

บทนำ

1. ความสำคัญและที่มาของปัญหา

กระบวนการศึกษาและเรียนรู้ทางด้านวิทยาศาสตร์ เทคโนโลยีและการแพทย์ในปัจจุบันมีความสำคัญและก้าวหน้าไปมาก ทำให้มนุษย์เราสามารถแยกสารประกอบต่างๆที่มีอยู่ในธรรมชาติทั้งจากพืชและสัตว์มาใช้ประโยชน์ในด้านต่างๆ อย่างมากมาย อาทิเช่น ใช้เป็นยารักษาโรค อย่างไรก็ตามการแยกสารจากธรรมชาติเพื่อใช้เป็นยารักษาโรคมียังมีข้อจำกัดอยู่ กล่าวคือต้องใช้ระยะเวลาในการแยกสารและสารที่ได้ก็มีปริมาณน้อยไม่เพียงพอต่อการรักษาเป็นจำนวนมาก ดังนั้นการสังเคราะห์สารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพและการปรับปรุงโครงสร้างเพื่อให้ได้สารที่มีฤทธิ์สูงขึ้นจึงเป็นวิธีการหนึ่งที่สามารถแก้ปัญหานี้ได้

การอักเสบ (inflammation) เป็นปฏิกิริยาอันซับซ้อนที่เนื้อเยื่อต่างๆ ตอบสนองต่อเชื้อจุลชีพ และสิ่งที่เป็นอันตรายต่อร่างกาย ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีในร่างกาย ทำให้เกิดการหลั่งของสารสื่อกลางในการอักเสบ (inflammatory mediators) ชนิดต่างๆ รวมทั้ง ไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) และโพรสตาแกลดิน E2 (Prostaglandins E2) ออกจากเซลล์เม็ดเลือดขาวและเซลล์แมคโครฟาจ ทั้งไนตริกออกไซด์ และโพรสตาแกลดิน E2 มีฤทธิ์ส่งเสริมการอักเสบ ในปัจจุบันมีรายงานว่า การอักเสบเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคต่างๆ เช่น โรคมะเร็ง โรคไขข้อเสื่อม โรคหลอดเลือดแดงแข็งตัว ภาวะช็อคจากการติดเชื้ออย่างรุนแรง (Septic shock) การปฏิเสธของเนื้อเยื่อในการปลูกถ่ายอวัยวะ โรคสมองเสื่อม เช่น โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) โรคเบาหวาน โรคกระเพาะและลำไส้อักเสบ เป็นต้น

เมื่อเร็วๆ นี้จากการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลและวารสารวิทยาศาสตร์นานาชาติพบว่า สารอินทรีย์ในกลุ่มอนุพันธ์ของไดเอริล เมซิลเอมีนทั้งที่สกัดและแยกได้จากธรรมชาติรวมทั้งสารสังเคราะห์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพต่างๆที่น่าสนใจ โดยเฉพาะฤทธิ์ในการยับยั้งเซลล์มะเร็ง และฤทธิ์ต้านการอักเสบ ดังนั้นการสังเคราะห์สารในกลุ่มอนุพันธ์ของไดเอริล เมซิลเอมีนขึ้นมากจะเป็นทางเลือกที่สำคัญ ในการได้มาของสารที่สามารถออกฤทธิ์ยับยั้ง และป้องกันการหลั่งสารที่ทำให้เกิดการอักเสบ ทั้งในแง่ของการรักษาชีวิตผู้ป่วย และการป้องกันการเกิดโรคที่มีสาเหตุจากการอักเสบแบบเรื้อรัง โครงการวิจัยนี้มีจุดมุ่งหมายในการศึกษาการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ของไดเอริล เมซิลเอมีนด้วยวิธีการที่ง่าย ให้อัตราผลผลิตสูงและเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมและศึกษาผลการออกฤทธิ์ต้านการอักเสบของอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ขึ้นมา เพื่อให้ได้สารต้านการอักเสบที่จะนำไปสู่การพัฒนาเป็นยาต้นแบบรักษาโรคต่างๆเหล่านี้ต่อไป รวมทั้งเพื่อลดการนำเข้ายาจากต่างประเทศซึ่งมีราคาแพงได้

2. วัตถุประสงค์

- 2.1 เพื่อสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารไดเอริล เมซิลเอมีนและฤทธิ์ต้านการอักเสบ
- 2.2 เพื่อศึกษาผลและตำแหน่งของหมู่ฟังก์ชันในโครงสร้างของไดเอริล เมซิลเอมีนที่มีอิทธิพลต่อการออกฤทธิ์ต้านการอักเสบ
- 2.3 เพื่อพัฒนาวิธีการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารไดเอริล เมซิลเอมีนด้วยองค์ความรู้ใหม่เพื่อให้ได้ร้อยละผลผลิตสูงและเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม
- 2.4 เพื่อผลิตและตีพิมพ์ผลงานวิจัยร่วมกับนิสิตในวารสารนานาชาติที่เป็นที่ยอมรับ อีกทั้งยังเป็นการสร้างการเรียนรู้การทำงานวิจัยให้นิสิต

3. ขอบเขตของโครงการวิจัย

สังเคราะห์สารอนุพันธ์ของไดเอริล เมธิลเอมีนจำนวน 20-25 สาร ด้วยปฏิกิริยาอะมิโนอัลคิลเลชันโดยใช้สารตั้งต้นคืออะโรมาติกเอรีน อะโรมาติกอัลดีไฮด์และเบนซิลคาร์บาเมตภายใต้สภาวะที่ไม่รุนแรงและเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม วิเคราะห์ ตรวจสอบและศึกษาโครงสร้างสามมิติของสารที่สังเคราะห์ได้โดยวิธีทางสเปกโทรสโกปี และนำสารที่ได้มาทดสอบฤทธิ์ต้านการอักเสบในการยับยั้งการผลิตไนตริกออกไซด์ ในเซลล์แมคโครฟาจที่ถูกกระตุ้นด้วย lipopolysaccharide ซึ่งเป็นการจำลองเหตุการณ์การอักเสบในหลอดทดลอง

4. ทฤษฎี สมมติฐานหรือกรอบแนวความคิดของโครงการวิจัย

ไนตริกออกไซด์ เป็นอนุมูลอิสระที่ถูกผลิตขึ้นจากเอนไซม์ nitric oxide synthase (NOS) มีทั้งหมด 3 ไอโซฟอร์ม คือ neuronal nitric oxide synthase (nNOS) และ endothelial nitric oxide synthase (eNOS) ซึ่งมีการแสดงออกตลอดเวลา (constitutive isoforms) ผลิตไนตริกออกไซด์ในปริมาณต่ำ และ inducible nitric oxide synthase (iNOS) จะมีการแสดงออกของยีนเมื่อถูกกระตุ้นโดยสิ่งเร้าต่างๆ มีการผลิตไนตริกออกไซด์ในปริมาณมาก ไนตริกออกไซด์มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการต่างๆ ในร่างกาย เช่น การสื่อสารสัญญาณประสาท (neurotransmission) ควบคุมความดันโลหิตโดยทำให้หลอดเลือดขยายตัว (vascular relaxation) ป้องกันการเกาะตัวของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) และการจับตัวกันของเม็ดเลือดขาว (leukocyte adhesion) รวมทั้งยังเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันแบบ innate immunity ในการกำจัดจุลชีพที่บุกรุกโดยเซลล์แมคโครฟาจ ไนตริกออกไซด์ที่สร้างในเซลล์แมคโครฟาจนี้ ถูกผลิตโดยเอนไซม์ iNOS ซึ่งถูกกระตุ้นการแสดงออกของยีนเมื่อมีการสัมผัสกับ cytokine endotoxin ของแบคทีเรีย หรือ lipopolysaccharide (LPS) จากแบคทีเรีย โดยไนตริกออกไซด์ทำหน้าที่เป็นสารสื่อกลางของการอักเสบที่สำคัญที่ถูกผลิตขึ้นโดยเซลล์แมคโครฟาจ ถึงแม้ว่าไนตริกออกไซด์จะมีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการกำจัดจุลชีพที่รุกรานร่างกายมนุษย์ แต่ไนตริกออกไซด์ที่ถูกผลิตขึ้นในปริมาณที่มากเกินไปจาก iNOS พบว่ามีส่วนร่วมในการเกิดอาการของโรคต่างๆ เช่น โรคจากการอักเสบต่างๆ ภาวะช็อคจากการติดเชื้ออย่างรุนแรง การปฏิเสธของเนื้อเยื่อในการปลูกถ่ายอวัยวะ โรคสมองเสื่อม เช่น โรคอัลไซเมอร์ โรคพาร์กินสัน และ ischemia/reperfusion injury

โพรสตาแกลนดิน เป็นฮอร์โมนที่มีผลต่อหลอดเลือด ระบบประสาท และเซลล์ ในการตอบสนองต่อการอักเสบ ในการสังเคราะห์โพรสตาแกลนดินจาก arachidonic acid ถูกควบคุมโดยเอนไซม์หลักคือ cyclooxygenase (COX) เอนไซม์นี้มี 2 ไอโซฟอร์ม คือ COX-1 ซึ่งมีการแสดงออกเป็นประจำเพื่อผลิตโพรสตาแกลนดินเพื่อควบคุมระบบหลอดเลือดและป้องกันเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหาร และอีกไอโซฟอร์ม คือ COX-2 เป็นเอนไซม์ที่ถูกกระตุ้นโดยสิ่งเร้ากลุ่มเดียวกับ iNOS ทำให้เกิดการหลั่งของโพรสตาแกลนดิน E2 ในปริมาณมากและเกี่ยวข้องกับการอักเสบ (Katzung, 2001) มียาที่ให้ผลยับยั้งต่อ COX-2 อย่างเฉพาะเจาะจงถูกพัฒนาขึ้น และใช้ในการรักษาอาการอักเสบ (Dhikav, 2002) แต่อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบแน่ชัดต่อการตอบสนองต่อการผลิตไนตริกออกไซด์ (Tunclan, 2003)

การอักเสบ เป็นปฏิกิริยาของร่างกาย ที่ทำการตอบโต้ ตอบสนอง หรือผ่อนคลายนความรุนแรงของอันตรายที่กำลังกระทำต่อร่างกาย การอักเสบ เป็นกระบวนการปกป้อง คุ้มครองตั้งแต่ระดับเซลล์ จนถึงชีวิตมนุษย์ การอักเสบมีสาเหตุจากการติดเชื้อ (infection) และสาเหตุที่ไม่ใช่การติดเชื้อ เช่น สารเคมี หรือ ปฏิกิริยาของภูมิคุ้มกันของร่างกาย เป็นต้น เมื่อมีอันตรายแบบใด ๆ กระทำต่อร่างกาย ระบบภูมิคุ้มกันร่างกายที่ซับซ้อน จะทำการตอบสนองในขั้นแรก ด้วยระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะเจาะจง เพื่อควบคุม ลด จำกัดและทำลายสาเหตุก่อนการอักเสบในทันที รวมทั้งกำจัดเนื้อเยื่อที่เสียหาย หรือตายด้วย เรียกว่าการตอบสนองเช่นนี้ว่า การอักเสบเฉียบพลัน (acute inflammation) ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญ คือ การขยายตัวของหลอดเลือด ทำให้เลือดมาเลี้ยงเพิ่มขึ้น มีการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดทำให้เซลล์เม็ดเลือดออกนอกหลอดเลือดได้ และเซลล์เม็ดเลือดขาวเคลื่อนเข้าสู่เนื้อเยื่อที่เกิดภัยอันตราย ความเสียหายหรือผลจากการอักเสบเช่นนี้ ร่างกายมักจะซ่อมแซมจนหายได้ดี แทบไม่พบความผิดปกติของอวัยวะหรือการทำงานของระบบกพร่องรุนแรง แต่หากรบบภูมิคุ้มกัน ควบคุมสาเหตุก่อการ

อักเสบเฉียบพลันไม่ได้ดี ทำให้การทำลาย ลูกกลม รุกรานอย่างต่อเนื่องนานออกไปอีก ระบบภูมิคุ้มกันจะขยายผล การควบคุม เพิ่มประสิทธิภาพการทำลายสาเหตุก่อการอักเสบอีก เรียกว่าภาวะเช่นนี้ว่า การอักเสบเรื้อรัง (chronic inflammation) สิ่งที่แตกต่างกันไปจากการอักเสบเฉียบพลันคือ เซลล์หรือเนื้อเยื่อถูกทำลายมากขึ้น และหากการ ควบคุมยังทำได้ไม่ดีจะทำให้เกิดความบกพร่องของระบบและเป็นสาเหตุของโรคต่างๆ เช่น โรคมะเร็ง โรคไขข้อ เสื่อม โรคหลอดเลือดแดงแข็งตัว โรคอัลไซเมอร์ โรคพาร์กินสัน โรคเบาหวาน โรคกระเพาะและลำไส้อักเสบ

ในการอักเสบทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง จะมีการหลั่งสารสื่อกลางในการอักเสบหลายชนิด เช่น โพรสตา แกลนดิน E2 ไนตริกออกไซด์ และไซโตไคน์เป็นจำนวนมาก สารเหล่านี้จะเป็นเครื่องมือทำให้เกิดการตอบสนอง และการอักเสบมากขึ้น (Van der Vliet, 2000) จากการศึกษาพบว่าเมื่อทำการยับยั้งการหลั่งสารเหล่านี้จะทำให้การ อักเสบลดลง เป้าหมายของยาต้านการอักเสบจึงมุ่งยับยั้งหรือลดการหลั่งสารเหล่านี้ การยับยั้งการผลิตไนตริกออก ไซด์ และโพรสตาแกลนดิน E2 ที่มากเกินไปนี้จะช่วยป้องกันและรักษาโรคต่างๆที่สารทั้งสองเข้าไปเกี่ยวข้อง วิธีการ ยับยั้งการผลิตไนตริกออกไซด์ และโพรสตาแกลนดิน E2 มีหลายวิธี เช่น การใช้ตัวยับยั้งแอกทิวิตีของเอนไซม์ การ ยับยั้งในระดับการสร้าง mRNA ของเอนไซม์หรือโคแฟกเตอร์ (cofactor) รวมทั้งการกระตุ้นเอนไซม์ anti-inflammatory เช่น Heme oxygenase-1 (HO-1) แต่ยาส่วนใหญ่ยังขาดความจำเพาะ และมีผลข้างเคียงจากการใช้ ยาเป็นเวลานาน (Dhikav, 2002) ดังนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะหาวิธีหรือยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพที่ดีขึ้น

การใช้ยาสมุนไพรเป็นที่รู้จักกันดีว่ามีคุณสมบัติในการรักษาโรค แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยาสมุนไพรต้องใช้ ความชำนาญ และสูตรยาเฉพาะตัวของหมอพื้นบ้าน ทำให้ไม่เกิดความสะดวก ไม่แพร่หลาย อีกทั้งไม่มีหลักฐาน ทางวิทยาศาสตร์รองรับว่าสูตรยานั้นจะมีประสิทธิภาพจริงและไม่อันตรายต่อสุขภาพ เนื่องจากในสมุนไพรนั้น ประกอบด้วยสารเป็นพันๆชนิด ที่ไม่ได้เกี่ยวกับการรักษาและอาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงขึ้นได้ นอกจากนี้อาจจะ ต้องใช้สมุนไพรเป็นจำนวนมากในการรักษาโรคซึ่งอาจจะมีปริมาณไม่เพียงพอต่อการรักษาและไม่สะดวกในการ พัฒนาเป็นยา ดังนั้นการวิจัยเพื่อสังเคราะห์สารที่ออกฤทธิ์ต้านการอักเสบที่ดีชนิดใหม่และไม่มีผลข้างเคียงจึงมีความ จำเป็น

5. การทบทวนวรรณกรรม/สารสนเทศ (information) ที่เกี่ยวข้อง

การอักเสบ (inflammation) เป็นปฏิกิริยาอันซับซ้อนที่เนื้อเยื่อต่างๆ ตอบสนองต่อเชื้อจุลชีพ และสิ่งที่เป็น อันตรายต่อร่างกาย ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีในร่างกาย ทำให้เกิดการหลั่งของสารสื่อกลางในการอักเสบ (inflammatory mediators) ชนิดต่างๆ รวมทั้ง ไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) และโพรสตาแกลนดิน E2 (Prostaglandins E2) ออกจากเซลล์เม็ดเลือดขาวและเซลล์แมโครฟาจ ทั้งไนตริกออกไซด์ และโพรสตาแกลนดิน E2 มีฤทธิ์ส่งเสริมการอักเสบ ในปัจจุบันมีรายงานว่าการอักเสบเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคต่างๆ เช่น โรคมะเร็ง โรคไขข้อ เสื่อม โรคหลอดเลือดแดงแข็งตัว ภาวะช็อกจากการติดเชื้ออย่างรุนแรง (Septic shock) การปฏิเสธของเนื้อเยื่อใน การปลูกถ่ายอวัยวะ โรคสมองเสื่อม เช่น โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) โรคเบาหวาน โรคกระเพาะและลำไส้อักเสบ เป็นต้น

การสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบไดเอริล เมธิลเอมีน (diaryl methylamine) โดยปฏิกิริยาอะมิโนอัลคิล เลชัน (aminoalkylation) เป็นงานที่นักวิทยาศาสตร์ให้ความสำคัญและมีรายงานอย่างต่อเนื่องในวารสารนานาชาติ เนื่องจากพบว่าสารประกอบเหล่านี้เป็นส่วนประกอบของยาและสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพมากมายโดยเฉพาะฤทธิ์ใน การยับยั้งเซลล์มะเร็งและฤทธิ์ต้านการอักเสบ อีกทั้งสารประกอบไนโตรเจนยังสามารถเปลี่ยนแปลงไปเป็น สารประกอบชนิดอื่นๆ ได้มากมาย

Mioskowski และคณะ (1999) ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบเอริล เมธิลเอมีนและอัลฟาอะมิโน แอซิดโดยการนำ 2,6-dimethylanisole อัลดีไฮด์และ isopropylcarbamate มาผสมกันภายใต้สภาวะที่เป็นกรดพบว่า ชนิดของอะโรมาติกและอัลดีไฮด์มีผลต่อการเกิดปฏิกิริยาโดยปฏิกิริยาจะเกิดได้ดีเฉพาะสารตั้งต้นอะโรมาติกที่มีหมู่

ให้อิเล็กตรอนอยู่ในโมเลกุลและอัลดีไฮด์ที่ใช้ต้องเป็นชนิดอะโรมาติกหรือ glyoxalic acid (H_2OCCHO) ในขณะที่ปฏิกิริยาของอัลดีไฮด์ชนิดอะโรมาติกจะให้ผลิตภัณฑ์ในเปอร์เซ็นต์ที่ต่ำหรือไม่เกิดปฏิกิริยา

Katritzky และคณะ (1999) สามารถเตรียมสารประกอบ amino-(hetero)arylmethylated phenols โดยนำ *N*-(α -amino(hetero)arylmethyl)benzotriazoles มาทำปฏิกิริยากับ sodium phenolates

Saidi และผู้ร่วมงาน (2001) ได้ศึกษาการเกิดปฏิกิริยา aminoalkylation ในขั้นตอนเดียวของอนุพันธ์ฟีนอลกับอัลดีไฮด์โดยใช้ lithium perchlorate เป็นตัวเร่ง พบว่าในกรณีของอัลดีไฮด์ชนิดอะโรมาติกจะได้ผลิตภัณฑ์ในเปอร์เซ็นต์ที่สูง (45-95%) ในขณะที่ปฏิกิริยาของอัลดีไฮด์ชนิดอะโรมาติกได้ผลิตภัณฑ์ในเปอร์เซ็นต์ที่ต่ำ

Cimarelli และคณะ (2001) สามารถเตรียมสารประกอบ aminoalkylnaphthols แบบอสมมาตรโดยปฏิกิริยารวมตัวของ β -naphthol (*R*)-1-phenylethylamine และ aldehyde ซึ่งสารประกอบ chiral aminoalkylnaphthols ที่สังเคราะห์ได้สามารถใช้เป็น ligand ในปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบอสมมาตรอื่น ๆ

Wang และคณะ (2002) สามารถสังเคราะห์สารประกอบ unnatural tryptophan ในเปอร์เซ็นต์ที่สูง โดยเตรียมได้จากการนำ benzylamine มาทำปฏิกิริยากับ ethyl glyoxalate ได้เป็นอิมินซึ่งทำปฏิกิริยากับ indole โดยมี ytterbium triflate ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

Petrini และผู้ร่วมงาน (2005) สามารถเปลี่ยน α -amidoalkylphenyl sulfones ไปเป็น *N*-acyliminium ions โดยใช้ TiCl_4 เป็นตัวเร่ง ซึ่ง *N*-acyliminium ions สามารถทำปฏิกิริยากับ nucleophiles ชนิดต่าง ๆ ได้แก่ allylsilane, anisole และ thiophene ได้ผลิตภัณฑ์ของปฏิกิริยา aminoalkylation ในเปอร์เซ็นต์ที่สูง

Yoshida และผู้ร่วมงาน (2005) ได้ศึกษาปฏิกิริยา Friedel-Crafts aminoalkylation แบบเลือกของสารประกอบ aromatic กับ iminium salt โดยใช้เครื่อง micromixer ซึ่งพบว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้ขึ้นอยู่กับชนิดของ aromatic ในกรณีของ electron-rich aromatic จะเกิดปฏิกิริยาได้ดีภายใต้อุณหภูมิต่ำขณะที่ในกรณีของ anisole จะได้ผลิตภัณฑ์ในเปอร์เซ็นต์ที่ต่ำ

Deng และผู้ร่วมงาน (2006) สามารถเตรียม 3-indolyl methanamines แบบอสมมาตรได้เปอร์เซ็นต์สูง โดยนำ indole มาทำปฏิกิริยากับ *N*-benzyl-imine หรือ *N*-tosyl-imine และใช้ organo catalysts เป็นตัวเร่ง นอกจากนี้ผลิตภัณฑ์ที่มีหมู่ป้องกันไนโตรเจนเป็นหมู่ tosyl สามารถเปลี่ยนไปเป็นหมู่ benzyloxycarbonyl (CBz) ซึ่งง่ายต่อการ deprotect ได้โดยสองขั้นตอนและไม่ทำให้ % enantiomeric excess (% ee) สูญเสีย

งานวิจัยทางการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบ diaryl methaylamine ด้วยปฏิกิริยา aminoalkylation รวมทั้งการประยุกต์เพื่อสังเคราะห์สารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพมีรายงานอย่างต่อเนื่องจนถึงปัจจุบัน งานวิจัยส่วนใหญ่ใช้ reagent ที่มีราคาแพงสั่งซื้อได้ยากในเมืองไทย หรือใช้ตัวทำละลายที่มีพิษถ้าสัมผัสในปริมาณมากหรือเป็นอันตรายต่อสิ่งแวดล้อม เช่น dichloromethane บางปฏิกิริยาต้องทำที่อุณหภูมิสูง บางปฏิกิริยาใช้ได้ดีเฉพาะบางสารตั้งต้น บางปฏิกิริยาทำผ่านหลายขั้นตอนเช่นต้องเตรียม imine หรือ iminium salt ขึ้นมาก่อน บางปฏิกิริยาใช้หมู่ป้องกันไนโตรเจนที่ต้องใช้สภาวะที่รุนแรงในการ deprotect ดังนั้นการปรับปรุงปฏิกิริยา aminoalkylation เพื่อเตรียมอนุพันธ์ของสารประกอบ diaryl methaylamine ที่มีฤทธิ์ด้านการอักเสบในการยับยั้งการผลิตไนตริกออกไซด์ ในเซลล์แมคโครฟาจที่ถูกกระตุ้นด้วย lipopolysaccharide และมีฤทธิ์ยับยั้งการผลิตโปรสตาแกลนดิน E2 โดยวิธีที่ง่าย เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม และลดขั้นตอนของปฏิกิริยา จึงเป็นงานวิจัยที่น่าสนใจ