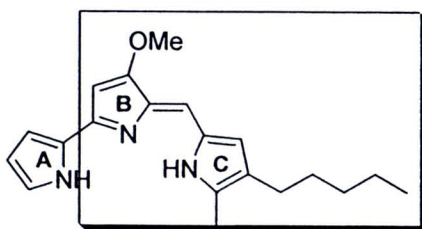
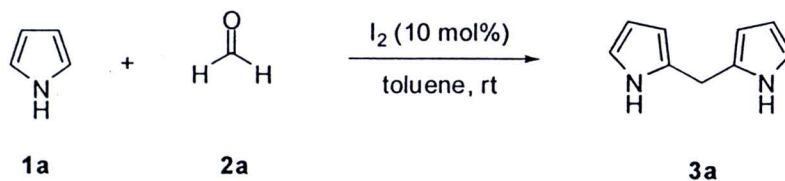


อภิปรายและสรุปผลการทดลอง

จากการศึกษาการสังเคราะห์สารเลียนแบบ prodigiosin ซึ่งมีโครงสร้างที่ประกอบด้วยวง pyrrole จำนวนสามวงเป็น pyrrolylpyrromethene skeleton ในงานวิจัยนี้ได้สังเคราะห์เลียนแบบในส่วน โครงสร้างด้านขวามือซึ่งคือวง B และ C ของ prodigiosin โดยทำปฏิกิริยาระหว่างสาร pyrrole และ aldehyde และใช้ reagent ชนิดใหม่คือ iodine พบว่าในสภาวะใหม่นี้สามารถสังเคราะห์อนุพันธ์ dipyrrolemethane ได้ %yield ตั้งแต่ 16-98% ขึ้นกับชนิดของสารตั้งต้น, reagent ที่ใช้และเวลาที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา

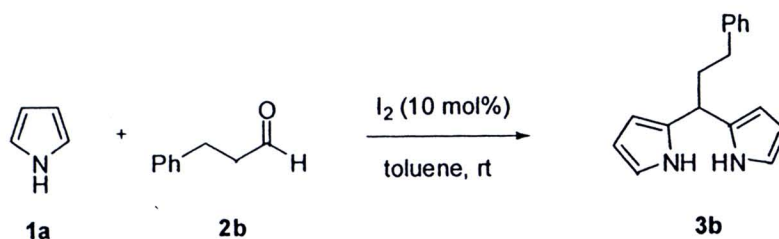


จากการสังเคราะห์อนุพันธ์ prodigiosin ตัวแรกคือ 1,1-bis-[2-(1H-pyrrole)] methane 3a จากปฏิกิริยา Friedel-Crafts alkylation ระหว่าง formaldehyde กับ pyrrole เมื่อใช้ 10 mol% I_2 ในตัวทำละลาย toluene ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 45 นาที ได้ผลิตภัณฑ์ 3a 60% yields แต่ถ้าทำปฏิกิริยาเป็นเวลา 1.5 h. %yield ของผลิตภัณฑ์จะลดลง แต่เมื่อเปลี่ยนตัวทำละลาย โดยทำปฏิกิริยาใน THF ผลิตภัณฑ์จะลดลงเหลือเพียง 45% การเตรียมอนุพันธ์ของ prodigiosin จึงใช้สภาวะการทำปฏิกิริยาใน toluene ในการสังเคราะห์อนุพันธ์ prodigiosin ตัวอื่น

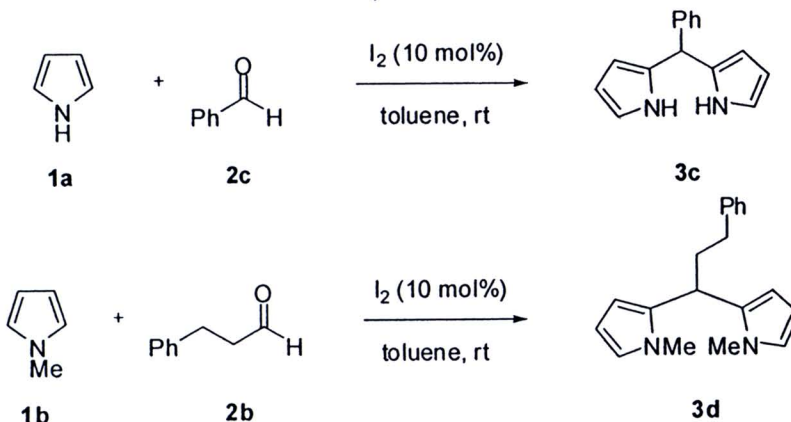


จากวิธีใหม่ที่ได้ กลุ่มวิจัยได้สังเคราะห์อนุพันธ์ใหม่เพิ่มรวมทั้งสิ้น 14 ชนิด โดยใช้สารในกลุ่ม pyrrole เช่น 1H-pyrrole, N-methylpyrrole, 2 ethyl pyrrole และ indole ทำปฏิกิริยากับ aldehyde เช่น formaldehyde, benzaldehyde, 3-phenylpropanal และ terephthalaldehyde ที่อุณหภูมิห้อง ในสภาวะที่มี iodine เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ในตัวทำละลาย toluene สามารถสังเคราะห์อนุพันธ์ dipyrrolemethane ซึ่งเป็นโครงสร้างบางส่วน of prodigiosin ได้ %yield ตั้งแต่ 16-98% ขึ้นกับชนิดของสารตั้งต้น, reagent ที่ใช้และเวลาที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา

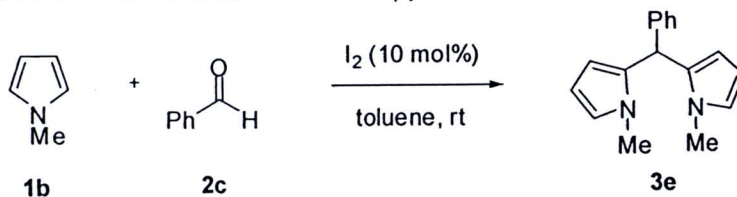
สำหรับการสังเคราะห์อนุพันธ์ prodigiosin 3b จากปฏิกิริยาระหว่าง 3-phenylpropanal กับ pyrrole ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 18 ชั่วโมง ซึ่งเมื่อแยกสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค radial chromatography ได้ผลิตภัณฑ์ 1,1-bis-(2-pyrrolyl)-3-phenylpropane 3b 49 % แสดงว่าการใช้ aldehyde ที่มีสายโซ่คาร์บอนยาวขึ้นจะได้สารผลิตภัณฑ์ใน %yield ลดลง



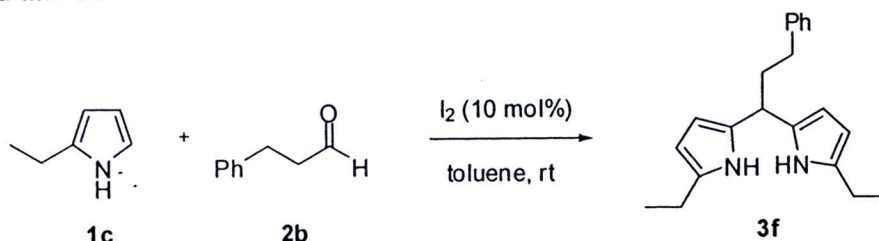
การสังเคราะห์อนุพันธ์ prodigiosin 3c จากการทำปฏิกิริยาระหว่าง benzaldehyde กับ pyrrole เป็นเวลา 0.5 ชั่วโมง ได้ผลิตภัณฑ์ 44 % และการเตรียมอนุพันธ์ 3d จากปฏิกิริยาระหว่าง 3-phenylpropanal กับ N-methylpyrrole ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 18 ชั่วโมง ได้ผลิตภัณฑ์ 41 % การใช้ aldehyde ที่มีสายโซ่คาร์บอนยาวขึ้นยังส่งผลต่อ %yield ของผลิตภัณฑ์



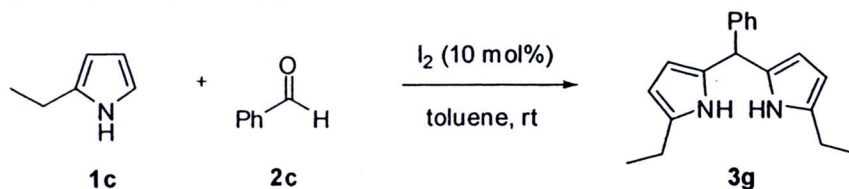
การสังเคราะห์ 1,1-bis-[2-(N-methylpyrrolyl)] phenyl methane 3e จากปฏิกิริยา Friedel-Crafts alkylation ระหว่าง benzaldehyde กับ N-methylpyrrole ได้ผลิตภัณฑ์ %yield ที่สูงมากถึง 98 % ปฏิกิริยานี้ใช้เวลาจนถึง 90 h. การเปลี่ยนชนิดของ pyrrole เป็น N-methylpyrrole ซึ่งมีความเป็น nucleophile ที่ดีกว่า ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์มากกว่าเมื่อใช้ pyrrole 1a



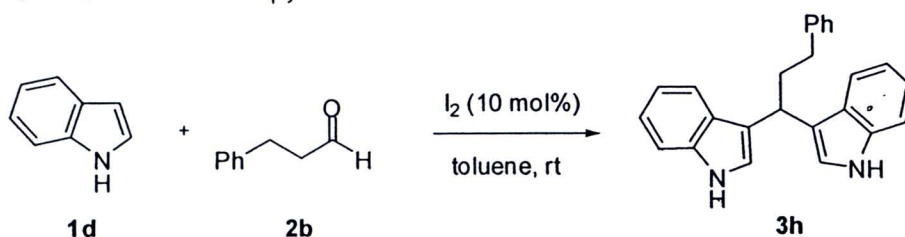
การสังเคราะห์ 1,1-bis-(2-(5-ethylpyrrolyl))-3-phenylpropane 3f จากการทำปฏิกิริยาระหว่าง 3-phenylpropanal กับ 2-ethylpyrrole ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 62 ชั่วโมง ได้ผลิตภัณฑ์ %yield ที่ต่ำมาก คือ 16 % ทั้งนี้มาจากผลของการใช้ 2-ethylpyrrole ที่มีหมู่แทนที่ที่เกะกะซึ่งเข้าทำปฏิกิริยาได้ยากกว่า pyrrole 1a และ 1b



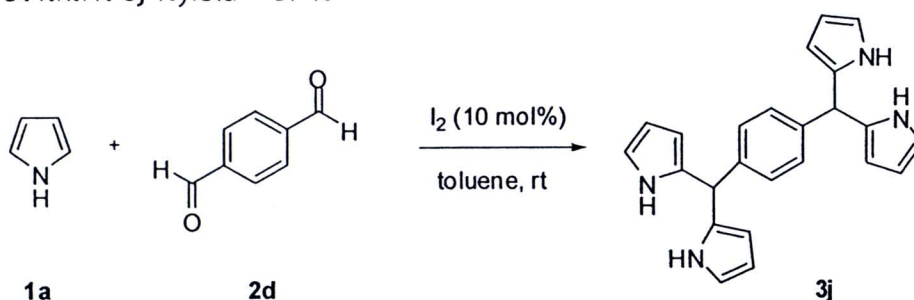
การสังเคราะห์ 1,1-bis-(2-(5-ethylpyrrolyl)) phenyl methane **3g** จากปฏิกิริยา Friedel-Crafts alkylation ระหว่าง benzaldehyde กับ 2-ethylpyrrole ในตัวทำละลาย toluene ได้ผลิตภัณฑ์ %yield ที่ต่ำเช่นเดียวกัน คือ 30% การใช้ benzaldehyde ที่มีขนาดเล็กกว่า 3-phenylpropanal ทำให้ %yield ของผลิตภัณฑ์ดีกว่าการสังเคราะห์สาร **3f**



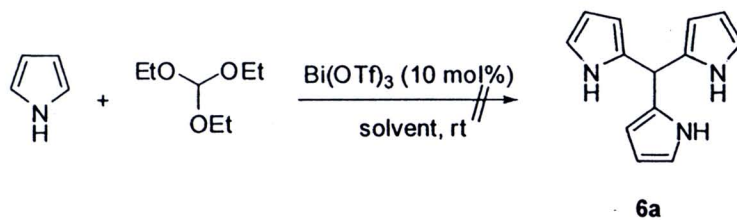
การสังเคราะห์อนุพันธ์ **3h** จากปฏิกิริยา Friedel-Crafts alkylation ระหว่าง 3-phenylpropanal กับ indole ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 18 ชั่วโมง ได้ 1,1-bis-(3-indolyl)-3-phenylpropane เป็นผลิตภัณฑ์ใน %yield สูง (83 %) การเปลี่ยนสาร pyrrole เป็น indole ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์มากกว่า



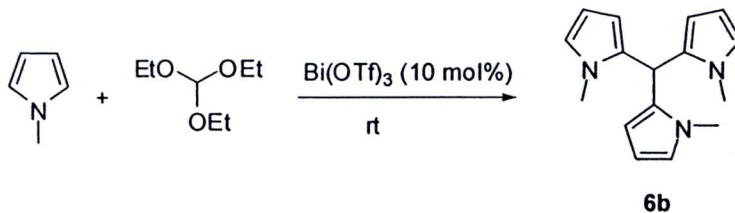
การสังเคราะห์ 1,4-bis (di (1H-pyrrol-2-yl) methyl)benzene **3j** จากปฏิกิริยา Friedel-Crafts alkylation ระหว่าง pyrrole กับ terephthaladicarboxaldehyde ซึ่งมีหมู่ aldehyde สองหมู่อยู่บนวง benzene ได้ทำการทดลองเพื่อหาสภาวะให้ได้สารที่ %yield สูงที่สุด โดย เติมไอโอดีน 20 mol % เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง พบว่า ได้สาร **3j** %yield = 7 % เมื่อเปลี่ยนสภาวะการทดลองโดยเติม NbCl₅ 10 mol % เป็นเวลา 1.5 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง ได้สาร **3j** %yield = 24 % และเมื่อเติม NbCl₅ เพิ่มขึ้นเป็น 20 mol % พบว่าได้สาร **3j** %yield = 17 %



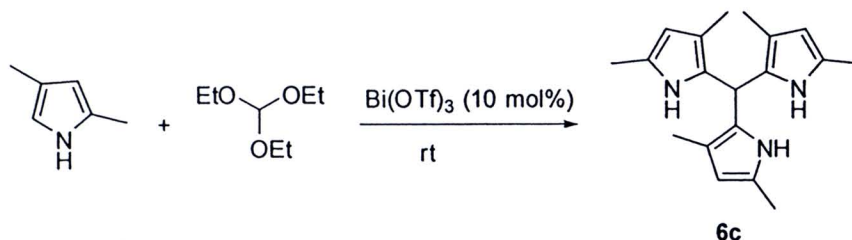
นอกจากการสังเคราะห์อนุพันธ์ prodigiosin ในกลุ่ม dipyrrole ที่ผู้วิจัยได้ทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ prodigiosin ในกลุ่ม tri-pyrrolemethane โดยใช้สารตั้งต้น pyrrole และ triethyl orthoformate โดยใช้ Bi(OTf)₃ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่าเมื่อใช้สารตั้งต้น คือ pyrrole ไม่เกิดปฏิกิริยา



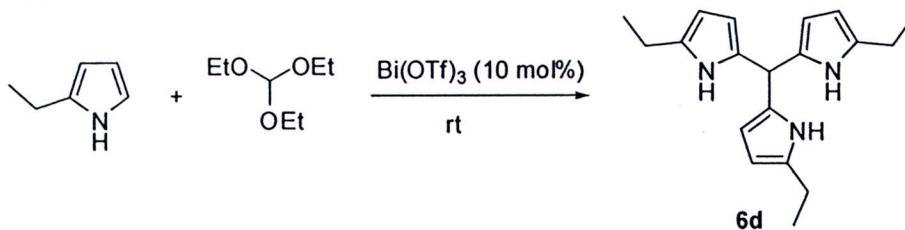
ได้ทำการทดลองเปลี่ยนชนิดของ pyrrole เป็น methyl-pyrrole พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ tri-methylpyrrole 17% เมื่อคนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ภายใต้สภาวะที่ใช้ $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา



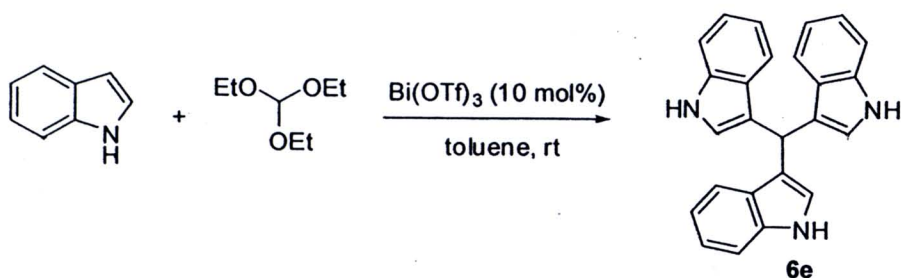
การสังเคราะห์อนุพันธ์ tri-2-methylpyrrole จากปฏิกิริยา Friedel-Crafts alkylation โดยไม่ใช้ตัวทำละลาย ระหว่าง 2-methylpyrrole กับ triethyl orthoformate โดยใช้ $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่าที่อุณหภูมิห้อง เมื่อคนเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ได้สาร 6c เป็นผลิตภัณฑ์ใน %yield สูง (99 %) การเปลี่ยนสาร pyrrole เป็น 2-methylpyrrole ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์มากกว่า



เมื่อเปลี่ยนสาร 2-methylpyrrole เป็น 2-ethylpyrrole ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ลดลงดังแสดงในรูปข้างล่าง การสังเคราะห์อนุพันธ์ tri-2-ethylpyrrole จากปฏิกิริยา Friedel-Crafts alkylation โดยใช้ $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่าที่อุณหภูมิห้อง เมื่อคนเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ได้สาร 6d เป็นผลิตภัณฑ์ใน %yield ปานกลาง (67 %)



การสังเคราะห์อนุพันธ์ 6e จากปฏิกิริยา Friedel-Crafts alkylation ระหว่าง triethyl orthoformate กับ indole ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ได้ tri-indole เป็นผลิตภัณฑ์ใน %yield สูง (60 %)



สารอนุพันธ์ prodigiosin ในส่วนโครงสร้างด้านขวามือคือวง B และ C จำนวน 14 อนุพันธ์ ถูกสังเคราะห์ขึ้น เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ของโครงสร้างทางเคมีต่อฤทธิ์ cytotoxicity โดยใช้ปฏิกิริยา Friedel-Crafts alkylation ระหว่าง pyrrole ที่มีหมู่แทนที่ต่าง ๆ กันและ aldehyde หลายชนิดโดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยา คือ iodine ที่มีความปลอดภัยและราคาถูก นอกจากนี้ยังได้สังเคราะห์สารอนุพันธ์ prodigiosin ในกลุ่ม tri-pyrrole โดยใช้ปฏิกิริยา Friedel-Crafts alkylation และใช้ $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่าที่อุณหภูมิห้อง ได้ผลิตภัณฑ์ใน %yield ตั้งแต่ 17% ถึง 99% สารอนุพันธ์ใหม่ที่ได้จะถูกนำไปศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพ cytotoxicity ต่อไป