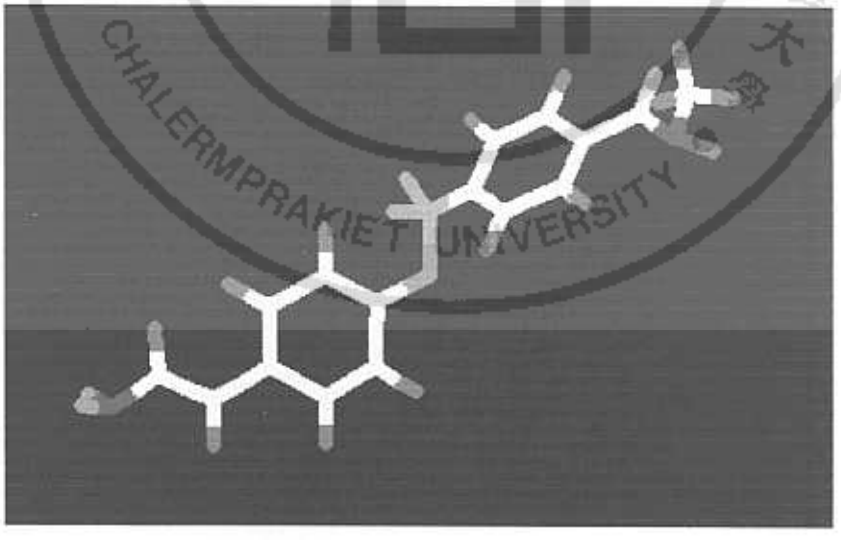
อภิปรายสรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

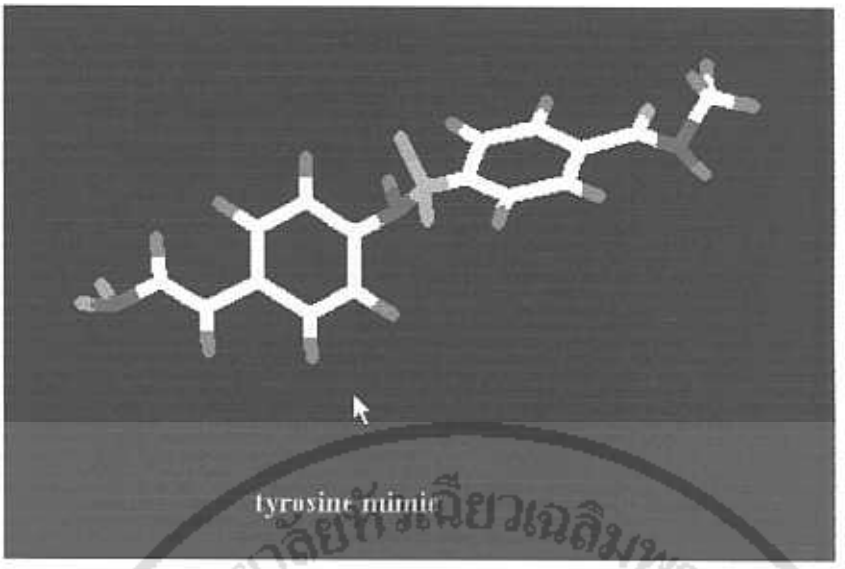
4.1 การจำลองโครงสร้างในคอมพิวเตอร์

สาร **1-8** ได้ถูกจำลองโครงสร้างลงในคอมพิวเตอร์เพื่อศึกษาลักษณะโครงสร้างในแบบสามมิติ และได้ทำการซ้อนทับโครงสร้างของสารที่ออกแบบกับโครงสร้างของสาร **26** เพื่อดูความเหมือนและต่างกันของโครงสร้าง ซึ่งจะส่งผลถึงความเหมือนและความต่างในการออกฤทธิ์ของสารที่ออกแบบเมื่อเทียบกับสาร **26**

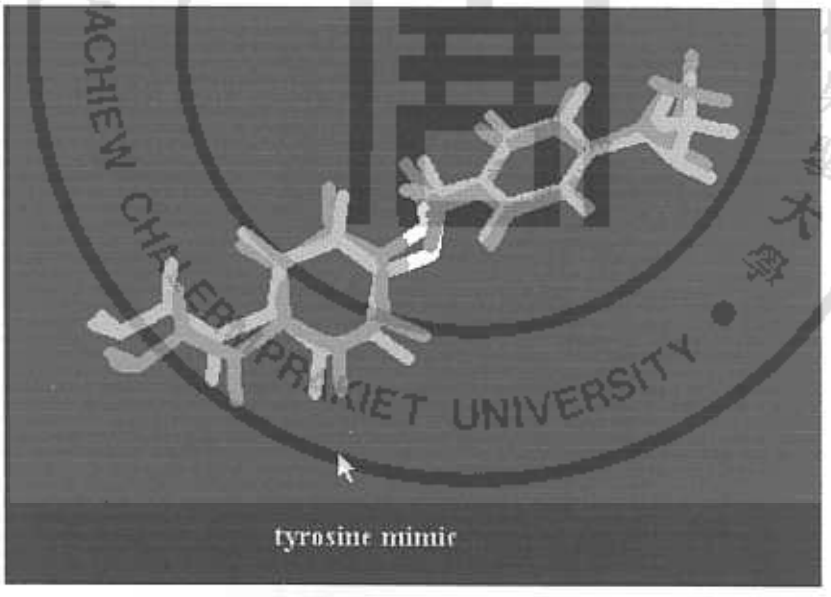
รูปที่ 5 และ 6 A เป็นโครงสร้างของ **28** และ **1** ที่ได้จำลองลงในคอมพิวเตอร์ตามลำดับ ซึ่งการจำลองนี้จะแสดงให้เห็นลักษณะของโครงสร้างในสามมิติ สำหรับรูป 6 B จะเป็นการซ้อนทับกันของโมเลกุล **1** และ **26** เพื่อดูความแตกต่างของลักษณะโครงสร้างเมื่อแทนที่อะตอมออกซิเจนด้วยไนโตรเจน(แสดงอะตอมที่เปลี่ยนแปลงด้วยสีขาว) จากการซ้อนทับจะเห็นได้ว่าหมู่ทั้งสองดังกล่าวมีความแบนราบ(planarity) ที่ใกล้เคียงกันมาก ทำให้โครงสร้างทั้งสองสามารถซ้อนทับกันสนิทแทบจะเป็นโมเลกุลเดียวกัน ซึ่งทำให้ข้อสันนิษฐานที่ว่ากลไกการออกฤทธิ์ของ **1** ที่ควรยับยั้งเอ็นไซม์ในลักษณะเดียวกับ **26** และควรส่งผลให้ฤทธิ์และความแรงเป็นแบบเดียวกับ **26** มีความน่าเชื่อถือและเป็นไปได้สูงยิ่งขึ้น



รูปที่ 5 โครงสร้างของ Nitrostyrylsulfonylbenzoic acid(**26**) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์ (แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก, cylinder view)



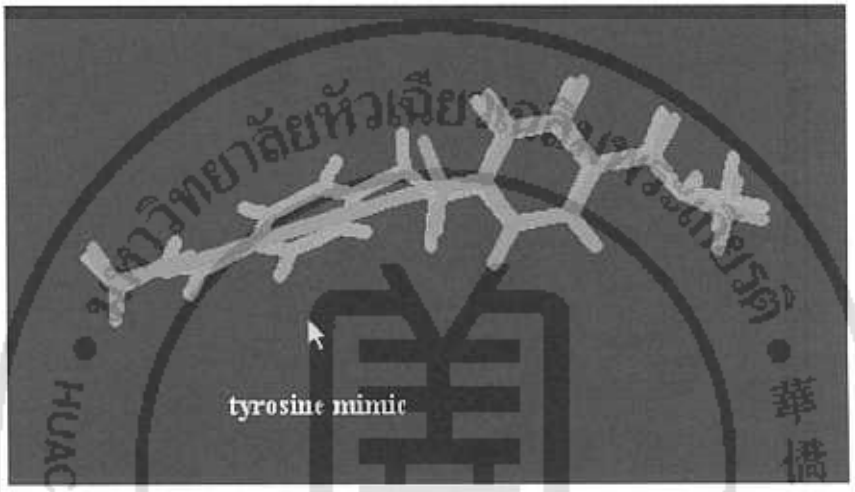
รูปที่ 6 A โครงสร้างของ nitrostyrylaminosulfonylbenzamide (**1**)ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก, cylinder view)



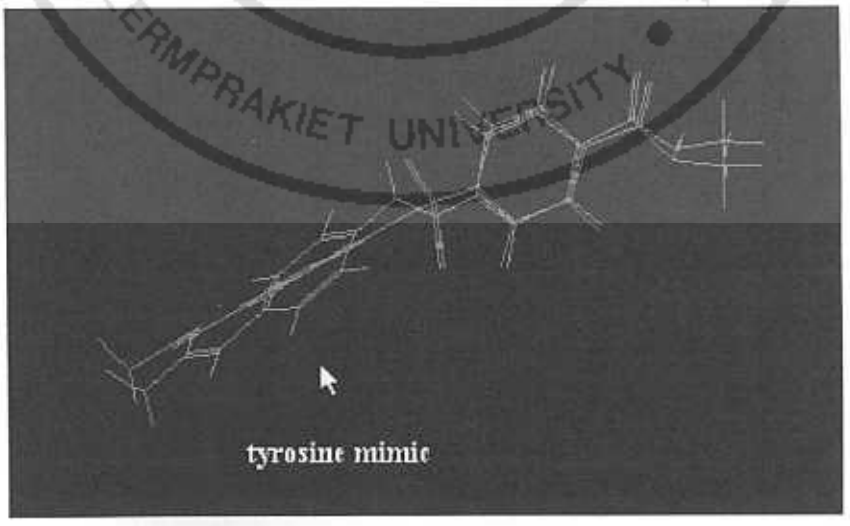
รูปที่ 6 B แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง **1** (สีฟ้า) กับโครงสร้าง **26** (สีม่วง) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก,cylinder view) ส่วนสีขาวแสดงถึงอะตอมที่มีการแทนที่จากอะตอมออกซิเจนเป็นอะตอมไนโตรเจน

การทำโครงสร้างซ้อนกันตามรูป 6 B ส่วนที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงคือ ส่วนของ benzamide ซึ่งจะเหมือนกันในทุกโมเลกุล และส่วนนี้ตามที่ได้อธิบายไว้ข้างต้นแล้ว กล่าวคือ จะเป็นส่วนที่เกิดพันธะกับ Mg^{2+} ดังนั้นในการทำ molecular fitting จึงยึดเอาส่วน benzamide ของทุกโมเลกุลเป็นจุดเริ่มต้นและทำการซ้อนทับส่วนนี้เป็นหลัก ส่วนที่เหลือในโมเลกุลจะทำการซ้อนทับโดยให้มีผลกระทบต่อ benzamide น้อยที่สุด

รูป 6 C เป็นการซ้อนทับกันตามรูป 6 B แต่แสดงให้เห็นถึงการซ้อนทับของส่วนที่เป็น tyrosine mimic ในแนวขวาง ในขณะที่รูป 6 B เป็นการแสดงในแนวขนานกับหน้ากระดาษ



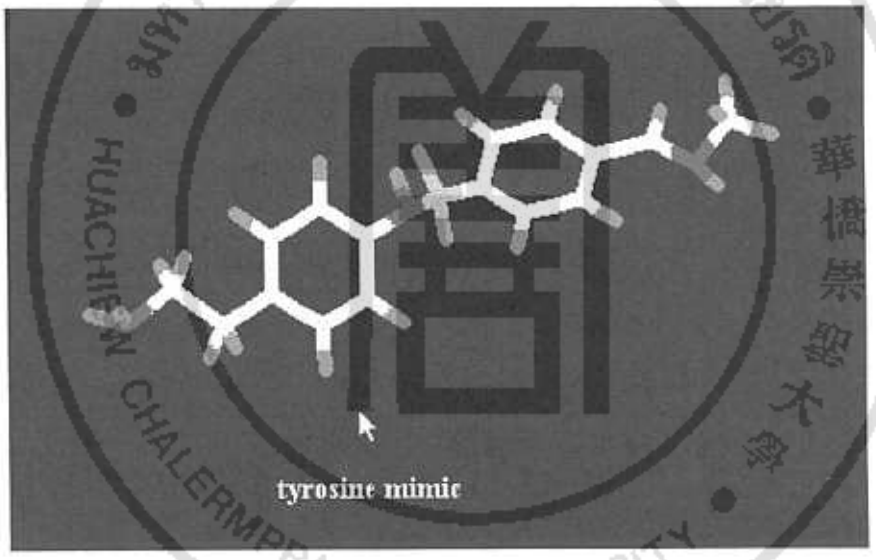
รูปที่ 6 C แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง **1** (สีฟ้า) กับโครงสร้าง **26** (สีม่วง) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก,cylinder view)



รูปที่ 6 D แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง **1** (สีฟ้า) กับโครงสร้าง **26** (สีม่วง) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบเส้น, normal or line view)

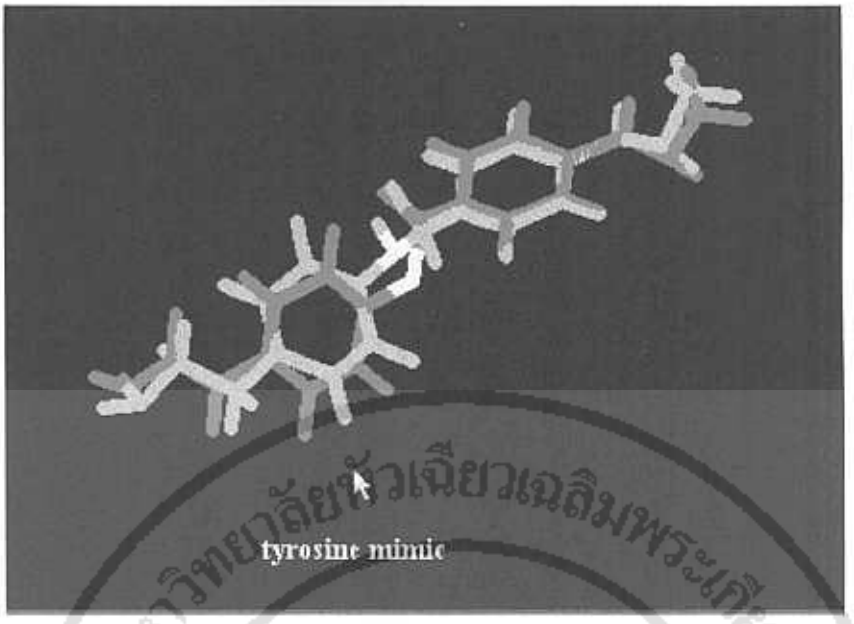
รูป 6 D เป็นรูปที่แสดงให้เห็นการซ้อนทับแบบเส้น ซึ่งความแตกต่างของโครงสร้างในสามมิติของ **1** และ **26** นี้ เป็นผลมาจากการแทนที่อะตอมออกซิเจนด้วยไนโตรเจน ซึ่งอะตอมออกซิเจนจะก่อพันธะได้ 2 พันธะ แต่อะตอมไนโตรเจนก่อได้ 3 พันธะ ความแตกต่างนี้ทำให้มุมของหมู่ที่มาจับกับทั้งสองอะตอมนี้ มีค่าต่างกัน ส่งผลให้หมู่ไนโตรสไตริลใน **1** และ **26** มีการวางตัวในทิศทางต่างกันดังแสดงใน รูป 6 D ดังกล่าว

รูป 7 A-D เป็นการแสดงโครงสร้างและการซ้อนทับของโมเลกุล nitroethanylanilino-sulfonylbenzamide (**2**) กับ (**26**) ตามลำดับ โดยรูปที่ 7 B-D จะแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างในส่วนที่เป็น tyrosine mimic ตามที่ได้อธิบายไว้ในรูป 6 D แล้ว ซึ่งส่วน tyrosine mimic นี้จะเป็นส่วนที่ไม่คงที่ในแต่ละโมเลกุล ดังนั้นส่วนนี้จึงแสดงความแตกต่างในสามมิติที่เด่นชัด

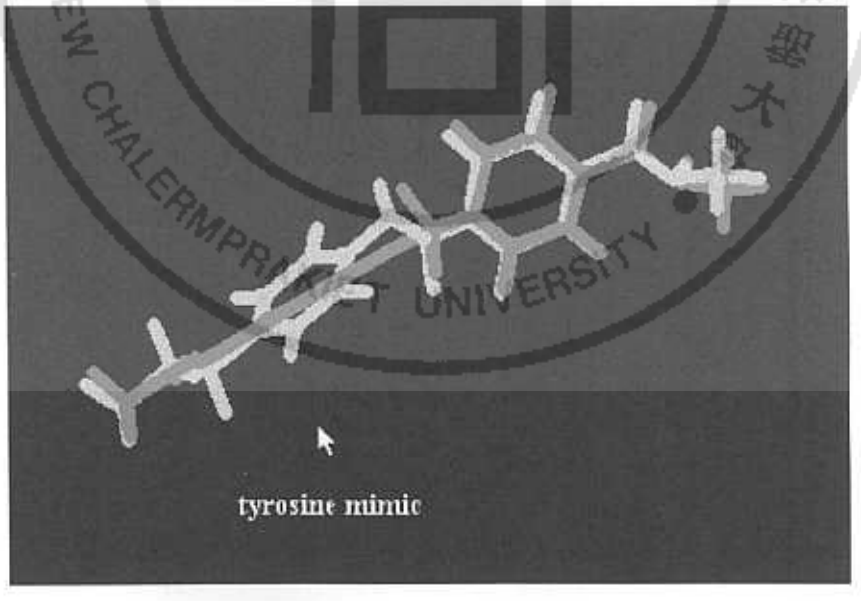


รูปที่ 7 A โครงสร้างของ nitroethanylanilinosulfonylbenzamide (**2**)ที่จำลองในคอมพิวเตอร์ (แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก, cylinder view)

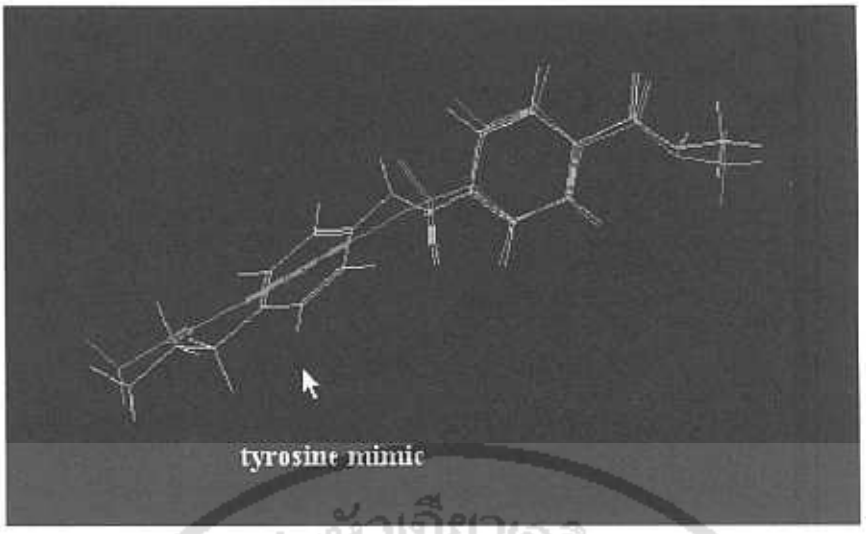
รูป 7 B-D เป็นการซ้อนทับระหว่าง 2 และ 16 ในแนวขนานและขวางกับหน้ากระดาษตามลำดับ เมื่อพิจารณาระหว่างรูป 6 D และ รูป 7 D จะเห็นว่าโครงสร้างของ **1** และ **2** แทบจะมีการจัดเรียงตัวในลักษณะสามมิติที่ไม่แตกต่างกันเลย ส่วน nitroethenyl และ nitroethanyl มีการจัดเรียงตัวในลักษณะแบบเดียวกันถึงแม้ว่า ใน **1** จะเป็นพันธะคู่และใน **2** จะเป็นพันธะเดี่ยวก็ตาม



รูปที่ 7 B แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง 2 (สีเหลือง) กับโครงสร้าง 26 (สีม่วง) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก,cylinder view)

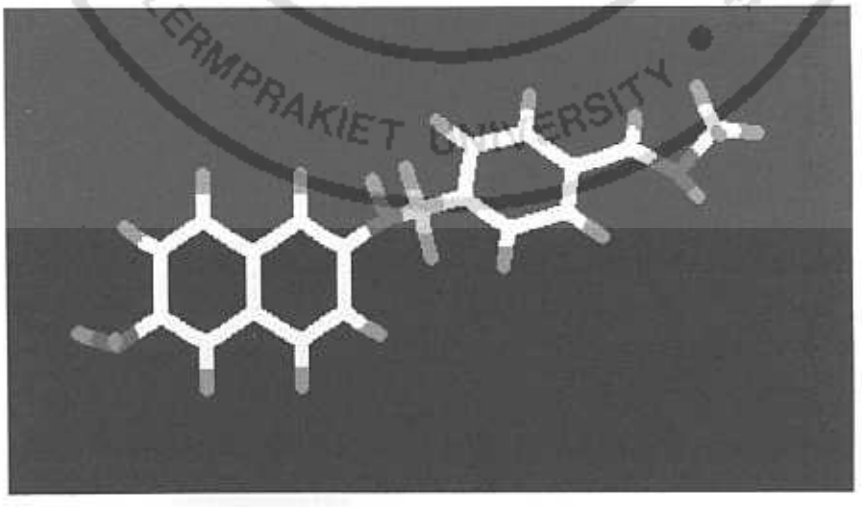


รูปที่ 7 C แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง 2 (สีเหลือง) กับโครงสร้าง 26 (สีม่วง) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก,cylinder view) แสดงส่วน tyrosine mimic ในอีกมุมหนึ่ง

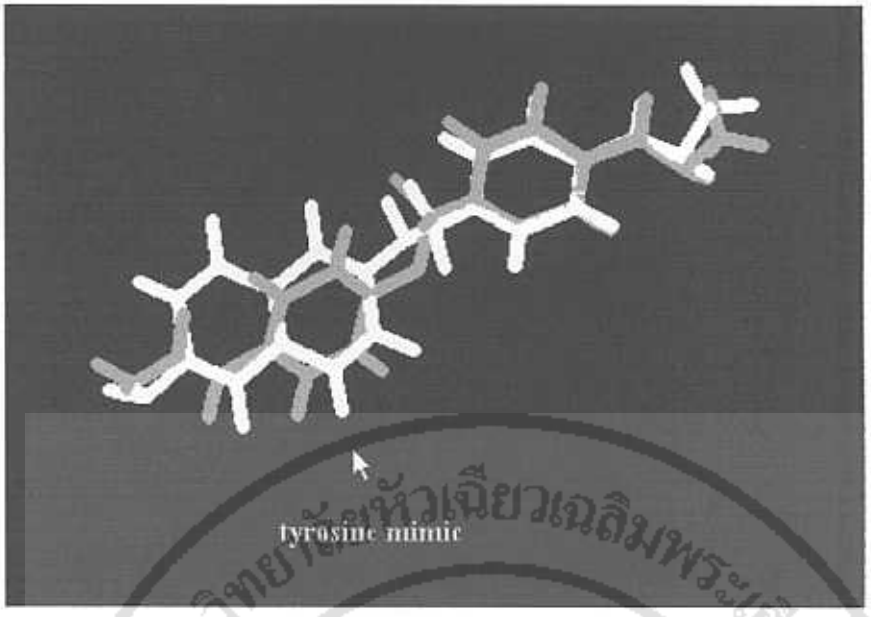


รูปที่ 7 D แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง **2** (สีเหลือง) กับโครงสร้าง **26** (สีม่วง) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบเส้น, normal or line view)

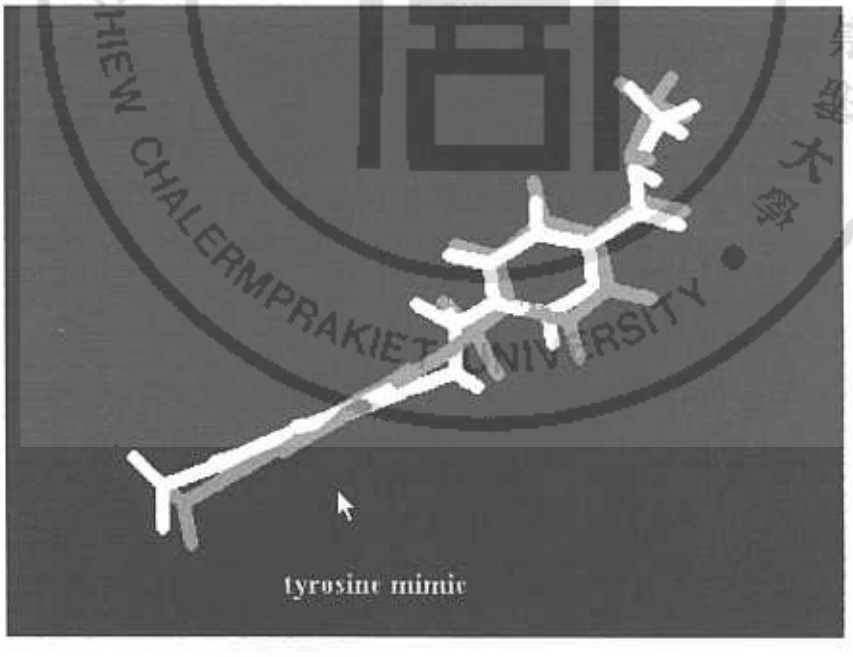
รูปที่ 8 A-D เป็นโครงสร้างและการซ้อนทับของ 6-nitronaphthylsulfonylbenzamide(**3**) กับ **26** โดยส่วน tyrosine mimic จะเป็น bicyclic ของ naphthalene ring ดังที่ได้อธิบายไว้ในขั้นตอนการออกแบบของสารตัวนี้แล้ว



รูปที่ 8 A แสดงโครงสร้างของ 6-nitro-2-naphthylaminosulfonylbenzamide(**3**) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก, cylinder view)

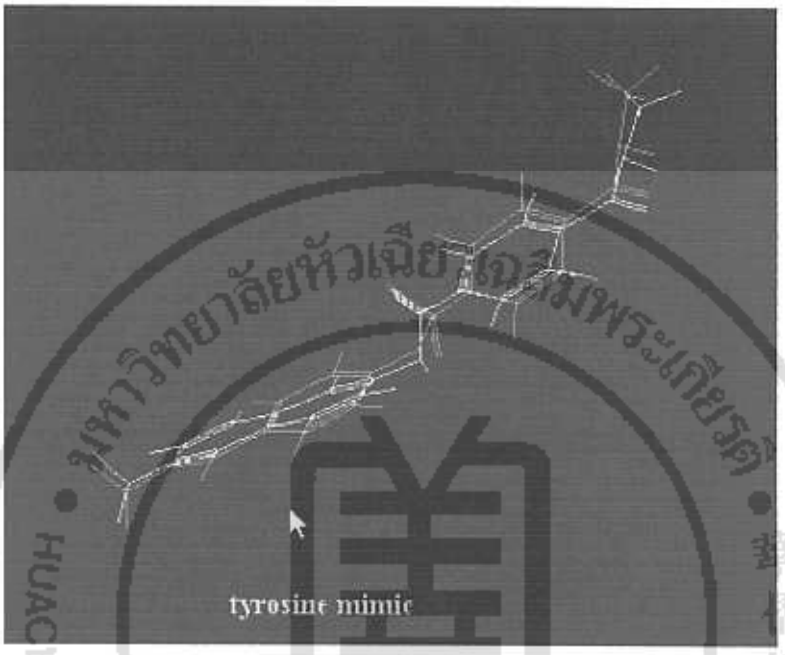


รูปที่ 8 B แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง **3** (สีขาว) กับโครงสร้าง **26** (สีม่วง) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก,cylinder view)



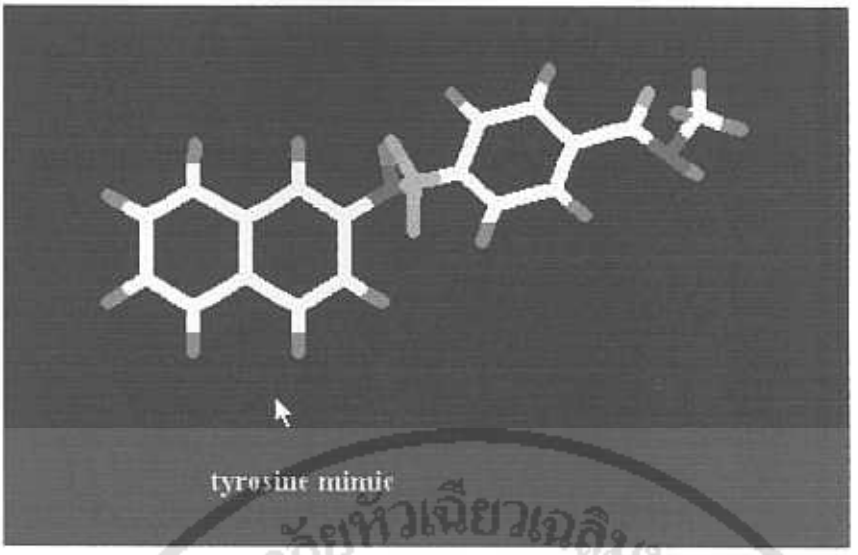
รูปที่ 8 C แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง **3** (สีขาว) กับโครงสร้าง **26** (สีม่วง) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก,cylinder view)

จากรูป 8 B และ 8 C จะเห็นว่าส่วนของ nitronaphthalene ring นี้จะมีการซ้อนทับกับส่วนของ nitrostryl ของ **26** ได้ดีกว่าของ **1** และ **2** โดยเฉพาะรูป 8 C และ 8 D จะแสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่าทั้งสองส่วนจะซ้อนทับกันเกือบสนิท แทบจะอยู่ในระนาบเดียวกันแบบสมบูรณ์

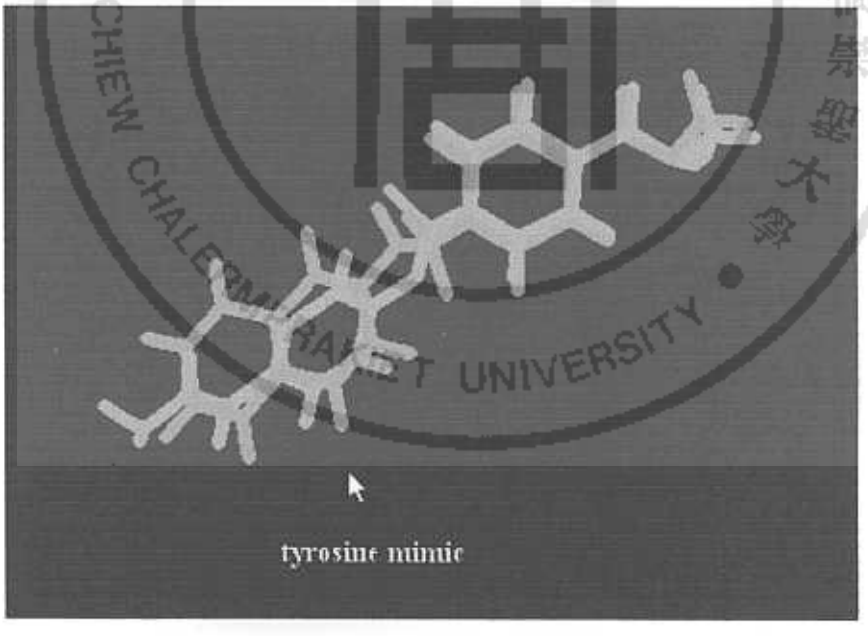


รูปที่ 8 D แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง **3** (สีขาว) กับโครงสร้าง **26** (สีม่วง) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบเส้น, normal or line view)

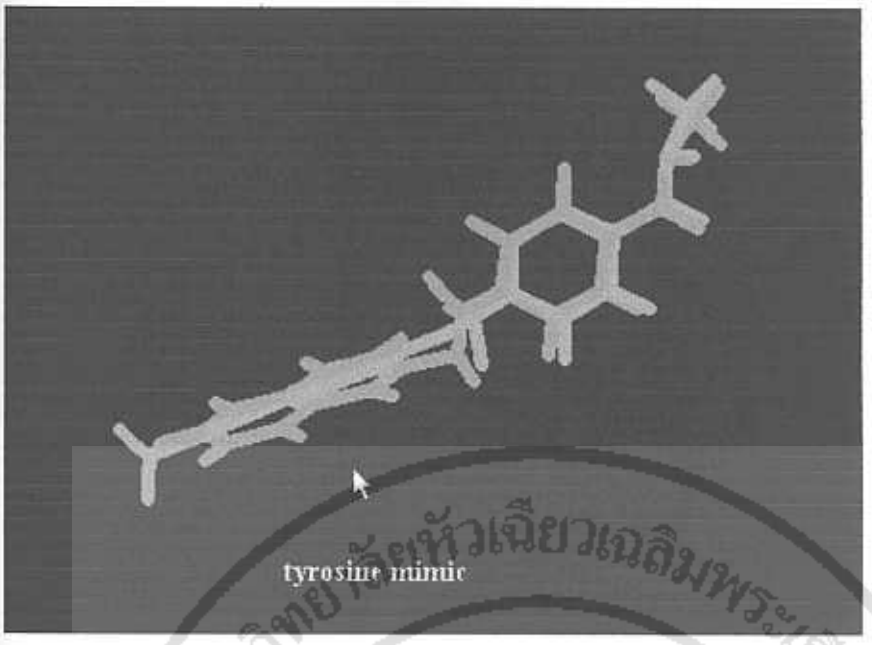
รูป 9 A-D เป็นโครงสร้างของ 2-naphthylaminosulfonylbenzamide(4) กับ **26** สำหรับสาร **4** นี้จัดเป็นอนุพันธ์ตัวเดียวของ **3** ที่มีที่มาดังอธิบายไว้ในขั้นตอนการออกแบบแล้วเช่นเดียวกัน ส่วนของnaphthalene ring ใน **4** แสดงให้เห็นถึงลักษณะแบนราบ(planarity) และอยู่ในระนาบเดียวกับส่วนของnitrostyryl ใน **3** ซึ่งเห็นได้ในรูป 8 C-D และ 9 C-D ในส่วน ring นี้จะมีมุมที่เบี่ยงออกไปจากหมู่ nitrostyryl น้อยเมื่อเทียบกับตัวอื่น



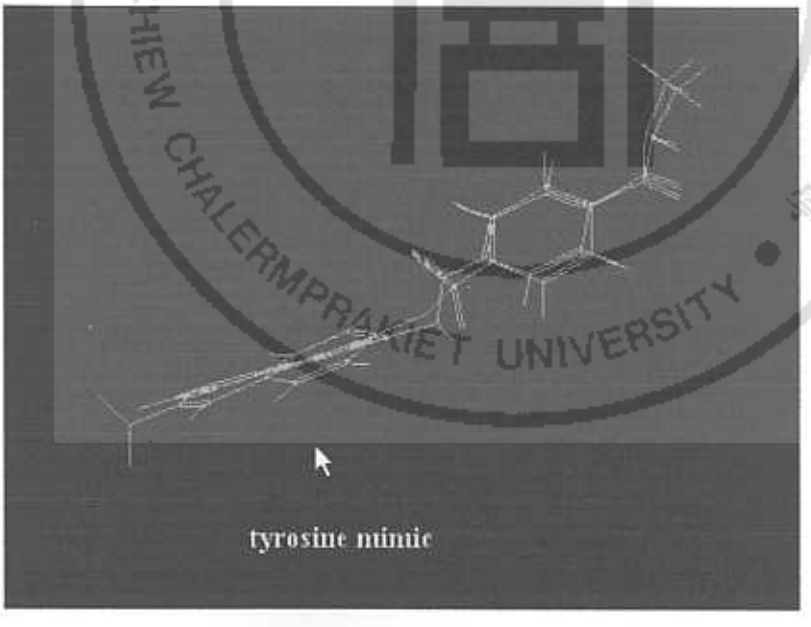
รูปที่ 9 A แสดงโครงสร้างของ 2-napthylaminosulfonylbenzamide(4) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก, cylinder view)



รูปที่ 9 B แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง **4** (สีแดง) กับโครงสร้าง **26** (สีม่วง) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก,cylinder view)



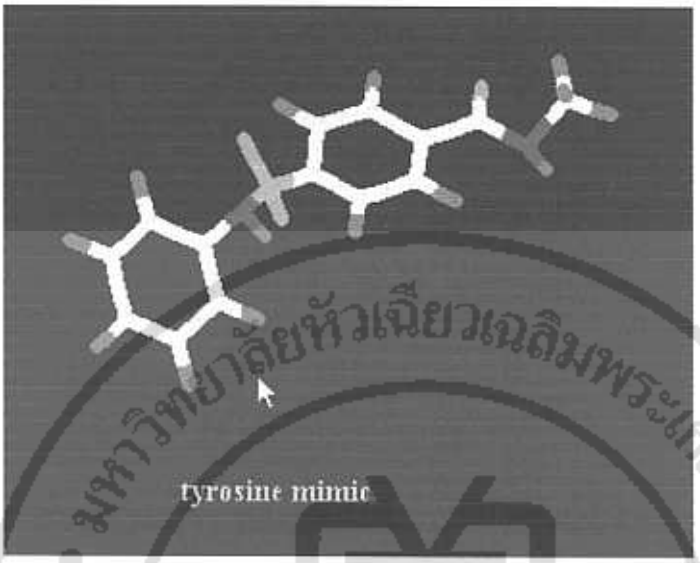
รูปที่ 9 C แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง **4** (สีแดง) กับโครงสร้าง **26** (สีม่วง) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก,cylinder view)



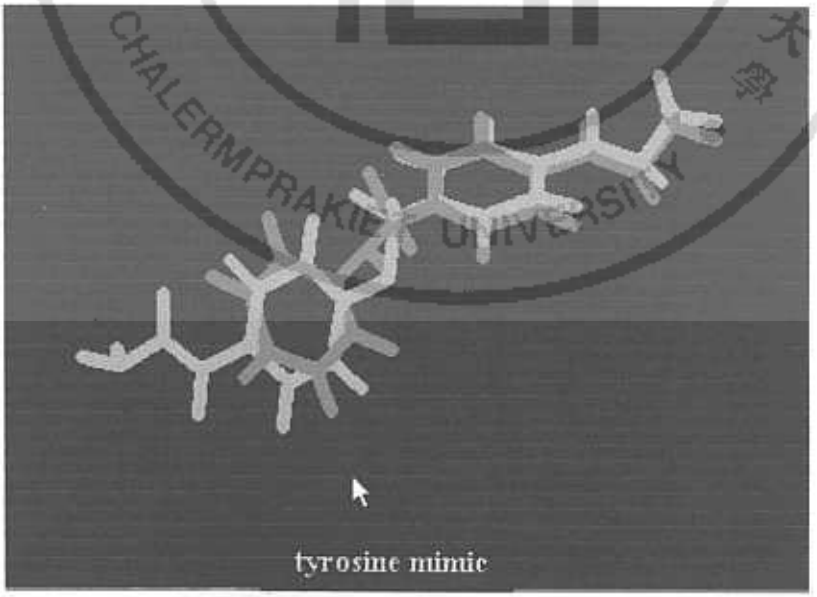
รูปที่ 9 D แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง **4** (สีแดง) กับโครงสร้าง **26** (สีม่วง) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบเส้น, normal or line view)

HUACHIEW CHALERMPRAKIET UNIVERSITY

รูป 10 A-D เป็นรูปแสดงโครงสร้างและการซ้อนทับระหว่าง anilinosulfonylbenzamide (5) กับ 26 สำหรับโครงสร้างของ 5 นี้พิจารณาส่วนtyrosine mimic แล้วจะเห็นว่าเลียนแบบส่วน phenylhydroxy ของ tyrosine residueที่ active siteอย่างแท้จริง

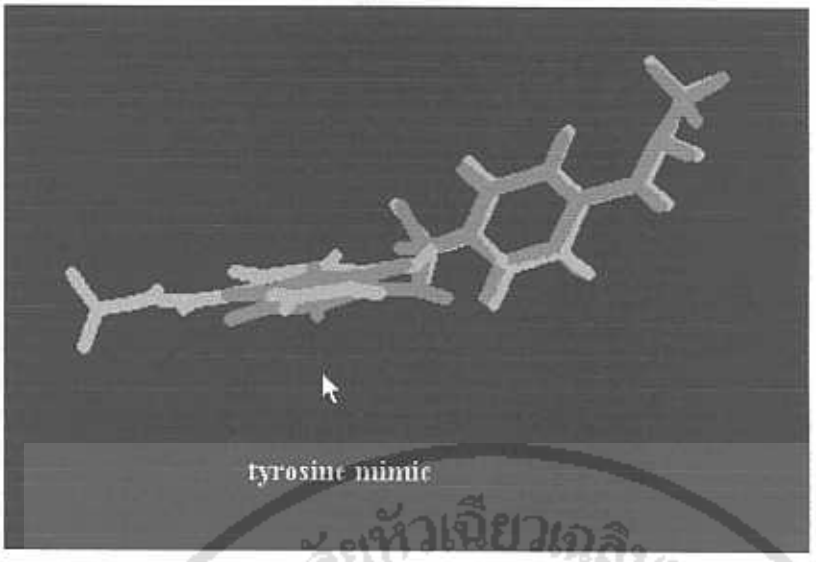


รูปที่ 10 A แสดงโครงสร้างของ anilinosulfonylbenzamide(5) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก, cylinder view)

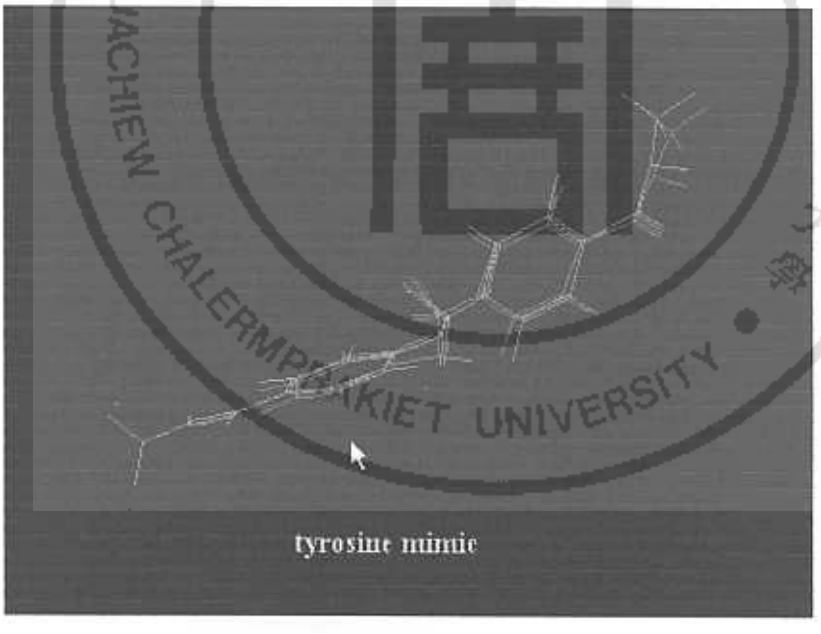


รูปที่ 10 B แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง 5 (สีเขียว) กับโครงสร้าง 26 (สีม่วง) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก, cylinder view)

มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ HUACHIEW CHALERMPRAKIET UNIVERSITY 華僑崇聖大學

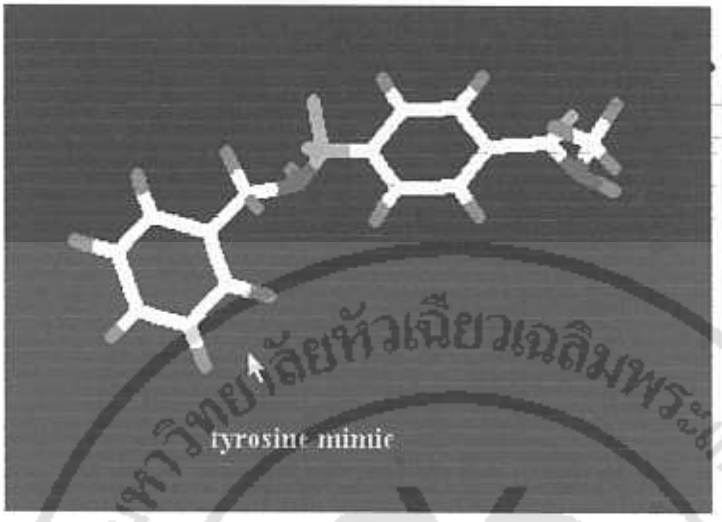


รูปที่ 10 C แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง 5 (สีเขียว) กับโครงสร้าง 26 (สีม่วง) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก, cylinder view)

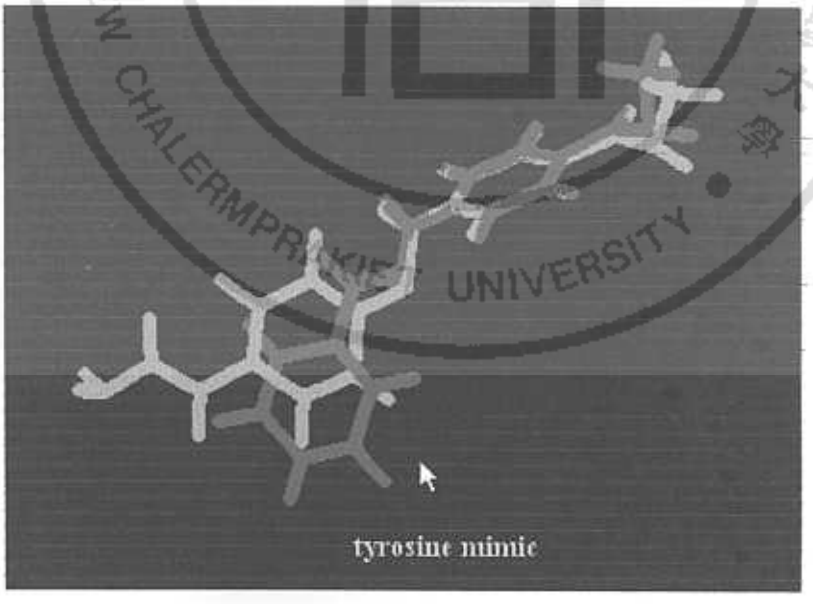


รูปที่ 10 D แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง 5 (สีเขียว) กับโครงสร้าง 26 (สีม่วง) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบเส้น, normal or line view)

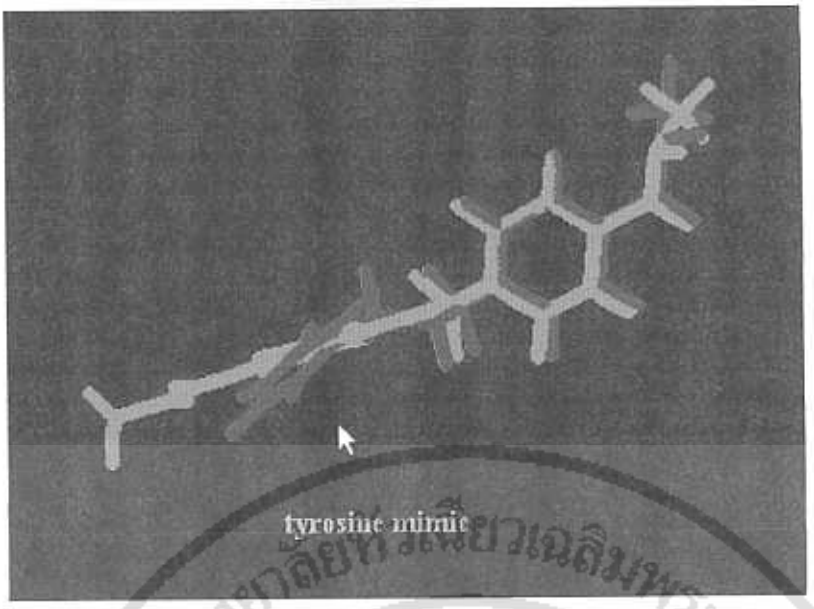
จากรูป 10 D จะเห็นส่วน tyrosine mimic ของ **5** ที่ซ้อนทับกับส่วน nitrostyryl ได้พอดี นับว่า 5 เป็นอีกสารหนึ่งที่น่าจะให้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาใกล้เคียงกับสาร **26** มากตัวหนึ่ง



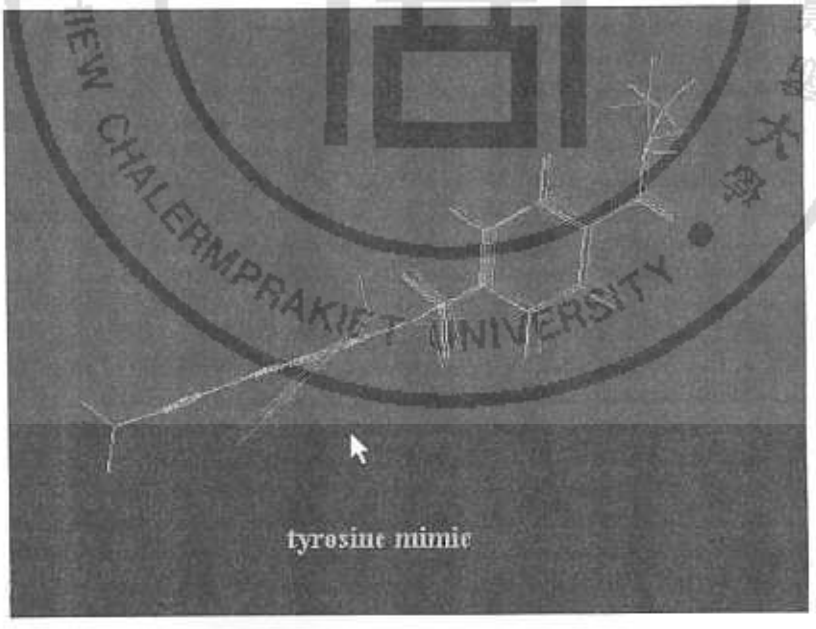
รูปที่ 11 A แสดงโครงสร้าง benzylaminosylfonylbenzamide(**6**) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก, cylinder view)



รูปที่ 11 B แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง (**6**) (สีน้ำเงิน) กับโครงสร้าง **26** (สีม่วง) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก, cylinder view)



รูป 11 C แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง (**6**) (สีน้ำเงิน) กับโครงสร้าง **26** (สีม่วง) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก, cylinder view)



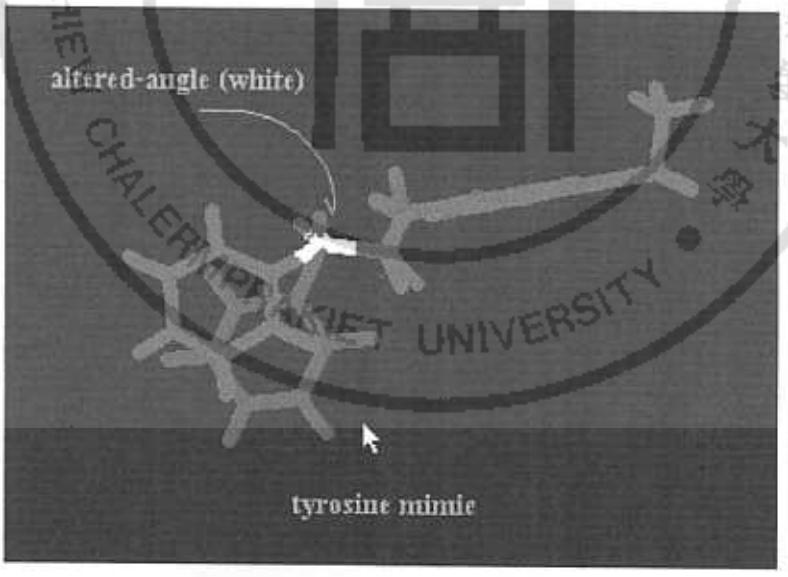
รูป 11 D แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง **6** (สีน้ำเงิน) กับโครงสร้าง **26** (สีม่วง) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบเส้น, normal or line view)

รูป 11 A-D ข้างบน แสดงโครงสร้างและการซ้อนทับกันของ benzylaminosulfonylbenzamide (6) กับ **26** จะเห็นส่วน tyrosine mimic ในสารนี้มีการเบี่ยงเบนทิศทางมุมไปจากส่วนของ nitrostyryl การเบี่ยงเบนนี้ทำให้การซ้อนทับโมเลกุลสมบูรณ์เฉพาะในส่วนของ benzamide แต่ส่วน tyrosine mimic นั้น ความเป็นระนาบเดียวกันและมุมจะแตกต่างอย่างเห็นได้ชัด

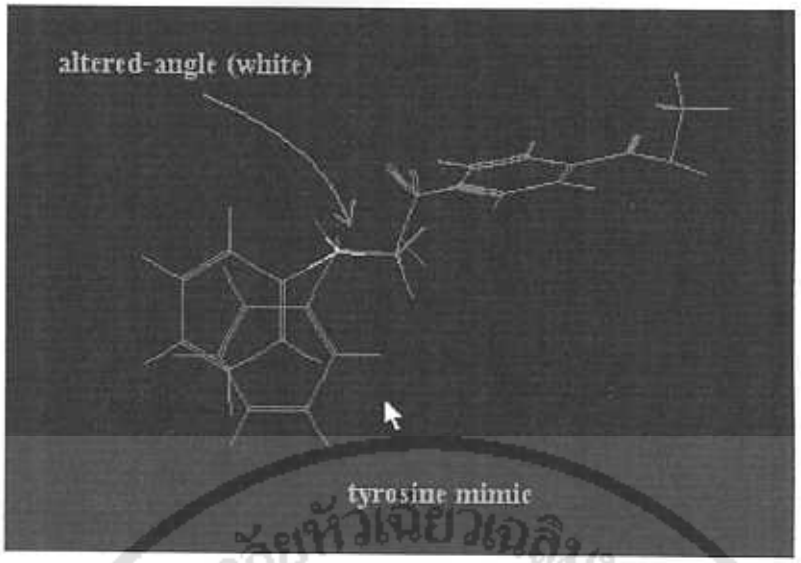
อย่างไรก็ตามแม้ว่าการจำลองโครงสร้างในสามมิตินี้จะเลียนแบบสภาพของสารนั้นที่คงตัวที่สุดแล้วซึ่งคาดว่าจะเป็นโครงสร้างที่ active site ด้วย แต่บางครั้งผลทางเภสัชวิทยาที่ทดลองในสิ่งมีชีวิตก็ไม่เป็นไปดังที่คาดไว้ล่วงหน้า ทั้งนี้องค์ประกอบอย่างหนึ่งที่มีผล คือ การที่โมเลกุลของสารสามารถเปลี่ยนรูปร่าง(conformational change) ที่ active site ได้ในกรณีที่โครงสร้างส่วนนั้นไม่ rigid เกินไป ซึ่งรูปร่างที่ active site นี้ เป็นรูปร่างที่เรียกว่า bioactive conformer ซึ่งอาจจะเหมือนหรือต่างจาก chemical conformer ที่จำลองในโปรแกรมก็ได้

เมื่อพิจารณาโครงสร้างของ 6 พบว่าถ้าเปลี่ยนแปลงมุมในโครงสร้างบางมุมแล้ว อาจจะทำให้โครงสร้างสามารถจับกับเอ็นไซม์ที่ active site ได้ โดย bioactive conformer ของ **6** อาจจะต่างจาก conformer ที่คงตัวในสภาวะปกติ ดังรูป 11 A ก็ได้

ด้วยเหตุผลดังกล่าว จึงได้ทำการเปลี่ยนแปลงมุมที่ตำแหน่งของ benzyl carbon ซึ่งค่าปกติ คือ 113.5 เป็น 145 องศา เพื่อดูการซ้อนทับของ tyrosine mimic ระหว่าง **6** และ **26** อีกครั้งหนึ่ง



รูปที่ 11 E แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง (6) ก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงมุมของ side chain ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก, cylinder view) โดยมีการเปลี่ยนแปลงมุมจาก 111.5 ไปเป็น 145 องศา มุมที่ถูกเปลี่ยนแสดงด้วยเส้นสีขาวในโครงสร้างใหม่(สีแดง) ส่วนโครงสร้างเดิมแสดงด้วยสีเขียว

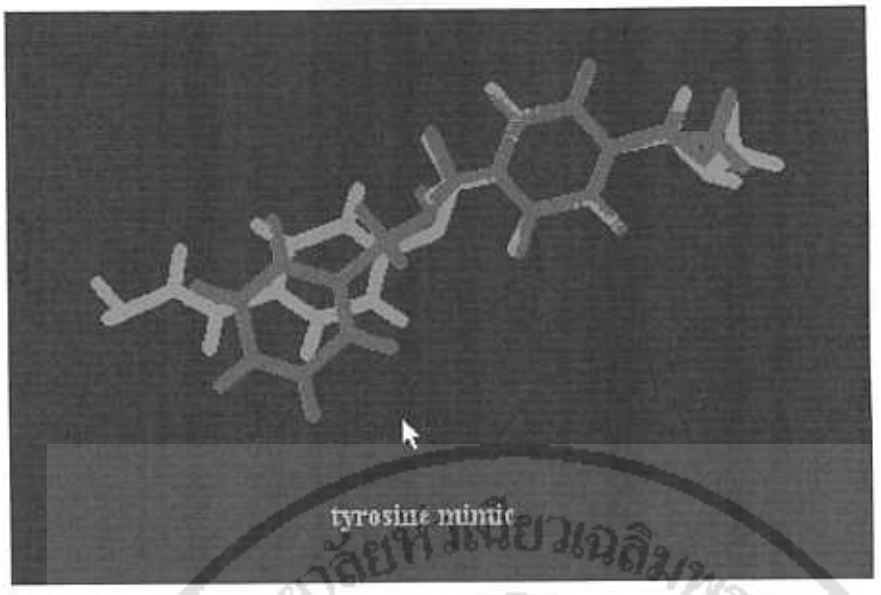


รูปที่ 11 F แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง (6) ก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงมุมของ side chain ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบเส้น, normal or line view) โดยมีการเปลี่ยนแปลงมุมจาก 111.5 ไปเป็น 145 องศา มุมที่ถูกเปลี่ยนแสดงด้วยเส้นสีขาวในโครงสร้างใหม่(สีแดง) ส่วนโครงสร้างเดิมแสดงด้วยสีเขียว

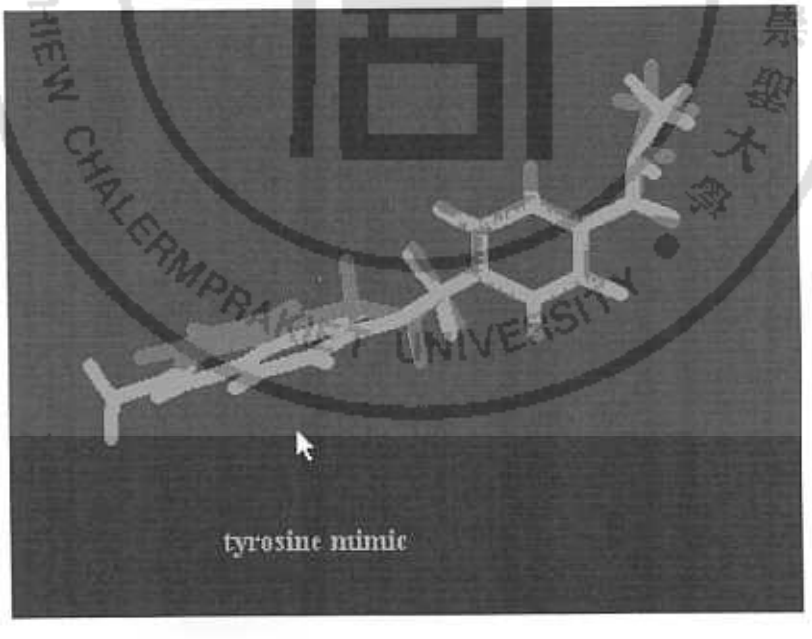
รูป 11 E-F แสดงโครงสร้างของ 6 ก่อนการเปลี่ยนแปลงมุม ซึ่งแสดงด้วยสีเขียว และโครงสร้างหลังการเปลี่ยนแปลงมุมจาก 113.5 องศาเป็น 145 องศา แสดงโครงสร้างใหม่ด้วยสีแดง ซึ่งส่วนของมุมที่เปลี่ยนแปลงแสดงด้วยสีขาว จากรูปจะเห็นว่า ส่วนของ tyrosine mimic ในโครงสร้างหลังการเปลี่ยนมุมจะอยู่ในตำแหน่งที่สูงกว่าโครงสร้างเดิม จากนั้นทำการซ้อนทับโครงสร้างใหม่ที่ได้เปลี่ยนมุมนี้กับ **26** อีกครั้ง ซึ่งแสดงไว้ในรูป 11 G-I เมื่อเปรียบเทียบส่วน tyrosine mimic ในรูป 11 B และ G จะเห็นว่าในรูป 11 G นั้น ส่วน tyrosine mimic นี้จะอยู่ในระนาบเดียวกับ nitrostyryl ของ **26** มากกว่ารูป 11 B

รูป 11 H และ I แสดงให้เห็นส่วนของ tyrosine mimic ที่การเปลี่ยนแปลงมุมทำให้มีความเป็นระนาบมากกว่าโครงสร้างเดิมในรูป 11 C

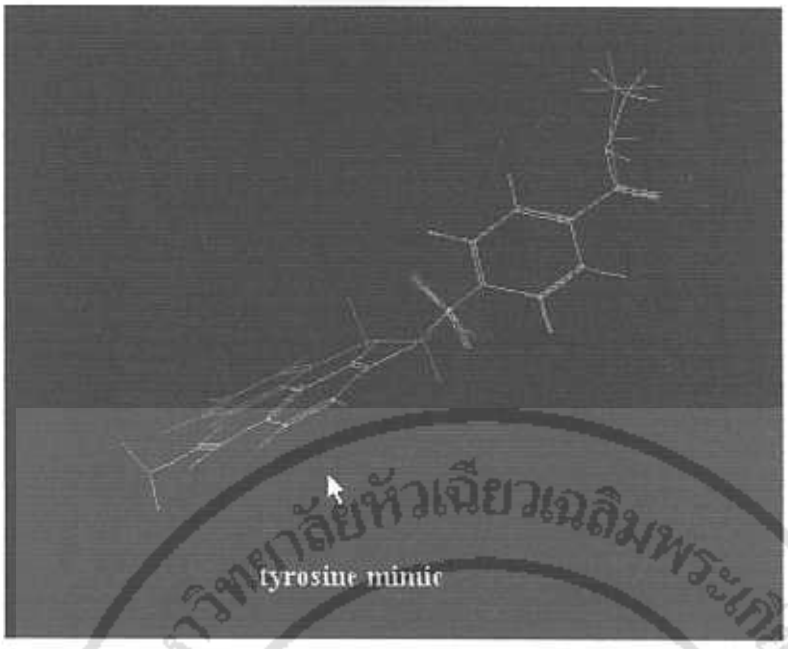
จากการพิจารณาโครงสร้างใหม่และเก่าข้างต้น จึงอาจเป็นไปได้ถ้า **6** จะเปลี่ยนแปลงรูปร่างและลักษณะโครงสร้างเล็กน้อย (conformational change) เมื่อไปจับกับเอ็นไซม์ที่ active site และทำให้มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ได้



รูปที่ 11 G แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง (6) หลังการเปลี่ยนแปลงมุมของ side chain จาก 111.5 ไปเป็น 145 องศา กับ **26** ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก, cylinder view)



รูปที่ 11 H แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง (6) หลังการเปลี่ยนแปลงมุมของ side chain จาก 111.5 ไปเป็น 145 องศา กับ **26** ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก, cylinder view)

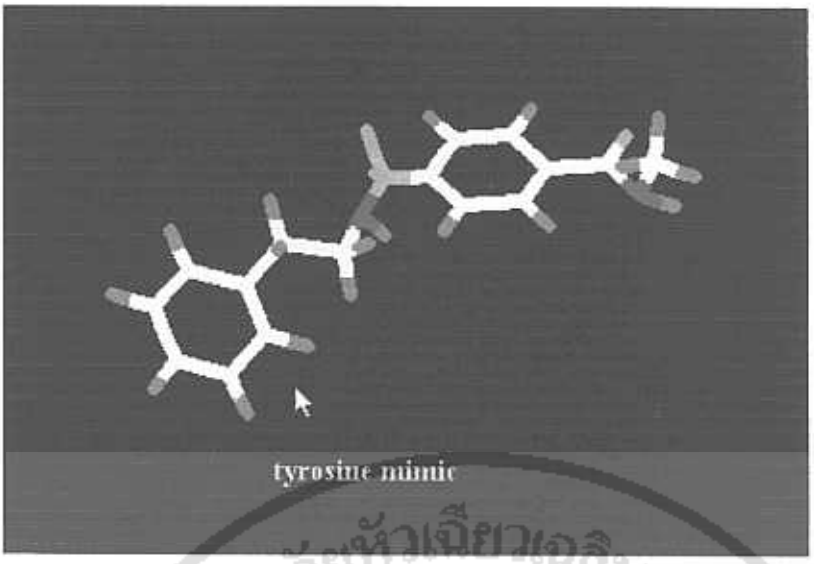


รูปที่ 11 I แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง (6) หลังการเปลี่ยนแปลงมุมของ side chain จาก 111.5 ไปเป็น 145 องศา กับ **26** ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบเส้น, line or normal view)

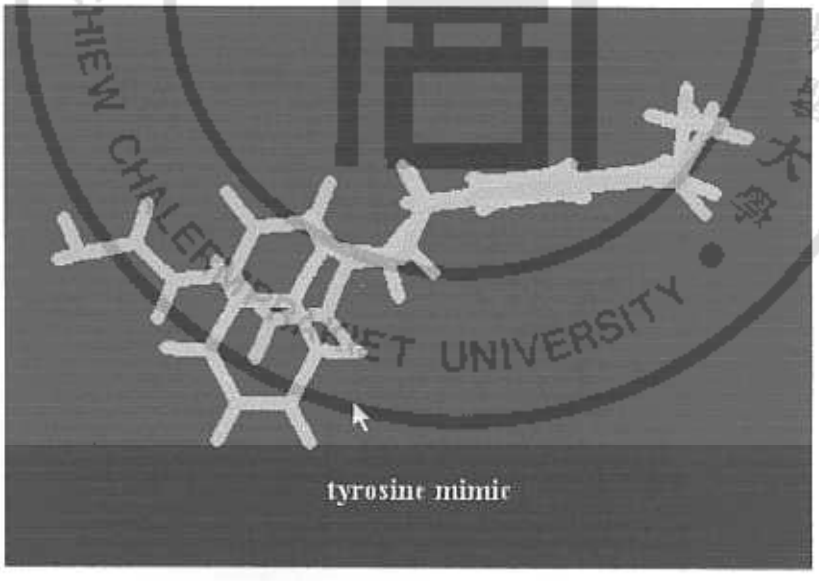
Phenylethylaminosulfonylbenzamide (7) เป็น analog อีกตัวหนึ่งที่มีส่วนของ tyrosine mimic เป็นอนุพันธ์ของ aniline ซึ่งในสาร 7 นี้ ค่า n = 2 หมายถึงจำนวนคาร์บอนอะตอมของหมู่อัลคิลระหว่าง aromatic ring และ sulfonamido nitrogen มีเท่ากับ 2 คาร์บอน โครงสร้างของ 7 และการซ้อนทับกับ **26** มีลักษณะเดียวกับสาร **1-6** ที่กล่าวมาแล้วข้างต้น แสดงไว้ในรูป 12 A-D

รูป 12 B แสดงการซ้อนทับของส่วน tyrosine mimic ที่เห็นได้ชัดเจนว่าส่วนนี้ของ 7 อยู่ห่างจากของ **26** โดยอยู่ต่ำกว่าและไม่อยู่ในระนาบเดียวกัน จากรูป 12 C, D ส่วนนี้ของ **26** จะเป็นระนาบแต่ใน 7 ส่วนนี้จะหักคว่ำลง เมื่อพิจารณาในแบบสามมิติจะเห็นว่า 7 จะใช้พื้นที่กว้างกว่าของ **26**

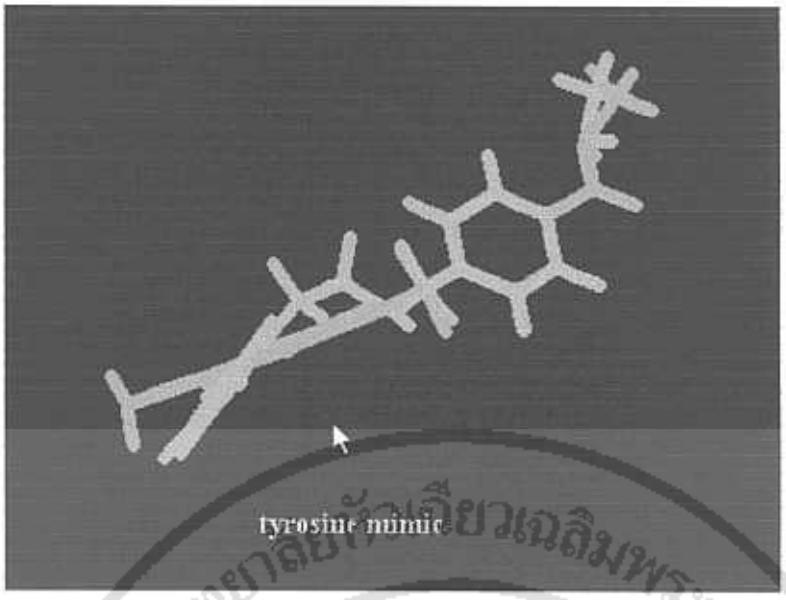
เมื่อพิจารณาถึง conformational change ถ้าส่วนของ tyrosine mimic มีการ adopted ให้โครงร้างสามารถเปลี่ยนแปลงในส่วนที่ยืดหยุ่นได้ ดังสาร **6** แล้ว พบว่าในช่วงดีกรีที่มีการ adopted หรือเปลี่ยนแปลงมุม(แสดงด้วยสีขาวในรูป 12 E, F) จาก 111.5 ไปเป็น 145 อาศา และทำการซ้อนทับอีกครั้ง พบว่า 7 สามารถซ้อนทับและอยู่ในระนาบเดียวกับ **26** ได้ โดยส่วนของ aromatic ใน 7 จะซ้อนทับบส่วนของ nitroethenyl ของ **26** (รูป 12 G)



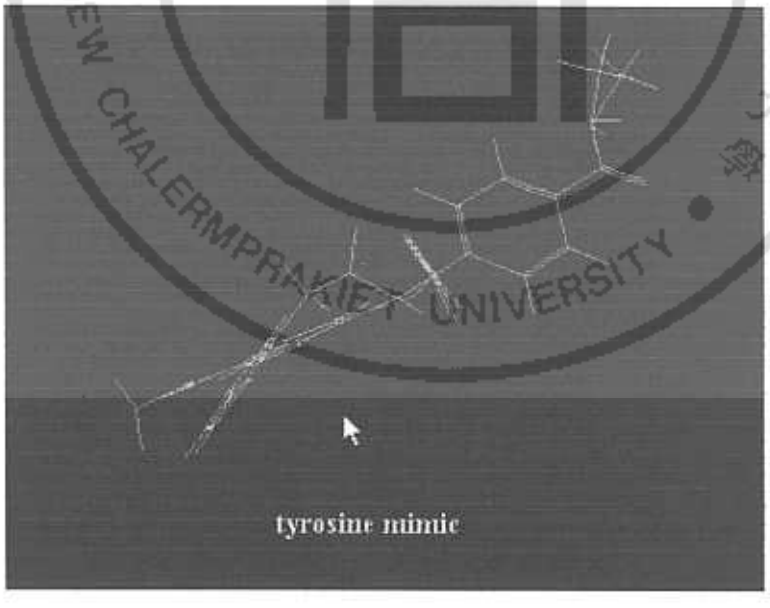
รูปที่ 12 A แสดงโครงสร้าง phenylethylaminosylfonylbenzamide(7) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก, cylinder view)



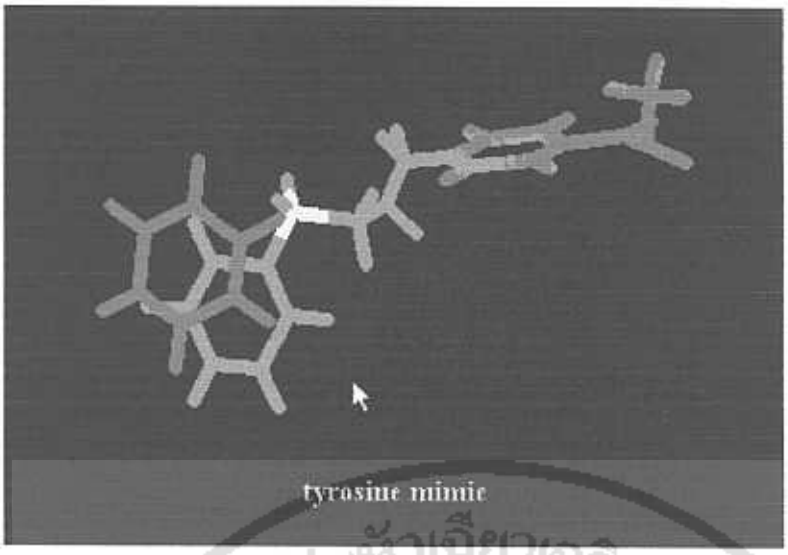
ปที่ 12 B แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง (7) (สีเหลือง) กับโครงสร้าง **26** (สีม่วง) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก, cylinder view) ก่อนเปลี่ยนแปลงมุม



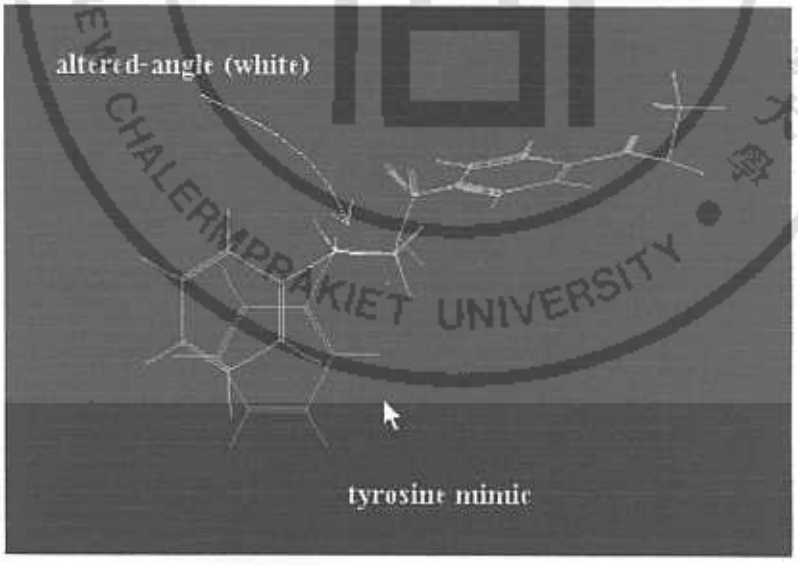
ที่ 12 C แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง (7) (สีเหลือง) กับโครงสร้าง **26** (สีม่วง) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก, cylinder view) ก่อนเปลี่ยนแปลงมุม



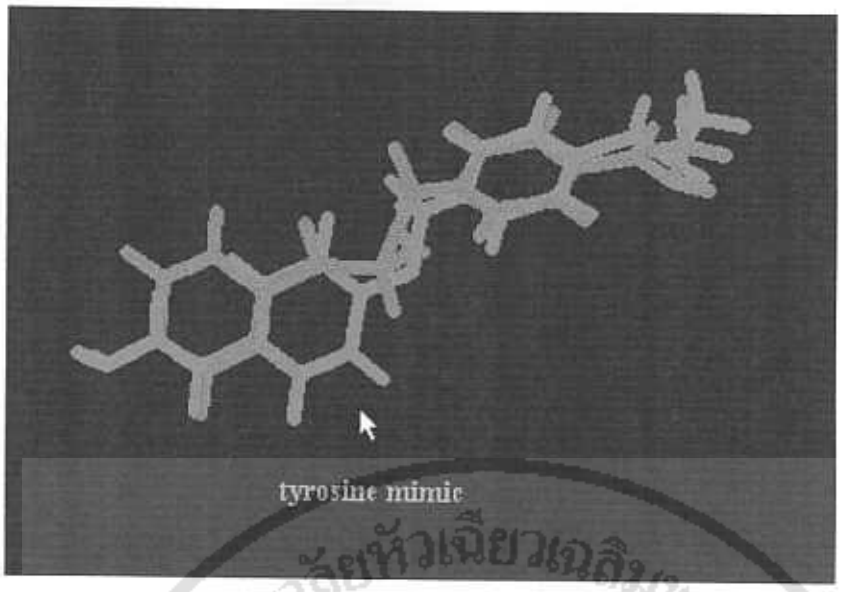
รูป 12 D แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง **7** (สีเหลือง) กับโครงสร้าง **26** (สีม่วง) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบเส้น, normal or line view)



รูปที่ 12 E แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง (7) ก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงมุมของ side chain ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก, cylinder view) โดยมีการเปลี่ยนแปลงมุมจาก 111.5 ไปเป็น 145 องศา มุมที่ถูกเปลี่ยนแสดงด้วยเส้นสีขาวในโครงสร้างใหม่(สีแดง) ส่วนโครงสร้างเดิมแสดงด้วยสีเขียว

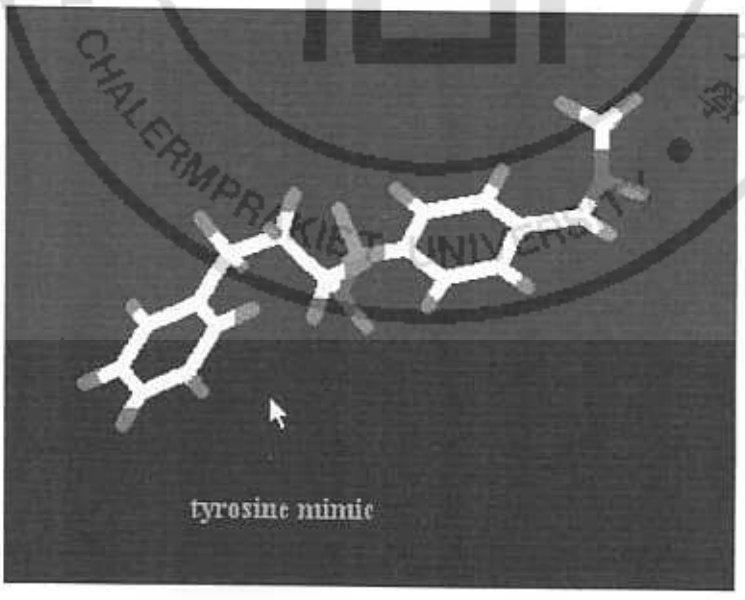


รูปที่ 12 F แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง (7) ก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงมุมของ side chain ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบเส้น, normal or line view) โดยมีการเปลี่ยนแปลงมุมจาก 111.5 ไปเป็น 145 องศา มุมที่ถูกเปลี่ยนแสดงด้วยเส้นสีขาวในโครงสร้างใหม่(สีแดง) ส่วนโครงสร้างเดิมแสดงด้วยสีเขียว



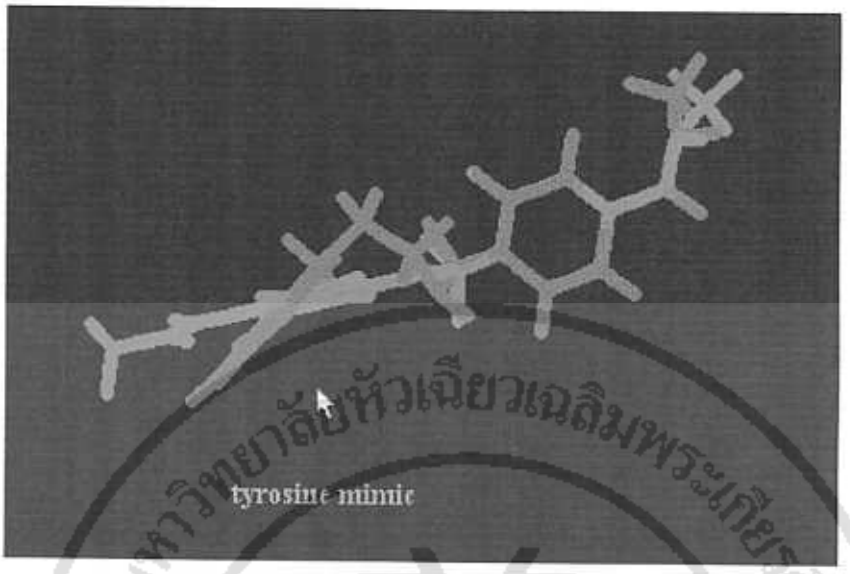
รูปที่ 12 G แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง (7) (สีเหลือง) กับโครงสร้าง **26** (สีม่วง) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก, cylinder view) โดยโครงสร้าง 7 มีการเปลี่ยนแปลงมุมของ side chain จาก 111.5 ไปเป็น 145 องศา

รูป 13 A-F เป็นรูปโครงสร้างและการซ้อนทับของ 3-phenylpropylaminosulfonylbenzamide (8) กับ **26** ซึ่งส่วนของ tyrosine mimic ในโครงสร้างของ 8 จะยืดหยุ่นและโค้งขึ้นดังรูป 13 A

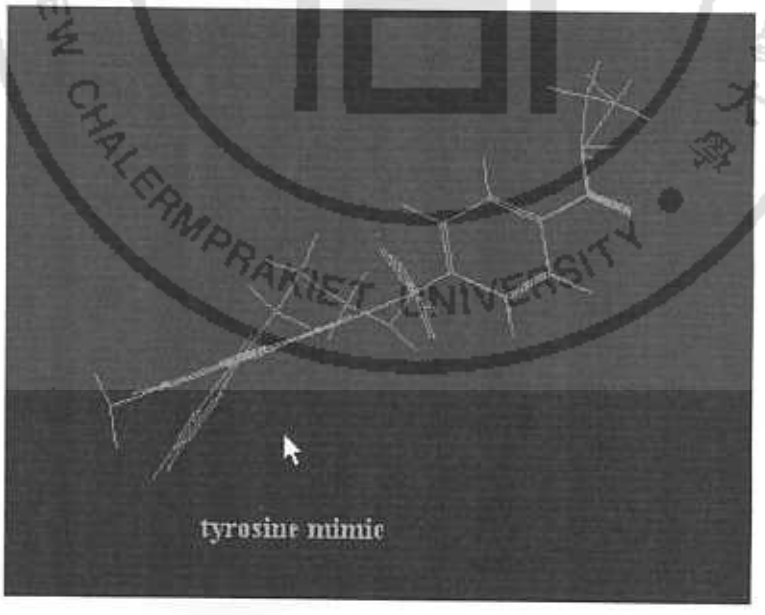


รูปที่ 12 A แสดงโครงสร้าง 3- phenylpropylaminosylfonylbenzamide(8) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก, cylinder view)

เมื่อทำการซ้อนทับกับ **16** จะเห็นว่าส่วน tyrosine mimic ของทั้งสองสารนี้ไม่เหมือนกันเลย สาร **8** จะมีส่วนนี้หักงอ ในขณะที่ สาร **26** จะแสดงในลักษณะที่เป็นระนาบ (รูป 13 B-C)

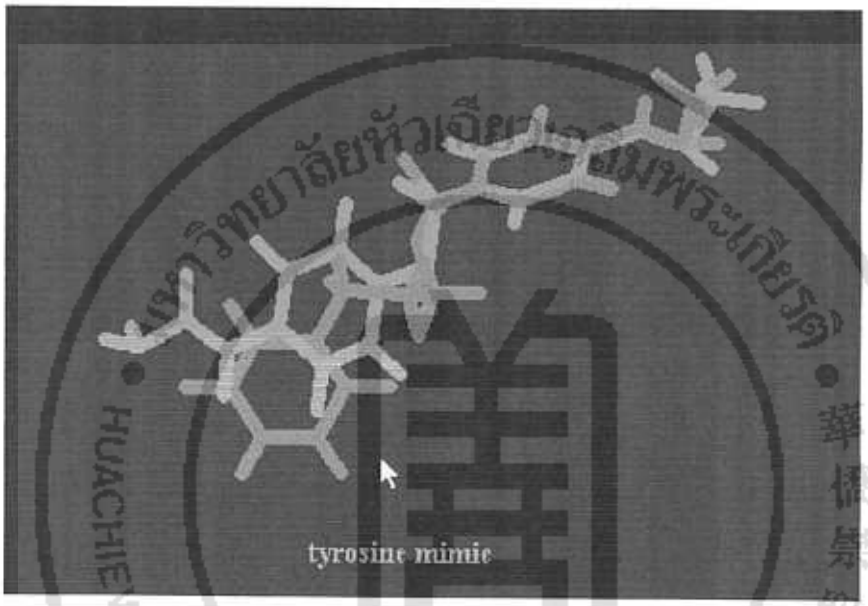


รูปที่ 13 B แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง **8** (สีแดง) กับโครงสร้าง **26** (สีม่วง) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก, cylinder view)



รูปที่ 13 C แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง **8** (สีแดง) กับโครงสร้าง **26** (สีม่วง) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบเส้น, line or normal view)

ในรูป 13 D แสดงการซ้อนทับในอีกมุมหนึ่งซึ่งจะเห็นว่าส่วนtyrosinr mimic จะไม่ซ้อนทับกันเลย และเนื่องจากจำนวน carbon atom ที่เชื่อมระหว่าง aromatic ring และ nitrogen atom มีจำนวนเท่ากับ 3 ซึ่งมีมากเกินที่จะทำให้การเปลี่ยนแปลงมุมเฉพาะ carbon ตัวหนึ่งแล้วได้ analog ที่ซ้อนทับพอดีกับ **26** ดังนั้นจึงไม่ทำการเปลี่ยนแปลงมุมในสารนี้



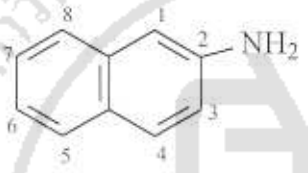
รูปที่ 13 D แสดงการซ้อนทับกันของโครงสร้าง **8** (สีแดง) กับโครงสร้าง **26** (สีม่วง) ที่จำลองในคอมพิวเตอร์(แสดงโครงสร้างแบบแท่งกระบอก, cylinder view)

จากการจำลองโครงสร้างสาร **1-8** ในคอมพิวเตอร์ และเปรียบเทียบกับ **26** พบว่า สาร 1-5 มีความใกล้เคียงกับ **26** มากที่สุด ซึ่งสารทั้ง 5 ตัวนี้ น่าจะให้ฤทธิ์ที่ใกล้เคียงกับ **26** แต่มีพิษต่ำกว่าดังได้อธิบายแล้วข้างต้น

4.2 การเลือกลำดับการสังเคราะห์สารทั้ง 8 ตัว

จาก molecular modeling studies ของสารในหัวข้อ 4.1 แสดงให้เห็นว่า **1-5** มีความใกล้เคียงกับ **16** มากที่สุดและน่าที่จะเลือกมาศึกษาฤทธิ์ก่อน ดังนั้นจึงต้องสังเคราะห์สารทั้ง 5 ตัวนี้ขึ้นมาเพื่อวัตถุประสงค์ดังกล่าว จากการพิจารณาขั้นตอนในการสังเคราะห์ของแต่ละตัว พบว่า สาร **1-2** ต้องมีการสังเคราะห์สารตั้งต้นเพิ่มขึ้นมาอีก 1 ขั้นตอน ตามแผนการสังเคราะห์ 1 ทำให้ใช้ต้องใช้เวลาและสารเคมีในการสังเคราะห์ในขั้นตอนนี้เพิ่มขึ้นมาอีก

สาร **3** นั้นพบว่า ไม่สามารถซื้อหรือสังเคราะห์ 6-nitro-2-natpthylamineขึ้นมาได้ เพราะจากค้นคว้าและศึกษากลไกการเกิดปฏิกิริยาเคมี พบว่าหมู่ nitro นี้จะแทนที่เฉพาะตำแหน่งที่ 1, 3 หรือ 4 เท่านั้น จะไม่แทนที่ที่ตำแหน่ง 5, 6, 7 หรือ 8 เลย ซึ่งทำให้ไม่สามารถสังเคราะห์สารที่เป็นสารตั้งต้นของ **3** ขึ้นมาได้



2-natpthylamine

สาร **4** สามารถสังเคราะห์ได้โดยตรง และ สามารถสั่งซื้อ 2-naphthylamine ซึ่งเป็นสารเริ่มต้นได้ จากบริษัท Aldrich, U.S.A. โดยปริมาณที่สั่งซื้อได้มากที่สุดคือ **1 กรัม** และเนื่องจาก 2-naphthylamine นี้ มีคุณสมบัติเป็น cancer suspect agent ต้องใช้ความระมัดระวังในการสังเคราะห์มาก จึงพิจารณาตัวอื่นก่อนที่จะสังเคราะห์ตัวนี้

สาร **5** ใช้ aniline เป็นสารเริ่มต้น และสารมารถสั่งซื้อ aniline ซึ่งเป็นสารเริ่มต้นได้ จากบริษัท Aldrich, U.S.A. โดยปริมาณที่สั่งซื้อได้มากที่สุดคือ 100 กรัม ดังนั้นจึงเลือกสังเคราะห์สาร **5** ก่อน

4.3 <u>การสังเคราะห์สาร</u>

ก. การสังเคราะห์ **5**

ในการสังเคราะห์สารทั้ง 8 ตัวที่ได้ออกแบบไว้ ในขั้นตอนแรกจะใช้ปฏิกิริยาซัลโฟนิลเลชั่นซึ่งจะคล้ายกับปฏิกิริยาเอมิเดชั่น โดยเป็นการทำปฏิกิริยาระหว่างเอมีนกับคลอโรซัลโฟนิลเบนโซอิกเอซิด เอมีนจะเป็นตัวที่เข้าไปแทนที่อะตอมของคลอรีน ได้เป็นสารตัวกลางที่ต้องการ โดยไพริดีนซึ่งเป็นสารละลายที่มีความเป็นด่างสูง จะช่วยทำให้หมู่อะมิโนเข้าทำปฏิกิริยาได้ง่ายขึ้น (increase nucleoplilicity) แต่อย่างไรก็ตาม หมู่อะมิโนนี้ก็สามารถทำปฏิกิริยากับหมู่คาร์บอนิลของเบนโซอิกเอซิดได้เช่นกัน ซึ่งการทำปฏิกิริยากับหมู่คาร์บอนิลนี้จะให้ผลผลิตที่ไม่ต้องการ ดังนั้น

เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดปฏิกิริยาที่หมู่คาร์บอนิล ขณะเติมคลอโรซัลโฟนิลเบนโซอิกเอซิด จึงต้องเติมทีละนิดในช่วงระยะเวลา 15-20 นาที ซึ่งจะช่วยหลีกเลี่ยงการเกิดผลผลิตที่ไม่ต้องการได้

1. การสังเคราะห์ในสารละลายไพริดีน

สาร anilinosulfonylbenzoic acid ที่สังเคราะห์โดยใช้ไพริดีนเป็นสารละลายนั้นให้ crude product ต่ำ ไม่สามารถนำไปทำให้บริสุทธิ์และใช้ในการสังเคราะห์ในขั้นตอนต่อไปได้

2. การสังเคราะห์ในสารละลายอะซีโตน

การสังเคราะห์ anilinosulfonylbenzoic acid ในสารละลายอะซีโตน ให้ crude product ในปริมาณปานกลาง และมีสารปนเปื้อนน้อยกว่าในไพริดีนเมื่อตรวจสอบด้วย thin layer chromatography ซึ่งปริมาณที่สังเคราะห์ได้นี้ เมื่อทำการทดลองซ้ำหลายครั้งก็เพียงพอที่จะนำไปทำให้บริสุทธิ์เพื่อทดลองในขั้นตอนต่อไปได้

ข. การสังเคราะห์สาร anilinosulfonylbenzylamide

เนื่องจากเอทิลคลอโรฟอร์เมท(ethyl chloroformate) ซึ่งเป็นสารที่จะใช้ทำปฏิกิริยากับ intermediate ที่ได้จากการสังเคราะห์ในขั้นตอน ก. ไม่สามารถสั่งซื้อได้เนื่องจากคุณสมบัติในการทำให้ระเบิดได้ จึงไม่สามารถส่งโดยทางเครื่องบิน ต้องส่งทางเรือ ซึ่งไม่มีบริษัทนำเข้าสารเคมีใดนำเข้าทางเรือ จึงต้องเปลี่ยนสารที่ใช้จาก ethyl chloroformate เป็นตัวอื่นคือ ไทโอนิลคลอไรด์ thionyl chloride และ N,N'-dicyclohexylcarbodiimide(DCC)

ดังนั้นสาร **5** จึงได้ถูกสังเคราะห์ขึ้นมาใน 2 วิธีด้วยกัน โดยวิธีแรกจะเป็นการสังเคราะห์ผ่านตัวกลางที่เรียกว่าเอซิลเฮไลด์(acyl halide) โดยใช้ไทโอนิลคลอไรด์ (thionyl chloride) ทำปฏิกิริยากับ carboxylic acid จากขั้นตอน ก. ส่วนวิธีที่สอง ใช้ DCC ทำกับ carboxylic acid

1. การสังเคราะห์ผ่านตัวกลางเอซิลเฮไลด์(acyl halide)

การใช้ thionyl chlolide จะให้ crude product ที่ค่อนข้างทำให้บริสุทธิ์ได้ยากเนื่องจาก สารที่ใช้ในปฏิกิริยามีปริมาณน้อย ทำให้เก็บสารบริสุทธิ์ภายหลังผ่าน column chromatography ได้ยากและสูญเสียสาร **8** ที่ได้จากการสังเคราะห์ไปในขั้นตอนการทำให้บริสุทธิ์มาก จึงได้ใช้วิธีที่ 2 ในการสังเคราะห์แทน

2. การสังเคราะห์ผ่านตัวกลางแอนไฮไดด์(anhydride)

การทำปฏิกิริยาโดยใช้ DCC กับ carboxylic acid พบว่าปฏิกิริยาเกิดขึ้นง่ายกว่าในข้อ ข.1. โดยสามารถทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องได้ ขณะที่ข้อ ข.1. ต้องทำโดยการ reflux ข้อดีของการทำที่อุณหภูมิห้องคือ สารคงตัวได้ดีกว่าขณะทำปฏิกิริยา และได้สารปนเปื้อนน้อยกว่า ทำให้การทำให้บริสุทธิ์ทำได้ง่ายกว่า

ศูนย์บรรณสารสนเทศ
มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

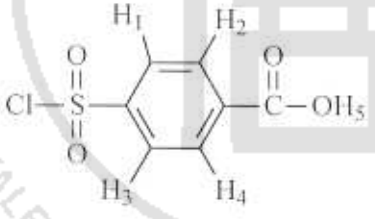
4.4. การแปรผลจากนิวเคลียร์แมกเนติกริโซแนนซ์สเปคตรา(nuclear mgnetic resonance spectra)

ในการตรวจสอบและพิสูจน์โครงสร้างของสารใหม่ที่สังเคราะห์ได้นั้น วิธีที่นิยมและเชื่อถือคือการตรวจสอบด้วยเครื่องมืออินฟาเรด(Infrared), นิวเคลียร์แมกเนติกริโซแนนซ์(nuclear magnetic resonance และ แมส(mass)สเปคโตรมิเตอร์

เนื่องจากในการตรวจสอบโครงสร้างด้วยเครื่องมือดังกล่าวข้างต้น จำเป็นต้องได้สารที่มีความบริสุทธิ์สูงมาก เพื่อให้ได้สเปคตรัมที่ถูกต้อง ประกอบกับ product ที่สังเคราะห์ได้ต้องใช้ในขั้นตอนต่อไปเพื่อให้การสังเคราะห์ได้สารสุดท้าย(target product) มากที่สุด ดังนั้นจึงเลือกที่จะตรวจสอบสารด้วยเครื่องมือที่เชื่อถือได้ในกลุ่มนี้คือ นิวเคลียร์แมกเนติกริโซแนนซ์สเปคโตรมิเตอร์(nuclear magnetic resonance spectrometer) เป็นหลัก สำหรับอินฟราเรดสเปคโตรมิเตอร์(infrared spectrometer) และแมสสเปคโตรมิเตอร์(mass spectrometer) นั้น ถ้ามีสารที่สังเคราะห์ได้เหลือมากพอหลังจากทำให้บริสุทธิ์แล้ว จึงจะนำไปตรวจสอบด้วยเครื่องมือ 2 ชนิดหลังดังกล่าว

สเปคตรัมที่ 1 สเปคตรัมของ 4-คลอโรซัลโฟนิลเบนโซอิกเอซิดในสารละลาย DMSO และ D_2O

(4-Chlorosulfonylbenzoic acid in DMSO and D_2O exchange)

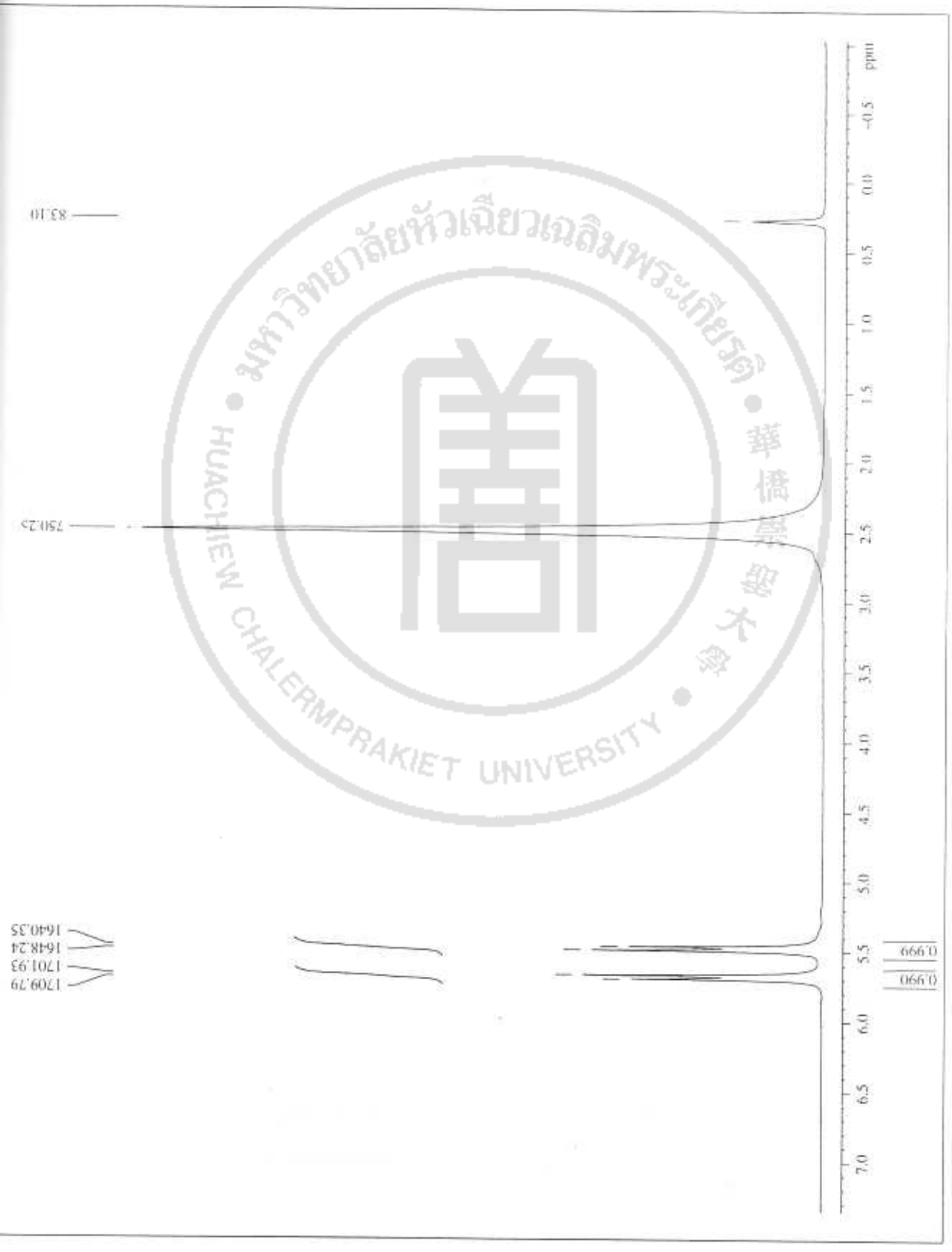


4-คลอโรซัลโฟนิลเบนโซอิกเอซิด(4-Chlorosulfonylbenzoic acid)

ในโครงสร้างของ 4-คลอโรซัลโฟนิลเบนโซอิกเอซิด(4-Chlorosulfonylbenzoic acid) จะมีโปรตอนอยู่ทั้งหมด 5 ตัวด้วยกันดังแสดงข้างล่างนี้

โดยโปรตอนหมายเลข 5 จะมีคุณสมบัติพิเศษเนื่องจากโปรตอนตัวนี้เกาะอยู่กับ oxygen atom ซึ่งเป็น heteroatom atom เมื่อเทียบกับตัวอื่นที่เกาะอยู่บน carbon atom ดังนั้นโปรตอนหมายเลข 5 นี้จึงแสดงคุณสมบัติในการแลกเปลี่ยนระหว่างโมเลกุลได้ เมื่อในสารละลายมี deuteriated water(D_2O) ซึ่ง

สเปคตรัมที่ 1 สเปคตรัมของ 4-คลอโรซัลโฟนิลเบนโซอิกเอซิดในสารละลาย DMSO และ D_2O

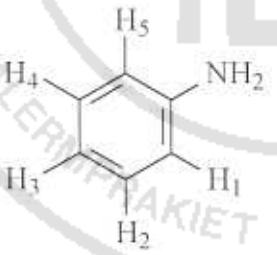


เป็นไอโซโทปของน้ำ โปรตอนหมายเลข 5 จะแลกเปลี่ยนกับ Deuterium atom ทำให้ไม่ปรากฏสัญญาณในสเปคตรัม ดังนั้นในสารละลายของ dimethylsulfoxide(DMSO) ที่มี D_2O ปนอยู่นิดหน่อย สัญญาณโปรตอนที่ปรากฏของสาร 4-คลอโรซัลโฟนิลเบนโซอิกเอซิด(4-Chlorosulfonylbenzoic acid) จึงเป็นของโปรตอน 1-4 เท่านั้น เมื่อพิจารณาเฉพาะโปรตอน 1-4 จะเห็นว่าโปรตอน 1 และ 3 อยู่ในสิ่งแวดล้อมทางเคมี(chemical environment) เหมือนกัน และโปรตอน 2 และ 4 ก็เช่นเดียวกัน ดังนั้น โปรตอน 1 และ 3 จะแสดงสัญญาณในสเปคตรัมที่ตำแหน่งเดียวกัน ในขณะที่โปรตอน 2 และ 4 ก็จะแสดงที่ตำแหน่งเดียวกัน เช่นเดียวกัน

จากนั้นพิจารณาโปรตอน 1 กับ 2 ซึ่งสองตัวนี้ จะแสดงการ coupling เนื่องจากอยู่ใกล้กันไม่เกินสามพันธะ การ coupling ของ 1 กับ 2 จะเป็นในลักษณะของ *o*-coupling ซึ่งจะมีค่า coupling constant(J) อยู่ระหว่าง 8-15 Hz ในทำนองเดียวกัน 3 และ 4 ก็จะ coupling และให้ค่า coupling constant เท่ากับของ 1 กับ 2

ด้วยเหตุนี้ ในสเปคตรัม 1 จึงแสดงสัญญาณของโปรตอน 1-4 ที่ 5.2 และ 5.4 ppm โดยสัญญาณที่ 5.2 เป็นของโปรตอน 2 และ 4 และสัญญาณที่ 5.4 ppm เป็นของโปรตอน 1 และ 3 ตามลำดับ สำหรับสัญญาณที่ 0.00 ppm เป็นของ trimethylsilane(TMS) ซึ่งใช้เป็น internal reference และสัญญาณที่ 2.2 ppm เป็นของ DMSO ที่ใช้เป็นตัวทำละลาย

สเปคตรัมที่ 2 สเปคตรัมของอะนิลีนในสารละลาย deuteraited chloroform (Aniline in $CDCl_3$)

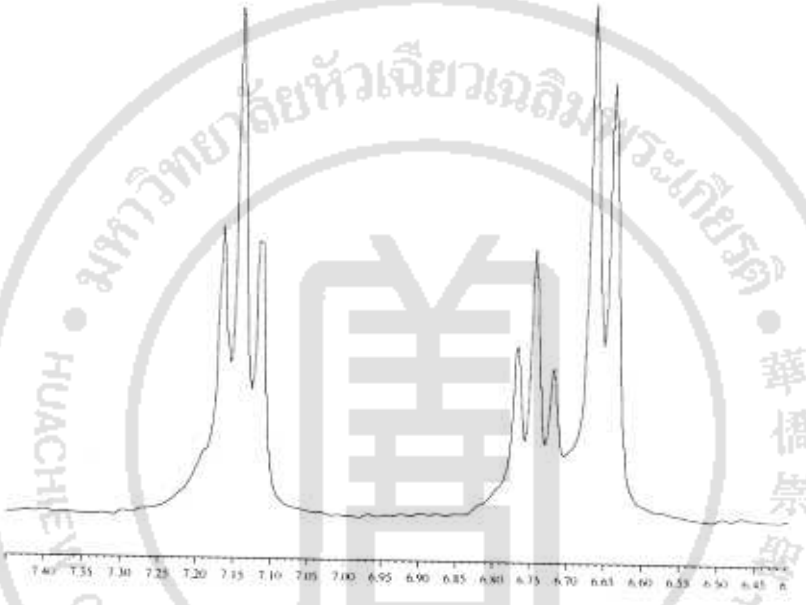


อะนิลีน (Aniline)

ในโมเลกุลของอะนิลีน (Aniline) จะประกอบด้วยโปรตอนที่เป็น aromatic proton จำนวน 5 โปรตอน และมีอะมิโนโปรตอนอีก 2 โปรตอน ซึ่งอะมิโนโปรตอนนี้ ปรากฏสัญญาณที่ 3.5 ppm และ aromatic protons ทั้ง 5 ตัว ปรากฏที่ 6.7, 6.8 และ 7.2 ppm โดยสัญญาณที่ 6.8 ppm นั้น integrated พื้นที่ใต้กราฟได้เท่ากับ 1 โปรตอน ส่วนที่ 6. 7 และ 7.2 ppm นั้น integrated ได้สัญญาณละ 2 โปรตอน จากโครงสร้างของอะนิลีน แสดงได้ว่าพีคที่ 6.8 ppmนั้น เป็นของโปรตอนหมายเลข 3 ซึ่งจะมีchemical environment ต่างกับโปรตอน 1, 2 และ 4, 5

จากการพิจารณาส่วน aromatic จะเห็นว่าคู่ของโปรตอนหมายเลข 1, 5 และคู่ของโปรตอนหมายเลข 2, 4 จะแสดงลักษณะของสัญญาณคล้ายกับในสเปคตรัมที่ 1 นั่นคือโปรตอน 1 และ 5 จะเกิดที่ตำแหน่งเดียวกัน และโปรตอน 2, 4 ก็จะปรากฏที่ตำแหน่งเดียวกัน โดยคู่ของโปรตอน 1 กับ 5 ก็จะ coupling กับคู่ของโปรตอน 2 กับ 4 ทำให้สัญญาณแตกเป็น doublet และสัญญาณเกิดที่ 6.7 ppm สำหรับคู่ของโปรตอน 2 กับ 4 นอกจากจะ coupling กับโปรตอน 1 และ 5 แล้วยัง coupling ต่อกับโปรตอน 3 ทำให้ได้สัญญาณที่แตกออกเป็น triplet ที่ตำแหน่งที่ 7.2 ppm

การแตกของสัญญาณของ aromatic protons ของอะนิลีน แสดงในรูป 14

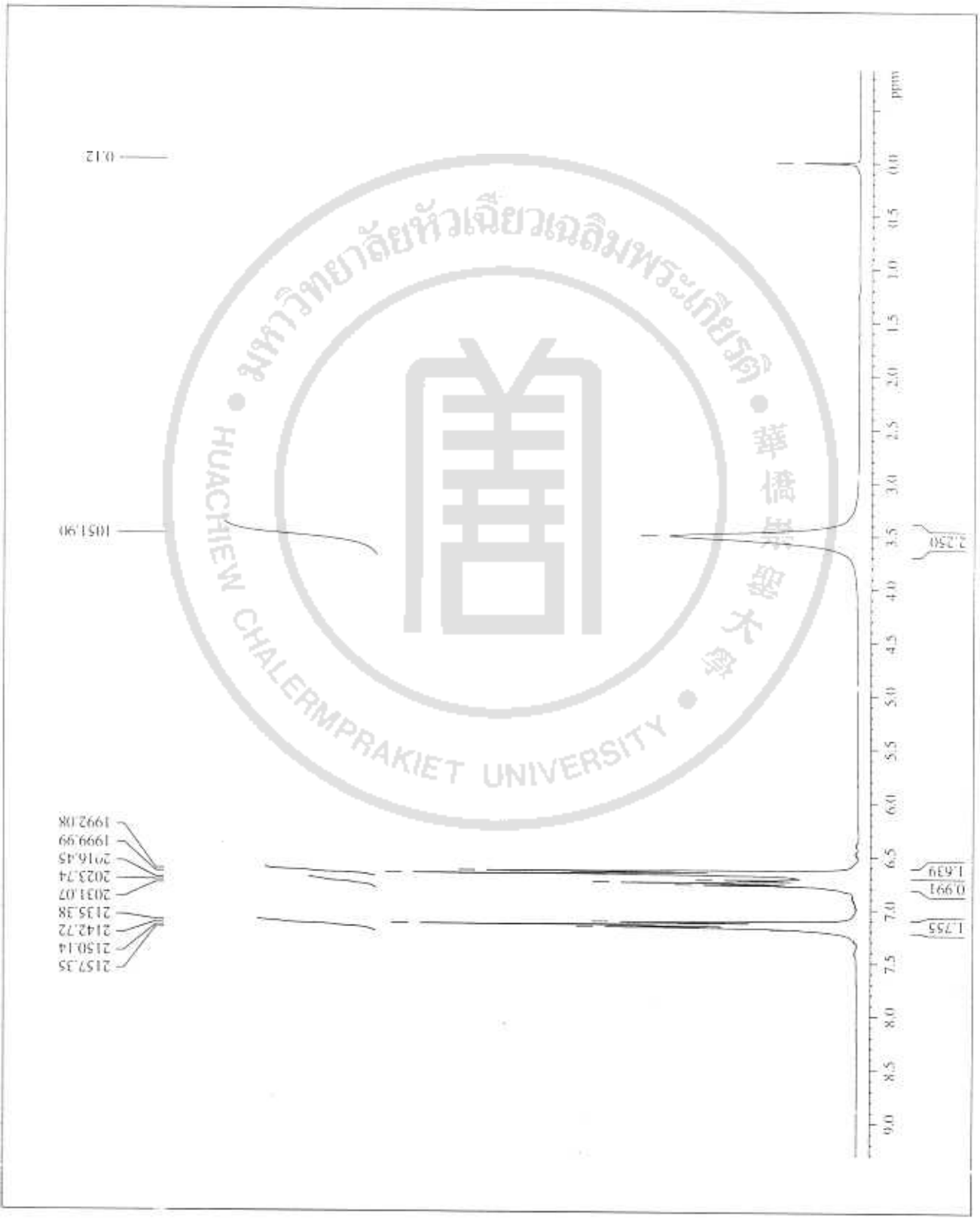


รูปที่ 14 การแตกของสัญญาณโปรตอนในช่วงอะโรเมติกของอะนิลีน(splitting pattern of aromatic protons of aniline)

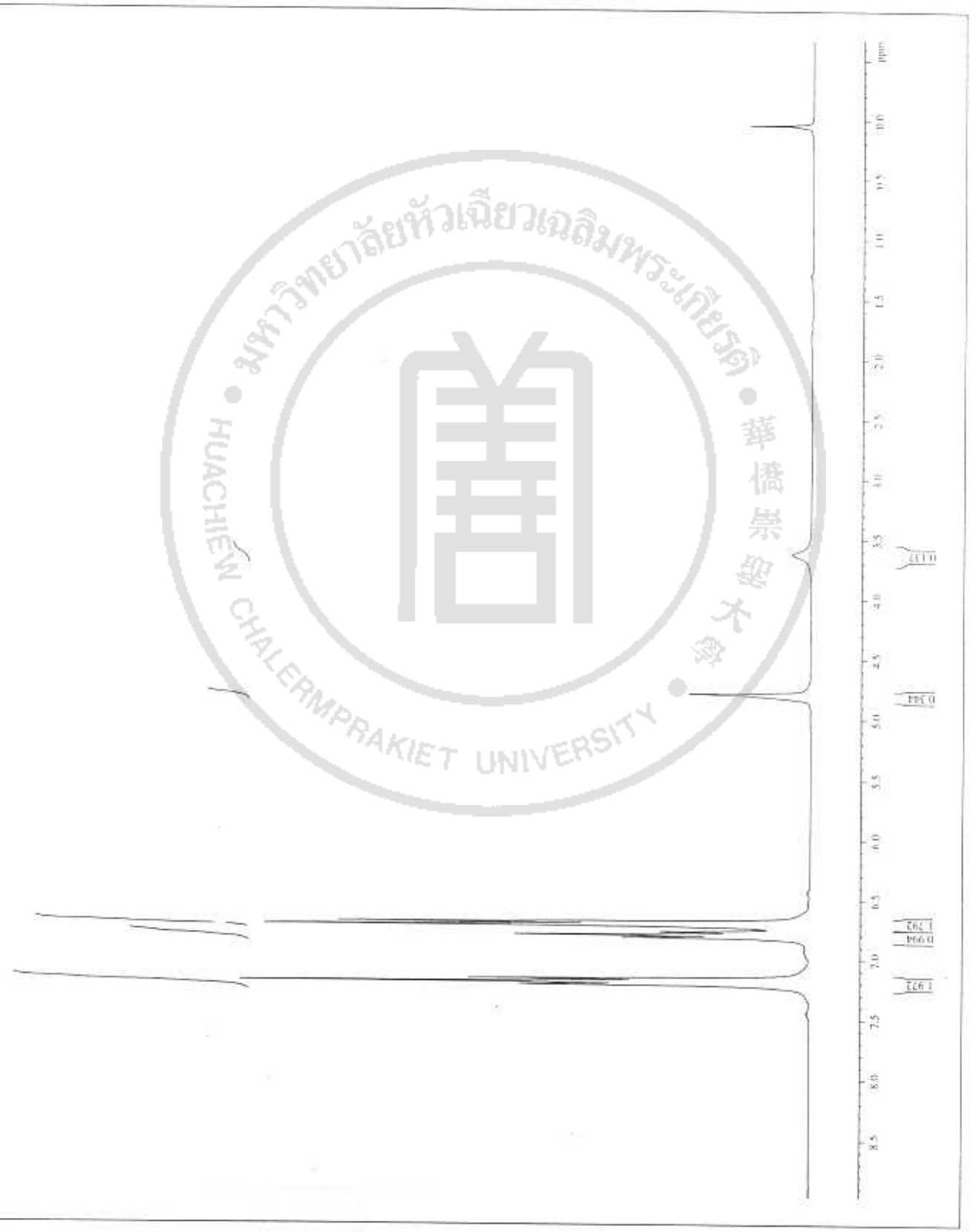
สเปคตรัมที่ 3 สเปคตรัมของอะนิลีนในสารละลาย **deuteraited chloroform** และ D_2O (Aniline in $CDCl_3$($CHCl_3$-*d*)and D_2O exchange)

เนื่องจากโปรตอนที่เกาะกับ nitrogen atom สามารถแสดงคุณสมบัติในการแลกเปลี่ยนระหว่างโมเลกุลได้เช่นเดียวกับโปรตอน 5 ในสเปคตรัมที่ 1 ดังนั้นในสารละลาย $CHCl_3$-*d* ที่มี D_2O อยู่ด้วย โปรตอนของหมู่อะมิโนจึงสามารถแลกเปลี่ยนกับ deuteriated proton ทำให้สัญญาณที่ปรากฏที่ 3.5 ppm หายไป ซึ่งขณะเดียวกันจะมีสัญญาณของ deuteriated water ที่ deuteriated proton ถูกแทนที่ด้วยโปรตอน 1 ตัว ได้เป็น HOD ซึ่งปรากฏสัญญาณขึ้นที่ 4.8 ppm

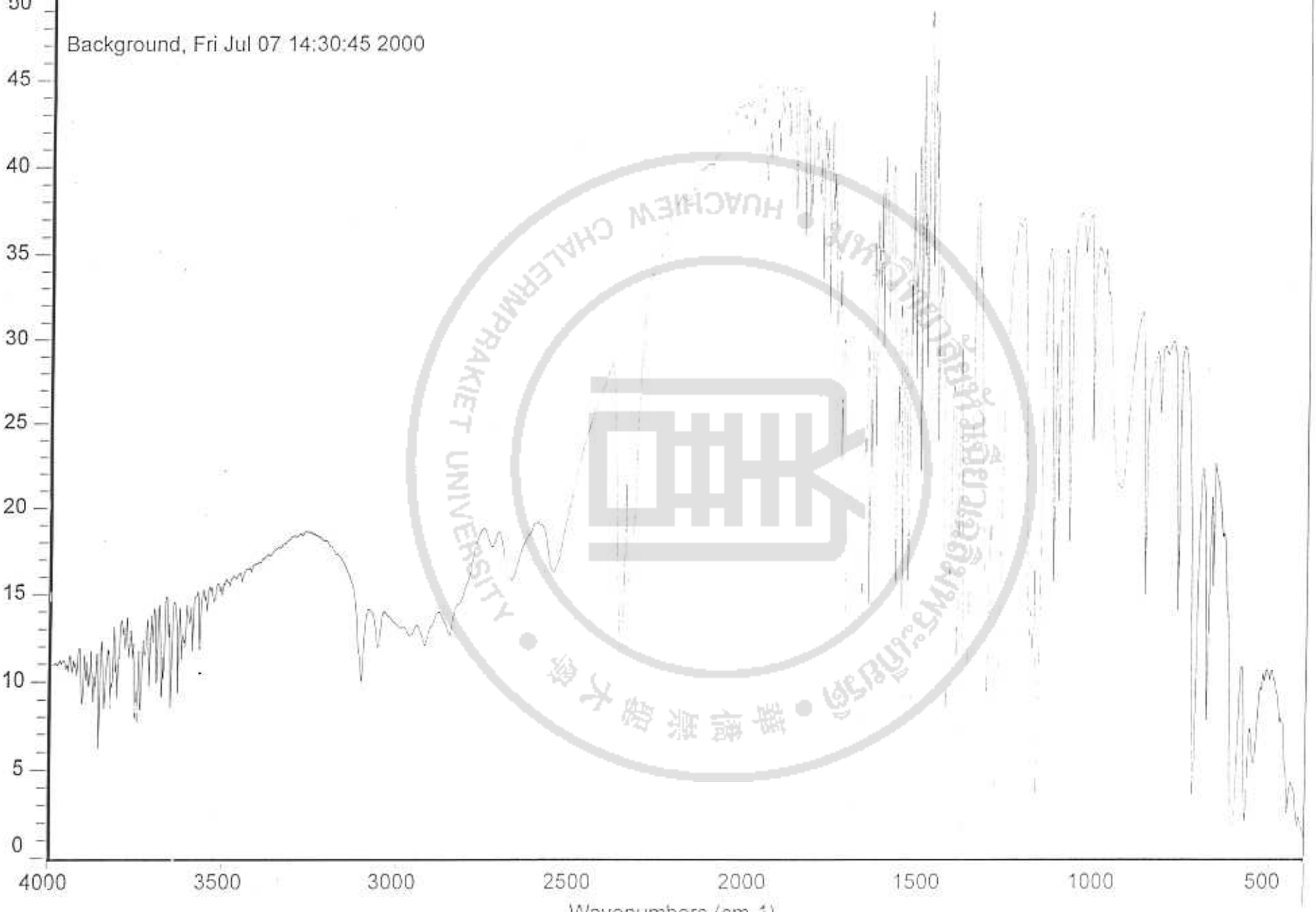
สเปคตรัมที่ 2 สเปคตรัมของอะนิลีนในสารละลาย deuteraited chloroform



สเปคตรัมที่ 3 สเปคตรัมของอะนิลีนในสารละลาย deuteraited chloroform และ D_2O

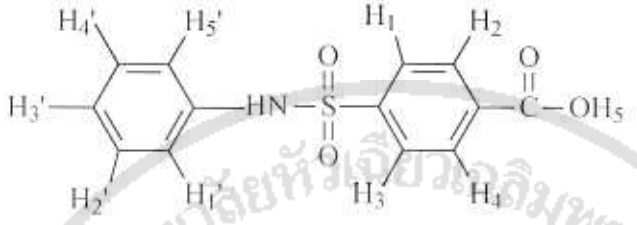


มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ HUACHIEW CHALERMPRAKIET UNIVERSITY 華僑崇聖大學


Background, Fri Jul 07 14:30:45 2000
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Wavenumbers (cm-1)

สเปคตรัมที่ 4 **สเปคตรัมของอะนิลิโนซัลโฟนิลเบนโซอิกเอซิดในสารละลาย deuteraited chloroform** (Anilinosulfonylbenzoic acid in $CHCl_3$-*d*) และ

สเปคตรัมที่ 5 **สเปคตรัมของอะนิลิโนซัลโฟนิลเบนโซอิกเอซิดในสารละลาย deuteraited chloroform และ D_2O** (Anilinosulfonylbenzoic acid in $CHCl_3$-*d* and D_2O exchange)

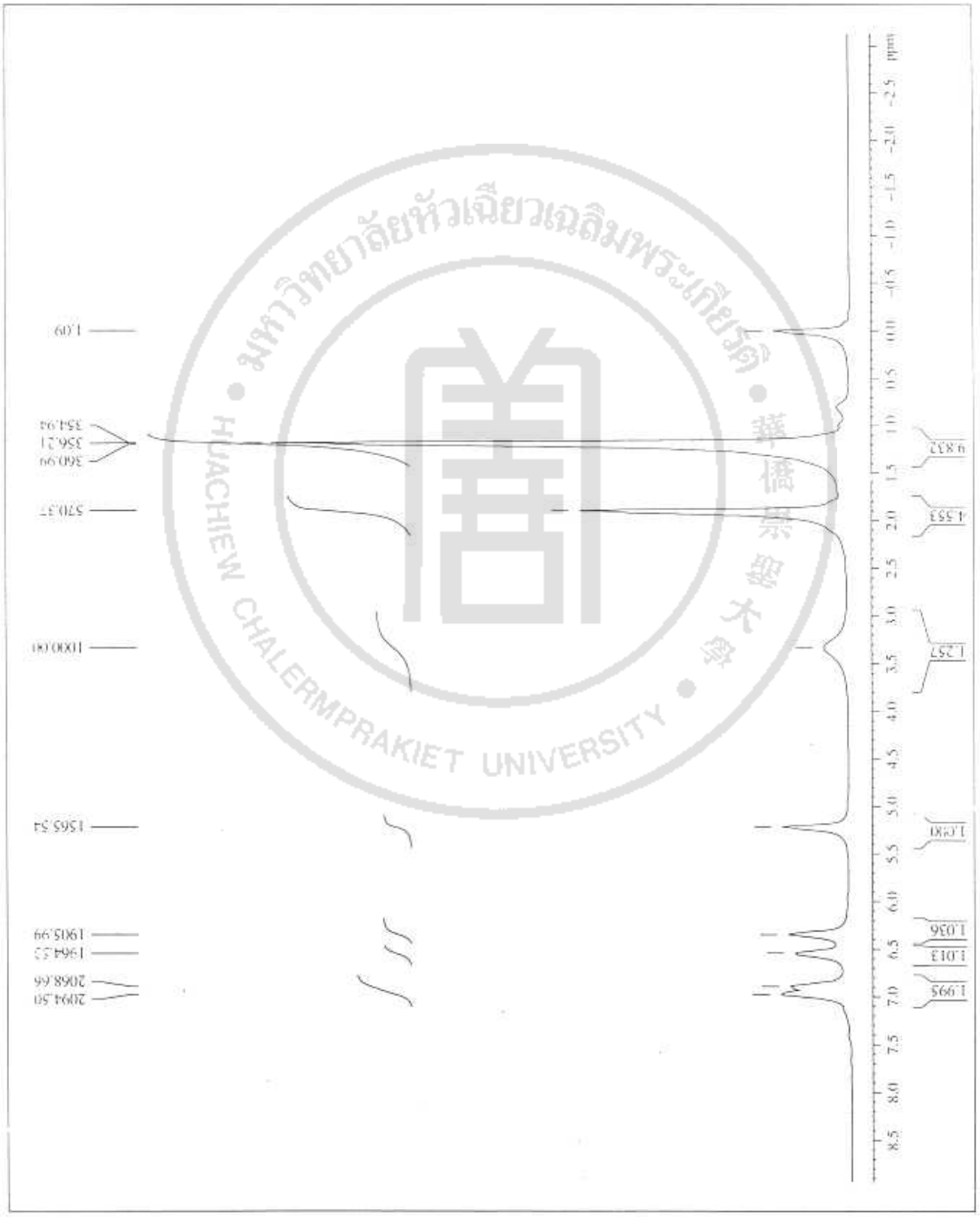


อะนิลิโนซัลโฟนิลเบนโซอิกเอซิด (Anilinosulfonylbenzoic acid)

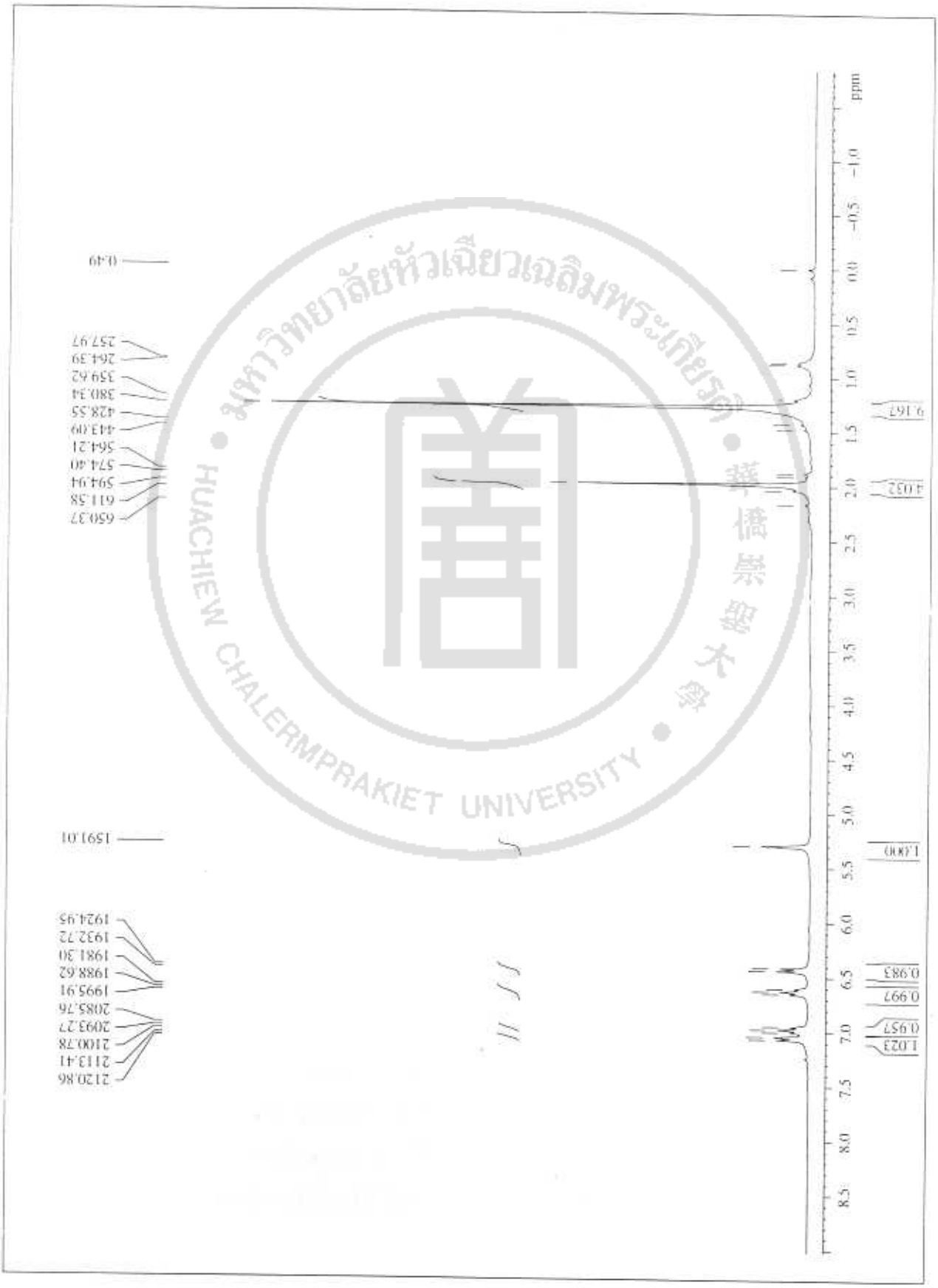
อะนิลิโนซัลโฟนิลเบนโซอิกเอซิดเป็นสารที่ได้จากการทำปฏิกิริยาระหว่าง4-คลอโรซัลโฟนิลเบนโซอิกเอซิด(4-Chlorosulfonylbenzoic acid, spectrum 1)และอะนิลีน(aniline, spectrum 2) ในโมเลกุลประกอบด้วยโปรตอน 2 ชุด คือ ชุดที่หนึ่งเป็นโปรตอน 5 ตัวของหมู่ benzoic acid และชุดที่สองเป็นโปรตอน 6 ตัวของหมู่อะนิลีน ในสารละลายของคลอโรฟอร์มที่มี deuteriated water อยู่เล็กน้อย โปรตอนหมายเลข 5 และโปรตอนของหมู่อะมิโนที่เกาะกับอะตอมไนโตรเจนจะแลกเปลี่ยนที่กับ deuterium atom ทำให้สัญญาณของสองโปรตอนนี้หายไป ไม่ปรากฏในสเปคตรัม การแลกเปลี่ยนที่กับ deuterium นี้ เมื่อเปรียบเทียบกันระหว่าง โปรตอนหมายเลข 5 และอะมิโนโปรตอนแล้ว โปรตอนหมายเลข 5 จะแลกได้เร็วกว่าและเกือบหมด ในขณะที่โปรตอนของหมู่อะมิโน จะถูกผลกระทบจากหมู่ซัลโฟนิลทำให้แลกได้ช้าและเกิดขึ้นในบางโมเลกุล

โปรตอนส่วนของ aromatic ของทั้ง benzoic acid และ aniline ที่เหลือจะปรากฏสัญญาณในช่วง 6.4-7.1 ppm เมื่อเปรียบเทียบช่วงนี้กับสเปคตรัมที่ 1 และ 3 แล้ว จะเห็นว่า สัญญาณที่ได้จะแตกต่างกับ 2 สเปคตรัมข้างบน โดยในสเปคตรัมที่ 1 จะมีสัญญาณปรากฏ 2 สัญญาณแบบ douplet และสเปคตรัมที่ 3 จะปรากฏ 3 สัญญาณด้วยกันโดย 1 สัญญาณเป็นแบบ douplet และ 2 สัญญาณเป็นแบบ triplet ในขณะที่สเปคตรัมที่ 5 ปรากฏสัญญาณทั้งหมด 4 สัญญาณ เป็น douplet 2 สัญญาณที่ 6.4 และ 7.1 ppm และเป็น triplet อีก 2 สัญญาณที่ 6.7 และ 7.0 ppm รายละเอียดของสัญญาณแสดงไว้ในรูปที่ 15

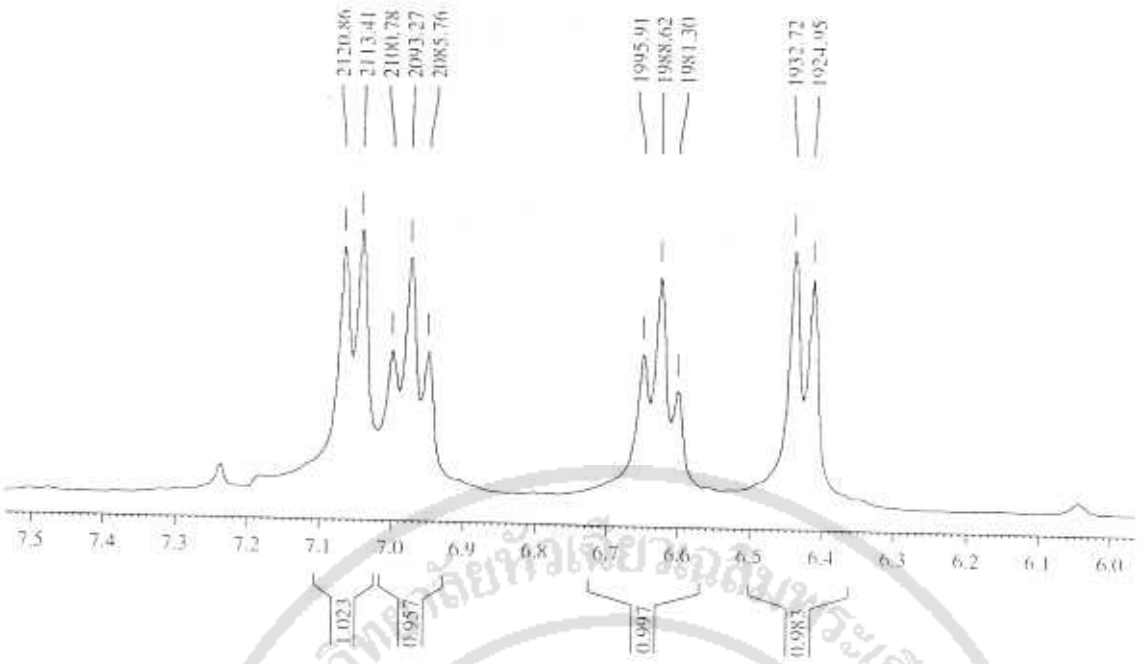
สเปคตรัมที่ 4 สเปคตรัมของอะนิลิโนซัลโฟนิลเบนโซอิกเอซิดในสารละลาย deuteraited chloroform



สเปคตรัมที่ 5 สเปคตรัมของอะนิลิโนซัลโฟนิลเบนโซอิกเอซิดในสารละลาย deuteraited chloroform และ D_2O

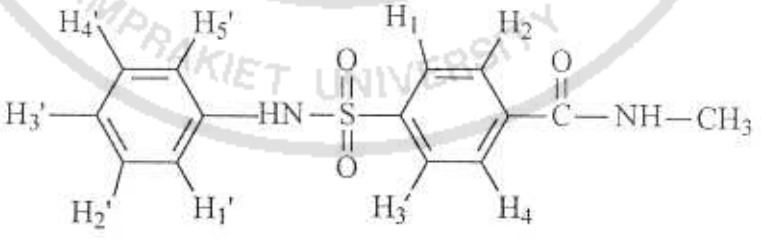


มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ HUACHIEW CHALERMPRAKIET UNIVERSITY 華僑崇聖大學



รูปที่ 15 การแตกของสัญญาณโปรตอนในช่วงอะโรมติกของอะนิลิโนซัลโฟนิลเบนโซอิกเอซิด(splitting pattern of aromatic protons of anilinosulfonylbenzoic acid)

สเปคตรัมที่ 6 สเปคตรัมของอะนิลิโนซัลโฟนิลเบนซาไมด์ (5) ในสารละลาย deuteraited chloroform และ D_2O (Anilinosulfonylbenzamide in $CHCl_3$-*d* and D_2O exchange)



อะนิลิโนซัลโฟนิลเบนซาไมด์ (Anilinosulfonylbenzamide)

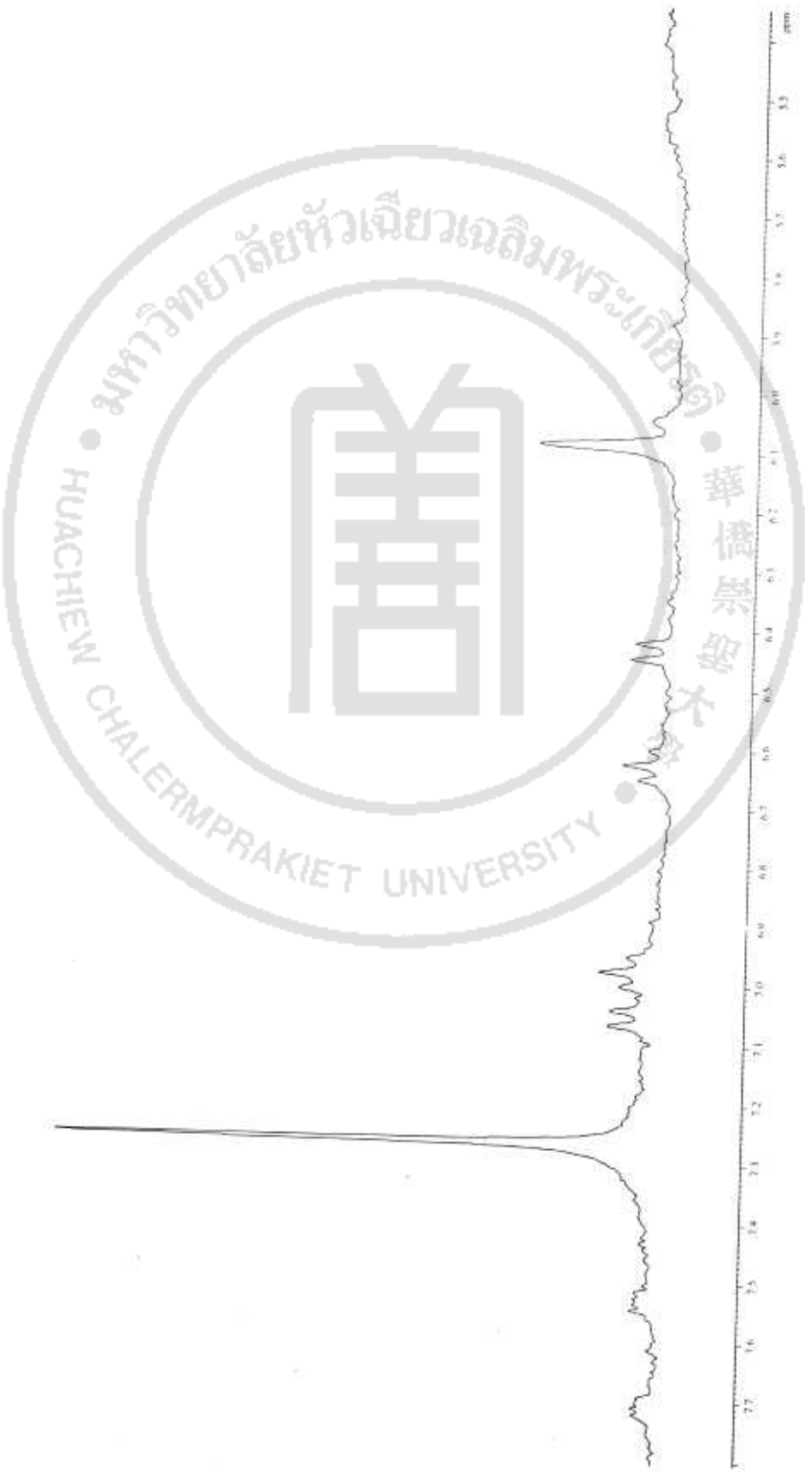
อะนิลิโนซัลโฟนิลเบนซาไมด์ (Anilinosulfonylbenzamide, **5**) ได้จากการทำปฏิกิริยาระหว่างอะนิลิโนซัลโฟนิลเบนโซอิก เอซิดกับเมทิลเอมีนผ่านตัวกลางเอซิลเฮไลด์หรือแอนไฮไดรด์ ดังกล่าวใน 4.3 ข้างต้น สเปคตรัมของสารตัวนี้เป็นสเปคตรัมของ crude product ซึ่งไม่ได้ผ่านการทำให้บริสุทธิ์ เนื่องจากในขั้นตอนนี้ อะนิลิโนซัลโฟนิลเบนโซอิก เอซิดที่ใช้มีปริมาณน้อย ทำให้

ได้ productในจำนวนไม่มาก และเนื่องจากอะนิลิโนซัลโฟนิลเบนโซอิก เอซิดส่วนหนึ่งได้ถูกนำไปทดลองปฏิกิริยากับ thionyl chloride ก่อนทำต่อกับเมทิลเอมีน ทำให้เหลืออะนิลิโนซัลโฟนิลเบนโซอิก เอซิดมาทำปฏิกิริยากับ DCC ได้เพียงครั้งเดียว แต่ปฏิกิริยากับ DCC ให้ผลการทดลองที่ดีกว่า และสามารถนำไปตรวจคร่าวๆด้วยนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปคโตรมิเตอร์ ได้สเปคตรัมที่ 6 ออกมา

ในสเปคตรัมที่ 6 นี้ เนื่องจากสารที่ได้มีปริมาณน้อย และมีสารปนเปื้อนด้วย จึงได้ขยายดูสัญญาณเฉพาะส่วนที่ต้องการเท่านั้น โดยส่วนที่ขยายคือช่วงอะโรมติก เพื่อดูว่ายังมีลักษณะเหมือนกับในของสเปคตรัม 5 อยู่

มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ HUACHIEW CHALERMPRAKIET UNIVERSITY 華僑崇聖大學

สเปคตรัมที่ 6 สเปคตรัมของอะนิลิโนซัลโฟนิลเบนซาไมด์ (5) ในสารละลาย deuteraited chloroform และ D_2O



ปัญหาและอุปสรรคและการแก้ไข

1. การสังเคราะห์สารเคมีโดยทั่วไป จำเป็นต้องมีการทดลองปฏิกิริยาว่าได้ผลหรือไม่และมีการดัดแปลงจนได้ conditins ที่คงที่แล้วจึงจะมีการ up scale ขึ้นมา ซึ่งในช่วงแรกๆของการทำวิจัยมักจะเป็นการทดลองปฏิกิริยา ทำให้เสียเวลาไปพอสมควรในส่วนนี้
2. เนื่องจากสารเคมีที่ใช้ได้ปรับราคาสูงขึ้นมาก ในช่วงเวลาของปีที่ได้รับงบประมาณ (ปี พ. ศ. 2539-2540 ทุนจาก มฉก จำนวน 50,000 บาทและ ปี พ.ศ. 2540-2541 จากทบวงมหาวิทยาลัย จำนวน 59,000 บาท) ซึ่งสารเคมีหลักที่ใช้ในขั้นตอนแรกคือ 4-chlorosulfonylbenzoic acid ได้ปรับราคาจาก 7,000 บาท เป็น 20,000 บาทต่อ 25 กรัม ดังนั้นแนวทางในการสังเคราะห์จึงแก้ไขโดยการพิจารณาเลือกสาร 1 ใน 8 ตัวที่จะสังเคราะห์ขึ้นมาเป็นตัวแรกเพื่อให้สามารถสังเคราะห์ได้จนถึงขั้นตอนสุดท้าย โดยสารที่เลือกคือหมายเลข 5 ซึ่งพิจารณาจากเหตุผลต่างๆที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น
การเลือกสังเคราะห์เฉพาะหมายเลข 5 นี้ จะทำให้ทราบแนวทางในการสังเคราะห์และเลือกปฏิกิริยาที่ใช้สำหรับสารที่เหลือทั้งหมดได้ ซึ่งจะทำให้การสังเคราะห์เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ
3. สาร 4-chlorosulfonylbenzoic acid นอกจากจะมีราคาแพงแล้ว ยังต้องใช้ระยะในการสั่งซื้อนาน เพราะเป็นสารที่ไม่คงตัวเมื่อทิ้งไว้นาน ทางบริษัทผู้ผลิตจะเก็บสำรองไว้ไม่นาน บางครั้งจึงต้องรอให้บริษัทผลิตขึ้นมาก่อนที่จะส่งมาให้
4. เนื่องจากงบประมาณที่จำกัดทำให้ไม่สามารถสังเคราะห์สารได้ทุกตัว และไม่สามารถทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสาร 5 ได้ ซึ่งสามารถรอให้มีการสังเคราะห์สารในกลุ่มนี้ขึ้นมาอีก 2-3 ตัว แล้วจึงทดสอบฤทธิ์พร้อมกัน เพื่อที่จะได้เปรียบเทียบผลกันได้ทันทีเช่นกัน

HUACHIEW CHALERMPRAKIET UNIVERSITY