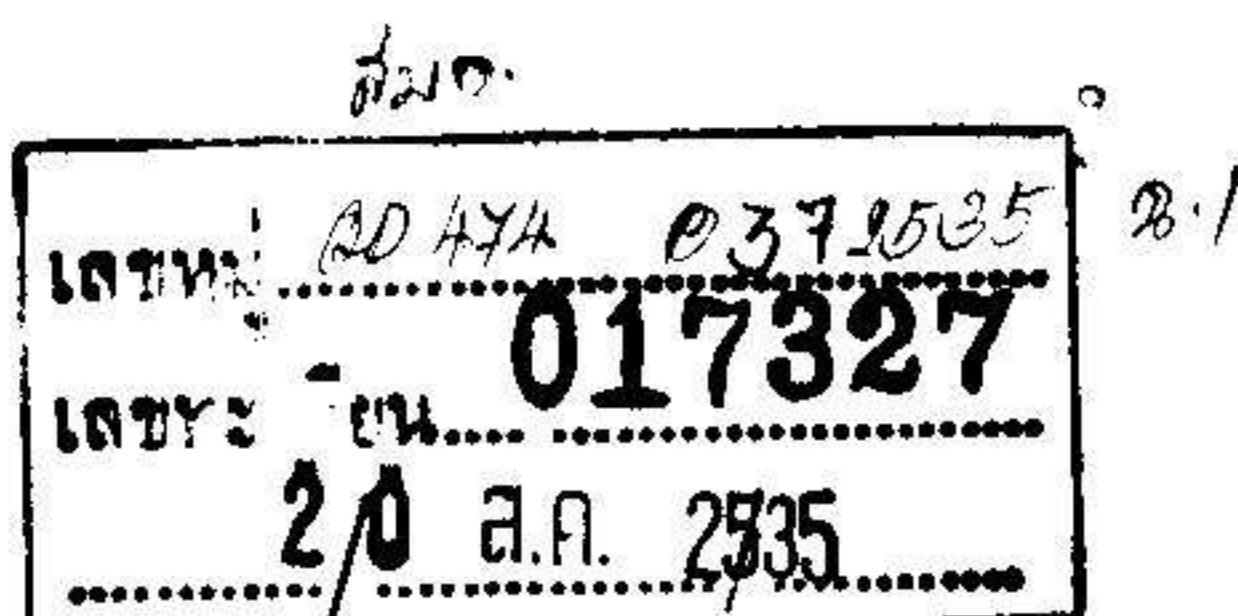




การศึกษาบรรลุทธิภาพของหมู่ป้องกันลาภรับหมู่เอนิมาผลการบริโภคสเปอร์มดิน

Study of The Efficiency of Amine Protecting Groups in Spermidine

อดุลย์ เที่ยงจรวรญา¹, พลักษณ์ สนิกฤทธ², ก้าว จันทร์พรหมมา³



¹ ว.ภ.ม. (เคมีอินทรีย์) อ้าวาร্য ภาควิชาชีวเคมีภาควิชาเคมี

² ว.ภ.ม. (เคมีอินทรีย์) อ้าวาร্য ภาควิชาเคมี

³ Ph.D. (Organic Chemistry) รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเคมี

คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ หาดใหญ่ สงขลา 90112

บทคัดย่อ

ลั่งจลาจลในการลังเคราะห์อนุพันธ์ของสารบระกอบามีนที่มีโครงสร้างหลักเป็น spermidine และมีหมู่แทนที่บนไนโตรเจนแต่ละต่างกัน คือการเลือกใช้หมู่บีองกันล่าเร็นหมู่อนิม งานวิจัยนี้พบว่า การบระกอบ S-BOC-2-mercaptop-4,6-dimethylpyrimidine (7) สามารถทำให้หมู่ BOC ที่มีความเฉพาะเจาะจงสูงขึ้นเดียวกันกับการใช้สารบระกอบ BOC-ON (6) ซึ่งพิสูจน์ได้ว่าเป็นสารบระกอบที่ทำให้หมู่ BOC และสารบระกอบ 2,2,2-trichloro-tert-butylchloroformate (9) สามารถทำให้หมู่ TCBOC ซึ่งสามารถนำไปใช้บีองกันล่าเร็นหมู่อนิมร่วมกับหมู่บีองกัน BOC เพื่อใช้ในการลังเคราะห์อนุพันธ์ของสารบะกอบ spermidine อีกด้วย เช่น สารบะกอบ N⁴-Acylspermidine เป็นต้น

Abstract

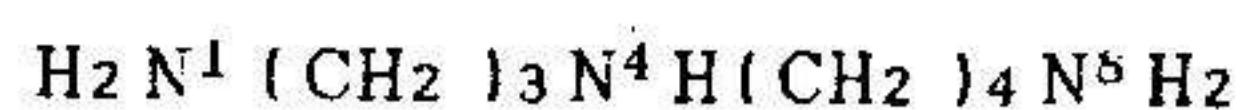
The main idea of the synthesis of spermidine derivative compounds is the selection of the amine protecting groups. In this research, we met that the S-BOC-2-mercaptop-4,6-dimethylpyrimidine (7) can be used for generate the high selectivity BOC group as well as from BOC-ON (6) and we also met that the 2,2,2-trichloro-tert-butylchloroformate (9) can be used for generate TCBOC group which we can take to use together with the BOC group in the synthesis of spermidine derivative compounds such as N⁴-acylspermidine compounds.

บทที่ ๔

สารประกอบบ้าพลีเอมีน เป็นสารประกอบที่สำคัญbecause กองหนึ่งของสารประกอบอินทรีย์ล้วนๆ จะพบได้ตามธรรมชาติ โดยการลักดจจากพืชและ动物 ชนิดๆ จากการศึกษาพบว่าสารประกอบบ้าพลีเอมีน ที่ลักดจเหล่านี้ มักจะมีฤทธิ์ทางเคมีซึ่งต่อต้านเชื้อรา จุลินทรีย์^{2,3,4} ต่อต้านเชลล์เมริง⁵ ต่อต้านการลดความดัน^{6,7} เป็นต้น จากการที่สารประกอบบ้าพลีเอมีนที่สักดจมาจากพืชเหล่านี้มีฤทธิ์ทางเคมีซึ่งน่าสนใจในการนำมาประยุกต์ใช้ห้ามเป็นประโยชน์นานด้านการแพทย์ต่อไป แต่ยังมีอุบลรดที่สำคัญอย่างหนึ่งคือสารประกอบเหล่านี้ลักดจออกมาได้ในปริมาณที่น้อยมาก เมื่อเทียบกับปริมาณของพืชที่ใช้เริ่มต้นในการลักดจ แนวทางการแก้ไขวิธีหนึ่งคือการใช้กระบวนการทางเคมีเพื่อทำการลังเคราะห์สารประกอบเหล่านี้ให้ในห้องปฏิบัติการเพื่อให้สารประกอบที่มีลักษณะร้ายแรงที่เห็นอกันกับสารประกอบบ้าพลีเอมีนที่ลักดจได้จากธรรมชาติ หากสามารถได้สารประกอบที่มีประโยชน์ทางการแพทย์โดยไม่ต้องทำการลักดจจากพืช ลังสำคัญที่จะต้องคำนึงถึงในการลังเคราะห์สารประกอบเหล่านี้คือ การเลือกวิธีทางในการลังเคราะห์ ขั้นตอนและปฏิกริยาต่างๆ ที่ใช้ตั้งแต่สารเริ่มต้นจนกระทั่งได้สารประกอบที่ต้องการออกมานี้ จะจะต้องเลือกขั้นตอนที่ง่ายและมีความเสี่ยงต่ำสุด เพื่อให้ได้ผลิตผลที่มากที่สุด และใช้ขั้นตอนในการลังเคราะห์อย่างลุดเพื่อรักษาสารประกอบ

ในการลังเคราะห์สารประกอบบ้าพลีเอมีนประ เกทที่มีโครงสร้างหลักเป็นสารประกอบ spermidine (1) ซึ่งเป็นสารประกอบบ้าพลีเอมีนที่พบมากประ เกทหนึ่งและมักจะมีฤทธิ์ทางเคมีซึ่งลักษณะการลังเคราะห์สารประกอบบ้าพลีเอมีนที่มีโครงสร้างหลักเป็นสารประกอบ spermidine คือการเลือกวิธีเติมหมู่แทนที่ที่ต้องการซึ่งอาจจะเป็นหมู่แทนที่ที่อาจเห็นอกันหรือแตกต่างกันก็ได้แล้วแต่กรณี ลงในเบนเดนไนโตรเจนที่ต้องการที่ละหมาดหนึ่ง (N^1 , N^4 และ N^8) ของสารประกอบดังต่อไปนี้คือ spermidine โดยที่หมู่แทนที่นั้นจะต้องไม่เข้ากับปฏิกริยาที่ในน้ำดีเจนที่ดำเนินการแต่ก็ต้องการวิธีการที่ ๑ นาทีในการลังเคราะห์คือ จะต้องทำการบังกันด้วยไนโตรเจนที่ไม่ต้องการให้เกิดปฏิกริยา ก่อนคือการห่ออยู่ในรูบที่ไม่ว่องไวต่อบัญญารยาและสามารถที่จะนำกลับมาหากหัวองไวต่อบัญญารยาต่อ ถ้าไม่ต้องการ และเปลือกนาคราเจนไนด์ที่ต้องการเติมหมู่แทนที่เพื่อหัวองไวต่อ บัญญารยาท่านนี้ วิธีการนี้คือการใช้หมู่บังกัน (protecting group) ล่าหรับหมู่เอมีนในสารประกอบ spermidine

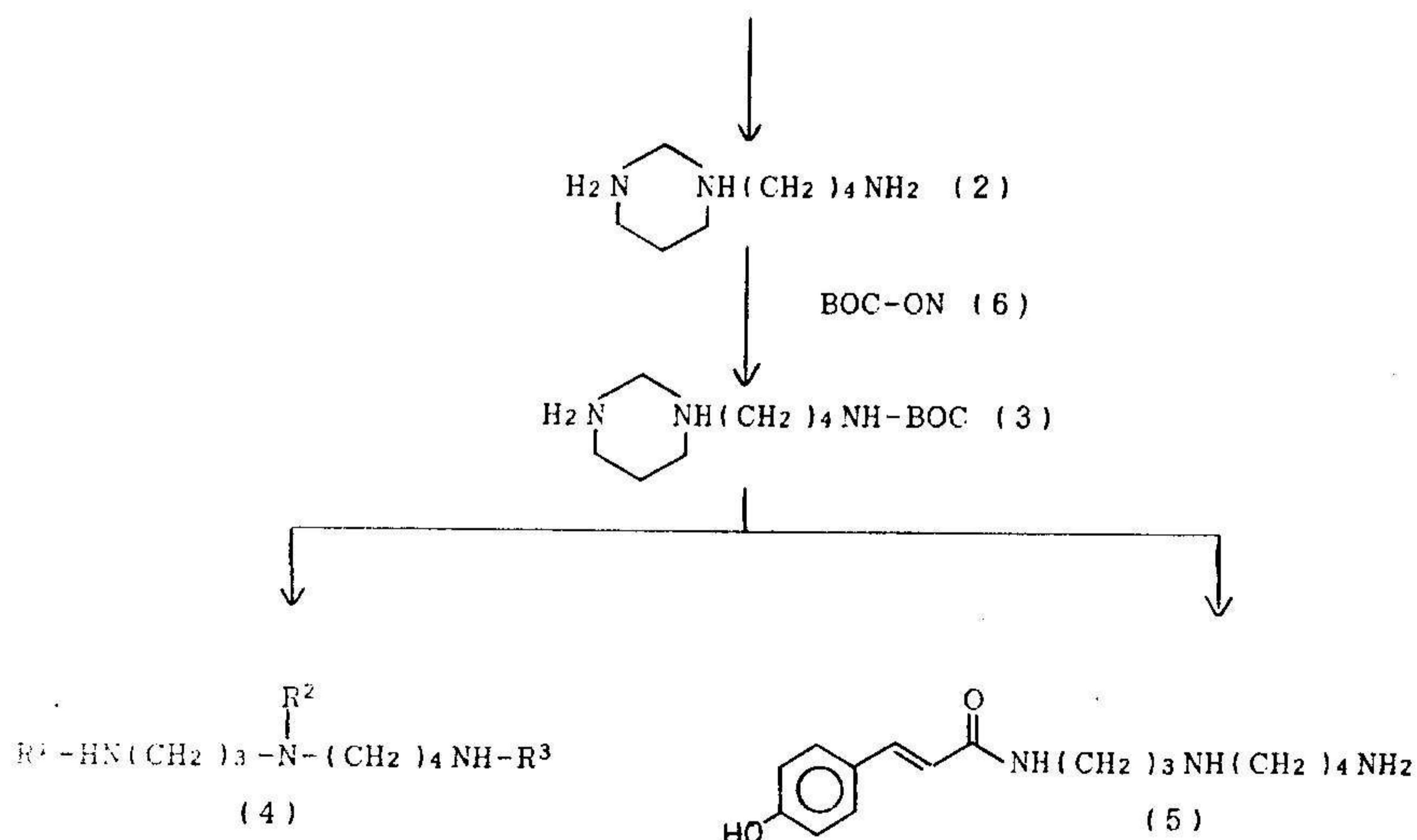
พิจารณาจากโครงสร้างของสารประกอบ spermidine จะเห็นได้ว่าสารประกอบ spermidine มีหมู่เอมีนอยู่ ๓ แห่งคือที่ด้านหนึ่ง N^1 , N^4 และ N^8 ซึ่งหมู่เอมีนนี้สามารถแยกออกได้เป็น ๒ พากคือ 1° amine (N^1 และ N^8) และ 2° amine (N^4) ล่าหรับสารประกอบ spermidine พบร้า ในน้ำดีเจนที่ 1° amine จะมีความว่องไวต่อบัญญารามากกว่าในน้ำดีเจนที่ 2° amine⁶⁻¹⁰



spermidine (1)

จากการวิจัยที่ได้ทำการศึกษามาแล้วพบว่า สามารถที่จะทำการบื้องกันหมู่เอมีนที่ต่อ N⁴ ได้ ได้ลาระประกอบ 2 จึงเหลือเฉพาะในต่อ (เจนที่ N¹ (2° amine) และ N⁸ (1° amine) ที่สามารถเกิดปฏิกิริยาได้ จากนั้นทำการบื้องกันหมู่เอมีนที่ N⁸ ด้วยการใช้หมู่ BOC ที่ได้มาจากการประกอบ 2-(2-butoxycarbonyloxyimino)-2-phenyl-acetonitrile (BOC-ON, 6) โดยการควบคุมปฏิกิริยาเป็นอย่างดี พบว่า BOC จะเข้าทำปฏิกิริยาเฉพาะที่ในต่อเจนตามนี้ N⁸ เท่านั้น เพื่อท้าให้ในต่อเจนที่ N¹ ไม่ว่องไวต่อการเกิดปฏิกิริยา (ได้ลาระประกอบ 3) ดังนั้นจะเหลือเฉพาะในต่อเจนที่ N¹ เท่านั้นที่สามารถเกิดปฏิกิริยาได้ จากแนวทางการใช้หมู่บื้องกันเช่นนี้ สามารถนำไปใช้ในการสังเคราะห์การประกอบเพลี่เอมีนอื่นๆ ได้มากmany เช่น triprotected spermidine (4) ซึ่งเป็นการเลือกปฏิบัติหมู่แทนที่ที่แตกต่างกันทั้ง 3 หมู่ลงบนในต่อเจนที่ต้านทานต่อต่างๆ กันของสารประกอบ spermidine และสารประกอบของกลีโคไซด์ของสารประกอบ glycocinna moyl spermidine LL-BM123 (5) ซึ่งเป็นสารประกอบเพลี่เอมีนที่ลักษณะเดียวกันจากพืชเป็นต้นๆ

spermidine (1)

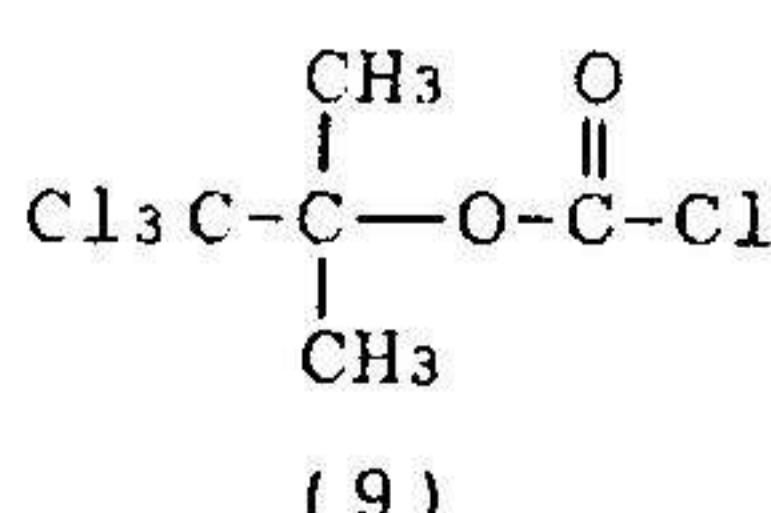
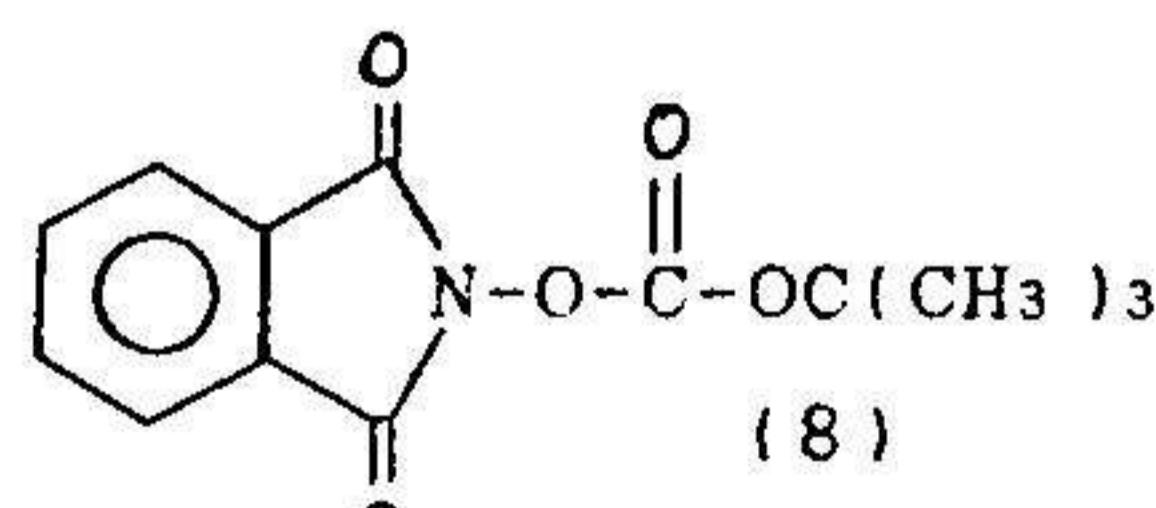
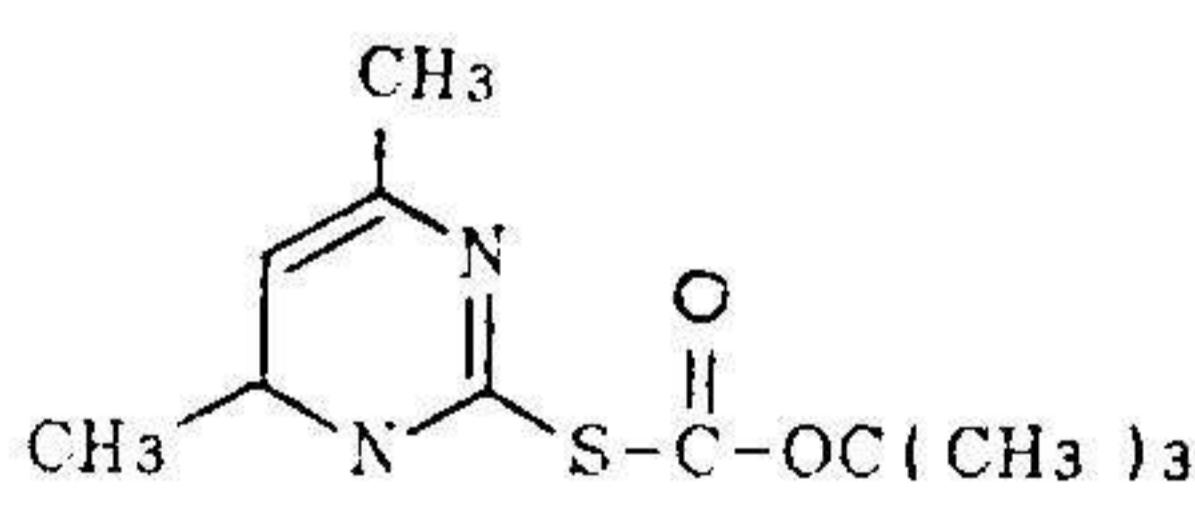
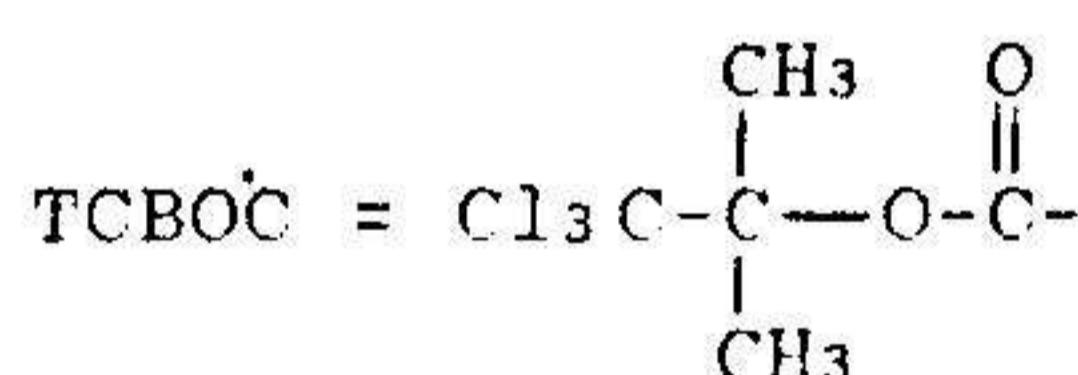
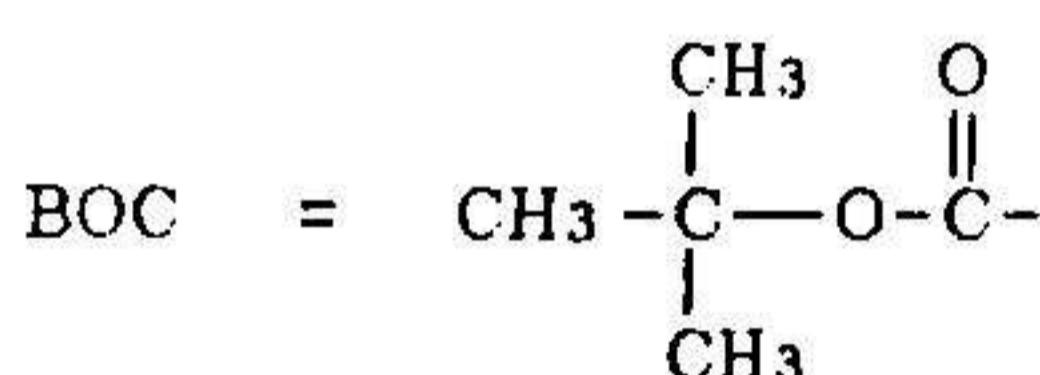


จะเห็นได้ว่า ในการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบ spermidine นั้น การเลือกใช้หมู่บีองกันส่าหรับหมู่เอมีน เป็นสิ่งที่มีความสำคัญเป็นอย่างมาก ซึ่งจะช่วยให้กระบวนการก่อ合成การลัง เคราะห์ได้ลาระกอบที่ต้องการได้คายง่าย ดังนั้น ในวิเคราะห์การวิจัยนี้ จะได้ทำการศึกษาเพิ่มเติมถึงประสิทธิภาพของหมู่บีองกันส่าหรับหมู่เอมีนที่ใช้กันทั่วไป เพื่อที่จะทราบว่าหมู่บีองกันอื่นๆ ที่สามารถนำไปใช้ในการลัง เคราะห์สารประกอบไฟลีเอมีน ประเทกที่มี spermidine เป็นโครงสร้างหลัก ไม่จะถูกทำลายจากการลัง เคราะห์สารประกอบไฟลีเอมีน ประเทกที่จะนำมาใช้กับการบรรประกอบ spermidine หมู่บีองกันที่จะนำมาทำการศึกษาในที่นี้ได้แก่หมู่ tert-butoxycarbonyl (BOC) (ที่ได้มาจากการบรรประกอบอื่น นอกเหนือจากสารบรรประกอบ 6) และ 2,2,2-trichloro-tert-butoxycarbonyl (TCBOC) จากการศึกษาจากเอกสาร พบว่าสารบรรประกอบที่ใช้หมู่บีองกันดังกล่าวได้มีความเสียหายจากการลัง เคราะห์จงสูงที่น่าสนใจและหมายเหตุการศึกษาดื้อ

- S-BOC-2-mercaptop-4,6-dimethylpyrimidine (7)¹²
- N-(tert-butoxycarbonyloxy)phthalimide (8)¹³
- 2,2,2-trichloro-tert-butylchloroformate (9)¹⁴

โดยสารบรรประกอบ 7 และ 8 จะใช้หมู่ BOC ส่วนสารบรรประกอบ 9 จะใช้หมู่

TCBOC



สารเคมีและเครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง

จุดหลอมเหลว (melting point)

จุดหลอมเหลวของสารวัดด้วยเครื่อง Electrothermal melting point นิยมเป็นองศาเซลเซียส ($^{\circ}\text{C}$)

光谱 (spectrum)

อินฟราเรดスペกตร้า (Infrared spectra) บันทึกด้วยเครื่อง PERKIN ELMER IR783 มีหน่วยเป็น wave number (cm^{-1})

นิวเคลียร์แมกนีติกเรโซโนนัنسเปคตร้า (Nuclear Magnetic Resonance spectra) บันทึกด้วยเครื่อง JEOL FX-900 ที่ 90 MHz โดยใช้ tetramethylsilane (TMS) เป็นสสารอ้างอิง บอกลักษณะเรโซโนนัنس (resonance signal) ด้วยลักษณะของ chemical shift parameter (ppm) ลักษณะลักษณะแทนด้วย s(singlet), d(doublet), t(triplet), q(quartet), m(multiplet) และ br(broad)

แมสสเปคตร้า (Mass Spectra) บันทึกด้วยเครื่อง JEOL DX-300 โดยวัดค่า m/e และ % intensity

ไฮดรมาตกราฟฟี (Chromatography)

ไฮดรมาตกราฟฟีแบบแผ่นบาง (Thin Layer Chromatography; TLC) และ คอลัมน์ไฮดรมาตกราฟฟีแบบรวดเร็ว (Quick Column Chromatography) ใช้ชั้นกากเจล ชั้น 60 GF₂₅₄ ของ Merk

สารเคมี

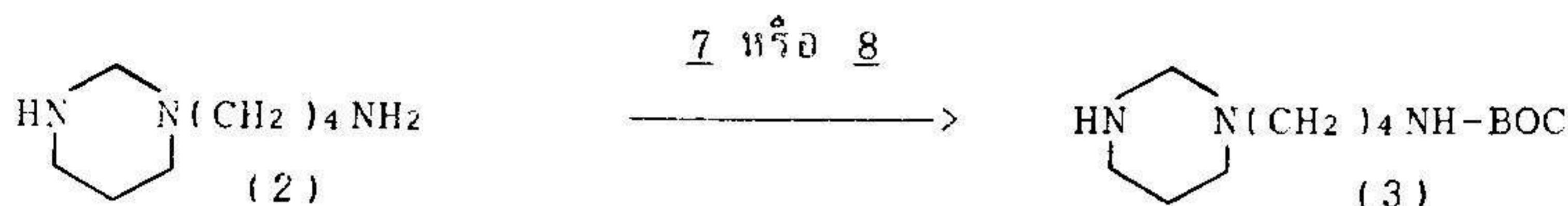
ค้าทวายละลายต่างๆ ที่ใช้ในการทดลอง ทำให้บริสุทธิ์โดยการกลั่นและเก็บที่จุดเดือดของสารนั้นๆ

สารเคมีอื่นๆ เช่น palmitoyl chloride, caproyl chloride, spermidine, BOC-ON, Boc₂O, 2,2,2-trichloro-tert-butylchloroformate, N-(tert-butoxycarbonyloxy)phthalimide,

วิธีการทดลอง

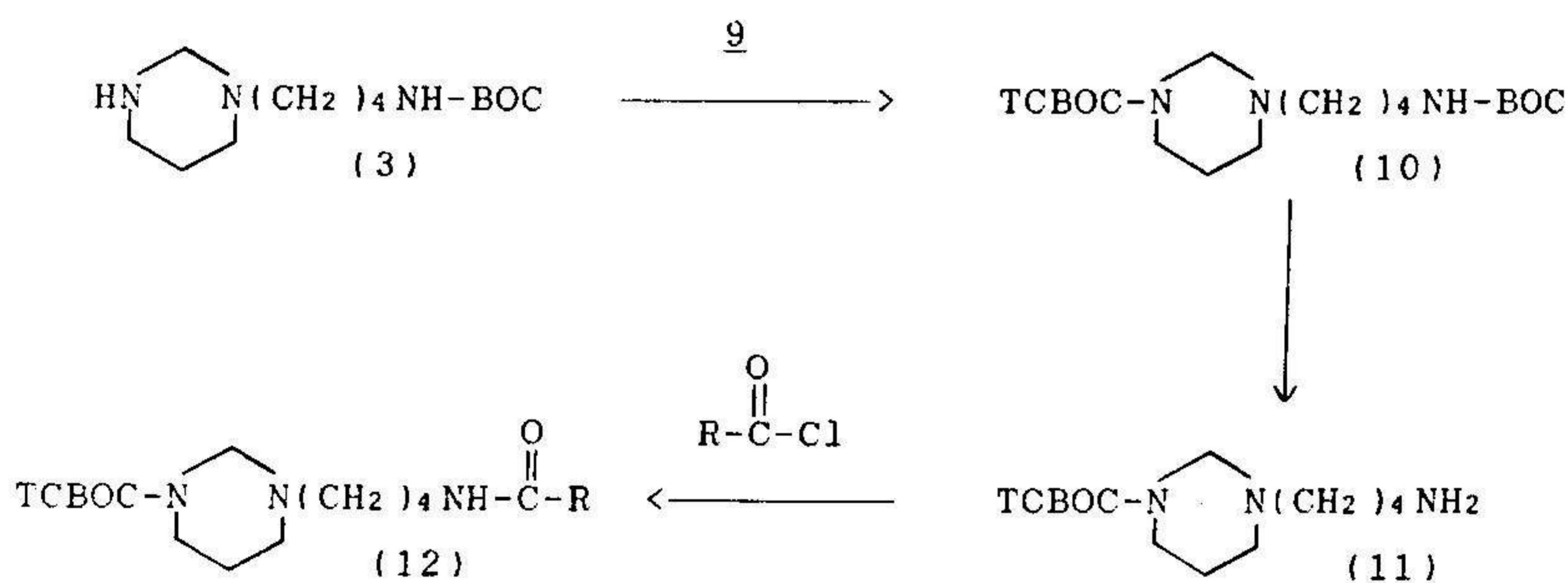
“ในการทำการทดลองมีขั้นตอนดังนี้

1. การศึกษาความสามารถที่มีความเฉพาะเจาะจงในการใช้หมู่บีองกัน BOC อื่นๆ ที่อาจจะมีประโยชน์หรือการดีกว่าสารบรรกอบที่ใช้อยู่คือสารบรรกอบ 6 จัดยาซึ่งภาริยาดังต่อไปนี้

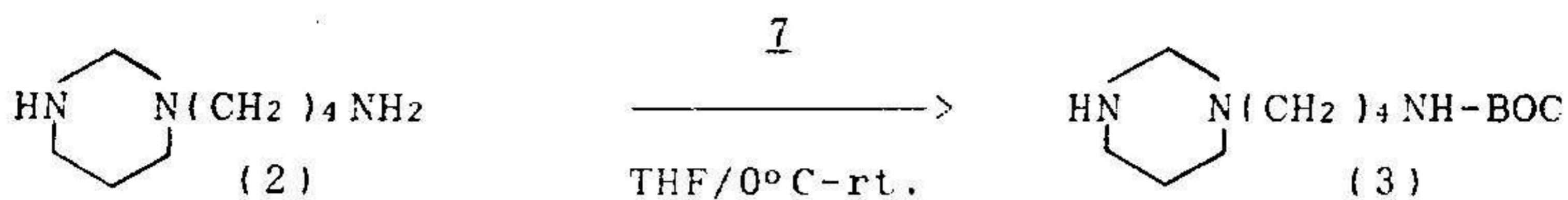


โดยการใช้สารบรรกอบ 7 และ 8 เป็นสารบรรกอบที่ใช้หมู่ BOC แล้วเบริชบ เก็บประมาณของผลผลิตที่ได้กับการใช้สารบรรกอบ 6

2. การศึกษาการใช้สารบรรกอบ 9 ซึ่งใช้หมู่บีองกัน TCBOC และจะใช้หมู่บีองกัน TCBOC ร่วมกันกับหมู่บีองกัน BOC เพื่อใช้ในการเพิ่มประสิทธิภาพในการล้างเคราท์ลาร์บรร กอบ ทำผลิตภัณฑ์ใหม่ จัดยาซึ่งมีขั้นตอนดังต่อไปนี้

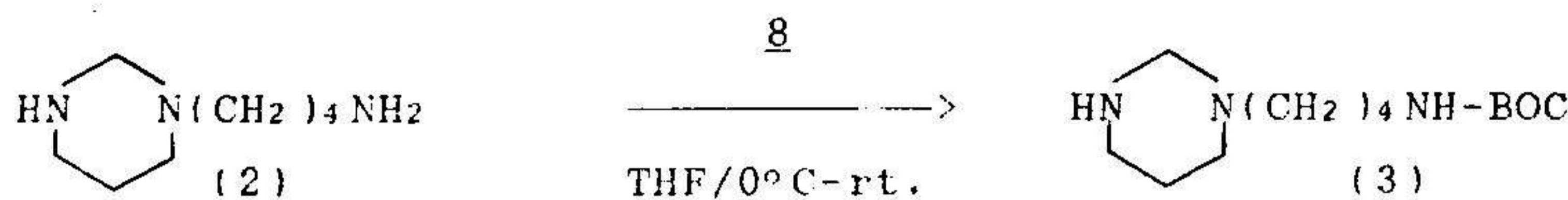


1. การเตรียม N^6 -(tert-butoxycarbonyl)hexahdropyrimidine (3)
จากสารประกอบ 7



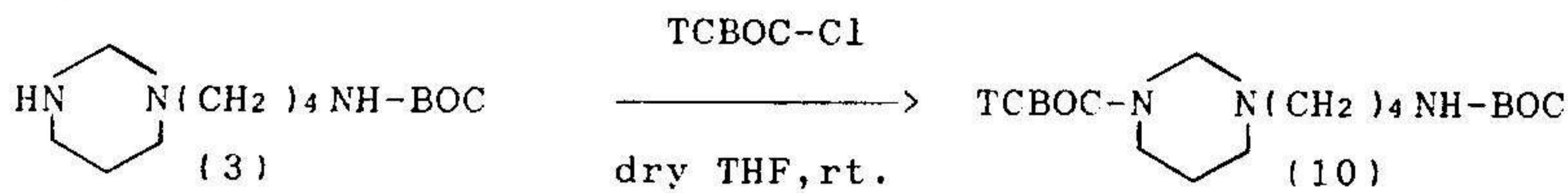
ละลายน hexahdropyrimidine (2 , 0.32 กรัม, 2.03 มิลลิลิตร) ใน THF (20 มิลลิลิตร) พร้อมกับเคมีการละลายที่ 0° C ค่อนข้าง หมายสารละลายของ S-BOC-2-mercapto-4,6-dimethylpyrimidine (7 , 0.50 กรัม, 2.10 มิลลิลิตร) ใน THF(10 มิลลิลิตร) เมื่อหยดหมุดแล้วคนการละลายต่อไปอีก 12 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง ระหว่างเวลาและละลายออกภายในได้ก่อการลดความดัน ละลายสารที่เหลืออยู่ด้วย CH_2Cl_2 (30 มิลลิลิตร) ล้างสารละลายที่ได้ด้วยสารละลาย 10% NaOH(2x30 มิลลิลิตร) และน้ำ (1x30 มิลลิลิตร) นำสารละลายที่ได้ไปทำให้แห้งโดยการเติม anhyd. Na_2SO_4 กรองเอานา Na_2SO_4 ออก ระหว่างเอานา CH_2Cl_2 ออกภายในได้ก่อการลดความดัน จะได้สารลักษณะของแข็งกึ่งแข็งเป็นสีเหลืองอ่อน (0.56 กรัม) นำไปทำให้เป็นรูปทรงโดยวิธี quick column chromatography โดยใช้เมธานอลเป็นตัวพาและละลาย จะได้สารประกอบ N^6 -(tert-butoxycarbonyl)hexahdropyrimidine (3 , 0.32 กรัม, 1.24 มิลลิลิตร, 61%)

2. การเตรียม N^6 -(tert-butoxycarbonyl)hexahdropyrimidine (3)
จากสารประกอบ 8



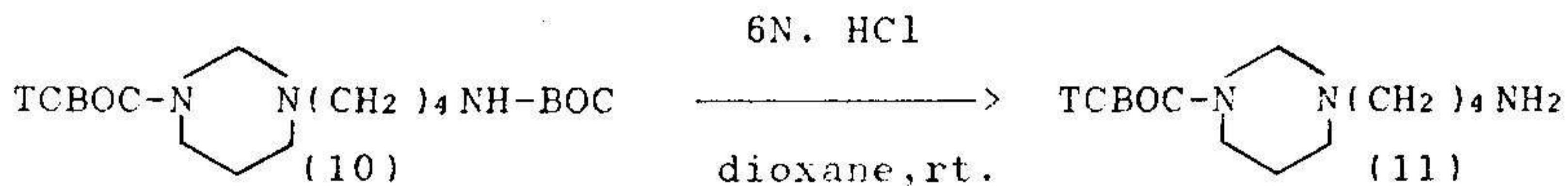
ละลายน hexahdropyrimidine (2 , 0.32 กรัม, 2.03 มิลลิลิตร) ใน THF (20 มิลลิลิตร) พร้อมกับคุณสารละลายน้ำที่ 0°C ค่อยๆ หยดสารละลายของ N -(tert-butoxycarbonyloxy)phthalimide (8 , 0.51 กรัม, 1.94 มิลลิลิตร) ใน THF (10 มิลลิลิตร) เมื่อหยดหมดแล้วคุณสารละลายต่อไปอีก 12 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง ระหว่างการต้มห้ำละลายออกภายในตัวการลดความดัน ละลายน้ำที่เหลืออยู่ด้วย CH_2Cl_2 (30 มิลลิลิตร) ล้างสารละลายที่ได้ด้วยสารละลาย 10% NaOH (2×30 มิลลิลิตร) และน้ำ (1×30 มิลลิลิตร) นำสารละลายที่ได้ไปทำให้แห้งโดยการเติม anhyd. Na_2SO_4 กรองเอ้า Na_2SO_4 ออก ระหว่างเอ้า CH_2Cl_2 ออกภายในตัวการลดความดัน จะได้สารลักษณะของแข็งทึบสีเข้มแดง (0.49 กรัม) นำไปทำให้เป็นผงหัวละลาย จะได้สารประกอบ N^6 -(tert-butoxycarbonyl)hexahdropyrimidine (3 , 0.05 กรัม, 0.19 มิลลิลิตร, 9.5%)

3. การเตรียม $N^1-(2,2,2\text{-trichloro-}tert\text{-butoxycarbonyl})-N^6-(tert\text{-butoxycarbonyl})$ hexahydropyrimidine (10)



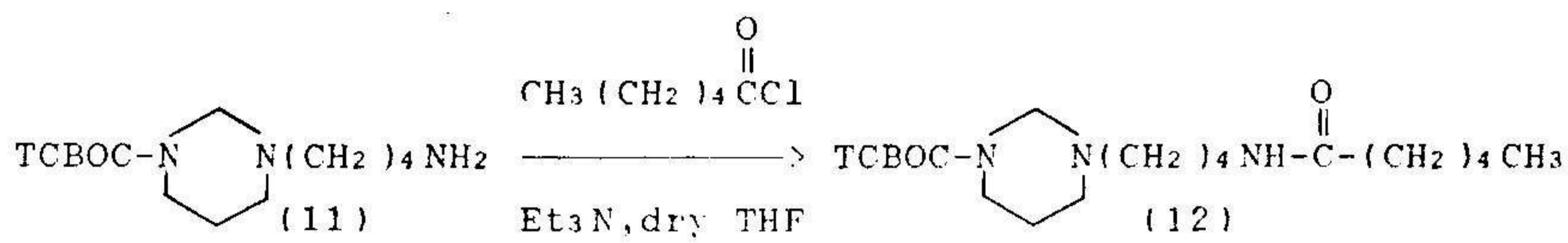
ผลลัพธ์การบวกกัน $N^6-(tert\text{-butoxycarbonyl})$ (3, 1.36 กรัม, 5.29 มิลลิลิตร) ใน dry THF (50 มิลลิลิตร) พร้อมทั้งคุณลักษณะที่อุตสาหกรรมท่องเที่ยวได้บรรยายคุณภาพของน้ำยาในสารน้ำยาเดิม triethylamine (3.17 มิลลิลิตร, 26.45 มิลลิลิตร) และสารลักษณะของ 2,2,2-trichloro-tert-butoxycarbonyl chloride (1.52 กรัม, 6.34 มิลลิลิตร) ใน dry THF (20 มิลลิลิตร) ลงไว้ในสารลักษณะอย่างช้าๆ ทีละหยด จากนั้นนำหัวดูดของกลมที่อุตสาหกรรมท่องต่อไปอีกเป็นเวลาประมาณ 15 ชั่วโมง นำหัวดูดของกลมที่ได้มาระยะเวลาต่อมาและลากยาวออกภายใต้การลดความดัน จะได้ช่องทางหนึด นำหัวดูดทางหนึดที่ได้มาระยะนานาต่อสู่รีดหัก (35 มิลลิลิตร) ทำการล้างที่ได้ไปที่หัวดูดที่ตัวยอก (anhyd. Na_2SO_4 กรอง) หรือ Na_2SO_4 ออก ระหว่างทางนี้จะได้ผลลัพธ์ที่ได้มาและลากยาวออกภายใต้การลดความดัน จะได้ช่องทางหนึดสีเหลืองอ่อน นำไปทิ้งให้สูญเสียโดยวิธี quick column chromatography โดยใช้คลอร์ฟอร์มเป็นตัวท่าลักษณะจะได้ช่องทางหนึดขาวไม่มีสีของสารบวกกัน $N^1-(2,2,2\text{-trichloro-}tert\text{-butoxycarbonyl})-N^6-(tert\text{-butoxycarbonyl})$ hexahydropyrimidine (10, 2.34 กรัม, 96%)

4. การเตรียม $N^1-(2,2,2\text{-trichloro-}tert\text{-butoxycarbonyl})$ hexahydro pyrimidine (11)



ผลลัพธ์การบวกของ $N^1-(2,2,2\text{-trichloro-}tert\text{-butoxycarbonyl})$ - $N^6-(tert\text{-butoxycarbonyl})$ hexahydropyrimidine (10, 1.17 กรัม, 2.53 มิลลิลิตร) ใน dioxane (5.0 มิลลิลิตร) พร้อมกับความร้อนที่อุณหภูมิห้องเดิม 6N.HCl (10 มิลลิลิตร) ให้คุณของผลลัพธ์ที่อุณหภูมิห้องต่อไปอีกเป็นเวลา 15 ชั่วโมง จากนั้นนำของผลลัพธ์ได้มาท่าให้เป็นเบลดด้วยสารละลายน้ำ 10% NaOH (15 มิลลิลิตร) แล้วลอกด้วย CHCl_3 (5×20 มิลลิลิตร) นาส่วนของ CHCl_3 มาท่าให้แห้งด้วยการเติม anhyd. Na_2SO_4 กรองเอา Na_2SO_4 ออก นำสารละลายน้ำได้มาระHEY เอา CHCl_3 ออกภายใต้การลดความดันจะได้ของเหลวหนึ่ง ซึ่งเมื่อนำมาท่าให้บริสุทธิ์โดยวิธี quick column chromatography โดยใช้ CHCl_3 และ CH_3OH ในอัตราส่วน 20:1 เป็นตัวกลางละลายน้ำได้ของเหลวหนึ่งไม่มีลักษณะ $N^1-(2,2,2\text{-trichloro-}tert\text{-butoxycarbonyl})$ hexahydropyrimidine (11, 0.80 กรัม, 88%)

5. ការគោរព N¹-(2,2,2-trichloro-tert⁴-butoxycarbonyl)-N⁸-caproyl
hexahydropyrimidine (12)



ผลลัพธ์ของการบวกกับ N^1 -(2,2,2-trichloro-*tert*-butoxycarbonyl)hexahdropyrimidine (11, 0.24 กรัม, 0.68 มิลลิลิตร) ใน dry THF (15 มิลลิลิตร) พร้อมกับ.conditions ที่อุณหภูมิ 0°C เติม Et₃N (0.96 มิลลิลิตร, 1.02 มิลลิลิตร) ใน dry THF (10 มิลลิลิตร) ลงในขั้นตอนการละลายอย่างช้า ๆ ภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน จากนั้นหันหัวของผสมคือไปอีกเป็นเวลา 12 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง นำของผงที่ได้มาและเทยเอาตัวท่อและลายออกโดยการลดความดัน จะได้ของแข็งสีเหลืองอ่อน นำของแข็งที่ได้มาละลายด้วย CH₂Cl₂ และล้างด้วยการละลายอันด้านของ NaHCO₃ (2x20 มิลลิลิตร) นำล้วนของ CH₂Cl₂ มาทิ่มให้แห้งด้วยการเติม anhyd.

ผลการทดลองและบทวิจารณ์

จากผลการทดลอง ได้ผลดังนี้

1. การศึกษาความเฉพาะเจาะจงของสารประกอบอื่นๆ ที่ทำให้เกิด BOC

1.1 การเตรียมสารประกอบ ๓ จากสารประกอบ ๗

จากการศึกษาพบว่า สารประกอบ ๗ มีความเฉพาะเจาะจงในการให้หมู่ BOC ที่ตัวแทน N⁶ ทำให้สารประกอบ ๓ ตกล้าเดียงกันกับการใช้สารประกอบ ๖ กล่าวคือ ได้ผลผลิต 61% ในขณะที่การใช้ BOC-ON (6) ได้ผลผลิต 68% แต่เมื่อเปรียบเทียบในค่าราคาแล้วพบว่า สารประกอบ BOC-ON มีราคาถูกกว่าสารประกอบ ๗ ดังนั้นสารประกอบ BOC-ON จึงมีความหมายสมในกรณานำมาใช้เป็นหมู่บีองกันที่มีความเฉพาะเจาะจงสูงสำหรับในการสังเคราะห์สารประกอบโพลีเออมีน ดังนั้น จึงสามารถนำเอาสารประกอบ ๗ มาใช้แทนสารประกอบ ๖ ในการทำหมู่บีองกัน BOC ที่มีความเฉพาะเจาะจงสูงได้

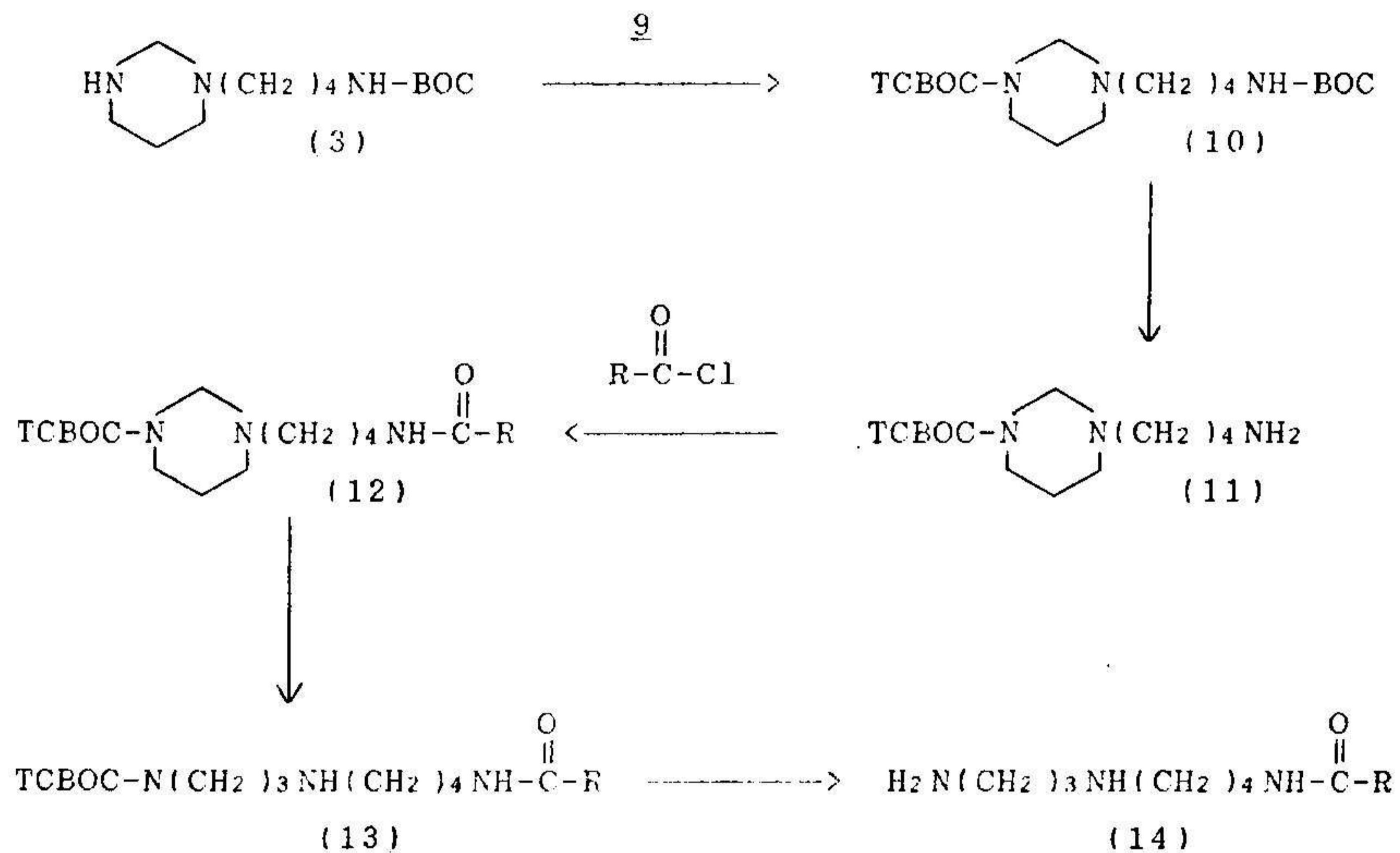
1.2 การเตรียมสารประกอบ ๓ จากสารประกอบ ๘

จากการศึกษา พบว่า สารประกอบ ๘ มีความเฉพาะเจาะจงในการให้หมู่ BOC ที่ตัวแทน N⁶ ของ spermidine น้อยมาก เมื่อเทียบกับการใช้สารประกอบ ๖ กล่าวคือ การใช้สารประกอบ ๘ ให้ผลผลิต ๓ เพียง 9.5% เท่านั้น ดังนั้นสารประกอบ ๘ จึงไม่เหมาะสมสำหรับการนำมามาใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบโพลีเออมีนที่ต้องการความเฉพาะเจาะจง

2. การศึกษาการใช้หมู่บีองกันอื่นๆ สำหรับหมู่เออมีนในสารประกอบ spermidine ร่วมกับกันหมู่ BOC

จากการศึกษาการใช้สารประกอบ TCBOC มาใช้ร่วมกับหมู่บีองกัน BOC ดังกล่าว พบว่า เมื่อนำเอาสารประกอบ monoprotect BOC(3) มาทابถูกริยา กับ TCBOC-C1(9) โดยมี Et₃N เป็นเบสและมี THF เป็นตัวทำละลาย จะได้สารประกอบ ๑๐ ในปริมาณที่สูง (~96%) และจากการศึกษาจากเอกสารงานวิจัย พบว่า เจือนางของบูริยา การกำจัดหมู่บีองกันทั้งสองนี้แตกต่างกันและเป็นอิสระต่อกัน กล่าวคือ หมู่ BOC กำจัดออกได้โดยใช้สารละลายน้ำ HCl ซึ่งจะไม่มีผลต่อหมู่ TCBOC ส่วนหมู่ TCBOC สามารถกำจัดออกได้โดยการใช้การรีคิวส์ด้วย Zn dust ในกรดอะซิติก ซึ่งจะไม่มีผลต่อหมู่ BOC ด้วย เช่นกัน ดังนั้นการกำจัดหมู่ได้หมู่หนึ่งจะไม่มีผลต่อหมู่บีองกันอีกหมู่หนึ่ง จึงสามารถที่จะนำเอาหมู่ TCBOC มาใช้ร่วมกับหมู่ BOC ได้ ซึ่งการนำไปใช้ประโยชน์ในการสังเคราะห์สารประกอบอนุพันธ์ของ spermidine ที่เป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจะได้ทางการศึกษาต่อไป

ตัวอย่างการนำเข้าแนวทางการศึกษาการใช้หมู่บีงกันนี้ไปใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบโพลีเอมินที่มีโครงสร้างหลักเป็นสารประกอบ spermidine ที่เกิดขึ้นของตามธรรมชาติ เช่น การสังเคราะห์สารประกอบ N^6 -acylspermidine (14) ซึ่งเป็นสารประกอบอนุพันธ์ของ spermidine ที่มีหมู่ acyl เป็นหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง N^6 มีแนวทางการสังเคราะห์ดังด้านบน

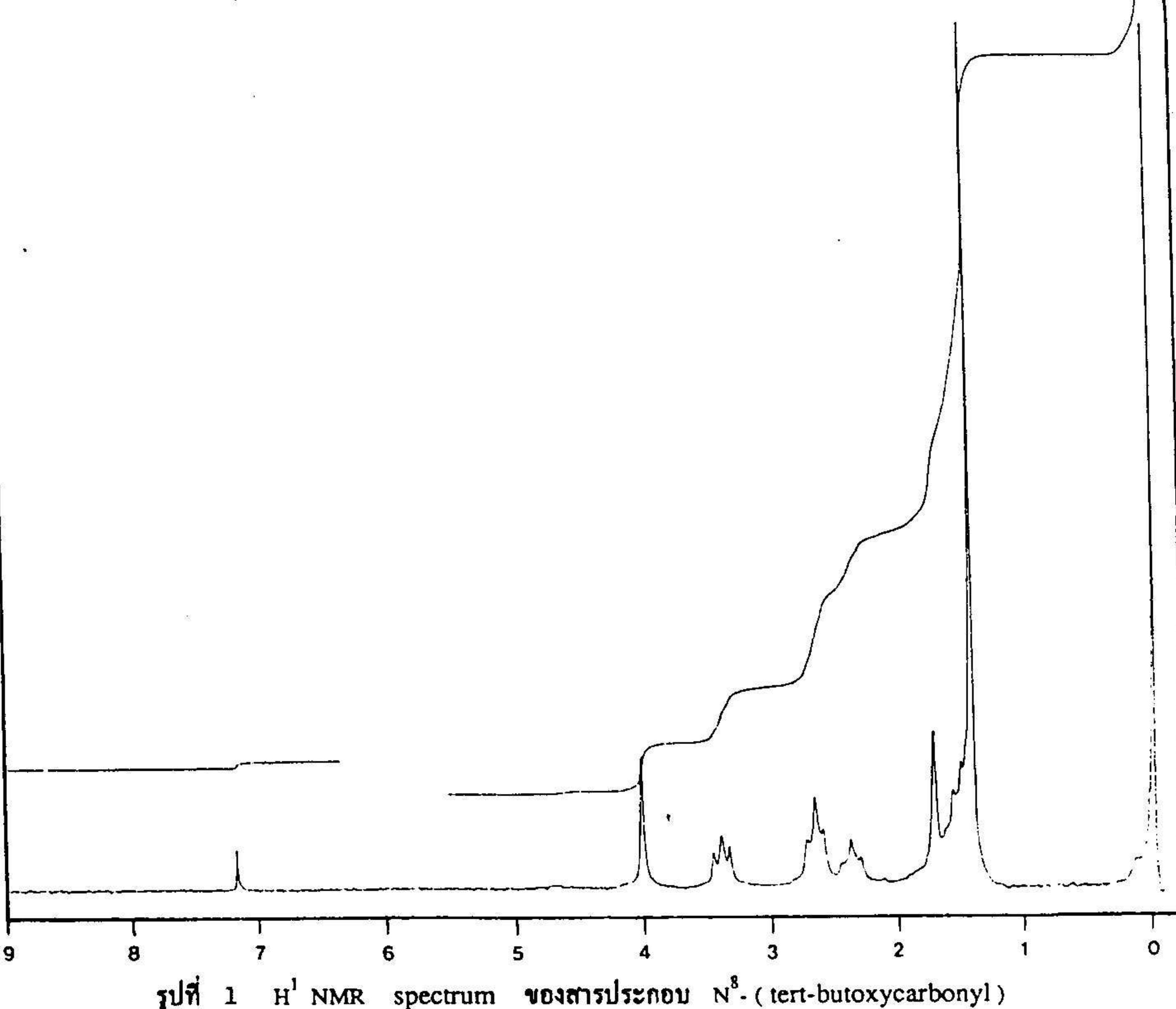


ລະຫວ່າງພົມການທົດລອງ

ຈາກງານວິຊີຍີ້ນີ້ ຍັດແລຄອງໄຫ້ເຫັນວ່າ ສາມາຮດາຂໍລາບຮະກອນ S-BOC-2-mercaptop-4,6-dimethylpyrimidine (7) ເປັນສາրທີ່ໃຫ້ໜຸ້ມບັອງກັນ BOC ທີ່ມີຄວາມເຈພາະເຈາະຈຸດູ້ (ເພື່ອໃຊ້ເປັນໜຸ້ມບັອງກັນສາຫຮັບໜຸ້ມເອົມືນານກາຣລັງເຄຣະໜໍລາບຮະກອນ N⁸-(tert-butoxycarbonyl)-hexahydropyrimidine (3) ຂຶ້ງເປັນສາຣປະກອບຕ້າກລາງທີ່ສາດັກໃນກາຣລັງເຄຣະໜໍອ່ອນຸພັນຮັບຂອງກາຣປະກອບ spermidine(1) ແລະ ຈຳນັກສະເໝີຍວັດຍັງພວ່າ ສາມາຮດາຂໍລາບຮະກອນ 2,2,2-trichloro-tert-butylchloroformate (9) ຂຶ້ງເປັນສາຣປະກອບທີ່ໃຫ້ໜຸ້ມບັອງກັນ 2,2,2-trichloro-tert-butoxycarbonyl (TCBOC) ລາກຮັບບັອງກັນໜຸ້ມເອົມືນເຂັ້ມເຄີຍວັດຍ ອຳຍສາມາຮດາຂໍຮ່ວມກັນກັບໜຸ້ມ ບັອງກັນ BOC ໃນກາຣລັງເຄຣະໜໍລາບຮະກອບອຸນຸພັນຮັບຂອງ spermidine ພົມສາຣປະກອບໄພລີເອົມືນອື່ນາ ຍັດ ກລວ່າ ຄືອາຊີ້ໜຸ້ມ BOC ບັອງກັນໜຸ້ມເອົມືນທີ່ຄາແໜ່ງໜີ້ງແລະ ໃຫ້ໜຸ້ມ TCBOC ບັອງກັນໜຸ້ມເອົມືນທີ່ອີກດາແໜ່ງໜີ້ງ ແລະ ເຈື່ອນາຍຂອງບູກົກົມຢາໃນກາຣກາຈັດໜຸ້ມບັອງກັນທີ່ສອງນີ້ໄມ້ມີຜລຕ່ອກັນ ທ່ານ໌ສາມາຮດາເລືອກເຕັມໜຸ້ມແທນທີ່ໄດ້ຕາມຕ້ອງກາຣ ຕ້າວອຍ່າງກາຣໜາໄປໃຊ້ປະໄຍຍົນໆເຂັ້ນ ແນວທາງກາຣລັງເຄຣະໜໍລາບຮະກອບ N⁴-acylspermidine ທີ່ໄດ້ເລັນອາບແລ້ວ ເປັນຄົ້ນ ຂຶ້ງເປັນກາຣລັງເຄຣະໜໍທີ່ສາມາຮດກະທາໄດ້ໄຄຍ່າຍ ພອກຈາກນີ້ແລ້ວຍັງສາມາຮດາໄປປະຍຸກຕ້າໃໝ່ໃນກາຣລັງເຄຣະໜໍອຸນຸພັນຮັບຂອງສາຣປະກອບໄພລີເອົມືນອື່ນາ ຍັດອີກເປັນຈຳນວນນາກ ວັນຈະເປັນແນວທາງທີ່ກາງນີ້ໄດ້ສາຣປະກອບທີ່ມີປະໄຍຍົນໆດ້ວກາຣໜາໄປໃຊ້ກາທກາຮັກແພທຍີ້ດ້ວກາບາດ

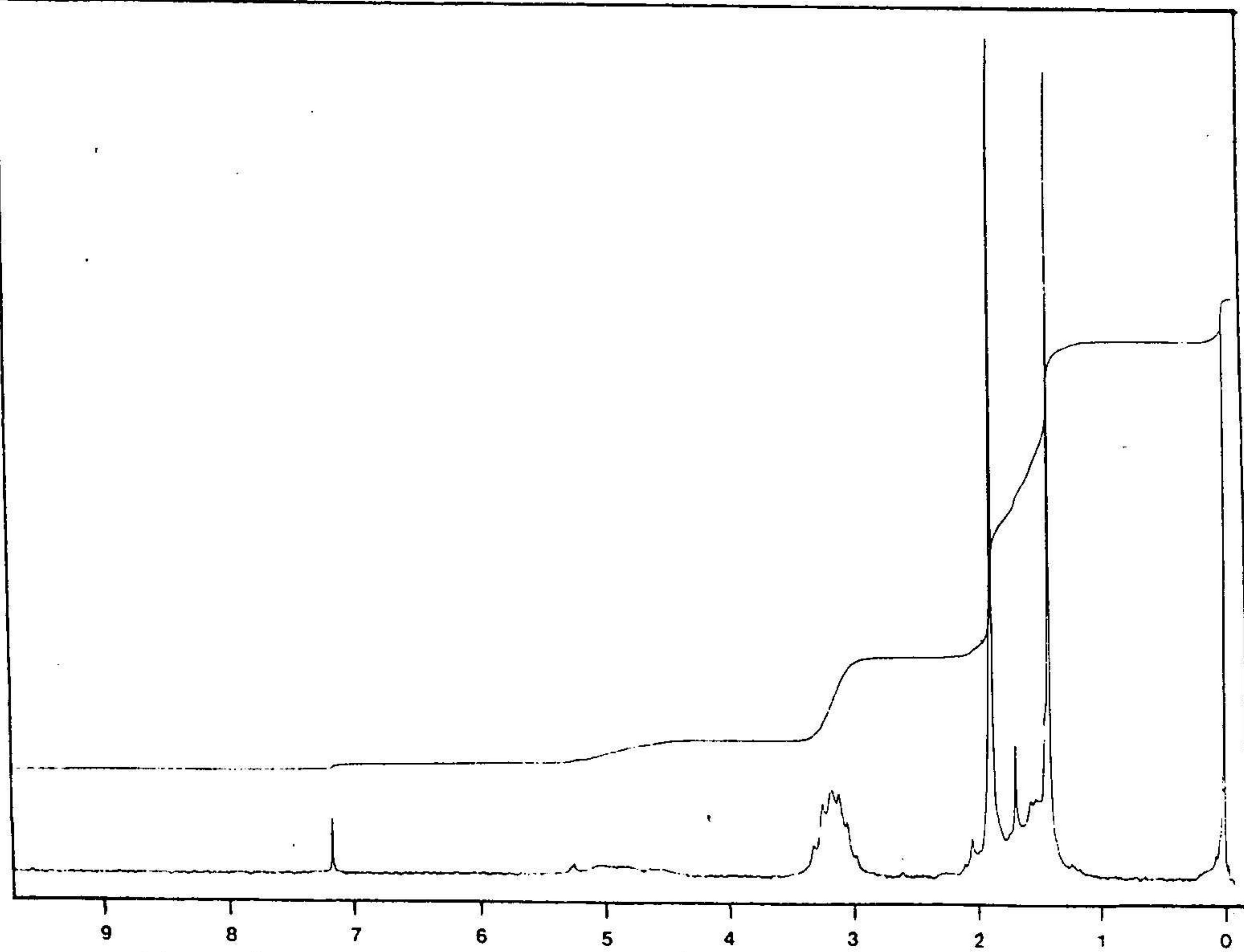
เอกสารอ้างอิง

1. *The Alkaloids*. Vol. XXII, Academic Press Inc. 1983
2. G.T. Carter and K.L. Rinehart, *J.Am.Chem.Soc.*, 100, 4302 (1978)
3. M.T. Cheng and K.L. Rinehart, *J.Am.Chem.Soc.*, 100, 7409(1978)
4. G.A. Ellestad, et.al., *J.Am.Chem.Soc.*, 100, 2515(1978)
5. S.M. Kupchan, et.al., *J.Am.Chem.Soc.*, 89, 5718(1967)
6. S. Funayama, et.al., *Tetrahedron Letter*, 1355(1980)
7. M. Tamada, et.al., *Tetrahedron Letter*, 873(1979)
8. B. Ganem, *Acc. Chem. Res.*, 15, 290-298(1982)
9. B.N. Palmer and H.K.J. Powell, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2086, 2089(1974)
- 10 M. Gold and H.K.J. Powell, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 230(1976)
11. อคุลย์ เที่ยงจรวยา วิทยานิพนธ์วิทยาศาสตร์ตามแท็บบิ้ก สาขาวิเคมีอินทรีย์ มหาวิทยาลัย
สงขลานครินทร์ 2529
12. T. Nagasawa, et.al., *Bull.Chem.Soc.Jap.*, 46, 1269(1973)
13. *Justus Liebig's Ann.Chem.*, 725, 212(1969)
14. R.J. Berjeron and J.S. McManis, *J.Org.Chem.*, 53, 3105-3111(1988)

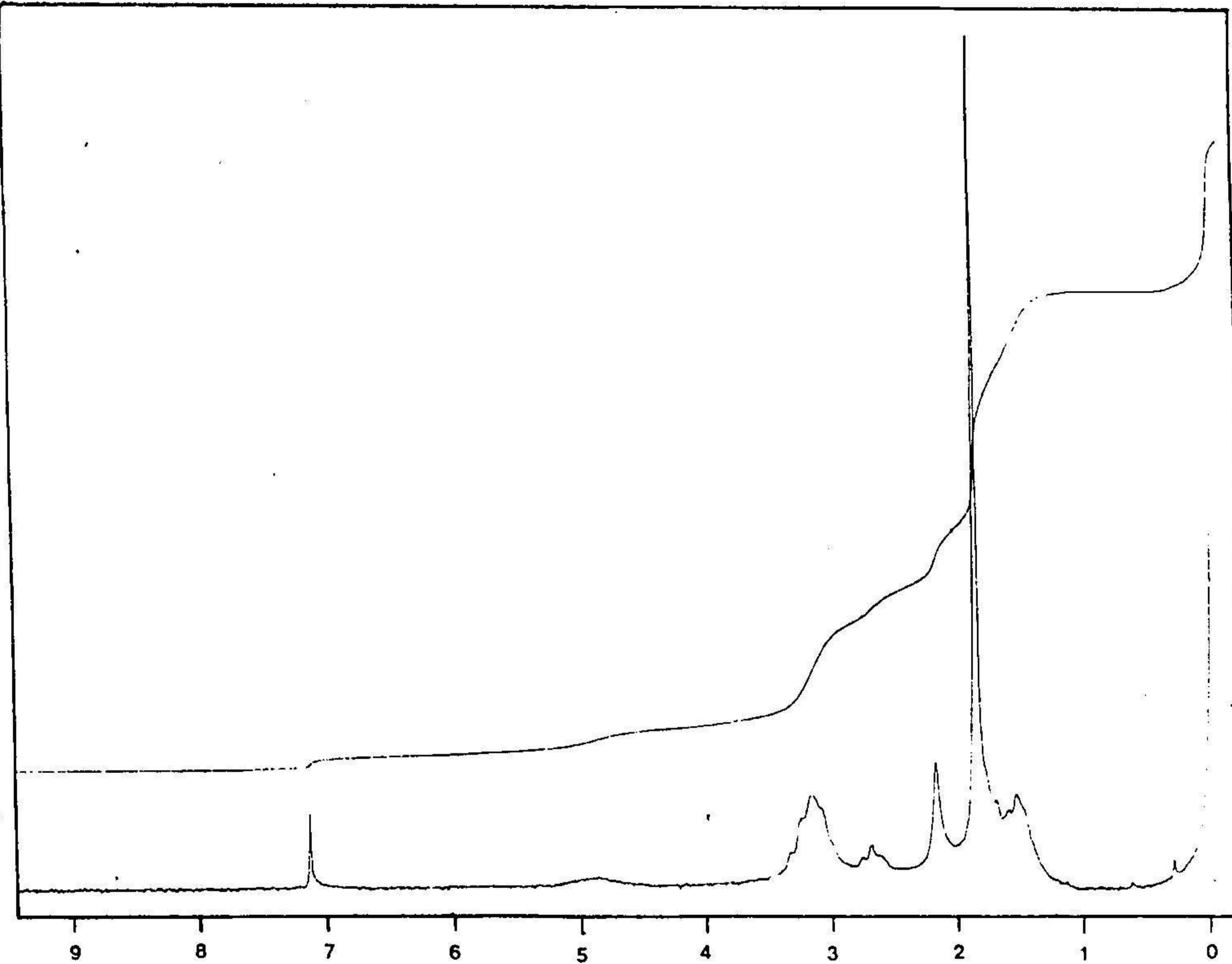


รูปที่ 1 ^1H NMR spectrum ของสารประภูมิ N^8 - (tert-butoxycarbonyl)

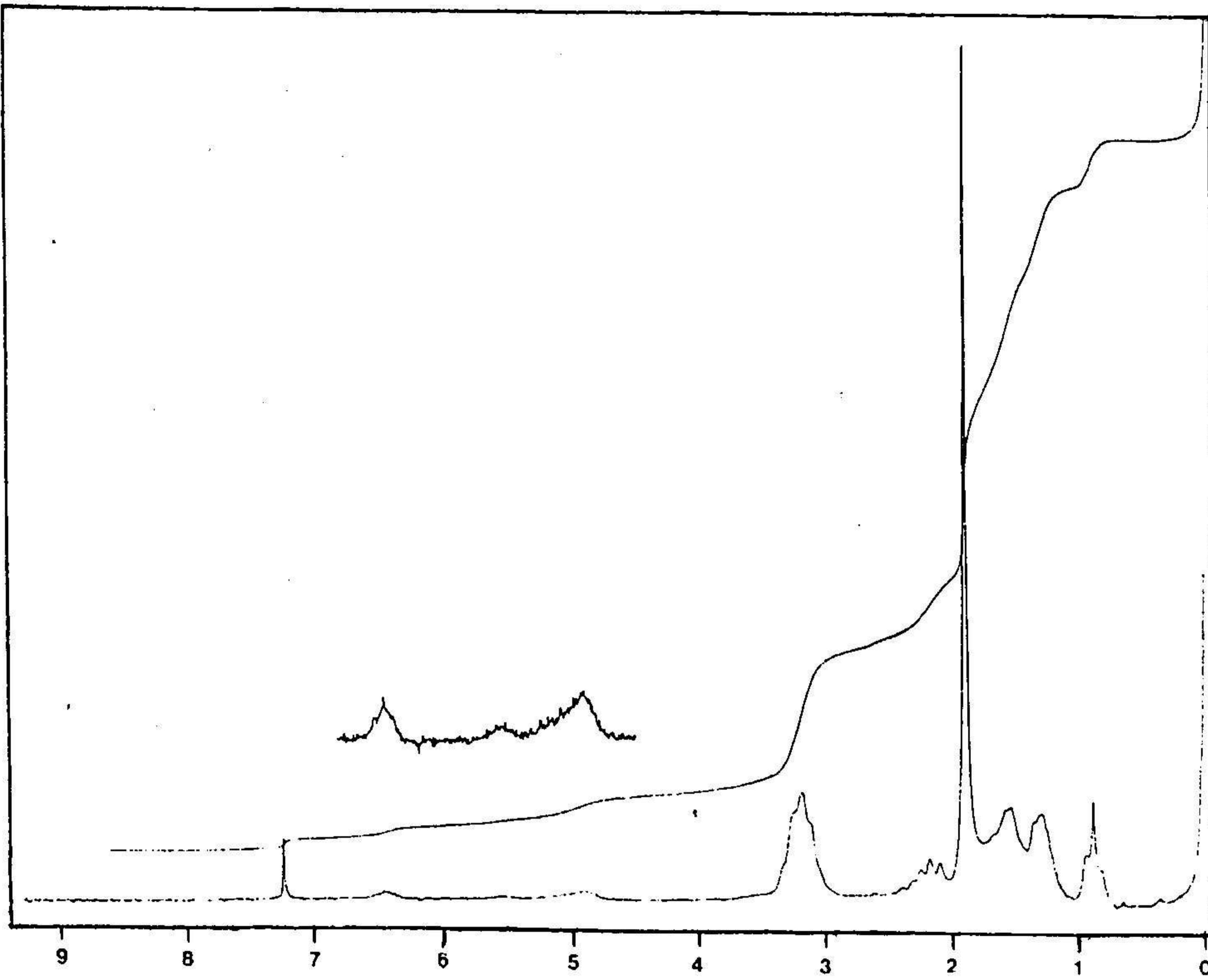
hexahydropyrimidine (3) (CDCl_3)



รูปที่ 2 ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1 - (2,2,2 - trichloro-tert-butoxycarbonyl)-
 N^8 - (tert - butoxycarbonyl) hexahydropyrimidine (10) (CDCl_3)



รูปที่ 3 ^1H NMR spectrum ของสารประภณ N^1 - (2,2,2 - trichloro-tert-butoxycarbonyl)- hexahydropyrimidine(11) (CDCl_3)



รูปที่ 4. ^1H NMR spectrum ของสารประกอบ N^1 -(2,2,2-trichloro-tert-butoxycarbonyl)-
 N^8 -caproyl hexahydropyrimidine (12) (CDCl_3)