



การสังเคราะห์และฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสของอนุพันธ์ซัลโฟนาไมด์และแนฟโทควิโนน
SYNTHESIS AND AROMATASE INHIBITORY ACTIVITY OF SULFONAMIDE AND
NAPHTHOQUINONE DERIVATIVES

รณกร ลีชัยสิทธิ์

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

2562

การสังเคราะห์และฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสของอนุพันธ์อัลโฟนาไมด์และแนฟ
โทควิโนน



ปริญญานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
ปีการศึกษา 2562
ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

SYNTHESIS AND AROMATASE INHIBITORY ACTIVITY OF SULFONAMIDE
AND NAPHTHOQUINONE DERIVATIVES



A Thesis Submitted in partial Fulfillment of Requirements
for MASTER OF SCIENCE (Chemistry)
Faculty of Science Srinakharinwirot University
2019
Copyright of Srinakharinwirot University

ปริญญานิพนธ์
เรื่อง
การสังเคราะห์และฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสของอนุพันธ์ซัลโฟนาไมด์และแนฟโทควิโนน
ของ
รณกร ลีชัยสิทธิ์

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาวิทยาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเคมี
ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล)

คณะกรรมการสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์

..... ที่ปรึกษาหลัก ประธาน
(รองศาสตราจารย์ ดร.รัชนก ทองนำ) (ดร.ศักดิ์ชัย หงษ์ทอง)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ณัฐพล อภิรติกุล)

ชื่อเรื่อง	การสังเคราะห์และฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสของอนุพันธ์ซัลโฟนาไมด์และแนฟโทควิโนน
ผู้วิจัย	รณกร ลิขัยสิทธิ์
ปริญญา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต
ปีการศึกษา	2562
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ ดร. รัชนก ทองน้ำ

การศึกษานี้ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ซัลโฟนาไมด์ 10a-i และอนุพันธ์อะมิโน-1,4-แนฟโทควิโนน 11-14 โดยใช้ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ อนุพันธ์ซัลโฟนาไมด์ 10a-i สังเคราะห์จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบ เมตา-ไซลิซีนไดเอมีน และสารประกอบเบนซีนซัลโฟนิลคลอไรด์ ให้ร้อยละผลติดกันในช่วง 70-82 ขณะที่อนุพันธ์อะมิโน-1,4-แนฟโทควิโนน 11-14 สังเคราะห์จากปฏิกิริยาระหว่างอนุพันธ์อะนิลีน และ สารประกอบ 2,3-ไดคลอโร-1,4-แนฟโทควิโนน หรือสารประกอบ 2,3-ไดโบรโม-1,4-แนฟโทควิโนน ให้ร้อยละผลติดกันในช่วง 21-62 จากการศึกษาฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสของอนุพันธ์ซัลโฟนาไมด์ 10a-i พบว่าอนุพันธ์ทุกชนิด แสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสด้วยค่า IC_{50} ในช่วง 0.05-11.6 μM โดยอนุพันธ์ที่น่าสนใจคือ อนุพันธ์ 10d ($R = Cl$, $IC_{50} = 0.05 \mu M$) และอนุพันธ์ 10e ($R = Br$, $IC_{50} = 0.06 \mu M$) แสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสได้ดีที่สุด

คำสำคัญ : ซัลโฟนาไมด์, แนฟโทควิโนน, ตัวยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส

Title	SYNTHESIS AND AROMATASE INHIBITORY ACTIVITY OF SULFONAMIDE AND NAPHTHOQUINONE DERIVATIVES
Author	RONNAKORN LEECHASIT
Degree	MASTER OF SCIENCE
Academic Year	2019
Thesis Advisor	Associate Professor Ratchanok Thongnum

This study presents the synthesis of sulfonamide derivatives 10a-i and amino-1,4-naphthoquinone derivatives 11-14 using nucleophilic substitution reaction. Sulfonamides 10a-i were obtained by the reaction between *meta*-xylylenediamine and benzenesulfonyl chlorides in 70-82 %yields whereas amino-1,4-naphthoquinones 11-14 were derived from the reaction between aniline derivatives and 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone or 2,3-bromo-1,4-naphthoquinone in 21-62 %yields. The aromatase inhibitory activity of sulfonamides 10a-i was also studied. It was found that all sulfonamide derivatives 10a-i inhibited the aromatase with IC_{50} range of 0.05–11.6 μ M. Interestingly, compounds 10d ($R = Cl$, $IC_{50} = 0.05 \mu M$) and 10e ($R = Br$, $IC_{50} = 0.06 \mu M$) exhibited the highest potent aromatase inhibitory activity.

Keyword : Sulfonamide, Naphthoquinone, Aromatase inhibitor

กิตติกรรมประกาศ

ปริญญานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จไปได้ด้วยดี เนื่องจากผู้วิจัยได้รับความช่วยเหลืออย่างยิ่ง ขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. รัชก ทอณา อาจารย์ที่ปรึกษา ที่กรุณาให้คำปรึกษา คำแนะนำ ตลอดจนแก้ไขปัญหาค้นคว้าต่างๆ ในทุกขั้นตอนของการวิจัยและการเขียนปริญญานิพนธ์

ขอกราบขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. เกียรติศักดิ์ ส่งศรีโรจน์ ที่ให้ความกรุณาเป็นประธานในการสอบเค้าโครงปริญญานิพนธ์ และรองศาสตราจารย์ ดร. สุนิตย์ สุขสำราญ และ รองศาสตราจารย์ ดร. สิริธร สโมสร์ ที่ให้ความกรุณาเป็นกรรมการในการสอบเค้าโครงปริญญานิพนธ์

ขอกราบขอบพระคุณ อาจารย์ ดร. ศักดิ์ชัย หงษ์ทอง คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยราชภัฏราชชนครินทร์ ที่ให้ความกรุณาในการเป็นประธานการสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์ และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ณัฐพล อภิรติกุล ที่ให้ความกรุณาเป็นกรรมการสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์ ตลอดจนให้คำแนะนำต่างๆ ที่ทำให้ปริญญานิพนธ์เล่มนี้สมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณทุนสนับสนุนการวิจัย จากมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ งบประมาณเงินรายได้ (เงินอุดหนุนจากรัฐบาล) ประจำปี พ.ศ. 2562 สำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา และมหาวิทยาลัยมหิดลภายใต้โครงการมหาวิทยาลัยวิจัยแห่งชาติ

ขอขอบพระคุณสถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส บันทึกข้อมูล IR spectrum และ mass spectrum

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ภาควิชาเคมีทุกท่านที่ให้ความรู้ คำแนะนำ และให้ความเมตตาแก่ผู้วิจัยเสมอมา ในการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้ความสนับสนุนการศึกษาและเป็นกำลังใจที่สำคัญให้ผู้วิจัยตลอดมา

สุดท้ายนี้คุณค่าและประโยชน์ อันเกิดจากปริญญานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบแด่บิดา มารดา ครู อาจารย์ และผู้มีพระคุณทุกท่าน

รณกร ลีชัยสิทธิ์

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ภูมิหลัง.....	1
ความมุ่งหมายของการวิจัย.....	23
ขอบเขตของการวิจัย.....	23
ผลที่คาดว่าจะได้รับ.....	24
บทที่ 2 เอกสารที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย.....	25
2.1 การสังเคราะห์และฤทธิ์ทางชีวภาพของอนุพันธ์ซัลโฟนาไมด์.....	25
2.2 การสังเคราะห์และฤทธิ์ทางชีวภาพของอนุพันธ์อะมิโน-1,4-แนฟโทควิโนน.....	36
2.3 สารยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส.....	44
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	61
3.1 เครื่องมือและสารเคมีที่ใช้ในการวิจัย.....	61
3.1.1 เครื่องมือที่ใช้.....	61
3.1.2 สารเคมี.....	61
3.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ซัลโฟนาไมด์ 10.....	62
3.3 การสังเคราะห์อนุพันธ์อะมิโน-1,4-แนฟโทควิโนน 11-14.....	64

3.3.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ amino-chalcone 182a-b	64
3.3.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2-amino-1,4-naphthoquinone 11-14	65
3.4 ทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส	67
3.4.1 วิธีการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส	67
บทที่ 4 ผลการทดลอง	68
4.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ซัลโฟนาไมด์ 10	68
4.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์อะมิโน-1,4-แนฟโทควิโนน 11-14	77
4.2.1 สังเคราะห์อนุพันธ์ amino-chalcone 182a-b	77
4.2.2 สังเคราะห์อนุพันธ์ 2-amino-1,4-naphthoquinone 11-14	80
4.3 ผลการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส	100
บทที่ 5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	101
5.1 อนุพันธ์ซัลโฟนาไมด์	101
5.1.1 วิเคราะห์สูตรโครงสร้างอนุพันธ์ sulfonamide 10	104
5.2 อนุพันธ์อะมิโน-1,4-แนฟโทควิโนน	111
5.2.1 วิเคราะห์สูตรโครงสร้างอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 11	115
5.2.2 วิเคราะห์สูตรโครงสร้างอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 12	119
5.2.3 วิเคราะห์สูตรโครงสร้างอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 13	123
5.2.4 วิเคราะห์สูตรโครงสร้างอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 14	126
5.3 การทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของอนุพันธ์ sulfonamide 10	130
ข้อเสนอแนะ	131
บรรณานุกรม	132
อภิธานศัพท์	143
ประวัติผู้เขียน	145

สารบัญตาราง

	หน้า
ตาราง 1 ย้ายยังการทำงานของเอนไซม์อะโรมาเทสในปัจจุบัน	3
ตาราง 2 ยาที่มีหมู่ซัลโฟนาไมด์เป็นองค์ประกอบ	4
ตาราง 3 อันตรกิริยาชนิดพันธะไฮโดรเจน (H-bond) ระหว่างกรดอะมิโนบริเวณ active site ของเอนไซม์อะโรมาเทสกับหมู่ซัลโฟนาไมด์	14
ตาราง 4 ยาที่มีหมู่ 1,4-ควิโนนเป็นองค์ประกอบ	18
ตาราง 5 เปรียบเทียบผลของตัวทำละลายในการทำปฏิกิริยาระหว่าง 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone กับ aniline	37
ตาราง 6 เปรียบเทียบสภาวะในการสังเคราะห์ 2-phenylaminonaphthoquinone	39
ตาราง 7 เปรียบเทียบสภาวะในการสังเคราะห์ 5H-benzo[b]carbazole-6,11-dione	40
ตาราง 8 สภาวะในการสังเคราะห์ 2-hydroxy-3-anilino-1,4-naphthoquinone	44
ตาราง 9 กลุ่ม steroidal Al	46
ตาราง 10 กลุ่ม non-steroidal Al	51
ตาราง 11ฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสของอนุพันธ์ sulfonamide 10	100
ตาราง 12 สมบัติทางกายภาพและร้อยละผลติดกันท์ของอนุพันธ์ sulfonamide 10	101
ตาราง 13 ^1H NMR ของอนุพันธ์ sulfonamide 10 บันทึกใน DMSO- d_6	106
ตาราง 14 ^{13}C NMR ของอนุพันธ์ sulfonamide 10 บันทึกใน DMSO- d_6	109
ตาราง 15 สมบัติทางกายภาพและร้อยละผลติดกันท์ของอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 11-14	111
ตาราง 16 ^1H NMR ของอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 11 บันทึกใน DMSO- d_6	117
ตาราง 17 ^{13}C NMR ของอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 11 บันทึกใน DMSO- d_6	119
ตาราง 18 ^1H NMR ของอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 12 บันทึกใน DMSO- d_6	121

ตาราง 19	^{13}C NMR ของอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 12	บันทึกใน DMSO- d_6	123
ตาราง 20	^1H NMR ของอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 13	บันทึกใน DMSO- d_6	125
ตาราง 21	^{13}C NMR ของอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 13	บันทึกใน DMSO- d_6	126
ตาราง 22	^1H NMR ของอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 14	บันทึกใน DMSO- d_6	128
ตาราง 23	^{13}C NMR ของอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 14	บันทึกใน DMSO- d_6	129



สารบัญรูปภาพ

หน้า

ภาพประกอบ 1	ชีวะสังเคราะห์เฮสโทรเจนจากแอนโดรเจนด้วยเอนไซม์อะโรมาเทส.....	1
ภาพประกอบ 2	โครงสร้างควิโนน แนพโทควิโนน และอนุพันธ์แอนพโทควิโนน.....	17
ภาพประกอบ 3	สารประกอบบิส-ซัลโฟนาไมด์ 10 ออกแบบจากโมเลกุลต้นแบบ บิส-ไทโอยูเรีย 9	21
ภาพประกอบ 4	สารประกอบอะมิโน-1,4-แอนพโทควิโนน 11-14 ออกแบบจากโมเลกุลต้นแบบ 2-[(acetylphenyl)amino]-3-chloro-1,4-naphthoquinone 8	22
ภาพประกอบ 5	การสังเคราะห์สารประกอบ bis-sulfonamide 19	26
ภาพประกอบ 6	การสังเคราะห์สารประกอบ bis-sulfonamide 22-23.....	27
ภาพประกอบ 7	การสังเคราะห์สารประกอบ sulfonamide-imidazole 26.....	27
ภาพประกอบ 8	การสังเคราะห์สารประกอบ sulfonamide 32-35.....	28
ภาพประกอบ 9	การสังเคราะห์สารประกอบ benzene-sulfonamide 38 และ 40 กับ isoquinoline-sulfonamide 42 และ 46	29
ภาพประกอบ 10	การสังเคราะห์สารประกอบ N-sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 51	30
ภาพประกอบ 11	การสังเคราะห์สารประกอบ 3-(imidazol-1-ylmethyl)piperidine sulfonamide 54	31
ภาพประกอบ 12	การสังเคราะห์สารประกอบ 4-(N-phenyl-N'-substituted benzenesulfonyl)-6-(4-hydroxyphenyl)quinoline 60	32
ภาพประกอบ 13	การสังเคราะห์สารประกอบ 1,2,3-triazole-sulfonamide 64 68 และ 69	33
ภาพประกอบ 14	การสังเคราะห์สารประกอบซัลโฟนาไมด์ชนิดใหม่ 73	34
ภาพประกอบ 15	การสังเคราะห์สารประกอบ sulfonamide-indole 79 และ 80	35
ภาพประกอบ 16	การสังเคราะห์สารประกอบ aminonaphthoquinone 87	38

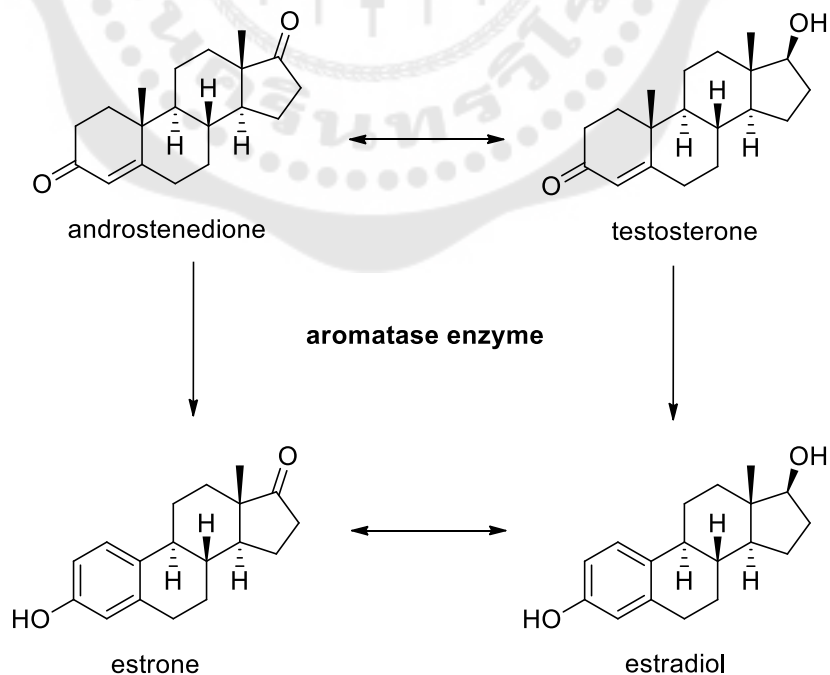
ภาพประกอบ 17 การสังเคราะห์สารประกอบ 2-phenylaminonaphthoquinone 90-92 และ 5H-benzo[b]carbazole-6,11-dione 93-94.....	39
ภาพประกอบ 18 การสังเคราะห์สารประกอบ aminonaphthoquinone 96	40
ภาพประกอบ 19 การสังเคราะห์สารประกอบ 2-amino-1,4-naphthoquinone 98.....	41
ภาพประกอบ 20 การสังเคราะห์สารประกอบแนฟโทควิโนน 101	41
ภาพประกอบ 21 การสังเคราะห์สารประกอบ 1,2-dihydrobenzo[g]quinoline-5,10-dione 106	42
ภาพประกอบ 22 การสังเคราะห์สารประกอบ 1,2,3-triazolylmethylamino-1,4-naphthoquinone 109	43
ภาพประกอบ 23 การสังเคราะห์สารประกอบ 2-hydroxy-3-anilino-1,4-naphthoquinone 111	43
ภาพประกอบ 24 วิธีชีวสังเคราะห์ของเอสโทรเจน	45
ภาพประกอบ 25 อนุพันธ์ sulfonyl chloride 180a-i.....	63
ภาพประกอบ 26 อนุพันธ์ aniline 184a-i.....	65
ภาพประกอบ 27 ผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่ Br ด้วย H.....	81

บทที่ 1

บทนำ

ภูมิหลัง

มะเร็งเต้านมเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในผู้หญิงทั่วโลก (1) องค์การอนามัยโลกระบุว่ามีอัตราผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้นจาก 458,000 ในปี 2008 เป็น 508,000 ในปี 2011 (2) และในปี 2018 พบว่ามีผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมสูงถึง 25.4% จากผู้ป่วยโรคมะเร็งทั้งหมด ประมาณ 8.2 ล้านคนในผู้หญิง (3) ในประเทศไทย (4) พบว่ามีประชากรที่เป็นโรคมะเร็ง 65,139 คน และป่วยเป็นโรคมะเร็งเต้านมถึง 31.4% หรือประมาณ 20,453 คนในปี 2013-2015 โรคมะเร็งเต้านมมักพบในผู้หญิงที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป (5) และพบว่าการมีระดับของฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) ที่สูงเพิ่มโอกาสในการเป็นมะเร็งเต้านมได้ (6) ในผู้หญิงวัยยังมีประจำเดือน (premenopause) รังไข่เป็นแหล่งสำคัญในการสร้างเอสโตรเจน ขณะที่ผู้หญิงที่หมดประจำเดือน (postmenopause) ต่อมหมวกไตเป็นแหล่งผลิตเอสโตรเจนที่สำคัญในร่างกาย โดยมีเอนไซม์อะโรมาเทสเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (ภาพประกอบ 1) ในการเปลี่ยนแอนโดรเจน (androstenedione และ testosterone) เป็นเอสโตรเจน (estrone และ estradiol) (7)



ภาพประกอบ 1 ชีวสังเคราะห์เอสโตรเจนจากแอนโดรเจนด้วยเอนไซม์อะโรมาเทส

ปัจจุบันมีการรักษาโรคมะเร็งเต้านมอยู่หลายวิธี (8) เช่น การผ่าตัด การฉายรังสี การใช้ยาเคมีบำบัด รวมถึงการรักษาโดยการให้ยาต้านฮอร์โมน ซึ่งการรักษามะเร็งเต้านมโดยการให้ยาต้านฮอร์โมนนั้นสามารถแบ่งออกได้เป็น 4 วิธี ได้แก่

1. Selective estrogen receptor modulators (SERM) ยากลุ่มนี้จะเข้าไปแย่งจับกับตัวรับสัญญาณเอสโตรเจน (estrogen receptor) ที่เซลล์มะเร็งเต้านม ทำให้เอสโตรเจนไม่สามารถกระตุ้นเซลล์มะเร็งให้เจริญเติบโตได้ ผลข้างเคียงของยาในกลุ่มนี้คือผู้ป่วยมีโอกาสเกิดมะเร็งในเยื่อหุ้มปอด และทำให้เกิดเส้นเลือดดำอุดตัน เนื่องจากยากลุ่มนี้มีผลเพิ่มการทำงานของเอสโตรเจน ที่เซลล์เยื่อหุ้มปอด และหลอดเลือด ยกตัวอย่างยาในกลุ่มนี้เช่น tamoxifen

2. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) มีหน้าที่ควบคุมต่อมใต้สมองส่วนหน้าในการหลั่งฮอร์โมน Luteinizing hormone (LH) และฮอร์โมน Follicle-stimulating hormone (FSH) เพื่อควบคุมการทำงานของรังไข่ และการหลั่งฮอร์โมนของอวัยวะในระบบสืบพันธุ์คือ รังไข่ หรือ อัณฑะ

3. Ovarian ablation คือ การทำลายรังไข่เพื่อลดการผลิตฮอร์โมนเอสโตรเจน ซึ่งเป็นแหล่งผลิตเอสโตรเจนที่ใหญ่ที่สุดในร่างกาย สามารถทำได้ 2 แบบ คือ การผ่าตัดและการฉายรังสี

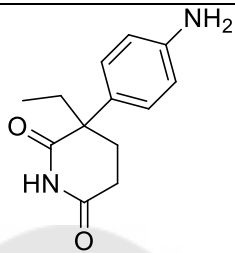
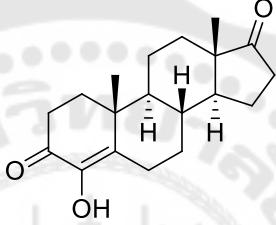
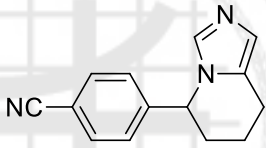
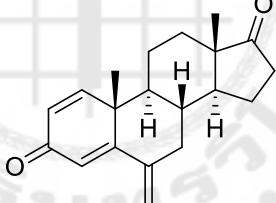
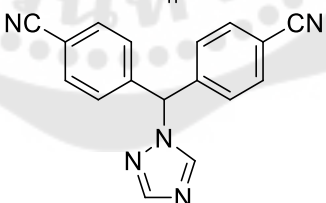
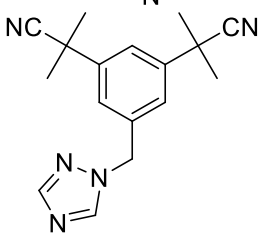
4. Aromatase inhibitor (AI) คือ ตัวยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อะโรมาเทสเพื่อไม่ให้เกิดการกระตุ้นการสร้างเอสโตรเจนได้ ทำให้ระดับเอสโตรเจนในร่างกายลดลง ปัจจุบันยาในกลุ่มนี้ถูกพัฒนามาแล้ว 3 รุ่น (ตาราง 1) (9)

รุ่นที่ 1 (First generation AI) ได้แก่ aminoglutethimide (Cytadren) เป็นยารุ่นแรกที่สุดค้นพบว่ามีศักยภาพในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อะโรมาเทสได้ แต่พบว่ายานชนิดนี้มีผลข้างเคียงเช่น ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจผิดปกติ เป็นพิษต่อตับ เวียนศีรษะ อาเจียน เป็นต้น

รุ่นที่ 2 (Second generation AI) ได้แก่ formestane (Lentaron) และ fadrozole (Afema) ถึงแม้ว่ายารุ่นนี้จะมีประสิทธิภาพที่ดีกว่ารุ่นที่ 1 แต่ยังคงพบผลข้างเคียงที่รุนแรงเช่นกัน

รุ่นที่ 3 (Third generation AI) ได้แก่ anastrozole (Arimidex) letrozole (Femara) และ exemestane (Aromasin) ยาทั้ง 3 ชนิดนี้ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (food and drug administration, FDA) ให้ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเต้านม ยารุ่นนี้มีความจำเพาะเจาะจงกับเอนไซม์อะโรมาเทสค่อนข้างสูง และมีผลข้างเคียงน้อยกว่ารุ่นที่ผ่านมา

ตาราง 1 ย้ายับยั้งการทำงานของเอนไซม์อะโรมาเทสในปัจจุบัน

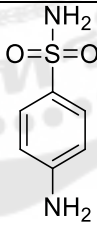
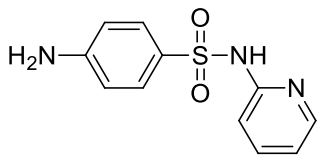
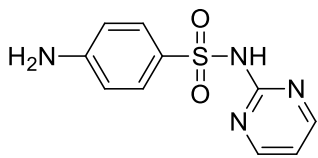
ชื่อยา	โครงสร้าง	ปีที่ได้รับการรับรองจาก FDA
aminoglutethimide ^a		-
formestane ^b		-
fadrozole ^a		-
exemestane ^b		1999
letrozole ^a		1998
anastrozole ^a		1995

^a non-steroidal aromatase inhibitor. ^b steroidal aromatase inhibitor.

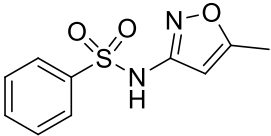
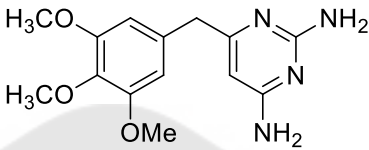
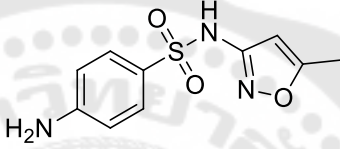
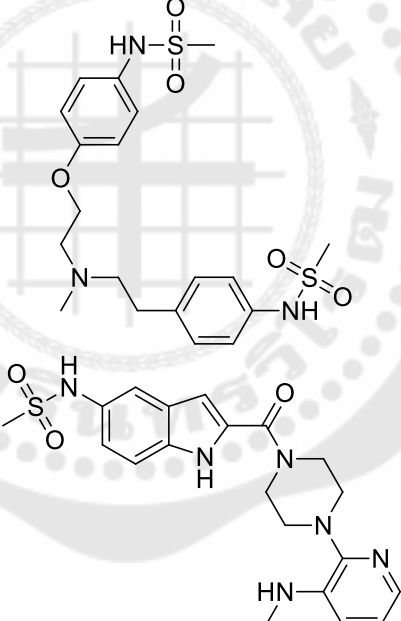
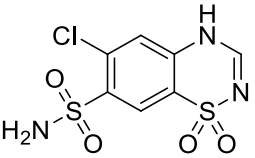
ส่วนใหญ่แล้วยารักษาโรคหรือสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ (bioactive compound) นั้นสามารถสกัดแยกได้จากผลิตภัณฑ์ทางธรรมชาติ เช่น พืช จุลินทรีย์ และเตรียมได้จากวิธีการสังเคราะห์ทางเคมี ยาหรือสารแต่ละชนิดจะมีโครงสร้างทางเคมีที่เป็นลักษณะเฉพาะ หรือที่เรียกว่า chromophore หรือ functional group ที่สามารถอธิบายถึงกลไกการออกฤทธิ์ของยาได้ แต่อย่างไรก็ตามยังคงต้องมีการพัฒนายา/สารออกฤทธิ์ใหม่ๆ ขึ้นมา ทั้งนี้เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของยา ลดความเป็นพิษ และปัญหาการดื้อยา

ซัลโฟนาไมด์ (sulfonamide: $-\text{NHSO}_2-$) เป็น chromophore ที่น่าสนใจ พบว่าสารประกอบที่มีหมู่ซัลโฟนาไมด์ในโมเลกุลแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลายเช่น ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง (10) ยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย (11) ด้านเชื้อมาลาเรีย (12) และต้านเชื้อไวรัส (13) เป็นต้น นอกจากนี้หมู่ซัลโฟนาไมด์ยังสามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนกับชีวโมเลกุลเป้าหมายได้ โดยมีอะตอมของไนโตรเจนและออกซิเจนทำหน้าที่เป็นตัวรับไฮโดรเจน (hydrogen bond acceptor) ตัวอย่างของยาที่มีหมู่ซัลโฟนาไมด์เป็นองค์ประกอบแสดงดังตาราง 2 (14)

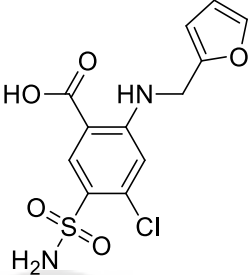
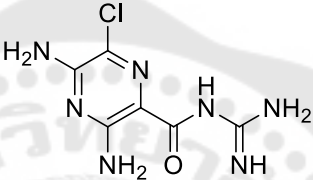
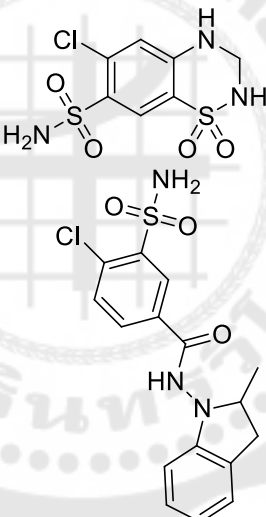
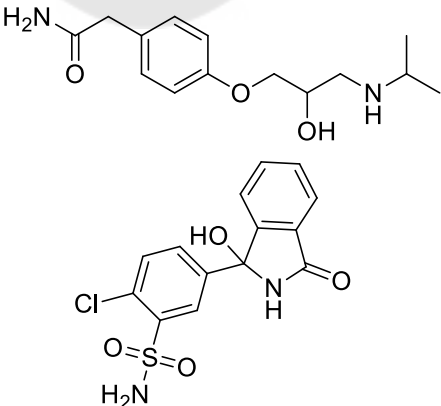
ตาราง 2 ยาที่มีหมู่ซัลโฟนาไมด์เป็นองค์ประกอบ

ชื่อยา	โครงสร้าง	ฤทธิ์ทางชีวภาพ
streptozol		antibacterial activity
sulfapyridine		antibacterial activity
sulfadiazine		antibiotic activity

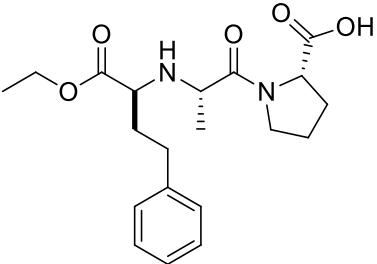
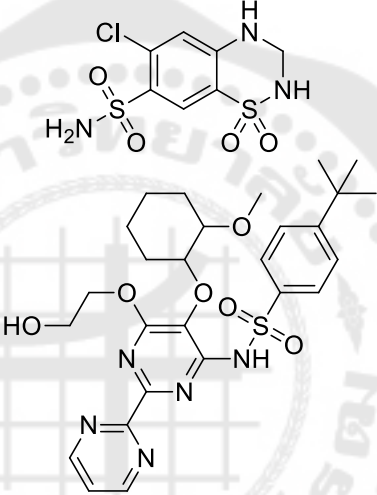
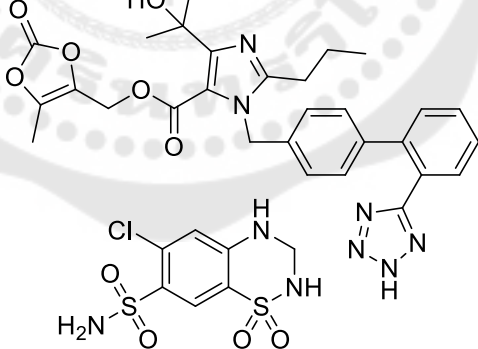
ตาราง 2 (ต่อ)

ชื่อยา	โครงสร้าง	ฤทธิ์ทางชีวภาพ
bactrim		antibiotic activity
sulfamethoxazole		antibiotic activity
tykasin		antibiotic activity
rescriptor		anti-HIV activity
diuril		antihypertensive activity

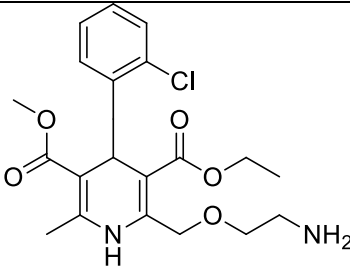
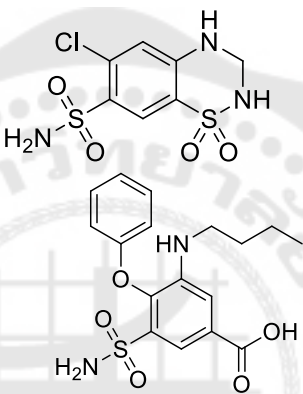
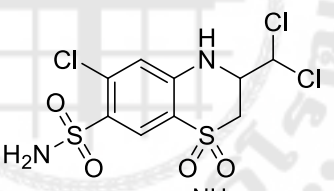
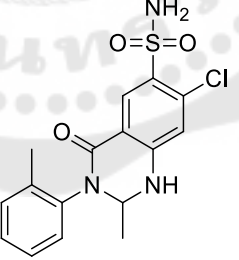
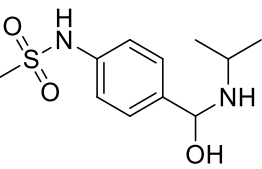
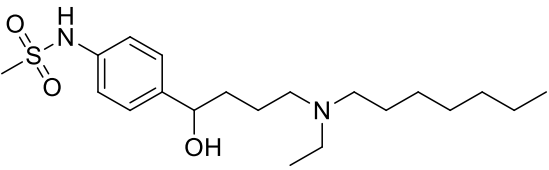
ตาราง 2 (ต่อ)

ชื่อยา	โครงสร้าง	ฤทธิ์ทางชีวภาพ
lasix		antihypertensive activity
moduretic		antihypertensive activity
lozol		antihypertensive activity
tenoretic		antihypertensive activity

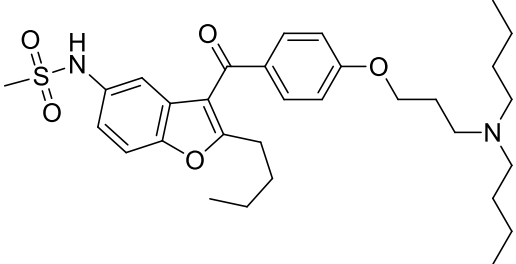
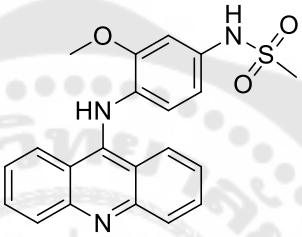
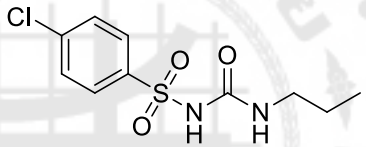
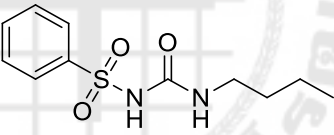
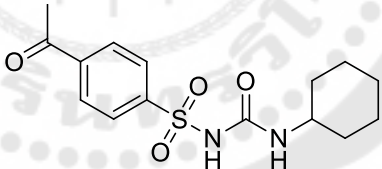
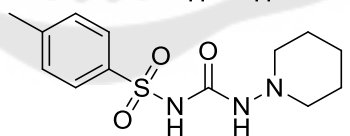
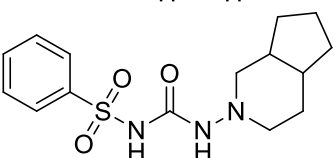
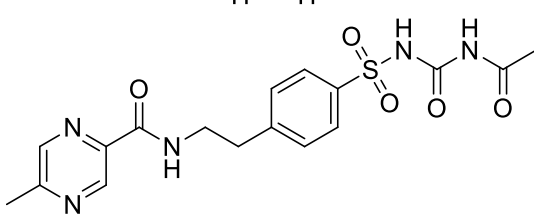
ตาราง 2 (ต่อ)

ชื่อยา	โครงสร้าง	ฤทธิ์ทางชีวภาพ
vaseretic		antihypertensive activity
tracleer		antihypertensive activity
benicar HCT		antihypertensive activity

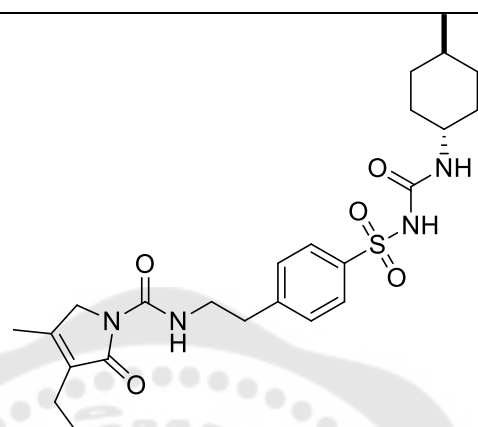
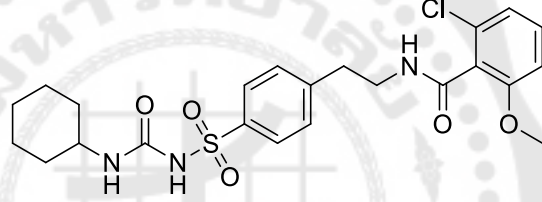
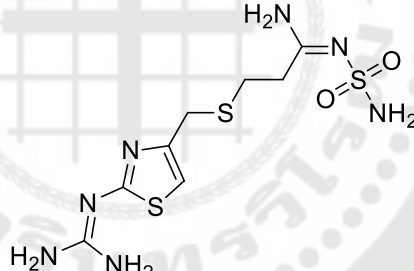
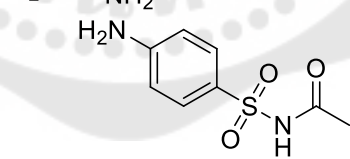
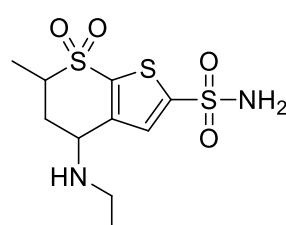
ตาราง 2 (ต่อ)

ชื่อยา	โครงสร้าง	ฤทธิ์ทางชีวภาพ
amturide		antihypertensive activity
bumex		heart Failure therapy
metahydrin		heart Failure therapy
mykrox		heart Failure therapy
sotalol		antiarrhythmic activity
corvert		antiarrhythmic activity

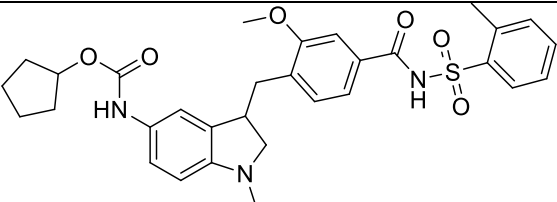
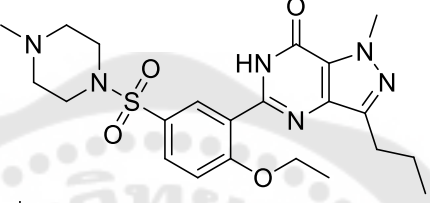
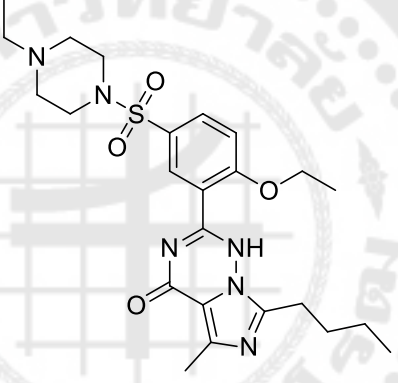
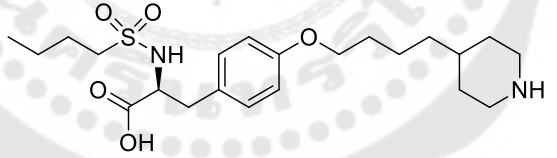
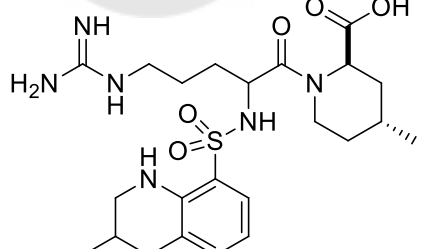
ตาราง 2 (ต่อ)

ชื่อยา	โครงสร้าง	ฤทธิ์ทางชีวภาพ
multaq		antiarrhythmic activity
amsacrine		acute lymphoblastic leukemia therapy
diabinese		diabetes therapy
orinase		diabetes therapy
dymelor		diabetes therapy
tolinase		diabetes therapy
gliclazide		diabetes therapy
glucotrol		diabetes therapy

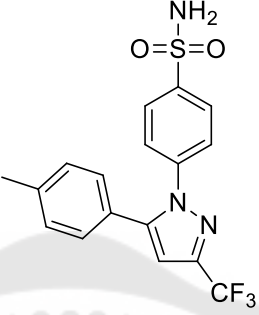
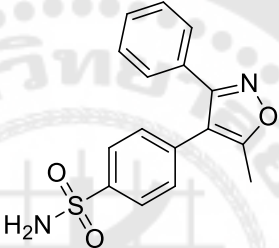
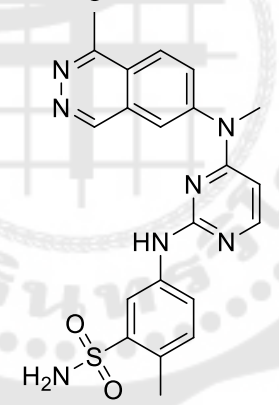
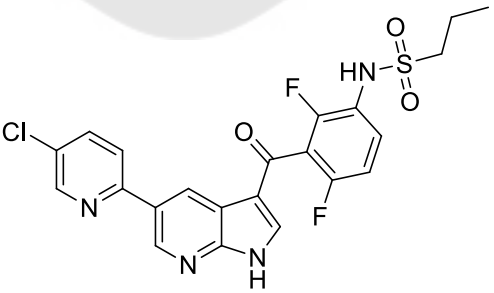
ตาราง 2 (ต่อ)

ชื่อยา	โครงสร้าง	ฤทธิ์ทางชีวภาพ
amaryl		diabetes therapy
glyboride		diabetes therapy
pepcid		anti-ulcerant
sulfacel-15		carbonic anhydrase inhibitor
trusopt		carbonic anhydrase inhibitor

ตาราง 2 (ต่อ)

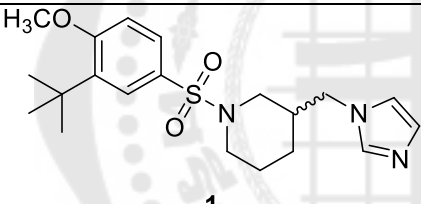
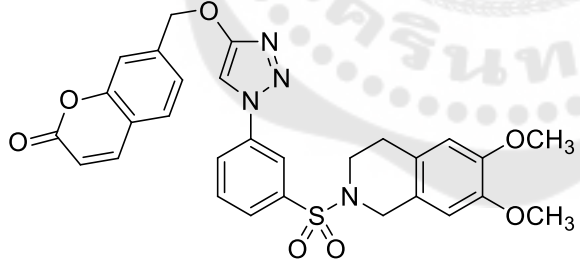
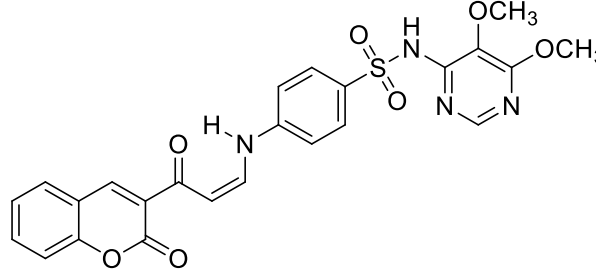
ชื่อยา	โครงสร้าง	ฤทธิ์ทางชีวภาพ
aceolate		asthma therapy
viagra		erectile dysfunction therapy
levitra		erectile dysfunction therapy
aggrastat		anticoagulant activity
argatroban		anticoagulant activity

ตาราง 2 (ต่อ)

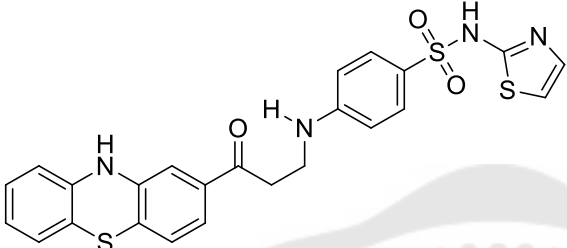
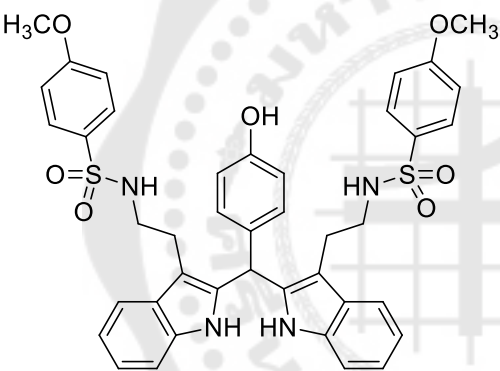
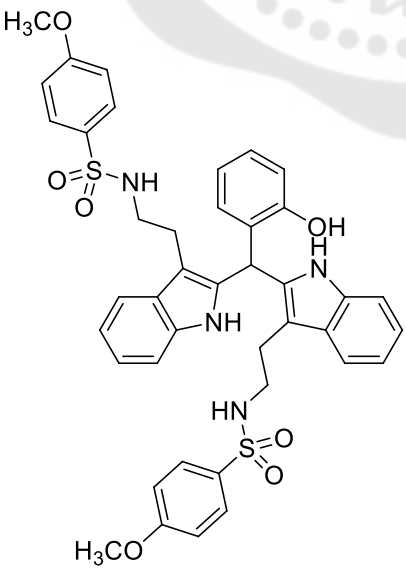
ชื่อยา	โครงสร้าง	ฤทธิ์ทางชีวภาพ
celebrex		anti-inflammatory activity
bextra		anti-inflammatory activity
votrient		kidney cancer therapy
zelborat		skin cancer therapy

นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าสารประกอบในกลุ่มซัลโฟนาไมด์ 1-7 สามารถแสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสได้ จากการศึกษานันตรกิริยา (interaction) ระหว่างสารประกอบซัลโฟนาไมด์กับตำแหน่งกัมมันต์ (active site) ของเอนไซม์อะโรมาเทส โดยใช้เทคนิคทางเคมีคอมพิวเตอร์ ได้แก่ โมเลกุลาร์ดีคกิง (molecular docking) พบว่าหมู่ซัลโฟนาไมด์สามารถเกิดอันตรกิริยาชนิดพันธะไฮโดรเจน (H-bond) กับกรดอะมิโนบริเวณ active site ของเอนไซม์อะโรมาเทส สรุปได้ดังตาราง 3

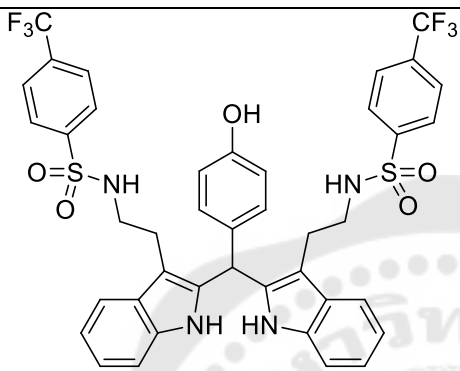
ตาราง 3 อันตรกิริยาชนิดพันธะไฮโดรเจน (H-bond) ระหว่างกรดอะมิโนบริเวณ active site ของเอนไซม์อะโรมาเทสกับหมู่ซัลโฟนาไมด์

โครงสร้าง	กรดอะมิโน (อะตอมของหมู่ซัลโฟนาไมด์)	เอกสารอ้างอิง
 1 IC₅₀ = 9.4 nM	Ser478 (O)	(15)
 2 IC₅₀ = 0.2 μM	Met374 (O)	(16)
 3 IC₅₀ = 4.66 μM	Met374 (O) Arg115 (O)	(17)

ตาราง 3 (ต่อ)

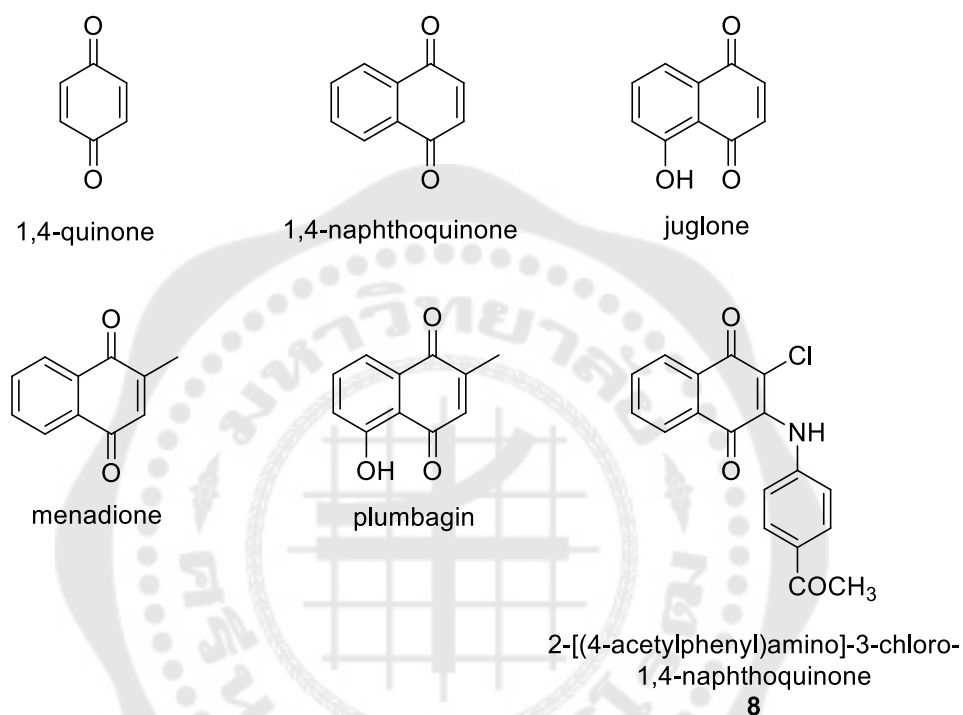
โครงสร้าง	กรดอะมิโน (อะตอมของหมู่ ซัลโฟนาไมด์)	เอกสารอ้างอิง
 4 IC₅₀ = 5.67 μM	Met374 (O) Leu372 (NH)	(18)
 5 IC₅₀ = 0.7 μM	Arg115 (O) Arg192 (O) Ser478 (NH)	(19)
 6 IC₅₀ = 0.8 μM	Ser314 (O)	(19)

ตาราง 3 (ต่อ)

โครงสร้าง	กรดอะมิโน (อะตอมของหมู่ ซัลโฟนาไมด์)	เอกสารอ้างอิง
 7 IC₅₀ = 1.4 μM	Val370 (NH) Ser314 (O)	(19)

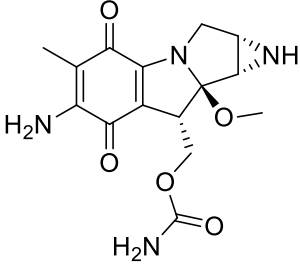
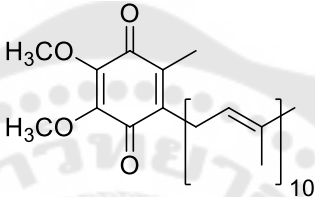
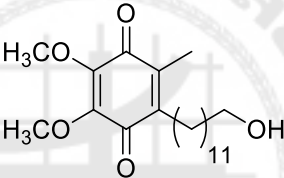
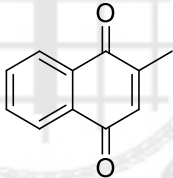
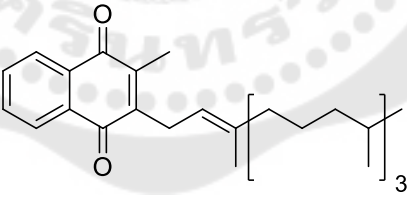
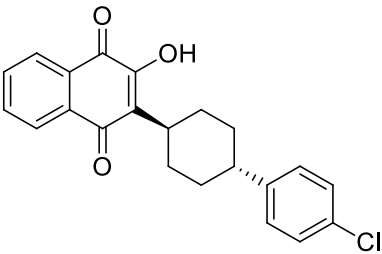
ควิโนน (quinone) (ภาพประกอบ 2) เป็นสารประกอบที่มี pharmacophore สำคัญพบได้ทั้งในผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ และสารสังเคราะห์ซึ่งแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย เช่นยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย (20) ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง (21) ต้านเชื้อมาลาเรีย (22) ต้านเชื้อรา (23) สารประกอบ 1,4-แนฟโทควิโนน (1,4-naphthoquinone) คือโมเลกุลของแนฟทาลีน (naphthalene) ที่ประกอบด้วยหมู่คาร์บอนิล (C=O) 2 หมู่ในตำแหน่งที่ 1 และ 4 ตัวอย่างของอนุพันธ์แนฟโทควิโนนที่พบในผลิตภัณฑ์ธรรมชาติและแสดงฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเช่น juglone menadione และ plumbagin หมู่คาร์บอนิลที่ประกอบในโครงสร้างของแนฟโทควิโนนเป็นหมู่ที่สำคัญต่อการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาโดยทำหน้าที่เป็นตัวรับอิเล็กตรอน แนฟโทควิโนนแสดงความเป็นพิษต่อเซลล์เนื่องจากสามารถผลิตโมเลกุลออกซิเจนที่ว่องไวต่อการเกิดปฏิกิริยา (reactive oxygen species: ROS) เช่น superoxide anion radical ($O_2^{\cdot-}$) และ hydroxyl radical ($\cdot OH$) นอกจากนี้หมู่คาร์บอนิลของแนฟโทควิโนนยังทำหน้าที่เป็นอิเล็กโตรไฟล์ (electrophile) สามารถเกิดปฏิกิริยากับชีวโมเลกุลเป้าหมายต่างๆได้ (24) แนฟโทควิโนนแสดงกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งที่หลากหลายเช่น topoisomerase-II enzyme inhibitor (25) 20S proteasome inhibitor (26) glycolytic TbGAPDH enzyme inhibitor (27) Cdc25 phosphatase inhibitor (28) และ Hsp90 inhibitor (29) เป็นต้น รวมถึงยังมีรายงานว่าสารสังเคราะห์ในกลุ่มอะมิโน-1,4-แนฟโทควิโนน (amino-1,4-naphthoquinone)

ยกตัวอย่างเช่น สารประกอบ 2-[(4-acetylphenyl)amino]-3-chloro-1,4-naphthoquinone **8** (ภาพประกอบ 2) แสดงฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ $5.3 \pm 4.1 \mu M$ (30) นอกจากนี้สารประกอบในกลุ่ม 1,4-ควิโนนยังพบในโครงสร้างของยาหลากหลายชนิดแสดงดังตาราง 4

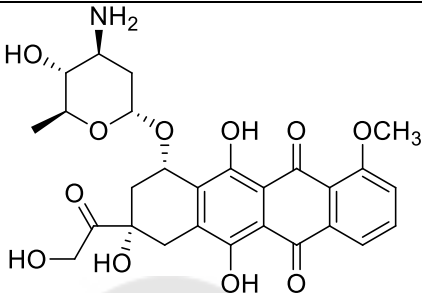
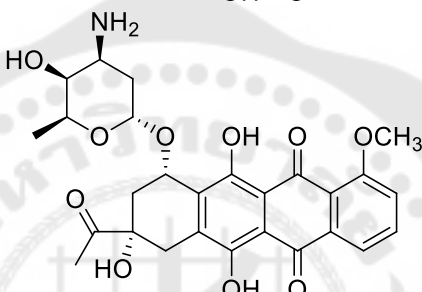
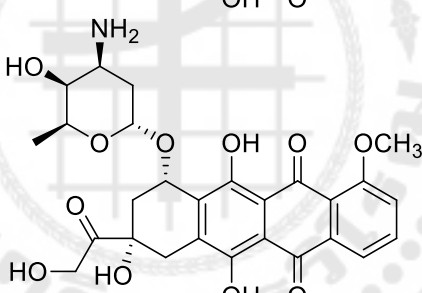
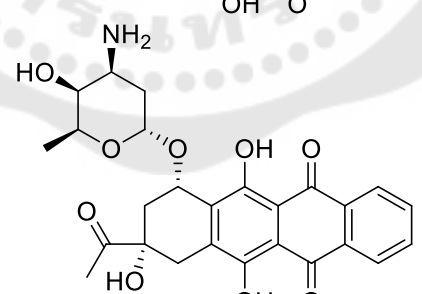
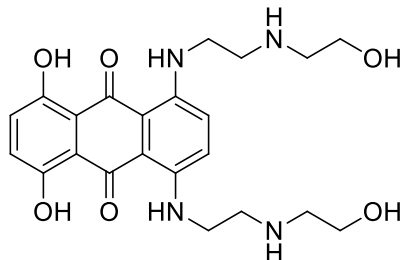


ภาพประกอบ 2 โครงสร้างควิโนน แนพโทควิโนน และอนุพันธ์แอนพโทควิโนน

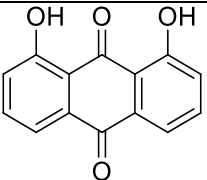
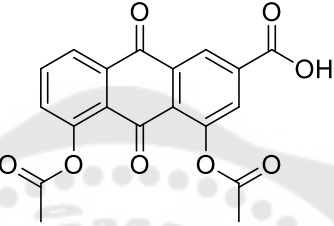
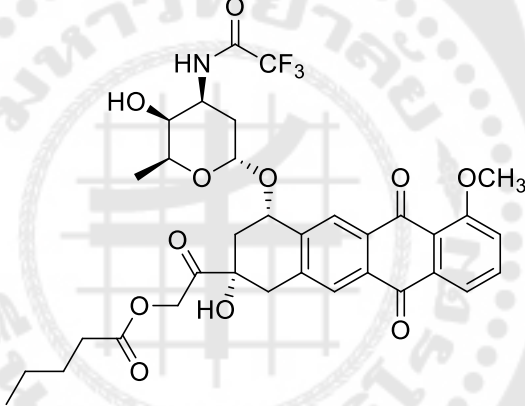
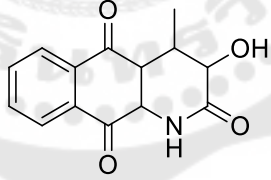
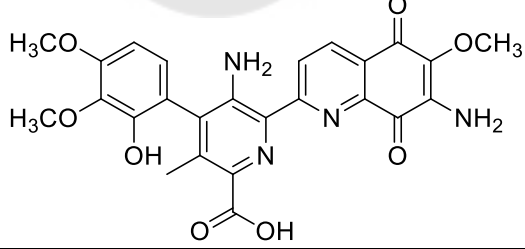
ตาราง 4 ยาที่มีหมู่ 1,4-ควิโนนเป็นองค์ประกอบ

ชื่อยา	โครงสร้าง	ฤทธิ์ทางชีวภาพ
mitomycin C		anticancer activity
ubidecarenone		antioxidant activity
idebenone		antioxidant activity
menadione		antioxidant activity
phyloquinone		antioxidant activity
atovaquone		antipneumocystis activity

ตาราง 4 (ต่อ)

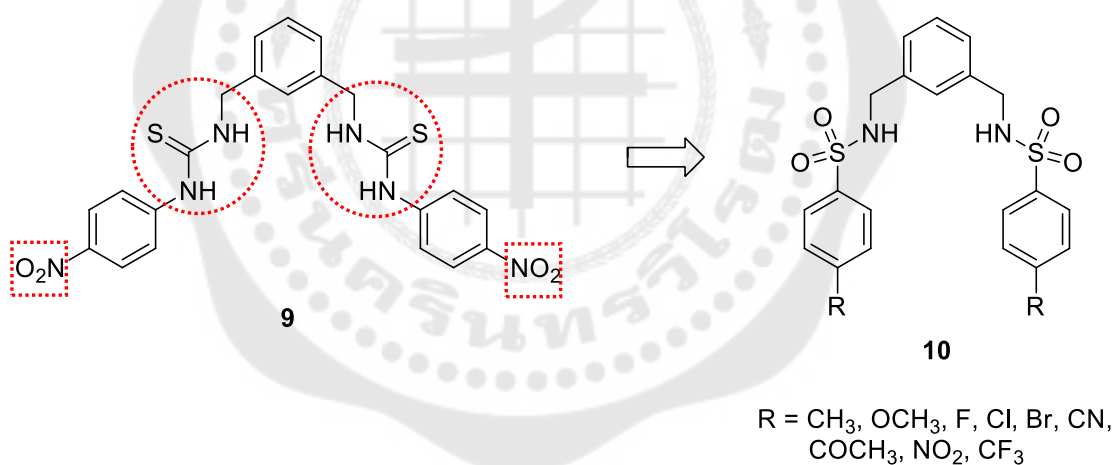
ชื่อยา	โครงสร้าง	ฤทธิ์ทางชีวภาพ
epirubicin		breast cancer therapy
daunorubicin		acute lymphocytic leukemia therapy
doxorubicin		anticancer activity
idarubicin		topoisomerase inhibitor
mitoxantrone		antineoplastic activity

ตาราง 4 (ต่อ)

ชื่อยา	โครงสร้าง	ฤทธิ์ทางชีวภาพ
dantron		laxatives
diacerein		osteoarthritis therapy
valrubicin		bladder cancer therapy
griffithazanone A		antifungal activity
streptonigrin		antibacterial activity

จากรายงานวิจัยที่ได้กล่าวมาข้างต้นพบว่าสารประกอบในกลุ่มซัลโฟนาไมด์ และแนฟโทควิโนนเป็นสารที่มีศักยภาพที่จะพัฒนาเป็นยาได้ ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงสนใจสังเคราะห์อนุพันธ์ซัลโฟนาไมด์ และแนฟโทควิโนน และศึกษาฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสของอนุพันธ์ดังกล่าว โดยการออกแบบสารมีแนวทางมาจากการดัดแปลง โมเลกุลต้นแบบ (lead compound) 2 กลุ่มดังนี้

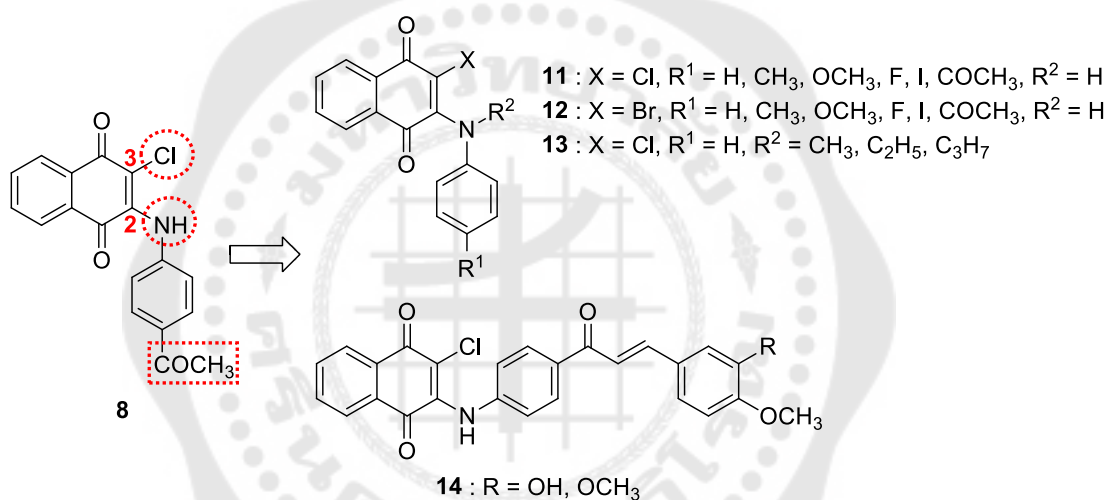
กลุ่มที่ 1 สารประกอบบิส-ซัลโฟนาไมด์ (bis-sulfonamide) 10 ออกแบบโดยการดัดแปลงจากโมเลกุลต้นแบบบิส-ไทโอยูเรีย (bis-thiourea) 9 ซึ่งมีรายงานว่ามียุทธในการยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส $IC_{50} = 0.8 \pm 0.2 \mu M$ (31) โดยดัดแปลงบริเวณหมู่ไทโอยูเรียเป็นหมู่ซัลโฟนาไมด์และหมู่แทนที่ (R) บนวงเบนซีนทั้งชนิดที่เป็นหมู่ให้อิเล็กตรอน (electron donating group) ได้แก่ หมู่ methyl (CH_3) และ methoxy (OCH_3) และหมู่ดึงอิเล็กตรอน (electron withdrawing group) ได้แก่ หมู่ fluoro (F) chloro (Cl) bromo (Br) cyano (CN) acetyl ($COCH_3$) nitro (NO_2) และ trifluoromethyl (CF_3) ดังภาพประกอบ 3



ภาพประกอบ 3 สารประกอบบิส-ซัลโฟนาไมด์ 10 ออกแบบจากโมเลกุลต้นแบบ

บิส-ไทโอยูเรีย 9

กลุ่มที่ 2 สารประกอบอะมิโน-1,4-แนฟโทควิโนน 11-14 ออกแบบโดยการดัดแปลงจากโมเลกุลต้นแบบอะมิโน-1,4-แนฟโทควิโนน **8** ซึ่งมีรายงานว่ามียุทธในการยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส $IC_{50} = 5.3 \pm 4.1 \mu M$ โดยดัดแปลงหมู่แทนที่ของ naphthoquinone ในตำแหน่งที่ 3 เป็นหมู่ chloro (Cl) และ bromo (Br) ดัดแปลงหมู่แทนที่ (R^2) บนอะตอมของไนโตรเจนเป็นหมู่ methyl (CH_3) ethyl (C_2H_5) และ propyl (C_3H_7) และดัดแปลงหมู่แทนที่ (R^1) บนวงเบนซีนเป็นหมู่ให้อิเล็กตรอนได้แก่หมู่ methyl (CH_3) และ methoxy (OCH_3) และหมู่ดึงอิเล็กตรอนได้แก่หมู่ fluoro (F) iodo (I) และ acetyl ($COCH_3$) รวมถึงดัดแปลงหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 เป็นสารประกอบอะมิโนซาลโคน (amino-chalcone) ดังภาพประกอบ 4



ภาพประกอบ 4 สารประกอบอะมิโน-1,4-แนฟโทควิโนน 11-14 ออกแบบจากโมเลกุลต้นแบบ 2-[(acetylphenyl)amino]-3-chloro-1,4-naphthoquinone **8**

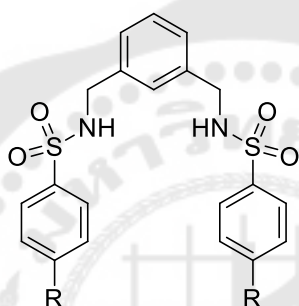
งานวิจัยนี้คาดว่าจะได้โมเลกุลต้นแบบชนิดใหม่ในกลุ่มซัลโฟนาไมด์ และกลุ่มอะมิโน-1,4-แนฟโทควิโนนที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส ซึ่งสามารถนำไปประยุกต์ใช้พัฒนาเป็นยารักษาโรคมะเร็งเต้านมต่อไป

ความมุ่งหมายของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาการสังเคราะห์อนุพันธ์ซัลโฟนาไมด์ และอนุพันธ์อะมิโน-1,4-แนฟโทควิโนน
2. เพื่อศึกษาฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส ของอนุพันธ์ซัลโฟนาไมด์ และอนุพันธ์อะมิโน-1,4-แนฟโทควิโนน ที่สังเคราะห์ได้

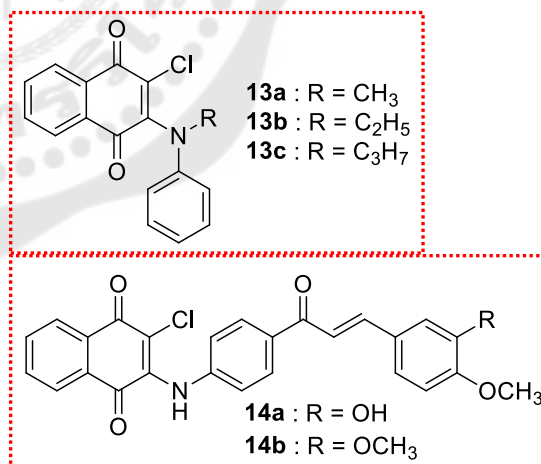
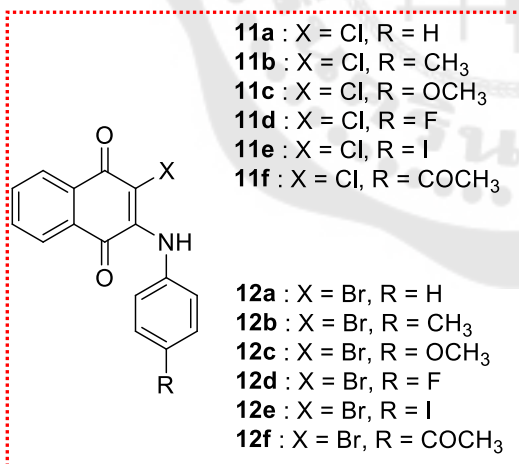
ขอบเขตของการวิจัย

1. สังเคราะห์อนุพันธ์ซัลโฟนาไมด์ 9 ชนิด ดังโครงสร้าง



- 10a** : R = CH₃
10b : R = OCH₃
10c : R = F
10d : R = Cl
10e : R = Br
10f : R = CN
10g : R = COCH₃
10h : R = NO₂
10i : R = CF₃

2. สังเคราะห์อนุพันธ์อะมิโน-1,4-แนฟโทควิโนน 17 ชนิด ดังโครงสร้าง



3. พิสูจน์โครงสร้างทางเคมีของอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ได้ โดยใช้เทคนิคทางสเปกโทรสโกปี (NMR, MS, IR)
4. ทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส

ผลที่คาดว่าจะได้รับ

1. สามารถสังเคราะห์อนุพันธ์อัลโฟนาไมด์ และอนุพันธ์อะมิโน-1,4-แนฟโทควิโนน ชนิดต่างๆ ได้
2. ผลการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส ของอนุพันธ์อัลโฟนาไมด์ และ/หรืออนุพันธ์อะมิโน-1,4-แนฟโทควิโนนที่สังเคราะห์ได้



บทที่ 2

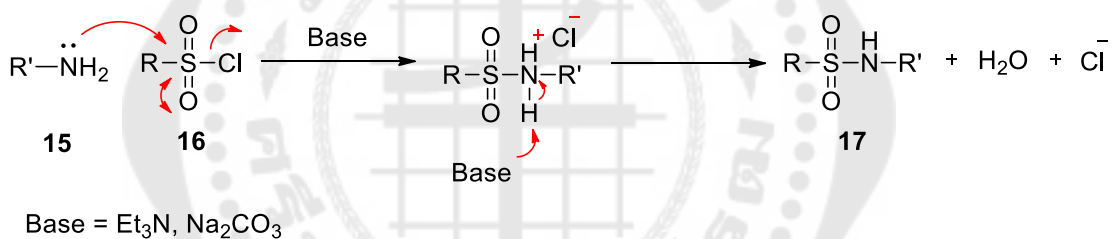
เอกสารที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

ในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และได้นำเสนอตามหัวข้อต่อไปนี้

1. การสังเคราะห์และฤทธิ์ทางชีวภาพของอนุพันธ์ซัลโฟนาไมด์
2. การสังเคราะห์และฤทธิ์ทางชีวภาพของอนุพันธ์อะมิโน-1,4-แนฟโทควิโนน
3. เอนไซม์อะโรมาเทสและสารยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส

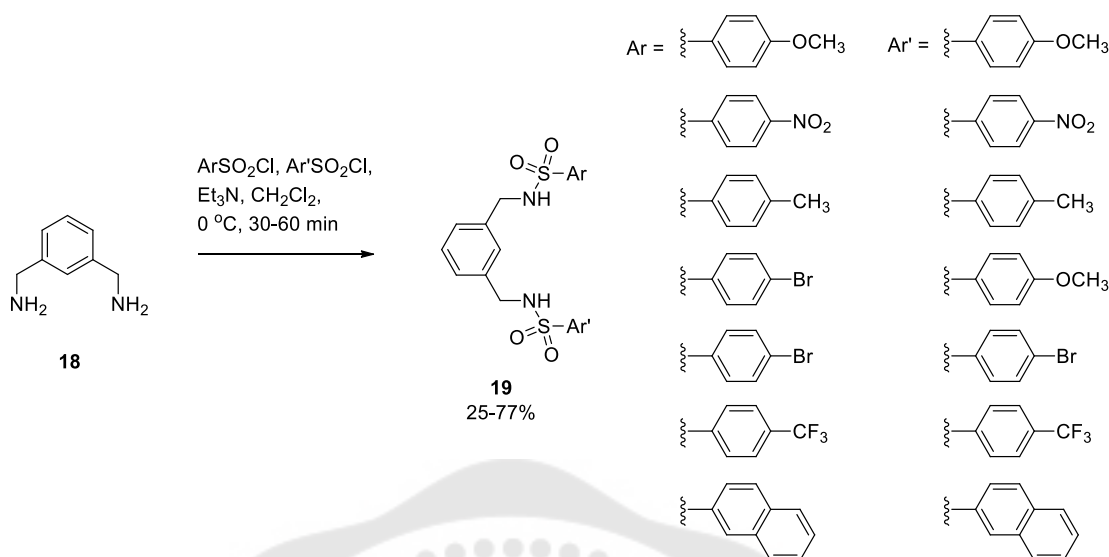
2.1 การสังเคราะห์และฤทธิ์ทางชีวภาพของอนุพันธ์ซัลโฟนาไมด์

โดยทั่วไป sulfonamide 17 สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยา *N*-sulfonation ระหว่างสารประกอบเอมีน 15 กับ sulfonyl chloride 16 โดยมีเบสเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาดังแผนภาพ 1 (32)



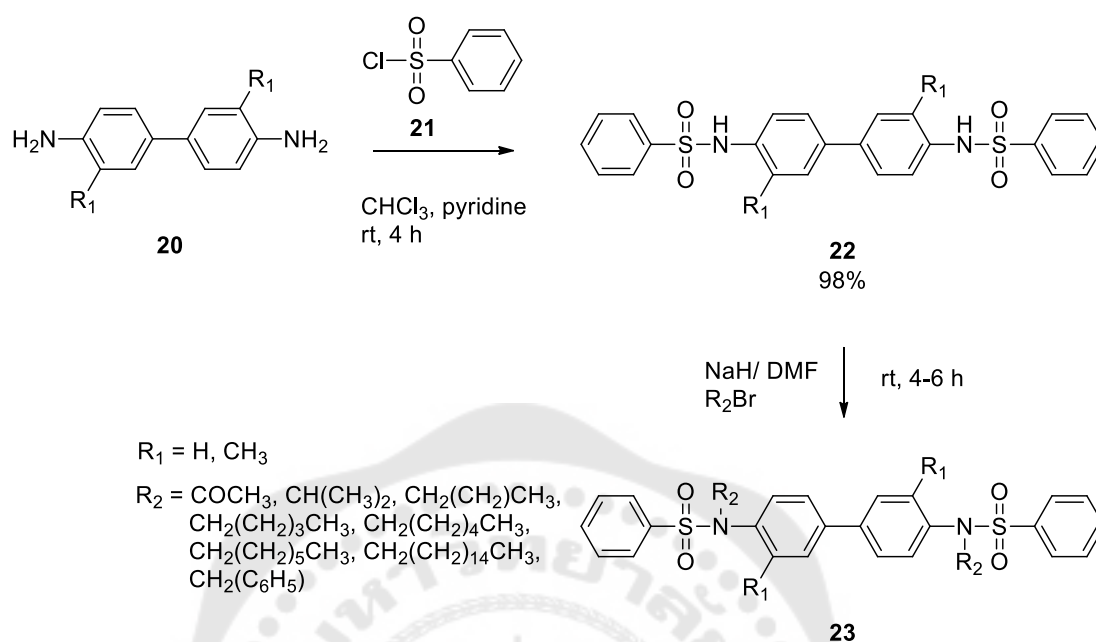
แผนภาพ 1 กลไกการเกิดปฏิกิริยา *N*-sulfonation

Saha และคณะ (33) ได้ศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบ *bis*-sulfonamide 19 ชนิดต่างๆ (ภาพประกอบ 5) จากการทำปฏิกิริยาของ *m*-xylylenediamine 18 กับอนุพันธ์ benzenesulfonyl chloride ชนิดต่างๆ พบว่าอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ได้แสดงฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งเต้านม (MCF-7) เซลล์มะเร็งปากมดลูก (HeLa) และเซลล์มะเร็งปอด (A549) โดยการรบกวนการรักษาสมดุลของร่างกายภาวะธำรงดุล homeostasis ซึ่ง *bis*-sulfonamide จะสามารถจับกับคลอไรด์ไอออน (Cl⁻) ได้อย่างจำเพาะเจาะจง



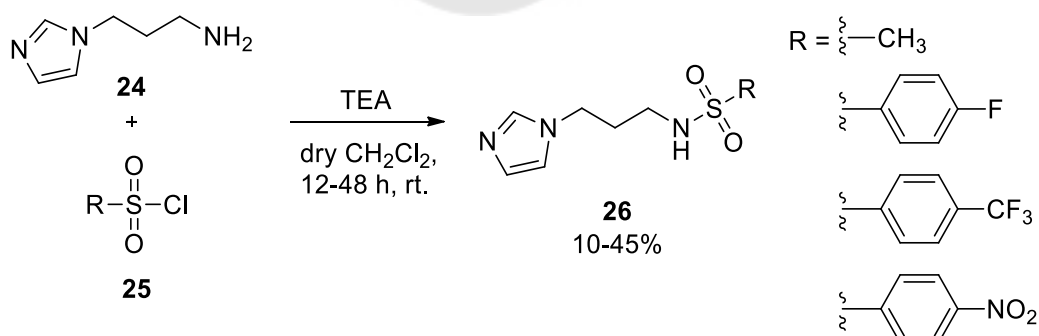
ภาพประกอบ 5 การสังเคราะห์สารประกอบ bis-sulfonamide **19**

Mutahir และคณะ (34) ได้ศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบ bis-sulfonamide **22-23** ชนิดต่างๆ (ภาพประกอบ 6) จากการทำปฏิกิริยาของอนุพันธ์ benzidine **20** กับ benzenesulfonyl chloride **21** ได้สารประกอบ bis-sulfonamide **22** จากนั้นทำปฏิกิริยาแทนที่หมู่แอลคิลต่างๆ บนอะตอมของไนโตรเจน ได้สารประกอบ bis-sulfonamide **23** พบว่าสารที่สังเคราะห์ได้ แสดงฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ acetylcholinesterase (AChE) และ butyrylcholinesterase (BChE) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการพัฒนายารักษาโรคอัลไซเมอร์ (alzheimer's disease)



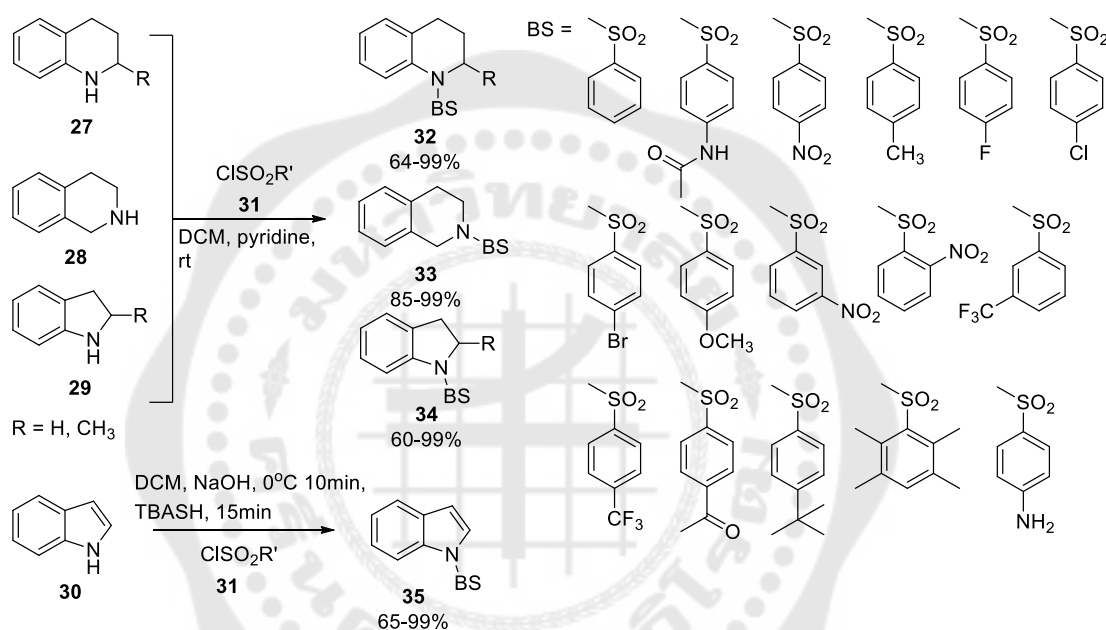
ภาพประกอบ 6 การสังเคราะห์สารประกอบ bis-sulfonamide 22-23

Vita และคณะ (35) ได้ศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบ sulfonamide-imidazole 26 ชนิดต่างๆ (ภาพประกอบ 7) จากการทำปฏิกิริยาระหว่าง imidazole 24 กับอนุพันธ์ sulfonyl chloride 25 พบว่าอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ขึ้นมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ vibrio cholerae α -carbonic anhydrase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการดำรงชีวิตของเชื้อแบคทีเรีย *Vibrio cholerae* ที่ปนเปื้อนในอาหารทะเลก่อให้เกิดโรคอหิวาตกโรค หรือโรคอุจจาระร่วงอย่างรุนแรงได้



ภาพประกอบ 7 การสังเคราะห์สารประกอบ sulfonamide-imidazole 26

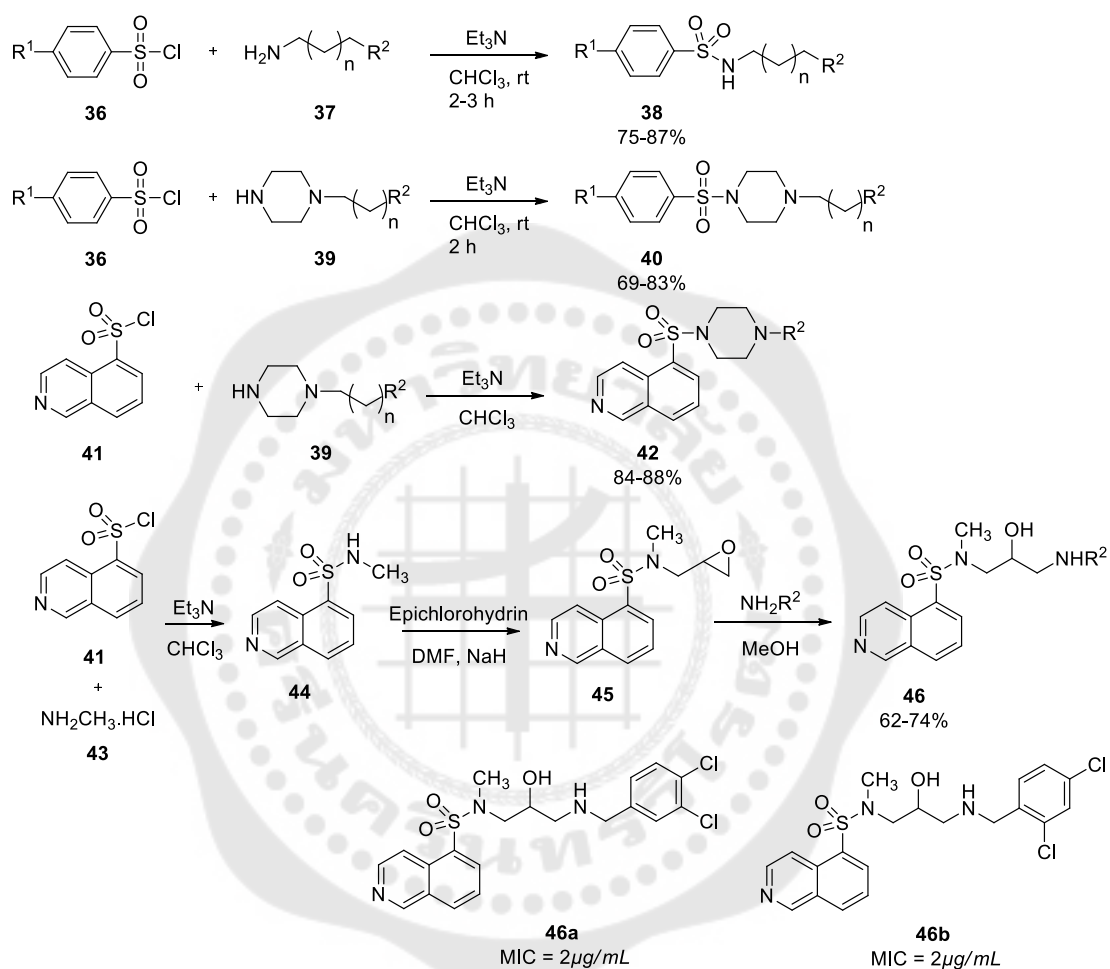
Pagliero และคณะ (36) ได้ศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบ sulfonamide 32-35 ชนิดต่างๆ (ภาพประกอบ 8) จากการทำปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบเอมีน ได้แก่ tetrahydroquinoline 27 tetrahydroisoquinoline 28 dihydroindole 29 และ indole 30 กับอนุพันธ์ benzenesulfonyl chloride 31 พบว่าอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ได้มีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อ *Escherichia coli*



ภาพประกอบ 8 การสังเคราะห์สารประกอบ sulfonamide 32-35

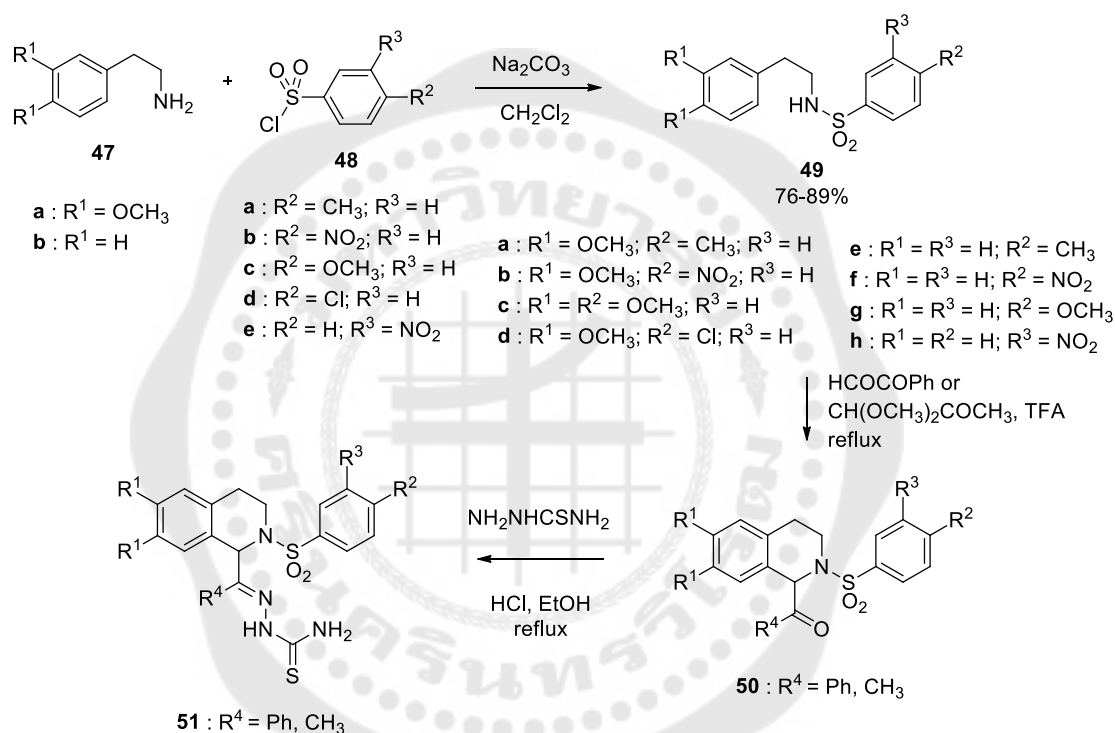
Parai และคณะ (37) ได้ศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบอนุพันธ์ sulfonamides 38 40 และ 46 ชนิดต่างๆ (ภาพประกอบ 9) การสังเคราะห์สารประกอบ benzene-sulfonamide 38 จากการทำปฏิกิริยาระหว่างอนุพันธ์ benzenesulfonyl chloride 36 กับ primary amine 37 และการสังเคราะห์สารประกอบ benzene-sulfonamide 40 จากการทำปฏิกิริยาระหว่างอนุพันธ์ benzenesulfonyl chloride 36 กับ secondary amine 39 การสังเคราะห์สารประกอบ isoquinoline-sulfonamide 42 จากการทำปฏิกิริยาระหว่าง isoquinoline-sulfonyl chloride 41 กับ secondary amine 39 และการสังเคราะห์สารประกอบ isoquinoline-sulfonamide 46 โดยสารประกอบ isoquinoline-sulfonyl chloride 41 ทำปฏิกิริยากับ methylamine hydrochloride 43 ได้สารประกอบ sulfonamide 44 จากนั้นทำปฏิกิริยาแทนที่บนไนโตรเจนอะตอมด้วย

epichlorohydrin ได้สารประกอบ epoxide 45 และสุดท้ายทำการแทนที่ primary amine ได้เป็น สารประกอบ isoquinoline-sulfoamide 46 พบว่าอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ได้มีฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเลีย *Plasmodium falciparum*



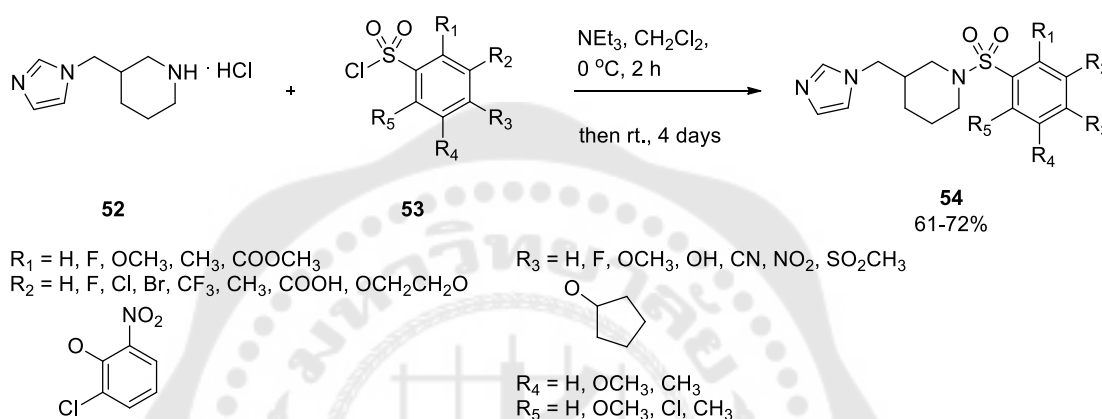
ภาพประกอบ 9 การสังเคราะห์สารประกอบ benzene-sulfonamide 38 และ 40 กับ isoquinoline-sulfonamide 42 และ 46

Pingaew และคณะ (38) ได้ศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบ *N*-sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 51 ชนิดต่างๆ (ภาพประกอบ 10) จากการทำปฏิกิริยาของอนุพันธ์ phenylethylamine 47 กับอนุพันธ์ sulfonyl chloride 48 ได้สารประกอบซัลโฟนาไมด์ 49 แล้วทำการปัดวงเป็นสารประกอบ tetrahydroisoquinoline 50 จากนั้นทำปฏิกิริยากับ thiosemicarbazide ได้สารประกอบ 51 พบว่าสารส่วนใหญ่แสดงฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว (MOLT-3)



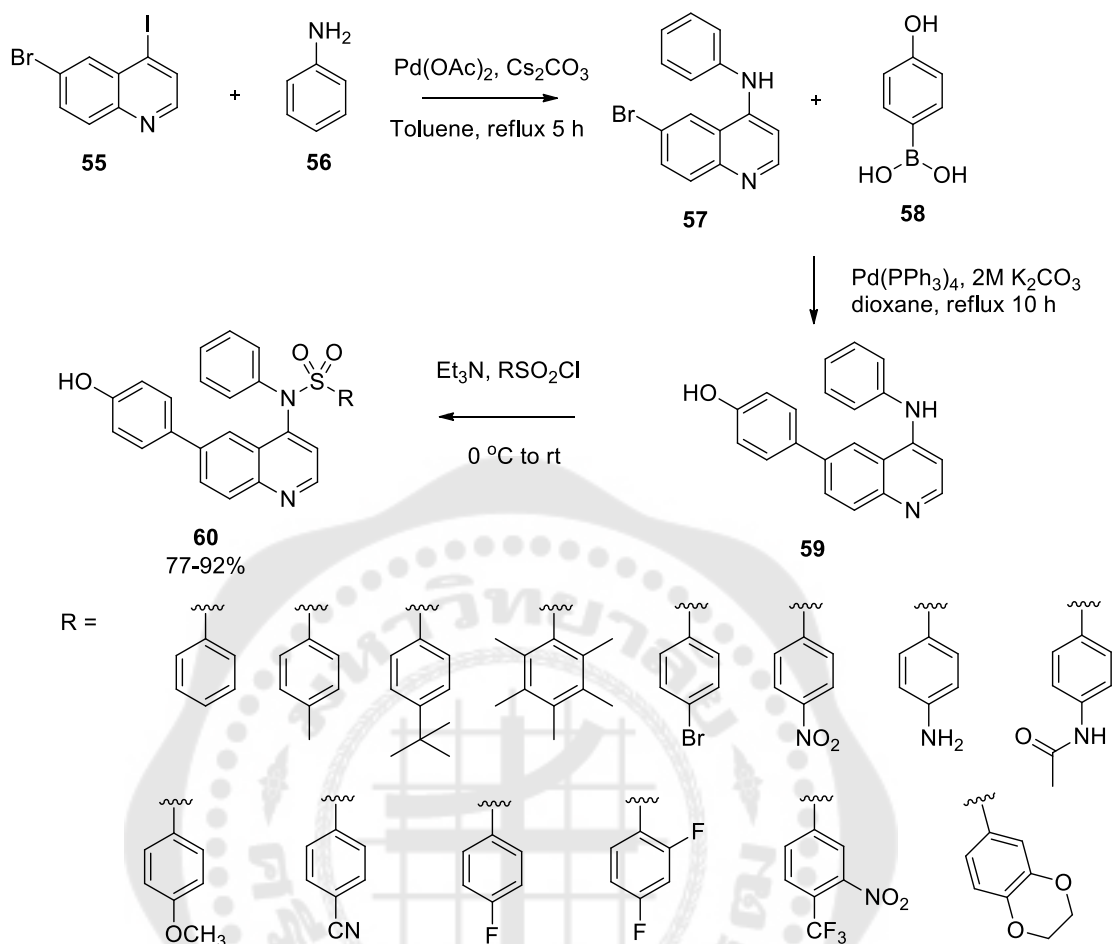
ภาพประกอบ 10 การสังเคราะห์สารประกอบ *N*-sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 51

Matteo และคณะ (10) ได้ศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบ 3-(imidazol-1-ylmethyl)piperidine sulfonamide **54** ชนิดต่างๆ (ภาพประกอบ 11) จากการทำปฏิกิริยาของ imidazolylmethylpiperidine **52** กับอนุพันธ์ sulfonyl chloride **53** พบว่าอนุพันธ์ sulfonamide **54** สามารถใช้เป็นโมเลกุลต้นแบบของยาในกลุ่ม non-steroidal aromatase inhibitor ที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเต้านม



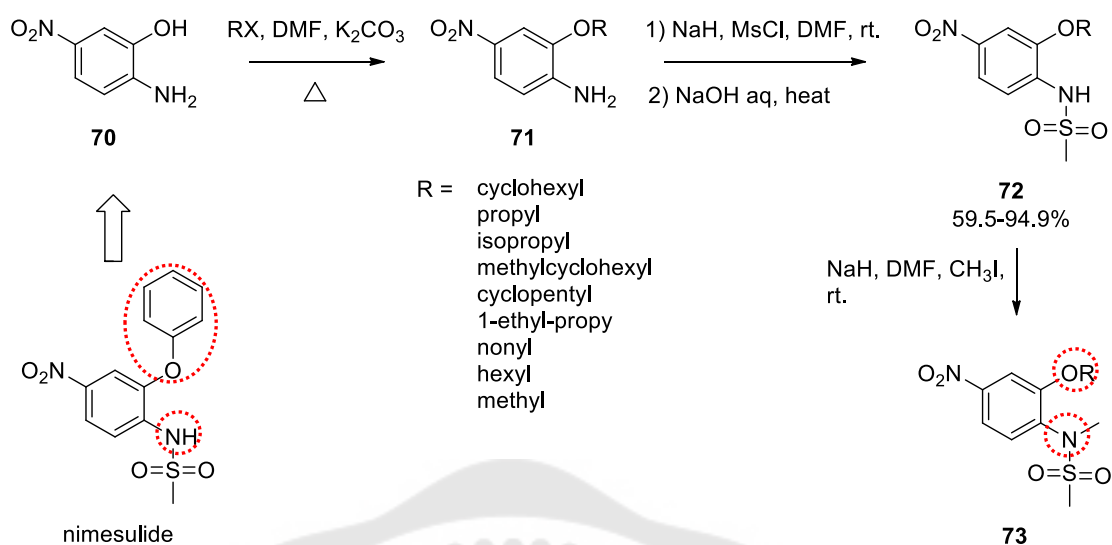
ภาพประกอบ 11 การสังเคราะห์สารประกอบ 3-(imidazol-1-ylmethyl)piperidine sulfonamide **54**

Venkateswarlu และคณะ (39) ได้ศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบ 4-(*N*-phenyl-*N'*-substituted benzenesulfonyl)-6-(4-hydroxyphenyl)quinoline **60** ชนิดต่างๆ (ภาพประกอบ 12) โดยเริ่มจากการสังเคราะห์ 6-bromo-*N*-phenylquinolin-4-amine **57** จากการทำปฏิกิริยาระหว่าง 6-bromo-4-iodoquinoline **55** กับ aniline **56** จากนั้นสารประกอบ **57** ทำปฏิกิริยากับ (4-hydroxyphenyl)boronic acid **58** เกิดเป็น 4-(4-(phenylamino)quinolin-6-yl)phenol **59** และทำปฏิกิริยาต่อกับอนุพันธ์ sulfonyl chloride ได้สารประกอบ **60** พบว่าอนุพันธ์ที่ได้มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว (HL-60) เซลล์มะเร็งตับอ่อน (MiaPaCa-2) เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (HCT116) เซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก (PC-3) และเซลล์มะเร็งตับ (HepG2) และสามารถยับยั้งเอนไซม์ mammalian target of rapamycin (mTOR)



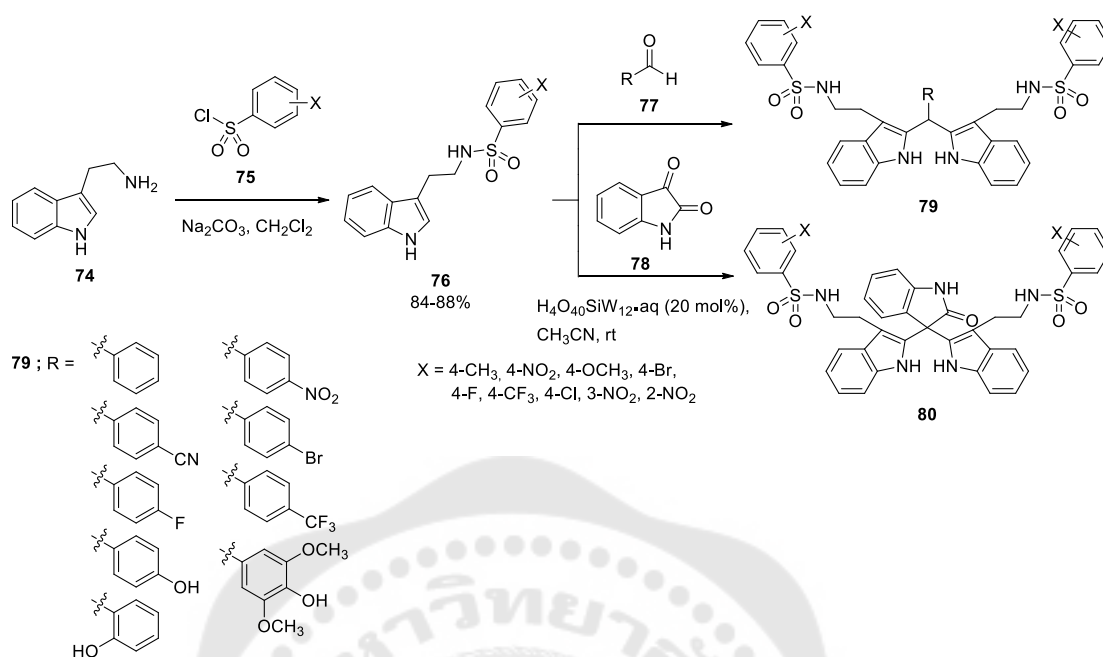
ภาพประกอบ 12 การสังเคราะห์สารประกอบ 4-(*N*-phenyl-*N'*-substituted benzenesulfonyl)-6-(4-hydroxyphenyl)quinoline 60

Pingaew และคณะ (16) ได้ศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบ 1,2,3-triazole-sulfonamide 64 68 และ 69 ชนิดต่างๆ (ภาพประกอบ 13) โดยเริ่มจากการสังเคราะห์ sulfonamide 49 จากนั้นนำสารประกอบ sulfonamide 49 ทำปฏิกิริยารีดักชันของหมู่ไนโตร ได้เป็นสารประกอบเอมีน 61 ตามด้วยการทำปฏิกิริยากับ sodium azide (NaN_3) ได้สารประกอบ azide 62 และทำปฏิกิริยา copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) ต่อกับ alkyl alkyne 63 ชนิดต่างๆ ได้เป็นสารประกอบ triazole-sulfonamide 64 ขณะที่สารประกอบ triazole-sulfonamide 68 และ 69 เตรียมได้จากสารประกอบ 49 ทำปฏิกิริยากับ *p*-formaldehyde ได้เป็นสารประกอบ tetrahydroisoquinoline 65 จากนั้นทำปฏิกิริยารีดักชันของ



ภาพประกอบ 14 การสังเคราะห์สารประกอบซัลโฟนาไมด์ชนิดใหม่ 73

Pingaew และคณะ (19) ได้ศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบ sulfonamide-indole 79 และ 80 ชนิดต่างๆ (ภาพประกอบ 15) โดยเริ่มจากการทำปฏิกิริยาระหว่าง tryptamine 74 กับอนุพันธ์ benzenesulfonyl chloride 75 ได้สารประกอบ *N*-sulfonyltryptamine 76 มีร้อยละผลติดกันอยู่ในช่วง 84-88% จากนั้นทำปฏิกิริยากับสารประกอบ carbonyl 77 และ 78 โดยมี H₄O₄₀SiW₁₂•aq เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ได้สารประกอบ sulfonamide-indole 79 และ 80 ตามลำดับ พบว่าอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ได้แสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส

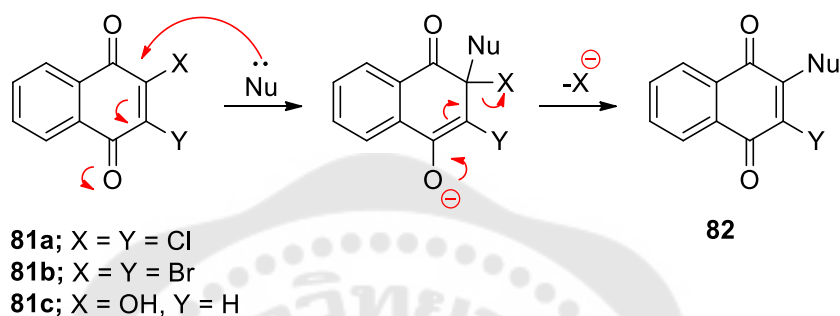


ภาพประกอบ 15 การสังเคราะห์สารประกอบ sulfonamide-indole 79 และ 80

จากงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่าสารประกอบซิลโฟนาไมด์เป็นโมเลกุลที่สังเคราะห์ได้ง่าย และมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลายรวมถึงฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส

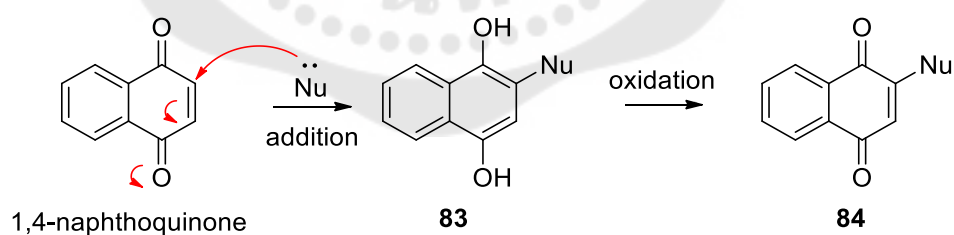
2.2 การสังเคราะห์และฤทธิ์ทางชีวภาพของอนุพันธ์อะมิโน-1,4-แนฟโทควิโนน

โดยทั่วไป amino-1,4-naphthoquinone สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ (nucleophilic substitution reaction) ระหว่างสารประกอบเอมีนกับ 1,4-naphthoquinone ที่ติดกับหมู่หลุดออก (leaving group) เช่น Cl Br OH ดังแผนภาพ 2 (23)



แผนภาพ 2 กลไกการเกิดปฏิกิริยาในกรณี naphthoquinone ที่มีหมู่หลุดออกเกาะที่ตำแหน่ง 2 หรือ 3

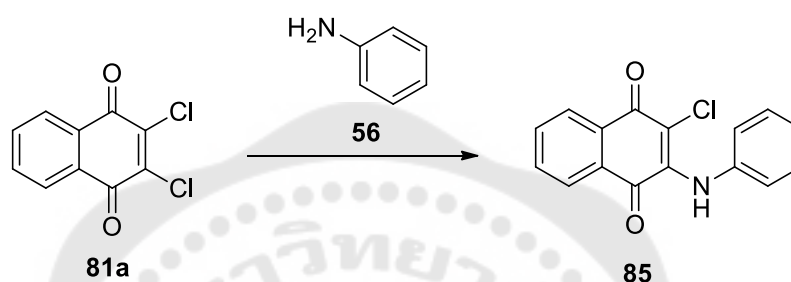
ส่วนในกรณีที่ใช้ 1,4-naphthoquinone เป็นสารตั้งต้นจะเกิดปฏิกิริยาการเติม (addition) ได้สารประกอบ **83** ตามด้วยปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidation) ได้สารประกอบ **84** ดังแผนภาพ 3 (23)



แผนภาพ 3 กลไกการเกิดปฏิกิริยาในกรณี naphthoquinone ไม่มีหมู่หลุดออกเกาะตำแหน่งที่ 2 หรือ 3

Tandon และ Maurya (23) ได้ศึกษาผลของตัวทำละลายในการทำปฏิกิริยาระหว่าง 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone **81a** กับ aniline **56** ได้เป็นสารประกอบ **85** แสดงดังตาราง 5

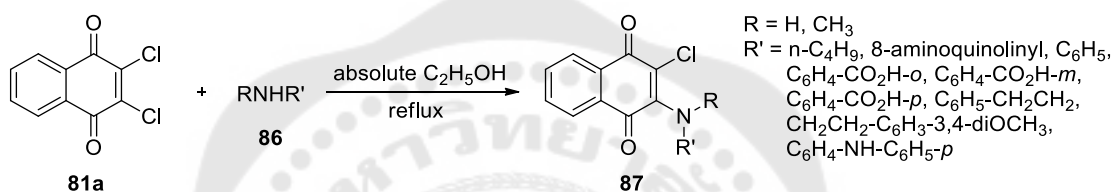
ตาราง 5 เปรียบเทียบผลของตัวทำละลายในการทำปฏิกิริยาระหว่าง 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone กับ aniline



ตัวทำละลาย	อุณหภูมิ (°C)	เวลา	ร้อยละผลิตภัณฑ์ (%)
Benzene	50-60	30 min	81
EtOH	rt	1 h	90
H ₂ O	rt	50 min	100
H ₂ O	50	15 min	100

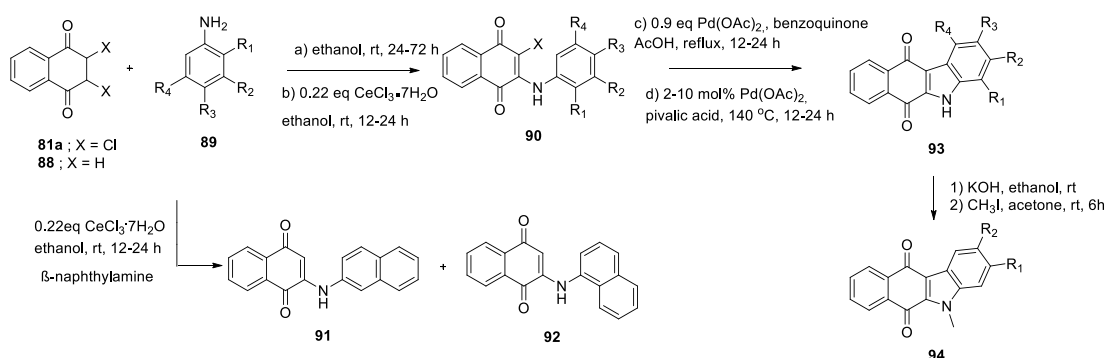
จากตารางผู้วิจัยพบว่า น้ำเป็นตัวทำละลายที่เหมาะสมที่นำมาใช้ในการทำปฏิกิริยาซึ่งให้ร้อยละผลิตภัณฑ์ที่สูง และระยะเวลาที่ใช้ในการทำปฏิกิริยานั้นน้อยกว่าตัวทำละลายชนิดอื่นดังตารางแสดง

Prachayasittikul และคณะ (21, 30) ได้ศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบ aminonaphthoquinone **87** ชนิดต่างๆ (ภาพประกอบ 16) โดยใช้ปฏิกิริยา nucleophilic substitution ของสารประกอบ 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone **81a** กับอนุพันธ์เอมีนชนิดต่างๆ **86** ได้สารประกอบ **87** มีร้อยละผลติดกันที่อยู่ในช่วง 26-65 % พบว่าอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ได้แสดงฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งปอด (A549) เซลล์มะเร็งตับ (HepG2) เซลล์มะเร็งท่อน้ำดี (HuCCA-1) และเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว (MOLT-3) นอกจากนี้ยังพบว่าอนุพันธ์บางชนิดแสดงฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสด้วยค่า $IC_{50} = 0.5 - 18.0 \mu M$



ภาพประกอบ 16 การสังเคราะห์สารประกอบ aminonaphthoquinone **87**

Sieveking และคณะ (41) ได้ศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบ 2-phenylaminonaphthoquinone **90-92** และ 5*H*-benzo[*b*]carbazole-6,11-dione **93-94** ชนิดต่างๆ (ภาพประกอบ 17) โดยการทำปฏิกิริยาระหว่าง naphthoquinone ชนิดต่างๆ **81c** และ **88** กับอนุพันธ์ aniline **89** ได้สารประกอบ **90** และเปรียบเทียบสภาวะในการทำปฏิกิริยา 2 สภาวะได้แก่สภาวะ (a) ไม่ใช้ตัวเร่งปฏิกิริยา สภาวะ (b) ใช้ 0.22 eq. $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาซึ่งให้ร้อยละผลติดกันดังตาราง 6 จากนั้นทำปฏิกิริยา cyclodehydrogenation เป็นสารประกอบ **93** และเปรียบเทียบสภาวะในการทำปฏิกิริยา 2 สภาวะได้แก่สภาวะ (c) ใช้ 0.9 eq. $Pd(OAc)_2$ ใน acetic acid เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา สภาวะ (d) ใช้ 2-10 mol% $Pd(OAc)_2$ ใน pivalic acid เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ซึ่งให้ร้อยละผลติดกันดังตาราง 7 พบว่าอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ได้แสดงฤทธิ์ต้านเชื้อ *Trypanosoma cruzi* ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคชากาส (chagas disease) หรืออเมริกันทริพาโซม (American trypanosomiasis) นอกจากนี้พบว่าอนุพันธ์บางชนิดแสดงฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก (PC-3) เซลล์มะเร็งเต้านม (MCF-7 และ MDA-MB231)



ภาพประกอบ 17 การสังเคราะห์สารประกอบ 2-phenylaminonaphthoquinone **90-92** และ 5H-benzo[*b*]carbazole-6,11-dione **93-94**

ตาราง 6 เปรียบเทียบสภาวะในการสังเคราะห์ 2-phenylaminonaphthoquinone

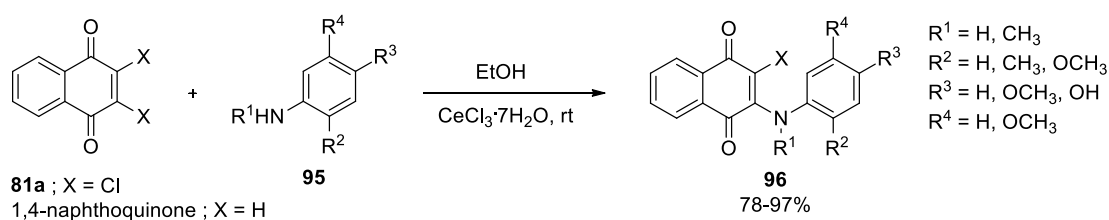
Compound	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Yield (%)	
						method	method
						a	b
90a	H	H	H	H	H	-	89
90b	H	OCH ₃	H	H	H	62	67
90c	H	H	OCH ₃	H	H	57	100
90d	H	H	H	OCH ₃	H	49	78
90e	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	29	-
90f	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	65	-
90g	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	50	81
90h	H	H	H	O(CH ₂) ₅ CH ₃	H	74	74
90i	H	H	H	OH	H	-	86
90j	H	CH ₃	H	CH ₃	H	-	99
90k	Cl	OCH ₃	H	H	OCH ₃	-	83
90l	Cl	H	H	O(CH ₂) ₅ CH ₃	H	-	92
90m	H	-	-	-	-	-	74
90n	H	-	-	-	-	-	55

จากผลการทดลองผู้วิจัยพบว่าการใช้ $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ซึ่งเป็น lewis acid catalyst ให้ร้อยละผลผลิตที่เพิ่มขึ้น อีกทั้งยังใช้ยังสามารถลดระยะเวลาในการสังเคราะห์ได้ถึง 3 เท่าโดยประมาณ

ตาราง 7 เปรียบเทียบสภาวะในการสังเคราะห์ 5H-benzo[b]carbazole-6,11-dione

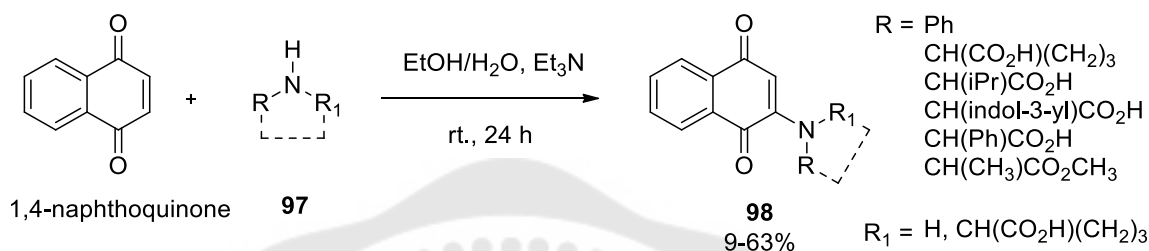
Compound	R_1	R_2	R_3	R_4	Yield (%)	
					method c	method d
93a	H	H	H	H	43	50
93b	OCH_3	H	H	H	67	100
93c	H	OCH_3	H	H	21	40
93d	H	H	OCH_3	H	40	80
93e	OCH_3	H	H	OCH_3	40	75
93f	H	H	$\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	H	67	50
93g	H	OCH_3	OCH_3	H	42	-

Benites และคณะ (42) ได้ศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบ aminonaphthoquinone 96 ชนิดต่างๆ (ภาพประกอบ 18) จากการทำปฏิกิริยาของ 1,4-naphthoquinone และ 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone 81a กับอนุพันธ์ aniline 95 ชนิดต่างๆ ได้สารประกอบ 96 พบว่าอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ได้แสดงฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก (DU-145) เซลล์มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (T24) และเซลล์มะเร็งเต้านม (MCF-7)



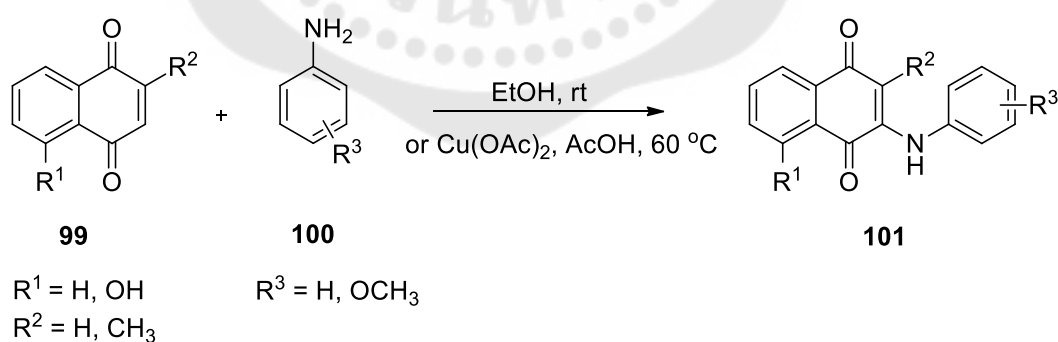
ภาพประกอบ 18 การสังเคราะห์สารประกอบ aminonaphthoquinone 96

Janeczko และคณะ (20) ได้ศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบ 2-amino-1,4-naphthoquinone **98** ชนิดต่างๆ (ภาพประกอบ 19) จากการทำปฏิกิริยาระหว่าง 1,4-naphthoquinone กับสารประกอบกรดอะมิโน (amino acid) **97** ได้สารประกอบ **98** พบว่าอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ได้แสดงฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ



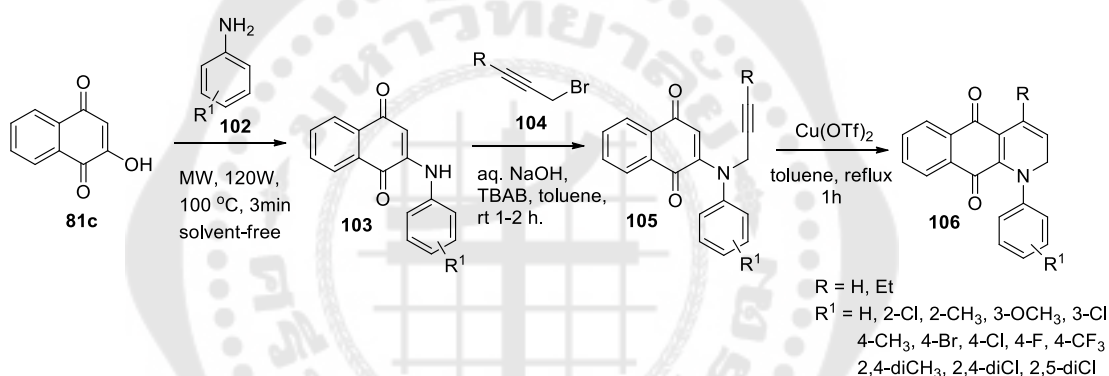
ภาพประกอบ 19 การสังเคราะห์สารประกอบ 2-amino-1,4-naphthoquinone **98**

Bhasin และคณะ (43) ได้ศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบแนฟโทควิโนน **101** ชนิดต่างๆ (ภาพประกอบ 20) โดยพัฒนาจากสารธรรมชาติให้มีประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก (DU-145) เซลล์มะเร็งเต้านม (MDA-MB231) และเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (HT-29) ได้แก่ juglone menadione และ plumbagin โดยทำปฏิกิริยาระหว่าง 1,4-naphthoquinone กับ aniline และ *meta* หรือ *para*-anisidine



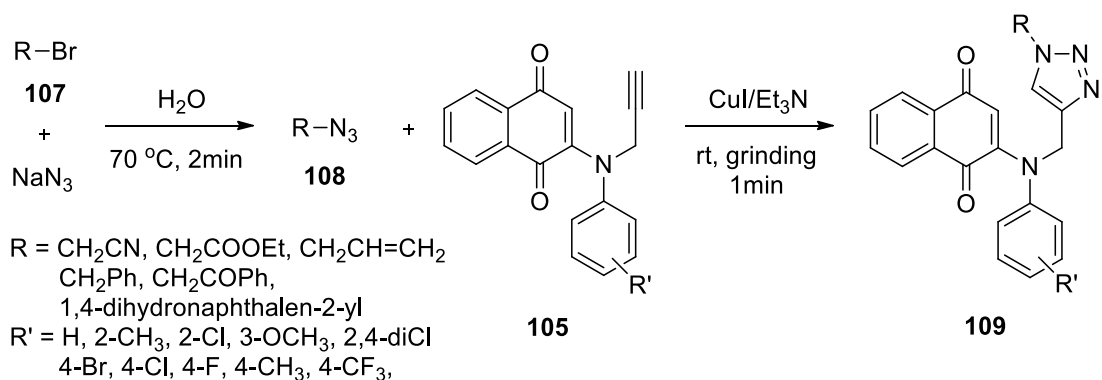
ภาพประกอบ 20 การสังเคราะห์สารประกอบแนฟโทควิโนน **101**

Bala และคณะ (44) ได้ศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบ 1,2-dihydrobenzo[*g*]quinoline-5,10-dione **106** ชนิดต่างๆ (ภาพประกอบ 21) ซึ่งมีโครงสร้างคล้ายกับ anthracycline ที่เป็นยาต้านมะเร็ง โดยเริ่มจากการสังเคราะห์สารประกอบ 2-arylamino-1,4-naphthoquinone **103** จาก 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone **81c** ทำปฏิกิริยากับอนุพันธ์ aniline **102** ซึ่งเป็นการทำปฏิกิริยาภายใต้สภาวะคลื่นไมโครเวฟและปราศจากการใช้ตัวทำละลาย จากนั้นทำปฏิกิริยากับ propargyl bromide **104** ได้สารประกอบ *N*-propargylaminonaphthoquinone **105** จากนั้นทำการสังเคราะห์สารประกอบ **106** โดยเกิด intramolecular cyclization ของสารประกอบ **105** จากการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยา copper(II) triflate ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา



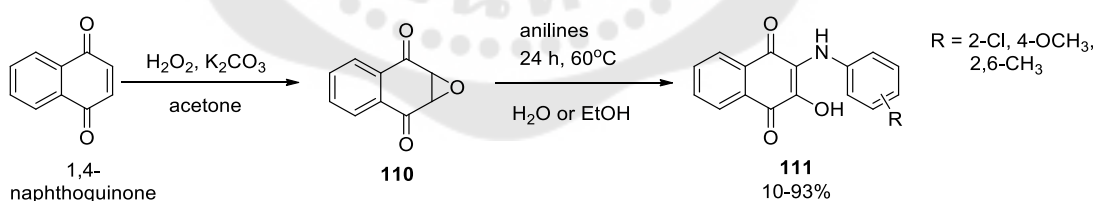
ภาพประกอบ 21 การสังเคราะห์สารประกอบ 1,2-dihydrobenzo[*g*]quinoline-5,10-dione **106**

ในปีต่อมา Bala และคณะ (45) ได้ศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบ 1,2,3-triazolyl methylamino-1,4-naphthoquinone **109** ชนิดต่างๆ (ภาพประกอบ 22) โดยเริ่มจากการสังเคราะห์สารประกอบ azide **108** จากการทำปฏิกิริยาระหว่าง alkyl bromide **107** กับ sodium azide จากนั้นทำปฏิกิริยากับ *N*-propargyl aminonaphthoquinone **105** ชนิดต่างๆ ได้สารประกอบ triazole **109** พบว่าอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ได้แสดงฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) ที่ก่อให้เกิดวัณโรค



ภาพประกอบ 22 การสังเคราะห์สารประกอบ 1,2,3-triazolylmethylamino-1,4-naphthoquinone 109

Rezende และคณะ (22) ได้ศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบ 2-hydroxy-3-anilino-1,4-naphthoquinone 111 ชนิดต่างๆ (ภาพประกอบ 23) โดยเริ่มจากการสังเคราะห์สารประกอบ 2,3-epoxy-1,4-naphthoquinone 110 จากการทำปฏิกิริยา oxidation ของ 1,4-naphthoquinone ด้วย hydrogen peroxide (H_2O_2) จากนั้นทำปฏิกิริยากับอนุพันธ์ aniline ได้สารประกอบ aminonaphthoquinone 111 และได้เปรียบเทียบสภาวะในการสังเคราะห์ทั้งหมด 3 สภาวะ (a-c) ซึ่งให้ร้อยละผลผลิตที่แตกต่างกันดังตาราง 8 พบว่าอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ได้มีฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย *P. falciparum*



ภาพประกอบ 23 การสังเคราะห์สารประกอบ 2-hydroxy-3-anilino-1,4-naphthoquinone 111

ตาราง 8 สภาวะในการสังเคราะห์ 2-hydroxy-3-anilino-1,4-naphthoquinone

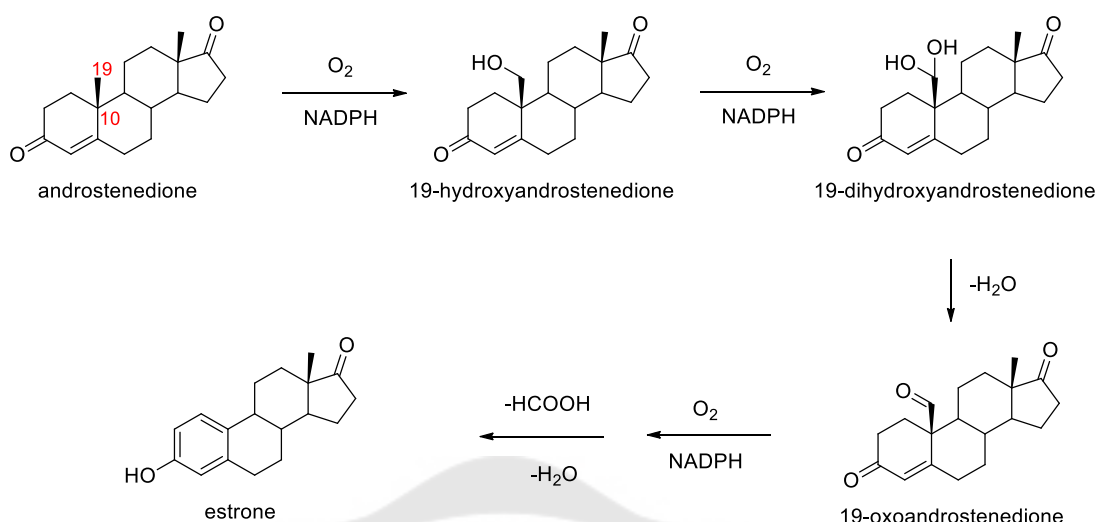
Nucleophile	Product	Yield* (%)		
		a	b	c
aniline	111a	88.0	94.7	65.2
2-chloro aniline	111b	50.0	23.7	9.5
4-methoxy aniline	111c	61.6	92.2	93.0
2,6-dimethyl aniline	111d	48.5	55.0	30.5

* a—water; b—water + Zinc chloride (1 eq.); c—ethanol.

2.3 สารยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส

เอนไซม์อะโรมาเทสจัดอยู่ในกลุ่มเอนไซม์ Cytochrome P450 (CYP19) (46) ที่ประกอบไปด้วยกรดอะมิโนทั้งหมด 503 ชนิด และกลุ่มฮีม (haem group) ซึ่งมีความจำเพาะเจาะจงกับ androstenedione (ASD) (47) เอนไซม์อะโรมาเทสมีบทบาทสำคัญในชีวสังเคราะห์ของร่างกายมนุษย์โดยทำหน้าที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์เอสโตรเจนจากแอนโดรเจน ปริมาณของเอสโตรเจนที่สูงเกินไปจะก่อให้เกิดความเสี่ยงที่จะเป็นโรคมะเร็งเต้านมได้ ดังนั้นการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อะโรมาเทสด้วยตัวยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส จะช่วยลดความเสี่ยงที่จะเกิดโรคมะเร็งเต้านมได้เช่นกัน

วิถีชีวสังเคราะห์ของเอสโตรเจน (ภาพประกอบ 24) เกิดจากกระบวนการ aromatization ที่ วง A ของโครงสร้างสเตียรอยด์ (steroid) ของสารประกอบ androstenedione ประกอบด้วยปฏิกิริยาออกซิเดชัน 3 ขั้นตอน ในขั้นแรกและขั้นที่สองเกิดปฏิกิริยา hydroxylation ที่หมู่เมทิลตำแหน่งที่ 19 ได้สารประกอบ 19-hydroxyandrostenedione และได้สารประกอบ 19-dihydroxyandrostenedione ตามลำดับ จากนั้นเกิดปฏิกิริยาการสูญเสียน้ำ 1 โมเลกุล (dehydration) ได้เป็นสารประกอบ 19-oxoandrostenedione และขั้นสุดท้ายเกิดการออกซิเดชันเพื่อแตกพันธะระหว่างคาร์บอนตำแหน่งที่ 10 กับคาร์บอนตำแหน่งที่ 19 และเกิดการ aromatization ได้เป็นสารประกอบ estrone พร้อมกับปล่อยกรดฟอร์มิก (formic acid) และน้ำอย่างละ 1 โมเลกุล (2)



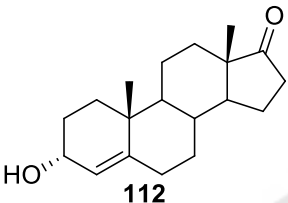
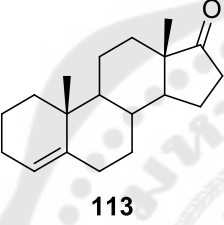
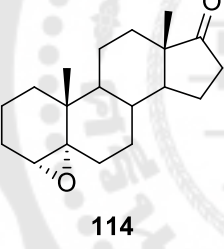
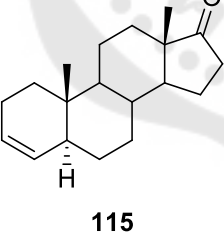
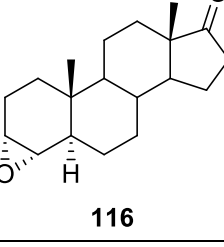
ภาพประกอบ 24 วิธีชีวสังเคราะห์ของเอสโตรเจน

สารยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสสามารถแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ได้เป็น 2 กลุ่มได้แก่

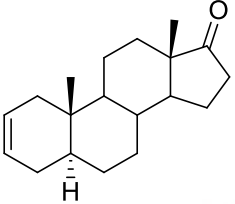
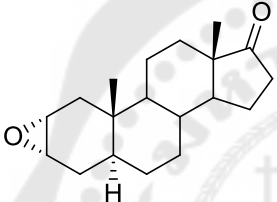
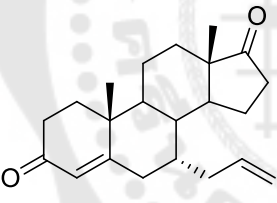
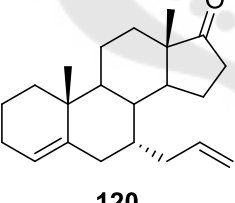
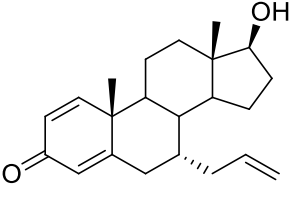
2.3.1 กลุ่ม steroidal AI ซึ่งสารในกลุ่มนี้มีโครงสร้างคล้ายกับแอนโดรเจน ออกฤทธิ์โดยการเข้าไปจับกับ active site ของเอนไซม์อะโรมาเทส ทำให้เอนไซม์อะโรมาเทสไม่สามารถกระตุ้นให้เกิดการสังเคราะห์เอสโตรเจนได้ ตัวอย่างสารในกลุ่ม steroidal AI แสดงดังตาราง 9

2.3.2 กลุ่ม non-steroidal AI เป็นสารประกอบอื่นๆ ที่ไม่ได้มีโครงสร้างเป็นสเตียรอยด์ สารกลุ่มนี้ส่วนใหญ่จะมีโครงสร้างเป็นสารประกอบเฮเทอโรไซคลิก (heterocyclic compound) โดยเฮเทอโรอะตอม (heteroatom) จะเกิดอันตรกิริยากับโลหะเหล็กของ heme ที่บริเวณ active site ของเอนไซม์ ตัวอย่างสารในกลุ่ม non-steroidal AI แสดงดังตาราง 10

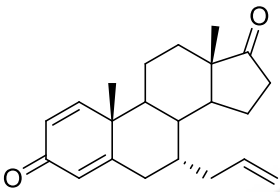
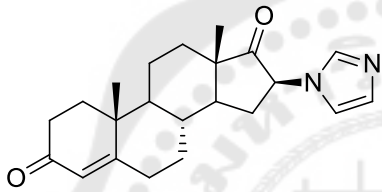
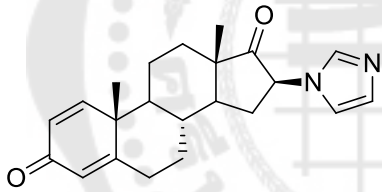
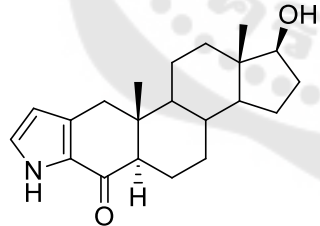
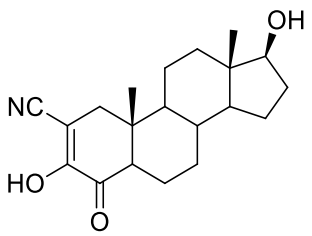
ตาราง 9 กลุ่ม steroidal AI

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC ₅₀)	เอกสารอ้างอิง
 112	0.18 μ M	(48)
 113	0.14 μ M	(48)
 114	0.97 μ M	(48)
 115	0.23 μ M	(48)
 116	0.15 μ M	(48)

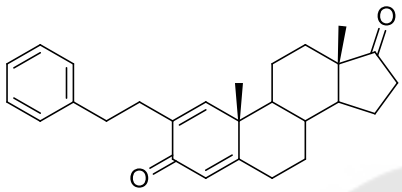
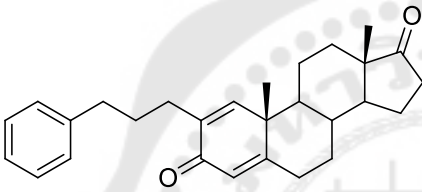
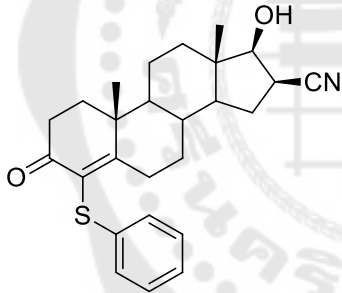
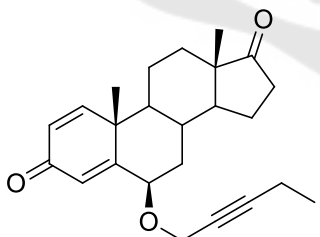
ตาราง 9 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC ₅₀)	เอกสารอ้างอิง
 117	1.7 μ M	(48)
 118	1.2 μ M	(48)
 119	0.59 μ M	(49)
 120	0.75 μ M	(49)
 121	0.45 μ M	(49)

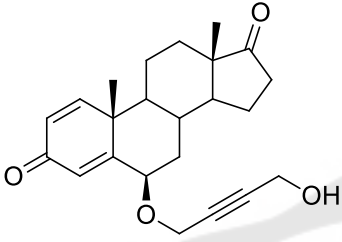
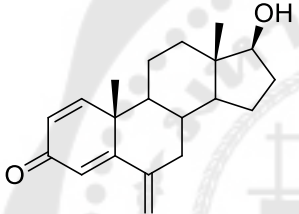
ตาราง 9 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC ₅₀)	เอกสารอ้างอิง
 122	0.47 μ M	(49)
 123	0.18 μ M	(50)
 124	0.168 μ M	(50)
 125	0.512 μ M	(51)
 126	1.020 μ M	(51)

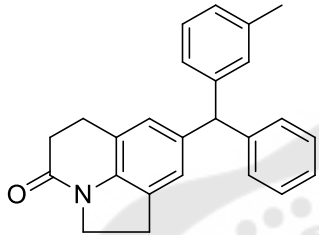
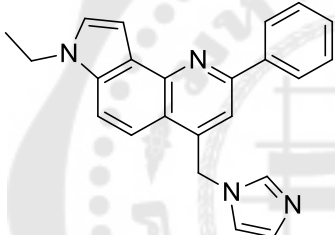
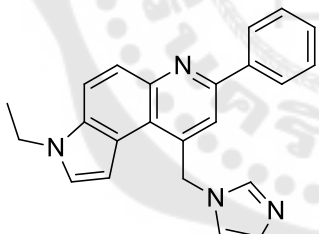
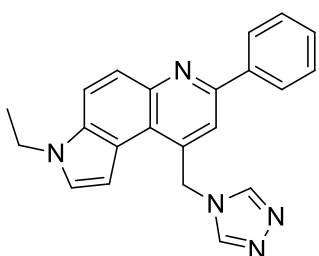
ตาราง 9 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC ₅₀)	เอกสารอ้างอิง
 127	2.57 μ M	(52)
 128	0.145 μ M	(52)
 129	0.169 μ M	(53)
 130	0.012 μ M	(54)

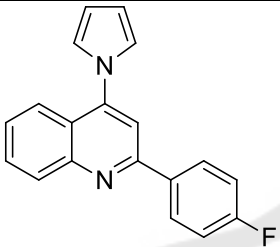
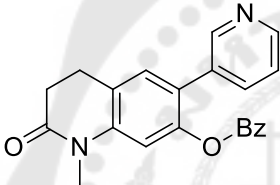
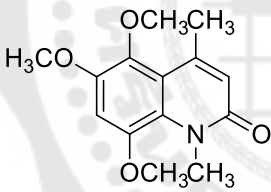
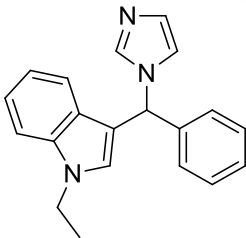
ตาราง 9 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC ₅₀)	เอกสารอ้างอิง
 131	0.020 μ M	(54)
 132	0.25 μ M	(55)

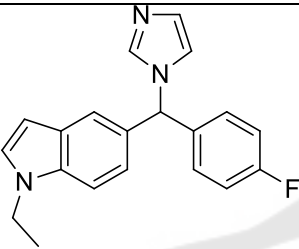
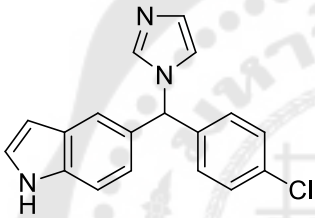
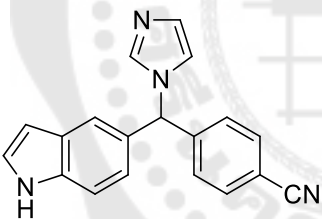
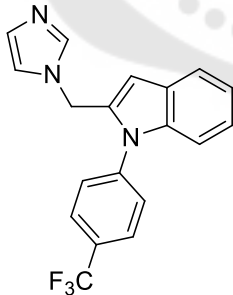
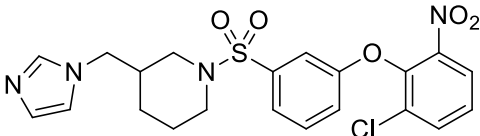
ตาราง 10 กลุ่ม non-steroidal AI

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC ₅₀)	เอกสารอ้างอิง
10.1 Quinoline		
 133	0.032 μ M	(56)
 134	0.0053 μ M	(57)
 135	0.0031 μ M	(57)
 136	0.0133 μ M	(57)

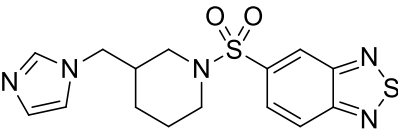
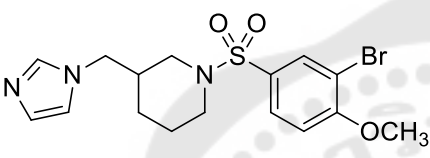
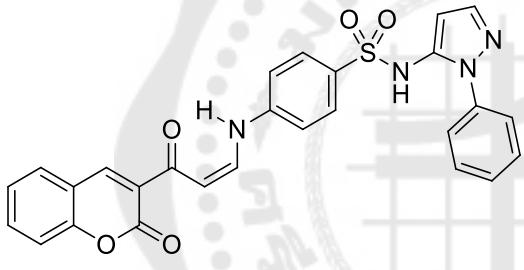
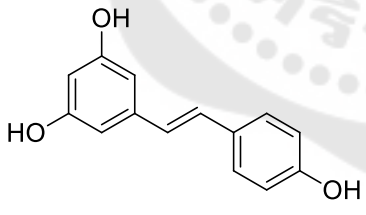
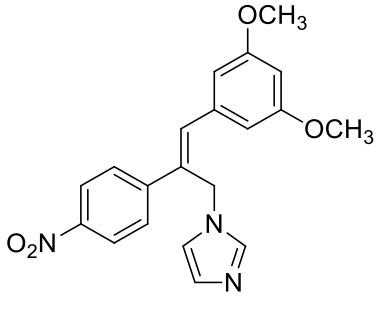
ตาราง 10 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC ₅₀)	เอกสารอ้างอิง
 137	0.8 μ M	(58)
 138	0.011 μ M	(59)
 139	0.1 μ M	(60)
10.2 Indole		
 140	0.10 μ M	(61)

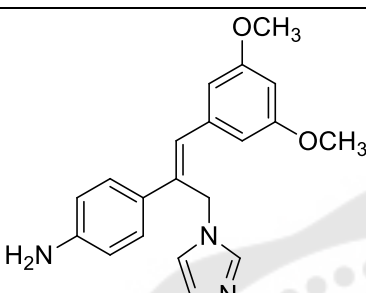
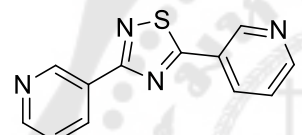
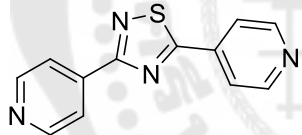
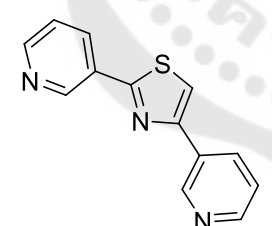
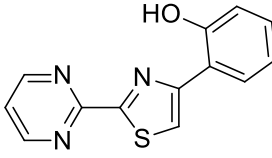
ตาราง 10 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC ₅₀)	เอกสารอ้างอิง
 141	0.04 μ M	(61)
 142	0.015 μ M	(62)
 143	0.012 μ M	(63)
 144	0.0049 μ M	(64)
10.3 sulfonamide		
 145	0.009 μ M	(10)

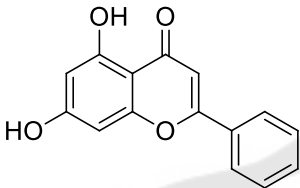
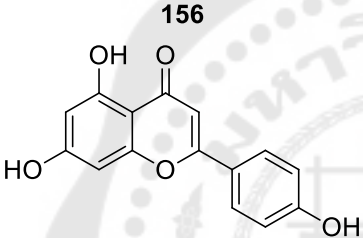
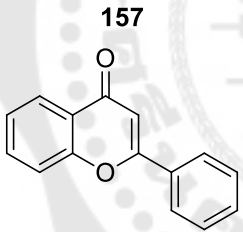
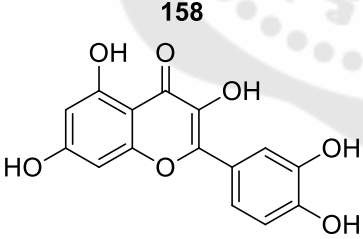
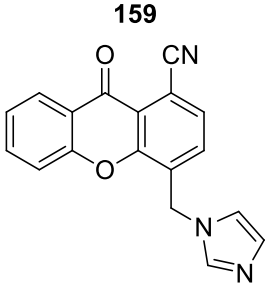
ตาราง 10 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC ₅₀)	เอกสารอ้างอิง
 146	0.007 μ M	(10)
 147	0.006 μ M	(10)
 148	5.089 μ M	(17)
10.4 Resveratrol		
 149	25 μ M	(65)
 150	0.07 μ M	(66)

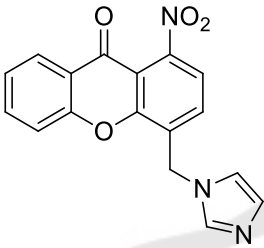
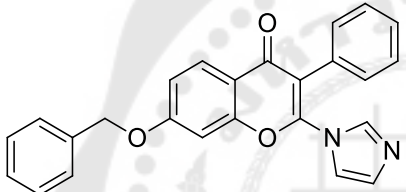
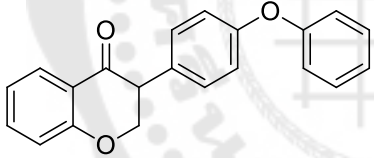
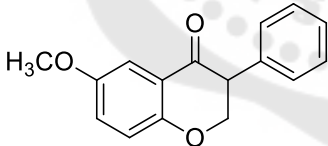
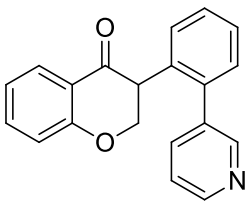
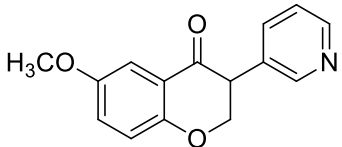
ตาราง 10 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC ₅₀)	เอกสารอ้างอิง
 151	0.036 μ M	(66)
 152	0.2 μ M	(65)
 153	0.8 μ M	(65)
 154	0.004 μ M	(67)
 155	0.00042 μ M	(68)

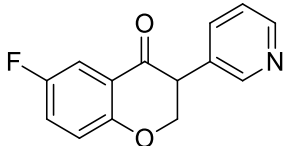
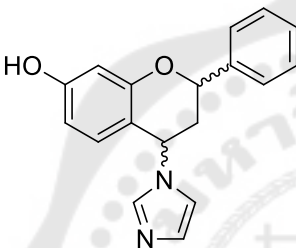
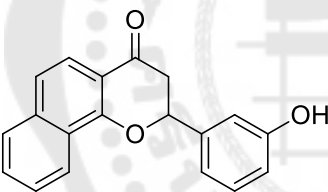
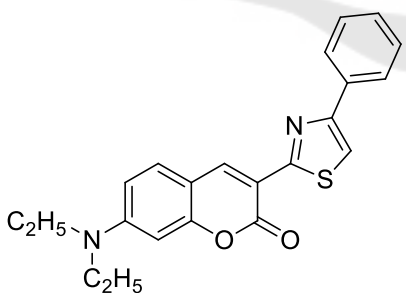
ตาราง 10 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC ₅₀)	เอกสารอ้างอิง
10.5 Flavonoid		
	0.50 μ M	(69)
	1.2 μ M	(69)
	8 μ M	(69)
	12 μ M	(69)
	0.043 μ M	(70)

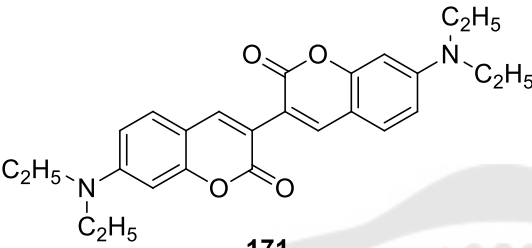
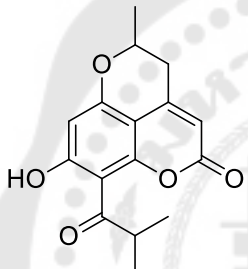
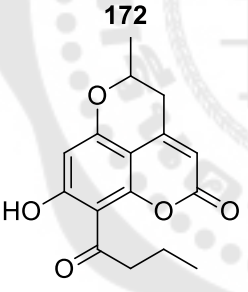
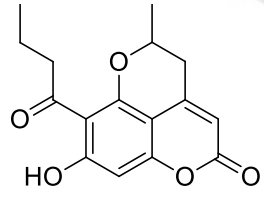
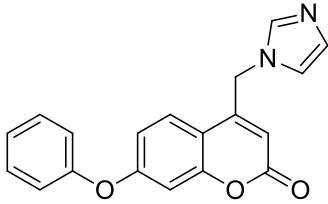
ตาราง 10 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC ₅₀)	เอกสารอ้างอิง
 161	0.040 μ M	(70)
 162	0.52 μ M	(71)
 163	2.4 μ M	(72)
 164	0.26 μ M	(72)
 165	5.8 μ M	(72)
 166	2.5 μ M	(73)

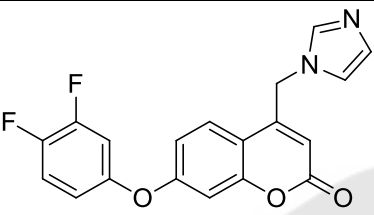
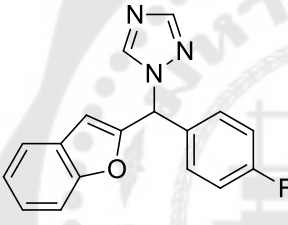
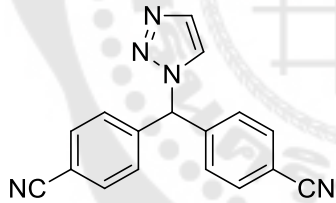
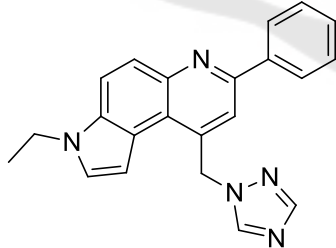
ตาราง 10 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC ₅₀)	เอกสารอ้างอิง
 167	0.8 μ M	(73)
 168	0.041 μ M	(74)
 169	0.61 μ M	(75)
10.6 Coumarin		
 170	0.0303 μ M	(76)

ตาราง 10 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC ₅₀)	เอกสารอ้างอิง
 171	0.0287 μ M	(76)
 172	1.1 μ M	(77)
 173	1.4 μ M	(77)
 174	0.43 μ M	(77)
 175	0.051 μ M	(78)

ตาราง 10 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC ₅₀)	เอกสารอ้างอิง
 176	0.047 μ M	(79)
10.7 Triazole		
 177	0.19 μ M	(80)
 178	0.008 μ M	(81)
 179	0.13 μ M	(57)

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 เครื่องมือและสารเคมีที่ใช้ในการวิจัย

3.1.1 เครื่องมือที่ใช้

- 3.1.1.1 Nuclear magnetic resonance spectrometer (Bruker Avance 300 MHz)
- 3.1.1.2 Mass spectrometer (Bruker Daltonics (microTOF))
- 3.1.1.3 Rotary evaporator (Buchi Rotavapor R-114)
- 3.1.1.4 Fourier transform infrared spectrophotometer (Perkin Elmer FT-IR spectrum Bx)
- 3.1.1.5 Vacuum Filter (Aspirator A-3S)
- 3.1.1.6 High vacuum pump (Edwards E2M2)

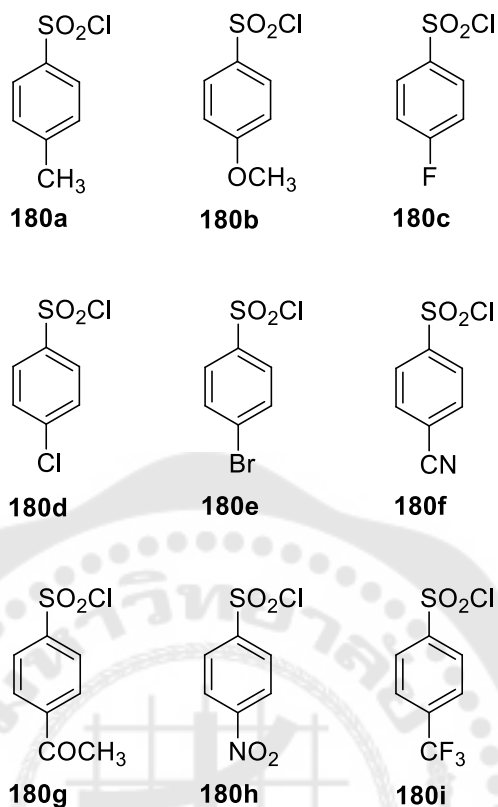
3.1.2 สารเคมี

- 3.1.2.1 *m*-xylylenediamine (analytical grade; Acros organic)
- 3.1.2.2 4-toluenesulfonyl chloride (analytical grade; Sigma-Aldrich)
- 3.1.2.3 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (analytical grade; Acros organic)
- 3.1.2.4 4-fluorobenzenesulfonyl chloride (analytical grade; Acros organic)
- 3.1.2.5 4-chlorobenzenesulfonyl chloride (analytical grade; Sigma-Aldrich)
- 3.1.2.6 4-bromobenzenesulfonyl chloride (analytical grade; Sigma-Aldrich)
- 3.1.2.7 4-cyanobenzenesulfonyl chloride (analytical grade; Sigma-Aldrich)
- 3.1.2.8 4-acetylbenzenesulfonyl chloride (analytical grade; Fluka)
- 3.1.2.9 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (analytical grade; Acros organic)
- 3.1.2.10 4-(trifluoromethyl)benzenesulfonyl chloride (analytical grade; Sigma-Aldrich)
- 3.1.2.11 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone (analytical grade; Sigma-Aldrich)
- 3.1.2.12 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone (analytical grade; Sigma-Aldrich)
- 3.1.2.13 aniline (analytical grade; PanReac AppliChem)
- 3.1.2.14 4-toluidine (analytical grade; Sigma-Aldrich)
- 3.1.2.15 4-anisidine (analytical grade; Sigma-Aldrich)

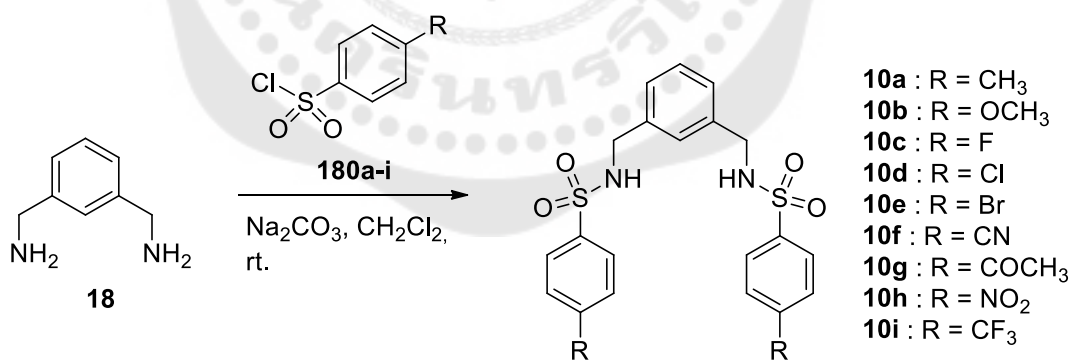
- 3.1.2.16 4-fluoroaniline (analytical grade; Sigma-Aldrich)
- 3.1.2.17 4-iodoaniline (analytical grade; Sigma-Aldrich)
- 3.1.2.18 4-aminoacetophenone (analytical grade; Sigma-Aldrich)
- 3.1.2.19 *N*-methylaniline (analytical grade; Acros organic)
- 3.1.2.20 *N*-ethylaniline (analytical grade; Sigma-Aldrich)
- 3.1.2.21 *N*-propylaniline (analytical grade; TCI Chemicals)
- 3.1.2.22 isovanilin (analytical grade; Sigma-Aldrich)
- 3.1.2.23 3,4-dimethoxybenzaldehyde (analytical grade; Sigma-Aldrich)
- 3.1.2.24 dichloromethane (analytical grade; Carlo Erba Reagents)
- 3.1.2.25 ethanol (analytical grade; RCI Labscan)
- 3.1.2.26 sodium carbonate (analytical grade; Univar)
- 3.1.2.27 potassium hydroxide (analytical grade; Carlo Erba Reagents)
- 3.1.2.28 sodium sulphate anhydrous (analytical grade; Carlo Erba Reagents)
- 3.1.2.29 dichloromethane
- 3.1.2.30 ethyl acetate
- 3.1.2.31 acetone
- 3.1.2.32 methanol
- 3.1.2.33 hexane
- 3.1.2.34 silica gel 60 (70 - 230 mesh ASTM)

3.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ซัลโฟนาไมด์ 10

อนุพันธ์ sulfonamide 10a-i สังเคราะห์โดยใช้ปฏิกิริยาการแทนที่ระหว่างสารประกอบ *m*-xylylenediamine 18 กับอนุพันธ์ sulfonyl chloride 180a-i 9 ชนิด (ภาพประกอบ 25) โดยมี sodium carbonate เป็นเบส ในตัวทำละลาย dichloromethane ดังแผนภาพ 4



ภาพประกอบ 25 โครงสร้าง sulfonfyl chloride 180a-i



แผนภาพ 4

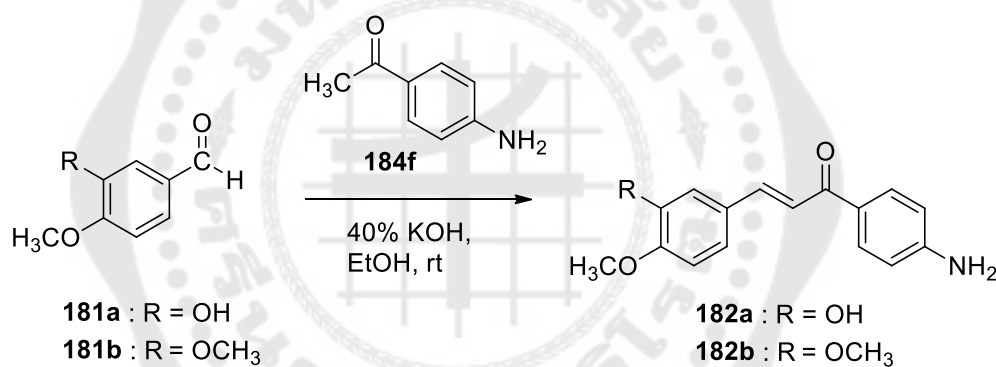
กวนสารผสม sulfonfyl chloride (5.0 mmol) และ sodium carbonate (10 mmol) ใน dichloromethane (50 mL) เติมสารละลาย *m*-xylylenediamine (2.5 mmol) ใน dichloromethane (20 mL) กวนสารผสมที่อุณหภูมิห้อง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาด้วย TLC เมื่อปฏิกิริยาสิ้นสุด เติมน้ำ (50 mL) แยกชั้น dichloromethane ออก จากนั้นสกัดชั้นน้ำด้วย

dichloromethane (2 x 30 mL) รวมชั้น dichloromethane ล้างด้วยน้ำ (20 mL) เติมสารดูดความชื้น anhyd. Na_2SO_4 กรองตะกอน ระเหยตัวทำละลายออก ตกผลึก ทำผลึกให้แห้ง ชั่งน้ำหนักหาร้อยละของผลิตภัณฑ์ จุดหลอมเหลว พิสูจน์โครงสร้างทางเคมีของสารโดยใช้ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปี IR, NMR และ HRMS

3.3 การสังเคราะห์อนุพันธ์อะมิโน-1,4-แนฟโทควิโนน 11-14

3.3.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ amino-chalcone 182a-b

อนุพันธ์ amino-chalcone 182a-b สังเคราะห์โดยใช้ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt condensation ระหว่างอนุพันธ์ benzaldehyde 181a และ 181b กับสารประกอบ 4-aminoacetophenone 184f แสดงดังแผนภาพ 5

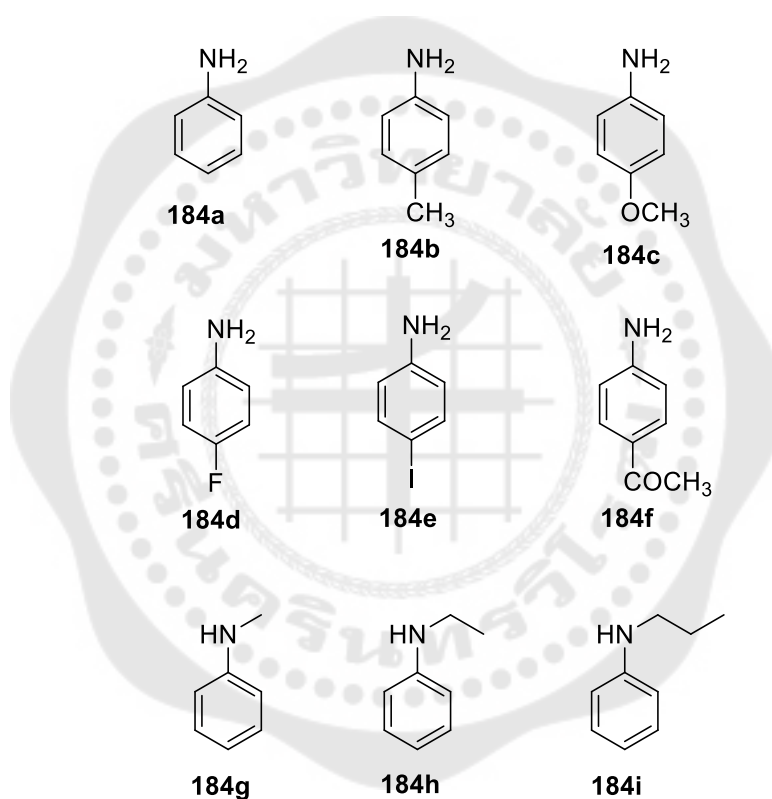


แผนภาพ 5

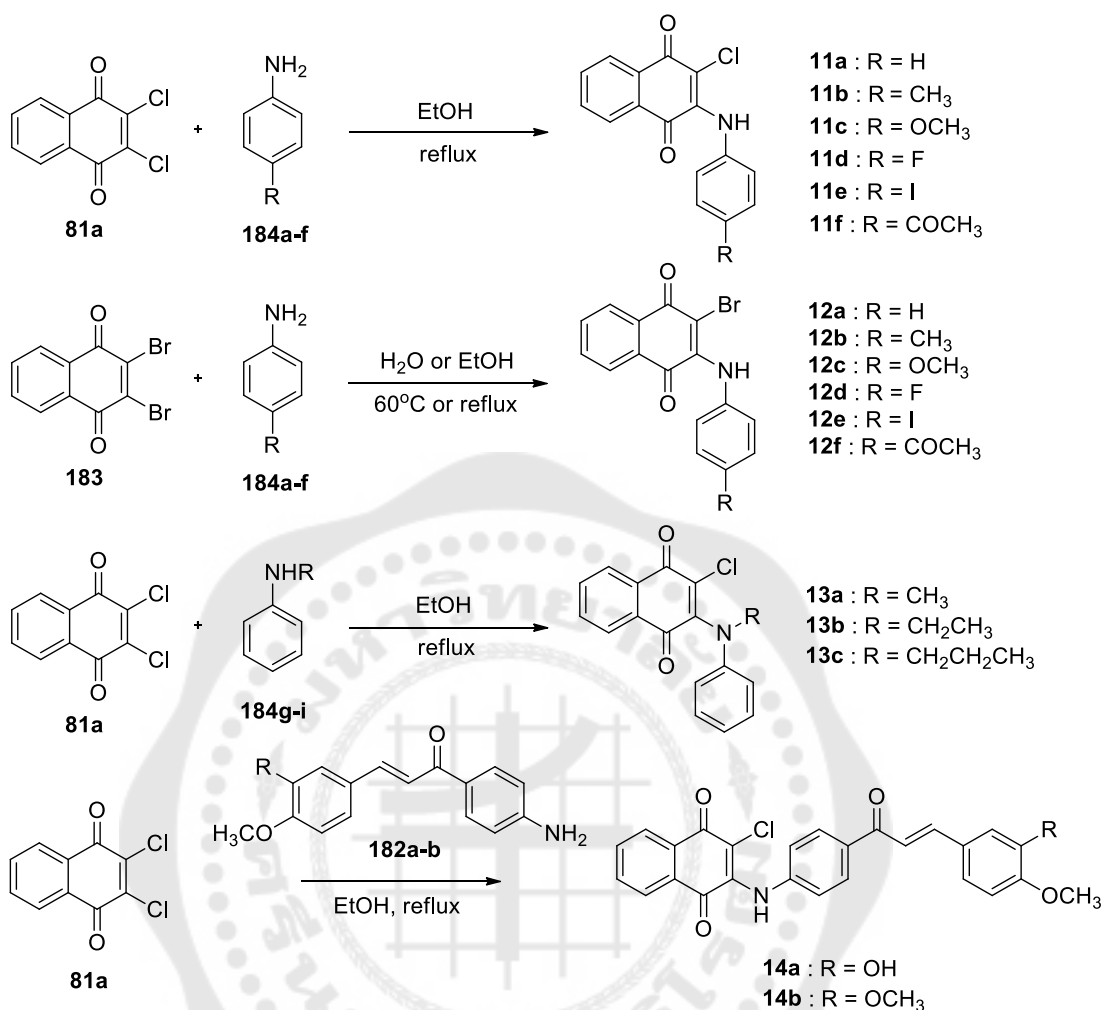
ละลาย 4-aminoacetophenone (3.0 mmol) ด้วย 40% KOH 5 mL และ ethanol 5 mL ในขวดก้นกลมขนาด 100 mL และละลายสารประกอบ benzaldehyde (4.5 mmol) ด้วย ethanol 5 mL เติมนลงในขวดก้นกลม กวนสารไว้ที่อุณหภูมิห้องและติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC เมื่อปฏิกิริยาสิ้นสุด ปรับสภาพให้เป็นกลาง (pH $\approx$ 7) ด้วย 2N HCl ถ้าเกิดเป็นตะกอน นำไปกรองด้วยเครื่องกรองสุญญากาศ ล้างตะกอนด้วยเอทานอลเย็น ถ้าเป็นสารละลาย นำไปสกัดด้วย ethyl acetate เติมสารดูดความชื้น anhyd. Na_2SO_4 กรองตะกอน ระเหยตัวทำละลายออก จากนั้นทำให้สารบริสุทธิ์ด้วยวิธี column chromatography และหาร้อยละของผลิตภัณฑ์ จุดหลอมเหลว พิสูจน์โครงสร้างทางเคมีของสารโดยใช้ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปี IR, NMR และ HRMS

3.3.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2-amino-1,4-naphthoquinone 11-14

อนุพันธ์ 2-amino-1,4-naphthoquinone 11-13 สังเคราะห์โดยใช้ปฏิกิริยาการแทนที่ระหว่างอนุพันธ์ 1,4-naphthoquinone 2 ชนิดได้แก่ 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone **81a** และ 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone **183** กับอนุพันธ์ aniline **184a-i** 9 ชนิด (ภาพประกอบ 26) อนุพันธ์ 2-amino-1,4-naphthoquinone **14** สังเคราะห์โดยใช้ปฏิกิริยาการแทนที่ระหว่าง 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone **81a** กับอนุพันธ์ amino-chalcone **182a-b** ที่สังเคราะห์ขึ้น ดังแผนภาพ 6



ภาพประกอบ 26 อนุพันธ์ aniline 184a-i



แผนภาพ 6

ละลายอนุพันธ์ 1,4-naphthoquinone (2.4 mmol) ในตัวทำละลาย (น้ำหรือ ethanol) ปริมาตร 20 mL ในขวดกั่นกล้มขนาด 100 mL และเติมอนุพันธ์อะนีน (2.0 mmol) กวนสารที่อุณหภูมิ 60 °C หรือนำไปรีฟลักซ์ (reflux) ติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC เมื่อปฏิกิริยาลิ้นสุด นำไประเหยตัวทำละลายออก จากนั้นทำให้สารบริสุทธิ์ด้วยวิธี column chromatography และหำร้อยละของผลิตภัณฑ์ จุดหลอมเหลว พิสูจน์โครงสร้างทางเคมีของสารโดยใช้ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปี IR, NMR และ HRMS

3.4 ทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส

3.4.1 วิธีการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส

เติมสารละลาย phosphate buffer 50 mM (pH 7.4) ปริมาตร 78.4 μL ร่วมกับ NADPH-generating system (20X) ปริมาตร 20.0 μL และเอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase 100 U/mL ปริมาตร 1.6 μL ใส่ลงใน 96-well plate สีดำ (plate สำหรับการวัดแสง fluorescence) นำไปป่มในตู้ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส นาน 10 นาที หลังจากนั้นนำมาเติมสารทดสอบในตัวทำละลาย dimethyl sulfoxide (DMSO) สารมาตรฐาน letrozole หรือ ตัวทำละลาย DMSO ปริมาตร 10.0 μL และเติมสารผสมเอนไซม์และซับสเตรต ประกอบด้วยสารละลาย phosphate buffer 50 mM (pH 7.4) ปริมาตร 77.3 μL ร่วมกับเอนไซม์อะโรมาเทส 16 pmol/mL ปริมาตร 12.5 μL และซับสเตรต DBF (*o*-benzylfluorescein benzyl ester) 0.2 mM ปริมาตร 0.2 μL เฉพาะใน well ที่ให้เกิดปฏิกิริยา ส่วนที่ไม่ให้เกิดปฏิกิริยา (blank) จะเติมสารผสมเอนไซม์และซับสเตรต หลังจากหยุดปฏิกิริยาแล้ว นำไปป่มต่อในตู้ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส นาน 30 นาที หยุดปฏิกิริยาโดยเติมสารละลาย sodium hydroxide 2.2 M ปริมาตร 50.0 μL หลังจากนั้นนำไปป่มต่อในตู้ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส นาน 2 ชั่วโมง เพื่อให้ความแตกต่างสัญญาณระหว่างหลุมที่เกิดปฏิกิริยา และไม่เกิดปฏิกิริยา (blank) มีค่ามากขึ้น จากนั้นนำมาวัดค่าการเรืองแสง (fluorescence) ด้วยเครื่อง microplate reader ที่ความยาวคลื่น excitation 490 nm emission 530 nm และ cutoff 515 nm ค่าการเรืองแสงที่ได้มาคำนวณหาค่าร้อยละของการยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส (% inhibition) จากสูตร ดังนี้

$$\% \text{ inhibition} = 100 - \frac{(\text{fluorescence ของ สารทดสอบ-blank}) \times 100}{\text{fluorescence ของ ตัวทำละลาย-blank}}$$

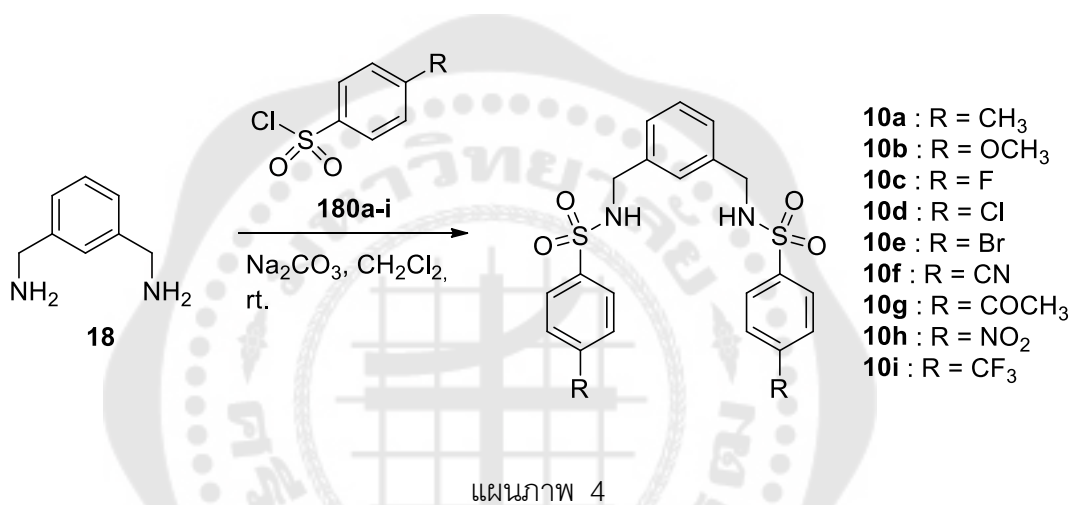
จากนั้นคำนวณหาค่าความเข้มข้นที่ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส ร้อยละ 50 (IC_{50}) จากกราฟร้อยละของการยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส (82)

บทที่ 4

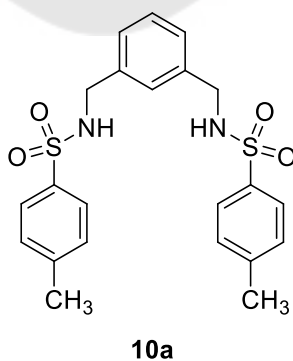
ผลการทดลอง

4.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ซัลโฟนาไมด์ 10

อนุพันธ์ sulfonamide **10a-i** สังเคราะห์โดยใช้ปฏิกิริยาการแทนที่ระหว่างสารประกอบ *m*-xylylenediamine **18** กับอนุพันธ์ sulfonyl chloride **180a-i** ทั้งหมด 9 ชนิด โดยมี sodium carbonate เป็นเบส ในตัวทำละลาย dichloromethane ดังแผนภาพ 4



4.1.1 การสังเคราะห์ *N,N'*-(1,3-phenylenebis(methylene))bis(4-methylbenzenesulfonamide) **10a**



สังเคราะห์จาก *m*-xylylenediamine **18** (0.33 mL, 2.5 mmol) กับ 4-methylbenzenesulfonyl chloride **180a** (0.953 g, 5.0 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาวนวล (0.889 g, 2.0 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 80 %

m.p. 151-152 °C (152 °C (33))

IR (UATR) cm^{-1} : 3268, 1597, 1323, 1152

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) : δ (ppm)

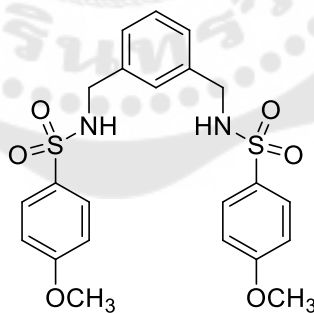
2.37 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 3.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{NH}$), 7.06 (s, 1H, ArH), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, ArH), 7.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H, ArH), 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H, ArH), 8.06 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, $2\times\text{NH}$)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) : δ (ppm)

21.4, 46.5, 126.9, 127.0, 127.2, 128.7, 130.1, 138.1, 143.1

HRMS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ เท่ากับ 445.1237 (คำนวณสำหรับ $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: 445.1250)

4.1.2 การสังเคราะห์ $N,N'-(1,3\text{-phenylenebis(methylene))bis(4\text{-methoxybenzenesulfonamide})$ **10b**



10b

สังเคราะห์จาก m -xylenediamine **18** (0.33 mL, 2.5 mmol) กับ 4-methoxybenzenesulfonyl chloride **180b** (1.033 g, 5.0 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาวนวล (0.965 g, 2.0 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 81 %

m.p. 128-130 °C (147 °C (33))

IR (UATR) cm^{-1} : 3265, 1596, 1325, 1151

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) : δ (ppm)

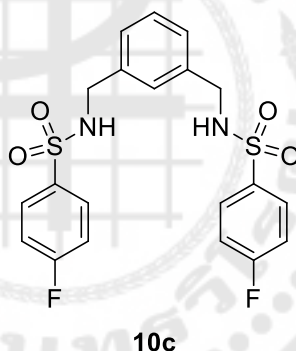
3.82 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 3.86 (s, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{NH}$), 7.03–7.20 (m, 8H, ArH),
7.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H, ArH)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) : δ (ppm)

46.5, 56.1, 114.8, 126.9, 127.3, 128.6, 129.1, 132.8, 138.1, 162.6

HRMS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ เท่ากับ 499.0962 (คำนวณสำหรับ $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_6\text{S}_2$:
499.0968)

4.1.3 การสังเคราะห์ *N,N'*-(1,3-phenylenebis(methylene))bis(4-fluorobenzenesulfonamide) **10c**



สังเคราะห์จาก *m*-xylylenediamine **18** (0.33 mL, 2.5 mmol) กับ
4-fluorobenzenesulfonyl chloride **180c** (0.973 g, 5.0 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาวนวล (1.007 g, 2.2 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 89 %

m.p. 247-248 °C

IR (UATR) cm^{-1} : 3285, 1592, 1327, 1153

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) : δ (ppm)

3.92 (s, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{NH}$), 7.03–7.20 (m, 4H, ArH), 7.40 (t, $J = 8.9$ Hz, 4H,
ArH), 7.84 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 4H, ArH), 8.23 (br s, 2H, $2\times\text{NH}$)

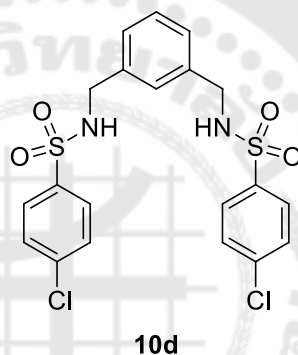
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

46.5, 116.7 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23$ Hz), 126.9, 127.3, 128.6, 130.0 (d, $^3J_{\text{CF}} = 9$ Hz),

137.6, 138.0, 164.5 (d, $^1J_{\text{CF}} = 249$ Hz)

HRMS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ เท่ากับ 475.0569 (คำนวณสำหรับ $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}_2$: 475.0568)

4.1.4 การสังเคราะห์ N,N' -(1,3-phenylenebis(methylene))bis(4-chlorobenzenesulfonamide) **10d**



สังเคราะห์จาก m -xylylenediamine **18** (0.33 mL, 2.5 mmol) กับ 4-chlorobenzenesulfonyl chloride **180d** (1.055 g, 5.0 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาวนวล (0.995 g, 2.1 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 82 %

m.p. 157-158 °C

IR (UATR) cm^{-1} : 3279, 1587, 1327, 1159

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

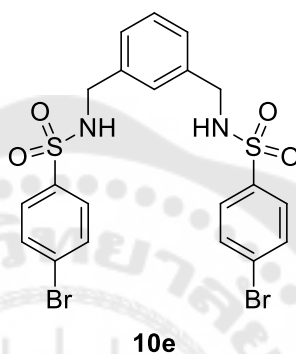
3.92 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 7.06 (s, 1H, ArH), 7.07 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, ArH), 7.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, ArH), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H, ArH), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H, ArH), 8.28 (br t, 2H, $2 \times \text{NH}$)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

46.4, 127.0, 127.3, 128.7, 128.9, 129.7, 137.7, 137.8, 140.0

HRMS-TOF: m/z $[M + H]^+$ เท่ากับ 485.0159 (คำนวณสำหรับ $C_{20}H_{19}Cl_2N_2O_4S_2$: 485.0158)

4.1.5 การสังเคราะห์ N,N' -(1,3-phenylenebis(methylene))bis(4-bromobenzenesulfonamide) **10e**



สังเคราะห์จาก m -xylylenediamine **18** (0.33 mL, 2.5 mmol) กับ 4-bromobenzenesulfonyl chloride **180e** (1.278 g, 5.0 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาวนวล (1.263 g, 2.2 mmol) ร้อยละผลิตภัณฑ์ 88 %

m.p. 169-170 °C (171 °C (33))

IR (UATR) cm^{-1} : 3276, 1574, 1327, 1155

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

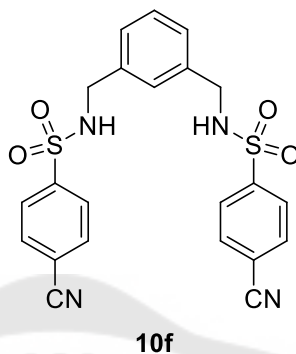
3.91 (s, 4H, $2 \times CH_2NH$), 7.06 (s, 1H, ArH), 7.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, ArH),
7.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, ArH), 7.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H, ArH),
7.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H, ArH)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

46.5, 126.5, 126.9, 127.4, 128.6, 129.0, 132.6, 137.9, 140.6

HRMS-TOF: m/z $[M + Na]^+$ เท่ากับ 594.8967 (คำนวณสำหรับ $C_{20}H_{18}Br_2N_2NaO_4S_2$: 594.8967)

4.1.6 การสังเคราะห์ *N,N'*-(1,3-phenylenebis(methylene))bis(4-cyanobenzenesulfonamide) **10f**



สังเคราะห์จาก *m*-xylylenediamine **18** (0.33 mL, 2.5 mmol) กับ 4-cyanobenzenesulfonyl chloride **180f** (1.008 g, 5.0 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.816 g, 1.8 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 70 %

m.p. 154-155 °C

IR (UATR) cm^{-1} : 3284, 2233, 1333, 1159

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

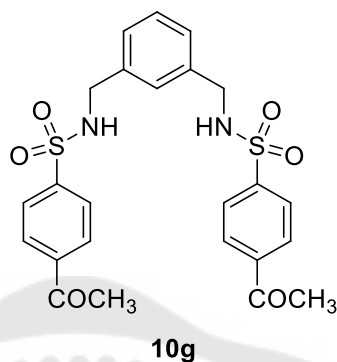
3.96 (s, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.05 (s, 1H, ArH),
7.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, ArH), 7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H, ArH),
8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, ArH), 8.29 (br s, 2H, $2 \times \text{NH}$)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

46.5, 115.2, 118.2, 127.0, 127.4, 127.7, 128.7, 133.8, 137.7, 145.4

HRMS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ เท่ากับ 489.0650 (คำนวณสำหรับ $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{NaO}_4\text{S}_2$: 489.0662)

4.1.7 การสังเคราะห์ *N,N'*-(1,3-phenylenebis(methylene))bis(4-acetylbenzenesulfonamide) (10g)



สังเคราะห์จาก *m*-xylylenediamine **18** (0.33 mL, 2.5 mmol) กับ 4-acetylbenzenesulfonyl chloride **180g** (1.093 g, 5.0 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาวนวล (0.901 g, 1.8 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 72 %

m.p. 270-271 °C

IR (UATR) cm^{-1} : 3292, 1688, 1329, 1159

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

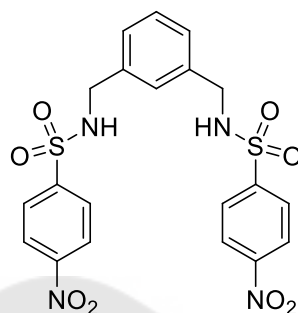
2.62 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{CO}$), 3.92 (s, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 7.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, *ArH*), 7.07 (s, 1H, *ArH*), 7.13 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, *ArH*), 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H, *ArH*), 8.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H, *ArH*)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

27.5, 46.6, 126.9, 127.3, 128.6, 129.3, 138.2, 139.7, 145.3, 197.8

HRMS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ เท่ากับ 523.0956 (คำนวณสำหรับ $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_6\text{S}_2$: 523.0968)

4.1.8 การสังเคราะห์ *N,N'*-(1,3-phenylenebis(methylene))bis(4-nitrobenzenesulfonamide) **10h**



10h

สังเคราะห์จาก *m*-xylylenediamine **18** (0.33 mL, 2.5 mmol) กับ 4-nitrobenzenesulfonyl chloride **180h** (1.108 g, 5.0 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลือง (1.013 g, 2.0 mmol) ร้อยละผลิตภัณฑ์ 80 %

m.p. 170-171 °C (157 °C (33))

IR (UATR) cm^{-1} : 3306, 1526, 1350, 1161

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

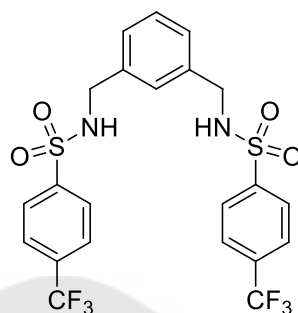
3.99 (s, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.06 (s, 1H, ArH),
7.14 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, ArH), 8.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H, ArH),
8.37 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H, ArH), 8.55 (s, 2H, $2 \times \text{NH}$)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

46.4, 124.9, 127.1, 127.4, 128.5, 128.8, 137.7, 146.7, 149.9

HRMS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ เท่ากับ 529.0447 (คำนวณสำหรับ $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{NaO}_8\text{S}_2$: 529.0458)

4.1.9 การสังเคราะห์ *N,N'*-(1,3-phenylenebis(methylene))bis(4-trifluoromethylbenzenesulfonamide) **10i**



10i

สังเคราะห์จาก *m*-xylylenediamine **18** (0.33 mL, 2.5 mmol) กับ 4-trifluoromethylbenzenesulfonyl chloride **180i** (1.223 g, 5.0 mmol)

ได้ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาวนวล (0.981 g, 1.8 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 71 %

m.p. 176-178 °C (187 °C (33))

IR (UATR) cm^{-1} : 3267, 1592, 1324, 1138

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

3.94 (d, $J = 6.2$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 7.00–7.14 (m, 4H, ArH), 7.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H, ArH), 7.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H, ArH), 8.42 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, $2 \times \text{NH}$)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

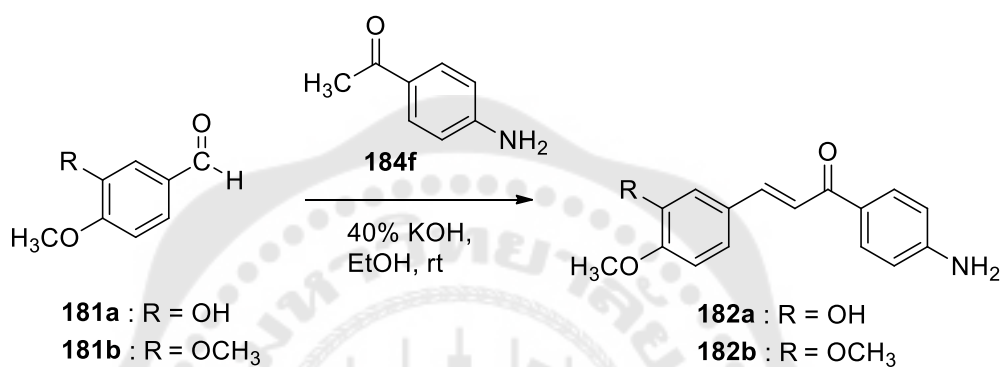
46.0, 123.5 (q, $^1J_{\text{CF}} = 271$ Hz), 126.3 (q, $^3J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 126.5, 127.0, 127.4, 128.2, 132.0 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32$ Hz), 137.2, 144.7

HRMS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ เท่ากับ 553.0710 (คำนวณสำหรับ $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: 553.0685)

4.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์อะมิโน-1,4-แนฟโทควิโนน 11-14

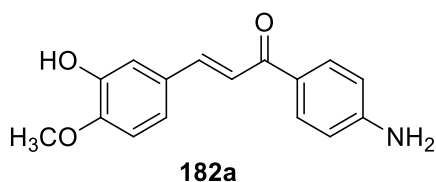
4.2.1 สังเคราะห์อนุพันธ์ amino-chalcone 182a-b

อนุพันธ์ amino-chalcone 182a-b สังเคราะห์โดยใช้ปฏิกิริยา Claisen- Schmidt condensation ระหว่างอนุพันธ์ benzaldehyde 181a และ 181b กับสารประกอบ 4-aminoacetophenone 184f แสดงดังแผนภาพ 5



แผนภาพ 5

4.2.1.1 การสังเคราะห์ (*E*)-1-(4-aminophenyl)-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one **182a**



สังเคราะห์จาก isovanilin **181a** (0.685 g, 4.5 mmol) กับ 4-aminoacetophenone **184f** (0.406 g, 3.0 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.323 g, 1.2 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 39 %

m.p. 187-189 °C (132 °C (83))

IR (UATR) cm^{-1} : 3460, 3361, 3230, 1620, 1589, 1508

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

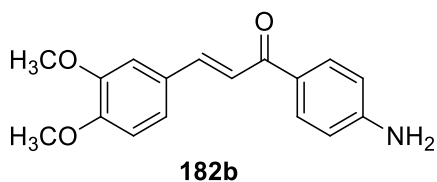
3.83 (s, 3H, OCH_3), 6.10 (s, 2H, NH_2), 6.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 6.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, ArH), 7.21-7.26 (m, 2H, ArH), 7.49 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$), 7.62 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$), 7.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 9.12 (s, 1H, OH)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

56.1, 112.4, 113.2, 115.1, 120.3, 121.8, 126.1, 128.6, 131.4, 142.3, 147.1, 150.2, 154.1, 186.4

HRMS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ เท่ากับ 270.1126 (คำนวณสำหรับ $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_3$: 270.1130)

4.2.1.2 การสังเคราะห์ (E)-1-(4-aminophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one **182b**



สังเคราะห์จาก 3,4-dimethoxybenzaldehyde **181b** (0.748 g, 4.5 mmol) กับ

4-aminoacetophenone **184f** (0.406 g, 3.0 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน (0.311 g, 1.1 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 35 %

m.p. 120-122 °C (119-120 °C (84))

IR (UATR) cm^{-1} : 3465, 3360, 3232, 1628, 1598, 1510

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

3.79, 3.84 (2s, 6H, 2 x OCH_3), 6.09 (s, 2H, NH_2), 6.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 6.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, ArH), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, ArH), 7.47 (s, 1H, ArH), 7.56 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$), 7.74 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$), 7.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH)

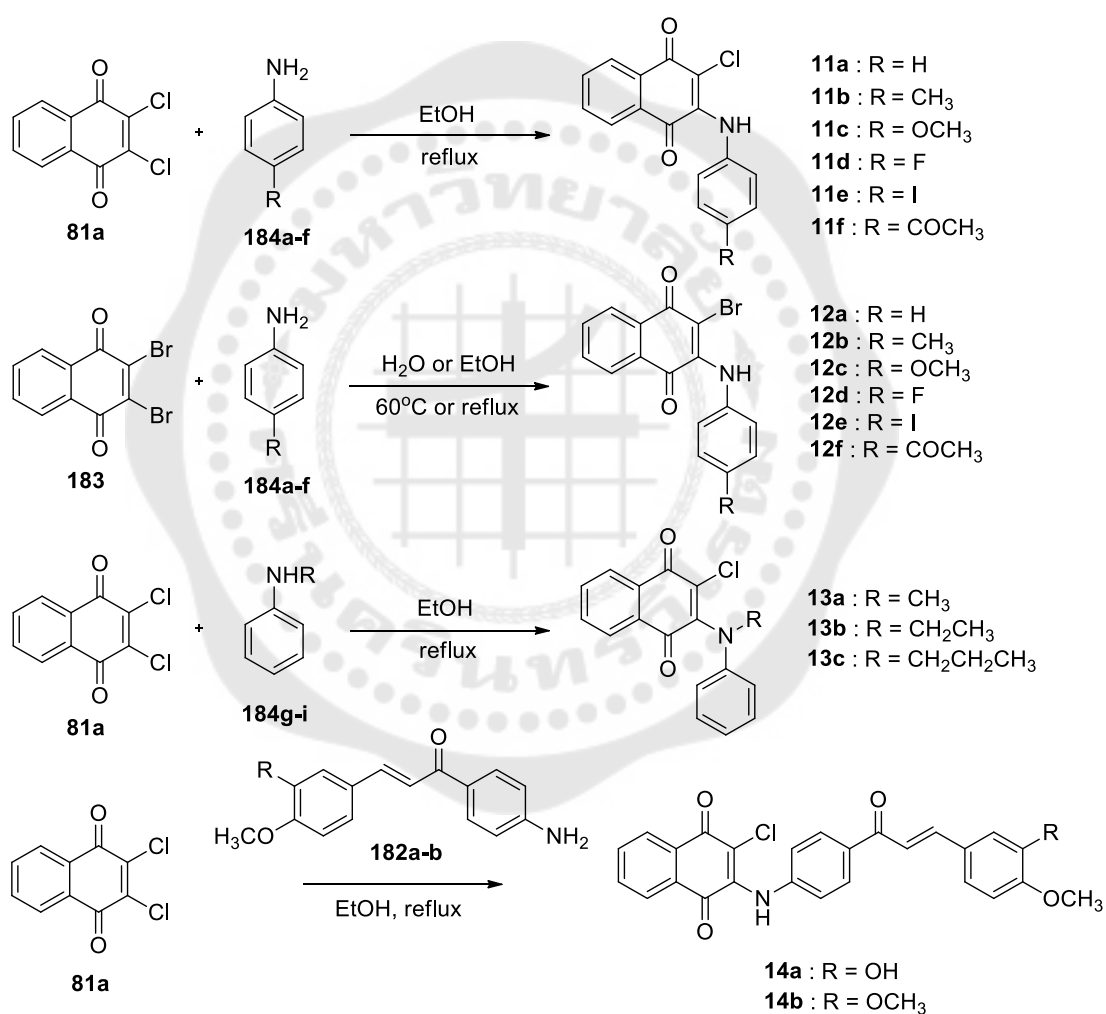
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

55.6, 56.2, 111.0, 112.1, 113.2, 120.5, 123.7, 126.1, 128.5, 131.5, 142.3, 149.5, 151.2, 154.1, 186.4

HRMS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ เท่ากับ 284.1293 (คำนวณสำหรับ $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_3$: 284.1281)

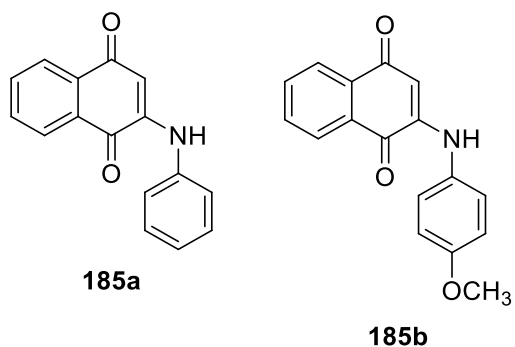
4.2.2 สังเคราะห์อนุพันธ์ 2-amino-1,4-naphthoquinone 11-14

อนุพันธ์ 2-amino-1,4-naphthoquinone 11-13 สังเคราะห์โดยใช้ปฏิกิริยาการแทนที่ระหว่างอนุพันธ์ 1,4-naphthoquinone 2 ชนิดได้แก่ 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone **81a** และ 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone **183** กับอนุพันธ์ aniline **184a-i** ทั้งหมด 9 ชนิด อนุพันธ์ 2-amino-1,4-naphthoquinone **14** สังเคราะห์โดยใช้ปฏิกิริยาการแทนที่ระหว่าง 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone **81a** กับอนุพันธ์ amino-chalcone **182a-b** ที่สังเคราะห์ขึ้น ดังแผนภาพ 6



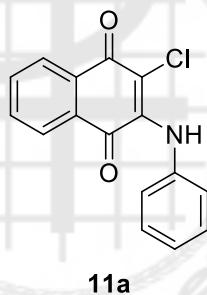
แผนภาพ 6

จากปฏิกิริยาระหว่าง 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone **183** กับอะนิลีน **184a** และ 4-anisidine **184c** พบว่าเกิดผลิตภัณฑ์ **185a-b** ซึ่งเกิดจากการแทนที่ Br ด้วย H (ภาพประกอบ 27)



ภาพประกอบ 27 ผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่ Br ด้วย H

4.2.2.1 การสังเคราะห์ 2-chloro-3-(phenylamino)naphthalene-1,4-dione 11a



สังเคราะห์จาก 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone **81a** (0.545 g, 2.4 mmol)

กับ aniline **184a** (0.18 mL, 2.0 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีแดง (0.312 g, 1.1 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 57 %

m.p. 206-207 °C (218-220 °C (21))

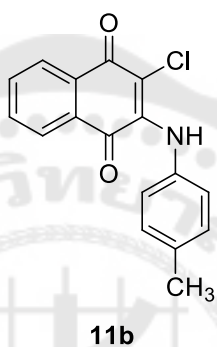
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

7.10-7.14 (m, 3H, ArH), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 2H, ArH), 7.79 (dt, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.86 (dt, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H, ArH), 8.02 (d, J = 7.5 Hz, 2H, ArH), 9.28 (s, 1H, NH)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

114.8, 124.4, 124.9, 126.6, 126.9, 128.4, 130.7, 132.4, 133.7,
135.3, 139.3, 143.6, 177.2, 180.6

4.2.2.2 การสังเคราะห์ 2-chloro-3-(*p*-tolylamino)naphthalene-1,4-dione
11b (85)



สังเคราะห์จาก 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone **81a** (0.545 g, 2.4 mmol)

กับ 4-toluidine **184b** (0.214 g, 2.0 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีแดงม่วง (0.298 g, 1.0 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 52 %

m.p. 193-195 °C

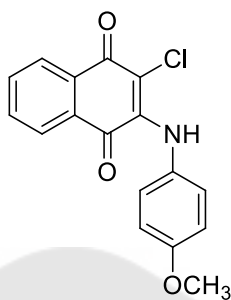
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

2.27 (s, 3H, CH_3), 7.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, ArH), 7.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, ArH), 7.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 8.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, ArH), 9.22 (s, 1H, NH)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

21.0, 113.8, 124.6, 126.5, 127.0, 128.9, 130.6, 132.5, 133.6,
134.3, 135.3, 136.6, 143.7, 177.1, 180.6

4.2.2.3 การสังเคราะห์ 2-chloro-3-((4-methoxyphenyl)amino)naphthalene-1,4-dione **11c** (85)



11c

สังเคราะห์จาก 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone **81a** (0.545 g, 2.4 mmol)

กับ 4-anisidine **184c** (0.246 g, 2.0 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีม่วง (0.377 g, 1.2 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 62 %

m.p. 218-220 °C

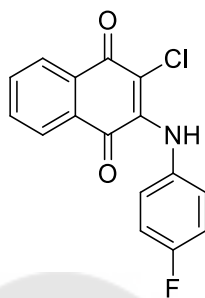
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

3.74 (s, 3H OCH_3), 6.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.78 (dt, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H, ArH), 7.85 (dt, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H, ArH), 8.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, ArH), 9.19 (s, 1H, NH)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

55.7, 112.7, 113.7, 126.5, 126.9, 130.6, 132.1, 132.5, 133.5, 135.3, 143.9, 157.2, 176.9, 180.6

4.2.2.4 การสังเคราะห์ 2-chloro-3-((4-fluorophenyl)amino)naphthalene-1,4-dione **11d** (85)



11d

สังเคราะห์จาก 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone **81a** (0.545 g, 2.4 mmol)

กับ 4-fluoroaniline **184d** (0.19 mL, 2.0 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีแดง (0.362 g, 1.2 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 62 %

m.p. 229-231 °C

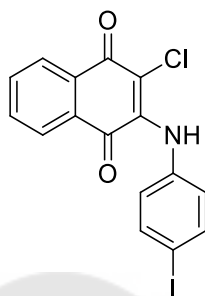
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

7.11-7.19 (m, 4H, ArH), 7.79 (dt, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H, ArH), 7.86 (dt, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H, ArH), 8.02 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, ArH), 9.28 (s, 1H, NH)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

114.23, 115.1 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23$ Hz), 126.5, 126.6 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8$ Hz), 127.0, 130.7, 132.4, 133.6, 135.3, 135.7 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 143.8, 159.7 (d, $^1J_{\text{CF}} = 242$ Hz), 177.1, 180.5

4.2.2.5 การสังเคราะห์ 2-chloro-3-((4-iodophenyl)amino)naphthalene-1,4-dione **11e**



11e

สังเคราะห์จาก 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone **81a** (0.545 g, 2.4 mmol)

กับ 4-iodoaniline **184e** (0.438 g, 2.0 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีแดง (0.492 g, 1.2 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 58 %

m.p. 264-265 °C (276-278 °C (86))

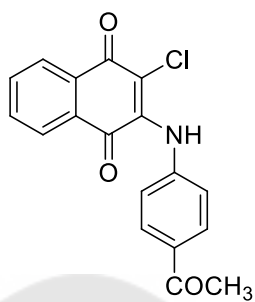
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H, ArH), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.80 (dt, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.86 (dt, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H, ArH), 8.02 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 2H, ArH), 9.32 (s, 1H, NH)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

88.7, 115.9, 126.2, 126.6, 127.0, 130.8, 132.4, 133.8, 135.2, 137.0, 130.4, 143.4, 177.2, 180.5

4.2.2.6 การสังเคราะห์ 2-((4-acetylphenyl)amino)-3-chloronaphthalene-1,4-dione **11f**



11f

สังเคราะห์จาก 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone **81a** (0.545 g, 2.4 mmol)

กับ 4-aminoacetophenone **184f** (0.270 g, 2.0 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งส้ม (0.130 g, 0.4 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 21 %

m.p. 229-231 °C (237-238 °C (21))

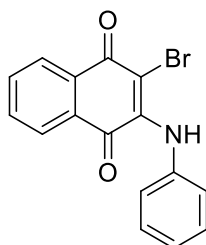
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

2.53 (s, 3H, COCH_3), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.82 (dt, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H, ArH) 7.85-7.89 (m, 3H, ArH), 8.04 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, ArH), 9.53 (s, 1H, NH)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

26.9, 119.1, 122.3, 126.7, 127.1, 128.9, 130.9, 132.2, 132.3, 133.9, 135.2, 143.1, 144.2, 177.5, 180.4, 197.1

4.2.2.7 การสังเคราะห์ 2-bromo-3-(phenylamino)naphthalene-1,4-dione
12a (23)



12a

สังเคราะห์จาก 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone **183** (0.758 g, 2.4 mmol)

กับ aniline **184a** (0.18 mL, 2.0 mmol) ในตัวทำละลายน้ำ

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีม่วงแดง (0.263 g, 0.8 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 40 %

m.p. 174-176 °C

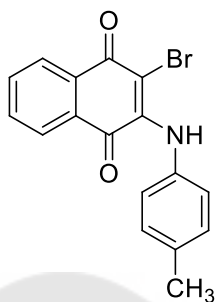
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

7.10-7.14 (m, 3H, ArH), 7.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.79 (dt, $J = 7.2, 1.2$, 1H, ArH), 7.85 (dt, $J = 7.3, 1.4$ Hz, 1H, ArH), 8.03 (dd, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 2H, ArH), 9.26 (s, 1H, NH)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

108.1, 124.7, 125.0, 126.8, 127.1, 128.5, 130.7, 132.2, 133.7, 135.2, 139.3, 146.2, 177.2, 180.2

4.2.2.8 การสังเคราะห์ 2-bromo-3-(*p*-tolylamino)naphthalene-1,4-dione
12b (87)



12b

สังเคราะห์จาก 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone **183** (0.758 g, 2.4 mmol)

กับ 4-toluidine **184b** (0.214 g, 2.0 mmol) ในตัวทำละลายน้ำ

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีม่วงแดง (0.376 g, 1.1 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 54 %

m.p. 179-181 °C

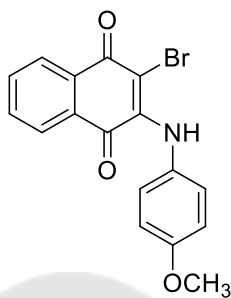
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

2.28 (s, 3H, CH_3), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ArH), 7.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, ArH), 7.79 (dt, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H, ArH), 7.85 (dt, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H, ArH), 8.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, ArH), 9.22 (s, 1H, NH)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

21.0, 106.9, 124.9, 126.8, 127.1, 129.0, 130.6, 132.2, 133.6, 134.4, 135.3, 136.6, 146.2, 177.1, 180.2

4.2.2.9 การสังเคราะห์ 2-bromo-3-((4-methoxyphenyl)amino)naphthalene-1,4-dione **12c** (87)



12c

สังเคราะห์จาก 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone **183** (0.758 g, 2.4 mmol)

กับ 4-anisidine **184c** (0.246 g, 2.0 mmol) ในตัวทำละลายน้ำ

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีม่วงเข้ม (0.430 g, 1.2 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 60 %

m.p. 217-218 °C

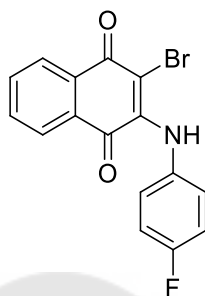
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

3.74 (s, 3H OCH_3), 6.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.09 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.78 (dt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, ArH), 7.84 (dt, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H, ArH), 8.01 (dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 2H, ArH), 9.20 (s, 1H, NH)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

55.7, 105.6, 113.8, 126.8, 127.0, 130.6, 132.1, 132.4, 133.4, 135.3, 146.3, 157.2, 176.9, 180.2

4.2.2.10 การสังเคราะห์ 2-bromo-3-((4-fluorophenyl)amino)naphthalene-1,4-dione **12d** (88)



12d

สังเคราะห์จาก 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone **183** (0.758 g, 2.4 mmol)

กับ 4-fluoroaniline **184d** (0.19 mL, 2.0 mmol) ในตัวทำละลาย ethanol

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีแดง (0.201 g, 0.6 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 30 %

m.p. 210-213 °C

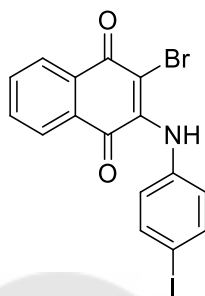
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

7.10-7.17 (m, 4H, ArH), 7.79 (dt, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H, ArH), 7.85 (dt, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H, ArH), 8.02 (dd, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 2H, ArH), 9.27 (s, 1H, NH)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

106.8, 114.7 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23$ Hz), 126.5 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8$ Hz), 126.6, 130.2, 131.7, 133.2, 134.8, 135.3 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 145.9, 159.3 (d, $^1J_{\text{CF}} = 242$ Hz), 176.8, 179.7

4.2.2.11 การสังเคราะห์ 2-bromo-3-((4-iodophenyl)amino)naphthalene-1,4-dione **12e**



12e

สังเคราะห์จาก 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone **183** (0.758 g, 2.4 mmol)

กับ 4-iodoaniline **184e** (0.438 g, 2.0 mmol) ในตัวทำละลายน้ำ

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีแดงม่วง (0.545 g, 1.2 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 58 %

m.p. 244-246 °C

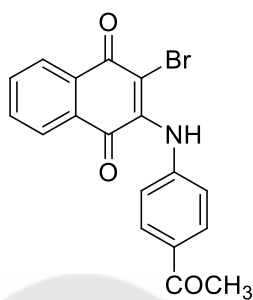
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

6.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H, ArH), 7.80 (dt, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.85 (dt, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H, ArH), 8.02 (d, J = 7.5 Hz, 2H, ArH), 9.28 (s, 1H, NH)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

88.8, 109.5, 126.5, 126.9, 127.1, 130.7, 132.1, 133.8, 135.2, 137.1, 139.4, 145.9, 177.4, 180.1

4.2.2.12 การสังเคราะห์ 2-((4-acetylphenyl)amino)-3-bromonaphthalene-1,4-dione **12f**



12f

สังเคราะห์จาก 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone **183** (0.758 g, 2.4 mmol) กับ 4-aminoacetophenone **184f** (0.270 g, 2.0 mmol) ในตัวทำละลาย ethanol

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีแดงอิฐ (0.222 g, 0.6 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 30 %

m.p. 209-210 °C

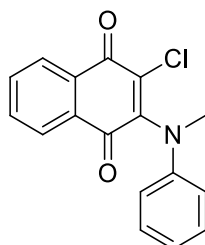
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

2.53 (s, 3H, COCH_3), 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.82-7.90 (m, 4H, ArH), 8.02-8.06 (m, 2H, ArH), 9.48 (s, 1H, NH)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

26.9, 113.3, 122.5, 126.9, 127.1, 128.9, 130.9, 132.0, 132.2, 133.9, 135.1, 144.3, 145.8, 177.6, 180.0, 197.1

4.2.2.13 การสังเคราะห์ 2-chloro-3-(methyl(phenyl)amino)naphthalene-1,4-dione **13a**



13a

สังเคราะห์จาก 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone **81a** (0.545 g, 2.4 mmol)

กับ *N*-methylaniline **184g** (0.22 mL, 2.0 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีม่วงเข้ม (0.328 g, 1.1 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 56 %

m.p. 85-87 °C (100-102 °C (21))

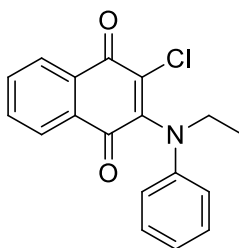
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

3.32 (s, 3H, NCH_3), 6.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, ArH), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, ArH), 7.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, ArH), 7.85-8.10 (m, 4H, ArH)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

39.7 (ซ้อนทับกับ DMSO- d_6), 117.1, 120.9, 126.8, 127.2, 129.3, 131.9, 132.0, 134.6, 134.7, 136.2, 146.7, 148.7, 178.4, 180.8

4.2.2.14 การสังเคราะห์ 2-chloro-3-(ethyl(phenyl)amino)naphthalene-1,4-dione **13b**



13b

สังเคราะห์จาก 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone **81a** (0.545 g, 2.4 mmol)

กับ *N*-ethylaniline **184h** (0.25 mL, 2.0 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีม่วงเข้ม (0.312 g, 1.0 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 49 %

m.p. 90-91 °C

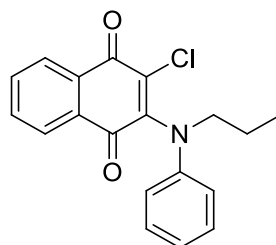
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H, NCH_2CH_3), 3.83 (q, J = 7.0 Hz, 2H, NCH_2CH_3), 6.87 (t, J = 7.3, 1H, *ArH*), 6.95 (d, J = 7.8, 2H, *ArH*), 7.21 (t, J = 7.4, 2H, *ArH*), 7.84-7.87 (m, 2H, *ArH*), 7.96-7.99 (m, 1H, *ArH*), 8.04-8.07 (m, 1H, *ArH*)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

13.8, 45.9, 118.2, 121.2, 126.6, 127.2, 129.5, 131.9, 132.0, 134.6, 134.7, 136.1, 145.6, 148.4, 178.3, 181.2

4.2.2.15 การสังเคราะห์ 2-chloro-3-(propyl(phenyl)amino)naphthalene-1,4-dione **13c**



13c

สังเคราะห์จาก 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone (**81a**) (0.545 g, 2.4 mmol)

กับ *N*-propylaniline **184i** (0.29 mL, 2.0 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีม่วงเข้ม (0.326 g, 1.0 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 52 %

m.p. 95-96 °C

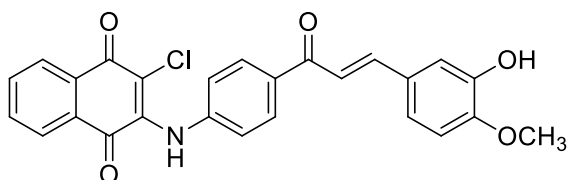
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.67 (sext, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.71 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, NCH_2CH_2), 6.86 (t, $J = 7.2$, 1H, ArH), 6.93 (d, $J = 8.0$, 2H, ArH), 7.20 (t, $J = 7.5$, 2H, ArH), 7.85-7.88 (m, 2H, ArH), 7.96-7.99 (m, 1H, ArH), 8.05-8.08 (m, 1H, ArH)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

11.5, 21.8, 53.1, 117.8, 121.0, 126.8, 127.3, 129.5, 131.9, 132.0, 134.6, 134.8, 136.7, 146.2, 148.2, 178.3, 181.2

4.2.2.16 การสังเคราะห์ (*E*)-2-chloro-3-((4-(3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)acryloyl)phenyl)amino)naphthalene-1,4-dione **14a**



14a

สังเคราะห์จาก 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone **81a** (0.272 g, 1.2 mmol)
กับ (*E*)-1-(4-aminophenyl)-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one **182a** (0.269 g, 1.0 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีแดงอิฐ (0.246 g, 0.5 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 53 %

m.p. 218 °C (decompose)

IR (UATR) cm^{-1} : 3554, 3290, 1676, 1645, 1590

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

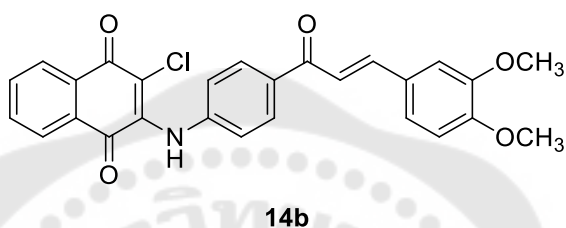
3.83 (s, 3H, OCH_3), 6.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, ArH) , 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, ArH), 7.31 (s, 1H, ArH), 7.59 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$), 7.72 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$), 7.83 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 8.04-8.09 (m, 4H, ArH), 9.15 (s, 1H, OH), 9.56 (s, 1H, NH)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

56.2 (CH_3), 112.5 ($\text{CH}=\text{CH}$), 115.4 ($\text{CH}=\text{CH}$), 119.1 (C), 119.9 (CH), 122.4 (C), 122.6 (CH), 126.7 (CH), 127.1 (CH), 128.3 (CH), 129.2 (CH), 130.9 (C), 132.3 (C), 133.1 (C), 133.9 (CH), 135.2 (CH), 143.1 (C), 144.1 (C), 144.3 (CH), 147.2 (C), 150.7 (C), 177.5 ($\text{C}=\text{O}$), 180.4 ($\text{C}=\text{O}$), 187.9 ($\text{C}=\text{O}$)

HRMS-TOF: m/z $[M + H]^+$ เท่ากับ 460.0946 (คำนวณสำหรับ $C_{26}H_{19}ClNO_5$: 460.0952)

4.2.2.17 การสังเคราะห์ (*E*)-2-chloro-3-((4-(3-(3,4-dimethoxyphenyl)acryloyl)phenyl)amino)naphthalene-1,4-dione **14b**



สังเคราะห์จาก 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone **81a** (0.272 g, 1.2 mmol) กับ (*E*)-1-(4-aminophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one **182b** (0.283 g, 1.0 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีแดงส้ม (0.142 g, 0.3 mmol)

ร้อยละผลิตภัณฑ์ 30 %

m.p. 214-215 °C

IR (UATR) cm^{-1} : 3227, 1674, 1644, 1593

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

3.81, 3.85 (2s, 6H, 2 x OCH_3), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H, ArH), 7.53 (s, 1H, ArH), 7.68 (d, J = 15.4 Hz, 1H, $CH=CHCO$), 7.81-7.90 (m, 3H, ArH), 8.05 (d, J = 7.3 Hz, 2H, ArH), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 9.58 (s, 1H, NH)

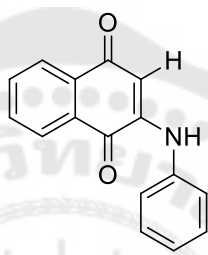
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

56.1 (CH_3), 56.3 (CH_3), 111.3 ($CH=CH$), 112.1 ($CH=CH$), 119.1 (C), 120.1 (CH), 122.5 (CH), 124.3 (CH), 126.7 (CH), 127.1 (CH), 128.1 (C), 129.2 (CH), 131.0 (C), 132.3 (C), 133.1 (C), 133.9

(CH), 135.2 (CH), 143.1 (C), 144.1 (C), 144.3 (CH), 149.5 (C),
151.7 (C), 177.5 (C=O), 180.4 (C=O), 187.9 (C=O)

HRMS-TOF: m/z $[M + H]^+$ เท่ากับ 474.1097 (คำนวณสำหรับ $C_{27}H_{21}ClNO_5$:
474.1108)

4.2.2.18 การสังเคราะห์ 2-(phenylamino)naphthalene-1,4-dione **185a**



185a

สังเคราะห์จาก 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone **183** (0.758 g, 2.4 mmol)
กับ aniline **184a** (0.18 mL, 2.0 mmol) ในตัวทำละลายน้ำ
ได้ผลิตภัณฑ์ 0.075 g (0.3 mmol) มีลักษณะเป็นของแข็งสีแดงม่วง
ร้อยละผลิตภัณฑ์เท่ากับ 17 %

m.p. 146-148 °C (111.3-113.8 °C (20))

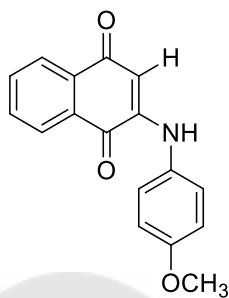
1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

6.09 (s, 1H, ArH), 7.21 (dt, J = 7.1, 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.36-7.46
(m, 4H, ArH), 7.77 (dt, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.85 (dt, J = 7.4,
1.4 Hz, 1H, ArH), 7.93 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H, ArH), 8.04 (dd, J
= 7.3, 1.2 Hz, 1H, ArH), 9.22 (s, 1H, NH)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

102.4, 124.2, 125.8, 126.6, 129.8, 130.9, 133.0, 133.1, 135.4,
138.5, 146.7, 182.0, 183.1

4.2.2.19 การสังเคราะห์ 2-((4-methoxyphenyl)amino)naphthalene-1,4-dione **185b**



185b

สังเคราะห์จาก 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone **183** (0.758 g, 2.4 mmol)

กับ 4-anisidine **184c** (0.246 g, 2.0 mmol) ในตัวทำละลายน้ำ

ได้ผลิตภัณฑ์ 0.028 g (0.1 mmol) มีลักษณะเป็นของแข็งสีม่วงแดง

ร้อยละผลิตภัณฑ์เท่ากับ 5 %

m.p. 185-186 °C (156-158 °C (43))

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

3.77 (s, 3H OCH_3), 5.91 (s, 1H, ArH), 7.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.76 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.84 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, ArH), 7.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 8.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 9.15 (s, 1H, NH)

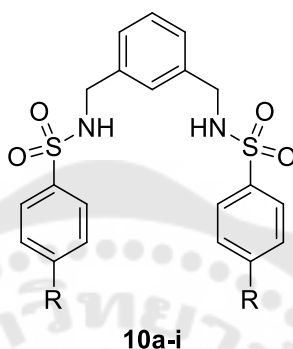
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

55.8, 101.6, 115.0, 125.7, 126.1, 126.5, 130.9, 131.1, 132.9, 133.3, 135.3, 147.4, 157.5, 182.1, 182.7

4.3 ผลการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส

นำสาร sulfonamide 10 มาทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส แสดงดังตาราง 11

ตาราง 11 ฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสของอนุพันธ์ sulfonamide 10



หมายเลขสาร	R	Aromatase inhibitory activity (IC ₅₀ , μM)
10a	CH ₃	0.13 ± 0.06
10b	OCH ₃	11.6 ± 2.1
10c	F	2.19 ± 0.54
10d	Cl	0.05 ± 0.01
10e	Br	0.06 ± 0.02
10f	CN	0.16 ± 0.09
10g	COCH ₃	0.28 ± 0.01
10h	NO ₂	0.37 ± 0.01
10i	CF ₃	0.43 ± 0.22
	letrozole ^a	0.0019 ± 0.0002

^aletrozole ใช้เป็นตัวยาค้างอิง

บทที่ 5

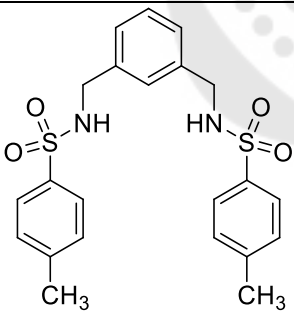
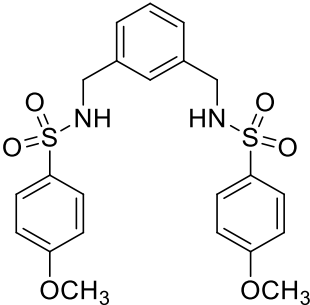
สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการสังเคราะห์อนุพันธ์ sulfonamide 10 ทั้งหมด 9 ชนิด และอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 11-14 ทั้งหมด 17 ชนิด

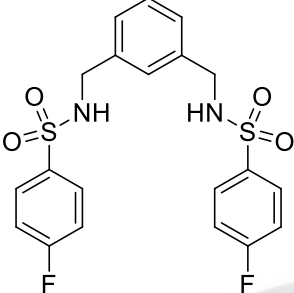
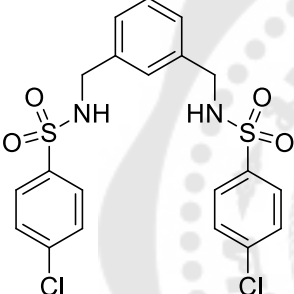
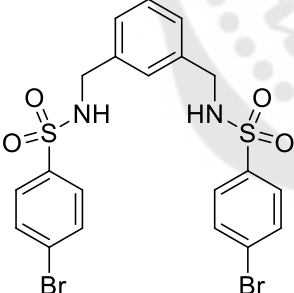
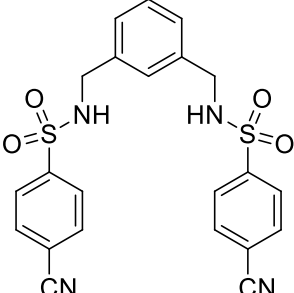
5.1 อนุพันธ์ซัลโฟนาไมด์

การสังเคราะห์อนุพันธ์ sulfonamide 10a-i สังเคราะห์ได้จากการทำปฏิกิริยาระหว่างสาร *m*-xylylenediamine 18 กับอนุพันธ์ sulfonyl chloride 180a-i 9 ชนิด ในอัตราส่วนโมลเท่ากับ 1 ต่อ 2 โดยมี sodium carbonate เป็นเบส ทำปฏิกิริยาภายใต้สภาวะอุณหภูมิห้อง มีร้อยละผลิตรภัณฑ์อยู่ในช่วง 70-89% สมบัติทางกายภาพและร้อยละผลิตรภัณฑ์ของอนุพันธ์ sulfonamide 10 สามารถสรุปได้ดังตาราง 12

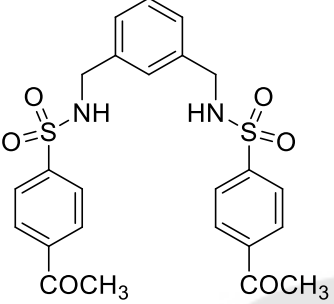
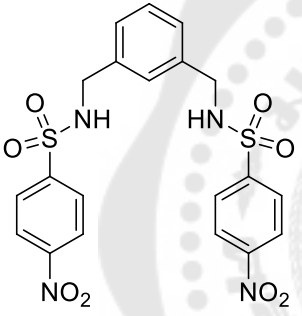
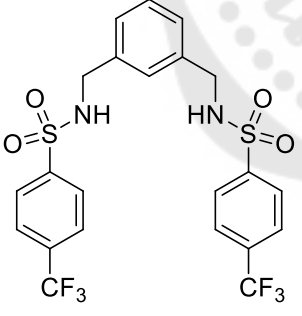
ตาราง 12 สมบัติทางกายภาพและร้อยละผลิตรภัณฑ์ของอนุพันธ์ sulfonamide 10

โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละผลิตรภัณฑ์ (%)
 10a	ของแข็งสีขาวนวล	151-152	80
 10b	ของแข็งสีขาวนวล	128-130	81

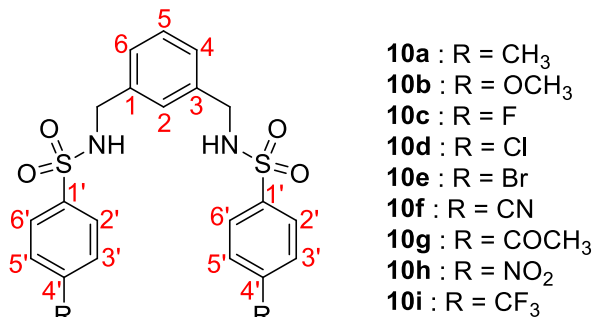
ตาราง 12 (ต่อ)

โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละผลิตภัณฑ์ (%)
 10c	ของแข็งสีขาวนวล	247-248	89
 10d	ของแข็งสีขาวนวล	157-158	82
 10e	ของแข็งสีขาวนวล	169-170	88
 10f	ของแข็งสีเหลือง	154-155	70

ตาราง 12 (ต่อ)

โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละผลิตภัณฑ์ (%)
 10g	ของแข็งสีขาวนวล	270-271	72
 10h	ของแข็งสีเหลือง	170-171	80
 10i	ของแข็งสีขาวนวล	176-178	71

5.1.1 วิเคราะห์สูตรโครงสร้างอนุพันธ์ sulfonamide 10



ข้อมูล IR spectra ของอนุพันธ์ sulfonamide 10 พบค่าการดูดกลืนแสงของหมู่ซัลโฟนาไมด์ (-NH₂SO₂-) ได้แก่ N-H แบบยืด ให้ค่าการดูดกลืนแสงในช่วง 3306-3265 cm⁻¹ และ S=O แบบยืด ให้ค่าการดูดกลืนแสงในช่วง 1350-1138 cm⁻¹ อนุพันธ์ 10f ที่มีหมู่ cyano (C≡N) ให้ค่าการดูดกลืนแสงที่ 2233 cm⁻¹ และอนุพันธ์ 10g ที่มีหมู่ carbonyl (C=O) ให้ค่าการดูดกลืนแสงที่ 1688 cm⁻¹

ข้อมูล ¹H NMR spectra (300 MHz) ในตัวทำละลาย DMSO-d₆ พบว่าอนุพันธ์ sulfonamide 10 แสดงสัญญาณโปรตอนตำแหน่งที่ 2 ที่ช่วง chemical shift (δ) 7.05-7.07 ppm มีลักษณะเป็น singlet โปรตอนตำแหน่งที่ 4 และ 6 ที่ช่วง δ 7.04-7.09 ppm มีลักษณะเป็น doublet โปรตอนตำแหน่งที่ 5 ที่ช่วง δ 7.12-7.19 ppm มีลักษณะเป็น triplet สัญญาณโปรตอนของหมู่ methylene (CH₂) ที่ช่วง δ 3.86-3.99 ppm มีลักษณะเป็น doublet ในส่วนของอะโรมาติกโปรตอน ตำแหน่งที่ 2' 3' 5' และ 6' ที่ช่วง δ 7.37-8.37 ppm มีลักษณะเป็น doublet ยกเว้นอนุพันธ์ 10c (R = F) ให้สัญญาณที่ δ (ppm) 7.40 (t, J = 8.9 Hz) และ 7.84 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz) ในส่วนสัญญาณโปรตอนของหมู่ amine (NH) ของอนุพันธ์ 10a และ 10i ที่ δ 8.06 และ 8.42 ppm ตามลำดับ มีลักษณะเป็น triplet อนุพันธ์ 10c และ 10f ที่ δ 8.23 และ 8.29 ppm ตามลำดับ มีลักษณะเป็น broad singlet อนุพันธ์ 10d ที่ δ 8.28 ppm มีลักษณะเป็น broad triplet อนุพันธ์ 10h ที่ δ 8.55 ppm มีลักษณะเป็น singlet ในส่วนของหมู่แทนที่ (R) อนุพันธ์ 10a แสดงสัญญาณโปรตอนของหมู่ methyl (CH₃) ที่ δ 2.37 ppm มีลักษณะเป็น singlet อนุพันธ์ 10b แสดงสัญญาณโปรตอนของหมู่ methoxy (OCH₃) ที่ δ 3.82 ppm มีลักษณะเป็น

singlet และอนุพันธ์ 10g แสดงสัญญาณโปรตอนของหมู่ acetyl (COCH_3) ที่ δ 2.62 ppm มีลักษณะเป็น singlet (ตาราง 13)

ข้อมูล ^{13}C NMR spectra (75 MHz) ในตัวทำละลาย DMSO- d_6 พบว่าอนุพันธ์ sulfonamide 10 แสดงสัญญาณคาร์บอนของหมู่ methylene ที่ช่วง δ 46.0-56.1 ppm ในส่วนสัญญาณคาร์บอนของวงอะโรมาติกที่ช่วง δ 114.8-164.5 ppm อนุพันธ์ 10a แสดงสัญญาณคาร์บอนของหมู่ methyl (CH_3) ที่ δ 21.4 ppm อนุพันธ์ 10b แสดงสัญญาณคาร์บอนของหมู่ methoxy (OCH_3) ที่ δ 56.1 ppm อนุพันธ์ 10c ซึ่งมีหมู่แทนที่ ($\text{R} = \text{F}$) แสดงสัญญาณคาร์บอนตำแหน่งที่ 3' และ 5' ที่ δ 116.7 ppm (d, $^2J_{\text{CF}} = 23$ Hz) ตำแหน่งที่ 2' และ 6' ที่ δ 130.0 ppm (d, $^3J_{\text{CF}} = 9$ Hz) และตำแหน่งที่ 4' ที่ δ 164.5 ppm (d, $^1J_{\text{CF}} = 249$ Hz) อนุพันธ์ 10f แสดงสัญญาณคาร์บอนของหมู่ cyano ($\text{C}\equiv\text{N}$) ที่ δ 118.2 ppm อนุพันธ์ 10g แสดงสัญญาณคาร์บอนของหมู่ acetyl (COCH_3) ที่ δ 27.5 และ 197.8 ppm และอนุพันธ์ 10i แสดงสัญญาณคาร์บอนของหมู่ trifluoromethyl (CF_3) ที่ δ 123.5 ppm (q, $^1J_{\text{CF}} = 271$ Hz) ตำแหน่งที่ 3' และ 5' ที่ δ 126.3 ppm (q, $^3J_{\text{CF}} = 4$ Hz) และตำแหน่งที่ 4' ที่ δ 132.0 ppm (q, $^2J_{\text{CF}} = 32$ Hz) (ตาราง 14)

ตาราง 13 ^1H NMR ของอนุพันธ์ sulfonamide 10 บันทึกใน DMSO- d_6

ตำแหน่ง	δ (ppm) (mult., J (Hz), no of ^1H)		
	10a	10b	10c
$\text{CH}_2 \times 2$	3.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H)	3.86 (s, 4H)	3.92 (s, 4H)
$\text{NH} \times 2$	8.06 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H)	-	8.23 (br s, 2H)
2	7.06 (s, 1H)	7.03–7.20 (m, 1H)	7.03–7.20 (m, 1H)
4,6	7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H)	7.03–7.20 (m, 2H)	7.03–7.20 (m, 2H)
5	7.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)	7.03–7.20 (m, 1H)	7.03–7.20 (m, 1H)
2', 3', 5', 6'	7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H)	7.03–7.20 (m, 4H)	7.40 (t, $J = 8.9$ Hz, 4H)
	7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H)	7.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H)	7.84 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 4H)
$\text{CH}_3 \times 2$	2.37 (s, 6H)	-	-
$\text{OCH}_3 \times 2$	-	3.82 (s, 6H)	-
$\text{COCH}_3 \times 2$	-	-	-

ตาราง 13 (ต่อ)

ตำแหน่ง	δ (ppm) (mult., J (Hz), no of ^1H)		
	10d	10e	10f
$\text{CH}_2 \times 2$	3.92 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H)	3.91 (s, 4H)	3.96 (s, 4H)
$\text{NH} \times 2$	8.28 (br t, 2H)	-	8.29 (br s, 2H)
2	7.06 (s, 1H)	7.06 (s, 1H)	7.05 (s, 1H)
4,6	7.07 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H)	7.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H)	7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H)
5	7.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H)	7.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H)	7.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H)
2', 3', 5', 6'	7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H)	7.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H)	7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H)
	7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H)	7.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H)	8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H)
$\text{CH}_3 \times 2$	-	-	-
$\text{OCH}_3 \times 2$	-	-	-
$\text{COCH}_3 \times 2$	-	-	-

ตาราง 13 (ต่อ)

ตำแหน่ง	δ (ppm) (mult., J (Hz), no of ^1H)		
	10g	10h	10i
$\text{CH}_2 \times 2$	3.92 (s, 4H)	3.99 (s, 4H)	3.94 (d, $J = 6.2$ Hz, 4H)
$\text{NH} \times 2$	8.23 (br s, 2H)	8.55 (s, 2H)	8.42 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H)
2	7.07 (s, 1H)	7.06 (s, 1H)	7.00–7.14 (m, 1H)
4,6	7.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H)	7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H)	7.00–7.14 (m, 2H)
5	7.13 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H)	7.14 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H)	7.00–7.14 (m, 1H)
2', 3', 5', 6'	7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H)	8.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H)	7.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H)
	8.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H)	8.37 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H)	7.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H)
$\text{CH}_3 \times 2$	-	-	-
$\text{OCH}_3 \times 2$	-	-	-
$\text{COCH}_3 \times 2$	2.62 (s, 6H)	-	-

ตาราง 14 ^{13}C NMR ของอนุพันธ์ sulfonamide 10 บันทึกใน DMSO-d_6

ตำแหน่ง	δ (ppm) (mult., J(Hz))			
	10a	10b	10c	10d
$\text{CH}_2 \times 2$	46.5	46.5	46.5	46.4
	126.9	114.8	116.7 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23$ Hz)	127.0
	127.0	126.9	126.9	127.3
	127.2	127.3	127.3	128.7
	128.7	128.6	128.6	128.9
Ar-C	130.1	129.1	130.0 (d, $^3J_{\text{CF}} = 9$ Hz)	129.7
	138.1	132.8	137.6	137.7
	143.1	138.1	138.0	137.8
		162.6	164.5 (d, $^1J_{\text{CF}} = 249$ Hz)	140.0
$\text{CH}_3 \times 2$	21.4	-	-	-
$\text{OCH}_3 \times 2$	-	56.1	-	-
$\text{COCH}_3 \times 2$	-	-	-	-
$\text{CN} \times 2$	-	-	-	-
$\text{CF}_3 \times 2$	-	-	-	-

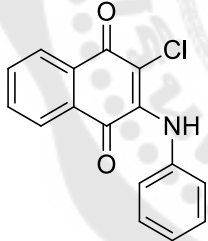
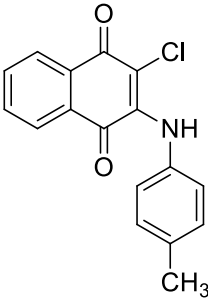
ตาราง 14 (ต่อ)

ตำแหน่ง	δ (ppm) (mult., J(Hz))				
	10e	10f	10g	10h	10i
CH ₂ x 2	46.5	46.5	46.6	46.4	46.0
	126.5	115.2	126.9	124.9	126.3 (q, ³ J _{CF} = 4 Hz)
	126.9	127.0	127.3	127.1	126.5
	127.4	127.4	128.6	127.4	127.0
	128.6	127.7	129.3	128.5	127.4
	129.0	128.7	138.2	128.8	128.2
	132.6	133.8	139.7	137.7	132.0 (q, ² J _{CF} = 32 Hz)
	137.9	137.7	145.3	146.7	137.2
Ar-C	140.6	145.4		149.9	144.7
CH ₃ x 2	-	-	-	-	-
OCH ₃ x 2	-	-	-	-	-
COCH ₃ x 2	-	-	27.5	-	-
			197.8		
CN x 2	-	118.2	-	-	-
CF ₃ x 2	-	-	-	-	123.5 (q, ¹ J _{CF} = 271 Hz)

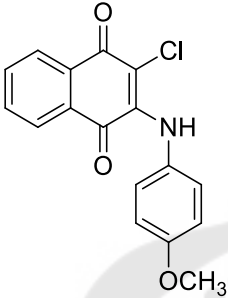
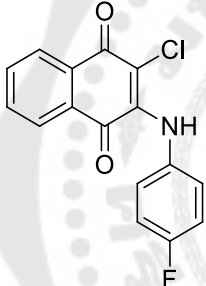
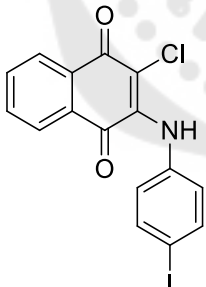
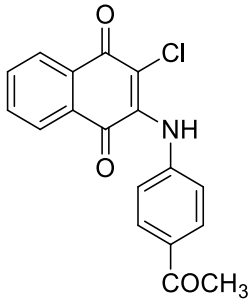
5.2 อนุพันธ์อะมิโน-1,4-แนฟโทควิโนน

การสังเคราะห์อนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 11-14 สังเคราะห์โดยใช้ปฏิกิริยาการแทนที่ระหว่าง อนุพันธ์ amino-chalcone 182 a-b และ อนุพันธ์ aniline 184 a-i 11 ชนิดกับ อนุพันธ์ 1,4-naphthoquinones 2 ชนิดได้แก่ 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone สำหรับการสังเคราะห์อนุพันธ์ 11, 13 และ 14 หรือ 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone สำหรับการสังเคราะห์อนุพันธ์ 12 ภายใต้สภาวะ reflux มีร้อยละผลิตรภัณฑ์อยู่ในช่วง 21-62 % สมบัติทางกายภาพและร้อยละผลิตรภัณฑ์ของอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 11-14 สามารถสรุปได้ดังตาราง 15

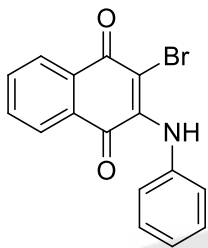
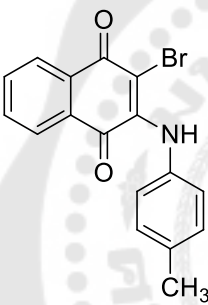
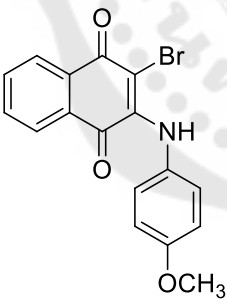
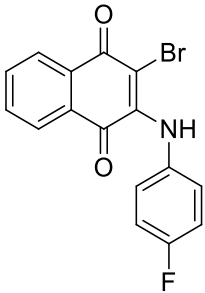
ตาราง 15 สมบัติทางกายภาพและร้อยละผลิตรภัณฑ์ของอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 11-14

โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละ ผลิตรภัณฑ์ (%)
 11a	ของแข็งสีแดง	206-207	57
 11b	ของแข็งสีแดง ม่วง	193-195	52

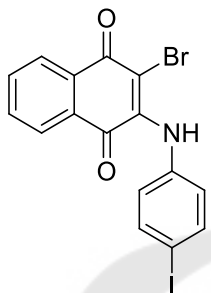
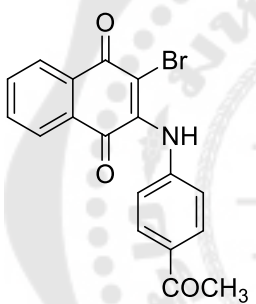
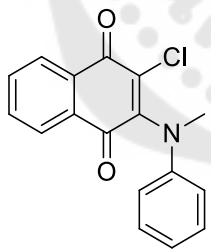
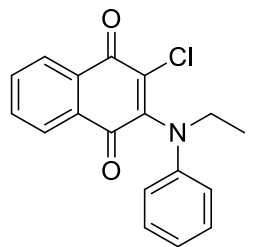
ตาราง 15 (ต่อ)

โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละ ผลิตภัณฑ์ (%)
 11c	ของแข็งสีม่วง	218-220	62
 11d	ของแข็งสีแดง	229-231	62
 11e	ของแข็งสีแดง	264-265	58
 11f	ของแข็งสีส้ม	229-231	21

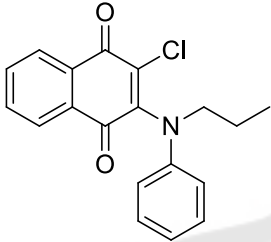
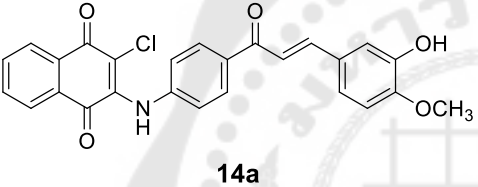
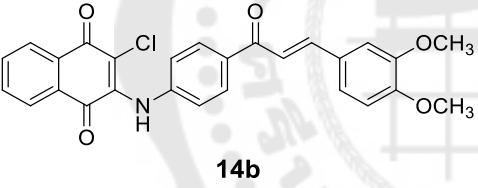
ตาราง 15 (ต่อ)

โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละ ผลิตภัณฑ์ (%)
 12a	ของแข็งสีม่วง แดง	174-176	40
 12b	ของแข็งสีม่วง แดง	179-181	54
 12c	ของแข็งสีม่วง เข้ม	217-218	60
 12d	ของแข็งสีแดง	210-213	30

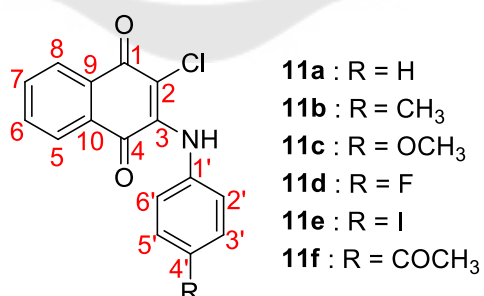
ตาราง 15 (ต่อ)

โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละ ผลิตภัณฑ์ (%)
 12e	ของแข็งสีแดง ม่วง	244-246	58
 12f	ของแข็งสีแดง อิฐ	209-210	30
 13a	ของแข็งสีม่วง เข้ม	85-87	56
 13b	ของแข็งสีม่วง เข้ม	90-91	49

ตาราง 15 (ต่อ)

โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละ ผลิตภัณฑ์ (%)
 13c	ของแข็งสีม่วง เข็ม	95-96	52
 14a	ของแข็งสีแดง อิฐ	218 (decompose)	53
 14b	ของแข็งสีแดง ส้ม	214-215	30

5.2.1 วิเคราะห์สูตรโครงสร้างอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 11



ข้อมูล ¹H NMR spectra (300 MHz) ในตัวทำละลาย DMSO-d₆ พบว่าอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 11 แสดงสัญญาณโปรตอนตำแหน่งที่ 5 และ 8 ที่ช่วง δ 8.00-8.02 ppm มีลักษณะเป็น doublet โปรตอนตำแหน่งที่ 6 และ 7 ที่ช่วง δ 7.78-7.86 ppm มีลักษณะเป็น doublet of triplet โปรตอนของหมู่ amine (NH) ที่ช่วง δ 9.20-9.53

ppm มีลักษณะเป็น singlet ในส่วนของอะโรมาติกโปรตอน ตำแหน่งที่ 2' 3' 5' และ 6' ที่ช่วง δ 6.88-7.89 ppm มีลักษณะเป็น doublet ส่วนอนุพันธ์ 11a แสดงสัญญาณโปรตอนตำแหน่งที่ 2' 4' และ 6' ที่ช่วง δ 7.10-7.13 ppm มีลักษณะเป็น multiplet ตำแหน่งที่ 3' และ 5' ที่ δ 7.30 ppm มีลักษณะเป็น triplet ($J = 7.8$ Hz) อนุพันธ์ 11d แสดงสัญญาณโปรตอนตำแหน่งที่ 2' 3' 5' และ 6' ที่ช่วง δ 7.11-7.19 ppm มีลักษณะเป็น multiplet ในส่วนของหมู่แทนที่ (R) อนุพันธ์ 11b แสดงสัญญาณโปรตอนของหมู่ methyl (CH_3) ที่ δ 2.27 ppm มีลักษณะเป็น singlet อนุพันธ์ 11c แสดงสัญญาณโปรตอนของหมู่ methoxy (OCH_3) ที่ δ 3.74 ppm มีลักษณะเป็น singlet และอนุพันธ์ 11f แสดงสัญญาณโปรตอนของหมู่ acetyl (COCH_3) ที่ δ เท่ากับ 2.53 ppm มีลักษณะเป็น singlet (ตาราง 16)

ข้อมูล ^{13}C NMR spectra (75 MHz) ในตัวทำละลาย DMSO- d_6 พบว่าอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 11 แสดงสัญญาณคาร์บอนของวงอะโรมาติกที่ช่วง δ 88.7-159.7 ppm สัญญาณคาร์บอนของหมู่ carbonyl ($\text{C}=\text{O}$) ตำแหน่งที่ 1 และ 4 ที่ช่วง δ 176.3-180.6 ppm อนุพันธ์ 11b แสดงสัญญาณคาร์บอนของหมู่ methyl (CH_3) ที่ δ 21.0 ppm อนุพันธ์ 11c แสดงสัญญาณคาร์บอนของหมู่ methoxy (OCH_3) ที่ δ 55.7 ppm อนุพันธ์ 11d ซึ่งมีหมู่แทนที่ ($\text{R} = \text{F}$) แสดงสัญญาณคาร์บอนตำแหน่งที่ 1' ที่ δ 135.7 ppm (d, $^4J_{\text{CF}} = 3$ Hz) ตำแหน่งที่ 2' และ 6' ที่ δ 126.6 ppm (d, $^3J_{\text{CF}} = 8$ Hz) ตำแหน่งที่ 3' และ 5' ที่ δ 115.1 ppm (d, $^2J_{\text{CF}} = 23$ Hz) ตำแหน่งที่ 4' ที่ δ 159.7 ppm (d, $^1J_{\text{CF}} = 249$ Hz) และอนุพันธ์ 11f แสดงสัญญาณคาร์บอนของหมู่ acetyl (COCH_3) ที่ δ 26.9 และ 197.1 ppm (ตาราง 17)

ตาราง 16 ^1H NMR ของอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 11 บันทึกใน DMSO- d_6

ตำแหน่ง	δ (ppm) (mult., J (Hz), no of ^1H)		
	11a	11b	11c
Ar-NH	9.28 (s, 1H)	9.22 (s, 1H)	9.19 (s, 1H)
5, 8	8.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H)	8.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H)	8.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H)
6, 7	7.79 (dt, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 1H)	7.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)	7.78 (dt, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H)
	7.86 (dt, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H)	7.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)	7.85 (dt, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H)
2', 3', 4', 5', 6'	7.10-7.14 (m, 3H)	7.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H)	6.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H)
	7.30 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H)	7.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H)	7.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H)
CH_3	-	2.27 (s, 3H)	-
OCH_3	-	-	3.74 (s, 3H)
COCH_3	-	-	-

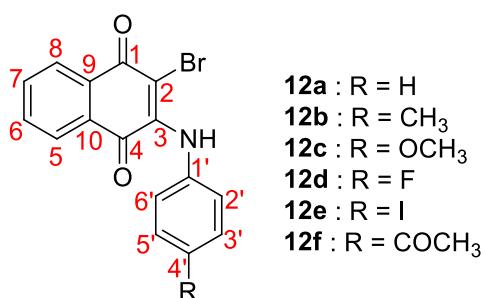
ตาราง 16 (ต่อ)

ตำแหน่ง	δ (ppm) (mult., J (Hz), no of ^1H)		
	11d	11e	11f
Ar-NH	9.28 (s, 1H)	9.32 (s, 1H)	9.53 (s, 1H)
5, 8	8.02 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H)	8.02 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 2H, ArH)	8.04 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H)
6, 7		7.80 (dt, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H)	
	7.79 (dt, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H)		7.82 (dt, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H)
	7.86 (dt, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H)	7.86 (dt, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H)	7.85-7.89 (m, 1H)
2', 3', 4', 5', 6'	7.11-7.19 (m, 4H)	6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)	7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)
		7.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)	7.85-7.89 (m, 2H)
CH ₃	-	-	-
OCH ₃	-	-	-
COCH ₃	-	-	2.53 (s, 3H)

ตาราง 17 ^{13}C NMR ของอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 11 บันทึกใน DMSO-d_6

ตำแหน่ง	δ (ppm) (mult., $J(\text{Hz})$)					
	11a	11b	11c	11d	11e	11f
Ar-C	114.8	113.8	112.7	114.23	88.7	119.1
	124.4	124.6	113.7	115.1 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23 \text{ Hz}$)	115.9	122.3
	124.9	126.5	126.5	126.5	126.2	126.7
	126.6	127.0	126.9	126.6 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8 \text{ Hz}$)	126.6	127.1
	126.9	128.9	130.6	127.0	127.0	128.9
	128.4	130.6	132.1	130.7	130.8	130.9
	130.7	132.5	132.5	132.4	132.4	132.2
	132.4	133.6	133.5	133.6	133.8	132.3
	133.7	134.3	135.3	135.3	135.2	133.9
	135.3	135.3	143.9	135.7 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3 \text{ Hz}$)	137.0	135.2
	139.3	136.6	157.2	143.8	130.4	143.1
	143.6	143.7		159.7 (d, $^1J_{\text{CF}} = 242 \text{ Hz}$)	143.4	144.2
1, 4	177.2	177.1	176.9	177.1	177.2	177.5
(C=O)	180.6	180.6	180.6	180.5	180.5	180.4
CH_3	-	21.0	-	-	-	-
OCH_3	-	-	55.7	-	-	-
COCH_3	-	-	-	-	-	26.9
						197.1

5.2.2 วิเคราะห์สูตรโครงสร้างอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 12



ข้อมูล ^1H NMR spectra (300 MHz) ในตัวทำละลาย DMSO- d_6 พบว่าอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone **12** แสดงสัญญาณโปรตอนตำแหน่งที่ 5 และ 8 ที่ช่วง δ 8.01-8.03 ppm มีลักษณะเป็น doublet of doublet โปรตอนตำแหน่งที่ 6 และ 7 ที่ช่วง δ 7.78-7.85 ppm มีลักษณะเป็น doublet of triplet โปรตอนของหมู่ amine (NH) ที่ช่วง δ 9.20-9.48 ppm มีลักษณะเป็น singlet ในส่วนของอะโรมาติกโปรตอนตำแหน่งที่ 2' 3' 5' และ 6' ที่ช่วง δ 6.88-7.90 ppm มีลักษณะเป็น doublet ส่วนอนุพันธ์ **12a** แสดงสัญญาณโปรตอนตำแหน่งที่ 2' 4' และ 6' ที่ช่วง δ 7.10-7.14 ppm มีลักษณะเป็น multiplet ตำแหน่งที่ 3' และ 5' ที่ δ 7.30 ppm มีลักษณะเป็น triplet ($J = 7.6$ Hz) อนุพันธ์ **12d** แสดงสัญญาณโปรตอนตำแหน่งที่ 2' 3' 5' และ 6' ที่ช่วง δ 7.10-7.17 ppm มีลักษณะเป็น multiplet ในส่วนของหมู่แทนที่ (R) อนุพันธ์ **12b** แสดงสัญญาณโปรตอนของหมู่ methyl (CH_3) ที่ δ 2.28 ppm มีลักษณะเป็น singlet อนุพันธ์ **12c** แสดงสัญญาณโปรตอนของหมู่ methoxy (OCH_3) ที่ δ 3.74 ppm มีลักษณะเป็น singlet และอนุพันธ์ **12f** แสดงสัญญาณโปรตอนของหมู่ acetyl (COCH_3) ที่ δ เท่ากับ 2.53 ppm มีลักษณะเป็น singlet (ตาราง 18)

ข้อมูล ^{13}C NMR spectra (75 MHz) ในตัวทำละลาย DMSO- d_6 พบว่าอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone **12** แสดงสัญญาณคาร์บอนของวงอะโรมาติกที่ช่วง δ 88.8-159.3 ppm สัญญาณคาร์บอนของหมู่ carbonyl ($\text{C}=\text{O}$) ตำแหน่งที่ 1 และ 4 ที่ช่วง δ 176.8-180.2 ppm อนุพันธ์ **12b** แสดงสัญญาณคาร์บอนของหมู่ methyl (CH_3) ที่ δ 21.0 ppm อนุพันธ์ **12c** แสดงสัญญาณคาร์บอนของหมู่ methoxy (OCH_3) ที่ δ 55.7 ppm อนุพันธ์ **12d** ซึ่งมีหมู่แทนที่ ($\text{R} = \text{F}$) แสดงสัญญาณคาร์บอนตำแหน่งที่ 1' ที่ δ 135.3 ppm (d, $^4J_{\text{CF}} = 3$ Hz) ตำแหน่งที่ 2' และ 6' ที่ δ 126.5 ppm (d, $^3J_{\text{CF}} = 8$ Hz) ตำแหน่งที่ 3' และ 5' ที่ δ 114.7 ppm (d, $^2J_{\text{CF}} = 23$ Hz) ตำแหน่งที่ 4' ที่ δ 159.3 ppm (d, $^1J_{\text{CF}} = 249$ Hz) และอนุพันธ์ **12f** แสดงสัญญาณคาร์บอนของหมู่ acetyl (COCH_3) ที่ δ 26.9 และ 197.1 ppm (ตาราง 19)

ตาราง 18 ^1H NMR ของอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 12 บันทึกใน DMSO-d_6

ตำแหน่ง	δ (ppm) (mult., J (Hz), no of ^1H)		
	12a	12b	12c
Ar-NH	9.26 (s, 1H)	9.22 (s, 1H)	9.20 (s, 1H)
5, 8	8.03 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 2H)	8.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H)	8.01 (dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 2H)
6, 7	7.79 (dt, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H)	7.75 (dt, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H)	7.78 (dt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H)
	7.85 (dt, $J = 7.3, 1.4$ Hz, 1H)	7.85 (dt, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H)	7.84 (dt, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H)
2', 3', 4', 5', 6'	7.10-7.14 (m, 3H)	7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H)	6.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H)
	7.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H)	7.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H)	7.09 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H)
CH_3	-	2.28 (s, 3H)	-
OCH_3	-	-	3.74 (s, 3H)
COCH_3	-	-	-

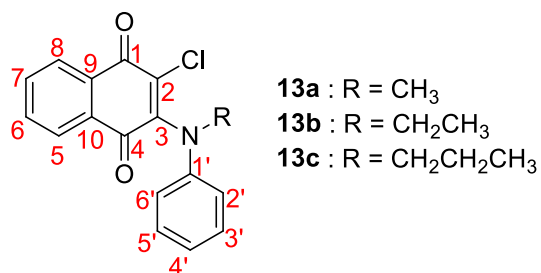
ตาราง 18 (ต่อ)

ตำแหน่ง	δ (ppm) (mult., J (Hz), no of ^1H)		
	12d	12e	12f
Ar-NH	9.27 (s, 1H)	9.28 (s, 1H)	9.48 (s, 1H)
5, 8	8.02 (dd, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 2H)	8.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H)	8.02-8.06 (m, 2H)
6, 7	7.79 (dt, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H) 7.85 (dt, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H)	7.80 (dt, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H) 7.85 (dt, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H)	7.82-7.90 (m, 2H)
2', 3', 4', 5', 6'	7.10-7.17 (m, 4H)	6.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H) 7.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)	7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H) 7.82-7.90 (m, 2H)
CH ₃	-	-	-
OCH ₃	-	-	-
COCH ₃	-	-	2.53 (s, 3H)

ตาราง 19 ^{13}C NMR ของอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 12 บันทึกใน DMSO-d_6

ตำแหน่ง	δ (ppm) (mult., $J(\text{Hz})$)					
	12a	12b	12c	12d	12e	12f
Ar-C	108.1	106.9	105.6	106.8	88.8	113.3
	124.7	124.9	113.8	114.7 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23 \text{ Hz}$)	109.5	122.5
	125.0	126.8	126.8	126.5 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8 \text{ Hz}$)	126.5	126.9
	126.8	127.1	127.0	126.6	126.9	127.1
	127.1	129.0	130.6	130.2	127.1	128.9
	128.5	130.6	132.1	131.7	130.7	130.9
	130.7	132.2	132.4	133.2	132.1	132.0
	132.2	133.6	133.4	134.8	133.8	132.2
	133.7	134.4	135.3	135.3 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3 \text{ Hz}$)	135.2	133.9
	135.2	135.3	146.3	145.9	137.1	135.1
	139.3	136.6	157.2	159.3 (d, $^1J_{\text{CF}} = 242 \text{ Hz}$)	139.4	144.3
	146.2	146.2			145.9	145.8
1, 4	177.2	177.1	176.9	176.8	177.4	177.6
(C=O)	180.2	180.2	180.2	179.7	180.1	180.0
CH_3	-	21.0	-	-	-	-
OCH_3	-	-	55.7	-	-	-
COCH_3	-	-	-	-	-	26.9
						197.1

5.2.3 วิเคราะห์สูตรโครงสร้างอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 13



ข้อมูล ^1H NMR spectra (300 MHz) ในตัวทำละลาย DMSO- d_6 พบว่าอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone **13** แสดงสัญญาณโปรตอนตำแหน่งที่ 5 และ 8 ที่ช่วง δ 7.96-8.10 ppm มีลักษณะเป็น multiplet โปรตอนตำแหน่งที่ 6 และ 7 ที่ช่วง δ 7.84-7.88 ppm มีลักษณะเป็น multiplet ในส่วนของอะโรมาติกโปรตอนตำแหน่งที่ 2' และ 6' ที่ช่วง δ 6.93-6.95 ppm มีลักษณะเป็น doublet ตำแหน่งที่ 3' และ 5' ที่ช่วง δ 7.20-7.23 ppm มีลักษณะเป็น triplet ตำแหน่งที่ 4' ที่ช่วง δ 6.86-6.89 ppm มีลักษณะเป็น triplet ในส่วนของหมู่แทนที่ (R) อนุพันธ์ **13a** แสดงสัญญาณโปรตอนของหมู่ methyl (CH_3) ที่ δ 3.32 ppm มีลักษณะเป็น singlet อนุพันธ์ **13b** แสดงสัญญาณโปรตอนของหมู่ ethyl (CH_2CH_3) ที่ δ (ppm) 1.22 (t, $J = 7.0$ Hz) และ 3.83 (q, $J = 7.0$ Hz) อนุพันธ์ **13c** แสดงสัญญาณโปรตอนของหมู่ propyl ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ที่ δ (ppm) 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz) 1.67 (sext, $J = 7.6$ Hz) และ 3.71 (t, $J = 7.8$ Hz) (ตาราง 20)

ข้อมูล ^{13}C NMR spectra (75 MHz) ในตัวทำละลาย DMSO- d_6 พบว่าอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone **13** แสดงสัญญาณคาร์บอนของวงอะโรมาติกที่ช่วง δ 117.8-148.4 ppm สัญญาณคาร์บอนของหมู่ carbonyl ($\text{C}=\text{O}$) ตำแหน่งที่ 1 และ 4 ที่ช่วง δ 178.3-181.2 ppm อนุพันธ์ **13a** แสดงสัญญาณคาร์บอนของหมู่ methyl (CH_3) ที่ δ 39.7 (ซ้อนทับกับ DMSO- d_6) อนุพันธ์ **13b** แสดงสัญญาณคาร์บอนของหมู่ ethyl (CH_2CH_3) ที่ δ 13.8 และ 45.9 ppm และอนุพันธ์ **13c** แสดงสัญญาณคาร์บอนของหมู่ propyl ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ที่ δ 11.5 21.8 และ 53.1 ppm (ตาราง 21)

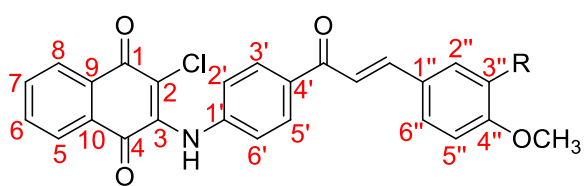
ตาราง 20 ^1H NMR ของอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone **13** บันทึกใน DMSO-d_6

ตำแหน่ง	δ (ppm) (mult., J (Hz), no of ^1H)		
	13a	13b	13c
5, 8	7.85-8.10 (m, 2H)	7.96-7.99 (m, 1H) 8.04-8.07 (m, 1H)	7.96-7.99 (m, 1H) 8.05-8.08 (m, 1H)
6, 7	7.85-8.10 (m, 2H)	7.84-7.87 (m, 2H)	7.85-7.88 (m, 2H)
	6.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H)	6.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H)	6.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H)
2', 3', 4', 5', 6'	6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H) 7.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H)	6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H) 7.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H)	6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H) 7.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H)
CH_3	3.32 (s, 3H)	-	-
CH_2CH_3	-	1.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) 3.83 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H)	-
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-	-	0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) 1.67 (sext, $J = 7.6$ Hz, 2H) 3.71 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H)

ตาราง 21 ^{13}C NMR ของอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone **13** บันทึกใน DMSO-d_6

ตำแหน่ง	δ (ppm)		
	13a	13b	13c
Ar-C	117.1	118.2	117.8
	120.9	121.2	121.0
	126.8	126.6	126.8
	127.2	127.2	127.3
	129.3	129.5	129.5
	131.9	131.9	131.9
	132.0	132.0	132.0
	134.6	134.6	134.6
	134.7	134.7	134.8
	136.2	136.1	136.7
1, 4 (C=O)	146.7	145.6	146.5
	148.7	148.4	148.2
	178.4	178.3	178.3
	180.8	181.2	181.2
CH_3	39.7	-	-
CH_2CH_3	-	13.8	-
	-	45.9	-
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-	-	11.5
	-	-	21.8
			53.1

5.2.4 วิเคราะห์สูตรโครงสร้างอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone **14**



14a : R = OH

14b : R = OCH_3

ข้อมูล ^1H NMR spectra (300 MHz) ในตัวทำละลาย DMSO- d_6 พบว่าอนุพันธ์ 14a แสดงสัญญาณโปรตอนตำแหน่งที่ 5 และ 8 ที่ช่วง δ 8.04-8.09 ppm มีลักษณะเป็น multiplet โปรตอนตำแหน่งที่ 6 และ 7 ที่ช่วง δ 7.83-7.88 ppm มีลักษณะเป็น triplet ($J = 7.6$ Hz) โปรตอนของหมู่ amine (NH) ที่ δ 9.56 ppm มีลักษณะเป็น singlet โปรตอนของหมู่ alkene (CH=CH) ที่ช่วง δ 7.59-7.72 ppm มีลักษณะเป็น doublet ($J = 15.3$ Hz) ในส่วนของอะโรมาติกโปรตอนตำแหน่งที่ 2' 3' 5' และ 6' แสดงที่ δ 7.21 และ 8.04-8.09 ppm มีลักษณะเป็น doublet ($J = 8.6$ Hz) และ multiplet ตามลำดับ ตำแหน่งที่ 2" ที่ δ 7.31 ppm มีลักษณะเป็น singlet ตำแหน่งที่ 5" และ 6" ที่ช่วง δ 6.99-7.29 ppm มีลักษณะเป็น doublet ($J = 8.6$ Hz) สัญญาณโปรตอนของหมู่ methoxy (OCH_3) และ hydroxyl (OH) ที่ δ 3.83 และ 9.12 ppm ตามลำดับ มีลักษณะเป็น singlet อนุพันธ์ 14b แสดงสัญญาณโปรตอนตำแหน่งที่ 5 และ 8 ที่ δ 8.05 ppm มีลักษณะเป็น doublet ($J = 7.3$ Hz) โปรตอนตำแหน่งที่ 6 และ 7 ที่ช่วง δ 7.81-7.90 ppm มีลักษณะเป็น multiplet โปรตอนของหมู่ amine (NH) ที่ δ 9.58 ppm มีลักษณะเป็น singlet โปรตอนของหมู่ alkene (CH=CH) ที่ δ 7.68 และ 7.81-7.90 ppm มีลักษณะเป็น doublet ($J = 15.4$ Hz) และ multiplet ตามลำดับ ในส่วนของอะโรมาติกโปรตอนตำแหน่งที่ 2' 3' 5' และ 6' แสดงที่ δ 7.21 และ 8.12 ppm มีลักษณะเป็น doublet ($J = 8.6$ Hz) ตำแหน่งที่ 2" ที่ช่วง δ 7.53 ppm มีลักษณะเป็น singlet ตำแหน่งที่ 5" และ 6" ที่ช่วง δ 7.01-7.38 ppm มีลักษณะเป็น doublet ($J = 8.3$ Hz) สัญญาณโปรตอนของหมู่ methoxy (OCH_3) ที่ δ 3.81 และ 3.85 ppm มีลักษณะเป็น singlet (ตาราง 22)

ข้อมูล ^{13}C NMR spectra (75 MHz) ในตัวทำละลาย DMSO- d_6 พบว่าอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 14 แสดงสัญญาณคาร์บอนของวงอะโรมาติกที่ช่วง δ 119.1-151.7 ppm สัญญาณคาร์บอนของหมู่ carbonyl (C=O) ตำแหน่งที่ 1 และ 4 ที่ช่วง δ 177.5-180.4 ppm สัญญาณคาร์บอนของหมู่ carbonyl (C=O) ในส่วน chalcone ที่ δ 187.9 ppm สัญญาณคาร์บอนของหมู่ alkene (C=C) ที่ช่วง δ 111.3-115.4 ppm อนุพันธ์ 14a แสดงสัญญาณคาร์บอนของหมู่ methoxy (OCH_3) ที่ δ 56.2 ppm และ อนุพันธ์ 14b แสดงสัญญาณคาร์บอนของหมู่ methoxy (OCH_3) ที่ δ 56.1 และ 56.3 ppm (ตาราง 23)

ตาราง 22 ^1H NMR ของอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone **14** บันทึกใน DMSO-d_6

ตำแหน่ง	δ (ppm) (mult., J (Hz), no of ^1H)	
	14a	14b
Ar-NH	9.56 (s, 1H)	9.58 (s, 1H)
5, 8	8.04-8.09 (m, 2H)	8.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H)
6, 7	7.83 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H)	7.81-7.90 (m, 2H)
	7.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H)	
2', 3', 5', 6'	7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)	7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)
	8.04-8.09 (m, 2H)	8.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)
2"	7.31 (s, 1H)	7.53 (s, 1H)
5", 6"	6.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)	7.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)
	7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)	7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)
CH=CH	7.59 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H)	7.68 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H)
	7.72 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H)	7.81-7.90 (m, 1H)
OCH_3	3.83 (s, 3H)	3.81 (s, 3H)
		3.85 (s, 3H)
OH	9.15 (s, 1H)	-

ตาราง 23 ^{13}C NMR ของอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone **14** บันทึกใน DMSO-d_6

ตำแหน่ง	δ (ppm)	
	14a	14b
Ar-C	119.1	119.1
	119.9	120.1
	122.4	122.5
	122.6	124.3
	126.7	126.7
	127.1	127.1
	128.3	128.1
	129.2	129.2
	130.9	131.0
	132.3	132.3
	133.1	133.1
	133.9	133.9
	135.2	135.2
	143.1	143.1
	144.1	144.1
(C=C)	144.3	144.3
	147.2	149.5
(C=O)	150.7	151.7
	112.5	111.3
naphthoquinone	115.4	112.1
	177.5	177.5
chalcone	180.4	180.4
	(C=O)	
OCH_3	187.9	187.9
	56.2	56.1
		56.3

5.3 การทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของอนุพันธ์ sulfonamide 10

ผลการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสของอนุพันธ์ 10 ทั้ง 9 ชนิด โดยมี letrozole ($IC_{50} = 1.9 \text{ nM}$) เป็นตัวอ้างอิง พบว่าอนุพันธ์ทุกชนิดที่ทดสอบแสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสด้วยค่า IC_{50} ในช่วง $0.05\text{-}11.6 \text{ }\mu\text{M}$ (ตาราง 11)

จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส พบว่าอนุพันธ์ 10a ที่มีหมู่ methyl เป็นหมู่แทนที่ ($R = \text{CH}_3$) แสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสเท่ากับ $0.13 \text{ }\mu\text{M}$ แต่เมื่อเปลี่ยนหมู่แทนที่จากหมู่ methyl เป็นอนุพันธ์ 10b ($R = \text{OCH}_3$, $IC_{50} = 11.6 \text{ }\mu\text{M}$) อนุพันธ์ 10c ($R = \text{F}$, $IC_{50} = 2.19 \text{ }\mu\text{M}$) และอนุพันธ์ 10i ($R = \text{CF}_3$, $IC_{50} = 0.43 \text{ }\mu\text{M}$) พบว่าอนุพันธ์ดังกล่าวแสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสลดลงเมื่อเทียบกับอนุพันธ์ 10a และเมื่อเปลี่ยนหมู่แทนที่เป็นกลุ่ม hydrophobic halogen ได้แก่อนุพันธ์ 10d ($R = \text{Cl}$, $IC_{50} = 0.05 \text{ }\mu\text{M}$) และอนุพันธ์ 10e ($R = \text{Br}$, $IC_{50} = 0.06 \text{ }\mu\text{M}$) พบว่าฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสเพิ่มขึ้นอย่างมาก นอกจากนี้พบว่าอนุพันธ์ 10f ที่มีหมู่ cyano เป็นหมู่แทนที่ ($R = \text{CN}$) แสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสเท่ากับ $0.16 \text{ }\mu\text{M}$ ซึ่งใกล้เคียงกับสาร 10a และเมื่อเปลี่ยนหมู่แทนที่เป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอนที่มีขั้วเพิ่มขึ้นได้แก่ อนุพันธ์ 10g ($R = \text{COCH}_3$, $IC_{50} = 0.28 \text{ }\mu\text{M}$) และอนุพันธ์ 10h ($R = \text{NO}_2$, $IC_{50} = 0.37 \text{ }\mu\text{M}$) พบว่าแสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสลดลง จากผลการทดลองสามารถสรุปได้ว่าผลทาง electronic effect เป็นปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสของอนุพันธ์ 10 ซึ่งสามารถเรียงลำดับผลของหมู่แทนที่ต่อประสิทธิภาพการยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสได้ดังนี้ $\text{Cl} \sim \text{Br} > \text{CH}_3 > \text{CN} > \text{COCH}_3 > \text{NO}_2 > \text{CF}_3 > \text{F} > \text{OCH}_3$

ข้อเสนอแนะ

1. ควรสังเคราะห์อนุพันธ์ sulfonamide 10 แบบที่โมเลกุลไม่สมมาตร และทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส
2. ควรทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสอนุพันธ์ amino-1,4-naphthoquinone 11-14
3. ควรศึกษาโดยใช้วิธีทางเคมีคอมพิวเตอร์ได้แก่ โมเลกุลด็อกกิ้ง (molecular docking) และความสัมพันธ์ระหว่างคุณสมบัติโครงสร้างและการออกฤทธิ์ทางชีวภาพ (quantitative structure–activity relationship, QSAR) เพิ่มเติม เพื่อใช้ในการออกแบบโมเลกุลให้มีความจำเพาะต่อเอนไซม์อะโรมาเทสมากยิ่งขึ้น



บรรณานุกรม

1. McNulty J, Nair JJ, Vurgun N, DiFrancesco BR, Brown CE, Tsoi B, et al. Discovery of a novel class of aldol-derived 1,2,3-triazoles: Potent and selective inhibitors of human cytochrome P450 19A1 (aromatase). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2012;22:718-22.
2. Yadav MR, Barmade MA, Tamboli RS, Murumkar PR. Developing steroidal aromatase inhibitors-an effective armament to win the battle against breast cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;105:1-38.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries 2018 [Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/worldwide-cancer-data>].
4. Imsamran W, Pattatang A, Supattagorn P, Chiawiriyabunya I, Namthaisong K, Wongsena M, et al. Cancer in Thailand 2013-2015. Unpublished ed. Bangkok 2018.
5. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global Patterns of Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2010;19:1893-907.
6. Song Z, Liu Y, Dai Z, Liu W, Zhao K, Zhang T, et al. Synthesis and aromatase inhibitory evaluation of 4-*N*-nitrophenyl substituted amino-4*H*-1,2,4-triazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2016;24:4723-30.
7. Buzdar A, Howell A. Advances in Aromatase Inhibition: Clinical Efficacy and Tolerability in the Treatment of Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2001;7:2620-35.
8. Institute NC. Hormone therapy 2019 [Available from: <https://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-treatment-pdq>].
9. Ghosh D, Lo J, Egbuta C. Recent Progress in the Discovery of Next Generation Inhibitors of Aromatase from the Structure-Function Perspective. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2016;59:5131-48.

10. Matteo DM, Ammazalorso A, Andreoli F, Caffa I, De Filippis B, Fantacuzzi M, et al. Synthesis and biological characterization of 3-(imidazol-1-ylmethyl)piperidine sulfonamides as aromatase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2016;26:3192-4.
11. Durgun M, Turkmen H, Zengin G, Zengin H, Koyunsever M, Koyuncu I. Synthesis, characterization, in vitro cytotoxicity and antimicrobial investigation and evaluation of physicochemical properties of novel 4-(2-methylacetamide) benzenesulfonamide derivatives. *Bioorganic Chemistry*. 2017;70:163-72.
12. Boechat N, Pinheiro LCS, Santos-Filho OA, Silva IC. Design and Synthesis of New *N*-(5-Trifluoromethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl Benzenesulfonamides as Possible Antimalarial Prototypes. *Molecules*. 2011;16:8083-97.
13. Ali A, Reddy GSKK, Cao H, Anjum SG, Nalam MNL, Schiffer CA, et al. Discovery of HIV-1 Protease Inhibitors with Picomolar Affinities Incorporating *N*-Aryl-oxazolidinone-5-carboxamides as Novel P2 Ligands. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2006;49:7342-56.
14. Zhao C, Rakesh KP, Ravidar L, Fang WY, Qin HL. Pharmaceutical and medicinal significance of sulfur (S(VI))-Containing motifs for drug discovery: A critical review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;162:679-734.
15. Caporuscio F, Rastelli G, Imbriano C, Rio AD. Structure-based design of potent aromatase inhibitors by high-throughput docking. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2011;54:4006-17.
16. Pingaew R, Prachayasittikul V, Mandi P, Nantasenamat C, Prachayasittikul S, Ruchirawat S, et al. Synthesis and molecular docking of 1,2,3-triazole-based sulfonamides as aromatase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015;23:3472-80.
17. Ghorab MM, Alsaied MS, Al-Ansary GH, Abdel-Latif GA, Abou El Ella DA. Analogue based drug design, synthesis, molecular docking and anticancer evaluation of novel chromene sulfonamide hybrids as aromatase inhibitors and apoptosis enhancers. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016;124:946-58.

18. Ghorab MM, Alsaid MS, Samir N, Abdel-Latif GA, Soliman AM, Ragab FA, et al. Aromatase inhibitors and apoptotic inducers: Design, synthesis, anticancer activity and molecular modeling studies of novel phenothiazine derivatives carrying sulfonamide moiety as hybrid molecules. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;134:304-15.
19. Pingaew R, Mandi P, Prachayasittikul V, Prachayasittikul S, Ruchirawat S, Prachayasittikul V. Synthesis, molecular docking, and QSAR study of sulfonamide-based indoles as aromatase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;143:1604-15.
20. Janeczko M, Demchuk OM, Strzelecka D, Kubinski K, Maslyk M. New family of antimicrobial agents derived from 1,4-naphthoquinone. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016;124:1019-25.
21. Prachayasittikul V, Pingaew R, Worachartcheewan A, Nantasenamat C, Prachayasittikul S, Ruchirawat S, et al. Synthesis, anticancer activity and QSAR study of 1,4-naphthoquinone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;84:247-63.
22. Rezende LCDd, Fumagalli F, Bortolin MS, Oliveira MGD, Paula MHD, Andrade-Neto VFd, et al. In vivo antimalarial activity of novel 2-hydroxy-3-anilino-1,4-naphthoquinones obtained by epoxide ring-opening reaction. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2013;23:4583-6.
23. Tandon VK, Maurya HK. 'On water': unprecedented nucleophilic substitution and addition reactions with 1,4-quinones in aqueous suspension. *Tetrahedron Letters*. 2009;50:5896-902.
24. Widhalm JR, Rhodes D. Biosynthesis and molecular actions of specialized 1,4-naphthoquinone natural products produced by horticultural plants. *Horticulture Research*. 2016;3:16046.
25. McClendon AK, Osheroff N. DNA topoisomerase II, genotoxicity, and cancer. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2007;623:83-97.

26. Xu K, Xiao Z, Tang YB, Huang L, Chen C-H, Ohkoshi E, et al. Design and synthesis of naphthoquinone derivatives as antiproliferative agents and 20S proteasome inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2012;22:2772-4.
27. Prati F, Bergamini C, Molina MT, Falchi F, Cavalli A, Kaiser M, et al. 2-Phenoxy-1,4-naphthoquinones: From a Multitarget Antitrypanosomal to a Potential Antitumor Profile. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;58:6422-34.
28. Lazo JS, Nemoto K, Pestell KE, Cooley K, Southwick EC, Mitchell DA, et al. Identification of a Potent and Selective Pharmacophore for Cdc25 Dual Specificity Phosphatase Inhibitors. *Molecular Pharmacology*. 2002;61:720-8.
29. Miyata Y. Hsp90 Inhibitor Geldanamycin and Its Derivatives as Novel Cancer Chemotherapeutic Agents. *Current Pharmaceutical Design*. 2005;11:1131-8.
30. Prachayasittikul V, Pingaew R, Worachartcheewan A, Sitthimonchai S, Nantasenamat C, Prachayasittikul S, et al. Aromatase inhibitory activity of 1,4-naphthoquinone derivatives and QSAR study. *EXCLI Journal*. 2017;16:714-26.
31. Pingaew R, Prachayasittikul V, Anuwongcharoen N, Prachayasittikul S, Ruchirawat S, Prachayasittikul V. Synthesis and molecular docking of *N,N'*-disubstituted thiourea derivatives as novel aromatase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*. 2018;79:171-8.
32. Boer TJD, Backer HJ. *p*-Tolylsulfonylmethylnitrosamide. *Organic Syntheses*. 1954;34:96-101.
33. Saha T, Hossain MS, Saha D, Lahiri M, Talukdar P. Chloride-Mediated Apoptosis-Inducing Activity of *Bis*(sulfonamide) Anionophores. *Journal of the American Chemical Society*. 2016;138:7558-67.
34. Mutahir S, Jonczyk J, Bajda M, Khan IU, Khan MA, Ullah N, et al. Novel biphenyl *bis*-sulfonamides as acetyl and butyrylcholinesterase inhibitors: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies. *Bioorganic Chemistry*. 2016;64:13-20.
35. Vita DD, Angeli A, Pandolfi F, Martina Bortolami RC, Santo RD, Suffredini E, et al. Inhibition of the alpha-carbonic anhydrase from *Vibrio cholerae* with amides and

- sulfonamides incorporating imidazole moieties. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2017;32:798-804.
36. Pagliero RJ, Mercado R, McCracken V, Mazzierib MR, Nieto MJ. Rapid and Facile Synthesis of *N*-Benzenesulfonyl Derivatives of Heterocycles and their Antimicrobial Properties. *Letters in Drug Design & Discovery*. 2011;8:778-91.
37. Parai MK, Panda G, Srivastava K, Puri SK. Design, synthesis and antimalarial activity of benzene and isoquinoline sulfonamide derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2008;18:776-81.
38. Pingaew R, Prachayasittikul S, Ruchirawat S, Prachayasittikul V. Synthesis and cytotoxicity of novel *N*-sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline thiosemicarbazone derivatives. *Medicinal Chemistry Research*. 2012;22:267-77.
39. Venkateswarlu V, Pathania AS, Aravinda Kumar KA, Mahajan P, Nargotra A, Vishwakarma RA, et al. 4-(*N*-Phenyl-*N'*-substituted benzenesulfonyl)-6-(4-hydroxyphenyl)quinolines as inhibitors of mammalian target of rapamycin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015;23:4237-47.
40. Su B, Diaz-Cruz ES, Landini S, Brueggemeier RW. Novel Sulfonanilide Analogues Suppress Aromatase Expression and Activity in Breast Cancer Cells Independent of COX-2 Inhibition. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2006;49:1413-9.
41. Sieveking I, Thomas P, Estevez JC, Quinones N, Cuellar MA, Villena J, et al. 2-Phenylaminonaphthoquinones and related compounds: synthesis, trypanocidal and cytotoxic activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2014;22:4609-20.
42. Benites J, Valderrama JA, Bettega K, Pedrosa RC, Calderon PB, Verrax J. Biological evaluation of donor-acceptor aminonaphthoquinones as antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010;45:6052-7.
43. Bhasin D, Chettiar SN, Etter JP, Mok M, Li P-K. Anticancer activity and SAR studies of substituted 1,4-naphthoquinones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2013;21:4662-9.
44. Bala BD, Muthusaravanan S, Peruma S. An expedient synthesis of 1,2-dihydrobenzo[*g*]quinoline-5,10-diones via copper(II) triflate-catalyzed

- intramolecular cyclization of *N*-propargylaminonaphthoquinones. *Tetrahedron Letters*. 2013;54:3735-9.
45. Bala BD, Muthusaravanan S, Choon TS, Ali MA, Perumal S. Sequential synthesis of amino-1,4-naphthoquinone-appended triazoles and triazole-chromene hybrids and their antimycobacterial evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;85:737-46.
46. Karkola S, Höltje H-D, Wähälä K. A three-dimensional model of CYP19 aromatase for structure-based drug design. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. 2007;105:63-70.
47. Ghosh D, Griswold J, Erman M, Pangborn W. Structural basis for androgen specificity and oestrogen synthesis in human aromatase. *Nature*. 2009;457:219-23.
48. Varela CL, Silva ETd, Amaral C, Correia-da-Silva G, Baptista T, Alcaro S, et al. New Structure-Activity Relationships of A- and D-Ring Modified Steroidal Aromatase Inhibitors: Design, Synthesis, and Biochemical Evaluation. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2012;55:3992-4002.
49. Varela CL, Amaral C, Correia-da-Silva G, Carvalho RA, Teixeira NA, Costa SC, et al. Design, synthesis and biochemical studies of new 7 α -allylandrostanes as aromatase inhibitors. *Steroids*. 2013;78:662-9.
50. Bansal R, Guleria S, Thota S, Bodhankar SL, Patwardhan MR, Zimmer C, et al. Design, synthesis and evaluation of novel 16-imidazolyl substituted steroidal derivatives possessing potent diversified pharmacological properties. *Steroids*. 2012;77:621-9.
51. Yadav MR, Sabale PM, Giridhar R, Zimmer C, Haupenthal J, Hartmann RW. Synthesis of some novel androstanes as potential aromatase inhibitors. *Steroids*. 2011;76:464-70.
52. Takahashi M, Yamashita K, Numazawa M. Probing the binding pocket of the active site of aromatase with 2-phenylaliphatic androsta-1,4-diene-3,17-dione steroids. *Steroids*. 2010;75:330-7.
53. Yadav MR, Sabale PM, Giridhar R, Zimmer C, Hartmann RW. Steroidal carbonitriles

- as potential aromatase inhibitors. *Steroids*. 2012;77:850-7.
54. Ghosh D, Lo J, Morton D, Jones S, Xi J, Griswold J, et al. Novel Aromatase Inhibitors by Structure-Guided Design. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2012;55:8464-76.
55. Varela CL, Amaral C, Silva ETd, Lopes A, Correia-da-Silva G, Carvalho RA, et al. Exemestane metabolites: Synthesis, stereochemical elucidation, biochemical activity and anti-proliferative effects in a hormone-dependent breast cancer cell line. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;87:336-45.
56. Yin L, Hu Q, Hartmann RW. Tetrahydropyrroloquinolinone Type Dual Inhibitors of Aromatase/Aldosterone Synthase as a Novel Strategy for Breast Cancer Patients with Elevated Cardiovascular Risks. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2013;56:460-70.
57. Ferlin MG, Carta D, Bortolozzi R, Ghodsi R, Chimento A, Pezzi V, et al. Design, synthesis, and structure-activity relationships of azolymethylpyrroloquinolines as nonsteroidal aromatase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2013;56:7536-51.
58. Ji J-Z, Lao K-J, Hu J, Pang T, Jiang Z-Z, Yuan H-L, et al. Discovery of novel aromatase inhibitors using a homogeneous time-resolved fluorescence assay. *Acta Pharmacol Sinica*. 2014;35:1082-92.
59. Hu Q, Yin L, Hartmann RW. Selective dual inhibitors of CYP19 and CYP11B2: targeting cardiovascular diseases hiding in the shadow of breast cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2012;55:7080-9.
60. Maiti A, Reddy PV, Sturdy M, Marler L, Pegan SD, Mesecar AD, et al. Synthesis of casimiroin and optimization of its quinone reductase 2 and aromatase inhibitory activities. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2009;52:1873-84.
61. Borgne ML, Marchand P, Delevoye-Seiller B, Robert J-M, Baut GL, Hartmann RW, et al. New selective nonsteroidal aromatase inhibitors: Synthesis and inhibitory activity of 2,3 or 5-(α -azolylbenzyl)-1*H*-indoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 1999;9:333-6.

62. Leze MP, Le Borgne M, Pinson P, Paluszczak A, Duflos M, Le Baut G, et al. Synthesis and biological evaluation of 5-[(aryl)(1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-1*H*-indoles: potent and selective aromatase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2006;16:1134-7.
63. Leze MP, Paluszczak A, Hartmann RW, Le Borgne M. Synthesis of 6- or 4-functionalized indoles via a reductive cyclization approach and evaluation as aromatase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2008;18:4713-5.
64. Wang R, Shi HF, Zhao JF, He YP, Zhang HB, Liu JP. Design, synthesis and aromatase inhibitory activities of novel indole-imidazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2013;23:1760-2.
65. Mayhoub AS, Marler L, Kondratyuk TP, Park E-J, Pezzuto JM, Cushman M. Optimizing thiadiazole analogues of resveratrol versus three chemopreventive targets. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2012;20:510-20.
66. Sun B, Hoshino J, Jermihov K, Marler L, Pezzuto JM, Mesecar AD, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of resveratrol analogues as aromatase and quinone reductase 2 inhibitors for chemoprevention of cancer. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2010;18:5352-66.
67. Mayhoub AS, Marler L, Kondratyuk TP, Park EJ, Pezzuto JM, Cushman M. Optimization of the aromatase inhibitory activities of pyridylthiazole analogues of resveratrol. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2012;20:2427-34.
68. Sahin Z, Ertas M, Berk B, Biltekin SN, Yurttas L, Demirayak S. Studies on non-steroidal inhibitors of aromatase enzyme; 4-(aryl/heteroaryl)-2-(pyrimidin-2-yl)thiazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2018;26:1986-95.
69. Brueggemeier RW, Hackett JC, Diaz-Cruz ES. Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Endocrine Reviews*. 2005;26:331-45.
70. Recanatini M, Bisi A, Cavalli A, Belluti F, Gobbi S, Rampa A, et al. A New Class of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors: Design and Synthesis of Chromone and Xanthone Derivatives and Inhibition of the P450 Enzymes Aromatase and 17 α -Hydroxylase/C17,20-Lyase. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2001;44:672-80.

71. Hackett JC, Kim YW, Su B, Brueggemeier RW. Synthesis and characterization of azole isoflavone inhibitors of aromatase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2005;13:4063-70.
72. Bonfield K, Amato E, Bankemper T, Agard H, Steller J, Keeler JM, et al. Development of a new class of aromatase inhibitors: design, synthesis and inhibitory activity of 3-phenylchroman-4-one (isoflavanone) derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2012;20:2603-13.
73. Amato E, Bankemper T, Kidney R, Do T, Onate A, Thowfeik FS, et al. Investigation of fluorinated and bifunctionalized 3-phenylchroman-4-one (isoflavanone) aromatase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2014;22:126-34.
74. Yahiaoui S, Pouget C, Fagnere C, Champavier Y, Habrioux G, Chulia AJ. Synthesis and evaluation of 4-triazolylflavans as new aromatase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2004;14:5215-8.
75. Yahiaoui S, Fagnere C, Pouget C, Buxeraud J, Chulia AJ. New 7,8-benzoflavanones as potent aromatase inhibitors: synthesis and biological evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2008;16:1474-80.
76. Yamaguchi Y, Nishizono N, Kobayashi D, Yoshimura T, Wada K, Oda K. Evaluation of synthesized coumarin derivatives on aromatase inhibitory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2017;27:2645-9.
77. Tanabe G, Tsutsui N, Shibatani K, Marumoto S, Ishikawa F, Ninomiya K, et al. Total syntheses of the aromatase inhibitors, mammeasins C and D, from Thai medicinal plant *Mammea siamensis*. *Tetrahedron*. 2017;73:4481-6.
78. Leonetti F, Favia A, Rao A, Aliano R, Paluszczak A, Hartmann RW, et al. Design, Synthesis, and 3D QSAR of Novel Potent and Selective Aromatase Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2004;47:6792-803.
79. Stefanachi A, Favia AD, Nicolotti O, Leonetti F, Pisani L, Catto M, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of imidazolyl derivatives of 4,7-disubstituted coumarins as aromatase inhibitors selective over 17- α -hydroxylase/C17-20 lyase. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2011;54:1613-25.

80. Vinh TK, Ahmadi M, Delgado POL, Perez SF, Walters HM, Smith HJ, et al. 1-[(Benzofuran-2-yl)phenylmethyl]-Triazoles and -Tetrazoles - Potent Competitive Inhibitors of Aromatase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 1999;9:2105-8.
81. Doiron J, Soultan AH, Richard R, Toure MM, Picot N, Richard R, et al. Synthesis and structure-activity relationship of 1- and 2-substituted-1,2,3-triazole letrozole-based analogues as aromatase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2011;46:4010-24.
82. Stresser DM, Turner SD, McNamara J, Stocker P, Miller VP, Crespi CL, et al. A High-Throughput Screen to Identify Inhibitors of Aromatase (CYP19). *Analytical Biochemistry*. 2000;284:427-30.
83. Ansari FL, Umbreen S, Hussain L, Makhmoor T, Nawaz SA, Lodhi MA, et al. Syntheses and Biological Activities of Chalcone and 1,5-Benzothiazepine Derivatives: Promising New Free-Radical Scavengers, and Esterase, Urease, and α -Glucosidase Inhibitors. *Chemistry & Biodiversity*. 2005;2:487-96.
84. Adarsh N, Shanmugasundaram M, Ramaiah D. Efficient reaction based colorimetric probe for sensitive detection, quantification, and on-site analysis of nitrite ions in natural water resources. *Analytical Chemistry*. 2013;85:10008-12.
85. Satheshkumar A, Ganesh K, Elango KP. Charge transfer facilitated direct electrophilic substitution in phenylaminonaphthoquinones: experimental, theoretical and electrochemical studies. *New Journal of Chemistry*. 2014;38:993-1003.
86. Leyva E, Cardenas-Chaparro A, Loredó-Carrillo SE, Lopez LI, Mendez-Sanchez F, Martinez-Richa A. Ultrasound-assisted reaction of 1,4-naphthoquinone with anilines through an EDA complex. *Molecular Diversity*. 2018;22:281-90.
87. Mandal A, Mondal SK, Jana A, Manna SK, Ali SA, Samanta S. Pd-catalyzed C-H Arylation: A General Route for the Synthesis of Benzo[b]carbazolenaphthoquinones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2017;54:2529-35.
88. Kacmaz A, Acar ET, Atun G, Kaya K, Sigirci BD, Bagcigil F. Synthesis,

Electrochemistry, DFT Calculations, Antimicrobial Properties and X-ray Crystal Structures of Some NH^- and/or S^- Substituted-1,4-quinones. *ChemistrySelect*. 2018;3:8615-23.



อภิธานศัพท์

nM	= nanomolar
μ M	= micromolar
mM	= millimolar
μ L	= microlitre
mL	= millilitre
mmol	= millimole
nm	= nanometer
anh.	= anhydrous
IC ₅₀	= the half maximal inhibitory concentration
TLC	= thin-layer chromatography
m.p.	= melting point
°C	= degree celsius
HRMS	= high resolution mass spectrometry
m/z	= mass to charge ratio
IR	= infrared spectroscopy
cm ⁻¹	= wave number
DMSO-d ₆	= deuterated dimethyl sulfoxide
NMR	= nuclear magnetic resonance
¹ H NMR	= proton nuclear magnetic resonance
¹³ C NMR	= carbon nuclear magnetic resonance
<i>J</i>	= coupling constant
MHz	= megahertz
δ	= chemical shift
ppm	= part per million
s	= singlet
d	= doublet
t	= triplet

q	= quartet
sext	= sextet
dd	= doublet of doublet
dt	= doublet of triplet
br s	= broad singlet
br t	= broad triplet
m	= multiplet



ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	รณกร ลิ้มชัยสิทธิ์
วัน เดือน ปี เกิด	17 เมษายน 2538
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	พศ.2555 มัธยมศึกษา วิทยุ-คณิตฯ โรงเรียนฤทธิยะวรรณาลัย ๒ กรุงเทพมหานคร พศ.2559 ปริญญาตรี วิทยาศาสตร์บัณฑิต สาขาเคมี มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ กรุงเทพมหานคร ที่อยู่ปัจจุบัน 501/203 หมู่ 3 ตำบลคูคต อำเภอลำลูกกา จังหวัดปทุมธานี 12130

