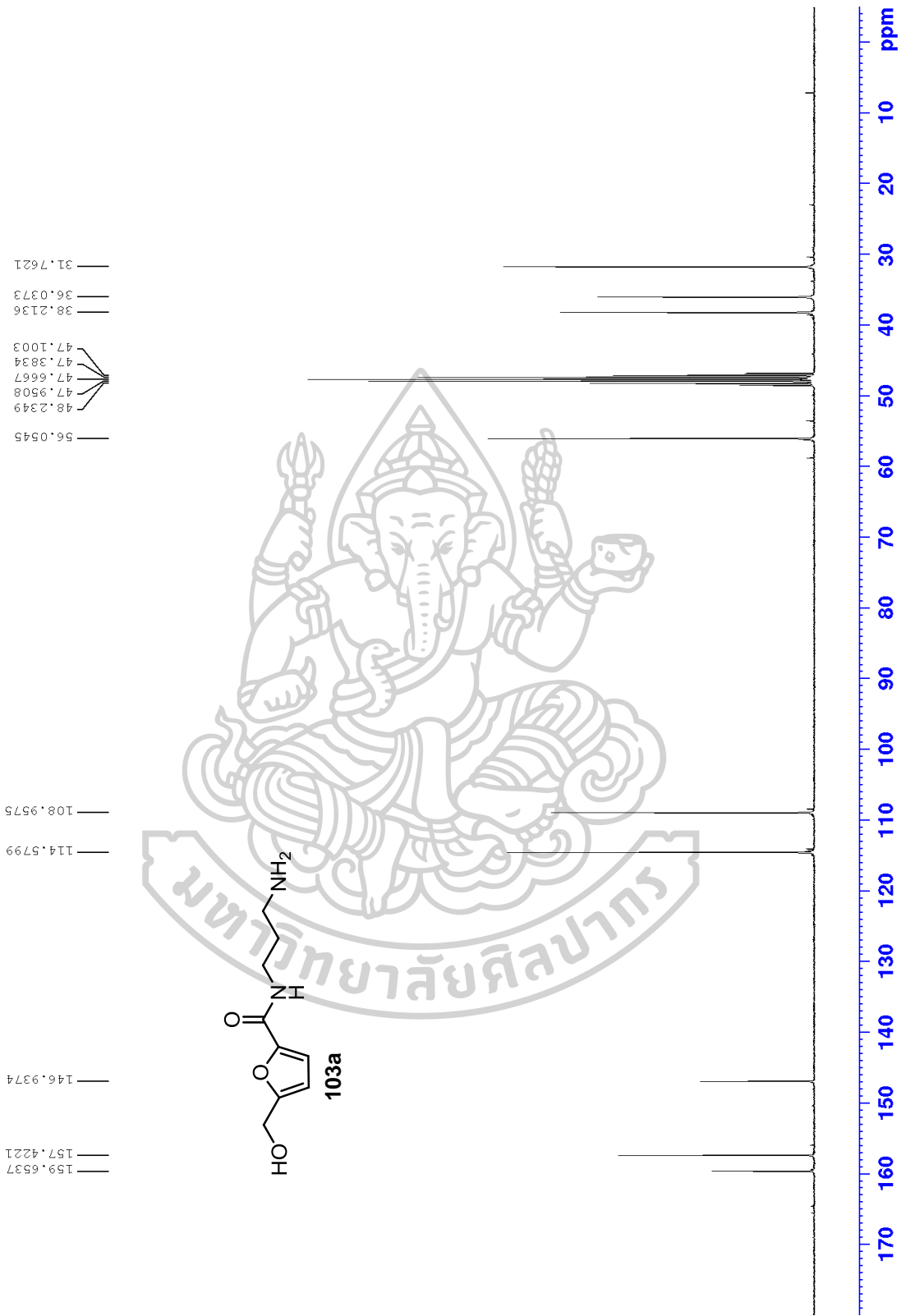




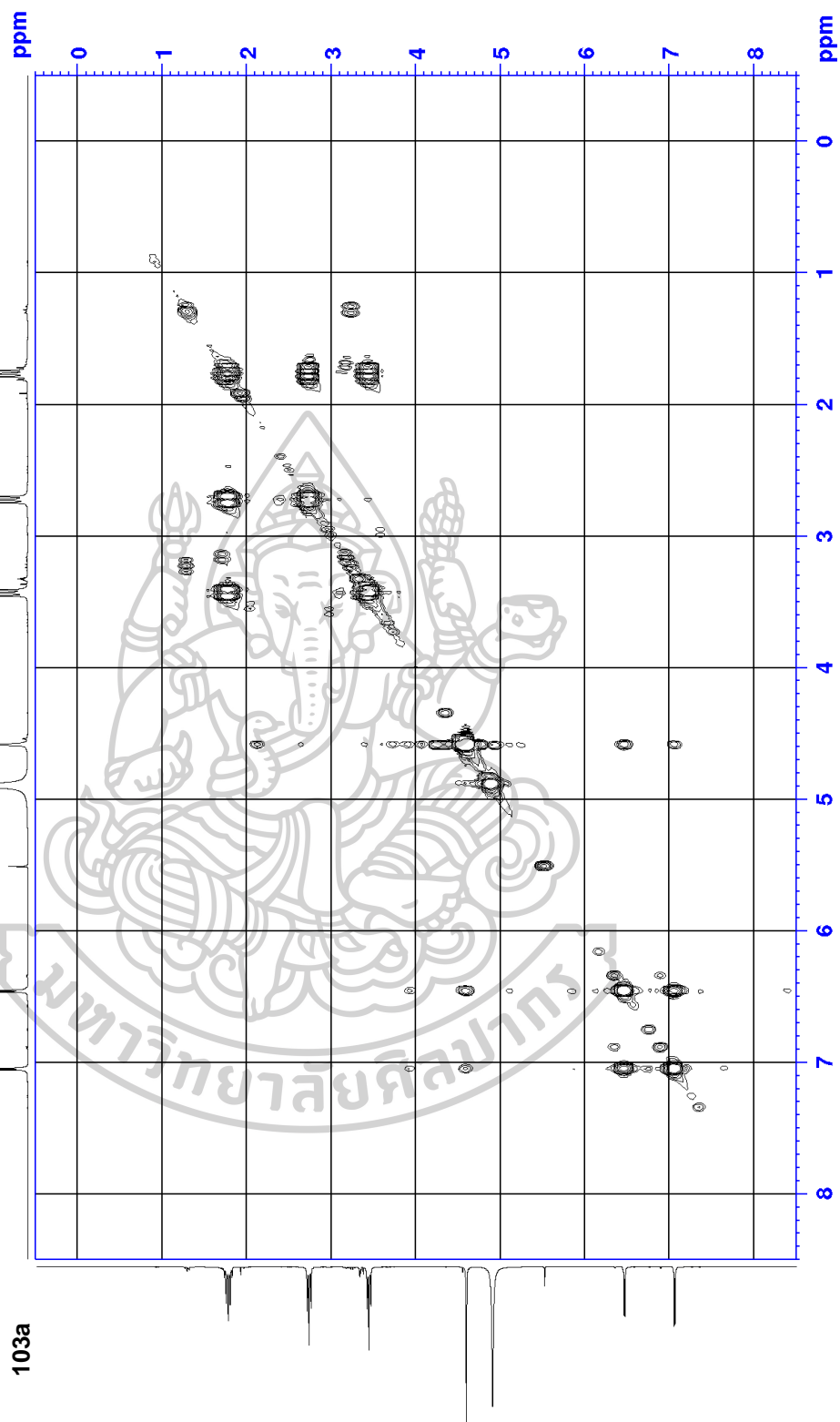
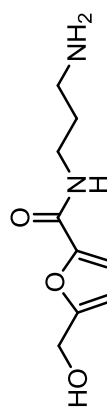


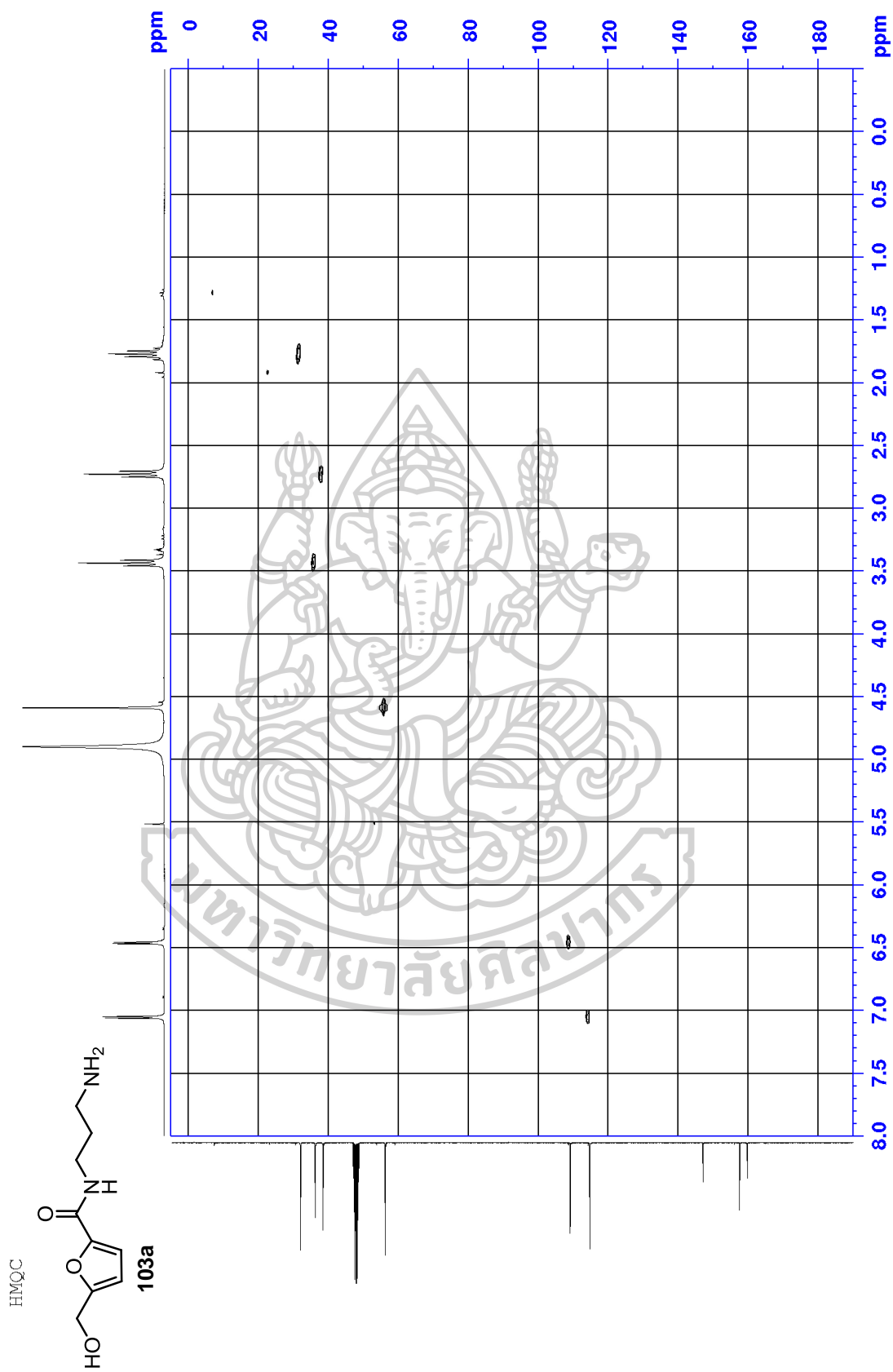


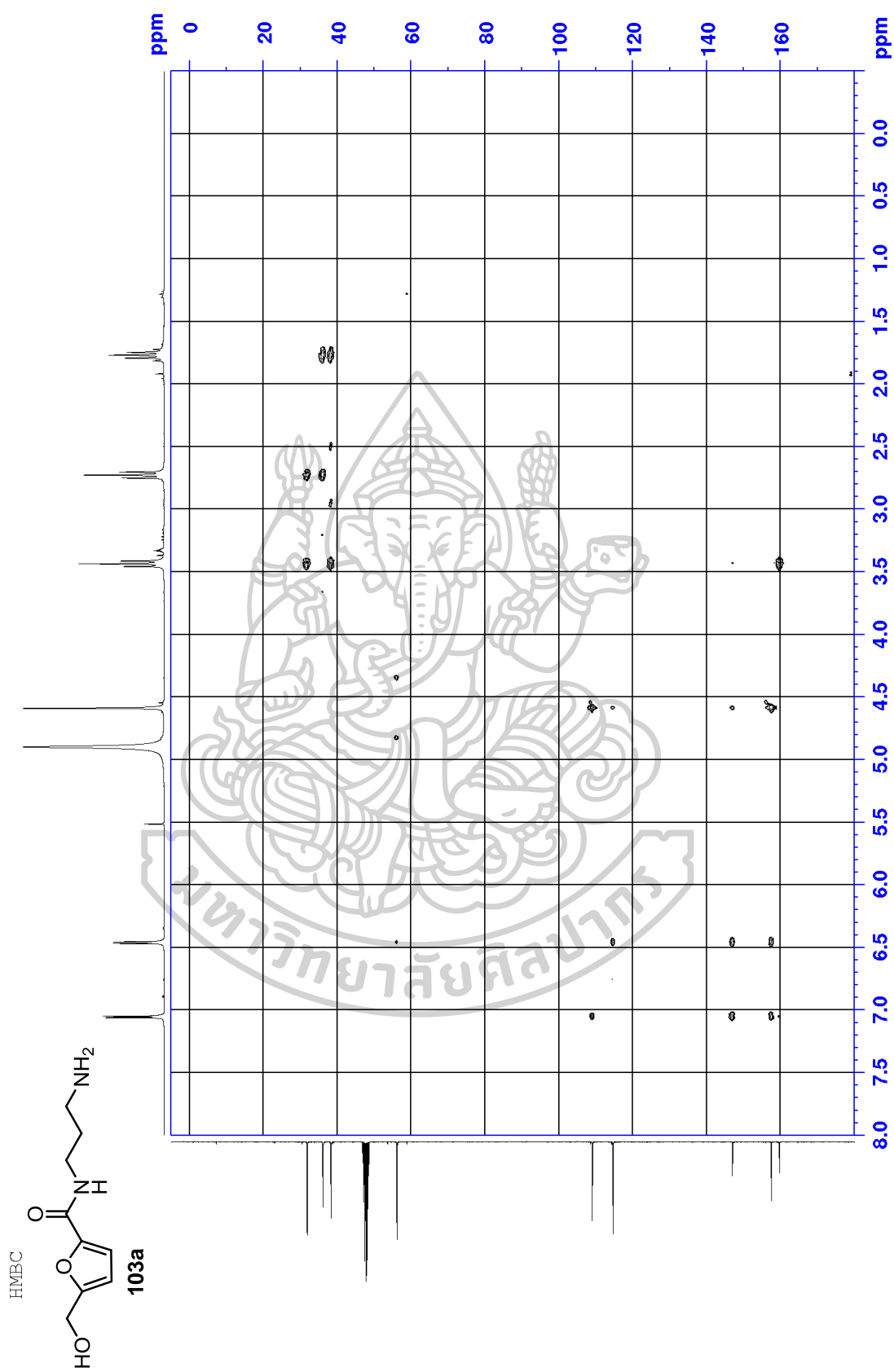


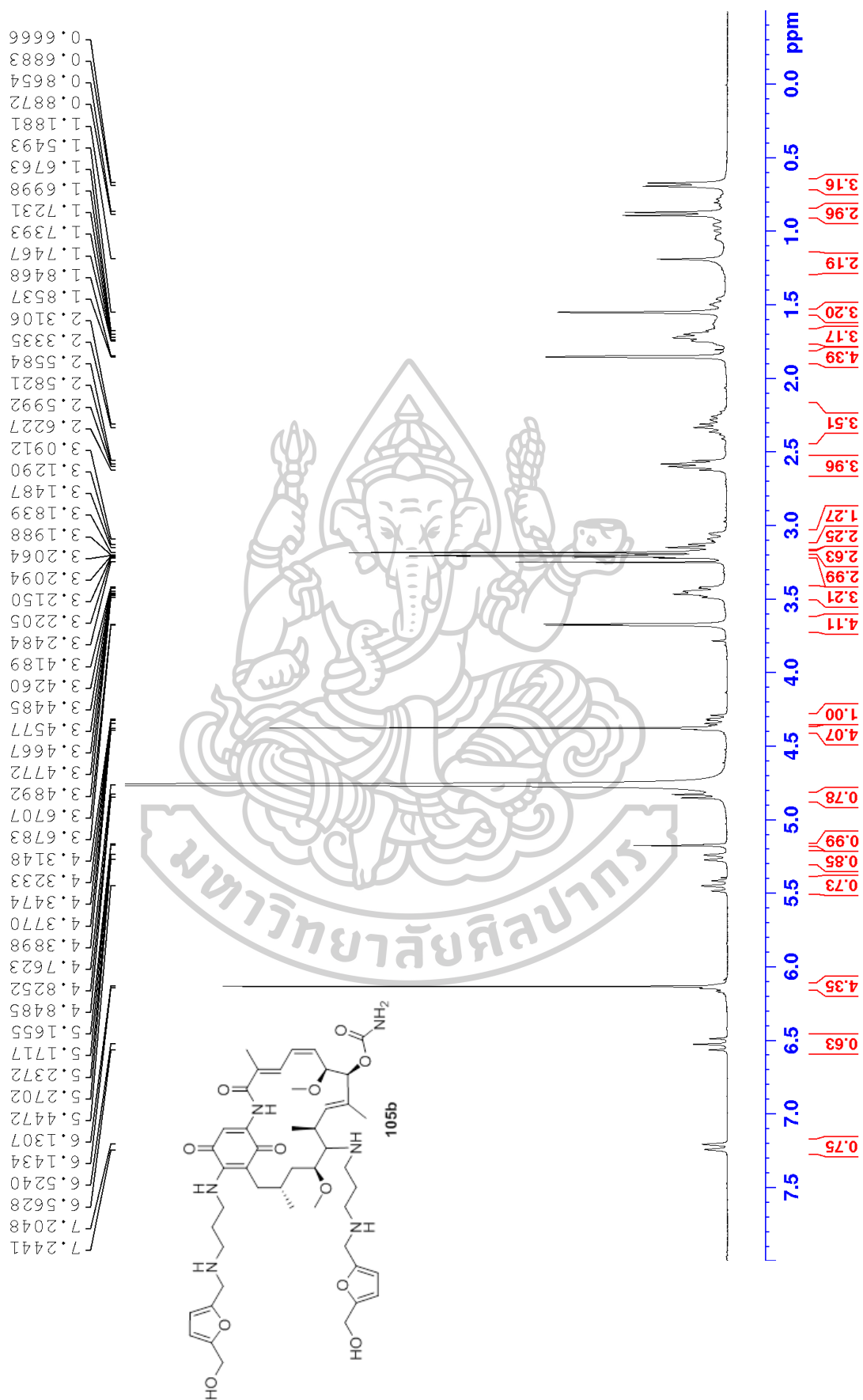


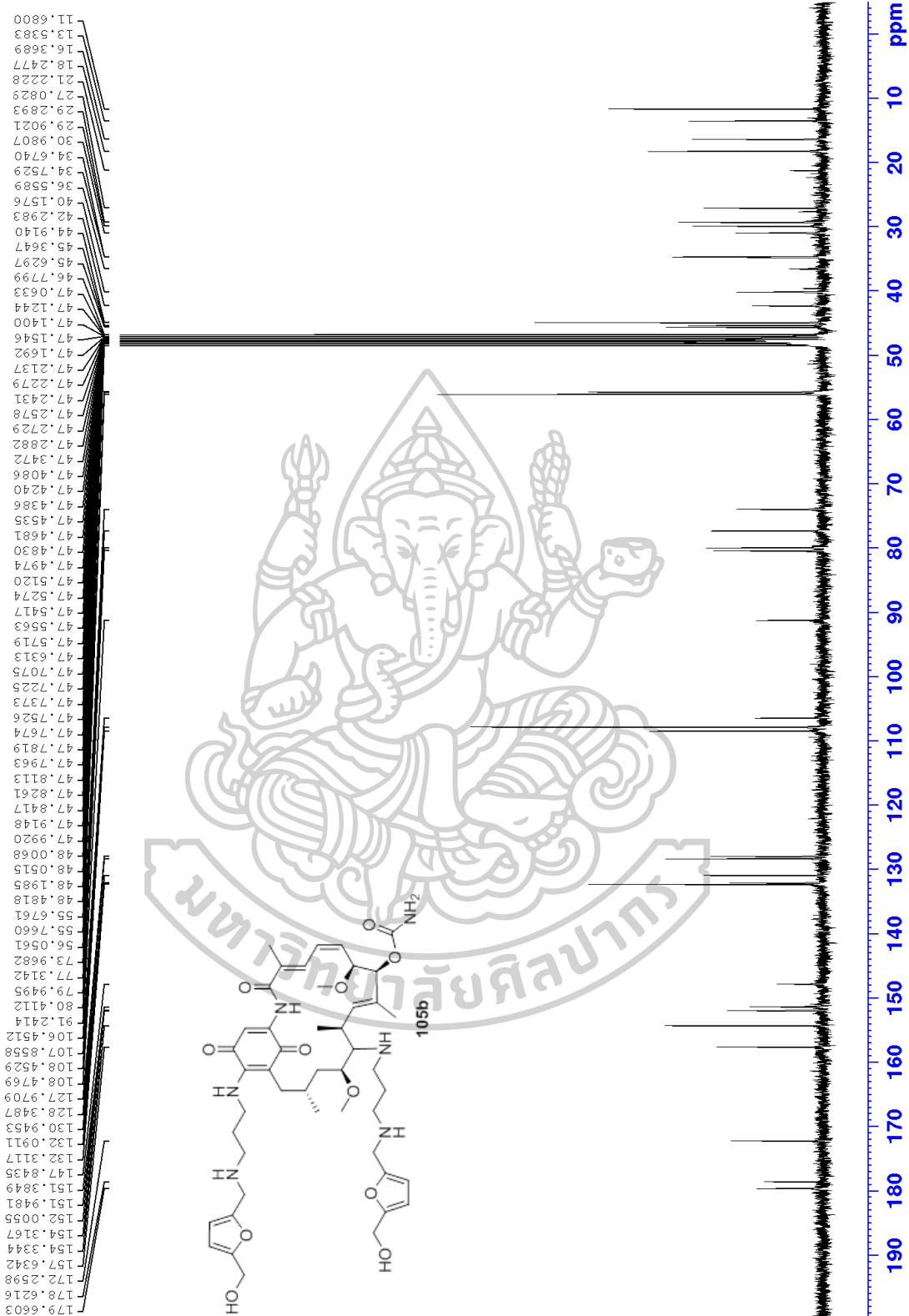
COSY

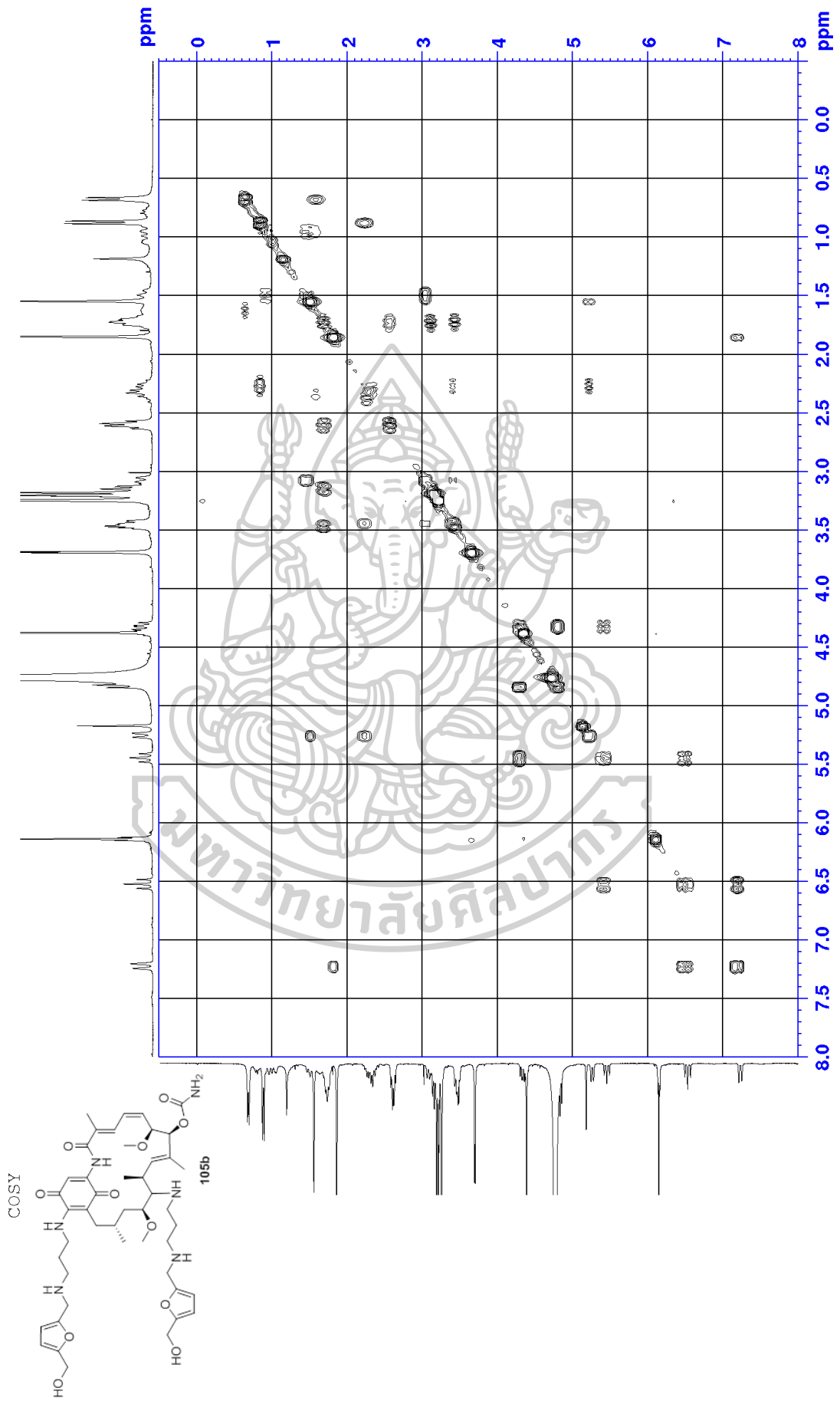


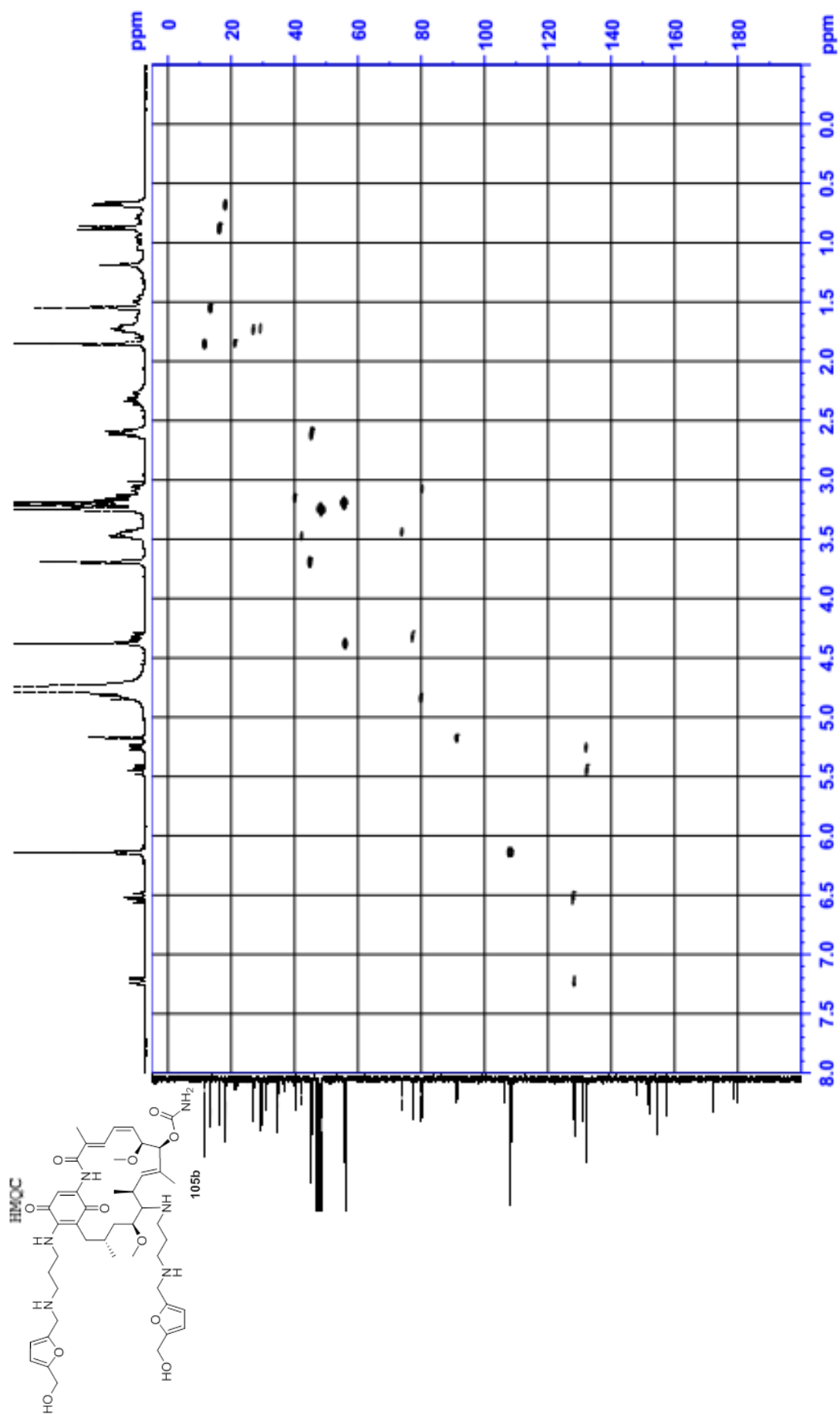


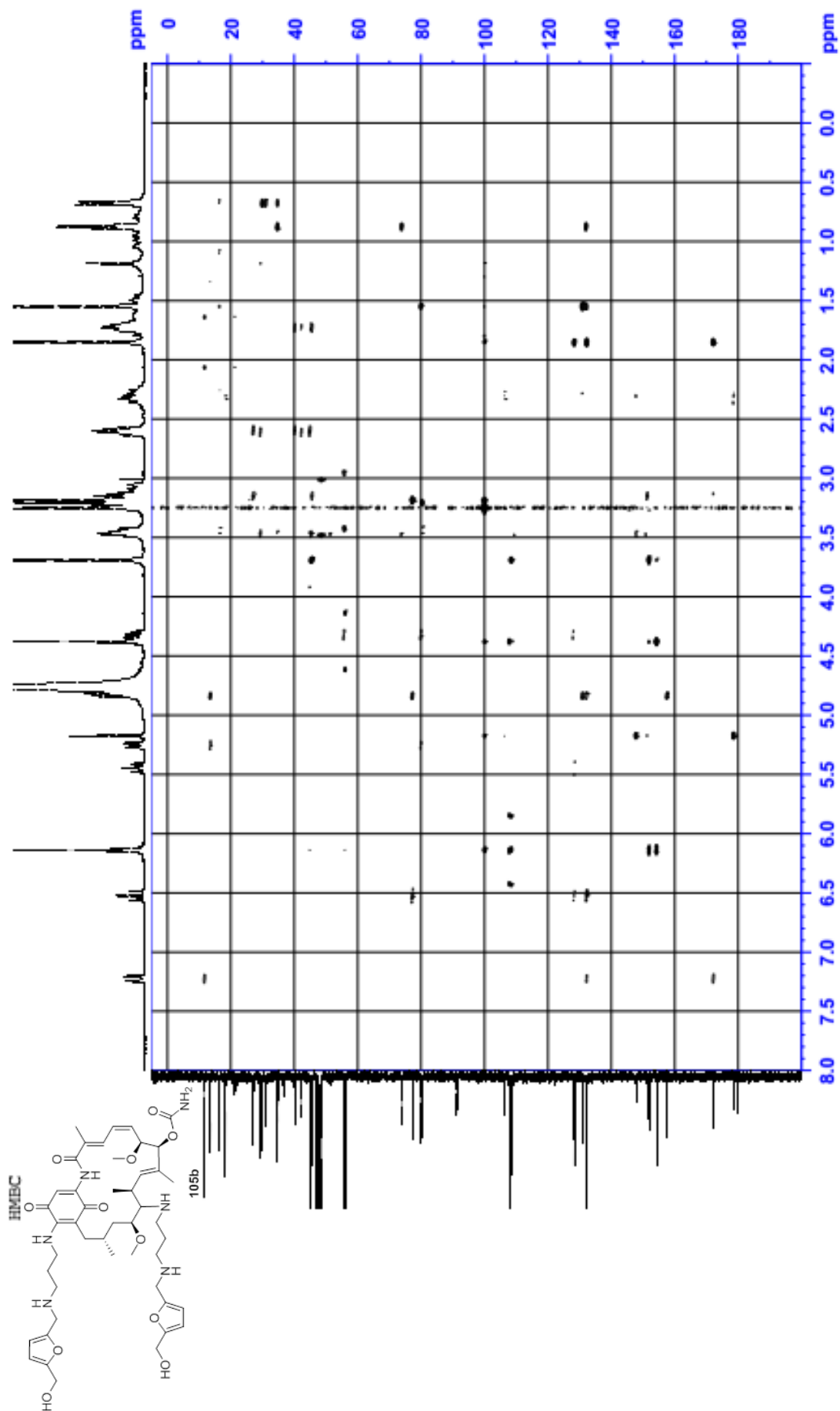


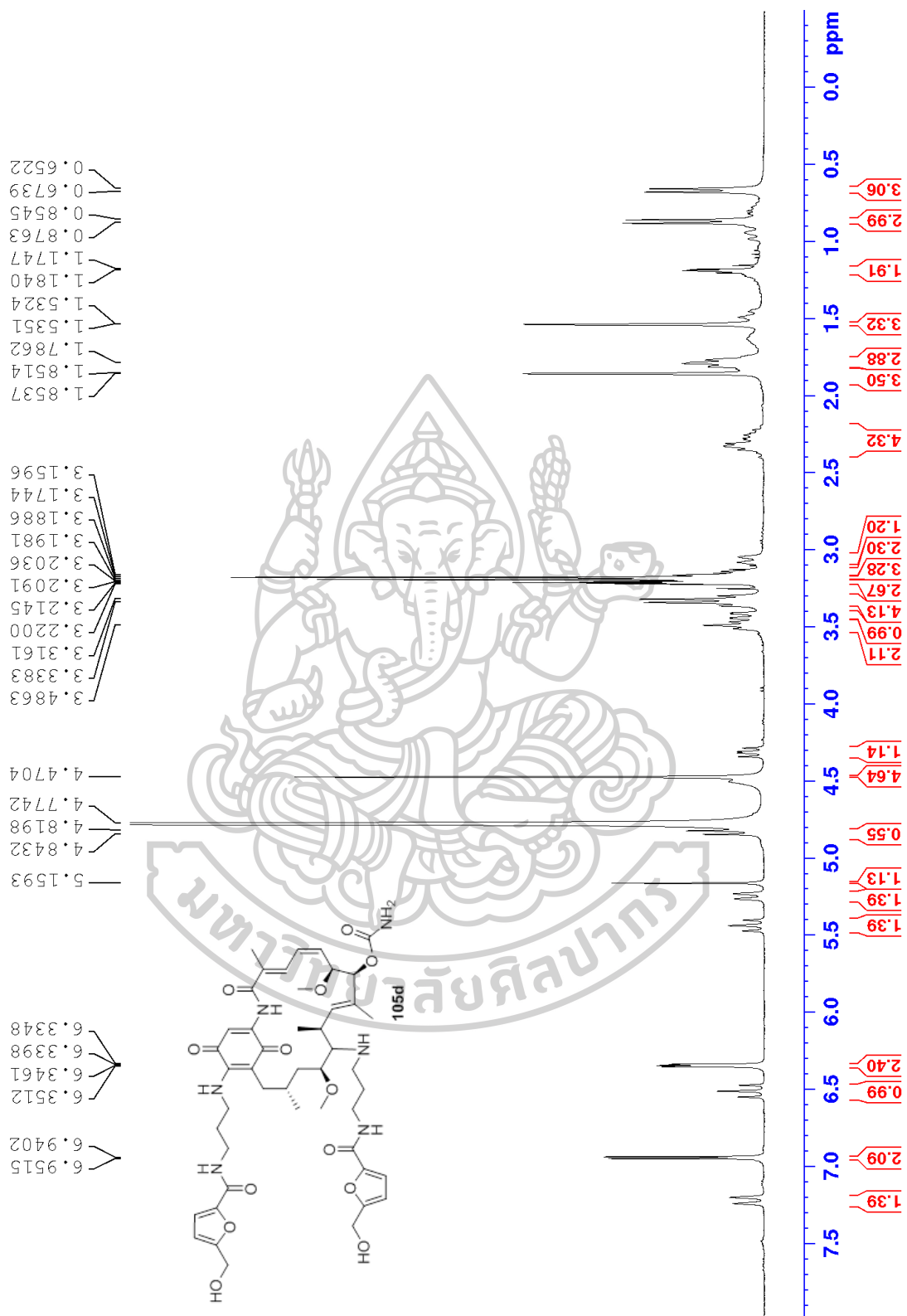


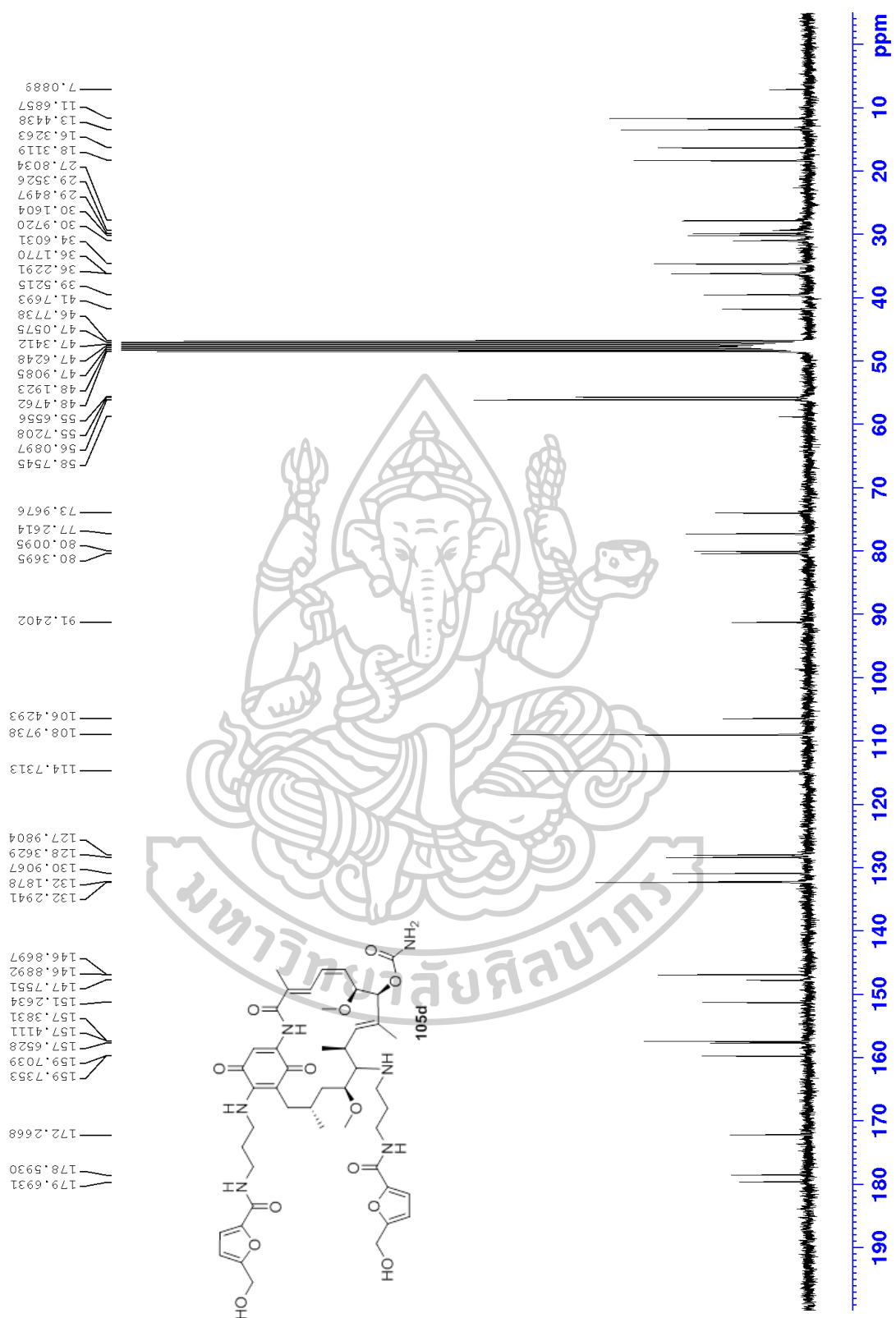


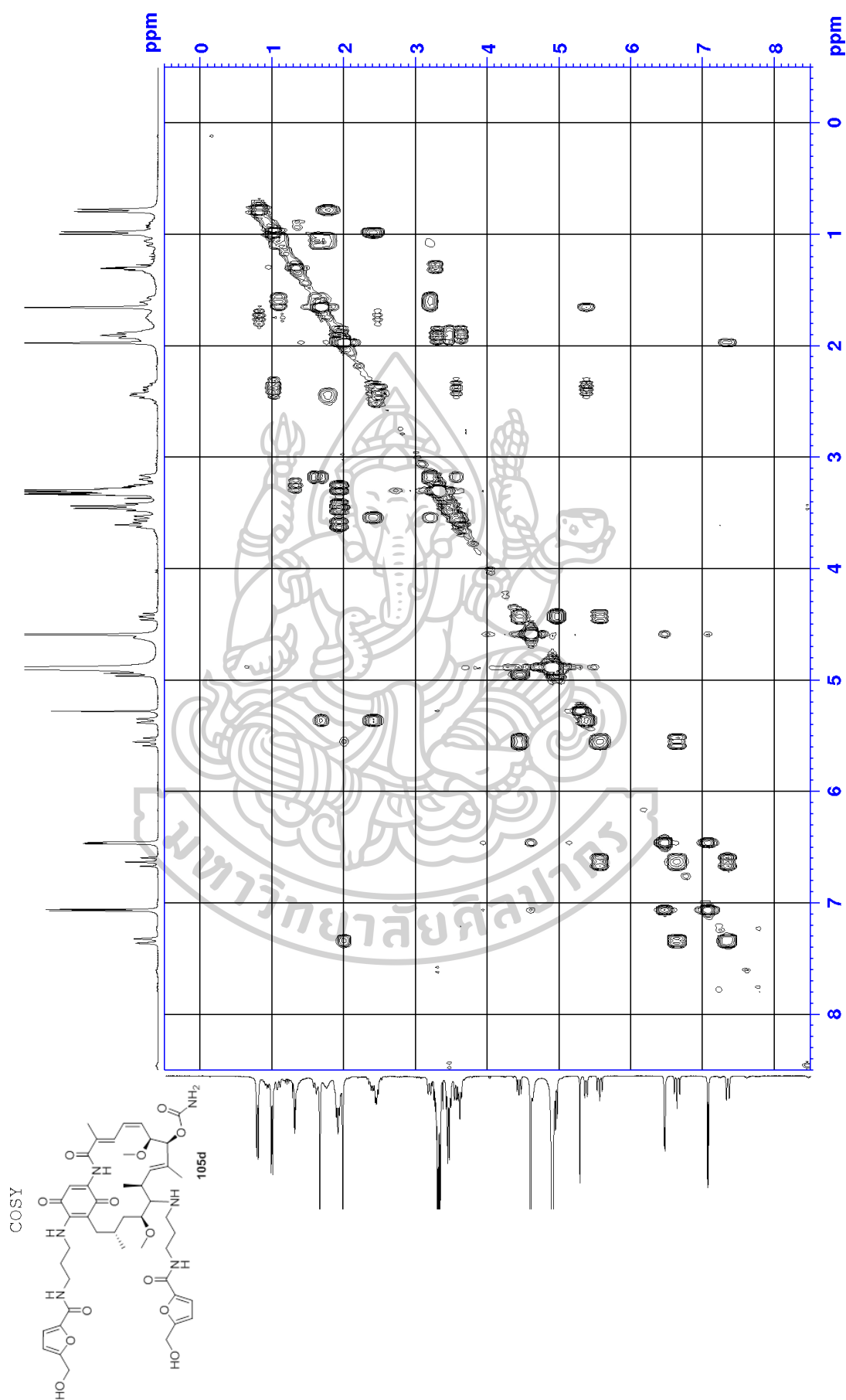


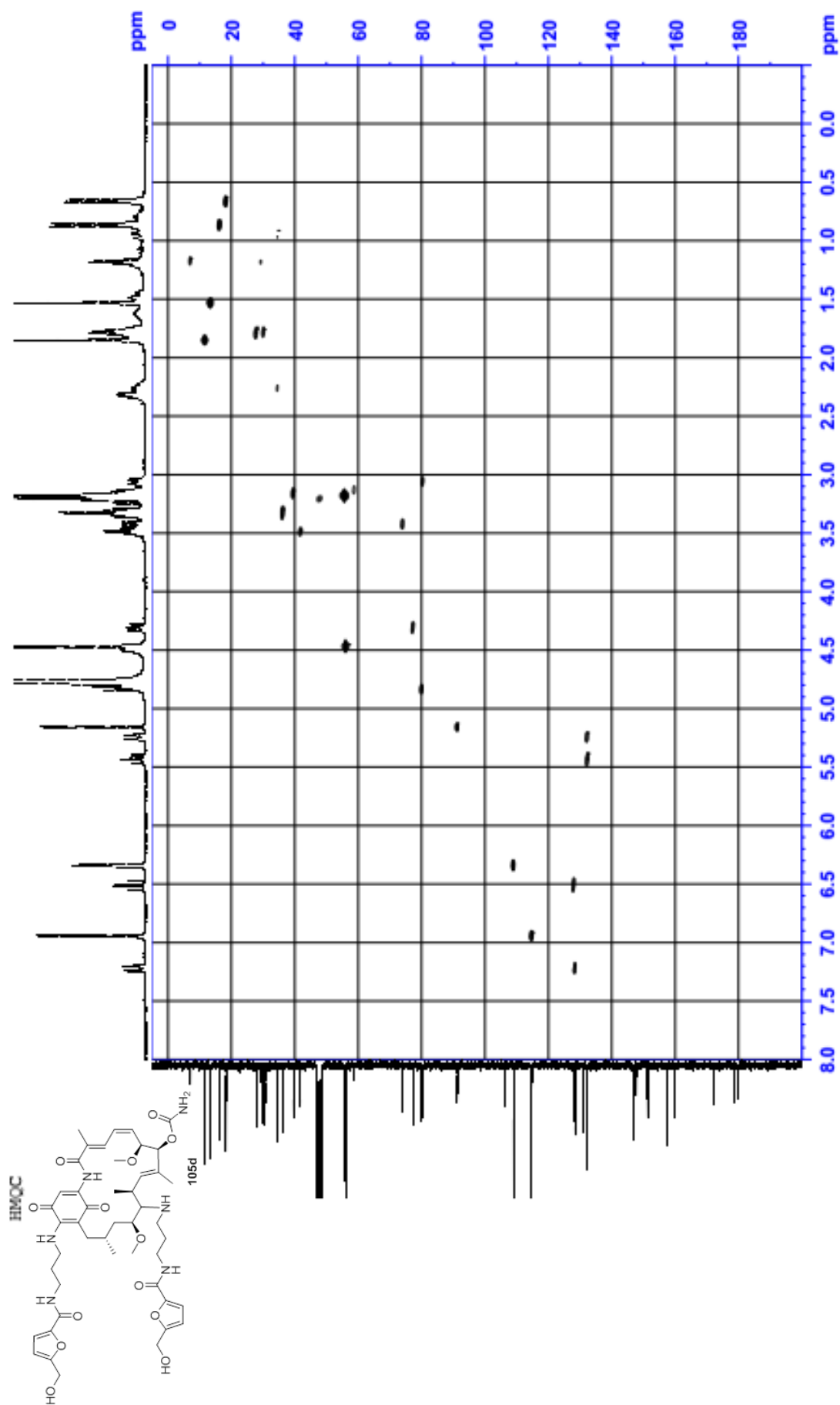


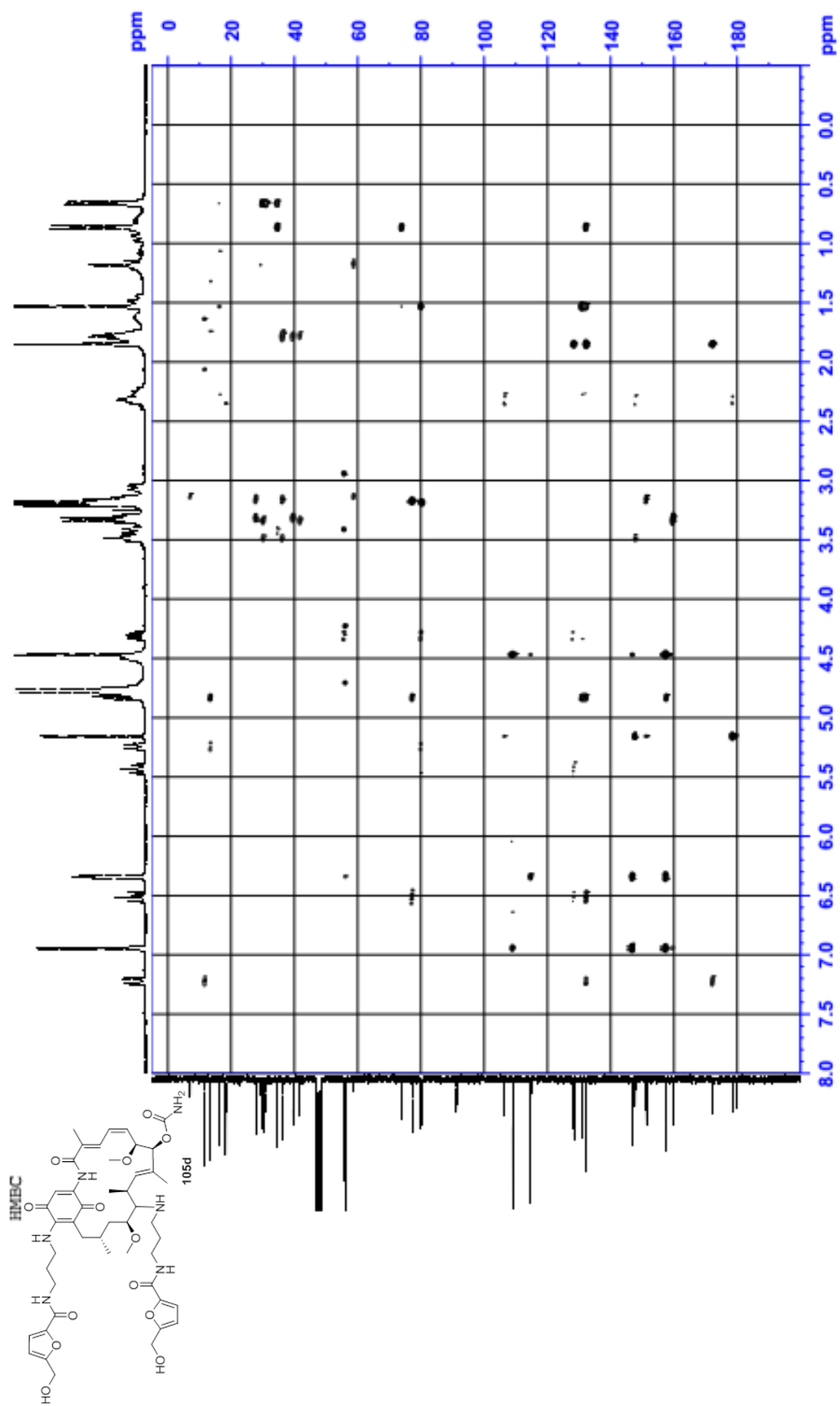


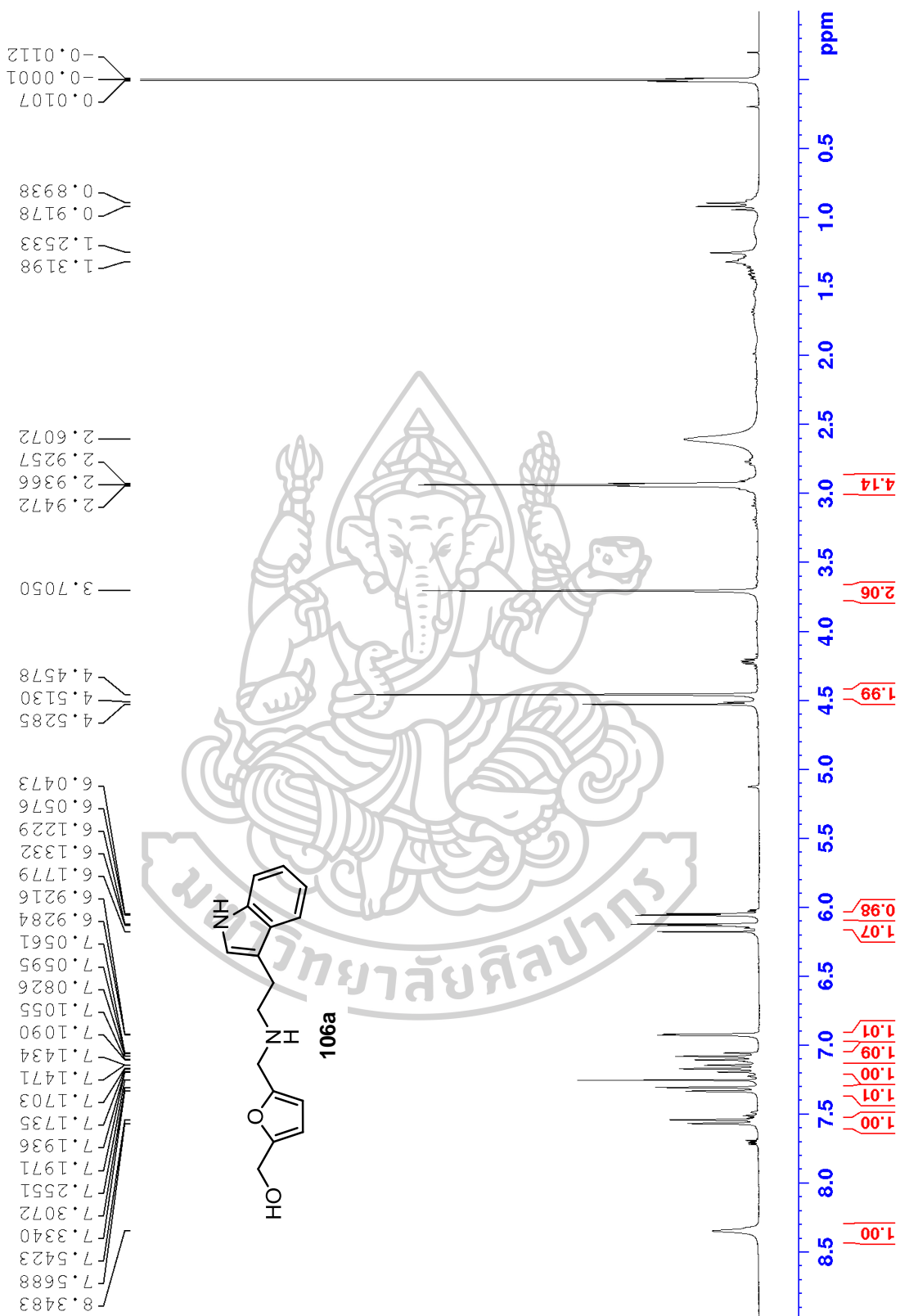


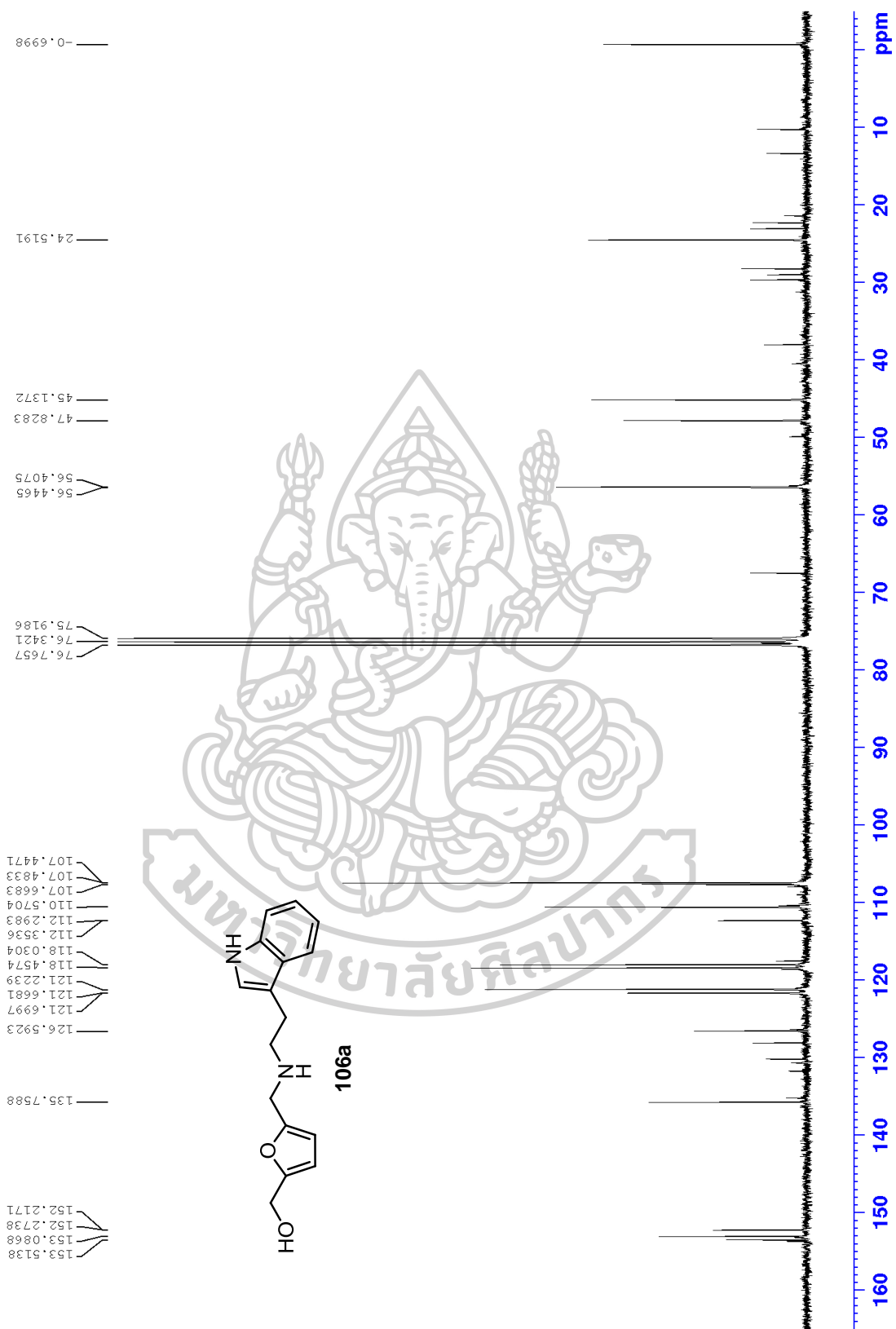


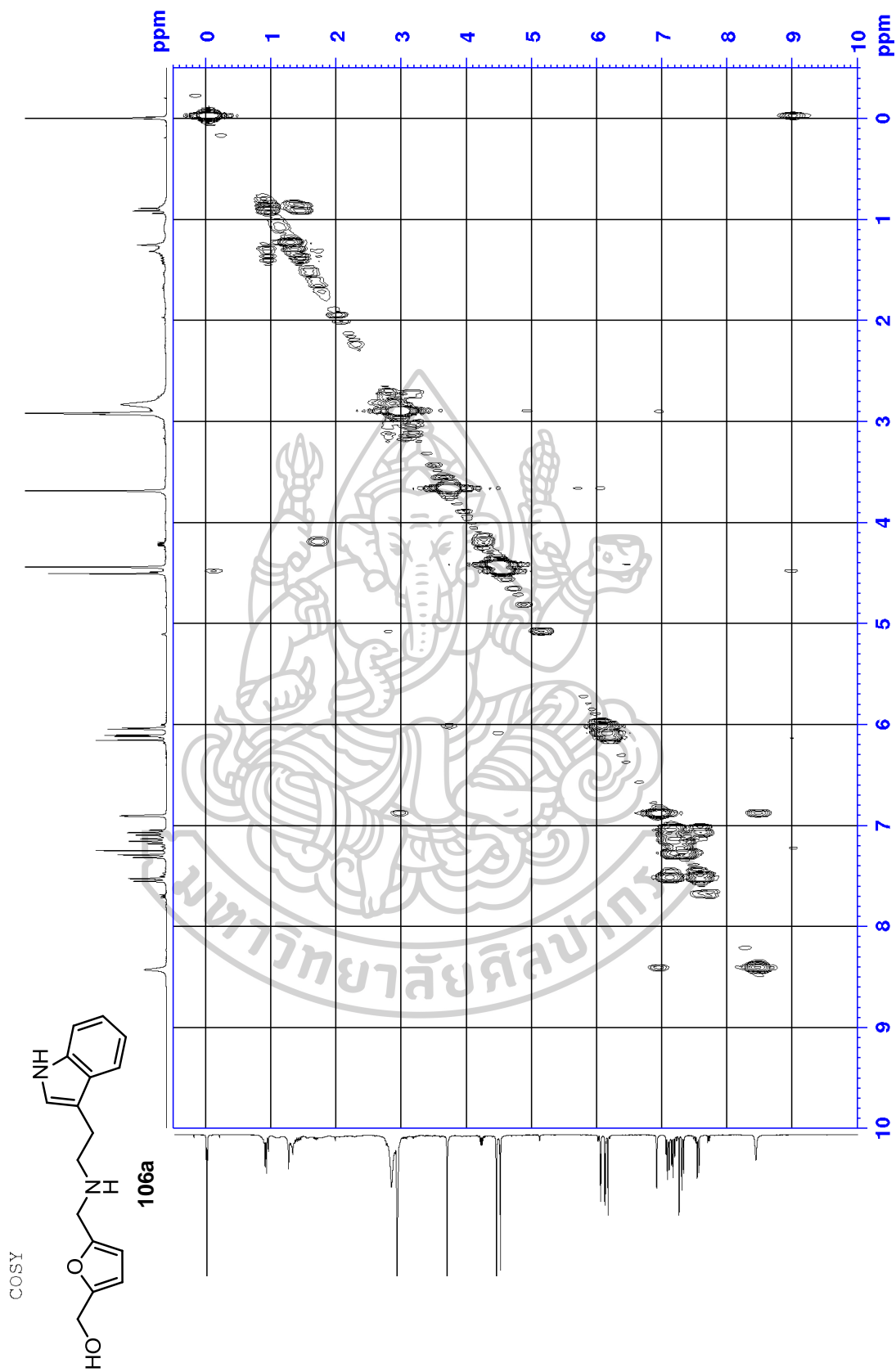


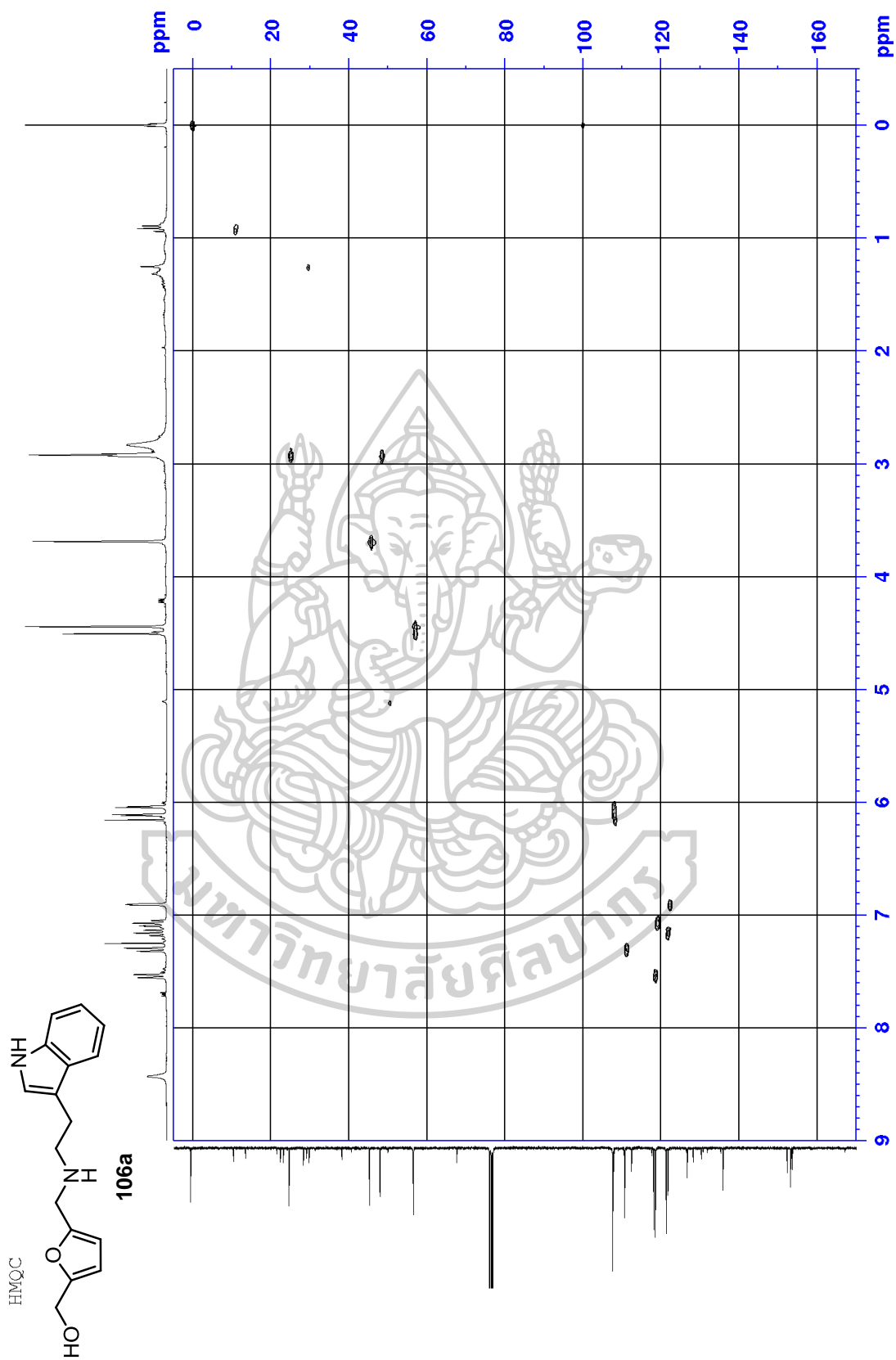


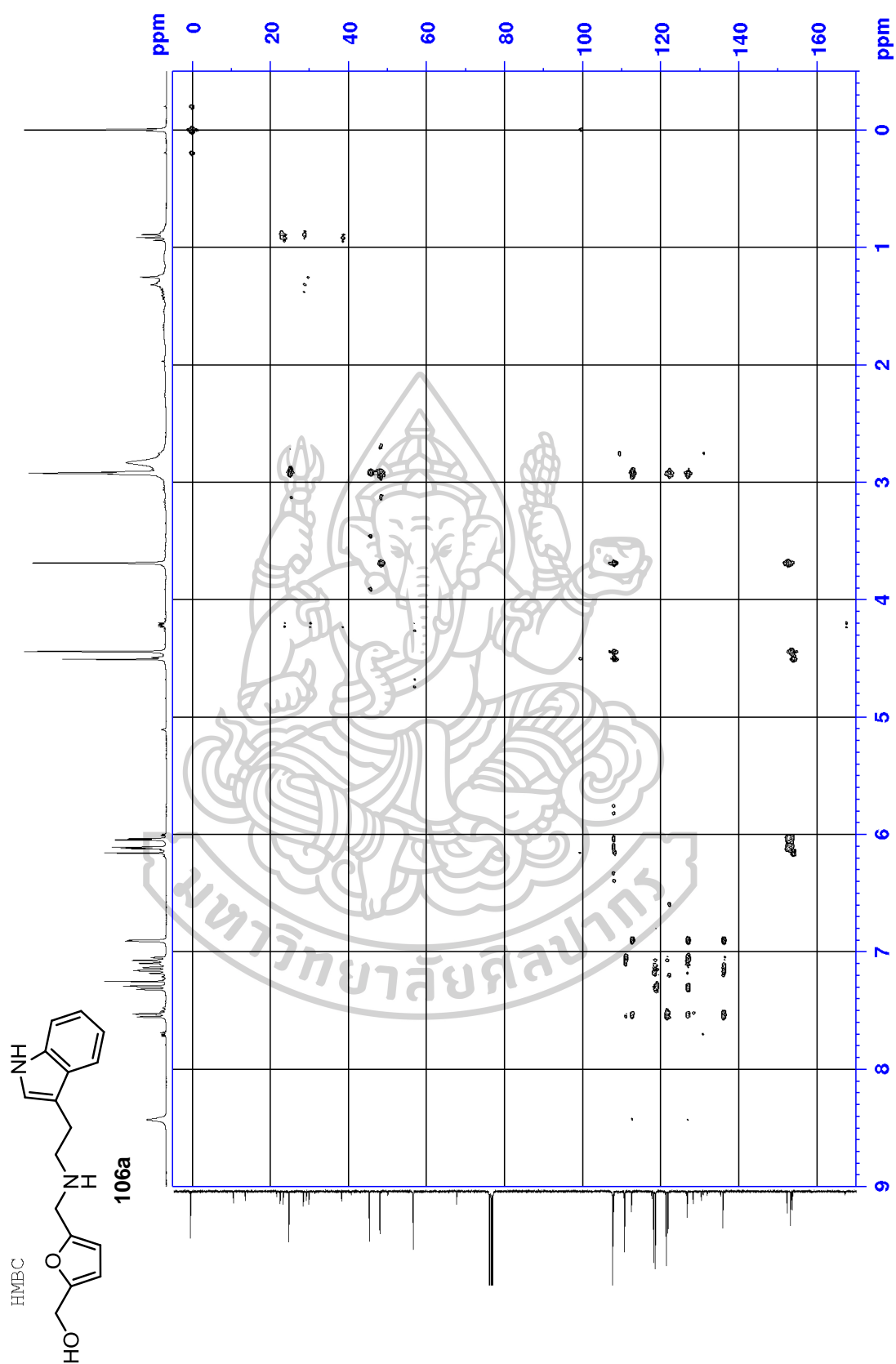


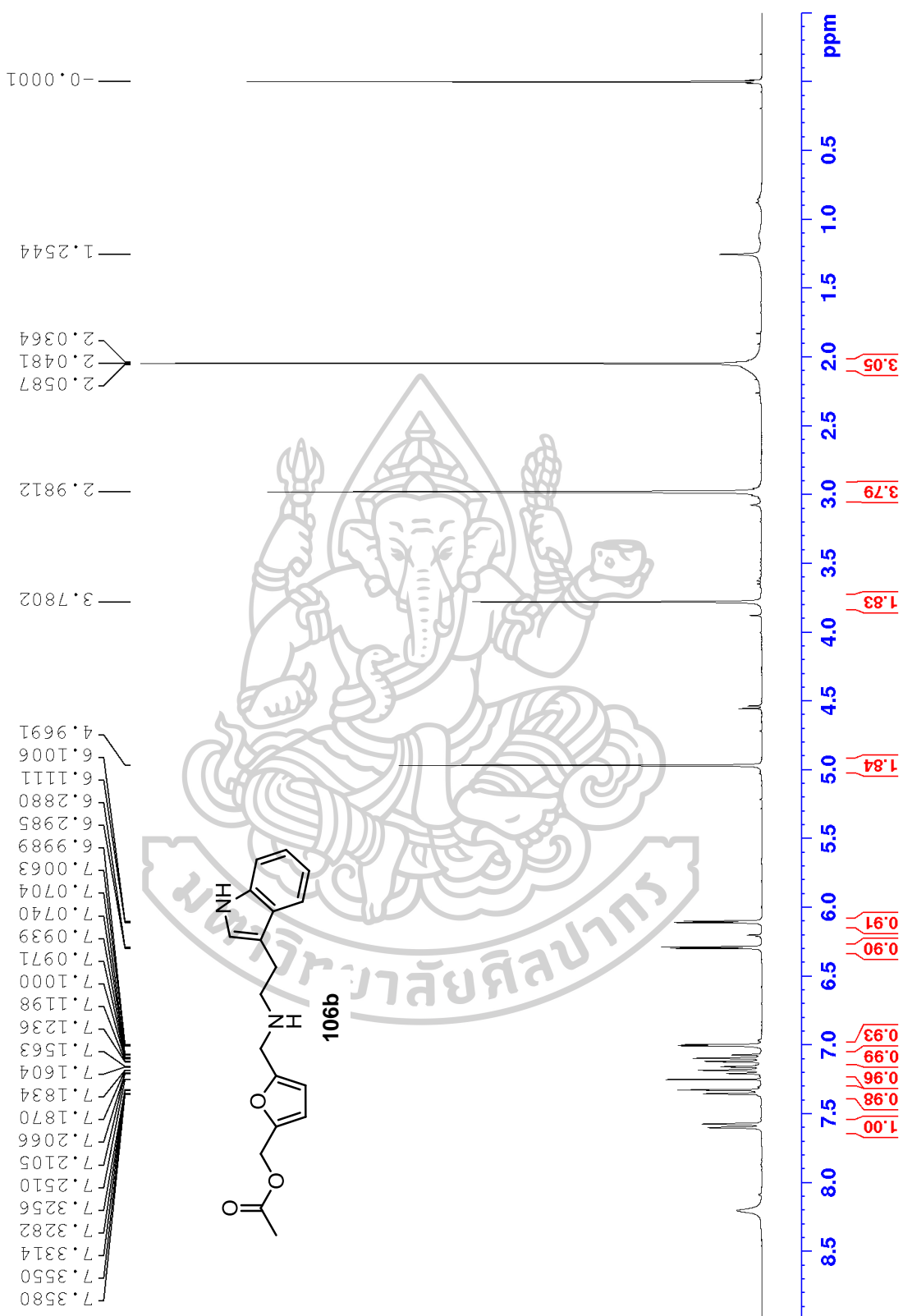


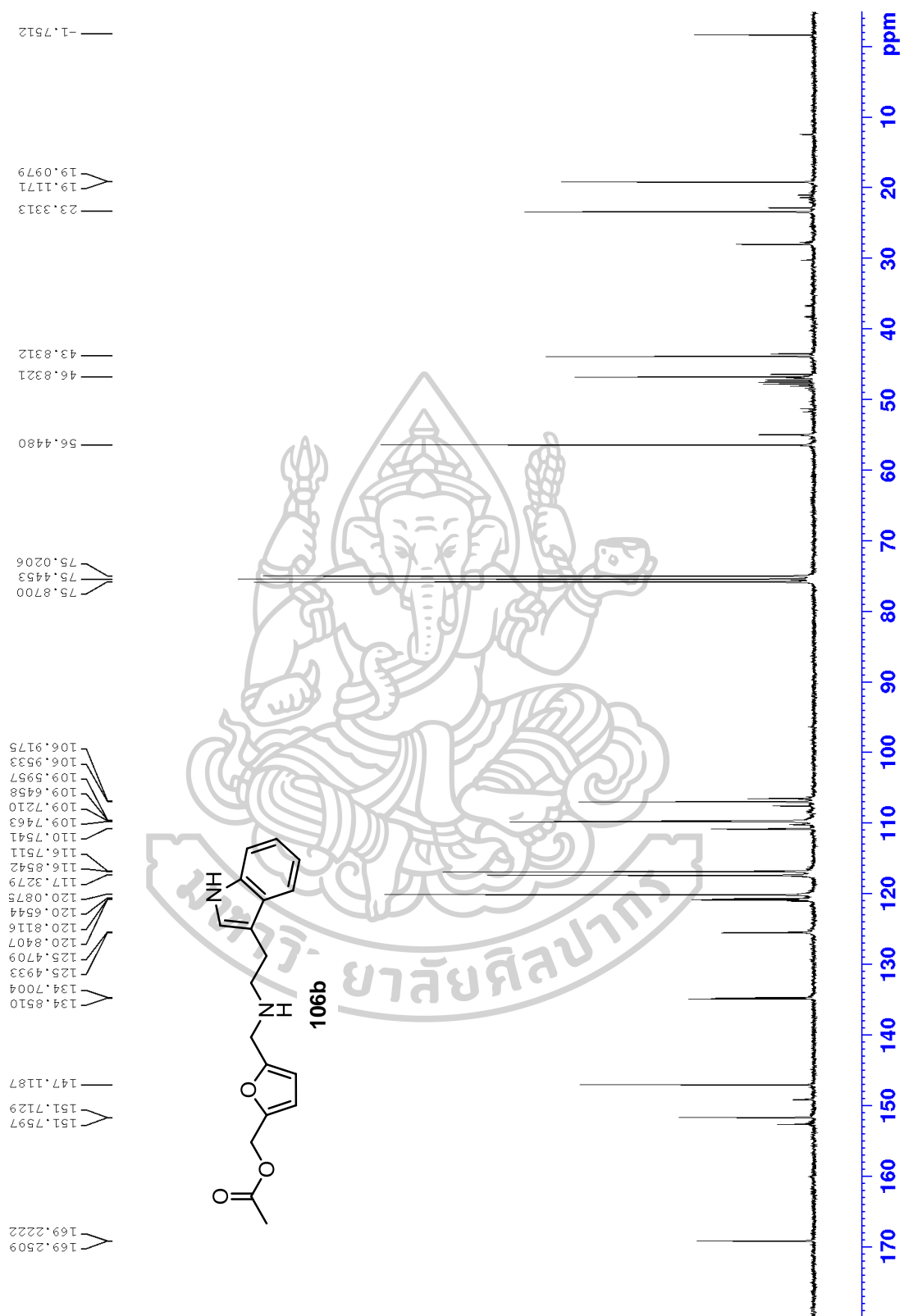


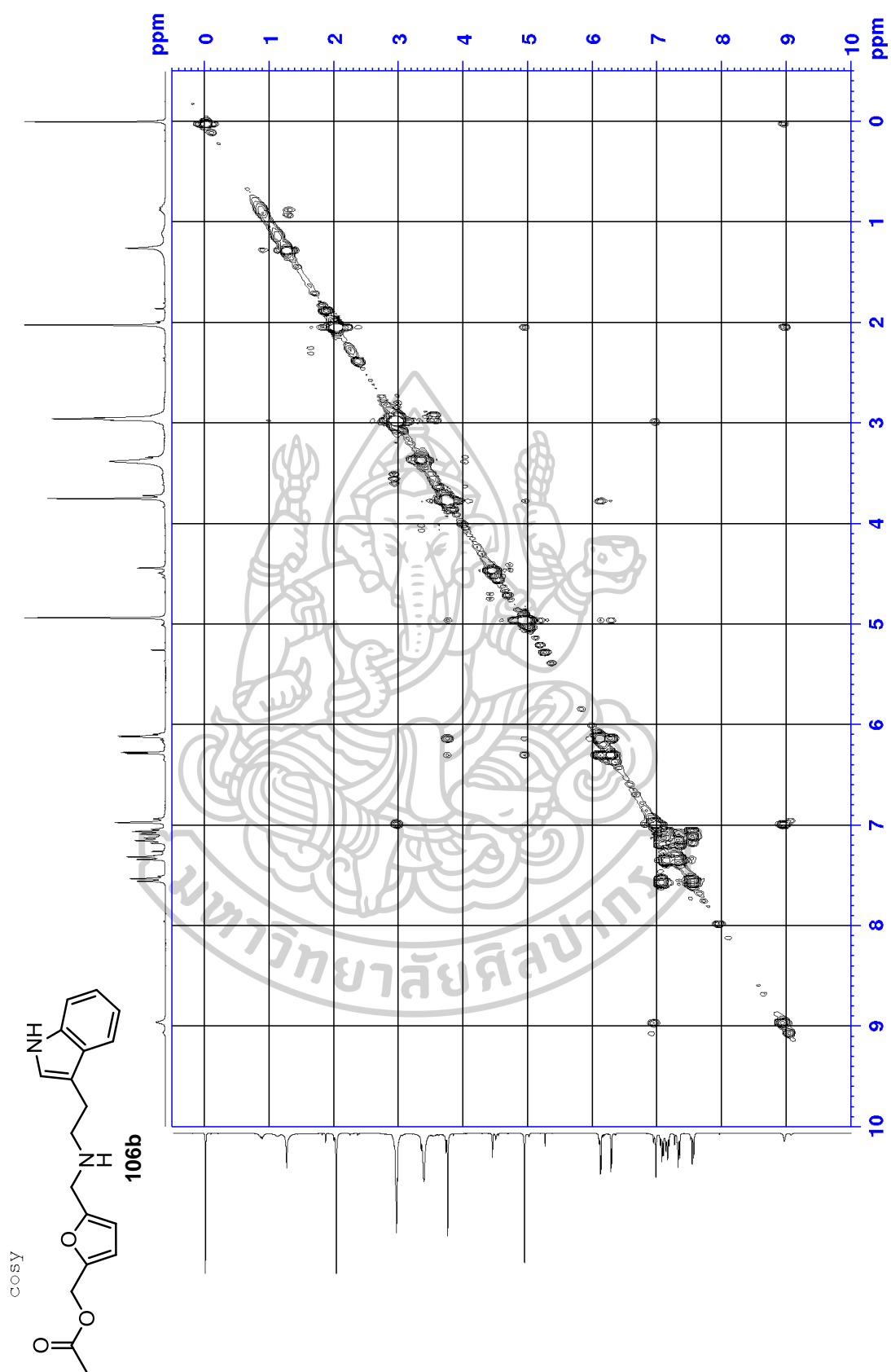


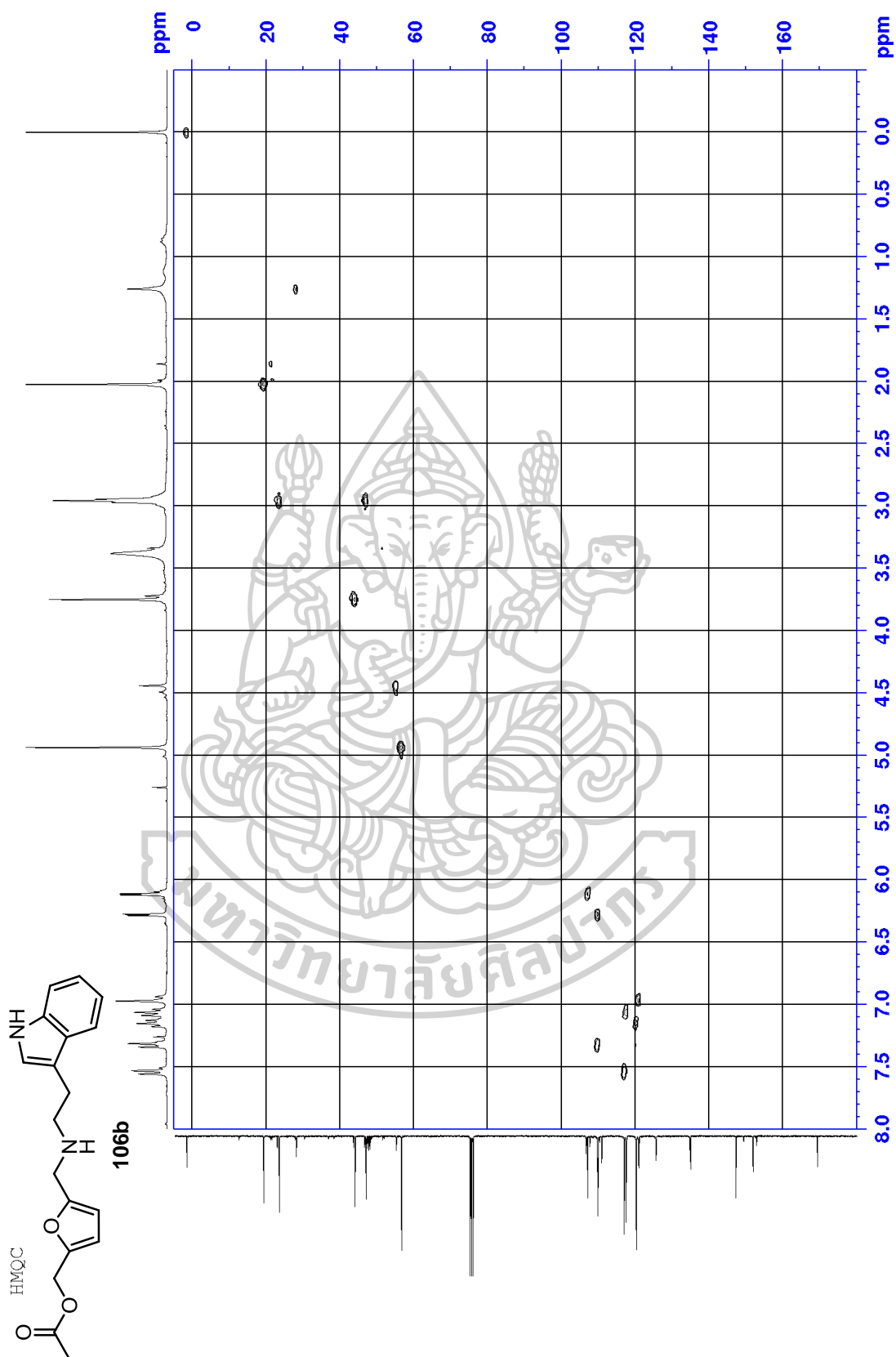


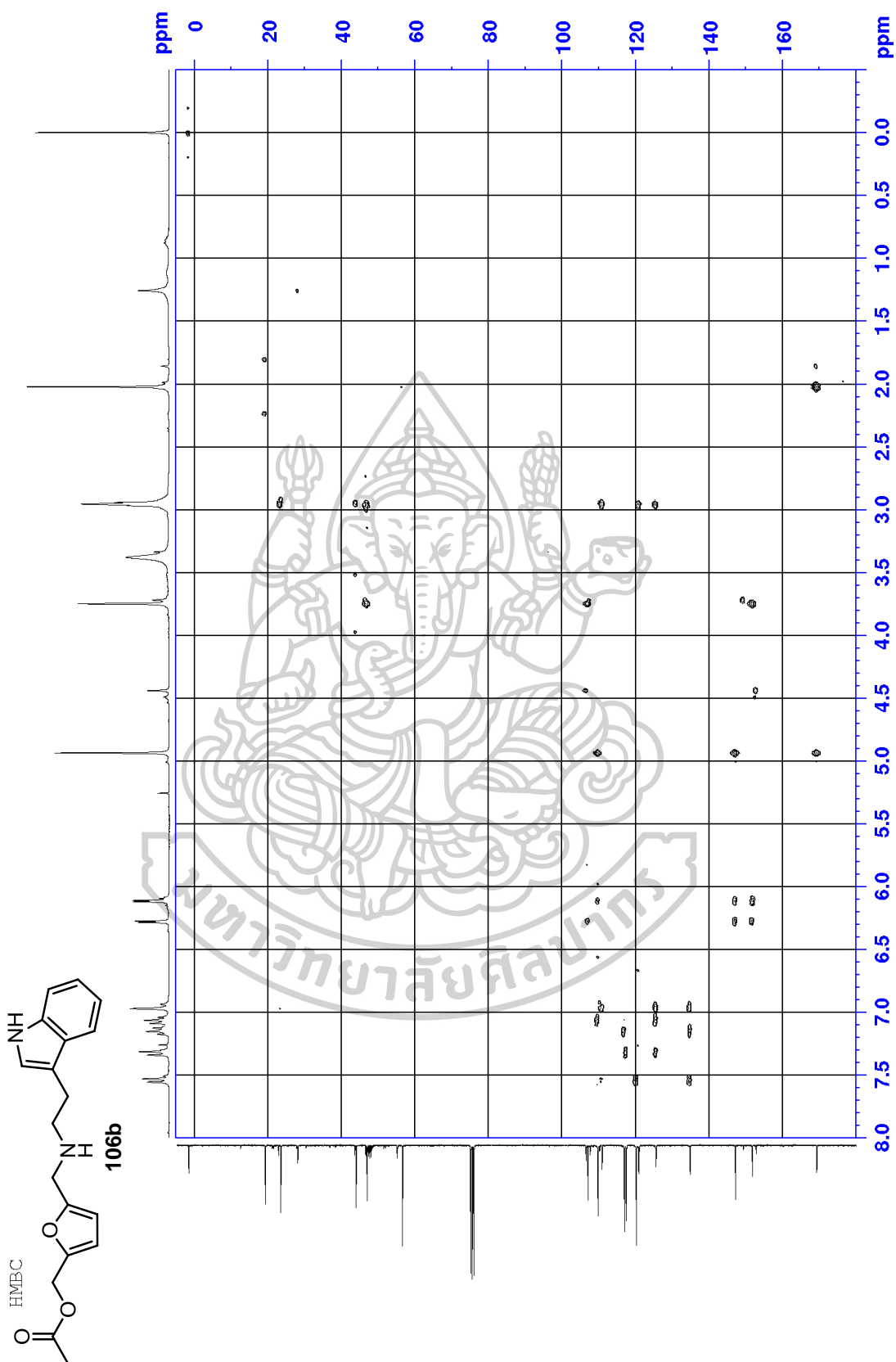


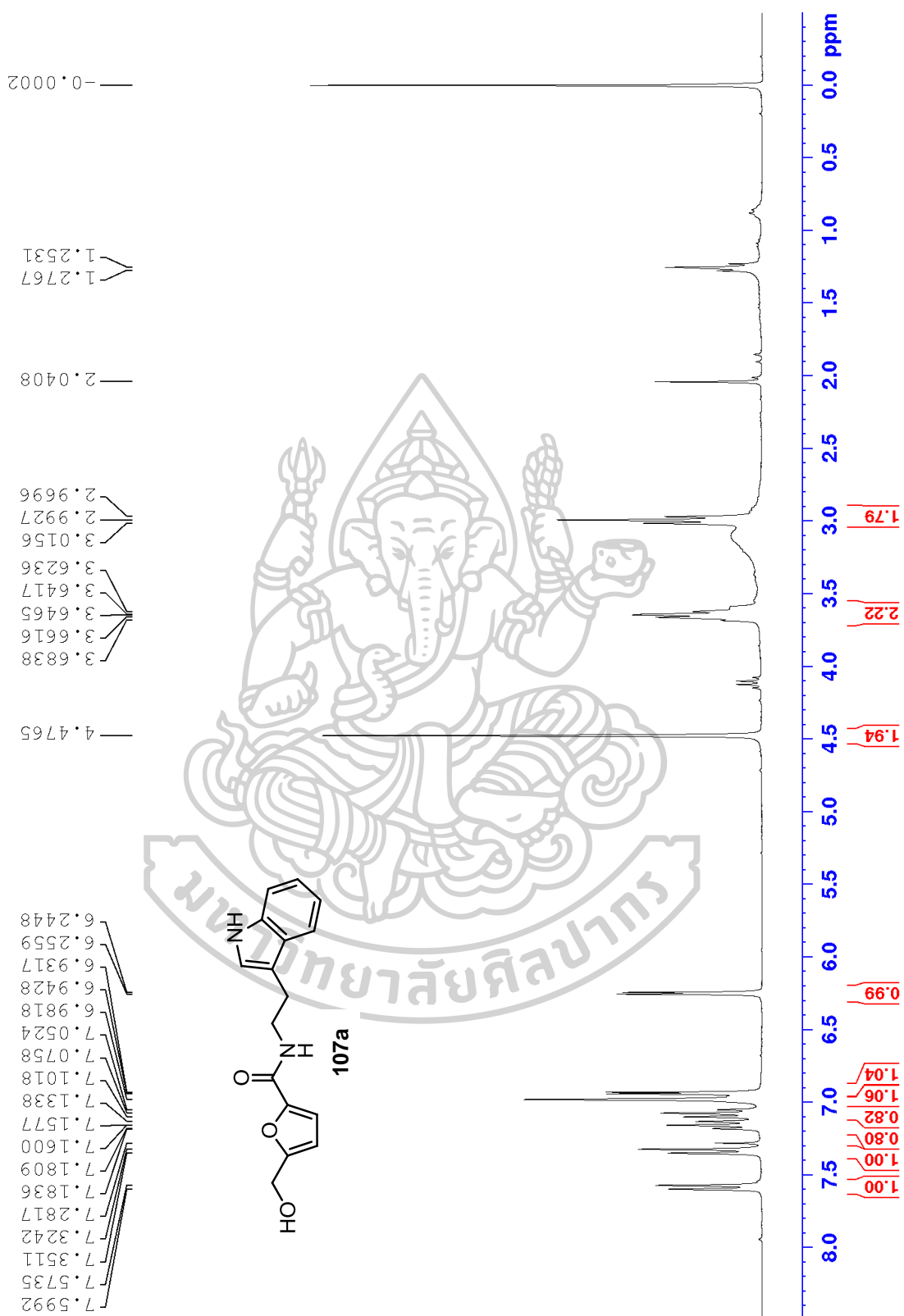


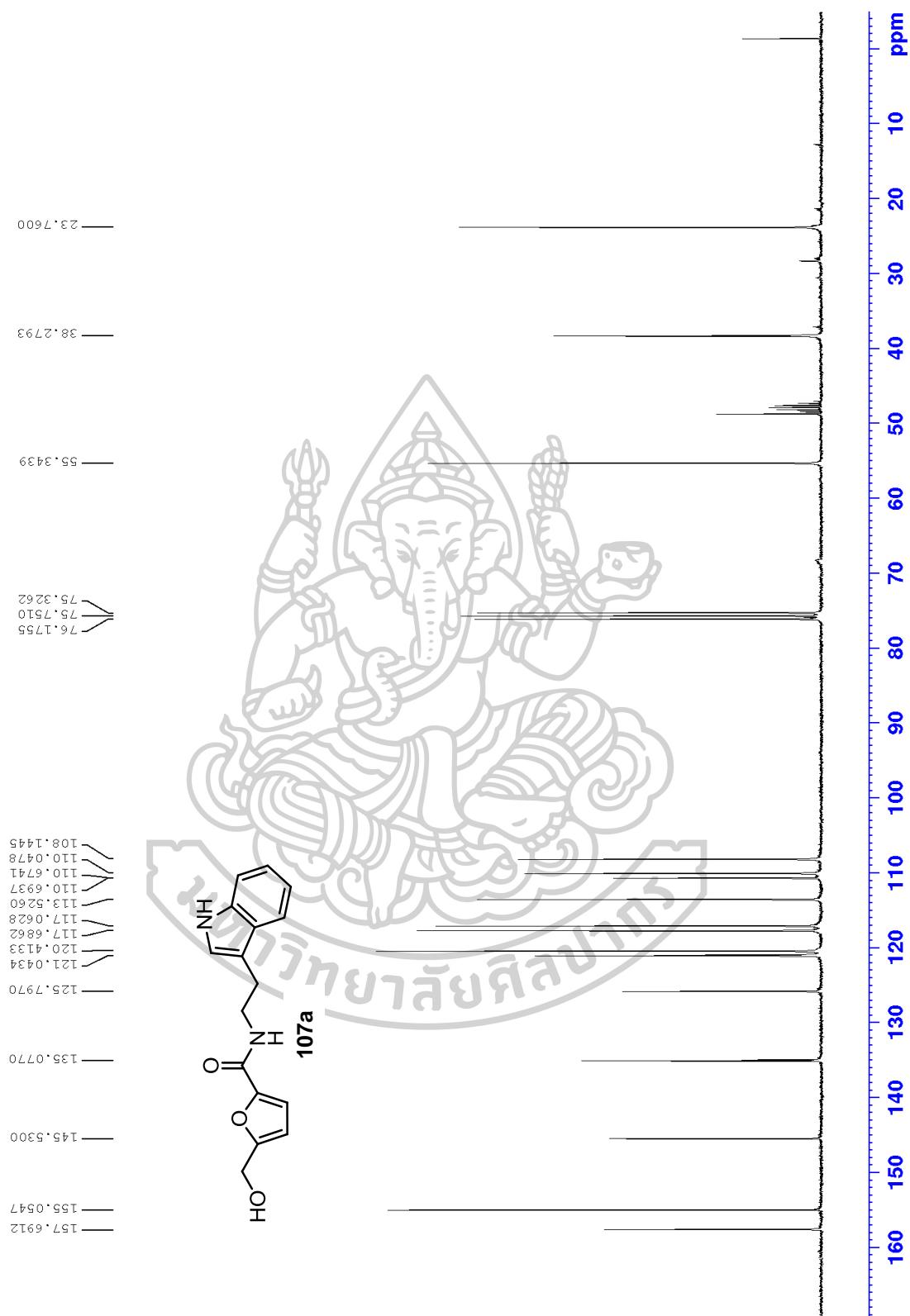


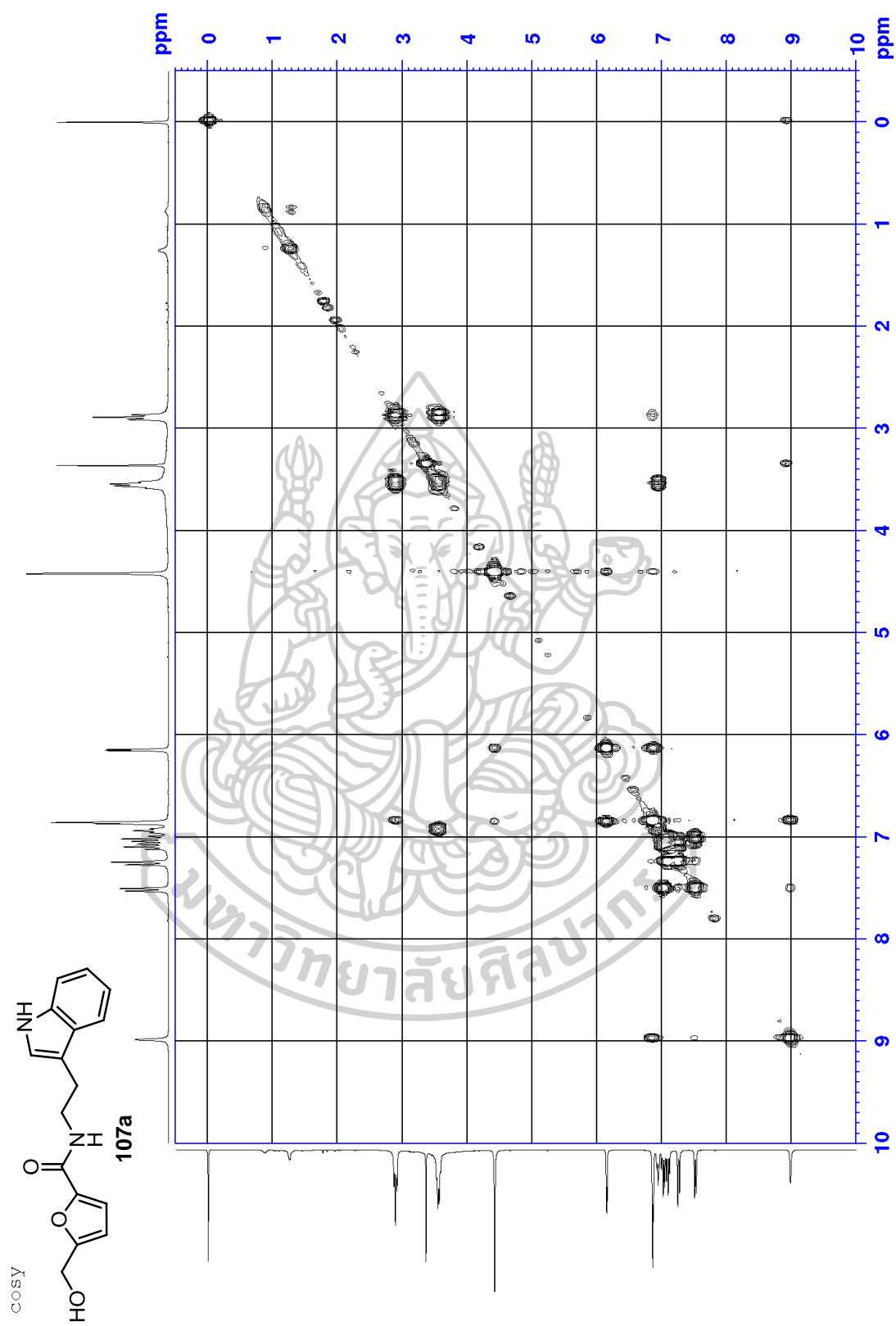


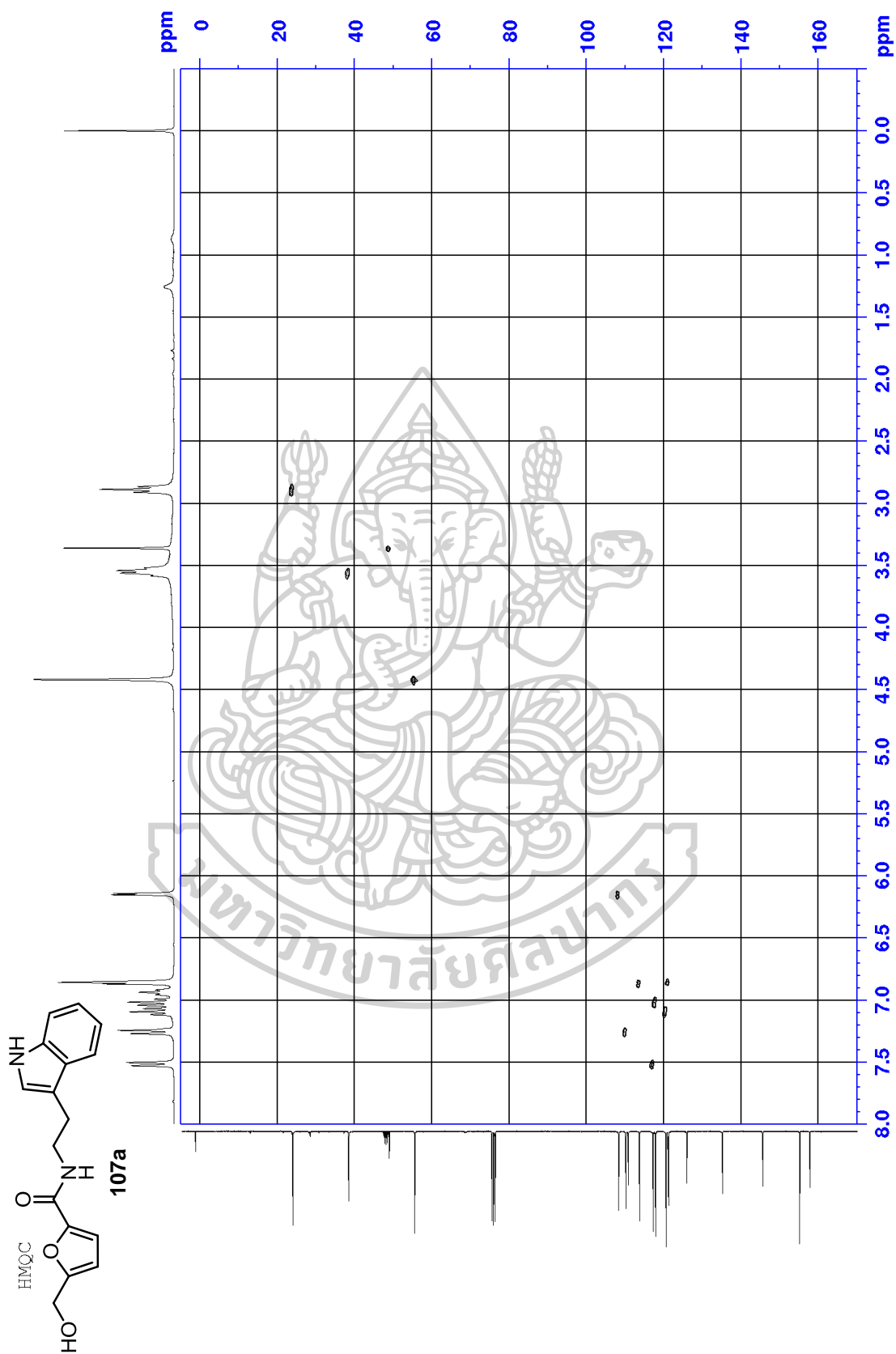


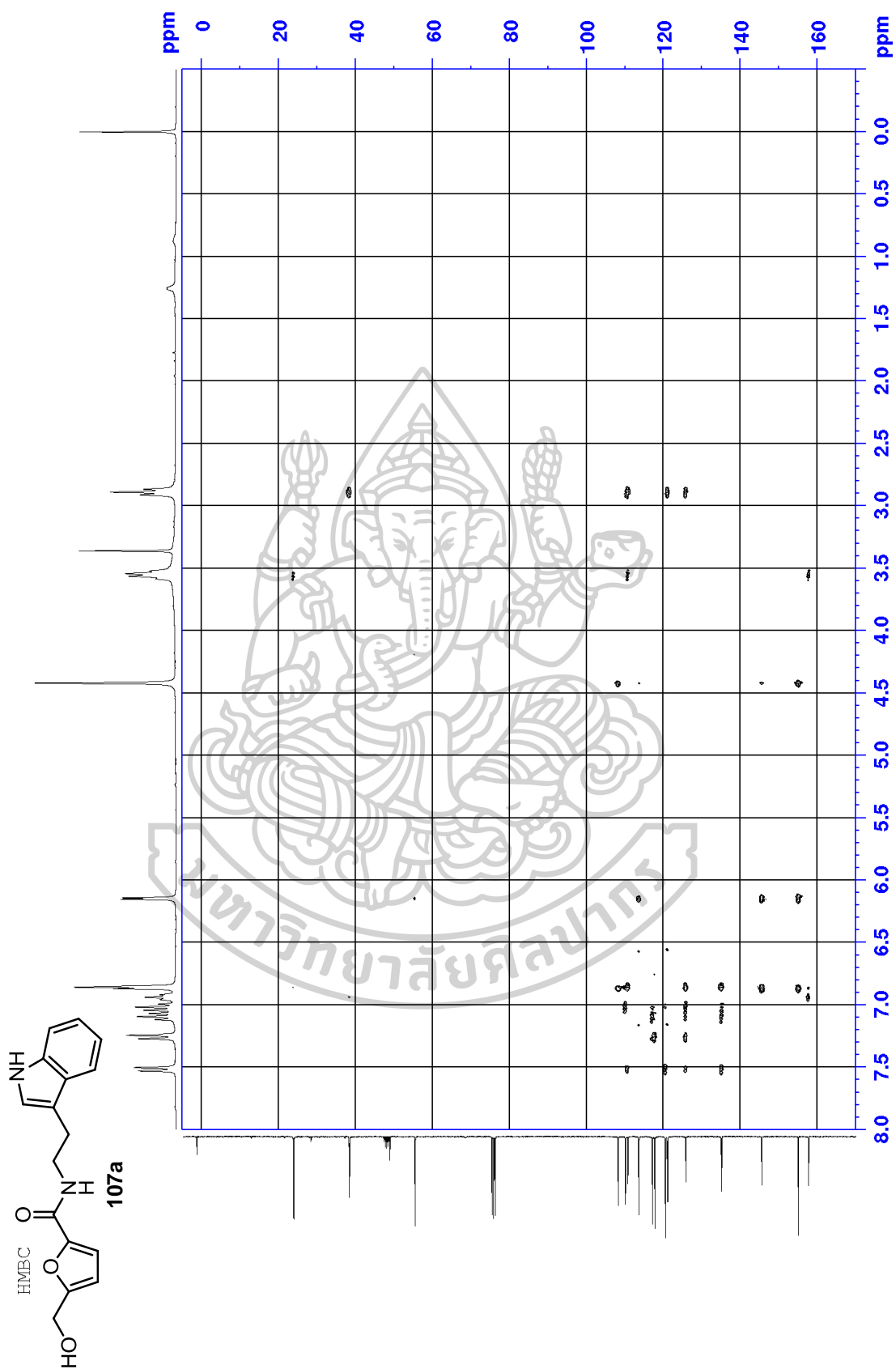


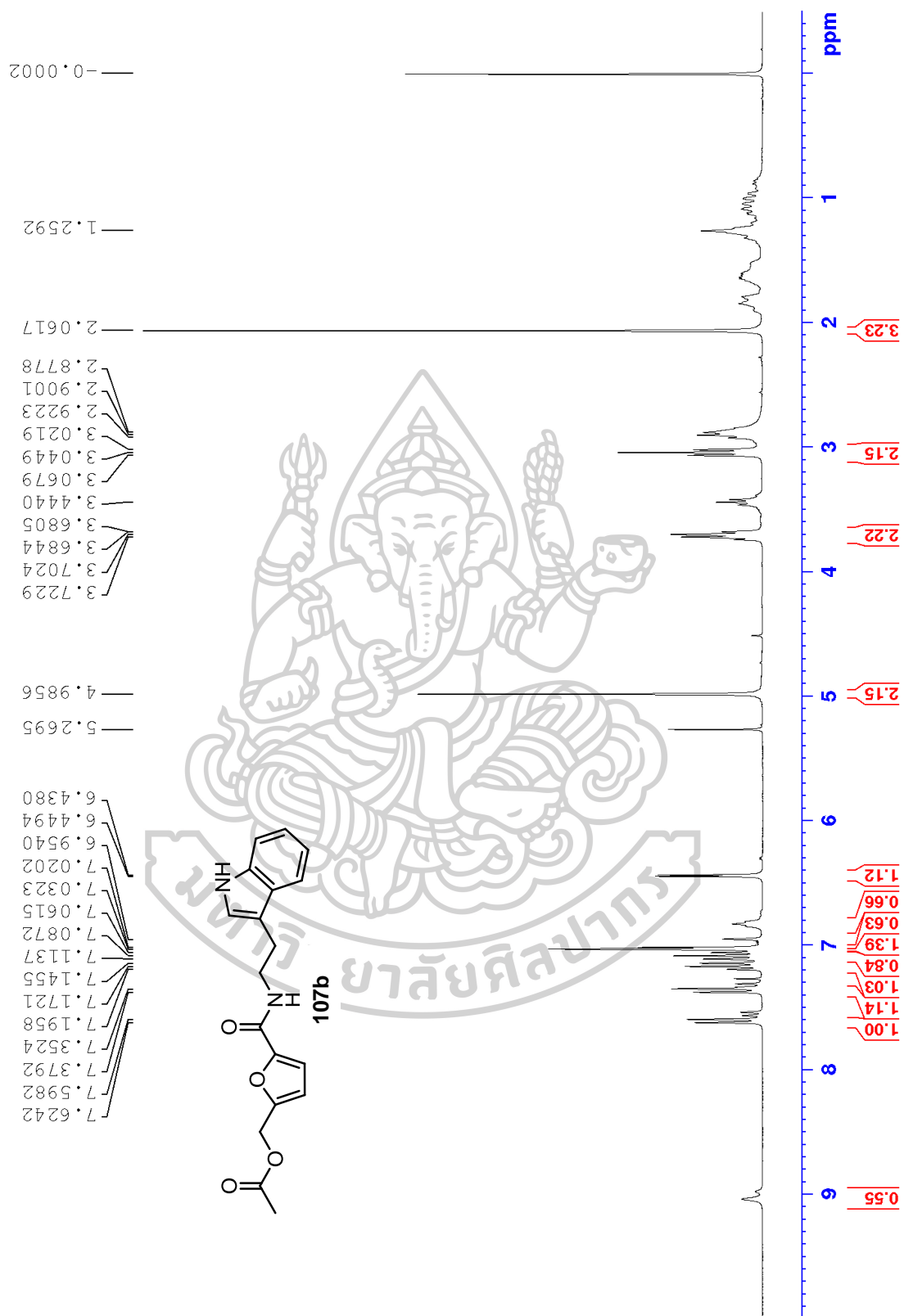


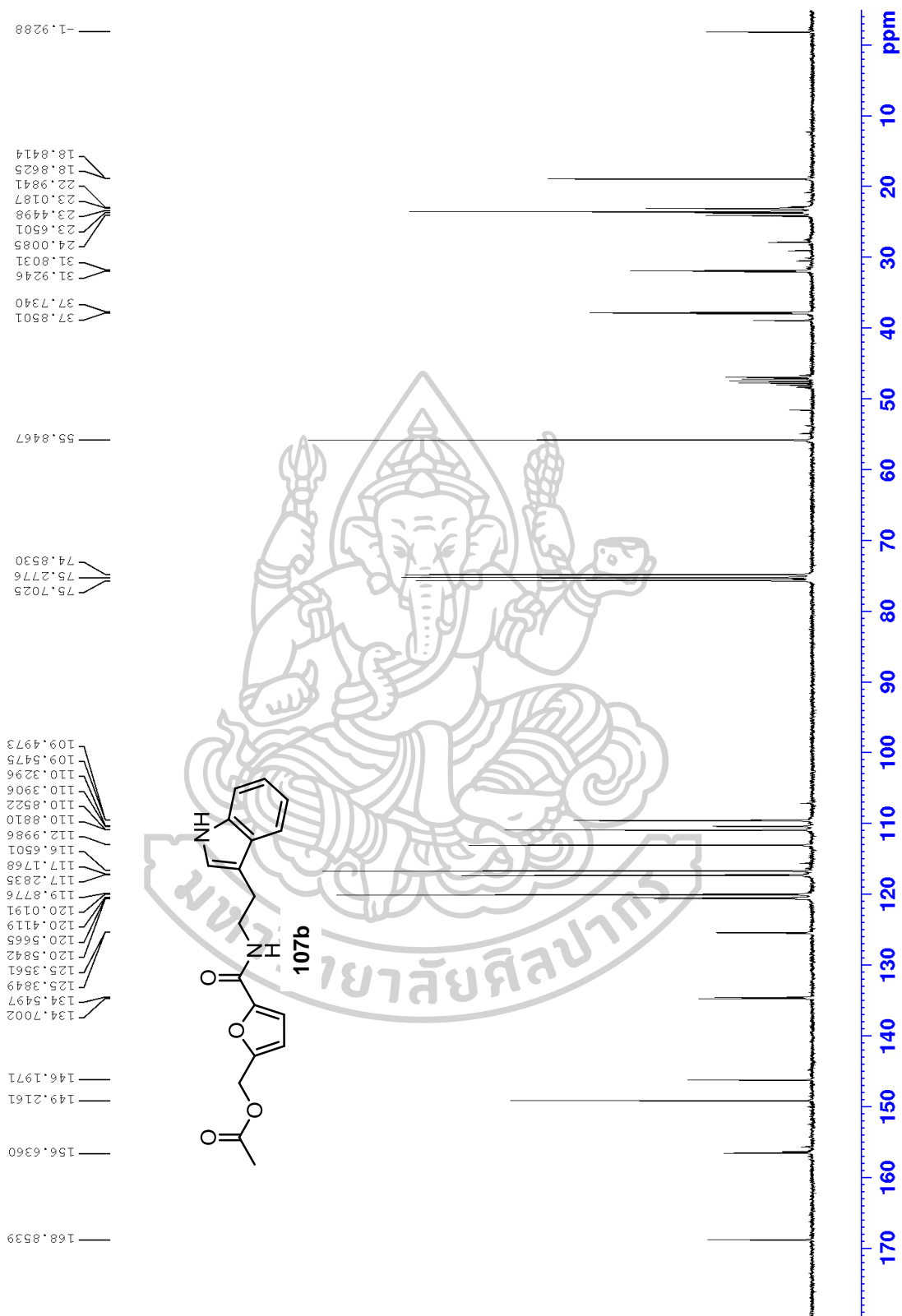


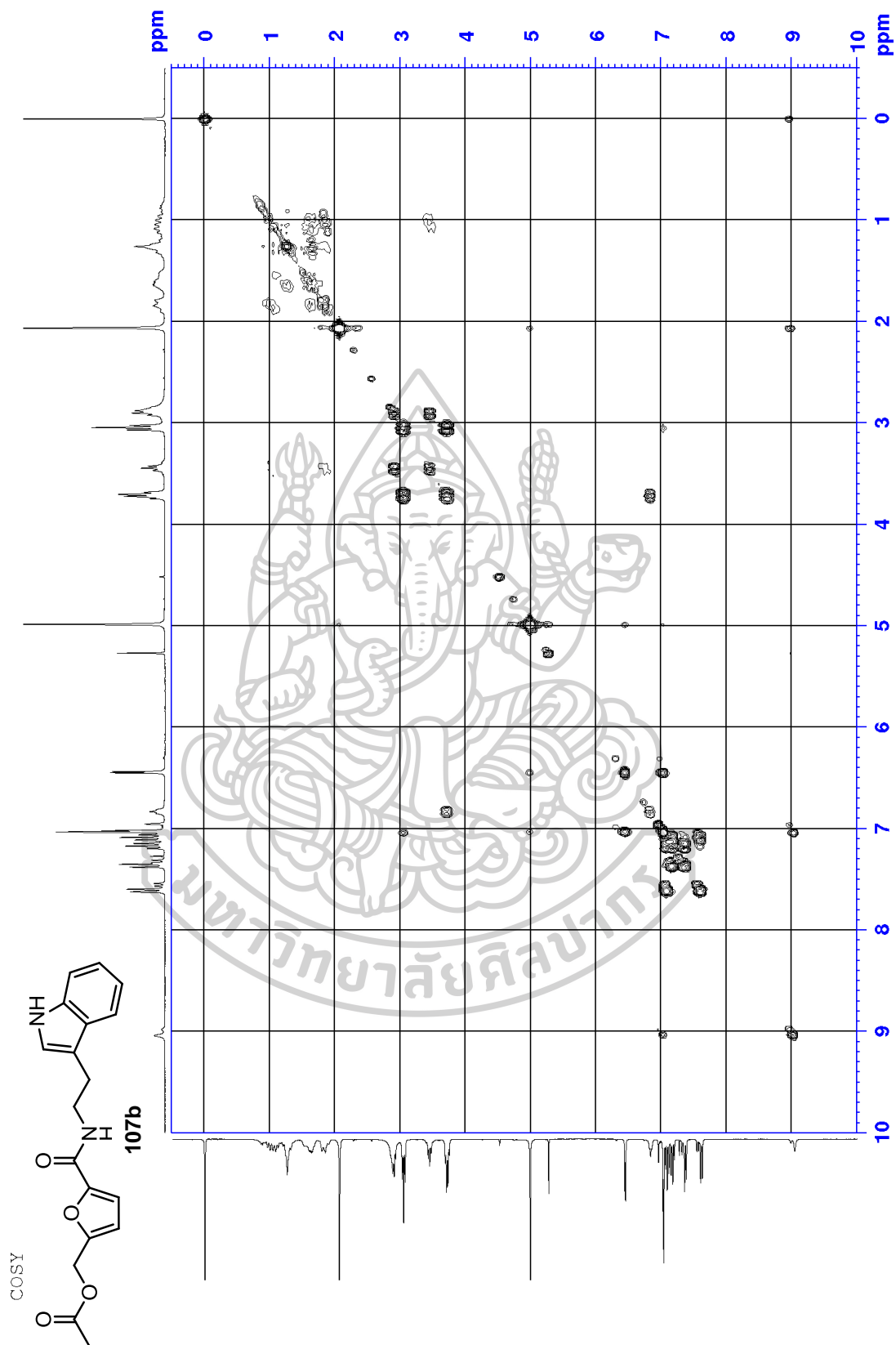


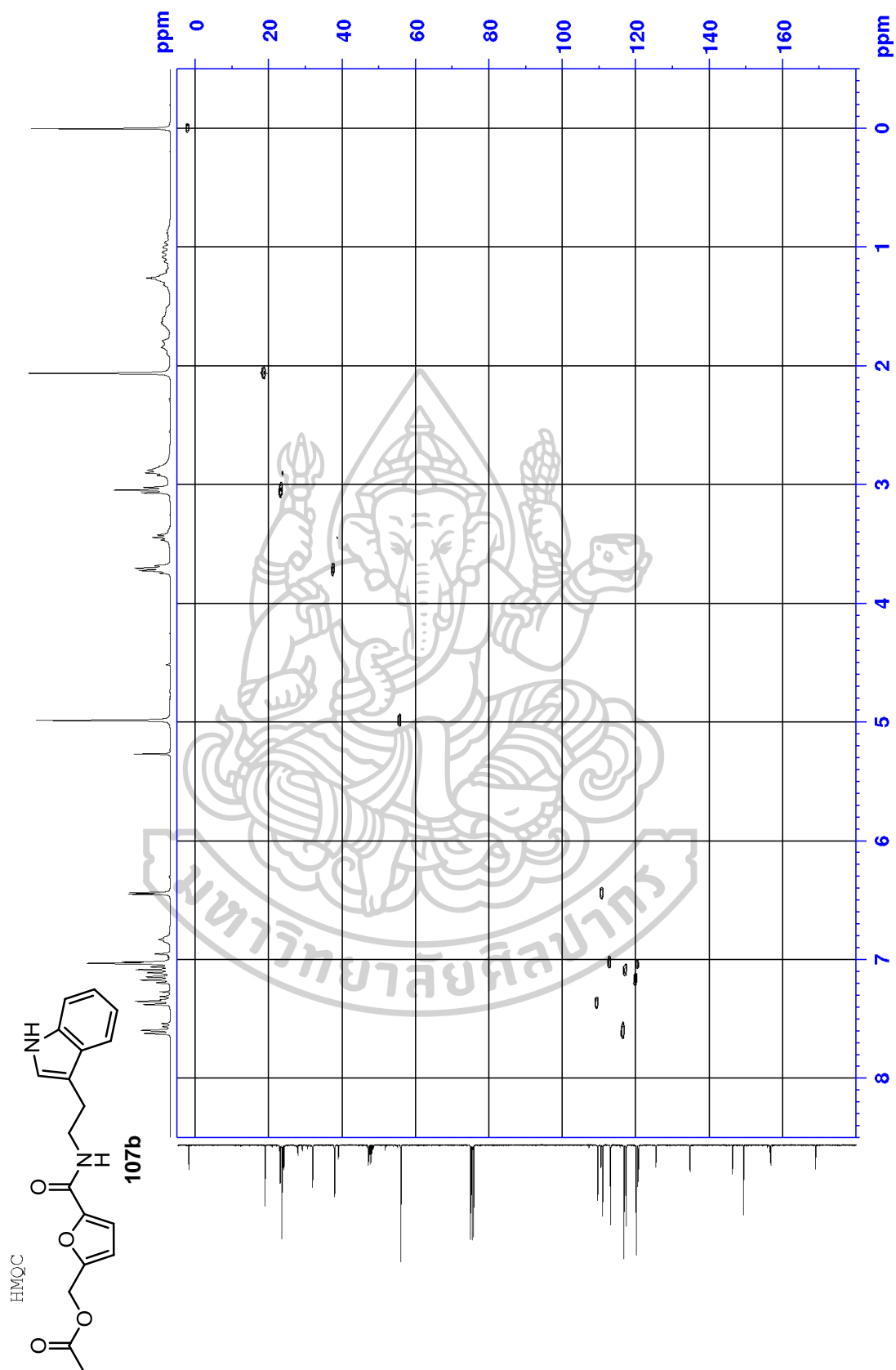


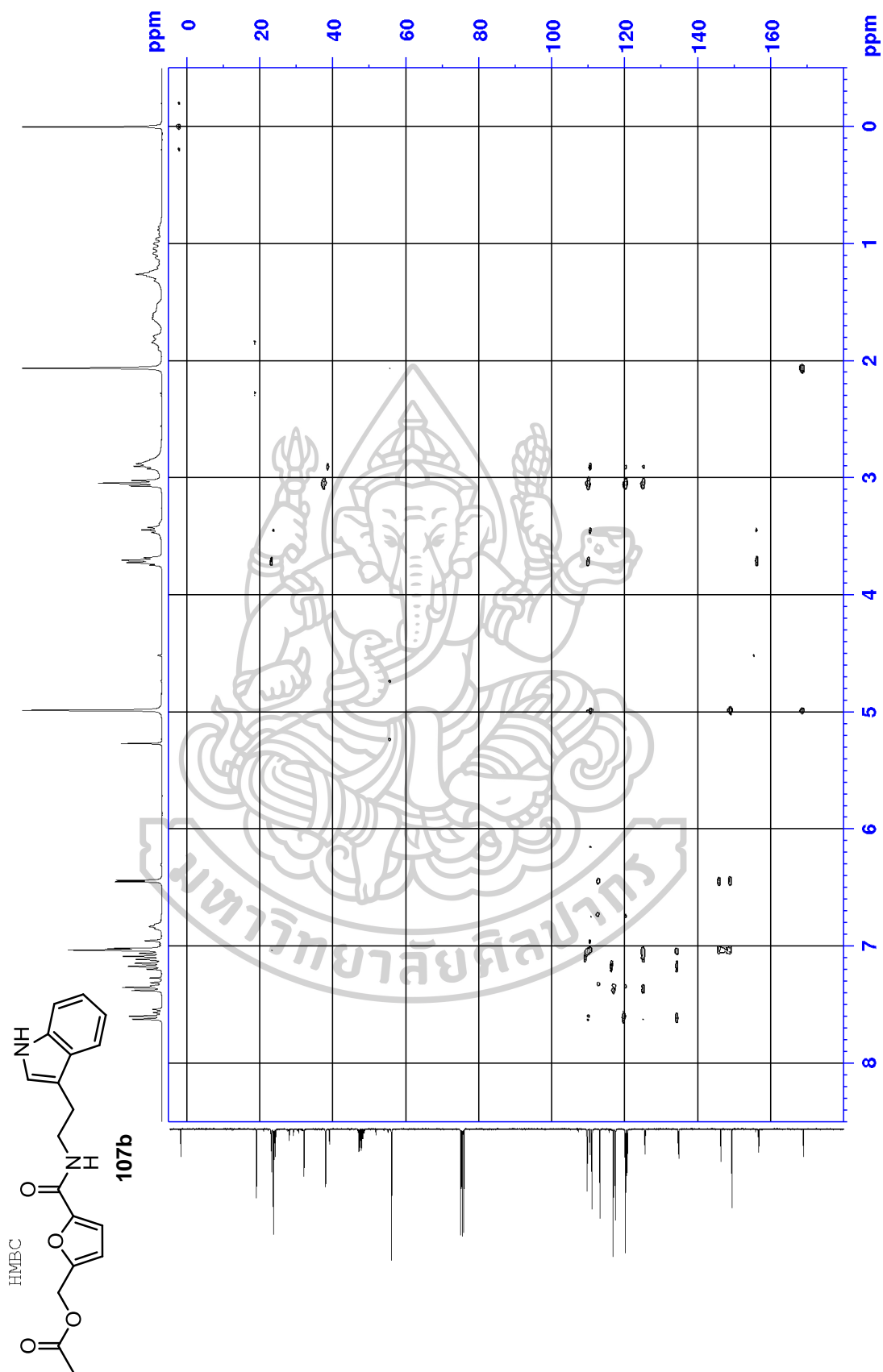


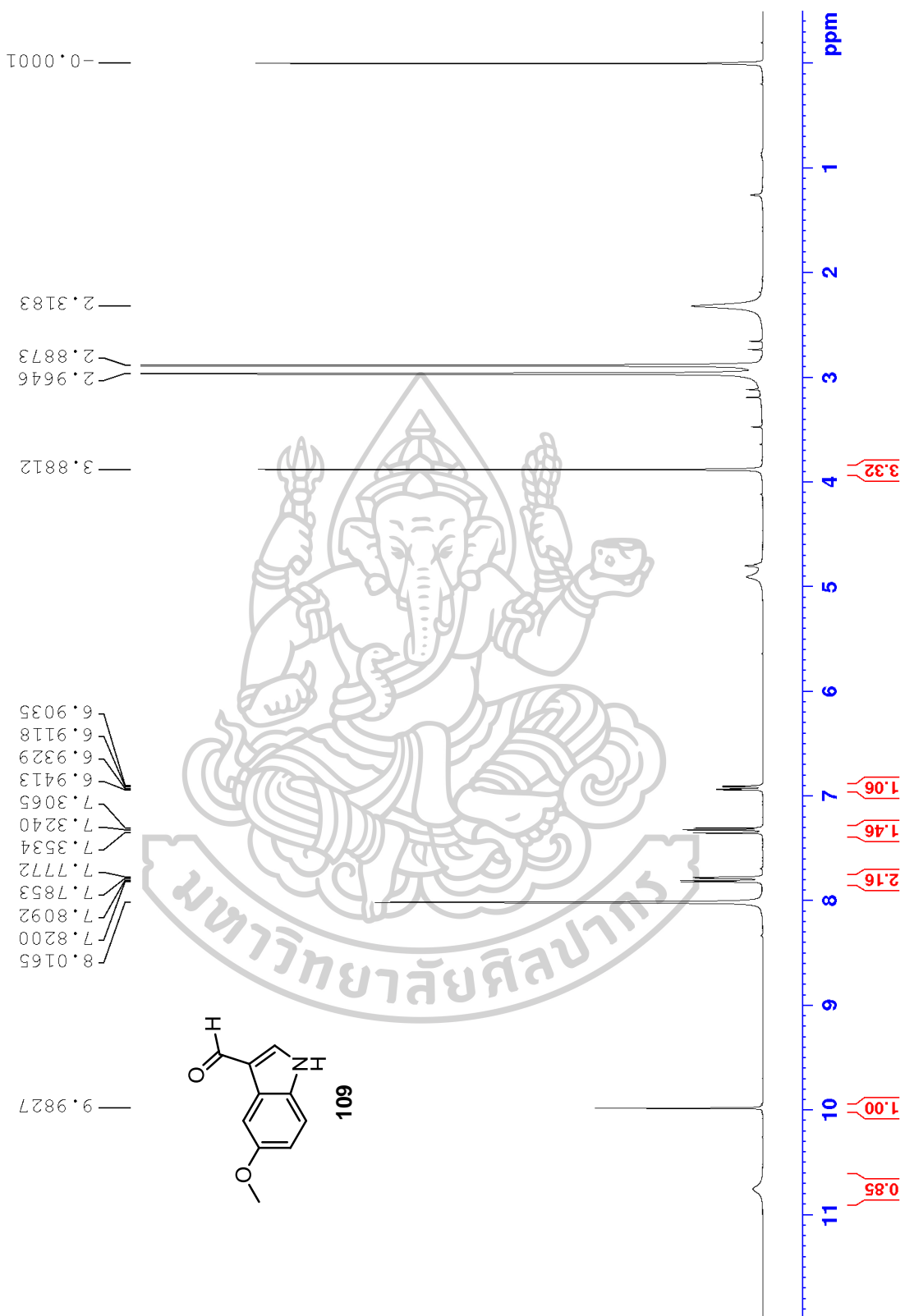


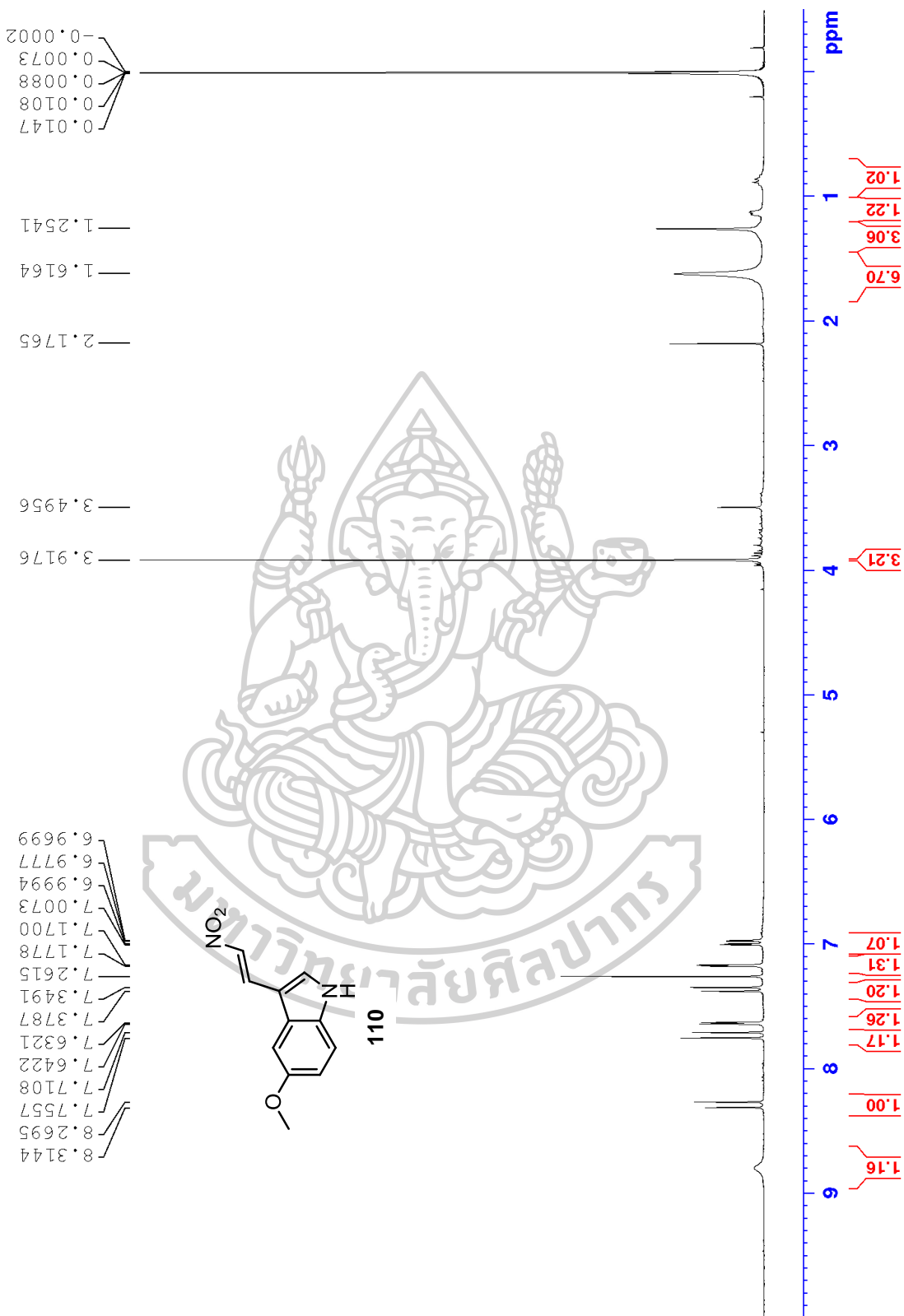












ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	ศิวพร อินแพง
วัน เดือน ปี เกิด	4 กรกฎาคม 2535
สถานที่เกิด	ประจวบคีรีขันธ์
วุฒิการศึกษา	พ.ศ. 2557 สำเร็จการศึกษาปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร พ.ศ. 2558 ศึกษาต่อระดับปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเคมีอินทรีย์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
ที่อยู่ปัจจุบัน	195 ม.2 ต.ปากน้ำปราณ อ.ปราณบุรี จ.ประจวบคีรีขันธ์ 77220

