



การสังเคราะห์และฤทธิ์ทางชีวภาพของอนุพันธ์ซาลิโคน-ไตรเอโซลและคูมาริน-ไตรเอโซล  
SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF CHALCONE-TRIAZOLE  
AND COUMARIN-TRIAZOLE DERIVATIVES



พิชญ์จิรา สุขนวล

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

2562

การสังเคราะห์และฤทธิ์ทางชีวภาพของอนุพันธ์ซาลิโคน-ไตรเอซิลและคูมาริน-ไตรเอซิล



ปริญญาโทนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาเคมี

คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

ปีการศึกษา 2562

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF CHALCONE-TRIAZOLE  
AND COUMARIN-TRIAZOLE DERIVATIVES



PICHJIRA SOOKNUAL

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of MASTER OF SCIENCE  
(Chemistry)

Faculty of Science, Srinakharinwirot University

2019

Copyright of Srinakharinwirot University

ปริญญาานิพนธ์  
เรื่อง  
การสังเคราะห์และฤทธิ์ทางชีวภาพของอนุพันธ์ชาลโคน-ไตรเอโซลและคูมาริน-ไตรเอโซล  
ของ  
พิชญ์จิรา สุขนวล

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเคมี  
ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

-----  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล)  
คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

-----  
คณะกรรมการสอบปากเปล่าปริญญาานิพนธ์

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

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

ชื่อเรื่อง	การสังเคราะห์และฤทธิ์ทางชีวภาพของอนุพันธ์ซาลโคน-ไตรเอโซลและ คูมาริน-ไตรเอโซล
ผู้วิจัย	พิชญ์จิรา สุขนวน
ปริญญา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต
ปีการศึกษา	2562
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ ดร. รัชนก ทองน้ำ

การศึกษานี้ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ไตรเอโซล 2 ชนิด ได้แก่ อนุพันธ์ซาลโคน-ไตรเอโซล 2a-g และอนุพันธ์คูมาริน-ไตรเอโซล 3a-i และ 4a-j ซาลโคนสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยา Claisen-Schmidt condensation ระหว่างสาร 3,4-dimethoxybenzaldehyde และ 4-aminoacetophenone สำหรับวงไตรเอโซลสังเคราะห์โดยใช้ปฏิกิริยา copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition reaction (CuAAC) ทำให้ได้อนุพันธ์ซาลโคน-ไตรเอโซล 2a-g อนุพันธ์คูมาริน-ไตรเอโซล 3a-i และ 4a-j มีร้อยละผลผลิตภัณฑ์ในช่วง 73-92% 65-98% และ 69-98% ตามลำดับ จากการศึกษาประสิทธิภาพของอนุพันธ์ซาลโคน-ไตรเอโซล 2a-g ในการป้องกันเซลล์ประสาทถูกทำลายจากการกระตุ้นด้วย  $H_2O_2$  พบว่าสาร 2a และ 2c ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของเซลล์เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มเซลล์ประสาทที่กระตุ้นด้วย  $H_2O_2$

คำสำคัญ : ไตรเอโซล, ซาลโคน, คูมาริน, ฤทธิ์ป้องกันเซลล์ประสาทถูกทำลาย, การสังเคราะห์, ฤทธิ์ทางชีวภาพ

Title	SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF CHALCONE- TRIAZOLE AND COUMARIN-TRIAZOLE DERIVATIVES
Author	PICHJIRA SOOKNUAL
Degree	MASTER OF SCIENCE
Academic Year	2019
Thesis Advisor	Associate Professor Ratchanok Thongnum

This study presents a two-synthesis series of chalcone-triazole derivatives 2a-g and coumarin-triazole derivatives 3a-i and 4a-j. The chalcones were synthesized using Claisen-Schmidt condensation between 3, 4-dimethoxybenzaldehyde and 4-aminoacetophenone. A copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition reaction (CuAAC) was used to perform a triazole ring leading to chalcone-triazoles 2a-g in 73-92%, the coumarin-triazoles 3a-i and 4a-j, 65-98% and 69-98% yields, respectively. The neuroprotective effects against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced neurotoxicity of chalcone-triazole derivatives 2a-g was evaluated. Based on the biological data presented, cell viability percentages increased in compounds 2a and 2c compared with pretreatment cells induced H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Keyword : triazole, chalcone, coumarin, neuroprotective effect, Synthesis, Biological activity

## กิตติกรรมประกาศ

ปริญญาานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จไปได้ด้วยดี เนื่องจากผู้วิจัยได้รับความช่วยเหลืออย่างดียิ่ง ขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. รัชชก ทองนำ อาจารย์ที่ปรึกษา ที่กรุณาให้คำปรึกษา คำแนะนำ ตลอดจนแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ ในทุกขั้นตอนของการวิจัยและการเขียนปริญญาานิพนธ์

ขอกราบขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. เกียรติศักดิ์ สงศรีโรจน์ ที่ให้ความกรุณาเป็นประธานในการสอบเค้าโครงปริญญาานิพนธ์ และรองศาสตราจารย์ ดร. สุนิตย์ สุขสำราญ และ รองศาสตราจารย์ ดร. สิริธร สโมสร ที่ให้ความกรุณาเป็นกรรมการในการสอบเค้าโครงปริญญาานิพนธ์

ขอกราบขอบพระคุณ อาจารย์ ดร. ศักดิ์ชัย หงษ์ทอง คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยราชภัฏราชชนครินทร์ ที่ให้ความกรุณาในการเป็นประธานการสอบปากเปล่าปริญญาานิพนธ์ และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ณัฐพล อภิรติกุล ที่ให้ความกรุณาเป็นกรรมการสอบปากเปล่าปริญญาานิพนธ์ ตลอดจนให้คำแนะนำต่างๆ ที่ทำให้ปริญญาานิพนธ์เล่มนี้สมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณทุนสนับสนุนการวิจัย จากมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ งบประมาณเงินรายได้มหาวิทยาลัยประจำปีงบประมาณ 2562 และจากสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา และมหาวิทยาลัยมหิดลภายใต้โครงการมหาวิทยาลัยวิจัยแห่งชาติ

ขอขอบพระคุณคณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการทดสอบฤทธิ์ป้องกันเซลล์ประสาทถูกทำลาย

ขอขอบพระคุณสถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการบันทึกข้อมูล IR spectrum และ mass spectrum

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ภาควิชาเคมีทุกท่านที่ให้ความรู้ คำแนะนำ และให้ความเมตตาแก่ผู้วิจัยเสมอมา ในการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้ความสนับสนุนการศึกษาและเป็นกำลังใจที่สำคัญให้ผู้วิจัยตลอดมา

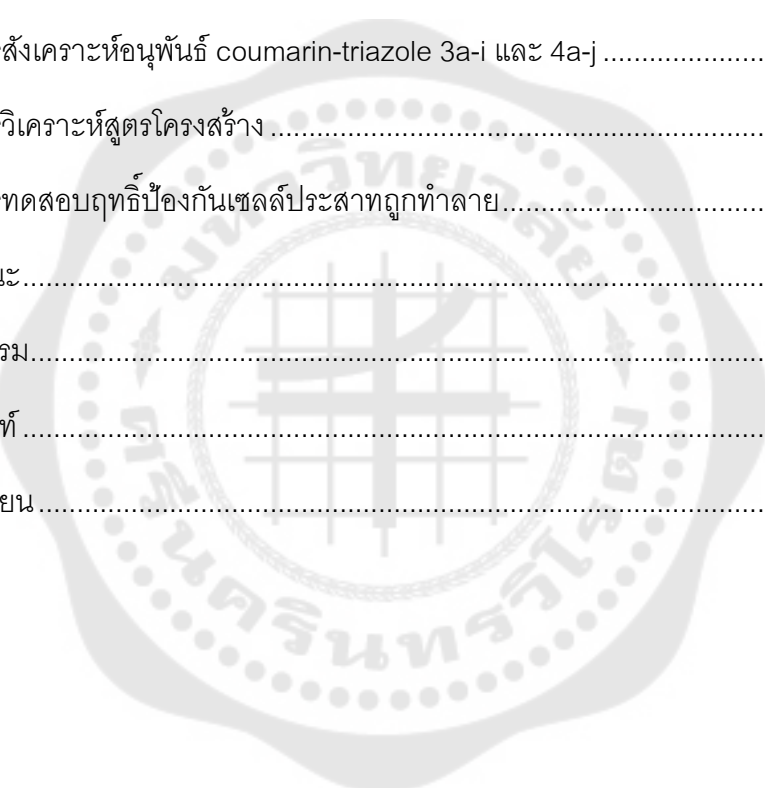
สุดท้ายนี้คุณค่าและประโยชน์ อันเกิดจากปริญญาานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบแต่บิดา มารดา ครู อาจารย์ และผู้มีพระคุณทุกท่าน

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ภูมิหลัง.....	1
ความมุ่งหมายของงานวิจัย.....	16
ขอบเขตของงานวิจัย.....	17
ผลที่คาดว่าจะได้รับ.....	18
บทที่ 2 เอกสารที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย.....	19
2.1 การสังเคราะห์สารประกอบ triazole.....	19
2.2 การสังเคราะห์สารประกอบ chalcone.....	21
2.2.1 ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt Condensation.....	21
2.2.2 ปฏิกิริยาระหว่าง primary alcohol และ acetophenone.....	27
2.2.3 ปฏิกิริยา Friedel-Crafts Acylation.....	28
2.2.4 ปฏิกิริยา Photo-Fries Rearrangement.....	28
2.2.5 ปฏิกิริยา Olefination.....	28
2.2.6 ปฏิกิริยา Coupling โดยใช้โลหะเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา.....	29
2.2.7 การสังเคราะห์สารประกอบ <i>cis</i> -chalcone.....	32

2.3 การสังเคราะห์และฤทธิ์ทางชีวภาพของสารประกอบ chalcone-triazole.....	32
2.4 การสังเคราะห์และฤทธิ์ทางชีวภาพของสารประกอบ coumarin-triazole .....	39
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	44
3.1 เครื่องมือและสารเคมีที่ใช้ในการวิจัย.....	44
3.1.1 เครื่องมือที่ใช้.....	44
3.1.2 สารเคมี.....	44
3.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone-triazole 2a-2g .....	46
3.2.1 การสังเคราะห์สาร (E)-1-(4-aminophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one 141.....	46
3.2.2 การสังเคราะห์สาร (E)-1-(4-azidophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one 142.....	47
3.2.3 การสังเคราะห์ alkyne 143a-143i 9 ชนิด.....	47
3.2.4 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone-triazole 2a-2g.....	48
3.3 การสังเคราะห์อนุพันธ์ coumarin-triazole 3a-3i, 4a-4j .....	49
3.3.1 การสังเคราะห์สารประกอบ azide 10 ชนิด.....	49
3.3.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ coumarin-triazole 3a-3i, 4a-4j.....	51
3.4 การทดสอบฤทธิ์ป้องกันเซลล์ประสาทถูกทำลาย.....	51
บทที่ 4 ผลการทดลอง.....	52
4.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone-triazole 2a-2g .....	52
4.1.1 การสังเคราะห์สาร (E)-1-(4-aminophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one 141.....	52
4.1.2 การสังเคราะห์สาร (E)-1-(4-azidophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one 142.....	52
4.1.3 การสังเคราะห์ alkyne 143a-143g 7 ชนิด.....	53

4.1.4 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone-triazole 2a-2g .....	53
4.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ coumarin-triazole 3a-3i, 4a-4j .....	54
4.3 ข้อมูลทางสเปกโทรสโคปีของสารที่สังเคราะห์ได้ .....	55
4.4 การทดสอบฤทธิ์ป้องกันเซลล์ประสาทถูกทำลาย .....	89
บทที่ 5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	91
5.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone-triazole 2a-g .....	91
5.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ coumarin-triazole 3a-i และ 4a-j .....	96
5.3 การวิเคราะห์สูตรโครงสร้าง .....	102
5.4 การทดสอบฤทธิ์ป้องกันเซลล์ประสาทถูกทำลาย.....	125
ข้อเสนอแนะ.....	125
บรรณานุกรม.....	126
อภิธานศัพท์ .....	136
ประวัติผู้เขียน .....	138



## สารบัญตาราง

	หน้า
ตาราง 1 โครงสร้างของไตรเอโซลที่ออกฤทธิ์ทางยา .....	2
ตาราง 2 โครงสร้างของสารอนุพันธ์ซาลิโคนที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ .....	6
ตาราง 3 โครงสร้างของสารอนุพันธ์คูมารินที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ .....	9
ตาราง 4 สมบัติทางกายภาพของสารประกอบ amine 141 และ azide 142 .....	92
ตาราง 5 สมบัติทางกายภาพของสารประกอบ alkyne 143a-g .....	93
ตาราง 6 สมบัติทางกายภาพของอนุพันธ์ chalcone-triazole 2a-g.....	94
ตาราง 7 สมบัติทางกายภาพของสาร azide 145a-j และ alkyne 143.....	97
ตาราง 8 สมบัติทางกายภาพของอนุพันธ์ coumarin-triazole 3a-i และ 4a-j .....	99
ตาราง 9 $^1\text{H}$ NMR ของอนุพันธ์ 2a-g บันทึกใน $\text{DMSO}-d_6$ .....	104
ตาราง 10 $^{13}\text{C}$ NMR ของอนุพันธ์ 2a-g บันทึกใน $\text{DMSO}-d_6$ .....	108
ตาราง 11 $^1\text{H}$ NMR ของอนุพันธ์ 3a-i บันทึกใน $\text{DMSO}-d_6$ .....	111
ตาราง 12 $^{13}\text{C}$ NMR ของอนุพันธ์ 3a-i บันทึกใน $\text{DMSO}-d_6$ .....	114
ตาราง 13 $^1\text{H}$ NMR ของอนุพันธ์ 4a-j บันทึกใน $\text{DMSO}-d_6$ .....	119
ตาราง 14 $^{13}\text{C}$ NMR ของอนุพันธ์ 4a-j บันทึกใน $\text{DMSO}-d_6$ .....	122

## สารบัญรูปภาพ

	หน้า
ภาพประกอบ 1 โครงสร้างทั่วไปของไตรเอโซล .....	1
ภาพประกอบ 2 โครงสร้างทั่วไปของชาลโคน .....	5
ภาพประกอบ 3 โครงสร้างอนุพันธ์ chalcone-triazole-coumarin 1 .....	15
ภาพประกอบ 4 อนุพันธ์ chalcone-triazole .....	15
ภาพประกอบ 5 อนุพันธ์ coumarin-triazole .....	16
ภาพประกอบ 6 การสังเคราะห์สารประกอบ 1,2,3-triazole จาก สารประกอบเฮไลด์และแอลโคน์ .....	20
ภาพประกอบ 7 กลไกการเกิดปฏิกิริยา CuAAC .....	20
ภาพประกอบ 8 ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt condensation .....	21
ภาพประกอบ 9 กลไกการเกิดปฏิกิริยา Claisen-Schmidt condensation ในสภาวะเบส .....	21
ภาพประกอบ 10 กลไกการเกิดปฏิกิริยา Claisen-Schmidt condensation ในสภาวะกรด .....	22
ภาพประกอบ 11 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 13 โดยใช้ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt .....	23
ภาพประกอบ 12 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 18 โดยใช้ปฏิกิริยา Solid phase .....	23
ภาพประกอบ 13 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 21 โดยใช้ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt .....	23
ภาพประกอบ 14 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 24 โดยใช้ปฏิกิริยา General microwave assisted synthesis .....	24
ภาพประกอบ 15 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 27 โดยใช้ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt .....	24
ภาพประกอบ 16 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 30 โดยใช้ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt .....	24
ภาพประกอบ 17 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 33 โดยใช้ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt .....	25
ภาพประกอบ 18 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 36 โดยใช้ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt .....	25
ภาพประกอบ 19 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 39 โดยใช้ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt .....	26

ภาพประกอบ 20 การสังเคราะห์หอนุพันธ์ chalcone 42 โดยใช้ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt .....	26
ภาพประกอบ 21 การสังเคราะห์หอนุพันธ์ chalcone 45 โดยใช้ปฏิกิริยา solvent free microwave assisted synthesis.....	26
ภาพประกอบ 22 การสังเคราะห์หอนุพันธ์ chalcone 48 โดยใช้ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt .....	27
ภาพประกอบ 23 การสังเคราะห์หอนุพันธ์ chalcone 51 โดยใช้ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt .....	27
ภาพประกอบ 24 การสังเคราะห์หอนุพันธ์ chalcone 54 โดยใช้ปฏิกิริยาระหว่าง primary alcohol และ acetophenone.....	27
ภาพประกอบ 25 การสังเคราะห์หอนุพันธ์ chalcone 57 โดยใช้ปฏิกิริยา Friedel-Crafts Acylation .....	28
ภาพประกอบ 26 การสังเคราะห์หอนุพันธ์ chalcone 59 โดยใช้ปฏิกิริยา Photo-Fries Rearrangement .....	28
ภาพประกอบ 27 การสังเคราะห์หอนุพันธ์ chalcone 62 โดยใช้ปฏิกิริยา olefination .....	29
ภาพประกอบ 28 การสังเคราะห์หอนุพันธ์ chalcone 65 โดยใช้ปฏิกิริยา Julia-Kocienski Olefination .....	29
ภาพประกอบ 29 การสังเคราะห์หอนุพันธ์ chalcone 70 โดยใช้ปฏิกิริยา Suzuki Coupling .....	29
ภาพประกอบ 30 การสังเคราะห์หอนุพันธ์ chalcone 75 โดยใช้ปฏิกิริยา Suzuki-Miyaura coupling .....	30
ภาพประกอบ 31 การสังเคราะห์หอนุพันธ์ chalcone 80 โดยใช้ปฏิกิริยา Heck Coupling และ carbonylative Heck Coupling .....	30
ภาพประกอบ 32 การสังเคราะห์หอนุพันธ์ chalcone 83 โดยใช้ปฏิกิริยาระหว่างสาร benzoyl chloride และ potassium styryl trifluoroborate .....	31
ภาพประกอบ 33 การสังเคราะห์หอนุพันธ์ chalcone 86 โดยใช้ปฏิกิริยาระหว่างสาร propiophenoneและ aryl carboxylic acid.....	31
ภาพประกอบ 34 การสังเคราะห์หอนุพันธ์ chalcone 89 โดยใช้ปฏิกิริยาระหว่างสาร $\alpha$ -keto acid และ cinnamic acid .....	32

ภาพประกอบ 35 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 92 .....	32
ภาพประกอบ 36 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone - triazole 95 .....	33
ภาพประกอบ 37 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone - triazole 99 .....	34
ภาพประกอบ 38 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone - triazole 102 .....	35
ภาพประกอบ 39 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone - triazole 105 .....	36
ภาพประกอบ 40 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone - triazole 108 .....	36
ภาพประกอบ 41 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone - triazole 110 .....	37
ภาพประกอบ 42 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone - triazole 113 .....	38
ภาพประกอบ 43 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone - triazole 115 .....	38
ภาพประกอบ 44 การสังเคราะห์อนุพันธ์ coumarin - triazole 118 .....	39
ภาพประกอบ 45 การสังเคราะห์อนุพันธ์ coumarin - triazole 121 .....	40
ภาพประกอบ 46 การสังเคราะห์อนุพันธ์ coumarin - triazole 124 .....	41
ภาพประกอบ 47 การสังเคราะห์อนุพันธ์ coumarin - triazole 127 .....	41
ภาพประกอบ 48 การสังเคราะห์อนุพันธ์ coumarin - triazole 131, 132 .....	42
ภาพประกอบ 49 การสังเคราะห์อนุพันธ์ coumarin - triazole 135 .....	43
ภาพประกอบ 50 การสังเคราะห์อนุพันธ์ coumarin - triazole 138 .....	43
ภาพประกอบ 51 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone-triazole .....	46
ภาพประกอบ 52 การสังเคราะห์อนุพันธ์ coumarin-triazole .....	49
ภาพประกอบ 53 แสดงอัตราการรอดตายของเซลล์ประสาท จากการกระตุ้นด้วยอนุพันธ์ chalcone-triazole 2e (click 307), 2d (click 310), 2b (click 313), 2g (click 314) และ 2f (click 316) และ 400 $\mu$ M Hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) .....	89
ภาพประกอบ 54 แสดงอัตราการรอดตายของเซลล์ประสาท จากการกระตุ้นด้วยอนุพันธ์ chalcone-triazole 2c (click 308) และ 2a (click 309) และ 400 $\mu$ M Hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) .....	90

ภาพประกอบ 55 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone-triazole 2a-g.....	91
ภาพประกอบ 56 การสังเคราะห์อนุพันธ์ coumarin-triazole 3a-i และ 4a-j.....	96



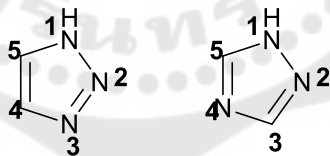
# บทที่ 1

## บทนำ

### ภูมิหลัง

ในปัจจุบันมนุษย์ต้องเผชิญกับมลภาวะที่เป็นพิษ ตลอดจนภาวะเครียดที่เกิดจากหลายสาเหตุ รวมทั้งพฤติกรรมกรบริโภคที่ไม่ถูกสุขลักษณะ อาหารไขมันสูง การดื่มสุรา และการสูบบุหรี่ เป็นต้น ปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ก่อให้เกิดการสร้างอนุมูลอิสระขึ้นภายในร่างกาย และเป็นสาเหตุการเกิดโรคต่างๆ เช่น โรคมะเร็ง โรคเบาหวาน โรคหลอดเลือดและหัวใจ และโรคระบบประสาท เป็นต้น ประกอบกับข้อมูลจากสำนักงานสถิติแห่งชาติพบว่าโลกได้ก้าวเข้าสู่การเป็นสังคมผู้สูงอายุ (Aging society) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 และผู้สูงอายุมีแนวโน้มที่จะเป็นโรคความเสื่อมของระบบประสาทเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นการศึกษาพัฒนาและวิจัยเพื่อหาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ/ยาสำหรับการป้องกันหรือรักษาโรคโดยเฉพาะโรคมะเร็ง และภาวะสมองเสื่อมจึงมีความสำคัญ ส่วนใหญ่แล้วสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ/ยา นั้นได้มาจากสารที่เป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ และได้จากการสังเคราะห์ทางเคมี

ไตรเอโซล (triazole) เป็นสารประกอบเฮเทอโรไซคลิกที่มีโครงสร้างเป็นวงห้าเหลี่ยม ประกอบด้วยไนโตรเจน 3 อะตอมและคาร์บอน 2 อะตอม มีสูตรโครงสร้างทั่วไป  $C_2H_2N_3$  และมีสองไอโซเมอร์ได้แก่ 1,2,3-triazole และ 1,2,4-triazole ดังภาพประกอบ 1 (1)



1,2,3-Triazole

1,2,4-Triazole

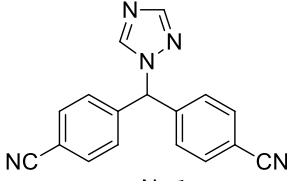
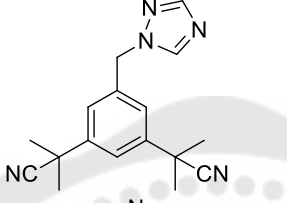
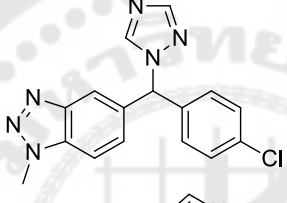
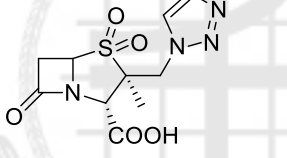
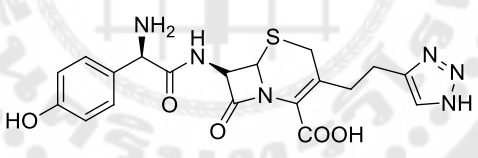
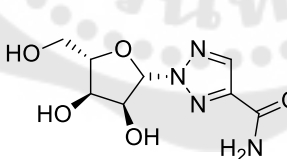
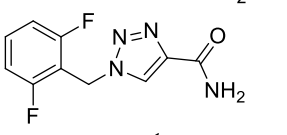
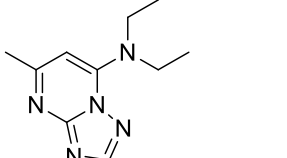
ภาพประกอบ 1 โครงสร้างทั่วไปของไตรเอโซล

ไตรเอโซลเป็นสารประกอบที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย รวมถึงโครงสร้างดังกล่าวถูกพบในยาหลายชนิด เช่น ยาต้านเชื้อรา ยาต้านเชื้อปฏิชีวนะ ยาต้านไวรัส ยาต้านมะเร็ง ยารักษาโรคเบาหวาน ยาต้านชัก ยาระงับประสาท ยาลดความดันโลหิต เป็นต้น (1) (ตาราง 1)

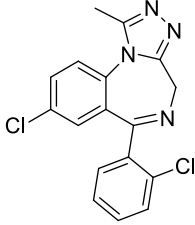
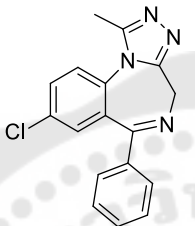
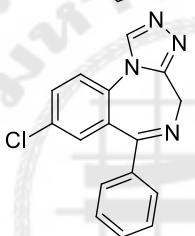
ตาราง 1 โครงสร้างของไตรเอโซลที่ออกฤทธิ์ทางยา

ชื่อ	โครงสร้าง	ฤทธิ์ทางชีวภาพ
albaconazole		antifungal
fluconazole		antifungal
voriconazole		antifungal
isavuconazole		antifungal
ravuconazole		antifungal

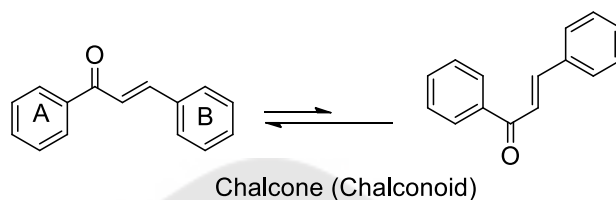
ตาราง 1 (ต่อ)

ชื่อ	โครงสร้าง	ฤทธิ์ทางชีวภาพ
letrozole		aromatase
anastrozole		aromatase
vorozol		aromatase
azobactam		$\beta$ -lactam antibiotic
cefatrizine		$\beta$ -lactam antibiotic
ribavirin		antiviral
rufinamide		anti-epileptic
trapidil		hypotensive

ตาราง 1 (ต่อ)

ชื่อ	โครงสร้าง	ฤทธิ์ทางชีวภาพ
triazolam		anxiolytic anticonvulsant
alprazolam		tranquilizer
estazolam		hypnotic sedative tranquilizer

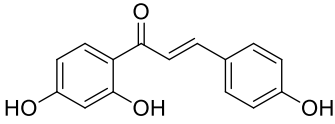
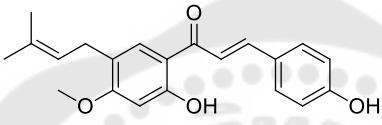
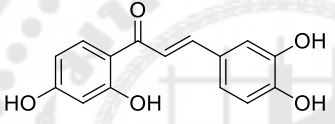
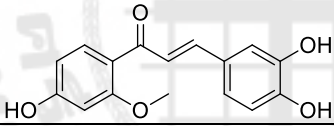
ชาลโคน (Chalcone) มีโครงสร้างทางเคมีทั่วไปคือ 1,3-diaryl-2-propen-1-one โดยกำหนดให้วงเบนซีนที่อยู่ติดกับหมู่คาร์บอนิลเป็นวง A และวงเบนซีน อีกวงเป็นวง B ชาลโคน ประกอบด้วยสองไอโซเมอร์คือ *trans* และ *cis* ซึ่งโครงสร้างที่เป็น *trans* จะมีความเสถียรมากกว่าโครงสร้างที่เป็น *cis* (2)



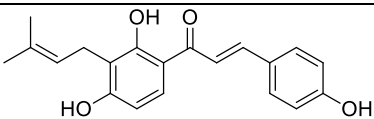
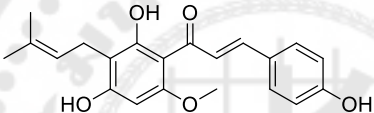
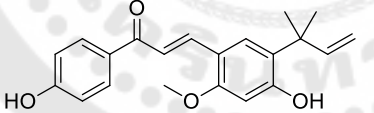
ภาพประกอบ 2 โครงสร้างทั่วไปของชาลโคน

ชาลโคน เป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติในกลุ่มฟลาโวนอยด์ ที่มีประโยชน์ต่อสุขภาพโดยพบได้ในผักและผลไม้หลายชนิด เช่น องุ่น แอปเปิ้ล สิตรัส มะเขือเทศ และมันฝรั่ง เป็นต้น ตัวอย่างของอนุพันธ์ชาลโคนที่พบในธรรมชาติแสดงดังตาราง 2 นอกจากนี้สารประกอบชาลโคนจะได้รับการสกัดสารผลิตภัณฑ์แล้ว ยังสามารถได้จากการสังเคราะห์และปรับปรุงโครงสร้างโดยปฏิกิริยาทางเคมี โดยการแทนที่หมู่ต่างๆ ในตำแหน่งต่างกัน ส่งผลให้สามารถสังเคราะห์สารอนุพันธ์ได้หลากหลายชนิด จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ชาลโคนและอนุพันธ์มีคุณสมบัติออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาได้หลากหลาย เช่น ด้านการอักเสบ ด้านอนุมูลอิสระ ด้านจุลชีพ ยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็ง ลดน้ำตาลในเลือด ลดความดันโลหิต เป็นต้น (2) (3) (4) (5) (6) อีกทั้งยังมีบทบาทสำคัญในการป้องกันการถูกทำลายของเซลล์ประสาท หรือการเกิดพยาธิสภาพต่างๆ ของโรคสมองเสื่อม (7)

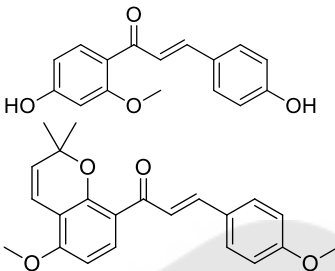
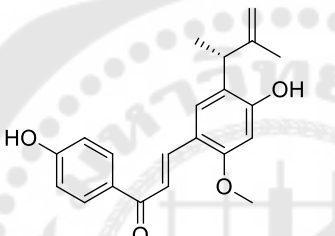
ตาราง 2 โครงสร้างของสารอนุพันธ์ชาลโคนที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ

ชื่อ	โครงสร้าง	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	แหล่งที่พบ	เอกสารอ้างอิง
isoliquiritigenin		anticancer antioxidant anti-inflammatory	Nepalese propolis	(8)
bavachalcone		antibacterial	Psoralea corylifolia	(9)
butein		anticancer anti-inflammatory	Rhus verniciflua	(10)
sappanchalcone		anti-inflammatory	Sappan lignum	(11)

ตาราง 2 (ต่อ)

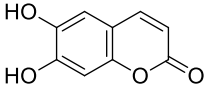
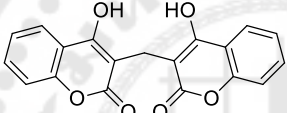
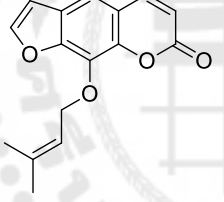
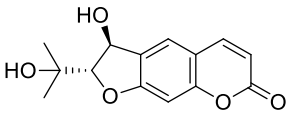
ชื่อ	โครงสร้าง	ฤทธิ์ทาง ชีวภาพ	แหล่งที่พบ	เอกสาร อ้างอิง
isobavachalco ne		anticancer antioxidant antibacterial antifungal	Psoralea corylifolia (Legumin osae)	(12)
xanthohumol		Antibacterial Anti-HIV1 anticancer	Hops humulus lupulus/A ngelica keiskei/K oidzumi	(13)
licochalcone A		anticancer anti- inflammatory	Glycyrrhi za inflata	(14)

ตาราง 2 (ต่อ)

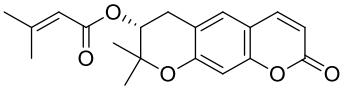
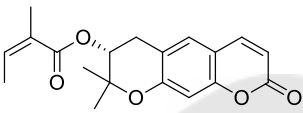
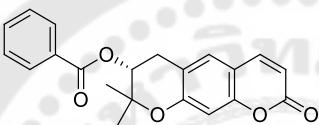
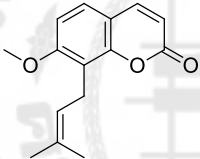
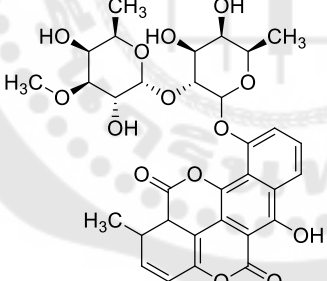
ชื่อ	โครงสร้าง	ฤทธิ์ทาง ชีวภาพ	แหล่งที่พบ	เอกสาร อ้างอิง
3-deoxysappan chalcone millepachine		anti- inflammatory anticancer	Sappan lignum Millettia pachycar pa	(11)  (15)
licochalcone E		neuroprotecti ve effect	roots of Glycyrrhi za inflata	(16)

คูมาริน (Coumarin) เป็นสารประกอบเฮเทอโรไซคลิกมีโครงสร้างทั่วไปคือ benzo- $\alpha$ -pyrone และคูมารินถูกจัดเป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติในกลุ่มฟลาโวนอยด์ พบได้ในพืชหลากหลายชนิด เช่น ต้นถั่วตองกา (*Dipteryx odorata*) แครอท ผักชีฝรั่ง หัวผักกาด เป็นต้น คูมารินมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลายเช่น ต้านเชื้อจุลชีพ ต้านอนุมูลอิสระ ต้านการอักเสบ ต้านเชื้อ HIV ต้านการแข็งตัวของเลือด ลดอาการซึมเศร้า ฤทธิ์ป้องกันการถูกทำลายของเซลล์ประสาท และ ยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็ง เป็นต้น (17) (18) (19) (20) ตัวอย่างของอนุพันธ์คูมารินที่พบในธรรมชาติ แสดงดังตาราง 3 นอกจากนี้ยังพบโครงสร้างคูมารินในโมเลกุลของยา เช่น hymecromone scopoletin carbochromen warfarin acenocoumarol phenprocoumon difenacoum brodifacoum เป็นต้น (21)

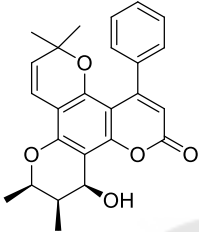
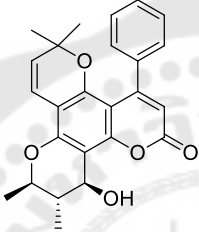
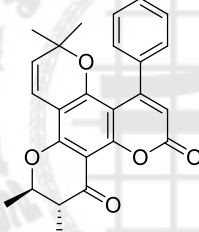
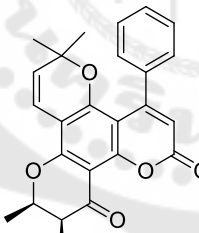
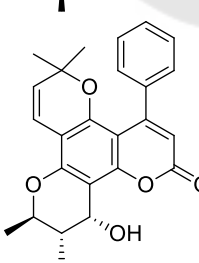
ตาราง 3 โครงสร้างของสารอนุพันธ์คูมารินที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ

ชื่อ	โครงสร้าง	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	แหล่งที่พบ	เอกสารอ้างอิง
esculetin		antiadipogenic antioxidant neuroprotective	Cichorium intybus และ Bougainvillea spectabilis Wild (Nyctaginaceae)	(22)
dicoumarol		anticoagulant	sweet clover	(23)
imperatorin		anti-inflammatory antibacterial antifungal antiviral anticancer anticonvulsant	Angelica dahurica และ Angelica archangelica (Umbelliferae)	(24)
anthogenol		antibacterial	green fruits of <i>Aegle marmelos</i>	(25)

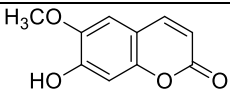
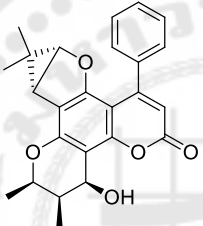
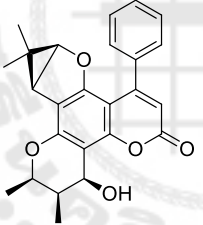
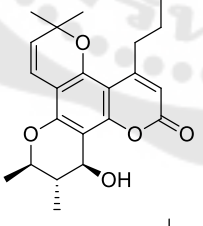
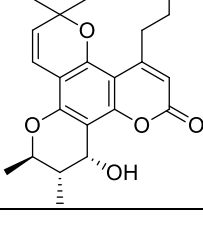
ตาราง 3 (ต่อ)

ชื่อ	โครงสร้าง	ฤทธิ์ทาง ชีวภาพ	แหล่งที่พบ	เอกสาร อ้างอิง
grandivittin		anticancer anticonvulsa nt	roots of Ferulago campestris	(26)
agasyllin		antioxidant antibacterial	(Apiaceae)	(27)
aegelinol benzoate				
osthole				
chartreusin		antibacterial antitumor	Streptomyce s chartreusis	(28)

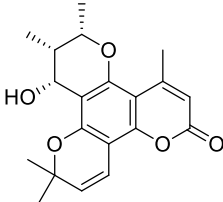
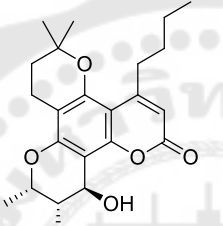
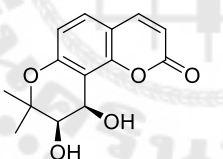
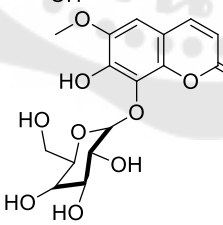
ตาราง 3 (ต่อ)

ชื่อ	โครงสร้าง	ฤทธิ์ทาง ชีวภาพ	แหล่งที่พบ	เอกสาร อ้างอิง
inophyllum A		antiviral	giant African snail, <i>Achatina fulica</i>	(29)
inophyllum B				
inophyllum C				
inophyllum E				
inophyllum P				

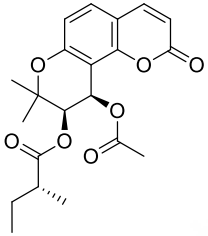
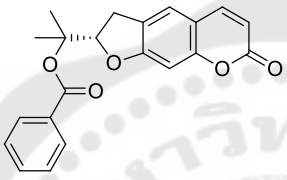
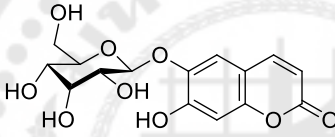
ตาราง 3 (ต่อ)

ชื่อ	โครงสร้าง	ฤทธิ์ทาง ชีวภาพ	แหล่งที่พบ	เอกสาร อ้างอิง
scopoletin		antihyperten sive	fruits of <i>Tetrapleura tetraptera</i> TAUB (Mimosacea e)	(30)
inophyllum G1		antiviral	giant African snail, <i>Achatina fulica</i>	(29)
inophyllum G2				
(+)-calanolide A		antiviral	leaves of <i>Calophyllum lanigerum</i> (Clusiaceae)	(31)
(-)-calanolide B				

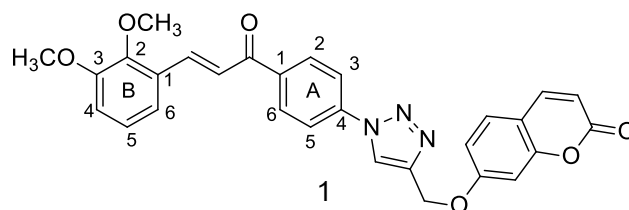
ตาราง 3 (ต่อ)

ชื่อ	โครงสร้าง	ฤทธิ์ทาง ชีวภาพ	แหล่งที่พบ	เอกสาร อ้างอิง
pseudocordatolide C		antiviral	<i>Calophyllum</i> <i>lanigerum</i> var. austrocoriac eum และ	(32) (31)
calanolide F			<i>Calophyllum</i> <i>teysmannii</i> var. inophylloide (King) P. F. Stevens (Clusiaceae)	
khellactone		antihyperten sive	Phlojodicarp us sibiricus	(33)
fraxin		anticancer antiadipoge nic antioxidant	<i>Weigela</i> <i>florida</i> var. <i>glabra</i> leaves (Caprifoliace ae)	(34)

ตาราง 3 (ต่อ)

ชื่อ	โครงสร้าง	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	แหล่งที่พบ	เอกสารอ้างอิง
visnadine		antihypertensive	fruit of Ammi visnaga	(35)
felamidin		antibacterial	Ferulago campestris	(36)
esculin		antioxidant antiadipogenic	fruits of Actinidia deliciosa (kiwifruit) และ Actinidia chinensis	(37)

จากรายงานวิจัยที่ผ่านมาจะเห็นได้ว่าสารประกอบไตรเฮโซล ชาลโคน และคูมาริน เป็นสารที่มี chromophore ที่น่าสนใจ ซึ่งมีศักยภาพที่จะพัฒนาเป็นยาได้ โดยมีงานวิจัยรายงานว่าอนุพันธ์ chalcone-triazole-coumarin ที่โมเลกุลประกอบด้วย chromophore ทั้ง 3 ชนิด ยกตัวอย่างเช่นอนุพันธ์ 1 มีฤทธิ์ในการยับยั้งเซลล์มะเร็ง 3 ชนิด คือ มะเร็งท่อน้ำดี (HuCCA-1) มะเร็งตับ (HepG2) และมะเร็งปอด (A549) ด้วยค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ  $4.81 \pm 0.92$   $8.18 \pm 0.76$  และ  $7.95 \pm 3.04$   $\mu M$  ตามลำดับ (38) แต่ยังไม่มียานการศึกษาฤทธิ์ป้องกันการถูกทำลายของเซลล์ประสาท และชีวโมเลกุลเป้าหมาย ของโมเลกุลดังกล่าว



Lead compound  
chalcone-triazole-coumarin hybrid

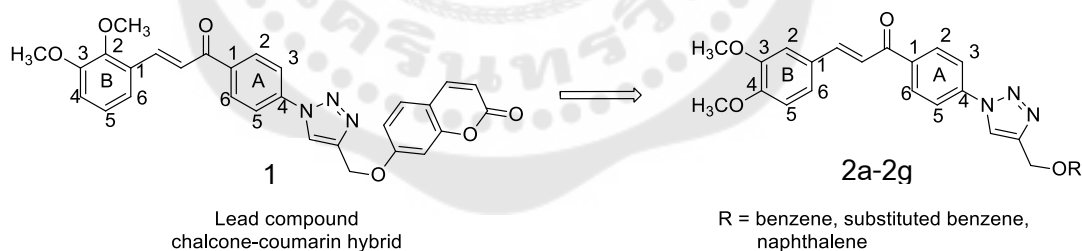
IC<sub>50</sub> = 4.81±0.92 mM (HuCCA-1)  
8.18±0.76 mM (HepG2)  
7.95±3.04 mM (A549)

ภาพประกอบ 3 โครงสร้างอนุพันธ์ chalcone-triazole-coumarin 1

ตั้งนั้งงานวิจัยนี้จึงสนใจที่จะดัดแปลงโครงสร้างของโมเลกุลต้นแบบดังกล่าว โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มดังนี้

กลุ่มที่ 1 สารประกอบ chalcone-triazole 2a-2g

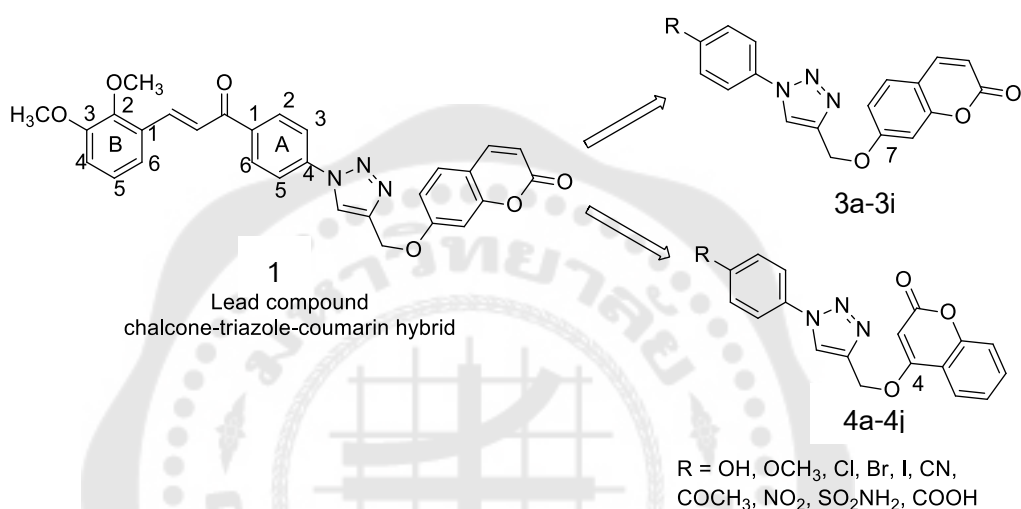
ออกแบบโดยการปรับเปลี่ยนหมู่แทนที่บนวง B ของชาลโคเน จากตำแหน่ง 2,3-dimethoxy เป็น 3,4-dimethoxy และได้ปรับเปลี่ยนในส่วนของวงคูมาริน เป็นหมู่ R ได้แก่วงเบนซีน (R= benzene) วงเบนซีนที่มีหมู่แทนที่ชนิดต่างๆ (R= substituted benzene) และวงแนพทาลีน (R= naphthalene) ดังภาพประกอบที่ 4



ภาพประกอบ 4 อนุพันธ์ chalcone-triazole

## กลุ่มที่ 2 สารประกอบ coumarin-triazole 3a-3i, 4a-4j

ออกแบบโดยการปรับเปลี่ยนในส่วนของซาลโคโคน เป็นวงเบนซีนที่มีหมู่แทนที่ชนิดต่างๆ (R) ได้แก่ hydroxy (OH) methoxy (OCH<sub>3</sub>) chloro (Cl) bromo (Br) iodo (I) cyano (CN) acetyl (COCH<sub>3</sub>) nitro (NO<sub>2</sub>) sulphamoyl (SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) carboxyl (COOH) และปรับเปลี่ยนในส่วนของวงคูมาริน โดยใช้ทั้งชนิดคูมารินที่มีหมู่แทนที่ ตำแหน่งที่ 4 และ 7 ดังภาพประกอบ



ภาพประกอบ 5 อนุพันธ์ coumarin-triazole

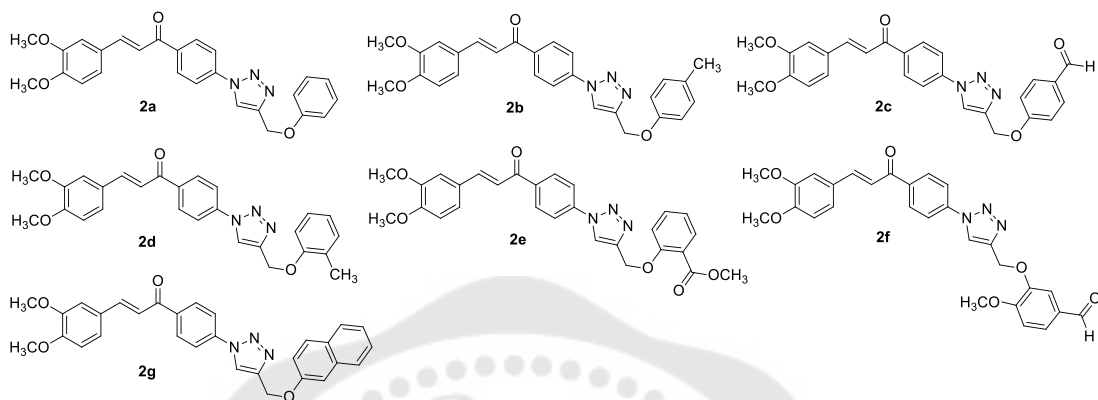
งานวิจัยนี้คาดว่าจะได้โมเลกุลต้นแบบชนิดใหม่ในกลุ่มสารอนุพันธ์ chalcone-triazole และ coumarin-triazole ที่มีฤทธิ์ป้องกันเซลล์ประสาทถูกทำลาย (neuroprotection) ซึ่งสามารถนำไปประยุกต์ใช้พัฒนาเป็นยารักษาโรคอัลไซเมอร์ต่อไป

### ความมุ่งหมายของงานวิจัย

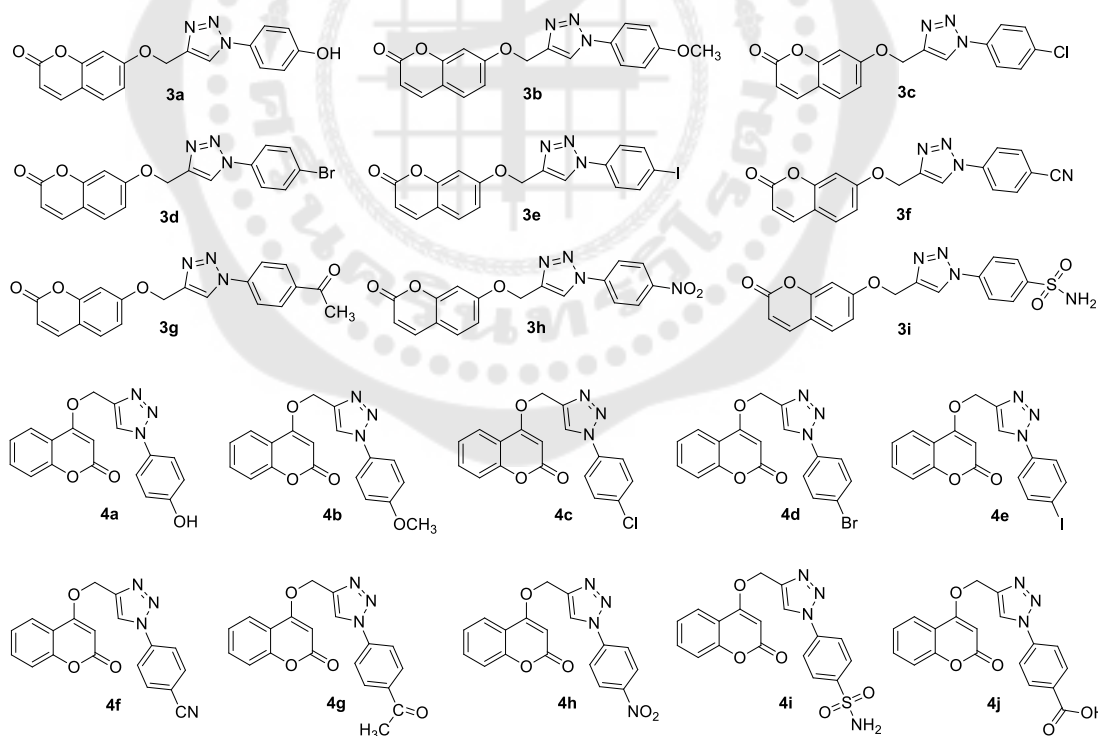
1. เพื่อสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone-triazole และ coumarin-triazole ชนิดใหม่
2. เพื่อศึกษาฤทธิ์ป้องกันเซลล์ประสาทถูกทำลาย

### ขอบเขตของงานวิจัย

1. สังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone-triazole 2a-2g ดังโครงสร้าง 7 ชนิด



2. สังเคราะห์อนุพันธ์ coumarin-triazole 3a-3i, 4a-4j ดังโครงสร้าง 19 ชนิด



3. ตรวจสอบโครงสร้างสารที่สังเคราะห์ได้ด้วยเทคนิคทางสเปกโทรสโกปี (NMR, MS, IR)

4. ทดสอบฤทธิ์ป้องกันเซลล์ประสาทถูกทำลาย

### ผลที่คาดว่าจะได้รับ

1. สามารถสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone-triazole และ coumarin-triazole ชนิดต่างๆได้
2. ผลการทดสอบฤทธิ์ป้องกันเซลล์ประสาทถูกทำลาย



## บทที่ 2

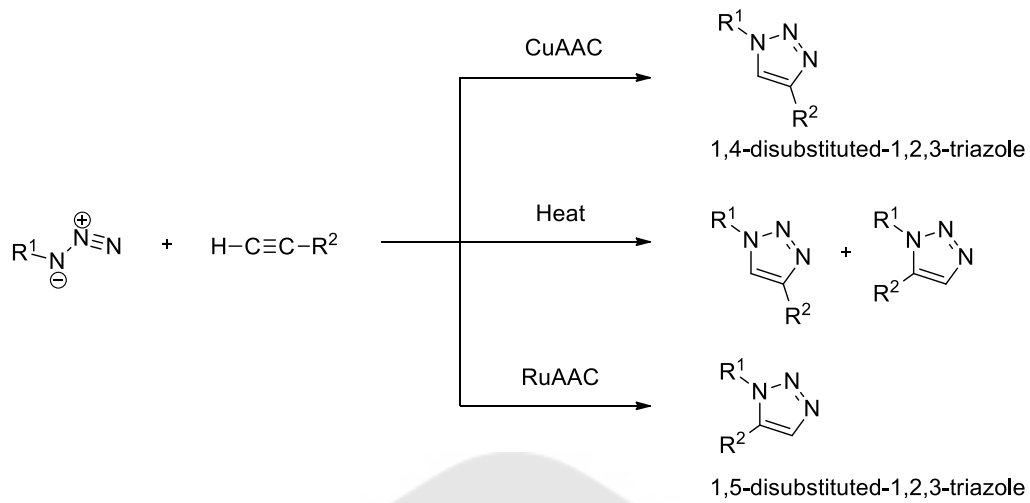
### เอกสารที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย

ในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และได้นำเสนอตามหัวข้อต่อไปนี้

1. การสังเคราะห์สารประกอบ triazole
2. การสังเคราะห์สารประกอบ chalcone
3. การสังเคราะห์และฤทธิ์ทางชีวภาพของสารประกอบ chalcone-triazole
4. การสังเคราะห์และฤทธิ์ทางชีวภาพของสารประกอบ coumarin-triazole

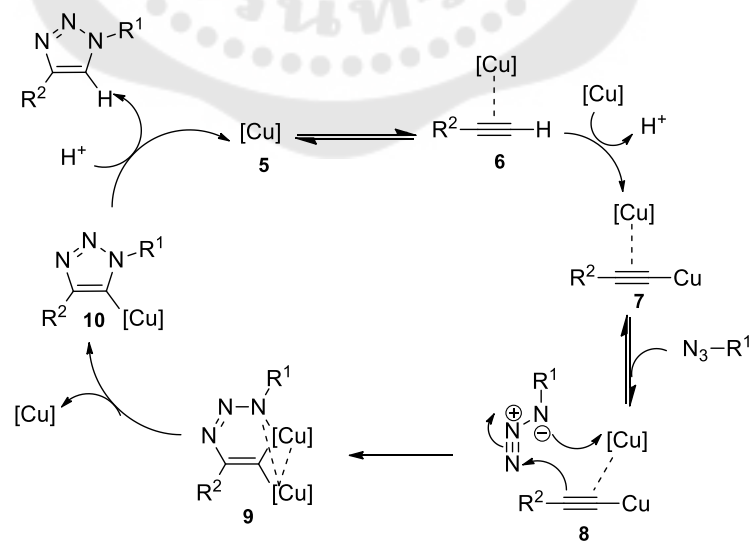
#### 2.1 การสังเคราะห์สารประกอบ triazole

โดยทั่วไปวง 1,2,3-triazole สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยา 1,3-Dipolar cycloaddition ระหว่างสารประกอบเฮไซต์และแอลไคน์ โดยใช้วิธีให้ความร้อน ปฏิกิริยานี้ถูกค้นพบครั้งแรกโดย Husigen และคณะ (39) พบว่าได้สารประกอบ 1,2,3-triazole เป็นผลิตภัณฑ์ผสมระหว่าง 1,4-disubstituted-1,2,3-triazole และ 1,5-disubstituted-1,2,3-triazole ต่อมา Sharpless และคณะ (40) ได้พัฒนาปฏิกิริยานี้โดยใช้ copper (Cu(I)) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา เรียกปฏิกิริยานี้ว่า Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) ซึ่งรู้จักกันในชื่อ Click reaction พบว่าให้ผลิตภัณฑ์เฉพาะ 1,4-disubstituted-1,2,3-triazole เท่านั้น นอกจากนี้ Fokin และคณะ (41) ได้ค้นพบว่าถ้าใช้ ruthenium (Ru(II)) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (RuAAC) จะให้ผลิตภัณฑ์เป็น 1,5-disubstituted triazole ดังภาพประกอบ 6



ภาพประกอบ 6 การสังเคราะห์สารประกอบ 1,2,3-triazole จาก สารประกอบเอไซด์และแอลไคน์

กลไกการเกิดปฏิกิริยา CuAAC (42) (43) ได้เสนอไว้ดังนี้คือ ขั้นตอนแรก Cu(I) 5 เกิด coordination กับ alkyne 6 และเกิด deprotonation ได้ เป็น สารประกอบเชิงซ้อน copper(I)acetylide 7 จากนั้น azide จะเข้าทำปฏิกิริยา ดังโครงสร้าง 8 เกิดการสร้างพันธะระหว่างคาร์บอนและไนโตรเจน และเกิดการปิดวงได้สารดังโครงสร้าง 9 ต่อมาจะเกิดปฏิกิริยา reductive elimination เกิดเป็น triazolide 10 ซึ่งจะเกิด protonolysis ได้ผลิตภัณฑ์ triazole และ Cu(I) ที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยากลับคืนมา ดังภาพประกอบ 7



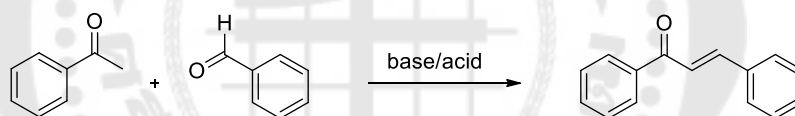
ภาพประกอบ 7 กลไกการเกิดปฏิกิริยา CuAAC

ปฏิกิริยา CuAAC มีข้อดีคือเป็นปฏิกิริยาที่สามารถเกิดได้ง่าย มีความจำเพาะเจาะจง และให้ปริมาณของผลิตภัณฑ์ที่สูง โดยทั่วไปจะใช้ Cu(I) เป็นตัวเร่ง ซึ่งสามารถเตรียมได้จากปฏิกิริยารีดักชันของ  $\text{CuSO}_4$  ด้วย sodium ascorbate ปฏิกิริยานี้สามารถเกิดได้ดีทั้งที่อุณหภูมิห้องหรือที่อุณหภูมิห้องในตัวทำละลายที่เป็นน้ำหรือตัวทำละลายที่มีขั้ว เช่น tetrahydrofuran (THF) และ *N,N*-dimethylformamide (DMF) อย่างไรก็ตาม acetonitrile ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) จะไม่นิยมนำมาใช้ เพราะสามารถเกิด coordinate กับ Cu(I) ได้ นอกจากนี้ตัวทำละลายที่มีแฮโลเจน (halogen) ก็ไม่แนะนำในการใช้ทำปฏิกิริยานี้เช่นกัน (44)

## 2.2 การสังเคราะห์สารประกอบ chalcone

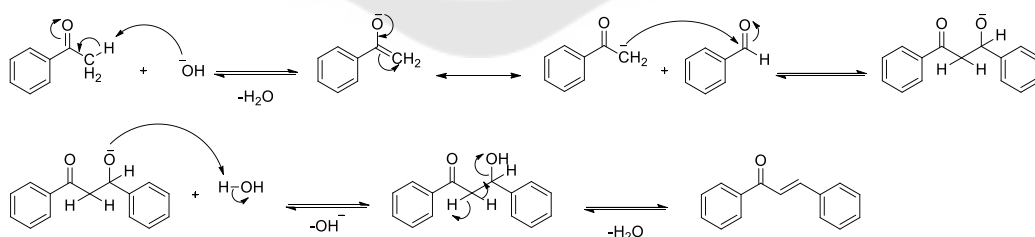
### 2.2.1 ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt Condensation

ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt Condensation ถูกค้นพบโดย R. L. Claisen and J. G. Schmidt เป็นการสังเคราะห์ chalcone จากปฏิกิริยาระหว่างอนุพันธ์ benzaldehyde และอนุพันธ์ methyl ketone โดยมีเบสหรือกรดเป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา ดังภาพประกอบ 8



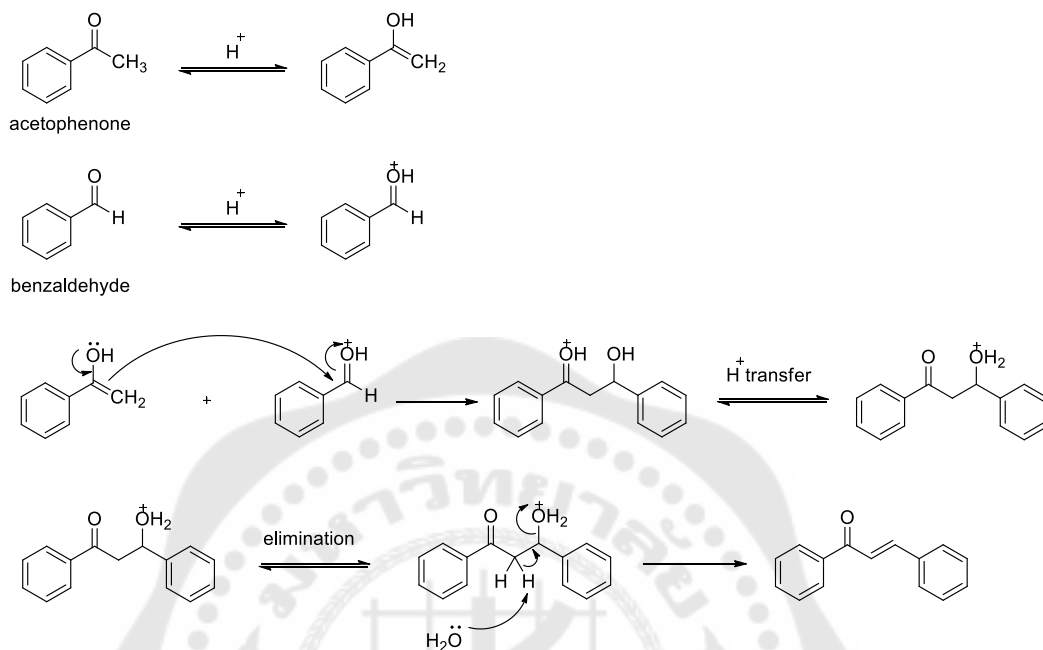
ภาพประกอบ 8 ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt condensation

กลไกการเกิดปฏิกิริยาในสภาวะเบสแสดงดังภาพประกอบ 9



ภาพประกอบ 9 กลไกการเกิดปฏิกิริยา Claisen-Schmidt condensation ในสภาวะเบส

## กลไกการเกิดปฏิกิริยาในสภาวะกรดแสดงดังภาพประกอบ 10



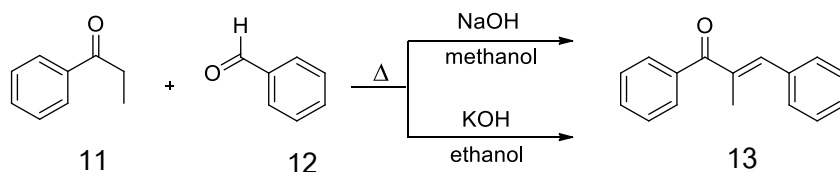
ภาพประกอบ 10 กลไกการเกิดปฏิกิริยา Claisen-Schmidt condensation ในสภาวะกรด

ปฏิกิริยานี้เป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นง่าย และให้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณที่สูง จึงเป็นปฏิกิริยาที่นิยมที่สุดในการสังเคราะห์อนุพันธ์ซาลิไซลิกโคน ปัจจุบันได้มีการพัฒนาสภาวะในการเกิดปฏิกิริยา รวมถึงตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดต่างๆ ดังต่อไปนี้

## 2.2.1.1 ในสภาวะเบส

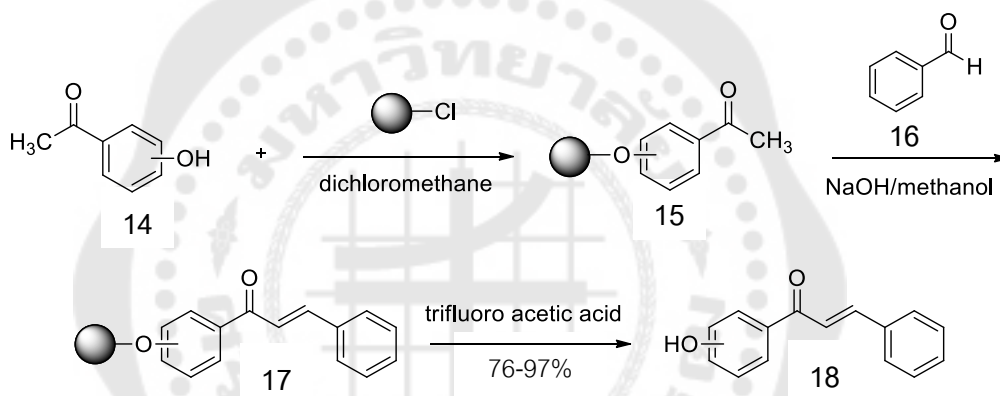
ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt ส่วนใหญ่ใช้เบสเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา เบสที่ใช้ได้แก่ potassium tert-butoxide (*t*-BuOK) sodium hydroxide (NaOH) หรือ potassium hydroxide (KOH) ในตัวทำละลาย methanol หรือ ethanol ที่อุณหภูมิห้อง

Dhar และคณะรายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 13 ระหว่าง ketone 11 และ benzaldehyde 12 โดยใช้ NaOH และ KOH เป็นเบส ในตัวทำละลาย methanol และ ethanol โดยปฏิกิริยานี้ต้องใช้ความร้อนในการเกิดปฏิกิริยา (45)



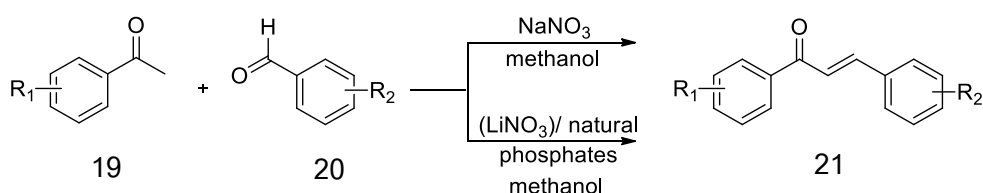
ภาพประกอบ 11 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 13 โดยใช้ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt

Cheng และคณะ สังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 18 โดยทำปฏิกิริยา Claisen-Schmidt บนวัสดุภาคของแข็ง (solid phase synthesis) ระหว่างอนุพันธ์ของ hydroxyacetophenone 14 ที่เชื่อมบนเรซิน กับ benzaldehyde 16 โดยใช้ NaOH เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในตัวทำละลาย methanol ที่อุณหภูมิห้อง ได้ผลิตภัณฑ์ hydroxy-chalcone ปริมาณที่สูงถึง 76-97% (46)



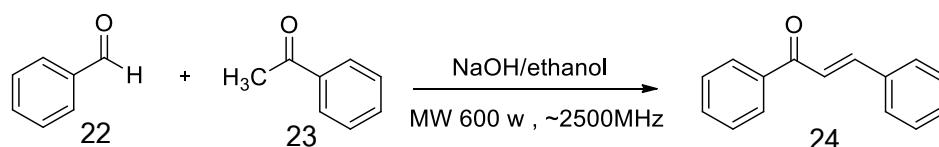
ภาพประกอบ 12 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 18 โดยใช้ปฏิกิริยา Solid phase

Sebti และคณะ รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 21 ด้วยปฏิกิริยา Claisen-Schmidt condensation ระหว่าง acetophenone 19 และ benzaldehyde 20 โดยใช้  $\text{NaNO}_3$  หรือ  $\text{LiNO}_3$ /natural phosphate ในตัวทำละลาย methanol ปฏิกิริยาเกิดได้ที่อุณหภูมิห้อง และให้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณที่สูง (47)



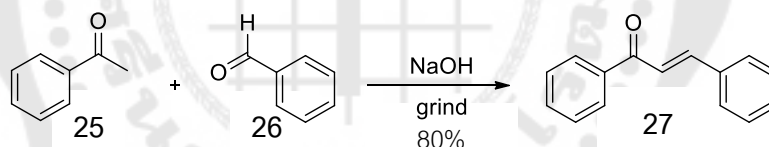
ภาพประกอบ 13 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 21 โดยใช้ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt

Srivastava รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 24 จากการทำปฏิกิริยาระหว่าง methyl ketone 23 และ aromatic aldehyde 22 ใช้เบส NaOH ในตัวทำละลาย ethanol และใช้พลังงานจากไมโครเวฟ (microwave) ในการเกิดปฏิกิริยา พบว่าให้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณที่สูง (48)



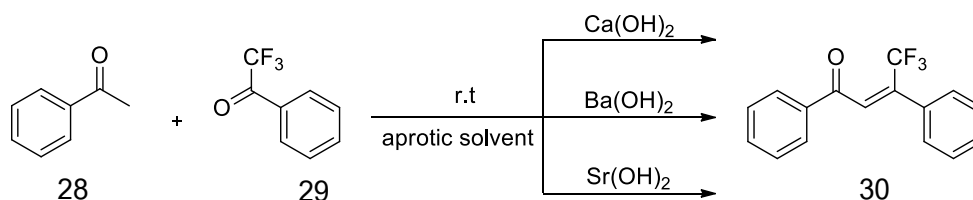
ภาพประกอบ 14 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 24 โดยใช้ปฏิกิริยา General microwave assisted synthesis

Rateb และคณะ รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 27 โดยทำปฏิกิริยาโดยการบด (grinding) สารประกอบ benzaldehyde 26 และ acetophenone 25 กับ NaOH ที่อุณหภูมิห้อง โดยไม่ใช้ตัวทำละลาย พบว่าให้ผลิตภัณฑ์ปริมาณ 80% (49)



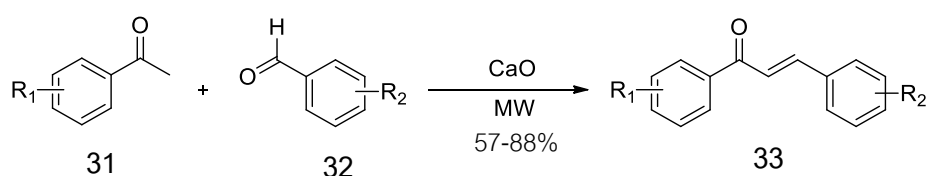
ภาพประกอบ 15 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 27 โดยใช้ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt

Patel และคณะ รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์  $\beta$ -trifluoromethylated chalcone 30 โดยใช้  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  และ  $\text{Sr}(\text{OH})_2$  เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ในตัวทำละลายชนิดอโปรติก (aprotic solvent) ที่อุณหภูมิห้องเพื่อใช้ในการกำจัดน้ำ (50)



ภาพประกอบ 16 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 30 โดยใช้ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt

Kulkarni ได้รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone **33** โดยการใช้ calcium oxide (CaO) เป็นเบส และใช้พลังงานจากไมโครเวฟ พบว่าปฏิกิริยาสามารถเกิดได้โดยไม่ต้องใช้ตัวทำละลาย ให้ผลผลิตร้อยละ ในปริมาณ 57-88% (51)

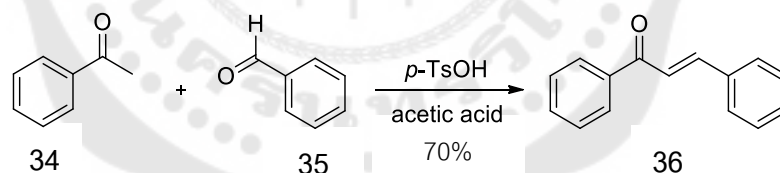


ภาพประกอบ 17 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone **33** โดยใช้ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt

### 2.2.1.2 ในสภาวะกรด

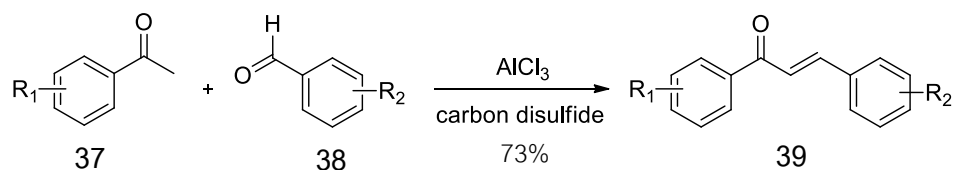
การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone ในสภาวะกรด สามารถทำได้โดยการใช้ Brønsted acid หรือ Lewis acid เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาดังนี้

Tan และคณะ รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone **36** ระหว่าง aldehyde **35** และ ketone **34** โดยใช้ *p*-toluenesulfonic acid (*p*-TsOH) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา และมี acetic acid เป็นตัวทำละลายที่อุณหภูมิ 70 °C พบว่าให้ผลผลิตร้อยละปริมาณ 70% (52)



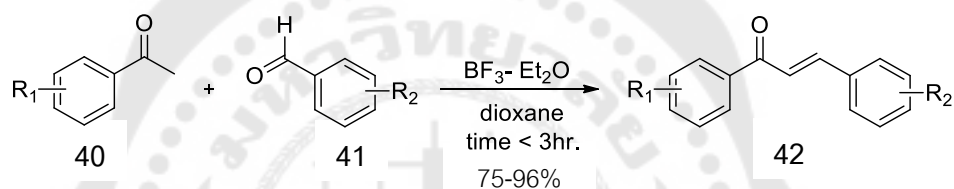
ภาพประกอบ 18 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone **36** โดยใช้ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt

Calloway และคณะ รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone **39** โดยที่ใช้ aluminum chloride (AlCl<sub>3</sub>) เป็น Lewis acid ในตัวทำละลาย carbon disulfide ให้ผลผลิตร้อยละในปริมาณสูงที่สุดถึง 73% (53)



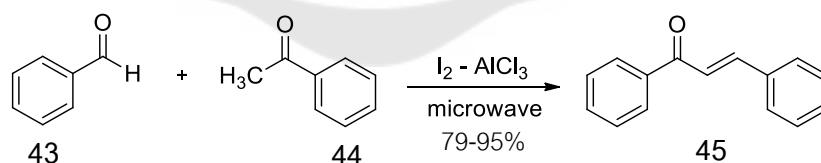
ภาพประกอบ 19 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 39 โดยใช้ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt

Narender และคณะ รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 42 โดยใช้ boron trifluoride-etherate ( $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ ) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง พบว่าใช้เวลาในการทำปฏิกิริยาน้อยกว่า 3 ชั่วโมง และให้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณที่สูงถึง 75-96% (54)



ภาพประกอบ 20 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 42 โดยใช้ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt

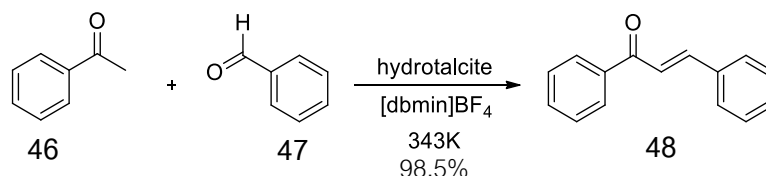
Kakati และ Sarma รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 45 โดยการทำปฏิกิริยาภายใต้พลังงานจากไมโครเวฟ โดยมี iodine-neutral alumina เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่าให้ผลิตภัณฑ์ปริมาณ 79-95% (55)



ภาพประกอบ 21 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 45 โดยใช้ปฏิกิริยา solvent free microwave assisted synthesis

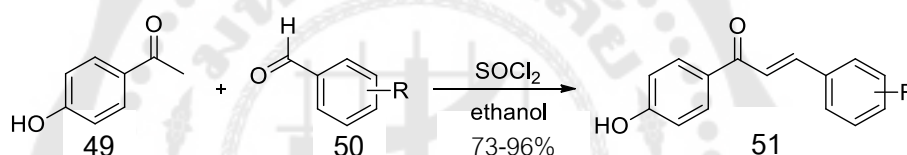
Wu และคณะ รายงานการสังเคราะห์สารประกอบ chalcone 48 โดยใช้ hydrotalcite เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ในตัวทำละลาย ionic liquid ได้แก่ 1,3-dibutyl-2-ethylimidazolium tetrafluoroborate

([dbmin]BF<sub>4</sub>) พบว่าให้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณที่สูงถึง 98.5% วิธีนี้มีข้อดีคือ ใช้ตัวเร่งในปริมาณที่น้อย และสามารถนำกลับมาใช้ใหม่ได้ (56)



ภาพประกอบ 22 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 48 โดยใช้ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt

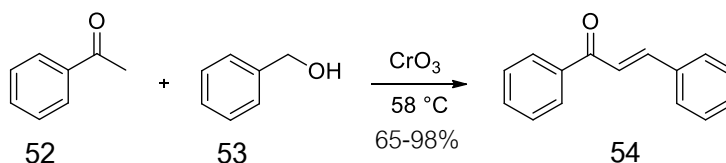
Petrov และคณะ รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ 4-hydroxyl-chalcone 51 โดยใช้ SOCl<sub>2</sub> ในตัวทำละลาย ethanol พบว่าให้ผลิตภัณฑ์ปริมาณสูง 73-96% (57)



ภาพประกอบ 23 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 51 โดยใช้ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt

### 2.2.2 ปฏิกิริยาระหว่าง primary alcohol และ acetophenone

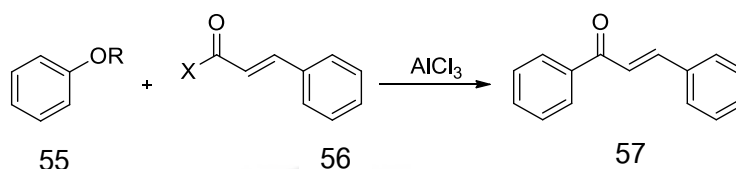
ในปี 2011 Chen และ Li รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 54 โดยใช้การทำปฏิกิริยาแบบต่อเนื่องในขั้นตอนเดียว (one-pot synthesis) ระหว่าง primary alcohol 53 และ acetophenone 52 โดยใช้ CrO<sub>3</sub> เป็นตัวออกซิไดซ์ ซึ่งจะออกซิไดซ์ primary alcohol ให้เป็น aldehyde ก่อน จากนั้นจึงเกิดปฏิกิริยา condensation กับ acetophenone พบว่าให้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณสูง 65-98% วิธีนี้ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการสังเคราะห์ โดยการหลีกเลี่ยงกระบวนการที่ทำให้สารมีความบริสุทธิ์ที่ใช้เวลานานและประหยัดเวลา (58)



ภาพประกอบ 24 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 54 โดยใช้ปฏิกิริยาระหว่าง primary alcohol และ acetophenone

### 2.2.3 ปฏิกริยา Friedel-Crafts Acylation

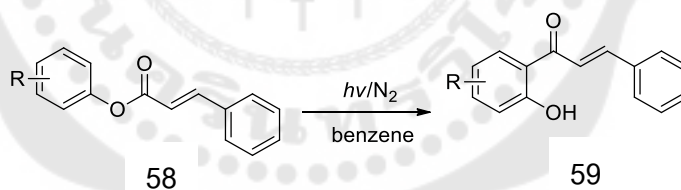
Shotter และคณะ รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 57 จากการทำปฏิกริยา ระหว่าง aromatic ether 55 และ cinnamoyl chloride 56 โดยใช้  $\text{AlCl}_3$  เป็นตัวเร่งปฏิกริยา พบว่าให้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณไม่สูง ดังนั้นปฏิกริยานี้จึงไม่ค่อยเป็นที่นิยม (59)



ภาพประกอบ 25 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 57 โดยใช้ปฏิกริยา Friedel-Crafts Acylation

### 2.2.4 ปฏิกริยา Photo-Fries Rearrangement

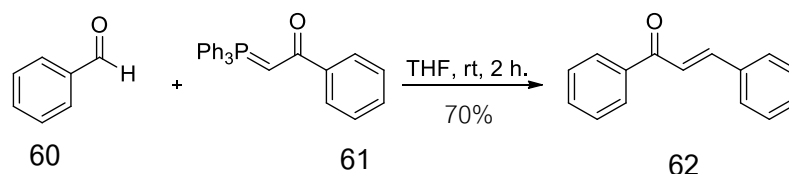
ในปี 2010 Sisa และคณะ ได้รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone โดยใช้ปฏิกริยา Photo-Fries rearrangement เปลี่ยนจากสารประกอบ phenyl cinnamate 58 เป็นสารประกอบ hydroxy aryl ketone 59 พบว่าอุณหภูมิและตัวทำละลายมีผลต่อตำแหน่ง (*ortho*- หรือ *para*-)ในการเกิดปฏิกริยา (60)



ภาพประกอบ 26 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 59 โดยใช้ปฏิกริยา Photo-Fries Rearrangement

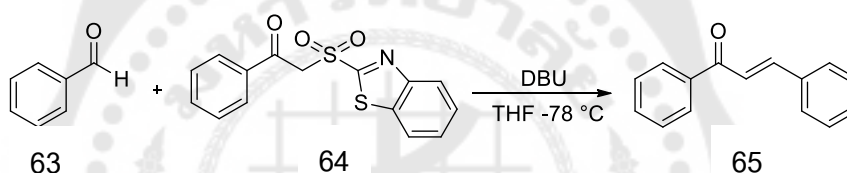
### 2.2.5 ปฏิกริยา Olefination

Ramirez และคณะ (61) รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 62 โดยใช้ปฏิกริยา Wittig olefination ระหว่างสารประกอบ triphenylbenzoylmethylene phosphorane 61 และอนุพันธ์ benzaldehyde 60 โดยการรีฟลักซ์ในตัวทำละลาย benzene ใช้เวลาทำปฏิกริยา 3 วัน ซึ่งต่อมา Bestmann และคณะ (62) ได้เปลี่ยนชนิดของตัวทำละลายเป็น THF พบว่าใช้เวลาทำปฏิกริยาลดลงเหลือ 3 ชั่วโมง และได้ปริมาณของผลิตภัณฑ์ 70%



ภาพประกอบ 27 การสังเคราะห์หอนุพันธ์ chalcone 62 โดยใช้ปฏิกิริยา olefination

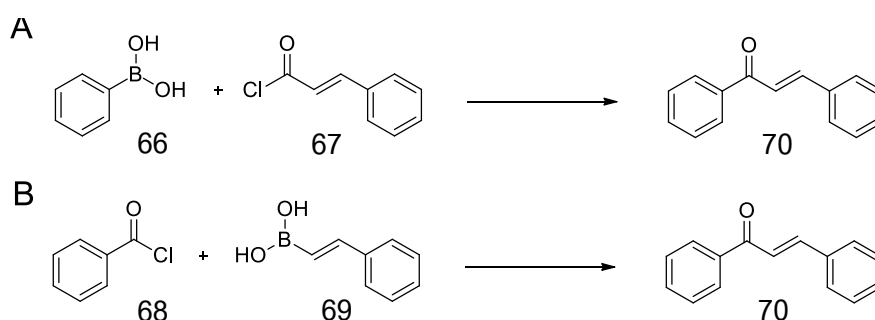
ในปี 2010 Kumar และคณะ รายงานการสังเคราะห์หอนุพันธ์ chalcone 65 โดยใช้ปฏิกิริยา Julia-Kocienski Olefination ระหว่าง 2-(Benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-1-phenylethanone 64 และ benzaldehyde 63 โดยมี 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) เป็นเบส พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณที่สูง (63)



ภาพประกอบ 28 การสังเคราะห์หอนุพันธ์ chalcone 65 โดยใช้ปฏิกิริยา Julia-Kocienski Olefination

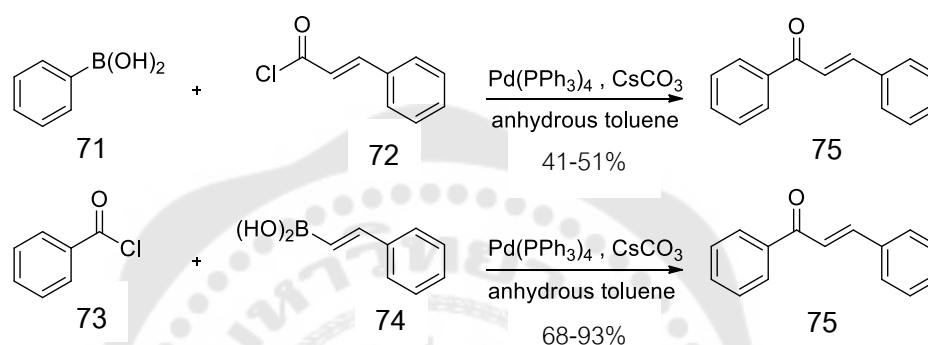
### 2.2.6 ปฏิกิริยา Coupling โดยใช้โลหะเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

ในปี 2003 Eddarir และคณะ รายงานการสังเคราะห์หอนุพันธ์ chalcone 70 โดยใช้ปฏิกิริยา Suzuki coupling ซึ่งสามารถทำได้ 2 วิธีคือ วิธีแรก (A) ใช้ปฏิกิริยาระหว่าง cinnamoyl chloride 67 และ phenylboronic acid 66 และ วิธีที่ 2 (B) ใช้ปฏิกิริยาระหว่าง benzoyl chloride 68 และ phenylvinylboronic acid 69 (64)



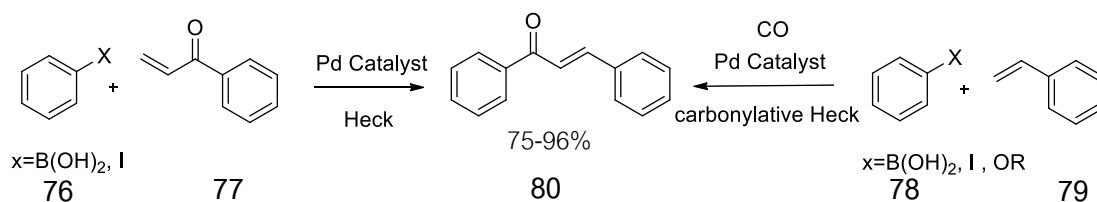
ภาพประกอบ 29 การสังเคราะห์หอนุพันธ์ chalcone 70 โดยใช้ปฏิกิริยา Suzuki Coupling

ต่อมา Selepe และคณะ ได้รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 75 โดยใช้ปฏิกิริยา Suzuki–Miyaura coupling โดยใช้  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  และ  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  เป็นรีเอเจนต์ และ toluene เป็นตัวทำละลาย ซึ่งสามารถทำได้ 2 วิธีคือ วิธีแรกเป็นการทำปฏิกิริยาระหว่าง arylboronic acids 71 และ cinnamoyl chloride 72 ได้ผลิตภัณฑ์ปริมาณ 41–51% และอีกวิธีเป็นการทำปฏิกิริยาระหว่าง styrylboronic acid 74 และ benzoyl chlorides 73 ได้ผลิตภัณฑ์ปริมาณ 68–93% (65)



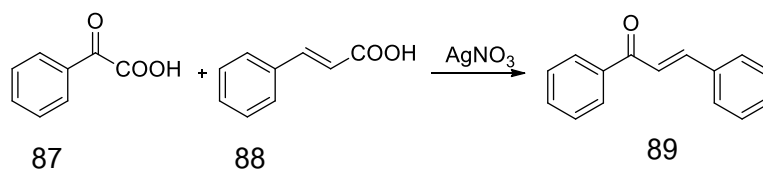
ภาพประกอบ 30 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 75 โดยใช้ปฏิกิริยา Suzuki–Miyaura coupling

โดยทั่วไปปฏิกิริยา Heck coupling reaction จะเป็นการสังเคราะห์สารประกอบ alkene จากปฏิกิริยาระหว่าง arylboronic acid หรือ aryl iodide และ unsaturated ketone ใช้เบสและ palladium เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ซึ่ง Beller และคณะได้รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 80 โดยใช้ปฏิกิริยา Heck reaction ระหว่างสาร aryl vinyl ketone 77 และ aryl iodide 76 และปฏิกิริยา carbonylative Heck coupling reaction ระหว่าง aryl halide 78 และ styrene 79 และ carbon monoxide มี  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  และ  $\text{Ph}_3\text{P}$  เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา triethylamine (TEA) เป็นเบส ในตัวทำละลาย  $\text{CH}_3\text{CN}$  พบว่าให้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณสูงถึง 75-96% (66)



ภาพประกอบ 31 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 80 โดยใช้ปฏิกิริยา Heck Coupling และ carbonylative Heck Coupling

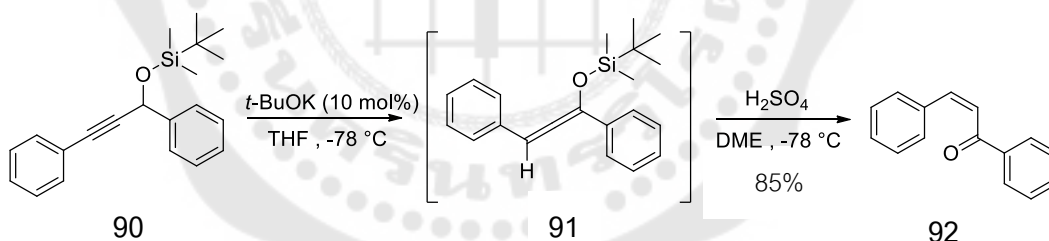




ภาพประกอบ 34 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 89 โดยใช้ปฏิกิริยาระหว่างสาร  $\alpha$ -keto acid และ cinnamic acid

### 2.2.7 การสังเคราะห์สารประกอบ cis-chalcone

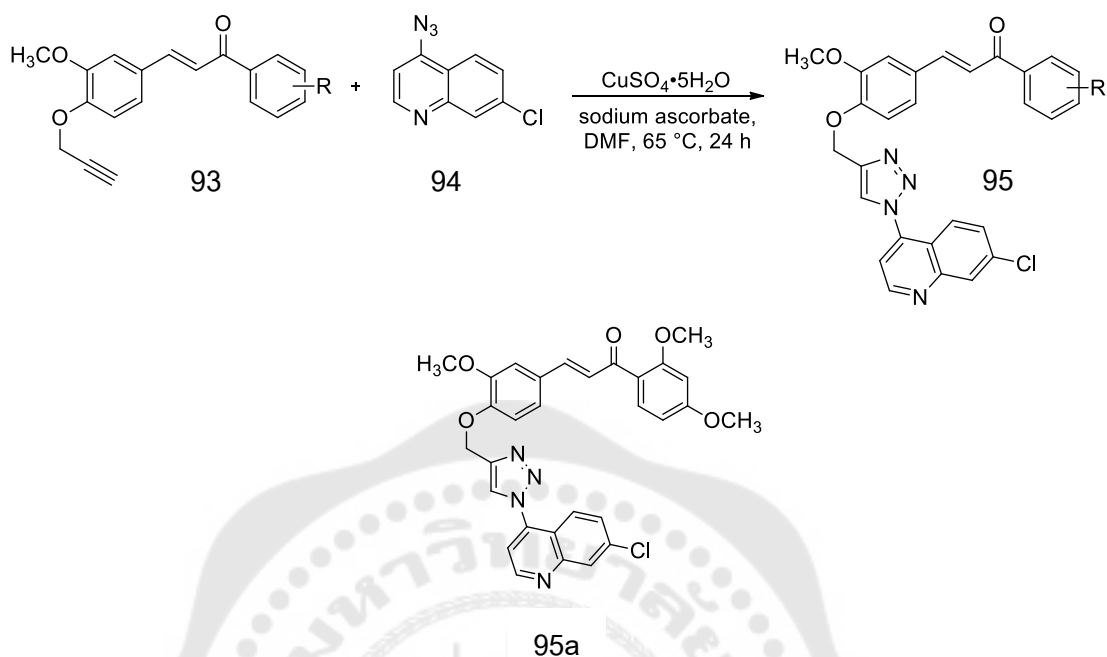
การสังเคราะห์สารประกอบ cis-chalcone ไม่เป็นที่นิยมเนื่องจากไอโซเมอร์ชนิด cis- มีความเสถียรน้อยมากเมื่อเทียบกับไอโซเมอร์ชนิด trans- อย่างไรก็ตามมีรายงานการสังเคราะห์สารประกอบ cis-chalcone 92 โดย Yoshizawa และคณะ โดยใช้ปฏิกิริยาระหว่าง siloxypropyne 90 และ potassium *tert*-butoxide (*t*-BuOK) ซึ่งจะได้ siloxyallene 91 เป็นสารมัธยันตร์ (intermediate) จากนั้นทำปฏิกิริยากับกรดแก่ได้แก่  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ในตัวทำละลาย 1,2-dimethoxyethane (DME) ที่อุณหภูมิ -78 °C พบว่าให้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณที่สูงถึง 85% และมีอัตราส่วนของไอโซเมอร์ cis:trans สูงถึง 99:1 (70)



ภาพประกอบ 35 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone 92

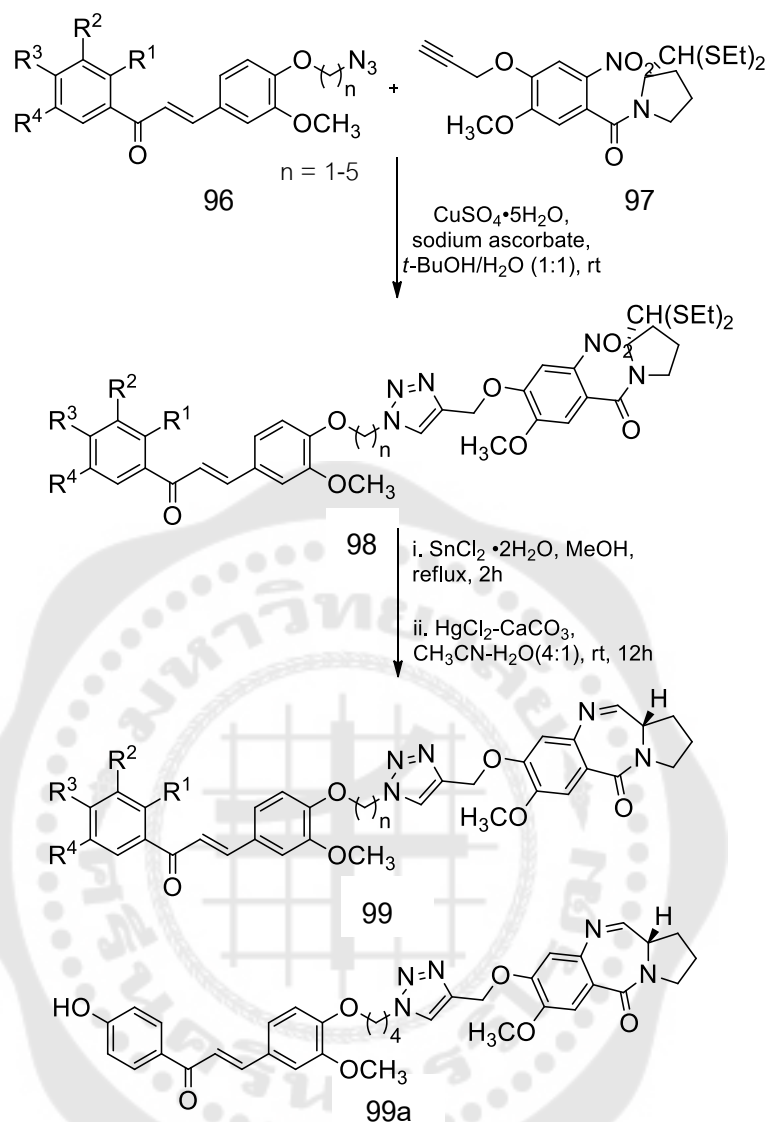
### 2.3 การสังเคราะห์และฤทธิ์ทางชีวภาพของสารประกอบ chalcone-triazole

Guantai และคณะ ได้สังเคราะห์สารอนุพันธ์ chalcone - triazole 95 โดยใช้ปฏิกิริยา CuAAC ระหว่าง acetylenic chalcone 93 และ 4-azido-7-chloro-quinoline 94 พบว่าอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ได้แสดงฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรียโดยสาร 95a มีประสิทธิภาพดีที่สุด โดยมีฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย (*Plasmodium falciparum*) สายพันธุ์ D10 สายพันธุ์ Dd2 และสายพันธุ์ W2 ด้วยค่า  $\text{IC}_{50}$  เท่ากับ 0.04 0.07 และ 0.09  $\mu\text{M}$  ตามลำดับ และเมื่อนำสาร 95a มาทดสอบฤทธิ์ยับยั้ง  $\beta$ -hematin พบว่าให้ค่าการยับยั้งที่ดี ( $\text{IC}_{50} = 1.6 \mu\text{M}$ ) (71)



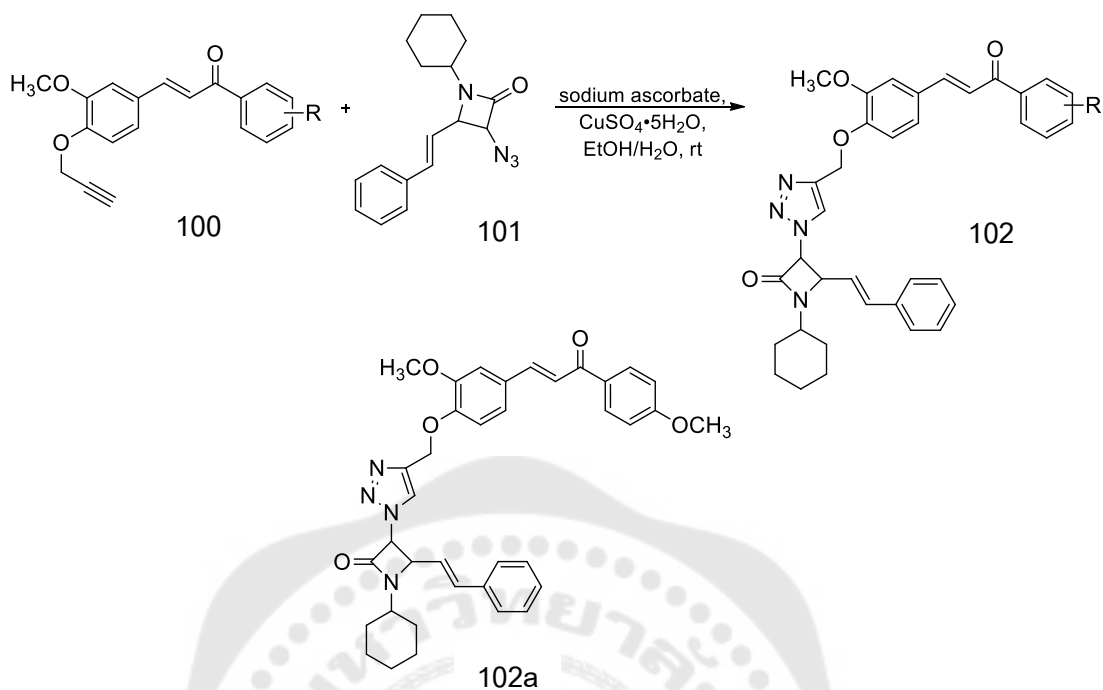
ภาพประกอบ 36 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone - triazole 95

Kamal และคณะ ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone - triazole 99 โดยใช้ปฏิกิริยา CuAAC ระหว่าง chalcone-azide 96 และ alkyne 97 จากนั้นทำปฏิกิริยารีดักชันหมู่ไนโตร เป็นหมู่อะมิโน ด้วย  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  และทำปฏิกิริยา deprotective-cyclization ด้วย  $\text{HgCl}_2 \cdot \text{CaCO}_3$  อนุพันธ์ที่สังเคราะห์ได้นำไปทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็ง พบว่าสาร 99a มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเซลล์มะเร็งมากที่สุด โดยมีฤทธิ์ ยับยั้งเซลล์มะเร็งทั้ง 6 ชนิด คือ มะเร็งปอด (HOP62 Gurav และ A549) มะเร็งเต้านม (Zr-75-1 และ MCF-7) มะเร็งช่องปาก (DWD และ KB) มะเร็งต่อมลูกหมาก (PC-3) มะเร็งรังไข่ (A2780) และมะเร็งปากมดลูก (SiHa) ด้วยค่า  $\text{IC}_{50}$  เท่ากับ  $0.12\text{-}2.03 \mu\text{M}$  (72)



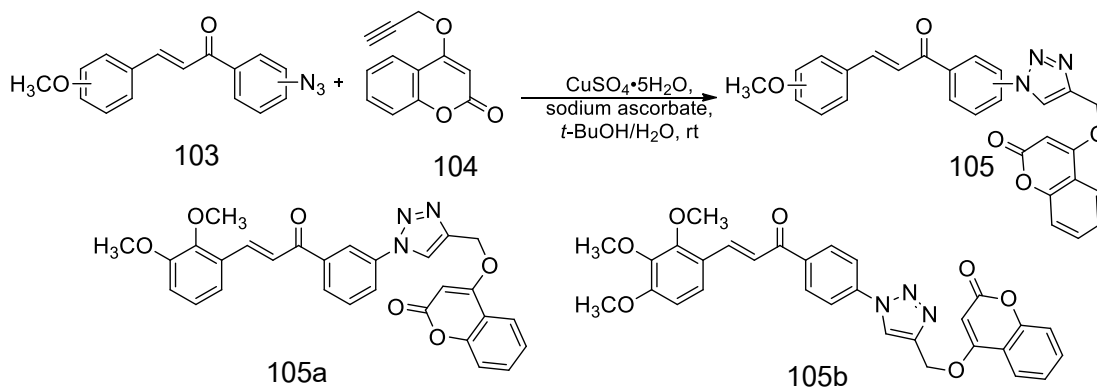
ภาพประกอบ 37 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone - triazole 99

Singh และคณะ ได้สังเคราะห์อนุพันธ์  $\beta$ -lactam-chalcone 102 โดยใช้ปฏิกิริยา CuAAC ระหว่าง acetylenic chalcone 100 และ 3-azido-2-azetidinone 101 พบว่าสาร 102a มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเซลล์มะเร็งมากที่สุด โดยมีฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็ง ทั้ง 4 ชนิด คือ มะเร็งปอด (A549) มะเร็งต่อมลูกหมาก (PC-3) มะเร็งเม็ดเลือดขาว (THP-1) และมะเร็งลำไส้ (Caco-2) ด้วยค่า  $\text{IC}_{50}$  เท่ากับ  $<1.0$   $67.1$   $<1.0$  และ  $6.37$   $\mu\text{M}$  ตามลำดับ (73)



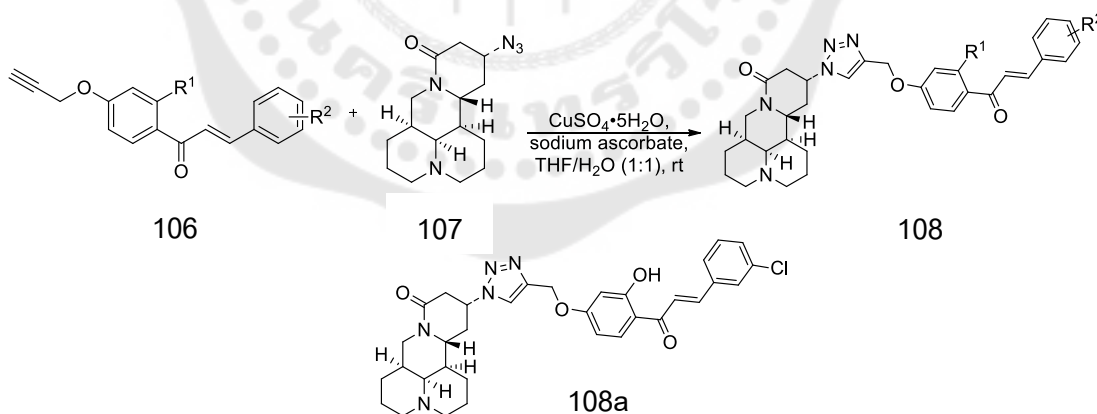
ภาพประกอบ 38 การสังเคราะห์หอนุพันธ์ chalcone - triazole 102

Pingaew และคณะ ได้สังเคราะห์หอนุพันธ์ chalcone - triazole 105 โดยใช้ปฏิกิริยา click reaction ระหว่าง azidochalcone 103 และ coumarin-alkyne 104 พบว่าสาร 105a มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเซลล์มะเร็งมากที่สุด โดยมีฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็ง 4 ชนิด คือ มะเร็งท่อน้ำดี (HuCCA-1) มะเร็งตับ (HepG2) มะเร็งปอด (A549) และ มะเร็งเม็ดเลือดขาว (MOLT-3) ด้วยค่า  $\text{IC}_{50}$  เท่ากับ  $2.36 \pm 0.14$   $4.26 \pm 0.29$   $18.06 \pm 1.07$  และ  $0.53 \pm 0.08$   $\mu\text{M}$  ตามลำดับ และสาร 105b มีฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย (*P. falciparum*) ได้ดีที่สุด ด้วยค่า  $\text{IC}_{50}$  เท่ากับ  $1.60$   $\mu\text{M}$  (38)



ภาพประกอบ 39 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone - triazole 105

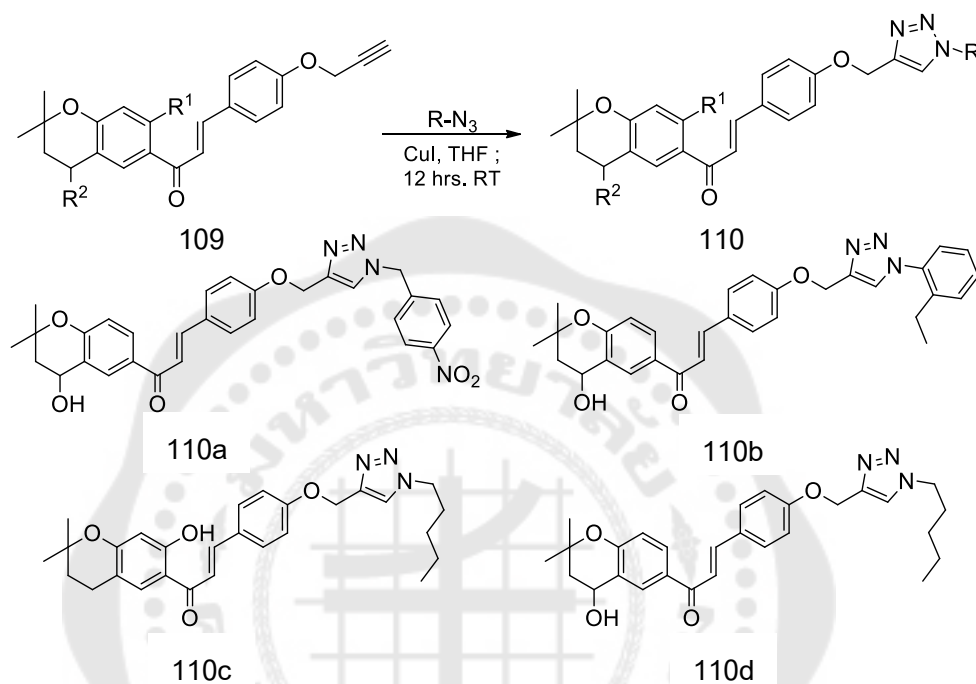
Zhao และคณะ ได้สังเคราะห์สารอนุพันธ์ chalcone - triazole 108 โดยใช้ปฏิกิริยา CuAAC ระหว่าง 4'-propargyloxy chalcone 106 และ azido-matrine 107 พบว่าสาร 108a มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเซลล์มะเร็งดีที่สุด โดยมีฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งทั้ง 4 ชนิด คือ มะเร็งปอด (A549) มะเร็งปากมดลูก (Hela) มะเร็งตับ (Bel-7402) และมะเร็งเต้านม (MCF-7) ด้วยค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ  $5.01 \pm 0.59$   $7.31 \pm 0.64$   $5.60 \pm 0.37$  และ  $6.25 \pm 0.53$   $\mu\text{M}$  ตามลำดับ และเซลล์ปกติของหนู (NIH3T3) ด้วยค่า  $IC_{50}$   $39.21 \pm 4.31$   $\mu\text{M}$  (74)



ภาพประกอบ 40 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone - triazole 108

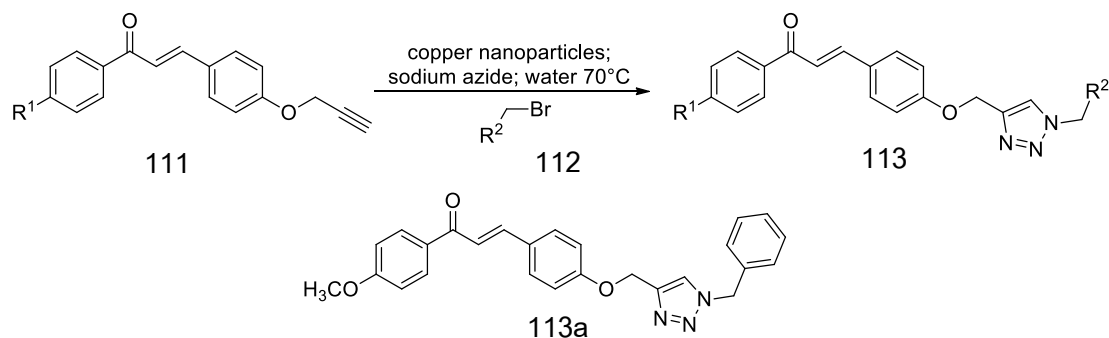
Chinthala และคณะ ได้สังเคราะห์สารอนุพันธ์ chalcone - triazole 110 จากนั้นนำอนุพันธ์ที่ได้มาทดสอบ ฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็ง และฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -Glucosidase พบว่าสาร 110a มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเซลล์มะเร็งมากที่สุด โดยมีฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งทั้ง 5 ชนิด คือ มะเร็งเต้านม (MCF-7) มะเร็งต่อมลูกหมาก (DU-145) มะเร็งเนื้อเยื่อประสาท (IMR-32) มะเร็ง

ปอด (A549) และมะเร็งตับ (Hep-G2) ด้วยค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ 17.11 29.88 17.34 69.88 และ 69.90  $\mu\text{M}$  ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าสาร 110b 110c 110d มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -Glucosidase ด้วยค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ 67.77 74.94 และ 102.10  $\mu\text{M}$  (75)



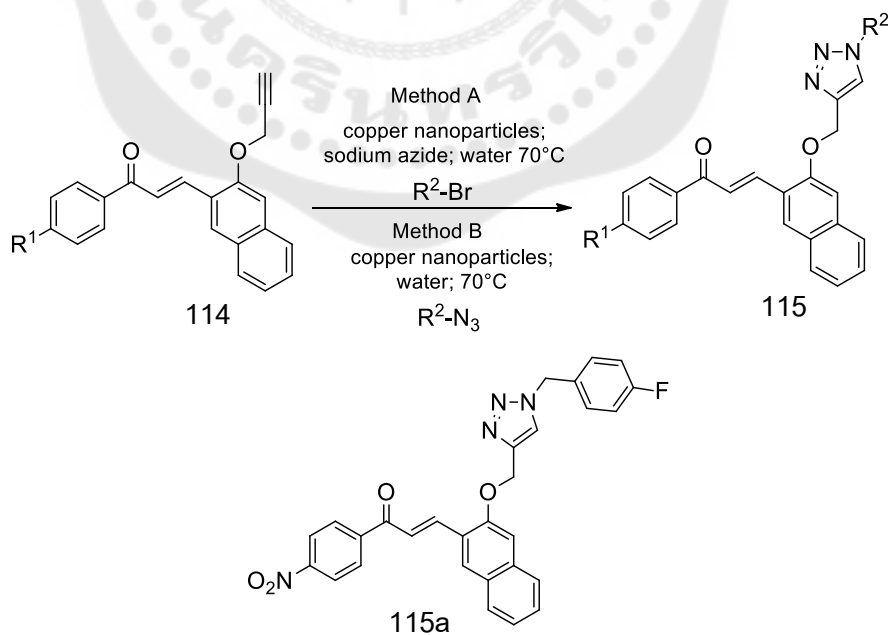
ภาพประกอบ 41 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone - triazole 110

Yadav และคณะ ได้สังเคราะห์สารอนุพันธ์ chalcone - triazole 113 โดยใช้ปฏิกิริยาระหว่าง 4-O-propargylated chalcone 111 และ benzyl bromide 112 และ sodium azide โดยมีอนุภาคคอปเปอร์นาโนเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา จากนั้นนำสารที่ได้มาทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ พบว่าสาร 113a มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเซลล์มะเร็งได้ดีที่สุด โดยมีฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็ง 4 ชนิด คือ มะเร็งเต้านม (MCF-7) มะเร็งตับอ่อน (MIA-Pa-Ca-2) มะเร็งปอด (A549) และมะเร็งตับ (HepG2) ด้วยค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ 5 4 11 และ 9  $\mu\text{M}$  ตามลำดับ และมีความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติน้อย (76)



ภาพประกอบ 42 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone - triazole 113

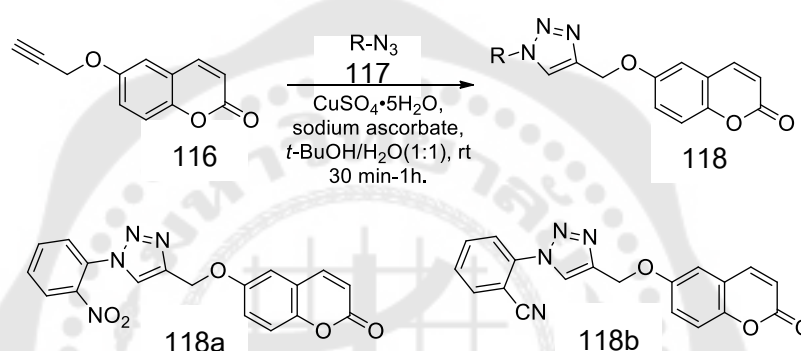
ต่อมา Yadav และคณะ ได้รายงานการสังเคราะห์ และฤทธิ์ยับยั้งจุลชีพของอนุพันธ์ chalcone - triazole 115 โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบเดียวกัน Kashmiri Lal (77) พบว่า สาร 115a เป็นสารที่มีประสิทธิภาพดีที่สุด โดยสามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมบวกได้แก่ *S. epidermidis* (MTCC 6880) *B. subtilis* (MTCC 44441) ด้วยค่า MIC เท่ากับ 0.0032 และ 0.0063  $\mu\text{mol/mL}$  แบคทีเรียชนิดแกรมลบได้แก่ *E. coli* (MTCC 16521) *P. aeruginosa* (MTCC 424) ด้วยค่า MIC เท่ากับ 0.0032 และ 0.0063  $\mu\text{mol/mL}$  และเชื้อรา 2 ชนิดได้แก่ *A. niger* (MTCC8189) *C. albicans* (MTCC 227) ด้วยค่า MIC เท่ากับ 0.0032 และ 0.0032  $\mu\text{mol/mL}$  (78)



ภาพประกอบ 43 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone - triazole 115

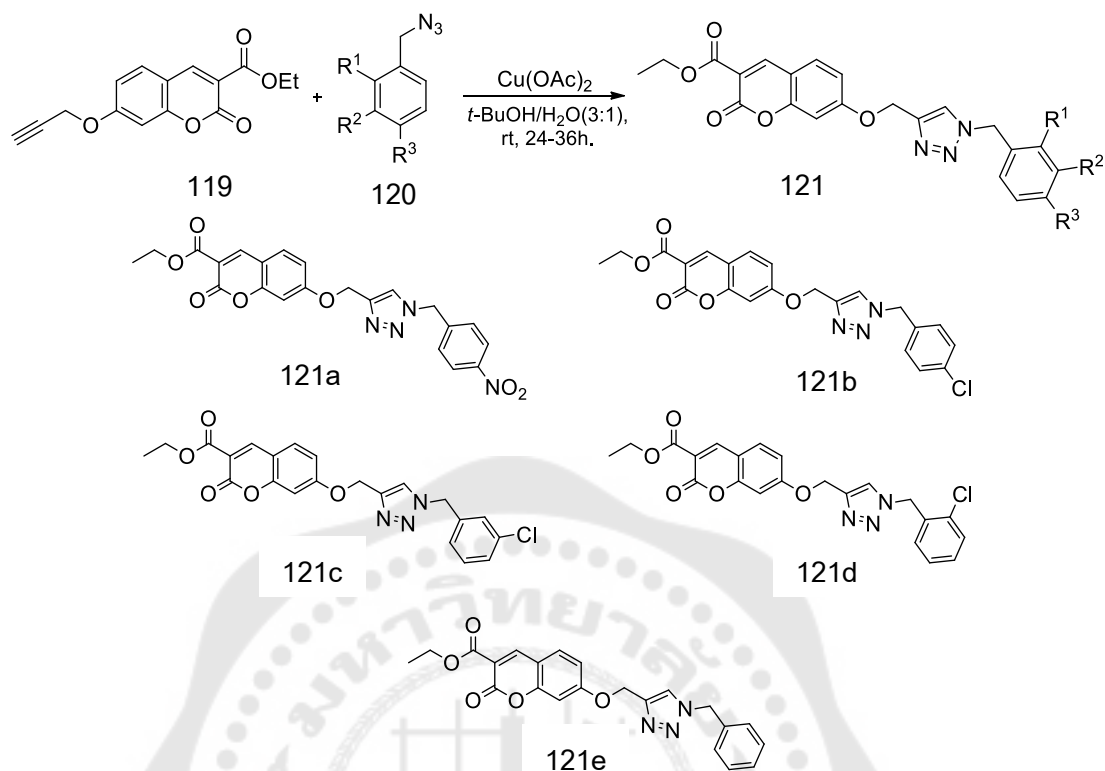
## 2.4 การสังเคราะห์และฤทธิ์ทางชีวภาพของสารประกอบ coumarin-triazole

Shakeel-u-Rehman และคณะ ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ coumarin - triazole 118 โดยใช้ปฏิกิริยา CuAAC ระหว่าง aromatic azide 117 และ 6-(prop-2-ynoxy)-2H-chromen-2-one 116 จากนั้นนำสารที่ได้มาทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็ง 5 ชนิด คือ มะเร็งต่อมลูกหมาก (PC-3) มะเร็งลำไส้ (HCT-116 และ Colo-205) มะเร็งเม็ดเลือดขาว (HL-60) และมะเร็งปอด (A549) พบว่า สาร 118a และ 118b มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเซลล์มะเร็งมะเร็งปอด (A549) ดีที่สุด ด้วยค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ  $10.2 \pm 0.12$  และ  $12.6 \pm 0.82$   $\mu$ M ตามลำดับ (79)



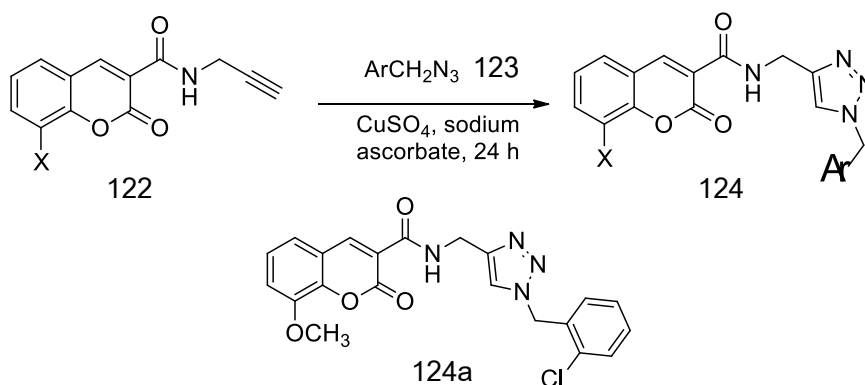
ภาพประกอบ 44 การสังเคราะห์อนุพันธ์ coumarin - triazole 118

Shaikh และคณะ ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ coumarin - triazole 121 โดยใช้ปฏิกิริยา CuAAC ระหว่าง ethyl 2-oxo-7-(prop-2-yn-1-yloxy)-2H-chromene-3-carboxylate 119 และ benzyl azide 120 จากนั้นนำสารที่ได้มาทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเชื้อรา 5 ชนิด คือ *Candida albicans* (NCIM3471) *Fusarium oxysporum* (NCIM1332) *Aspergillus flavus* (NCIM539) *Aspergillus niger* (NCIM1196) และ *Cryptococcus neoformans* (NCIM576) และทดสอบฤทธิ์ยับยั้งอนุมูลอิสระ พบว่าสารทั้ง 4 ตัว คือ 121b 121c 121d และ 121e มีฤทธิ์ยับยั้ง *Candida albicans* (NCIM3471) ด้วยค่า MIC เท่ากับ 25  $\mu$ g/ml ในขณะที่สาร 121a มีฤทธิ์ยับยั้งอนุมูลอิสระ ด้วยค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ 15.20  $\mu$ M (80)



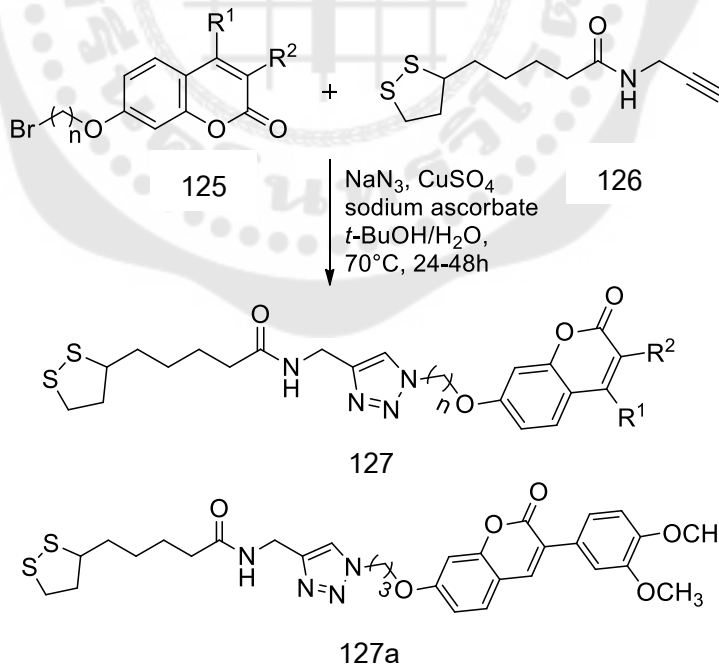
ภาพประกอบ 45 การสังเคราะห์หอนุพันธ์ coumarin - triazole 121

Saeedi และคณะ ได้สังเคราะห์หอนุพันธ์ coumarin - triazole 124 โดยใช้ปฏิกิริยา CuAAC ระหว่าง 2-oxo-N-(prop-2-yn-1-yl)-2H-chromene-3-carboxamide 122 และ organic azide 123 พบว่าสาร 124a มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ acetylcholinesterase (AChE) และ butylcholinesterase (BChE) ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคอัลไซเมอร์ ได้ดีที่สุดด้วยค่า  $\text{IC}_{50}$  เท่ากับ  $15.42 \pm 0.53$  และ  $96.13 \pm 0.37$   $\mu\text{M}$  ตามลำดับ (81)



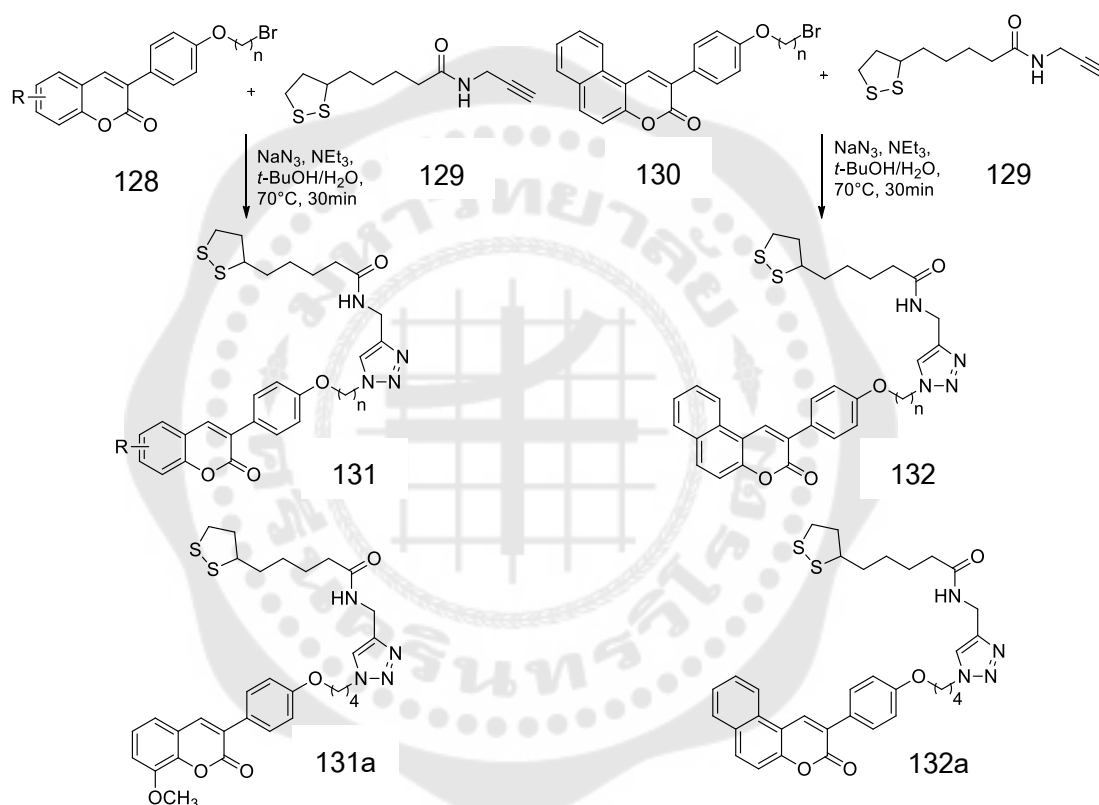
ภาพประกอบ 46 การสังเคราะห์หอนพันท์ coumarin - triazole 124

Jalili-Baleh และคณะ ได้สังเคราะห์สารอนุพันธ์ coumarin - triazole 127 โดยใช้ระหว่าง bromoalkane sodium azide 125 และ *N*-propargylamide 126 พบว่าสาร 127a มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเอนไซม์ AChE และ BChE ได้ดีที่สุดด้วยค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ  $16.4 \pm 1.3$  และ  $49.37 \pm 4.2 \mu\text{M}$  ตามลำดับ และนอกจากนี้สาร 127a ยังมีศักยภาพในการยับยั้งอนุมูลอิสระ ด้วยค่า FRAP เท่ากับ  $87.5 \pm 0.4 \text{ mM}$  (82)



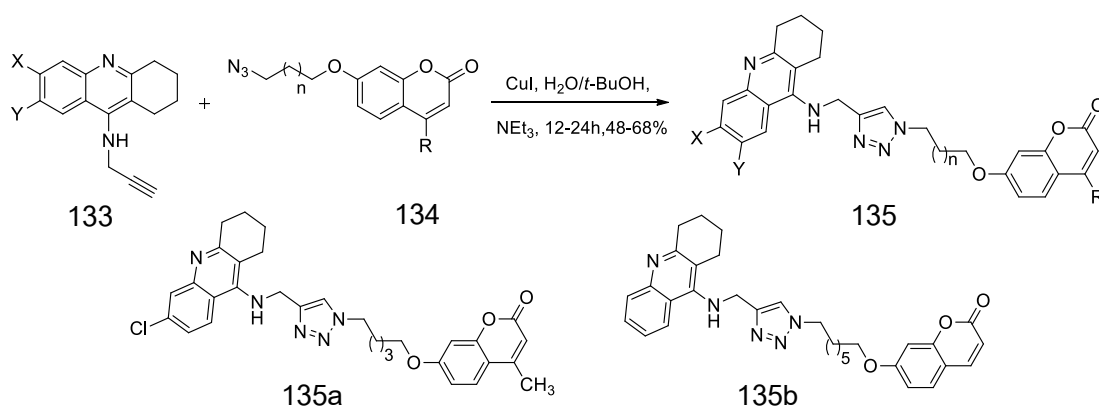
ภาพประกอบ 47 การสังเคราะห์หอนพันท์ coumarin - triazole 127

Jalili-Baleh และคณะ ได้สังเคราะห์สารอนุพันธ์ coumarin - triazole 131, 132 โดยใช้ปฏิกิริยาระหว่าง *N*-(prop-2-yn-1-yl)pentanamide 129 และ bromoalkane 128, 130 และ sodium azide พบว่า สาร 131a และ 132a มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ AChE ด้วยค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ 12.6 และ 7.3  $\mu$ M และฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ BChE ด้วยค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ 86.7 และ 68.6  $\mu$ M ตามลำดับ และนอกจากนี้สาร 132a ยังมีศักยภาพในการยับยั้งอนุมูลอิสระด้วยค่า FRAP เท่ากับ  $85.46 \pm 0.73$  mM (83)



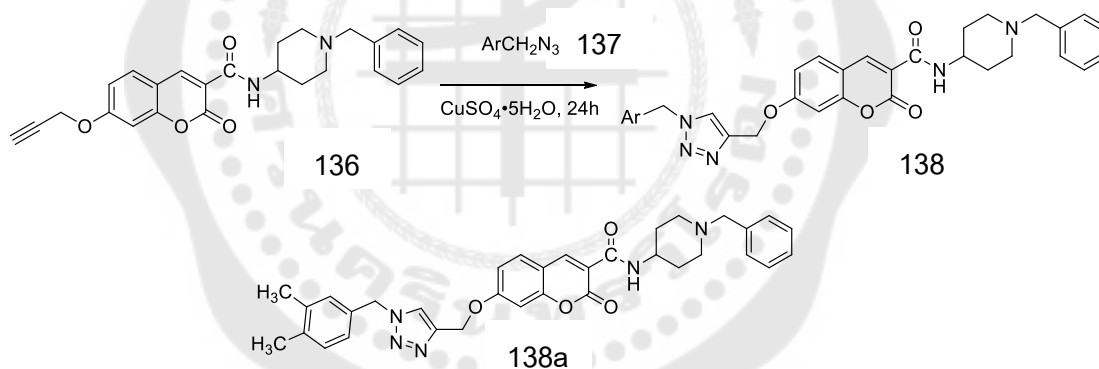
ภาพประกอบ 48 การสังเคราะห์อนุพันธ์ coumarin - triazole 131, 132

Najafi และคณะ ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ tacrine-coumarin 135 ให้ปริมาณของผลิตภัณฑ์ 48-68% พบว่าสาร 135a และ 135b มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ AChE ด้วยค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ  $0.027 \pm 0.009$  และ  $0.095 \pm 0.014$   $\mu$ M และฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ BChE ด้วยค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ  $0.104 \pm 0.018$  และ  $0.006 \pm 0.002$   $\mu$ M ตามลำดับ (84)



ภาพประกอบ 49 การสังเคราะห์ท่อนพุนท์ coumarin - triazole 135

Rastegari และคณะ ได้สังเคราะห์ที่สารอนุพุนท์ coumarin - triazole 138 พบว่า สาร 138a มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ AChE ( $\text{IC}_{50} = 1.80 \pm 0.09 \mu\text{M}$ ) ได้อย่างเฉพาะเจาะจงเมื่อเปรียบเทียบกับ BChE ( $\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{M}$ ) (85)



ภาพประกอบ 50 การสังเคราะห์ท่อนพุนท์ coumarin - triazole 138

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.1 เครื่องมือและสารเคมีที่ใช้ในการวิจัย

##### 3.1.1 เครื่องมือที่ใช้

- 3.1.1.1 Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer (Bruker Avance 300)
- 3.1.1.2 Mass Spectrometer (Finnigan MAT 90 & Thermofinnican LCQ Advantage)
- 3.1.1.3 Rotary Evaporator (Buchi Rotavapor R-114)
- 3.1.1.4 Fourier Transform Infrared Spectrophotometer (Perkin Elmer FT-IR

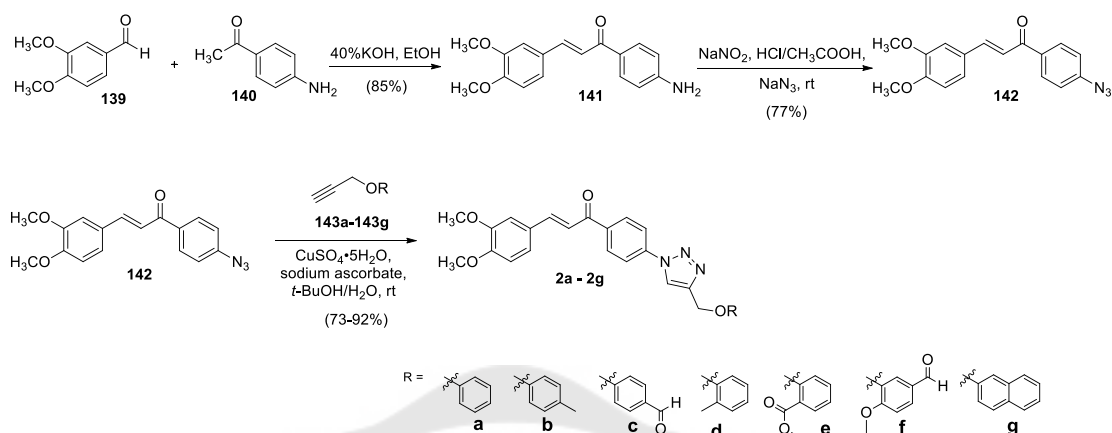
spectrum Bx)

##### 3.1.2 สารเคมี

- 3.1.2.1 3,4 –dimethoxyl benzaldehyde (analytical grade; Sigma-Aldrich)
- 3.1.2.2 4-aminoacetophenone (analytical grade; Sigma-Aldrich)
- 3.1.2.3 potassium hydroxide (analytical grade; Carlo Erba Reagents)
- 3.1.2.4 ethanol (analytical grade; RCI Labscan)
- 3.1.2.5 hydrochloric acid (analytical grade; carlo erba)
- 3.1.2.6 ethyl acetate (analytical grade; carlo erba)
- 3.1.2.7 sodium sulfate anhydrous (analytical grade; Carlo Erba Reagents)
- 3.1.2.8 acetone (analytical grade; carlo erba)
- 3.1.2.9 hexane (analytical grade; J.T.Baker)
- 3.1.2.10 sodium nitrite (analytical grade; carlo erba)
- 3.1.2.11 sodium azide (analytical grade; carlo erba)
- 3.1.2.12 acetic acid (analytical grade; carlo erba)
- 3.1.2.13 dichloromethane (analytical grade; carlo erba)
- 3.1.2.14 copper sulfate (analytical grade; carlo erba)
- 3.1.2.15 sodium ascorbic acid (analytical grade; acros organic)
- 3.1.2.16 tert-butyl alcohol (analytical grade; sigma-aldrich)
- 3.1.2.17 *p*-cresol (analytical grade; acros organic)
- 3.1.2.18 2-naphthol (analytical grade; may&baker)
- 3.1.2.19 sulphanilamide (analytical grade; Sigma-Aldrich)

- 3.1.2.20 methanol (analytical grade; carlo erba)
- 3.1.2.21 methyl salicylate (analytical grade; UNILAB)
- 3.1.2.22 phenol (analytical grade; carlo erba)
- 3.1.2.23 o-cresol (analytical grade; acros organic)
- 3.1.2.24 potassium carbonate (analytical grade; unilab)
- 3.1.2.25 propargyl bromide (analytical grade; acros organic)
- 3.1.2.26 7-hydroxycoumarin (analytical grade; fluka)
- 3.1.2.27 4-hydroxycoumarin (analytical grade; acros organic)
- 3.1.2.28 4-nitroaniline (analytical grade; acros organic)
- 3.1.2.29 4-aminophenol (analytical grade; Sigma-Aldrich)
- 3.1.2.30 4-iodoaniline (analytical grade; Sigma-Aldrich)
- 3.1.2.31 4-aminobenzonitrile (analytical grade; Sigma-Aldrich)
- 3.1.2.32 p-anisidine (analytical grade; Sigma-Aldrich)
- 3.1.2.33 4-chloroaniline (analytical grade; acros organic)
- 3.1.2.34 4-aminobenzoic acid (analytical grade; acros organic)
- 3.1.2.35 4-bromoaniline (analytical grade; acros organic)
- 3.1.2.36 concentrated sulfuric acid (analytical grade; carlo erba)
- 3.1.2.37 acetic acid (analytical grade; carlo erba)
- 3.1.2.38 silica gel 60 (70 - 230 mesh ASTM)

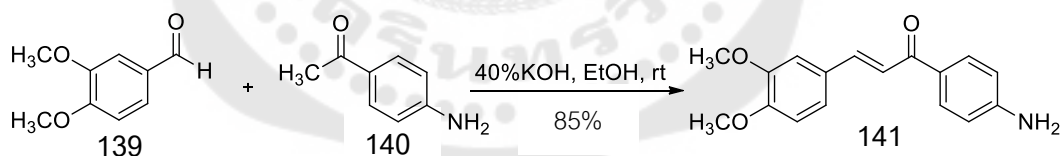
### 3.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone-triazole 2a-2g



ภาพประกอบ 51 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone-triazole

#### 3.2.1 การสังเคราะห์สาร (E)-1-(4-aminophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one 141

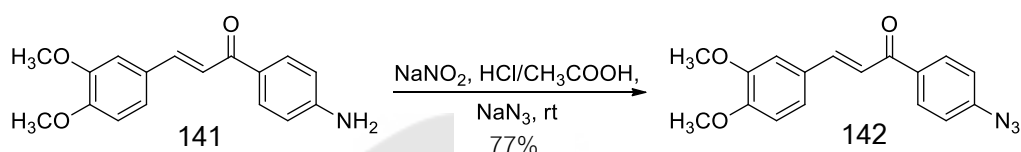
สาร (E)-1-(4-aminophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one 141 สังเคราะห์โดยใช้ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt condensation ระหว่างสาร 3,4-dimethoxybenzaldehyde 139 และสาร 4-aminoacetophenone 140 ดังสมการ



ละลายสาร 4-aminoacetophenone 140 (5 mmol) และสาร 3,4-dimethoxybenzaldehyde 139 (5 mmol) ด้วย ethanol 15 mL ค่อยหยด 40% KOH 10 mL ที่อุณหภูมิ 5 °C และกวนสารไว้ที่อุณหภูมิห้องและติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC เมื่อปฏิกิริยาสิ้นสุด ปรับสภาวะให้เป็นกลาง ด้วย 2M HCl จากนั้นสกัดด้วย ethyl acetate (3 × 30 mL) รวมชั้น ethyl acetate ล้างด้วยน้ำ (25 mL) ระเหยตัวทำละลายออก ทำสารให้บริสุทธิ์โดยใช้เทคนิคคอลัมน์ โครมาโตกราฟี ทำสารให้แห้ง ชั่งน้ำหนัก และหำร้อยละของผลิตภัณฑ์ จุดหลอมเหลว พิสูจน์โครงสร้างทางเคมีของสารโดยใช้ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปี IR, NMR และ HRMS

### 3.2.2 การสังเคราะห์สาร (*E*)-1-(4-azidophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one 142

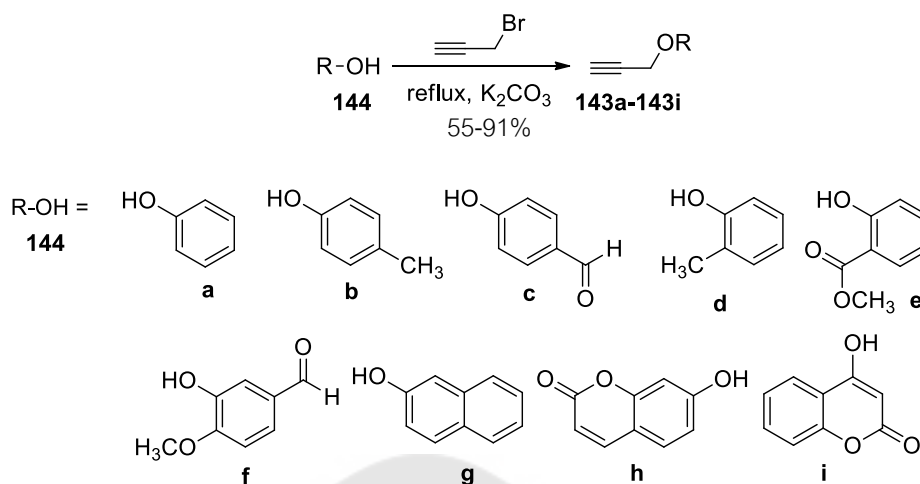
สังเคราะห์สาร (*E*)-1-(4-azidophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one 142 โดยใช้ปฏิกิริยา diazotization ของสาร (*E*)-1-(4-aminophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one 141 ดังสมการ



นำสาร (*E*)-1-(4-aminophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one 141 (3 mmol) ละลายใน HCl:CH<sub>3</sub>COOH (3:3 mL) ที่อุณหภูมิ 0 °C เติมสารละลาย sodium nitrite (9 mmol) ในน้ำ (5 mL) กวนที่อุณหภูมิ 0 °C เป็นเวลา 15 นาที เติมสารละลาย sodium azide (9 mmol) ในน้ำ (5 mL) กวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 30 นาทีติดตามการเกิดปฏิกิริยาด้วย TLC เมื่อปฏิกิริยาเสร็จสมบูรณ์ เติมน้ำ (20 mL) จากนั้นสกัดด้วย ethyl acetate (3 × 20 mL) รวมชั้น ethyl acetate ล้างด้วยน้ำ (20 mL) เติมสารดูดความชื้น anhyd. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> กรอง ระเหยตัวทำละลายออก ทำสารให้บริสุทธิ์โดยใช้เทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี ทำสารให้แห้ง ชั่งน้ำหนัก และหำร้อยละของผลิตภัณฑ์ จุดหลอมเหลว พิสูจน์โครงสร้างทางเคมีของสารโดยใช้ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปี IR, NMR และ HRMS

### 3.2.3 การสังเคราะห์ alkyne 143a-143i 9 ชนิด

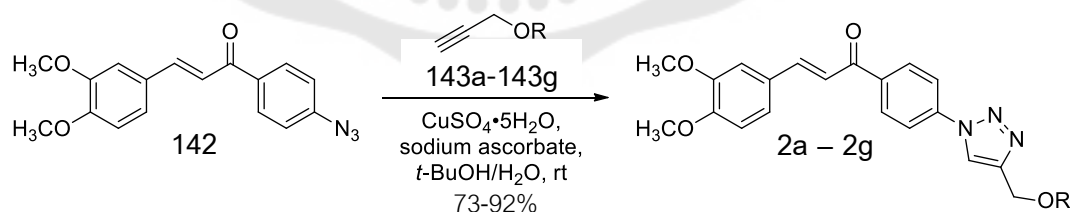
จากปฏิกิริยาระหว่างอนุพันธ์ฟีนอลหรือ hydroxy coumarin 144 กับ propargyl bromide โดยใช้ K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> เป็นเบส



ผสมสารอนุพันธ์ฟีนอล **144** (2 mmol) และ  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4 mmol) ใน acetone (15 mL) เติม propargyl bromide (2.4 mmol) กวนและ reflux สารผสมเป็นเวลา 2-4 ชั่วโมง (ติดตามการเกิดปฏิกิริยาด้วย TLC) ทำให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง จากนั้นสกัดด้วย ethyl acetate ( $3 \times 20$  mL) รวมชั้น ethyl acetate ล้างด้วยน้ำ (20 mL) เติมสารดูดความชื้น anhyd.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  กรอง ระเหยตัวทำละลายออกทำสารให้บริสุทธิ์โดยใช้เทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี ซึ่งน้ำหนัก และห่าร้อยละของผลิตภัณฑ์ จุดหลอมเหลว พิสูจน์โครงสร้างทางเคมีของสารโดยใช้ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปี NMR

### 3.2.4 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone-triazole 2a-2g

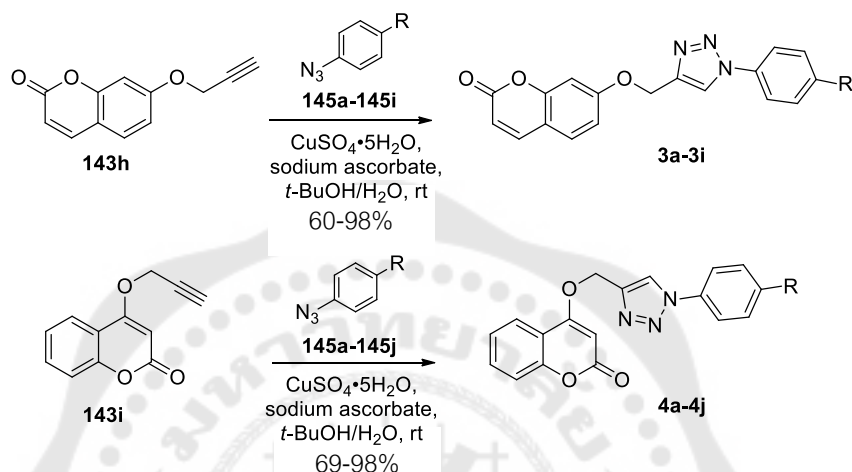
สังเคราะห์อนุพันธ์ 1,2,3-triazole ทั้ง 7 ชนิดด้วยปฏิกิริยา dipolar cycloaddition ระหว่างเฮไลต์ **142** ที่ได้จากข้อ 3.3.1 และอัลไคน์ **143a-143g** 7 ชนิด ดังสมการ



ละลายเฮไลต์ **142** (0.2 mmol) และ alkyne **143a-143g** (0.22 mmol) ใน  $t\text{-BuOH:H}_2\text{O}$  (3:3 mL) เติม copper sulfate (0.22 mmol) และ sodium ascorbate (0.5 mmol) กวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง และติดตามการเกิดปฏิกิริยาด้วย TLC เมื่อปฏิกิริยาเสร็จสมบูรณ์ ระเหยตัวทำละลายออก เติมน้ำ (10 mL) จากนั้นสกัดด้วย dichloromethane ( $3 \times 20$  mL) รวมชั้น dichloromethane ล้างด้วยน้ำ (20 mL) เติมสารดูดความชื้น anhyd.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  กรอง ระเหยตัวทำละลายออก ทำสารให้บริสุทธิ์โดยใช้เทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี ทำสารให้แห้ง ซึ่งน้ำหนัก และห่าร้อยละของ

ผลิตภัณฑ์ จุดหลอมเหลว พิสูจน์โครงสร้างทางเคมีของสารโดยใช้ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปี IR, NMR และ HRMS

### 3.3 การสังเคราะห์อนุพันธ์ coumarin-triazole 3a-3i, 4a-4j

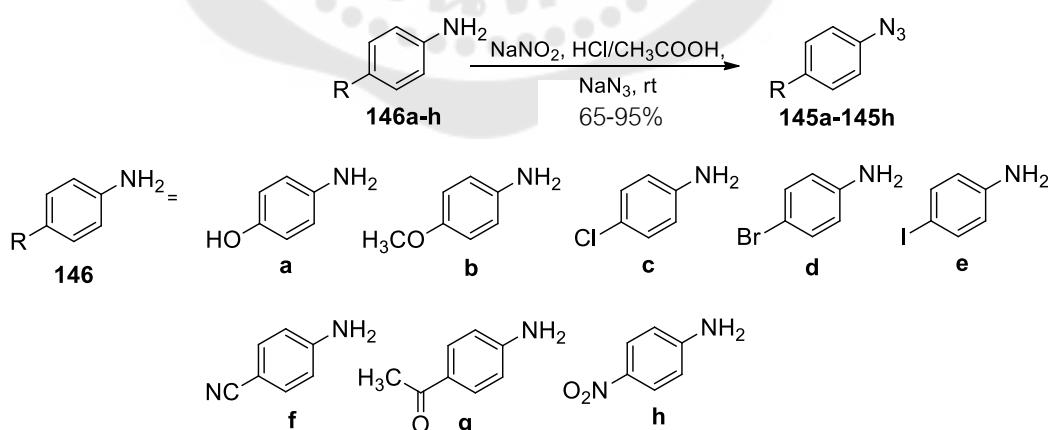


ภาพประกอบ 52 การสังเคราะห์อนุพันธ์ coumarin-triazole

#### 3.3.1 การสังเคราะห์สารประกอบ azide 10 ชนิด

3.3.1.1 การสังเคราะห์สารประกอบ azide 145a-145h 8 ชนิด ผ่านปฏิกิริยา diazotization

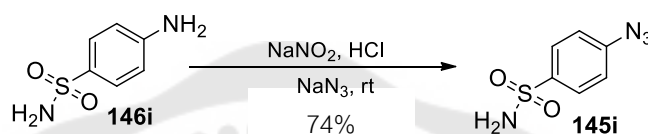
ดังสมการ



นำ aniline 146 (3 mmol) ละลายใน HCl:CH<sub>3</sub>COOH (3:3 mL) ที่อุณหภูมิ 0 °C เติมสารละลาย sodium nitrite (9 mmol) ในน้ำ (5 mL) กวนที่อุณหภูมิ 0 °C เป็นเวลา 15 นาที เติมสารละลาย sodium azide (9 mmol) ในน้ำ (5 mL) กวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 30 นาที

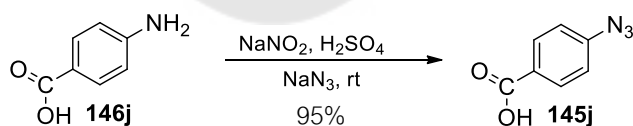
(ติดตามการเกิดปฏิกิริยาด้วย TLC) เมื่อปฏิกิริยาเสร็จสมบูรณ์ เติมน้ำ (20 mL) จากนั้นสกัดด้วย ethyl acetate (3 × 20 mL) รวมชั้น ethyl acetate ล้างด้วยน้ำ (20 mL) เติมสารดูดความชื้น anhyd. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> กรอง ระเหยตัวทำละลายออก ทำสารให้บริสุทธิ์โดยใช้เทคนิคคอลัมน์ โครมาโตกราฟี ทำสารให้แห้ง ชั่งน้ำหนัก และหำร้อยละของผลิตภัณฑ์ จุดหลอมเหลว พิสูจน์โครงสร้างทางเคมีของสารโดยใช้ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปี IR และ NMR

### 3.3.1.2 การสังเคราะห์สารประกอบ azide 145i ผ่านปฏิกิริยา diazotization ดังสมการ



นำ sulphanilamide **146i** (3 mmol) ละลายใน 2M HCl (5 mL) ที่อุณหภูมิ 0 °C เติมสารละลาย sodium nitrite (9 mmol) ในน้ำ (5 mL) กวนที่อุณหภูมิ 0 °C เป็นเวลา 15 นาที เติมสารละลาย sodium azide (9 mmol) ในน้ำ (5 mL) กวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 15 นาที เมื่อปฏิกิริยาเสร็จสมบูรณ์ เติมน้ำ (20 mL) จากนั้นสกัดด้วย ethyl acetate (3 × 20 mL) รวมชั้น ethyl acetate ล้างด้วยน้ำ (20 mL) เติมสารดูดความชื้น anhyd. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> กรอง ระเหยตัวทำละลายออก ทำสารให้บริสุทธิ์โดยใช้เทคนิคคอลัมน์ โครมาโตกราฟี ทำสารให้แห้ง ชั่งน้ำหนัก และหำร้อยละของผลิตภัณฑ์ จุดหลอมเหลว พิสูจน์โครงสร้างทางเคมีของสารโดยใช้ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปี IR และ NMR

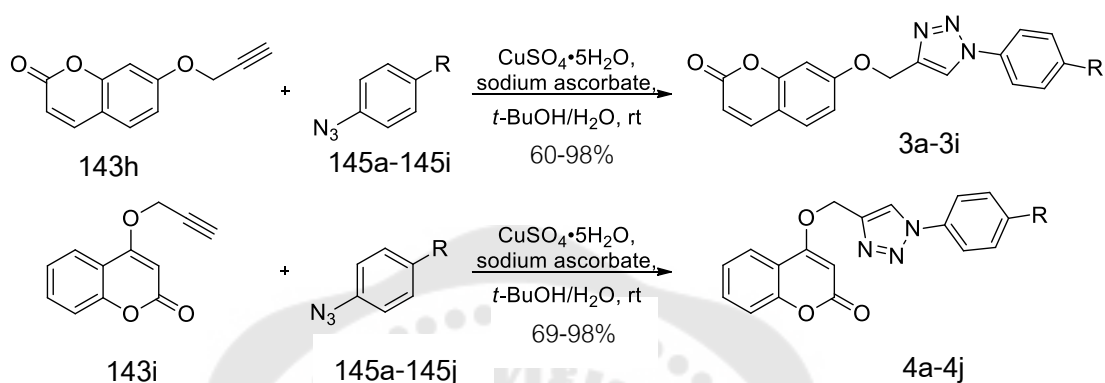
### 3.3.1.3 การสังเคราะห์สารประกอบ azide 145j ผ่านปฏิกิริยา diazotization ดังสมการ



นำ sodium nitrite (15 mmol) ละลายในน้ำ (3 mL) ที่อุณหภูมิ 0 °C เติมสารละลาย 4-aminobenzoic acid **146j** (14 mmol) ในน้ำ (3 mL) และ conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3 mL) กวนที่อุณหภูมิ 0 °C เป็นเวลา 15 นาที เติมสารละลาย sodium azide (18 mmol) ในน้ำ (3 mL) กวนที่อุณหภูมิ 0 °C เป็นเวลา 10 นาที เมื่อปฏิกิริยาเสร็จสมบูรณ์ กรองระเหยตัวทำละลายออก ทำสารให้บริสุทธิ์ด้วยการตกผลึก ทำสารให้แห้ง ชั่งน้ำหนัก และหำร้อยละของผลิตภัณฑ์ จุดหลอมเหลว พิสูจน์โครงสร้างทางเคมีของสารโดยใช้ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปี IR และ NMR

### 3.3.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ coumarin-triazole 3a-3i, 4a-4j

สังเคราะห์อนุพันธ์ 1,2,3-triazole ทั้ง 19 ชนิดด้วยปฏิกิริยา dipolar cycloaddition ระหว่างเฮไลต์ 145a-145j ที่ได้จากข้อ 3.3.1 และอัลไคน์ 143h, 143i ดังสมการ



ละลายเฮไลต์ 145 (0.99 mmol) และ alkyne 143h, 143i (0.99 mmol) ใน  $t\text{-BuOH:H}_2\text{O}$  (6:6 mL) เติม copper sulfate (0.99 mmol) และ sodium ascorbate (2.50 mmol) กวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง และติดตามการเกิดปฏิกิริยาด้วย TLC เมื่อปฏิกิริยาเสร็จสมบูรณ์ ระบายตัวทำละลายออกจากนั้นสกัดด้วย dichloromethane ( $3 \times 30$  mL) รวมชั้น dichloromethane ด้วยน้ำ (25 mL) เติมสารดูดความชื้น anhyd.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  กรอง ระบายตัวทำละลายออก ทำสารให้บริสุทธิ์โดยใช้เทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี ทำสารให้แห้ง ชั่งน้ำหนัก และหาลอยละของผลิตภัณฑ์ จุดหลอมเหลว พิสูจน์โครงสร้างทางเคมีของสารโดยใช้ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปี IR, NMR และ HRMS

### 3.4 การทดสอบฤทธิ์ป้องกันเซลล์ประสาททำลาย

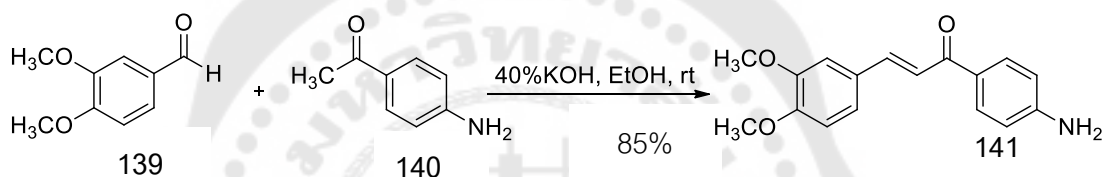
การศึกษาอัตราการรอดตาย (cell viability) ของเซลล์ประสาท SH-SY5Y (86) วัด % cell viability โดยวิธี MTT assay โดยเลี้ยงเซลล์ SH-SY5Y บน 96-well plates จำนวนหลุมละ 100,000 เซลล์ incubate นาน 24 ชม แล้วจึงเติมสารสังเคราะห์ที่ต้องการทดสอบ ก่อนเติม hydrogen peroxide 3 ชม แล้ว incubate นาน 24 ชม หลังจากนั้นเติม MTT หลุมละ 10 ไมโครลิตร incubate 4 ชม เติม 0.04 N HCl ใน isopropanol ในแต่ละหลุม หลุมละ 100 ไมโครลิตร incubate นาน 10 นาที แล้ววัดค่าการดูดกลืนแสงที่ 570 นาโนเมตร

## บทที่ 4 ผลการทดลอง

### 4.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone-triazole 2a-2g

#### 4.1.1 การสังเคราะห์สาร (*E*)-1-(4-aminophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one 141

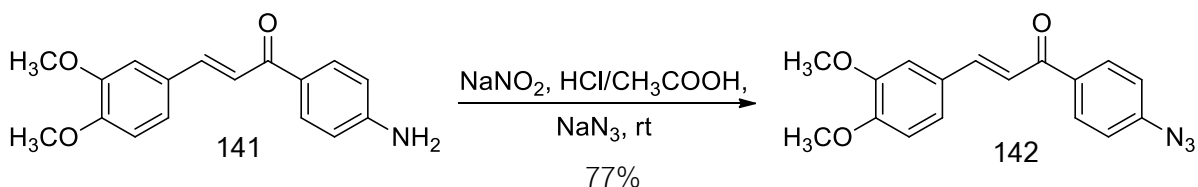
สาร (*E*)-1-(4-aminophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one 141 สังเคราะห์โดยใช้ปฏิกิริยา Claisen-Schmidt condensation ระหว่างสาร 3,4-dimethoxybenzaldehyde 139 และสาร 4-aminoacetophenone 140 ดังสมการ



กลไกการเกิดปฏิกิริยา Claisen-Schmidt condensation ได้กล่าวไว้ในบทที่ 2 ภาพประกอบ 9

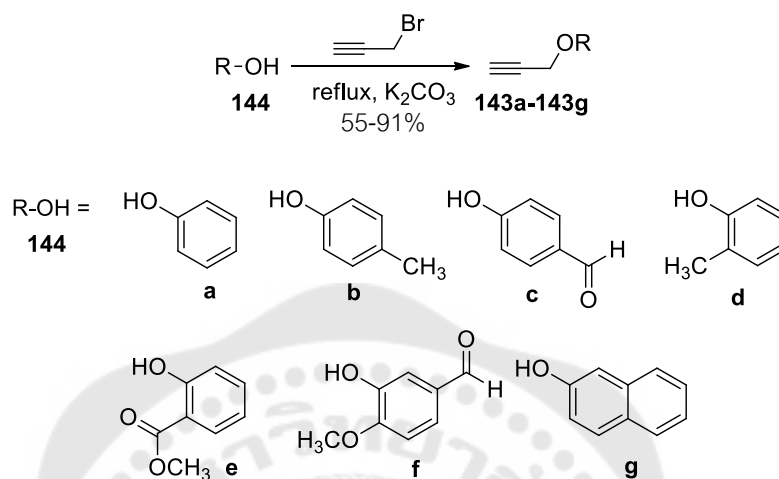
#### 4.1.2 การสังเคราะห์สาร (*E*)-1-(4-azidophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one 142

สังเคราะห์สาร (*E*)-1-(4-azidophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one 142 ผ่านปฏิกิริยา diazotization ของสาร (*E*)-1-(4-aminophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one 141 ดังสมการ



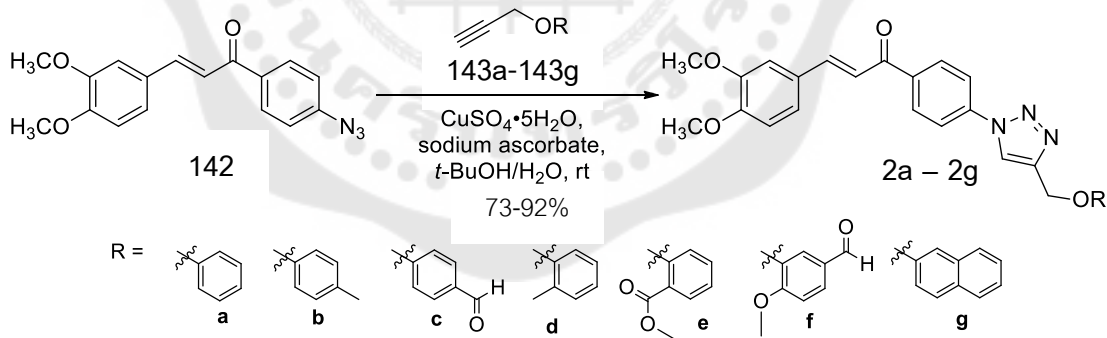
### 4.1.3 การสังเคราะห์ alkyne 143a-143g 7 ชนิด

จากปฏิกิริยาระหว่างอนุพันธ์ฟีนอล **144** กับ propargyl bromide โดยใช้  $K_2CO_3$  เป็นเบส



### 4.1.4 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone-triazole 2a-2g

สังเคราะห์อนุพันธ์ 1,2,3-triazole ทั้ง 7 ชนิดด้วยปฏิกิริยา dipolar cycloaddition ระหว่างอนุพันธ์ azide **142** ที่ได้จากข้อ 4.2.2 และ alkyne **143a-143g** 7 ชนิด ดังสมการ

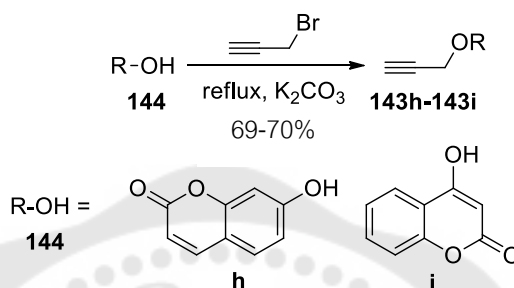


กลไกการเกิดปฏิกิริยา CuAAC ได้กล่าวไว้ในบทที่ 2 ภาพประกอบ 7

## 4.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ coumarin-triazole 3a-3i, 4a-4j

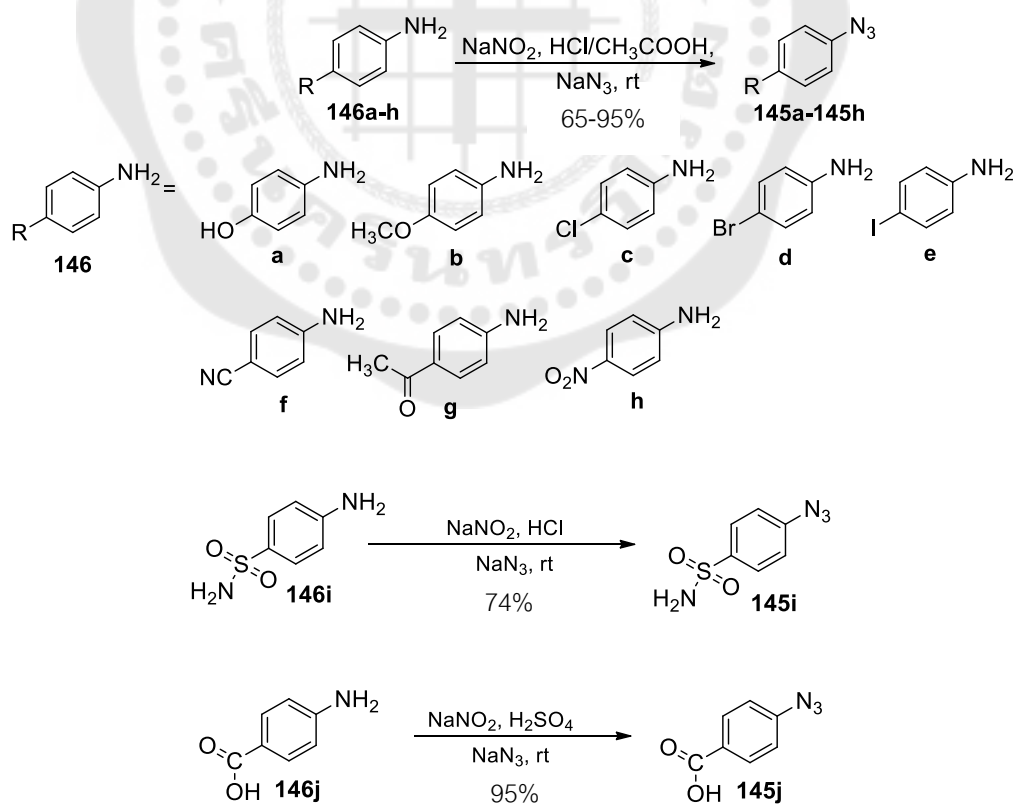
### 4.2.1 การสังเคราะห์ alkyne-coumarin

สังเคราะห์จากปฏิกิริยาระหว่างอนุพันธ์ hydroxy coumarin **144** กับ propargyl bromide โดยใช้  $K_2CO_3$  เป็นเบส



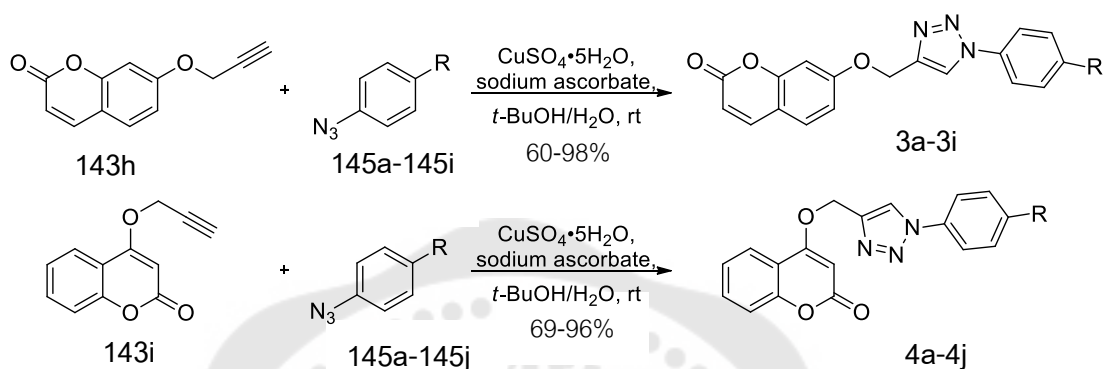
### 4.2.2 การสังเคราะห์สารประกอบ azide 10 ชนิด

สังเคราะห์สารประกอบ azide **145a-145h** 10 ชนิด ผ่านปฏิกิริยา diazotization ดังสมการ



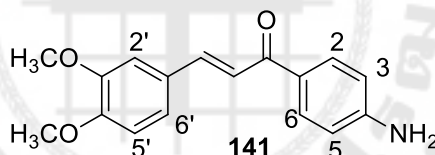
#### 4.2.3 การสังเคราะห์หืออนุพันธ์ coumarin-triazole 3a-3i, 4a-4j

สังเคราะห์หืออนุพันธ์ 1,2,3-triazole ทั้ง 19 ชนิดด้วยปฏิกิริยา dipolar cycloaddition ระหว่างเฮไซต์ 145a-145j ที่ได้จากข้อ 4.2.2 และอัลไคโน 143h, 143i ดังสมการ



#### 4.3 ข้อมูลทางสเปกโทรสโคปีของสารที่สังเคราะห์ได้

##### 4.3.1 (E)-1-(4-aminophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one 141



สังเคราะห์ได้จาก 3,4-dimethoxybenzaldehyde 139 (0.8309 g, 5 mmol) และ 4-aminoacetophenone 140 (0.6758 g, 5 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลือง (1.2041g, 4.2 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 85%

m.p. 119-120 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3456, 3360, 3232, 1628, 1598, 1510

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)

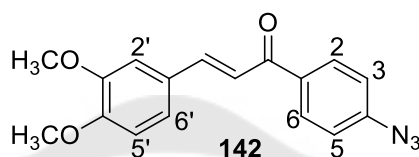
3.90, 3.93 (2s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 6.70 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, C3, C5), 6.87 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, C5'), 7.13 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H, C2'), 7.19 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H, C6'), 7.38 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ), 7.71 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ), 7.91 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, C2, C6)

$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

56.0, 110.1, 111.1, 114.2, 120.0, 122.8, 128.3, 129.0, 131.0, 143.4, 149.2, 151.1, 188.2

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

#### 4.3.2 (*E*)-1-(4-azidophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one **142**



สังเคราะห์จาก (*E*)-1-(4-aminophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one **141**

(0.8500 g, 3 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลือง (0.7146 g, 2.3 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 77%

m.p. 120-121 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 2124, 1655, 1598, 1510

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

3.92, 3.93 (2s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 6.88 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, C5'), 7.11 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, C3, C5), 7.13 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H, C2'), 7.24 (dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz, 1H, C6'), 7.35 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ), 7.75 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ), 8.02 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, C2, C6)

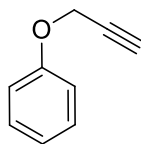
$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

56.0, 110.2, 111.2, 119.0, 119.5, 123.2, 127.8, 130.4, 135.1, 144.5, 145.1, 149.3, 151.5, 188.8

HRMS-TOF:  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  310.1191 (คำนวณสำหรับ  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$ : 310.1186)

## 4.3.3 แอลไคน์ 143a-i 9 ชนิด

## 4.3.3.1 (prop-2-yn-1-yloxy)benzene 143a (87)

**143a**

สังเคราะห์จาก phenol (0.1882 g, 2 mmol) และ propargyl bromide (0.2855 g, 2.4 mmol) ผลิตรวมที่มีลักษณะเป็นของเหลวสีเหลืองอ่อน (0.2405 g, 1.8 mmol) ร้อยละของผลิตรวม 60%

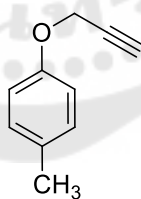
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

2.51 (t,  $J = 3.0$  Hz, 1H,  $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 4.68 (d,  $J = 3.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.53, 6.54 (2s, 2H,  $\text{ArH}$ ), 6.96-7.01 (m, 3H,  $\text{ArH}$ ), 7.24-7.32 (m, 2H,  $\text{ArH}$ )

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

55.7, 75.4, 78.6, 114.8, 114.9, 121.6, 122.9, 129.5, 157.6

## 4.3.3.2 1-methyl-4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzene 143b (87)

**143b**

สังเคราะห์จาก *p*-cresol (0.2163 g, 2 mmol) และ propargyl bromide (0.2855 g, 2.4 mmol) ผลิตรวมที่มีลักษณะเป็นของเหลวสีเหลืองไม่มีสี (0.1024 g, 0.9 mmol) ร้อยละของผลิตรวม 64%

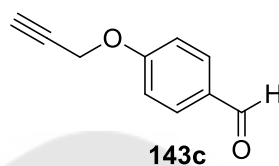
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

2.29 (s, 2H,  $\text{CH}_3$ ), 2.49 (t,  $J = 3.0$  Hz, 1H,  $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 4.56 (d,  $J = 3.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.87 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

20.5, 55.9, 75.3, 78.8, 114.8, 129.9, 130.9, 137.5, 139.2, 155.5

4.3.3.3 4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzaldehyde **143c** (88)



สังเคราะห์จาก 4-hydroxybenzaldehyde (0.2442 g, 2 mmol) และ propargyl bromide (0.2855 g, 2.4 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.2915 g, 1.8 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 91%  
m.p. 79-80°C (77-78°C)

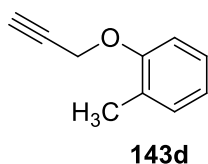
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

2.55 (s, 1H,  $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 4.75 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.05-7.08 (m, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.81-7.86 (m, 2H,  $\text{ArH}$ ), 9.88 (s, 1H,  $\text{CHO}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

56.0, 76.4, 77.5, 115.2, 130.6, 131.9, 162.4, 190.8

4.3.3.4 1-methyl-2-(prop-2-yn-1-yloxy)benzene **143d** (89)



สังเคราะห์จาก o-cresol (0.2163 g, 2 mmol) และ propargyl bromide (0.2855 g, 2.4 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของเหลวไม่มีสี (0.2398 g, 1.6 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 82%

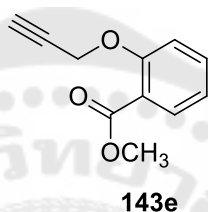
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

2.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.45 (s, 1H,  $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 4.70 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.88-6.95 (m, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.14-7.24 (m, 2H,  $\text{ArH}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

55.9, 75.2, 79.0, 111.7, 121.3, 126.7, 127.3, 130.9, 155.

#### 4.3.3.5 methyl 2-(prop-2-yn-1-yloxy)benzoate **143e** (90)



สังเคราะห์จาก methyl 2-hydroxybenzoate (0.3043 g, 2 mmol) และ propargyl bromide (0.2855 g, 2.4 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของเหลว ไม่มีสี (0.3043 g, 1.6 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 80%

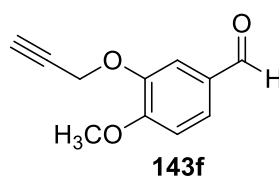
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

2.51 (s, 1H,  $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.77 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.02 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.43-7.49 (m, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.78-7.81 (m, 1H,  $\text{ArH}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

52.1, 56.9, 76.0, 78.2, 114., 121.2, 121.4, 131.8, 133.3, 157.0, 166.5

#### 4.3.3.6 4-methoxy-3-(prop-2-yn-1-yloxy)benzaldehyde **143f** (91)



สังเคราะห์จาก 3-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde (0.3043 g, 2 mmol) และ propargyl bromide (0.2855 g, 2.4 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.3233 g, 1.7 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 85%  
m.p. 66-67 °C (66-67 °C)

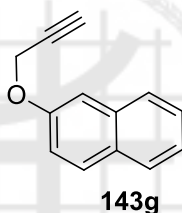
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

2.52 (s, 1H,  $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 3.94 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.80 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.99 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.48-7.51 (m, 2H,  $\text{ArH}$ ), 9.84 (s, 1H,  $\text{CHO}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

56.2, 56.7, 76.5, 77.7, 111.0, 112.0, 127.33, 129.9, 147.3, 155.0, 190.7

#### 4.3.3.7 2-(prop-2-yn-1-yloxy)naphthalene 143g (92)



สังเคราะห์จาก 2-naphthol (0.2883 g, 2 mmol) และ propargyl bromide (0.2855 g, 2.4 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.2004 g, 1.1 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 55%

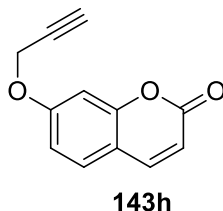
m.p. 53-54 °C

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

2.56 (t,  $J = 3.0$  Hz, 1H,  $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 4.81 (d,  $J = 3.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.18-7.25 (m, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.34-7.48 (m, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.75-7.79 (m, 3H,  $\text{ArH}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

55.9, 75.7, 78.5, 107.5, 111.4, 118.7, 124.0, 126.5, 126.9, 127.7, 129.6, 129.3, 134.3, 155.5

4.3.3.8 7-(prop-2-ynyloxy)-2H-chromen-2-one **143h** (93)

สังเคราะห์จาก 7-hydroxycoumarin (0.3243 g, 2 mmol) และ propargyl bromide (0.2855 g, 2.4 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.2763 g, 1.4 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 69%

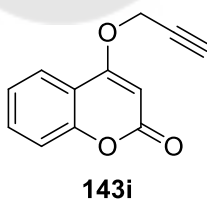
m.p. 105-107 °C (118-119 °C)

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

2.56 (s, 1H,  $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 4.74 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.26 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, ArH), 6.87-6.91 (m, 2H, ArH), 7.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 7.63 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, ArH)

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

56.2, 76.5, 77.4, 102.2, 113.1, 113.2, 113.7, 128.8, 143.2, 155.7, 160.5, 161.0

4.3.3.9 4-(prop-2-ynyloxy)-2H-chromen-2-one **143i** (94)

สังเคราะห์จาก 4-hydroxycoumarin (0.3243 g, 2 mmol) และ propargyl bromide (0.2855 g, 2.4 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.2803 g, 1.4 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 70%

m.p. 145-147 °C (103-107 °C)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

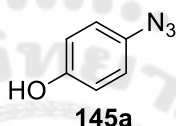
2.66 (s, 1H,  $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 4.86 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.81 (s, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.24-7.32 (m, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.54 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.81 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

56.8, 75.7, 77.9, 91.7, 115.4, 116.8, 123.1, 124.0, 132.6, 153.4, 162.5, 164.3

#### 4.3.4 azide 145a-145j 10 ชนิด

##### 4.3.4.1 4-azidophenol 145a (95)



สังเคราะห์จาก 4-hydroxylaniline (0.3274 g, 3 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีน้ำตาลเข้ม (0.2635 g, 2.0 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 65%

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3205 2111 1568 1505 1231 827

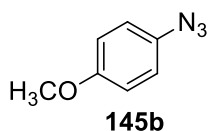
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

6.84 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ), 6.97 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ), 9.56 (br.s, 1H,  $\text{OH}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

116.6, 120.2, 133.2 153.0

##### 4.3.4.2 1-azido-4-methoxybenzene 145b (96)



สังเคราะห์จาก 4-methoxyaniline (0.3695 g, 3 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองอ่อน (0.3133 g, 2.1 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 70%

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2114 1598 1509 1250 1032 833

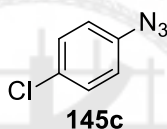
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

3.80 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 6.89 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H, ArH), 6.97 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, ArH)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

55.6, 115.2, 120.0, 132.4, 157.0

#### 4.3.4.3 1-azido-4-chlorobenzene **145c** (96)



สังเคราะห์จาก 4-chloroaniline (0.3827 g, 3 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองอ่อน (0.4004 g, 2.6 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 85%

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2111 1675 1496 1093 832

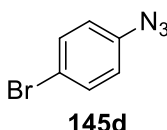
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

6.97 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, ArH), 7.65 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

120.3 129.8 130.2 138.7

#### 4.3.4.4 1-azido-4-bromobenzene **145d** (97)



สังเคราะห์จาก 4-bromoaniline (0.5161 g, 3 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของเหลวสีเหลือง (0.4159 g, 2.1 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 70%

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2124 1584 1481 818

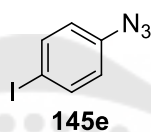
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

6.91 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, ArH), 7.47 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, ArH)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

117.8 120.7, 132.8, 139.3

#### 4.3.4.5 1-azido-4-iodobenzene **145e** (98)



สังเคราะห์จาก 4-iodoaniline (0.6571 g, 3 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง (0.6101 g, 2.5 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 83%

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2120 1610 1287 1131 825

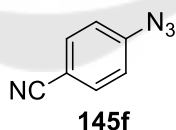
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

6.79 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, ArH), 7.65 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, ArH)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

88.2, 121.0, 138.7, 140.0

#### 4.3.4.6 4-azidobenzonitrile **145f** (96)



สังเคราะห์จาก 4-aminobenzonitrile (0.3544 g, 3 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีครีม (0.4065 g, 2.8 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 94%

m.p. 59-61 °C (59-61 °C)

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2228 2119 1604 1492 1295 853

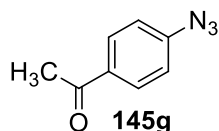
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

7.11 (d,  $J = 8.51$  Hz, 2H, ArH), 7.65 (d,  $J = 8.52$  Hz, 2H, ArH)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

108.4 118.3 119.7 133.8 144.9

4.3.4.7 1-(4-azidophenyl)ethanone 145g (96)



สังเคราะห์จาก 1-(4-aminophenyl)ethanone (0.4055 g, 3 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองน้ำตาลอ่อน (0.4110 g, 2.6 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 85%

m.p. 42-44 °C (42-44 °C)

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2102 1662 1599 1278 1179 824

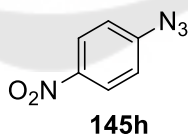
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

2.56 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.07 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, ArH), 7.95 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, ArH),

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

26.5, 119.0, 130.3, 133.9, 144.9, 196.5

4.3.4.8 1-azido-4-nitrobenzene 145h (96)



สังเคราะห์จาก 4-nitroaniline (0.4144 g, 3 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีน้ำตาลอ่อน (0.4683 g, 2.9 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 95%

m.p. 71-72 °C (71-72 °C)

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2126 1605 1514 1351 1290 846

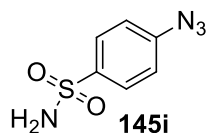
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

7.13-7.16 (m, 2H, ArH), 8.25 (d,  $J = 8.91$  Hz, 2H, ArH)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

119.4, 125.6, 144.7, 146.9

#### 4.3.4.9 4-azidobenzenesulfonamide **145i** (99, 100)



สังเคราะห์จาก 4-aminobenzenesulfonamide (0.5166 g, 3 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.4400 g, 2.2 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 74%

m.p. 120-121 °C (120-121 °C)

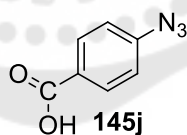
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

7.28 (d,  $J = 8.61$  Hz, 2H, ArH), 7.37 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.81 (d,  $J = 8.65$  Hz, 2H, ArH)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

120.0, 128.1, 141.0, 143.4

#### 4.3.4.10 4-azidobenzoic acid **145j** (100)



สังเคราะห์จาก 4-aminobenzoic acid (0.4114 g, 3 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.4649 g, 2.8 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 95%

m.p. 188-191 °C (188-190 °C)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3445 2106 1677 1603 1425 1282 1178 940 858 767

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

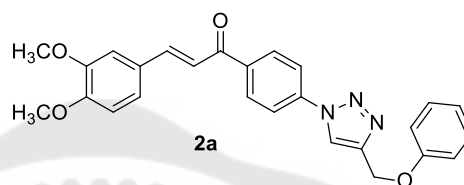
7.21 (d,  $J = 8.49$  Hz, 2H, ArH), 7.95 (d,  $J = 8.50$  Hz, 2H, ArH), 12.98 br.s, 1H, COOH)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

119.7, 127.8, 131.7, 144.5, 167.0

#### 4.3.5 chalcone-triazole 2a-g

4.3.5.1 (*E*)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-(4-(4-(phenoxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one 2a



สังเคราะห์จาก azide 142 (0.0619 g, 0.2 mmol) และ alkyne 143a (0.0291 g, 0.22 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน (0.0689 g, 0.2 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 78%

m.p. 173-174 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1656 1584 1513

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

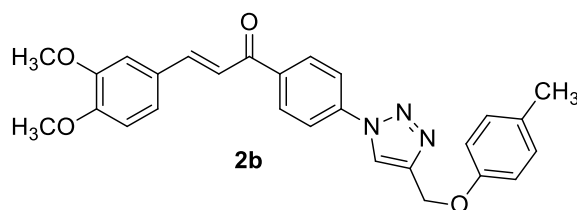
3.83, 3.88 (2s, 6H, 2 ×  $\text{OCH}_3$ ), 5.27 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.98 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, *ArH*), 7.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, C-5'), 7.09 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, *ArH*), 7.33 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H, *ArH*), 7.44 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, C-6'), 7.58 (s, 1H, C-2'), 7.76 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ), 7.90 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ), 8.14 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, C-3, C-5), 8.38 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, C-2, C-6), 9.14 (s, 1H, *CHN*)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

56.1, 56.3, 61.4, 111.5, 112.1, 115.2, 119.8, 120.4, 121.5, 123.5, 124.7, 127.9, 130.0, 130.8, 138.0, 139.8, 144.8, 145.6, 149.5, 152.0, 158.4, 188.3

HRMS-TOF:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  464.1581 (คำนวณสำหรับ  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{NaO}_4$ : 464.1569)

4.3.5.2 (*E*)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-(4-(4-((*p*-tolylloxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one **2b**)



สังเคราะห์จาก azide **142** (0.0619 g, 0.2 mmol) และ alkyne **143b** (0.0322 g, 0.22 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน (0.0839 g, 0.2 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 92%

m.p. 178-179 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1654 1604 1583 1510

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

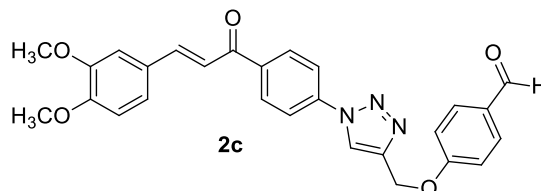
2.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.83, 3.87 (2s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 5.22 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.97 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, ArH), 7.05 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, C-5'), 7.12 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 7.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, C-6'), 7.58 (s, 1H, C-2'), 7.75 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ), 7.90 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ), 8.14 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, C-3, C-5), 8.38 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, C-2, C-6), 9.12 (s, 1H, CHN)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

20.5, 56.1, 56.3, 61.5, 111.5, 112.1, 115.1, 119.8, 120.4, 123.4, 124.7, 127.9, 130.2, 130.4, 130.8, 139.8, 144.9, 145.6, 149.5, 152.0, 156.3, 188.3

HRMS-TOF:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  478.1737 (คำนวณสำหรับ  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_4$ : 478.1726)

4.3.5.3 2-((3-(4-((4-ethylphenoxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)sulfonyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline **2c**



สังเคราะห์จาก azide **142** (0.0619 g, 0.2 mmol) และ alkyne **143c** (0.0352 g, 0.22 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน (0.0771 g, 0.2 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 82%

m.p. 149-150 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1688 1655 1602 1581 1509

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

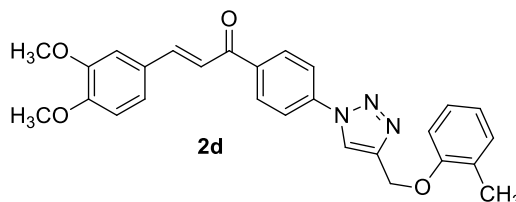
3.82, 3.87 (2s, 6H, 2 ×  $\text{OCH}_3$ ), 5.41 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, C-5'), 7.29 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.42 (dd,  $J = 8.4, 1.7$  Hz, 1H, C-6'), 7.56 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H, C-2'), 7.75 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ), 7.88 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ), 7.89 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ), 8.13 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, C-3, C-5), 8.37 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, C-2, C-6), 9.14 (s, 1H,  $\text{CHN}$ ), 9.88 (s, 1H,  $\text{CHO}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

56.1, 56.3, 61.8, 111.4, 112.1, 115.7, 119.8, 120.5, 123.8, 124.7, 127.9, 130.5, 130.8, 132.3, 138.1, 139.8, 144.1, 145.7, 149.5, 152.0, 163.3, 188.4, 191.9

HRMS-TOF:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  492.1523 (คำนวณสำหรับ  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{NaO}_5$ : 492.1523)

4.3.5.4 (*E*)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-(4-(4-((*o*-tolylloxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one **2d**



สังเคราะห์จาก azide **142** (0.0619 g, 0.2 mmol) และ alkyne **143d** (0.0322 g, 0.22 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน (0.0793 g, 0.2 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 87%

m.p. 159-160 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1654 1590 1519

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

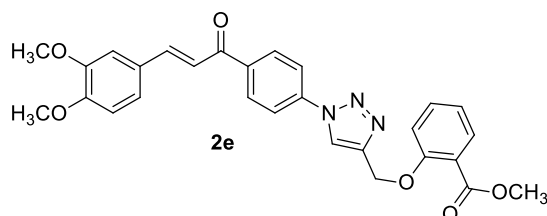
2.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.82, 3.86 (2s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 5.26 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.82-6.92 (m, 1H, ArH), 7.03 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, C-5'), 7.13-7.20 (m, 3H, ArH), 7.42 (dd,  $J = 8.4, 1.7$  Hz, 1H, C-6'), 7.56 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H, C-2'), 7.75 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ), 7.88 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ), 8.14 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, C-3, C-5), 8.36 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, C-2, C-6), 9.10 (s, 1H, CHN)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

16.5, 56.1, 56.3, 61.7, 111.5, 112.1, 112.4, 119.9, 120.4, 121.3, 123.3, 124.6, 126.5, 127.4, 127.9, 130.8, 131.0, 138.0, 139.8, 145.1, 145.6, 149.5, 152.0, 156.6, 188.4

HRMS-TOF:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  478.1737 (คำนวณสำหรับ  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_4$ : 478.1724)

4.3.5.5 (*E*)-methyl-2-((1-(4-(3-(3,4-dimethoxyphenyl)acryloyl)phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)benzoate **2e**



สังเคราะห์จาก azide **142** (0.0619 g, 0.2 mmol) และ alkyne **143e** (0.0418 g, 0.22 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน (0.0730 g, 0.1 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 73%

m.p. 163-164 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1719 1661 1593 1520

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

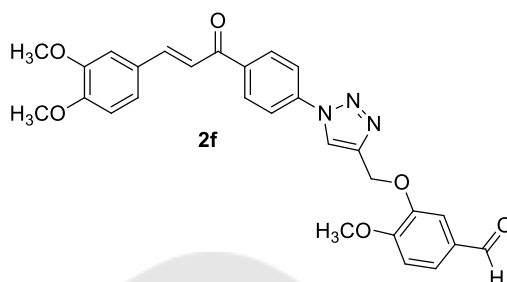
3.76 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.82, 3.87 (2s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 5.35 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.00-7.11 (m, 1H, C-5'), 7.00-7.61 (m, 1H, ArH), 7.37-7.47 (m, 2H, C-6', ArH), 7.53-7.61 (m, 2H, C-2', ArH), 7.67 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H, ArH), 7.77 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ), 7.89 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ), 8.13 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, C-3, C-5), 8.38 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, C-2, C-6), 9.06 (s, 1H, CHN)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

52.4, 56.1, 56.2, 62.6, 111.4, 112.1, 115.0, 119.8, 120.4, 121.4, 123.4, 124.7, 127.9, 130.8, 131.2, 134.0, 138.0, 139.8, 144.6, 145.7, 149.5, 152.0, 157.3, 166.5, 188.4

HRMS-TOF:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  522.1636 (คำนวณสำหรับ  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_6$ : 522.1632)

4.3.5.6 (*E*)-3-((1-(4-(3-(3,4-dimethoxyphenyl)acryloyl)phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-4-methoxybenzaldehyde **2f**



สังเคราะห์จาก azide **142** (0.0619 g, 0.2 mmol) และ alkyne **143f** (0.0418 g, 0.22 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน (0.0830 g, 0.2 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 83%

m.p. 151-152 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1683 1658 1593 1511

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

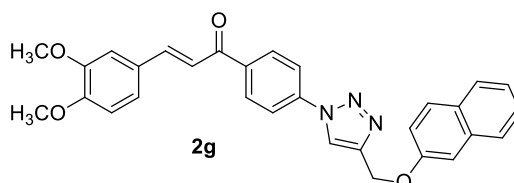
3.83, 3.87 (2s, 9H,  $3 \times \text{OCH}_3$ ), 5.34 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, C-5'), 7.22 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, ArH), 7.43 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, C-6'), 7.57 (s, 1H, C-2'), 7.61 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, ArH), 7.67 (s, 1H, ArH), 7.74 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ), 7.89 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ), 8.14 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, C-3, C-5), 8.37 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, C-2, C-6), 9.12 (s, 1H, CHN), 9.87 (s, 1H, CHO)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

56.1, 56.3, 56.4, 62.1, 111.5, 112.1, 112.2, 112.4, 119.9, 120.4, 123.8, 124.6, 126.9, 127.9, 130.1, 130.8, 138.1, 139.8, 144.3, 145.6, 148.3, 149.5, 152.0, 155.0, 188.4, 191.8

HRMS-TOF:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  522.1640 (คำนวณสำหรับ  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_6$  : 522.1641)

4.3.5.7 (*E*)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-(4-(4-((naphthalen-2-yloxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one **2g**



สังเคราะห์จาก azide **142** (0.0619 g, 0.2 mmol) และ alkyne **143g** (0.0401 g, 0.22 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน (0.0876 g, 0.2 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 89%

m.p. 190-191 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1654 1601 1512

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

3.83, 3.88 (2s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 5.40 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, C-5'), 7.25 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H, ArH), 7.34-7.60 (m, 5H, C-2', C-6', ArH), 7.75 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ), 7.80-7.95 (m, 4H, ArH,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ), 8.15 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, C-3, C-5), 8.39 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, C-2, C-6), 9.20 (s, 1H, CHN)

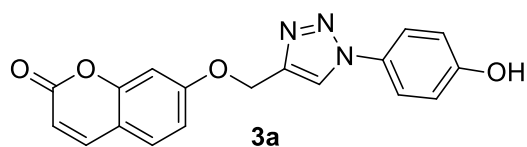
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

56.1, 56.3, 61.6, 107.8, 111.5, 112.1, 119.1, 119.8, 120.4, 123.6, 124.3, 124.7, 127.0, 127.3, 127.9, 128.0, 129.2, 129.9, 130.8, 134.7, 138.0, 139.9, 144.7, 145.6, 149.5, 152.0, 156.3, 188.3

HRMS-TOF:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  514.1737 (คำนวณสำหรับ  $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_4$ : 514.1720)

## 4.3.6 coumarin-triazole 3a-3i, 4a-4j

## 4.3.6.1 7-((1-(4-hydroxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-2H-chromen-2-one 3a



สังเคราะห์จาก azide 145a (0.1338 g, 0.99 mmol) และ alkyne 143h (0.1982 g, 0.99 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีน้ำตาลเข้ม (0.2158 g, 0.64 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 65%

m.p. 210-213 °C

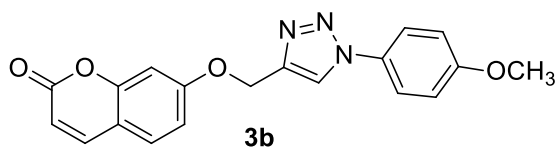
IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 3351 1714 1615 1521 1231 1124 830

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

5.32 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.29 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, C-3), 7.03 (dd,  $J = 2.3, 8.6$  Hz, 1H, C-6), 7.17 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, C-8), 7.64 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, C-5), 6.92 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, ArH), 7.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, ArH), 7.99 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, C-4), 8.79 (s, 1H, CHN), 10.01 (s, 1H, OH)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

62.1, 102.1, 113.1, 113.2, 113.4, 116.5, 122.6, 123.5, 129.1, 130.0, 143.2, 144.8, 155.8, 158.3, 160.8, 161.6

4.3.6.2 7-((1-(4-methoxyphenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-2*H*-chromen-2-one **3b**

สังเคราะห์จาก azide **145b** (0.1477g, 0.99 mmol) และ alkyne **143h** (0.1982 g, 0.99 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีน้ำตาลอ่อน (0.3390 g, 0.97 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 98%

m.p. 181-182 °C

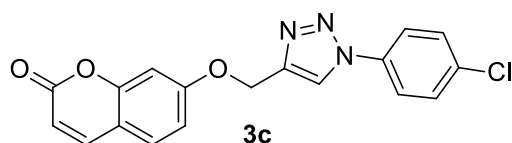
IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1722 1607 1519 1124 1044 1028 837

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.33 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.29 (d,  $J = 9.49$  Hz, 1H, C-3), 7.04 (dd,  $J = 2.2, 8.6$  Hz, 1H, C-6), 7.13 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, ArH), 7.17 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, C-8), 7.64 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, C-5), 7.79 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, ArH), 7.98 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, C-4), 8.85 (s, 1H, CHN)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

56.1, 62.3, 102.3, 113.2, 113.4, 115.5, 122.5, 123.5, 130.0, 130.5, 143.5, 144.7, 155.8, 160.0, 160.7, 161.6

4.3.6.3 7-((1-(4-chlorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-2*H*-chromen-2-one **3c**

สังเคราะห์จาก azide **145c** (0.1515 g, 0.99 mmol) และ alkyne **143h** (0.1982 g, 0.99 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.3187 g, 0.90 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 91%

m.p. 192-193 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1710 1615 1506 1121 827

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

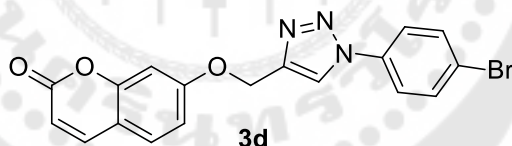
5.36 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.30 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, C-3), 7.05 (dd,  $J = 2.3, 8.6$  Hz, 1H, C-6), 7.18 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, C-8), 7.68 (d,  $J = 7.8$  Hz, 3H, C-5, ArH), 7.95 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, ArH), 7.99 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, C-4), 9.01 (s, 1H, CHN)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

62.1, 102.1, 113.2, 113.3, 113.4, 122.4, 123.7, 130.0, 130.4, 133.6, 135.8, 143.8, 144.7, 155.8, 160.7, 161.5

4.3.6.4 7-((1-(4-bromophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-2H-chromen-2-

one **3d**



สังเคราะห์จาก azide **145d** (0.1960 g, 0.99 mmol) และ alkyne **143h** (0.1982 g, 0.99 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลือง (0.2681 g, 0.67 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 68%

m.p. 198-200 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1711 1610 1496 1124 831

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

5.35 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.29 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, C-3), 7.03 (dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, 1H, C-6), 7.17 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, C-8), 7.64 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, C-5),

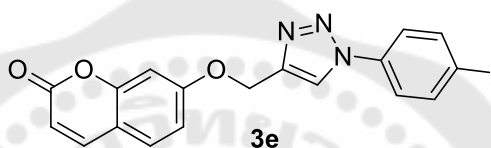
7.80 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, ArH), 7.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, ArH), 7.98 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, C-4), 8.99 (s, 1H, CHN)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

62.0, 102.1, 113.2, 113.4, 122.0, 122.7, 123.7, 130.1, 133.3, 136.2, 143.8, 144.8, 155.8, 160.8, 161.5

#### 4.3.6.5 7-((1-(4-iodophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-2H-chromen-2-

one **3e**



สังเคราะห์จาก azide **145e** (0.2426 g, 0.99 mmol) และ alkyne **143h** (0.1982 g, 0.99 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลือง (0.4011 g, 0.90 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 91%

m.p. 224-225 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1721 1606 1495 1229 1123 1044 824

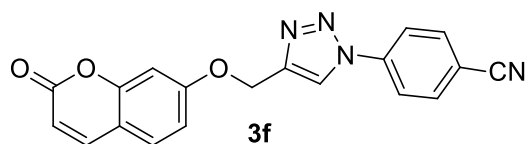
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

5.35 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.30 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, C-3), 7.04 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, C-6), 7.18 (s, 1H, C-8), 7.64 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, C-5), 7.72 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H, ArH), 7.96 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, ArH), 7.98 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H, C-4), 8.99 (s, 1H, CHN)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

62.0, 94.9, 102.1, 113.2, 113.4, 122.6, 123.6, 130.1, 136.6, 139.1, 143.8, 144.8, 155.8, 160.7, 161.5

4.3.6.6 4-(4-(((2-oxo-2H-chromen-7-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzonitrile **3f**



สังเคราะห์จาก azide **145f** (0.1427 g, 0.99 mmol) และ alkyne **143h** (0.1982 g, 0.99 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองเข้ม (0.3341 g, 0.97 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 98%

m.p. 194-195 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 2223 1708 1607 1509 1346 1132 833

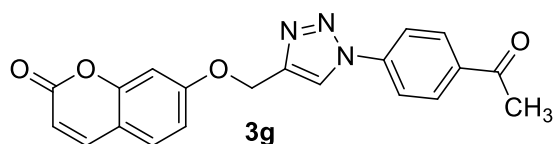
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

5.37 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.29 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, C-3), 7.03 (dd,  $J = 2.3, 8.7$  Hz, 1H, C-6), 7.17 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, C-8), 7.64 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, C-5), 7.98 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H, C-4), 8.08 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, ArH), 8.14 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, ArH), 9.09 (s, 1H, CHN)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

61.9, 102.1, 111.7, 113.2, 113.4, 118.5, 121.2, 123.9, 130.1, 134.8, 139.9, 144.2, 144.8, 155.2, 160.8, 161.4

4.3.6.7 7-(((1-(4-acetylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-2H-chromen-2-one **3g**



สังเคราะห์จาก azide **145g** (0.1595 g, 0.99 mmol) และ alkyne **143h** (0.1982 g, 0.99 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองเขียวอ่อน (0.3470 g, 0.96 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 97%

m.p. 215-217 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1726 1688 1623 1605 1136 1027 834

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

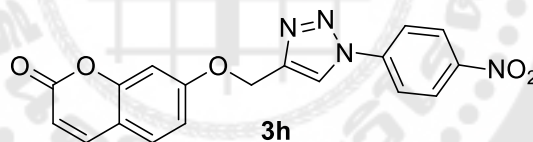
2.63 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.37 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.30 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H, C-3), 7.05 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, C-6), 7.19 (s, 1H, C-8), 7.65 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, C-5), 7.98-8.15 (m, 5H, C-4, ArH), 9.12 (s, 1H, CHN)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

27.3, 62.0, 102.1, 113.2, 113.3, 113.4, 120.4, 123.8, 130.1, 130.6, 137.0, 139.9, 144.0, 144.8, 155.2, 160.7, 161.5, 197.5

4.3.6.8 7-((1-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-2H-chromen-2-

one **3h**



สังเคราะห์จาก azide **145h** (0.1625 g, 0.99 mmol) และ alkyne **143h** (0.1982 g, 0.99 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน (0.2164 g, 0.59 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 60%

m.p. 213-215 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1730 1623 1522 1291 1135 1045 830

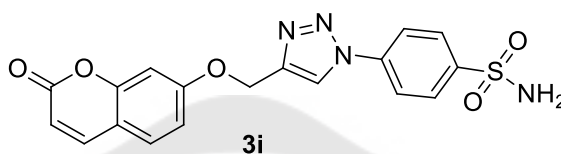
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

5.39 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.31 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, C-3), 7.05 (dd,  $J = 2.4, 8.6$  Hz, 1H, C-6), 7.19 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, C-8), 7.66 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, C-5), 8.00 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, C-4), 8.23 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H, ArH), 8.46 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H, ArH), 9.19 (s, 1H, CHN)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

62.0, 102.2, 113.3, 113.4, 121.3, 124.1, 126.1, 130.1, 141.2, 144.3,  
144.7, 147.3, 155.8, 160.7, 161.4

4.3.6.9 4-(4-(((2-oxo-2H-chromen-7-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzenesulfonamide **3i**



สังเคราะห์จาก azide **145i** (0.1962 g, 0.99 mmol) และ alkyne **143h** (0.1982 g, 0.99 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองสีขาวอ่อน (0.3865 g, 0.97 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 98%

m.p. 209-210 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 3461 3311 1706 1607 1234 1163 834

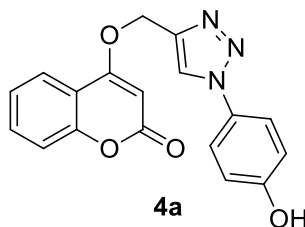
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

5.38 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.30 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H, C-3), 7.06 (dd,  $J = 1.9, 8.6$  Hz, 1H, C-6), 7.19 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H, C-8), 7.53 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.66 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, C-5), 8.00 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H, C-4), 8.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ), 8.14 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ), 9.19 (s, 1H,  $\text{CHN}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

62.0, 102.1, 113.2, 113.3, 113.4, 121.0, 123.9, 123.9, 128.0, 130.1,  
144.0, 144.5, 144.7, 155.8, 160.7, 161.5

4.3.6.10 4-((1-(4-hydroxyphenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-2*H*-chromen-2-one **4a**



สังเคราะห์จาก azide **145a** (0.1338 g, 0.99 mmol) และ alkyne **143i** (0.1982 g, 0.99 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีน้ำตาลอ่อน (0.2291 g, 0.68 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 69%

m.p. 233-234 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 3316 1714 1661 1616 1370 1234 1108 951 833

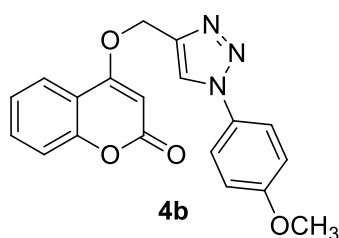
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

5.48 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.18 (s, 1H, C-3), 6.94 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, ArH), 7.33 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, C-6), 7.40 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, C-8), 7.65 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H, C-7), 7.68 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, ArH), 7.80 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, C-5), 8.88 (s, 1H, CHN), 10.03 (s, 1H, OH)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

63.3, 91.8, 115.5, 116.6, 116.9, 122.6, 123.5, 123.8, 124.7, 129.1, 133.3, 142.4, 153.2, 158.4, 162.1, 164.9

4.3.6.11 4-((1-(4-methoxyphenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-2*H*-chromen-2-one **4b**



สังเคราะห์จาก azide **145b** (0.1477 g, 0.99 mmol) และ alkyne **143i** (0.1982 g, 0.99 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีน้ำตาล (0.2387 g, 0.68 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 69%

m.p. 184-185 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1708 1616 1518 1232 927 777

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

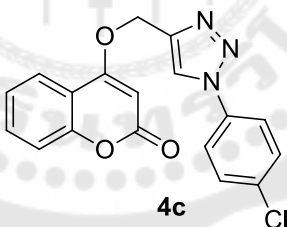
3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.48 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.17 (s, 1H, C-3), 7.14 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.33 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, C-6), 7.39 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, C-8), 7.65 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, C-7), 7.77-7.84 (m, 3H, C-5,  $\text{ArH}$ ), 8.93 (s, 1H,  $\text{CHN}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

56.0, 63.2, 91.8, 115.4, 115.5, 116.9, 122.5, 123.5, 123.8, 124.7, 130.3, 133.3, 142.4, 153.2, 159.9, 162.1, 164.9

4.3.6.12 4-((1-(4-chlorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-2H-chromen-

2-one **4c**



สังเคราะห์จาก azide **145c** (0.1515 g, 0.99 mmol) และ alkyne **143i** (0.1982 g, 0.99 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.3152 g, 0.89 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 90%

m.p. 209-210 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1714 1703 1621 1501 1243 937 836

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

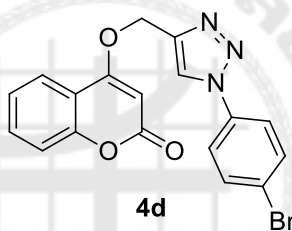
5.52 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.19 (s, 1H, C-3), 7.34 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, C-6), 7.41 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, C-8), 7.64 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H, C-7), 7.69 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.82 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, C-5), 7.99 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ), 9.10 (s, 1H,  $\text{CHN}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

63.2, 92.0, 115.5, 116.9, 122.5, 123.5, 123.9, 124.7, 130.4, 133.3, 133.7, 135.8, 142.9, 153.3, 162.0, 164.8

#### 4.3.6.13 4-((1-(4-bromophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-2H-chromen-

2-one **4d**



สังเคราะห์จาก azide **145d** (0.1960 g, 0.99 mmol) และ alkyne **143i** (0.1982 g, 0.99 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.3508 g, 0.88 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 89%

m.p. 203-205 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1717 1703 1621 1498 1243 936 833

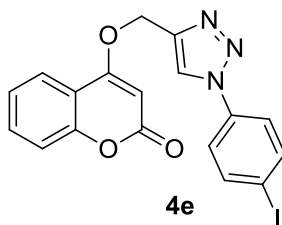
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

5.51 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.18 (s, 1H, C-3), 7.34 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, C-6), 7.40 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, C-8), 7.65 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H, C-7), 7.81 (d,  $J = 8.7$  Hz, 3H, C-5,  $\text{ArH}$ ), 7.91 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ), 9.08 (s, 1H,  $\text{CHN}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

63.2, 91.9, 115.5, 116.9, 122.1, 122.7, 123.5, 123.9, 124.7, 133.3, 133.4, 136.2, 142.9, 153.2, 162.0, 164.8

4.3.6.14 4-((1-(4-iodophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-2*H*-chromen-2-one **4e**



สังเคราะห์จาก azide **145e** (0.2426 g, 0.99 mmol) และ alkyne **143i** (0.1982 g, 0.99 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลือง (0.3835 g, 0.86 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 87%

m.p. 215-216 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1722 1621 1498 1399 1246 1105 934 824

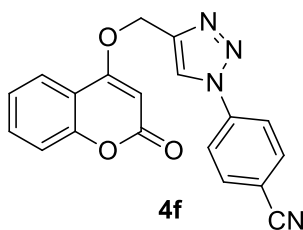
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

5.50 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.17 (s, 1H, C-3), 7.33 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, C-6), 7.39 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, C-8), 7.65 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H, C-7), 7.75 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, ArH), 7.97 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, ArH), 7.80 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, C-5), 9.05 (s, 1H, CHN)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

63.2, 91.9, 95.0, 115.5, 116.9, 122.7, 123.5, 123.8, 124.7, 133.4, 136.6, 139.1, 142.9, 153.2, 162.1, 164.8

4.3.6.15 4-(4-(((2-oxo-2*H*-chromen-4-yl)oxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzonitrile **4f**



สังเคราะห์จาก azide **145f** (0.1427 g, 0.99 mmol) และ alkyne **143i** (0.1982 g, 0.99 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.3341 g, 0.97 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 98%

m.p. 248-249 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 2238 1718 1624 1609 1400 1246 1105 936 835

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

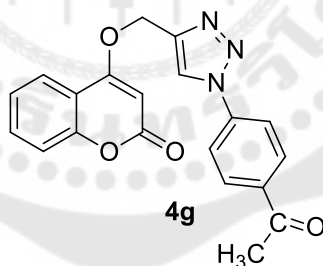
5.54 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.20 (s, 1H, C-3), 7.35 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, C-6), 7.41 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, C-8), 7.66 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, C-7), 7.83 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, C-5), 8.12 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, ArH), 8.20 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, ArH), 9.23 (s, 1H, CHN)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

63.2, 92.0, 111.8, 115.5, 116.9, 118.5, 121.2, 123.5, 124.1, 124.7, 133.4, 134.8, 139.9, 143.3, 153.3, 162.0, 164.8

4.3.6.16 4-((1-(4-acetylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-2H-chromen-

2-one **4g**



สังเคราะห์จาก azide **145g** (0.1595 g, 0.99 mmol) และ alkyne **143i** (0.1982 g, 0.99 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน (0.3398 g, 0.94 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 95%

m.p. 207-208 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1713 1682 1603 1233 928 851

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

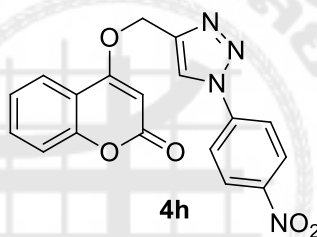
2.64 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.54 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.20 (s, 1H, C-3), 7.34 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, C-6), 7.41 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, C-8), 7.66 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H, C-7), 7.83 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, C-5), 8.12 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, ArH), 8.18 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, ArH), 9.22 (s, 1H, CHN)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

27.2, 63.2, 92.0, 115.6, 116.9, 120.6, 123.5, 124.0, 124.6, 130.5, 133.3, 137.2, 140.0, 143.1, 153.3, 161.9, 164.8, 197.3

4.3.6.17 4-((1-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-2H-chromen-2-

one 4h



สังเคราะห์จาก azide 145h (0.1625 g, 0.99 mmol) และ alkyne 143i (0.1982 g, 0.99 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน (0.3318 g, 0.91 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 92%

m.p. 225-226 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1709 1690 1526 1342 1251 1110 947 861

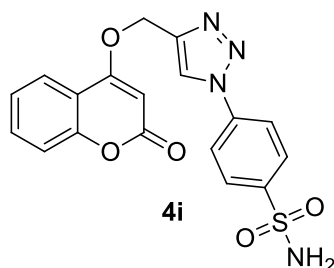
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

5.55 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.20 (s, 1H, C-3), 7.35 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, C-6), 7.41 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, C-8), 7.66 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H, C-7), 7.83 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, C-5), 8.26 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, ArH), 8.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, ArH), 9.28 (s, 1H, CHN)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

63.2, 92.0, 115.5, 116.9, 121.4, 123.5, 124.3, 124.7, 126.0, 133.4, 141.2, 143.4, 147.4, 153.3, 162.0, 164.8

4.3.6.18 4-(4-(((2-oxo-2H-chromen-4-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzenesulfonamide **4i**



สังเคราะห์จาก azide **145i** (0.1962 g, 0.99 mmol) และ alkyne **143i** (0.1982 g, 0.99 mmol) ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาวอ่อน (0.3707 g, 0.93 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 94%

m.p. 230-232 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 3459, 3285, 1688, 1603, 1167, 1252, 842

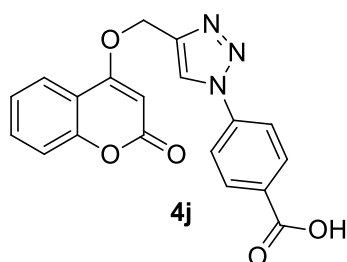
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

5.54 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.20 (s, 1H, C-3), 7.34 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, C-6), 7.41 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, C-8), 7.55 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.66 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H, C-7), 7.82 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, C-5), 8.03 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, ArH), 8.17 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, ArH), 9.17 (s, 1H, CHN)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

63.2, 92.0, 115.5, 116.9, 121.0, 123.5, 124.1, 124.7, 128.0, 133.3, 138.9, 143.1, 144.5, 153.2, 162.0, 164.8

4.3.6.19 4-(4-(((2-oxo-2H-chromen-4-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzoic acid **4j**



มีลักษณะเป็นของแข็งสีน้ำตาลอ่อน ปริมาณสารตั้งต้น azide **145j** (0.1615 g, 0.99 mmol) และ alkyne **143i** (0.1982 g, 0.99 mmol) ปริมาณสารที่ได้ (0.3453 g, 0.95 mmol) ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 96%

m.p. 248-250 °C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 3442, 1691, 1623, 1606, 1242, 1110, 767

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

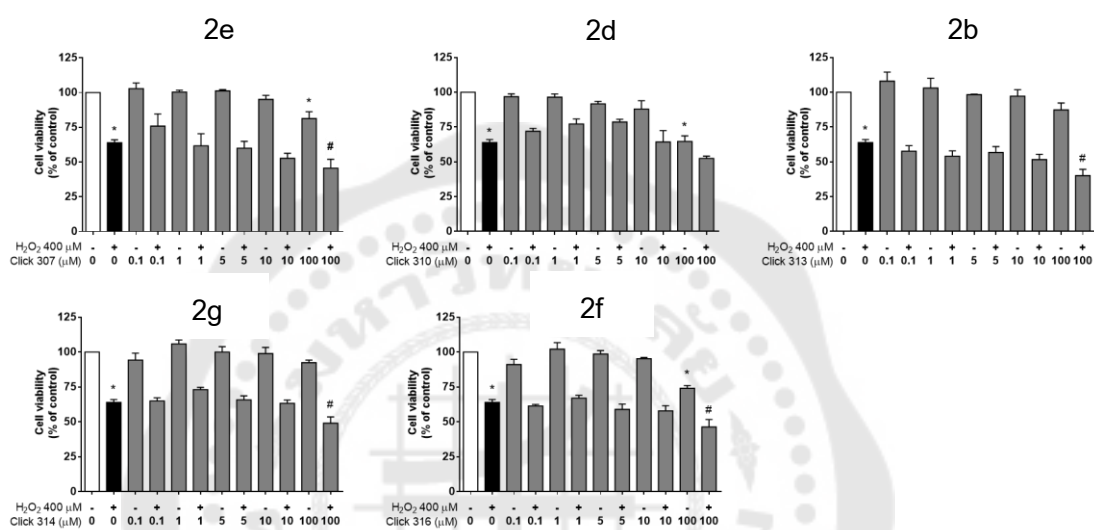
5.53 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.19 (s, 1H, C-3), 7.34 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, C-6), 7.40 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, C-8), 7.65 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H, C-7), 7.83 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, C-5), 8.09 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, ArH), 8.15 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, ArH), 9.19 (s, 1H, CHN)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  (ppm)

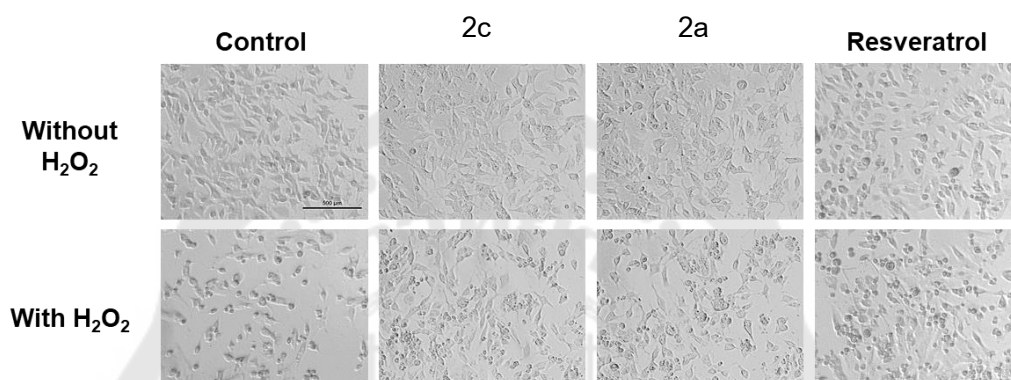
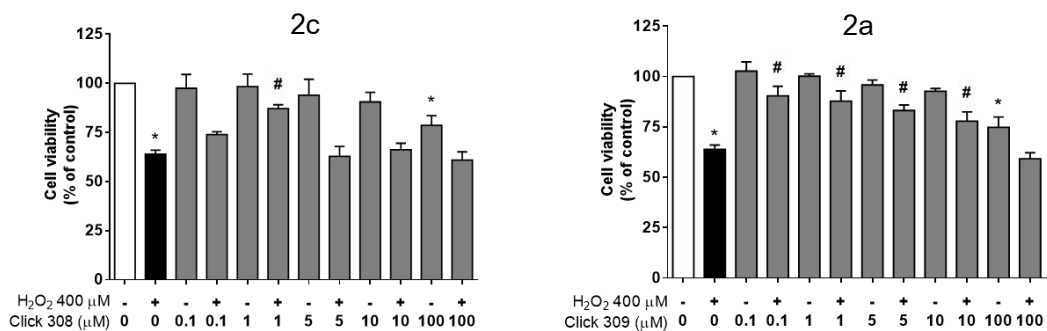
63.2, 91.9, 115.5, 116.9, 120.5, 123.5, 124.0, 124.7, 131.3, 131.6, 133.3, 139.9, 143.1, 153.2, 162.0, 164.8, 166.8

#### 4.4 การทดสอบฤทธิ์ป้องกันเซลล์ประสาทถูกทำลาย

การศึกษาประสิทธิภาพของอนุพันธ์ chalcone-triazole **2a-2g** จากการกระตุ้นเซลล์ประสาทด้วย 400  $\mu\text{M}$  Hydrogen peroxide ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) ที่ความเข้มข้น 0.1-100  $\mu\text{M}$  เป็นเวลานาน 24 ชั่วโมง และตรวจวัดอัตราการรอดตายของเซลล์ด้วยวิธีการ MTT assay ให้ผลการทดสอบดังภาพประกอบ 53 และ 54



ภาพประกอบ 53 แสดงอัตราการรอดตายของเซลล์ประสาท จากการกระตุ้นด้วยอนุพันธ์ chalcone-triazole **2e** (click 307), **2d** (click 310), **2b** (click 313), **2g** (click 314) และ **2f** (click 316) และ 400  $\mu\text{M}$  Hydrogen peroxide ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )



ภาพประกอบ 54 แสดงอัตราการรอดตายของเซลล์ประสาท จากการกระตุ้นด้วยอนุพันธ์ chalcone-triazole 2c (click 308) และ 2a (click 309) และ 400 μM Hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

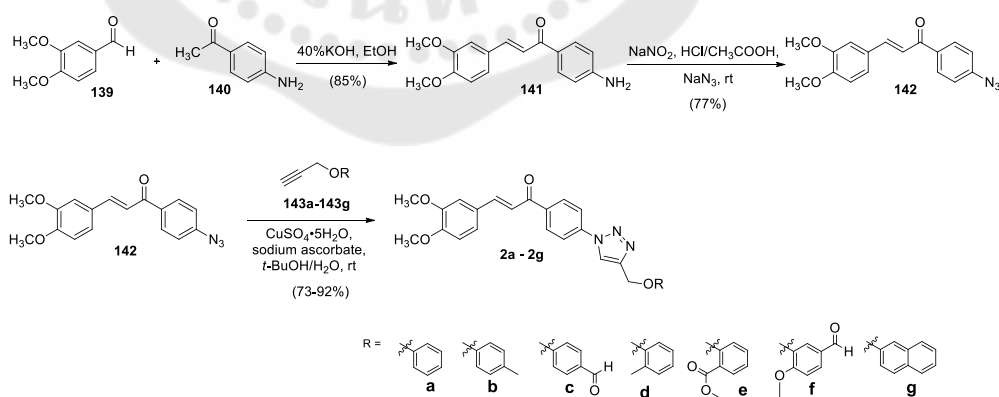
## บทที่ 5

### สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone-triazole 2a-g และ coumarin-triazole 3a-i และ 4a-j

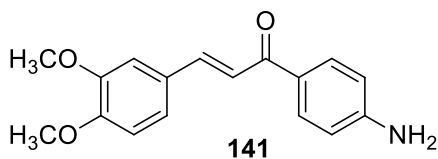
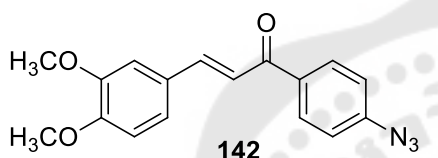
#### 5.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone-triazole 2a-g

การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone-triazole 2a-g เริ่มจากปฏิกิริยา Claisen-Schmidt condensation ระหว่างสาร 3,4-dimethoxybenzaldehyde 139 และสาร 4-aminoacetophenone 140 ได้เป็นสารประกอบ (E)-1-(4-aminophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one 141 จากนั้นทำปฏิกิริยา diazotization ตามด้วยการทำปฏิกิริยากับ  $\text{NaN}_3$  จะได้สารประกอบ (E)-1-(4-azidophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one 142 ในส่วนของการเตรียมอนุพันธ์ alkyne ชนิดต่างๆ 143 เตรียมได้จากปฏิกิริยา alkylation ระหว่างอนุพันธ์ฟินอล 144 กับ propargyl bromide โดยใช้  $\text{K}_2\text{CO}_3$  เป็นเบส และขั้นตอนสุดท้ายทำปฏิกิริยา CuAAC ระหว่างอนุพันธ์ azidochalcone 142 และสารประกอบ alkyne 144a-g ให้อนุพันธ์ chalcone-triazole 2a-g มีร้อยละของผลิตภัณฑ์ในช่วง 73-92 % ดังภาพประกอบ 55 สมบัติทางกายภาพและร้อยละผลิตภัณฑ์ของสารประกอบ amine 141 azide 142 alkyne 143 และอนุพันธ์ chalcone-triazole แสดงในตาราง 4-6

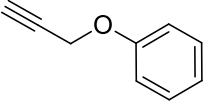
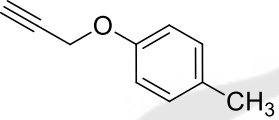
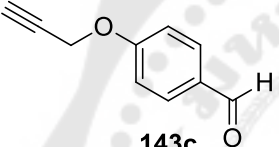
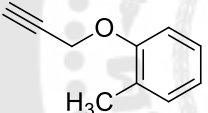
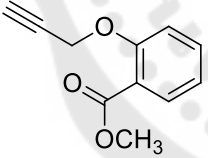
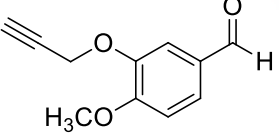
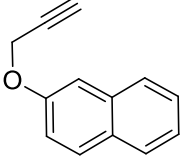


ภาพประกอบ 55 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone-triazole 2a-g

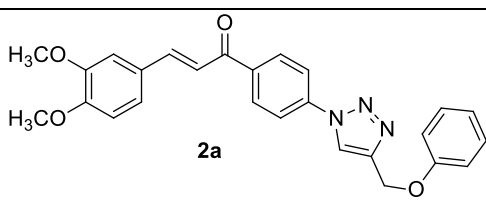
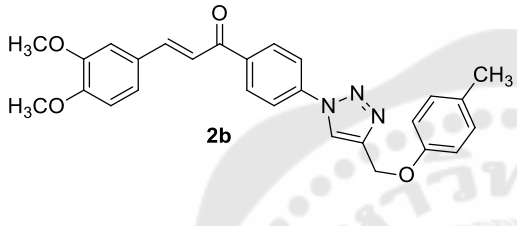
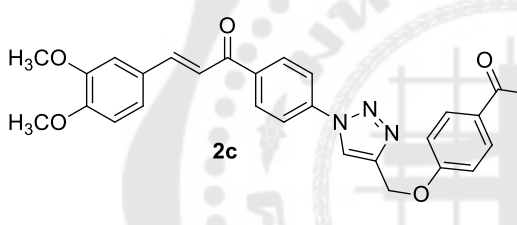
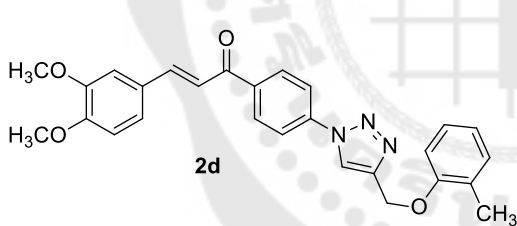
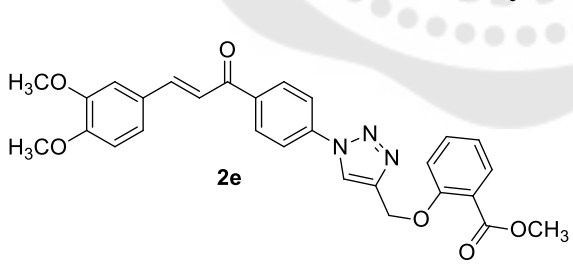
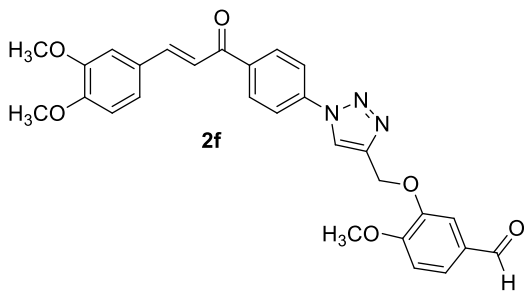
ตาราง 4 สมบัติทางกายภาพของสารประกอบ amine 141 และ azide 142

โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละ ผลิตภัณฑ์
 <p>141</p>	ของแข็ง สีเหลืองอ่อน	119-120	85
 <p>142</p>	ของแข็ง สีเหลืองอ่อน	120-121	77

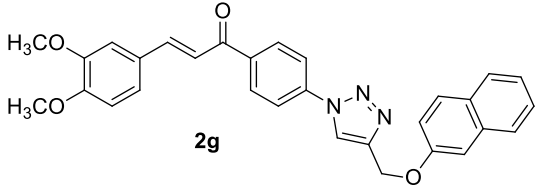
ตาราง 5 สมบัติทางกายภาพของสารประกอบ alkyne 143a-g

โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละ ผลิตภัณฑ์
 <b>143a</b>	ของเหลว สีเหลืองอ่อน	-	60
 <b>143b</b>	ของเหลว ไม่มีสี	-	64
 <b>143c</b>	ของแข็ง สีขาว	79-80	91
 <b>143d</b>	ของเหลว ไม่มีสี	-	82
 <b>143e</b>	ของเหลว ไม่มีสี	-	80
 <b>143f</b>	ของแข็ง สีขาว	66-67	85
 <b>143g</b>	ของแข็ง สีขาว	53-54	55

ตาราง 6 สมบัติทางกายภาพของอนุพันธ์ chalcone-triazole 2a-g

โครงสร้าง	ลักษณะ สาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละ ผลึกภัณฑ์
 <p><b>2a</b></p>	ของแข็ง สีเหลือง อ่อน	173-174	78
 <p><b>2b</b></p>	ของแข็ง สีเหลือง อ่อน	178-179	92
 <p><b>2c</b></p>	ของแข็ง สีเหลือง อ่อน	149-150	82
 <p><b>2d</b></p>	ของแข็ง สีเหลือง อ่อน	159-160	87
 <p><b>2e</b></p>	ของแข็ง สีเหลือง อ่อน	163-164	73
 <p><b>2f</b></p>	ของแข็ง สีเหลือง อ่อน	151-152	83

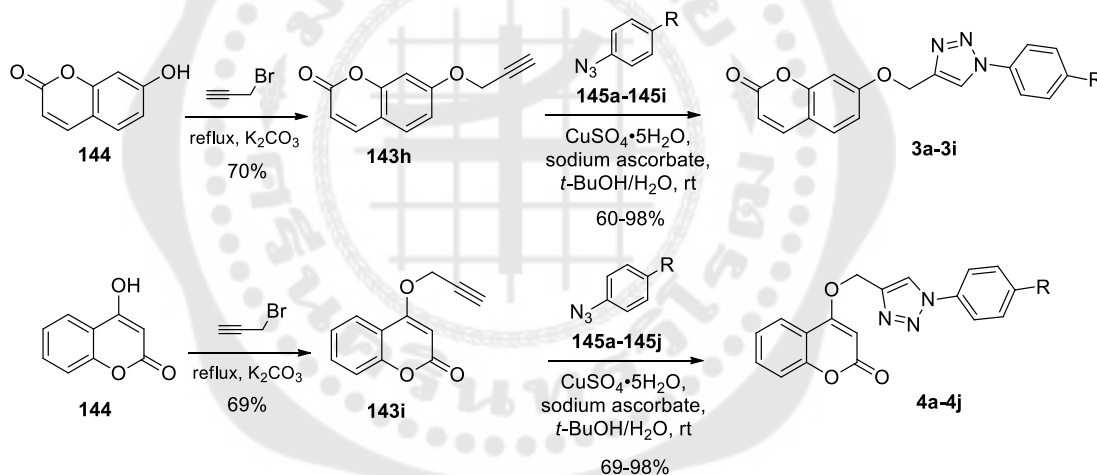
ตาราง 6 (ต่อ)

โครงสร้าง	ลักษณะ สาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละ ผลิตภัณฑ์
 <p style="text-align: center;"><b>2g</b></p>	ข่องแข็ง สีเหลือง อ่อน	190-191	89



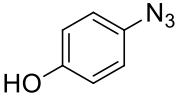
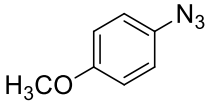
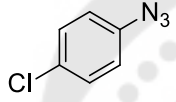
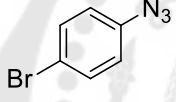
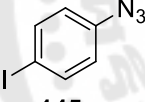
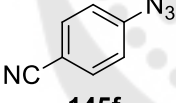
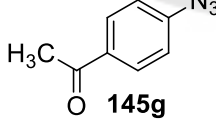
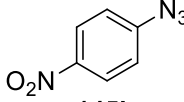
## 5.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ coumarin-triazole 3a-i และ 4a-j

การสังเคราะห์อนุพันธ์ coumarin-triazole 3a-i และ 4a-j โดยเริ่มจากปฏิกิริยา alkylation ระหว่างอนุพันธ์ hydroxy coumarin 144 กับ propargyl bromide โดยใช้  $K_2CO_3$  เป็นเบส ได้เป็นสาร 4-(prop-2-ynoxy)-2H-chromen-2-one 143h และ 7-(prop-2-ynoxy)-2H-chromen-2-one 143i ในส่วนของสารประกอบ azide 145a-145j เตรียมได้จากปฏิกิริยา diazotization ของอนุพันธ์ aniline ตามด้วยการทำปฏิกิริยากับ  $NaN_3$  ในขั้นตอนสุดท้ายทำปฏิกิริยา CuAAC ระหว่าง alkyne 143h และ 143i และอนุพันธ์ azide 145a-145j ให้อนุพันธ์ coumarin-triazole 3a-i และ 4a-j มีร้อยละผลิตรภัณฑ์ในช่วง 60-98% และ 69-98% ดังภาพประกอบ 56 สมบัติทางกายภาพและร้อยละผลิตรภัณฑ์ของสารประกอบ azide 145 alkyne 143 และอนุพันธ์ coumarin-triazole แสดงในตาราง 7-8

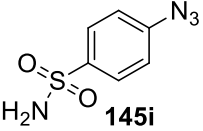
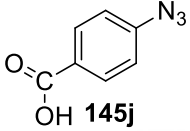
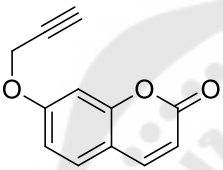
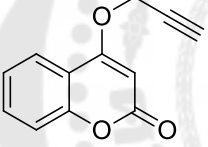


ภาพประกอบ 56 การสังเคราะห์อนุพันธ์ coumarin-triazole 3a-i และ 4a-j

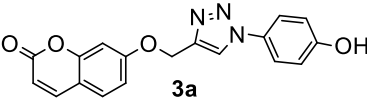
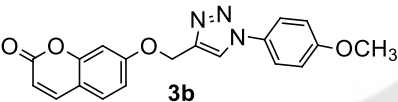
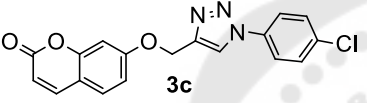
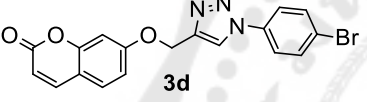
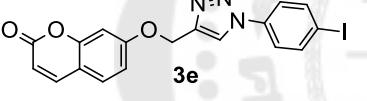
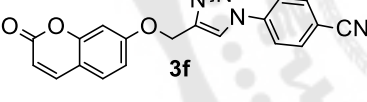
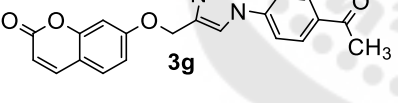
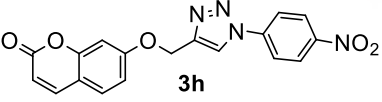
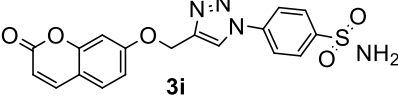
ตาราง 7 สมบัติทางกายภาพของสาร azide 145a-j และ alkyne 143

โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละ ผลิตภัณฑ์
 <b>145a</b>	ของเหลวหนืด สีน้ำตาลเข้ม	-	65
 <b>145b</b>	ของเหลวหนืด สีเหลืองอ่อน	-	70
 <b>145c</b>	ของเหลวหนืด สีเหลืองอ่อน	-	85
 <b>145d</b>	ของเหลว สีเหลือง	-	70
 <b>145e</b>	ของเหลวหนืด สีเหลือง	-	83
 <b>145f</b>	ของแข็ง สีครีม	59-61	94
 <b>145g</b>	ของแข็ง สีเหลือง น้ำตาลอ่อน	42-44	85
 <b>145h</b>	ของแข็ง สีน้ำตาลอ่อน	71-72	95

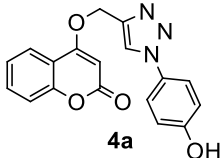
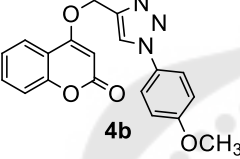
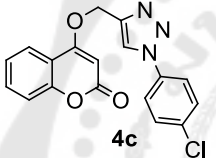
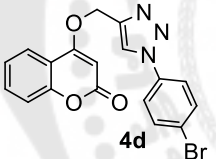
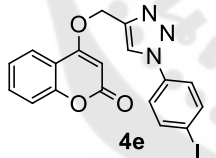
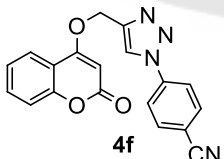
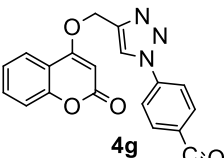
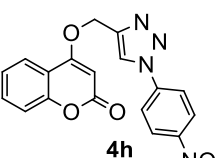
ตาราง 7 (ต่อ)

โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละ ผลิตภัณฑ์
 <b>145i</b>	ของแข็ง สีขาว	120-121	74
 <b>145j</b>	ของแข็ง สีขาว	188-191	95
 <b>143h</b>	ของแข็ง สีขาว	145-147	70
 <b>143i</b>	ของแข็ง สีขาว	105-107	69

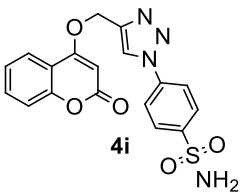
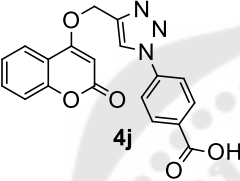
ตาราง 8 สมบัติทางกายภาพของอนุพันธ์ coumarin-triazole 3a-i และ 4a-j

โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละ ผลิตภัณฑ์
 3a	ของแข็ง สีน้ำตาลเข้ม	210-213	65
 3b	ของแข็ง สีน้ำตาลอ่อน	181-182	98
 3c	ของแข็ง สีขาว	192-193	91
 3d	ของแข็ง สีเหลือง	198-200	68
 3e	ของแข็ง สีเหลือง	224-225	91
 3f	ของแข็ง สีเหลืองเข้ม	194-195	98
 3g	ของแข็ง สีเหลืองเขียว อ่อน	215-217	97
 3h	ของแข็ง สีเหลืองอ่อน	213-215	60
 3i	ของแข็ง สีเหลืองเขียว อ่อน	209-210	98

ตาราง 8 (ต่อ)

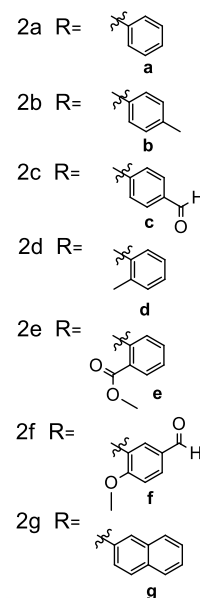
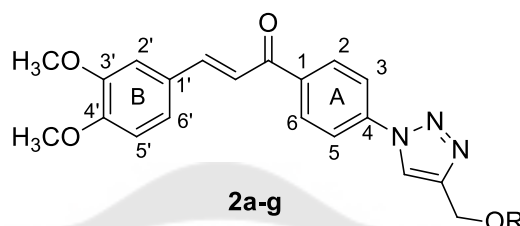
โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละ ผลิตภัณฑ์
 <p>4a</p>	ของแข็ง สีน้ำตาลอ่อน	233-234	69
 <p>4b</p>	ของแข็ง สีน้ำตาล	184-185	69
 <p>4c</p>	ของแข็ง สีขาว	209-210	90
 <p>4d</p>	ของแข็ง สีขาว	203-205	89
 <p>4e</p>	ของแข็ง สีเหลือง	215-216	87
 <p>4f</p>	ของแข็ง สีขาว	248-249	98
 <p>4g</p>	ของแข็ง สีเหลืองอ่อน	207-208	95
 <p>4h</p>	ของแข็ง สีเหลืองอ่อน	225-226	92

ตาราง 8 (ต่อ)

โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละ ผลิตภัณฑ์
 <p>4i</p>	ของแข็ง สีเขียวย่อน	230-232	94
 <p>4j</p>	ของแข็ง สีน้ำตาลอ่อน	248-250	96

### 5.3 การวิเคราะห์สูตรโครงสร้าง

#### 5.3.1 อนุพันธ์ 2a-g



ข้อมูล IR spectra ของอนุพันธ์ 2a-g พบค่าการดูดกลืนแสงของหมู่คาร์บอนิล (C=O) แบบยืดในช่วง  $1650-1670\text{ cm}^{-1}$  นอกจากนี้สาร 2c 2e และ 2f ให้ค่าการดูดกลืนแสงของหมู่คาร์บอนิล (C=O) แบบยืดที่  $1688\text{ cm}^{-1}$   $1719\text{ cm}^{-1}$   $1683\text{ cm}^{-1}$  ตามลำดับ

ข้อมูล  $^1\text{H NMR}$  spectra ใน  $\text{DMSO}-d_6$  ของอนุพันธ์ 2a-g แสดงดังตาราง 9 พบว่าอนุพันธ์ 2a-g มีสัญญาณโปรตอนของวง triazole (CHN) มีลักษณะเป็น singlet ในช่วง  $\delta$  9.06-9.20 ppm และพบสัญญาณโปรตอนของหมู่  $\text{CH}_2\text{O}$  มีลักษณะเป็น singlet ที่ช่วง  $\delta$  5.22-5.41 ppm ในส่วนของหมู่  $\text{CH}_3\text{O}$  พบสัญญาณโปรตอนมีลักษณะเป็น singlet ในช่วง  $\delta$  3.82-3.88 ppm หมู่  $\text{CH}=\text{CHCO}$  และ  $\text{CH}=\text{CHCO}$  พบสัญญาณโปรตอนในช่วง  $\delta$  7.74-7.77 ppm และ  $\delta$  7.80-7.95 ppm ตามลำดับ มีลักษณะเป็น doublet มีค่า coupling constant (J) ประมาณ 15.5 Hz แสดงให้เห็นว่าพันธะคู่มีคอนฟิกูเรชันเป็นแบบ trans ในส่วนของวงอะโรมาติก วง A จะพบสัญญาณโปรตอน ตำแหน่ง 2 และ 6 มีลักษณะเป็น doublet ในช่วง  $\delta$  8.36-8.39 ppm สัญญาณโปรตอน ตำแหน่ง 3 และ 5 มีลักษณะเป็น doublet ในช่วง  $\delta$  8.13-8.15 ppm วงอะโรมาติก วง B จะพบสัญญาณโปรตอน ตำแหน่ง 2' และ 6' ช่วง  $\delta$  7.34-7.61 ppm สัญญาณโปรตอน 5' มีลักษณะเป็น doublet ในช่วง  $\delta$  7.03-7.05 ppm นอกจากนี้ในส่วน of หมู่แทนที่ (R) สาร 2a พบสัญญาณโปรตอนของวงอะโรมาติก ที่  $\delta$  6.98 ppm มีลักษณะเป็น triplet ( $J = 7.3\text{ Hz}$ , 1H) และค่า  $\delta$  7.33 ppm มีลักษณะเป็น triplet ( $J = 7.9\text{ Hz}$ , 2H) และ

ค่า  $\delta$  7.09 ppm มีลักษณะเป็น doublet ( $J= 8.3$  Hz, 2H) สาร 2b พบสัญญาณโปรตอนของวง aromatic ที่  $\delta$  6.97 ppm มีลักษณะเป็น doublet ( $J= 8.4$  Hz, 2H) และค่า  $\delta$  7.12 ppm มีลักษณะเป็น doublet ( $J= 8.5$  Hz, 2H) และสัญญาณโปรตอนของหมู่  $\text{CH}_3$  ที่  $\delta$  2.24 ppm มีลักษณะเป็น singlet สาร 2c พบสัญญาณโปรตอนของวงอะโรมาติก ที่  $\delta$  7.29 ppm มีลักษณะเป็น doublet ( $J= 8.7$  Hz, 2H) และค่า  $\delta$  7.89 ppm มีลักษณะเป็น doublet ( $J= 8.8$  Hz, 2H) และสัญญาณโปรตอนของหมู่ CHO ที่  $\delta$  9.88 ppm มีลักษณะเป็น singlet สาร 2d พบสัญญาณโปรตอนของวงอะโรมาติก ในช่วง  $\delta$  6.82-6.92 ppm และ 7.13-7.20 มีลักษณะเป็น multiplet (4H) และสัญญาณโปรตอนของหมู่  $\text{CH}_3$  ที่  $\delta$  2.16 ppm มีลักษณะเป็น singlet สาร 2e พบสัญญาณโปรตอนของวงอะโรมาติก ที่  $\delta$  7.00-7.11 7.37-7.47 และ 7.53-7.61 ppm มีลักษณะเป็น multiplet (3H)  $\delta$  7.67 มีลักษณะเป็น doublet of doublet ( $J= 7.7, 1.7$  Hz, 1H) และสัญญาณโปรตอนของหมู่  $\text{COOCH}_3$  ที่  $\delta$  3.76 ppm มีลักษณะเป็น singlet สาร 2f พบสัญญาณโปรตอนของวงอะโรมาติก ที่  $\delta$  7.22 ppm มีลักษณะเป็น doublet ( $J= 8.3$  Hz, 1H) และค่า  $\delta$  7.61 ppm มีลักษณะเป็น doublet ( $J= 8.3$  Hz, 1H) และค่า  $\delta$  7.67 ppm มีลักษณะเป็น singlet (1H) และสัญญาณโปรตอนของหมู่ CHO ที่  $\delta$  9.87 ppm มีลักษณะเป็น singlet และสัญญาณโปรตอนของหมู่  $\text{OCH}_3$  ที่  $\delta$  3.87 มีลักษณะเป็น singlet และสาร 2g พบสัญญาณโปรตอนของวง naphthalene ที่  $\delta$  7.25 ppm มีลักษณะเป็น doublet of doublet ( $J= 8.9, 2.4$  Hz, 1H)  $\delta$  7.34-7.60 ppm มีลักษณะเป็น multiplet (3H) และ  $\delta$  7.80-7.95 ppm มีลักษณะเป็น multiplet (3H)

ข้อมูล  $^{13}\text{C}$  NMR spectra ใน  $\text{DMSO-}d_6$  ของอนุพันธ์ 2a-g แสดงดังตาราง 10 พบว่า อนุพันธ์ 2a-g ให้สัญญาณคาร์บอนของหมู่  $\text{CH}_3\text{O}$  ที่ช่วง  $\delta$  56.1-56.4 ppm และสัญญาณคาร์บอนของหมู่  $\text{CH}_2\text{O}$  ขึ้นที่ช่วง  $\delta$  61.4-62.6 ppm สัญญาณคาร์บอนของหมู่  $\text{C=O}$  ขึ้นที่ช่วง  $\delta$  188.3-188.4 ppm ในส่วนของวงอะโรมาติก สัญญาณคาร์บอน ขึ้นที่ช่วง  $\delta$  107.8-166.5 ppm นอกจากนี้ในส่วน of หมู่แทนที่ (R) สาร 2b พบสัญญาณคาร์บอนของหมู่  $\text{CH}_3$  ขึ้นที่  $\delta$  20.5 ppm สาร 2c พบสัญญาณคาร์บอนของหมู่ CHO ขึ้นที่  $\delta$  191.9 ppm สาร 2d พบสัญญาณคาร์บอนของหมู่  $\text{CH}_3$  ขึ้นที่  $\delta$  16.5 ppm สาร 2e พบสัญญาณคาร์บอนของหมู่  $\text{COCH}_3$  ขึ้นที่  $\delta$  52.4 ppm และสาร 2f พบสัญญาณคาร์บอนของหมู่  $\text{CH}_3$  ขึ้นที่  $\delta$  56.1 และสัญญาณคาร์บอนของหมู่ CHO ขึ้นที่  $\delta$  191.8 ppm

ตาราง 9  $^1\text{H}$  NMR ของอนุพันธ์ 2a-g บันทึกใน  $\text{DMSO-}d_6$ 

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm) (mult., $J$ (Hz), no of proton)	
	2a	2b
$\text{OCH}_3 \times 2$	3.83, 3.88 (2s, 6H)	3.83, 3.87 (2s, 6H)
$\text{CH}_2\text{O}$	5.27 (s, 2H)	5.22 (s, 2H)
$\text{CH}=\text{CHCO}$	7.76 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H)	7.75 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H)
$\text{CH}=\text{CHCO}$	7.90 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H)	7.90 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H)
$\text{CHN}$	9.14 (s, 1H)	9.12 (s, 1H)
2,6	8.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)	8.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)
3,5	8.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)	8.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)
2'	7.58 (s, 1H)	7.58 (s, 1H)
5'	7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)	7.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)
6'	7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)	7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)
R: ArH	6.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H)	6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)
$\text{CH}_3$	-	2.24 (s, 3H)
$\text{CHO}$	-	-
$\text{COOCH}_3$	-	-
$\text{OCH}_3$	-	-

ตาราง 9 (ต่อ)

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm) (mult., $J$ (Hz), no of proton)	
	2c	2d
$\text{OCH}_3 \times 2$	3.82, 3.87 (2s, 6H)	3.82, 3.86 (2s, 6H)
$\text{CH}_2\text{O}$	5.41 (s, 2H)	5.26 (s, 2H)
$\text{CH}=\text{CHCO}$	7.75 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H)	7.75 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H)
$\text{CH}=\text{CHCO}$	7.88 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H)	7.88 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H)
$\text{CHN}$	9.14 (s, 1H)	9.10 (s, 1H)
2,6	8.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)	8.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)
3,5	8.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)	8.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)
2'	7.56 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H)	7.56 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H)
5'	7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)	7.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)
6'	7.42 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H)	7.42 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H)
R: ArH	7.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)	6.82-6.92 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 3H)
$\text{CH}_3$	-	2.16 (s, 3H)
$\text{CHO}$	9.88 (s, 1H)	-
$\text{COOCH}_3$	-	-
$\text{OCH}_3$	-	-

ตาราง 9 (ต่อ)

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm) (mult., $J$ (Hz), no of proton)	
	2e	2f
$\text{OCH}_3 \times 2$	3.82, 3.87 (2s, 6H)	3.83, 3.87 (2s, 6H)
$\text{CH}_2\text{O}$	5.35 (s, 2H)	5.34 (s, 2H)
$\text{CH}=\text{CHCO}$	7.77 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H),	7.74 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H)
$\text{CH}=\text{CHCO}$	7.89 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H)	7.89 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H)
$\text{CHN}$	9.06 (s, 1H)	9.12 (s, 1H)
2,6	8.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)	8.37 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)
3,5	8.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)	8.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)
2'	7.53-7.61 (m, 1H)	7.57 (s, 1H)
5'	7.00-7.11 (m, 1H)	7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)
6'	7.37-7.47 (m, 1H)	7.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H)
R: ArH	7.00-7.11 (m, 1H), 7.37-7.47 (m, 1H), 7.53-7.61 (m, 1H), 7.67 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H)	7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H)
$\text{CH}_3$	-	-
$\text{CHO}$	-	9.87 (s, 1H)
$\text{COOCH}_3$	3.76 (s, 3H)	-
$\text{OCH}_3$	-	3.87 (s, 3H)

ตาราง 9 (ต่อ)

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm) (mult., $J$ (Hz), no of proton)
<b>2g</b>	
$OCH_3 \times 2$	3.83, 3.88 (2s, 6H)
$CH_2O$	5.40 (s, 2H)
$CH=CHCO$	7.75 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H)
$CH=CHCO$	7.80-7.95 (m, 1H)
$CHN$	9.20 (s, 1H)
2,6	8.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)
3,5	8.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)
2'	7.34-7.60 (m, 1H)
5'	7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)
6'	7.34-7.60 (m, 1H)
R: ArH	7.25 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.34-7.60 (m, 3H) 7.80-7.95 (m, 3H)
$CH_3$	-
$CHO$	-
$COOCH_3$	-
$OCH_3$	-

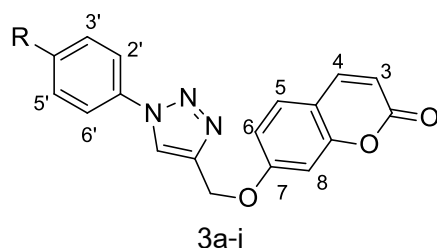
ตาราง 10  $^{13}\text{C}$  NMR ของอนุพันธ์ 2a-g บันทึกใน  $\text{DMSO-}d_6$ 

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm)			
	2a	2b	2c	2d
$\text{OCH}_3 \times 2$	56.1, 56.3	56.1, 56.3	56.1, 56.3	56.1, 56.3
$\text{CH}_2\text{O}$	61.4	61.5	61.8	61.7
$\text{C}=\text{O}$	188.3	188.3	188.4	188.4
Ar-C	111.5, 112.1, 115.2, 119.8, 120.4, 121.5, 123.5, 124.7, 127.9, 130.0, 130.8, 138.0, 139.8, 144.8, 145.6, 149.5, 152.0, 158.4	111.5, 112.1, 115.1, 119.8, 120.4, 123.4, 124.7, 127.9, 130.2, 130.4, 130.8, 139.8, 144.9, 145.6, 149.5, 152.0, 156.3	111.4, 112.1, 115.7, 119.8, 120.5, 123.8, 124.7, 127.9, 130.5, 130.8, 132.3, 138.1, 139.8, 144.1, 145.7, 149.5, 152.0, 163.3	111.5, 112.1, 112.4, 119.9, 120.4, 121.3, 123.3, 124.6, 126.5, 127.4, 127.9, 130.8, 131.0, 138.0, 139.8, 145.1, 145.6, 149.5, 152.0, 156.6
$\text{CH}_3$	-	20.5	-	16.5
CHO	-	-	191.9	-
$\text{COOCH}_3$	-	-	-	-
$\text{COOCH}_3$	-	-	-	-
$\text{OCH}_3$	-	-	-	-

ตาราง 10 (ต่อ)

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm)		
	2e	2f	2g
OCH <sub>3</sub> ×2	56.1, 56.2	56.1, 56.3	56.1, 56.3
CH <sub>2</sub> O	62.6	62.1	61.6
C=O	188.4	188.4	188.3
Ar-C	111.4, 112.1, 115.0, 119.8, 120.4, 121.4, 123.4, 124.7, 127.9, 130.8, 131.2, 134.0, 138.0, 139.8, 144.6, 145.7, 149.5, 152.0, 157.3,	111.5, 112.1, 112.2, 112.4, 119.9, 120.4, 123.8, 124.6, 126.9, 127.9, 130.1, 130.8, 138.1, 139.8, 144.3, 145.6, 148.3, 149.5, 152.0, 155.0	107.8, 111.5, 112.1, 119.1, 119.8, 120.4, 123.6, 124.3, 124.7, 127.0, 127.3, 127.9, 128.0, 129.2, 129.9, 130.8, 134.7, 138.0, 139.9, 144.7, 145.6, 149.5, 152.0, 156.3
CH <sub>3</sub>	-	-	-
CHO	-	191.8	-
COOCH <sub>3</sub>	166.5	-	-
COOCH <sub>3</sub>	52.4	-	-
OCH <sub>3</sub>	-	56.4	-

## 5.3.1 อนุพันธ์ 3a-i

3a : R= OH ;    3b : R= OCH<sub>3</sub>

3c : R= Cl ;    3d : R= Br

3e : R= I ;    3f : R= CN

3g : R= COCH<sub>3</sub> ; 3h : R= NO<sub>2</sub>3i : R= SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

ข้อมูล IR spectra ของอนุพันธ์ 3a-i พบค่าการดูดกลืนแสงของหมู่ฟังก์ชันคาร์บอนิล (C=O) แบบยืด ในช่วง 1688-1730 cm<sup>-1</sup> นอกจากนี้สาร 3a ให้ค่าการดูดกลืนแสงของหมู่ไฮดรอกซิล (OH) แบบยืด ที่ 3351 cm<sup>-1</sup> สาร 3f ให้ค่าการดูดกลืนแสงของหมู่ไซยาโน (CN) แบบยืด ที่ 2223 cm<sup>-1</sup> สาร 3g ให้ค่าการดูดกลืนแสงของหมู่คาร์บอนิล (C=O) แบบยืด ที่ 1726 cm<sup>-1</sup> และสาร 3i ให้ค่าการดูดกลืนแสงของหมู่ซัลโฟนาไมด์ (S=O) แบบยืด ที่ 1163 cm<sup>-1</sup> และหมู่ NH<sub>2</sub> ที่ 3311 และ 3461 cm<sup>-1</sup>

ข้อมูล <sup>1</sup>H NMR spectra ใน DMSO-*d*<sub>6</sub> ของอนุพันธ์ 3a-i แสดงดังตาราง 11 พบว่าอนุพันธ์ 3a-i มีสัญญาณโปรตอนของวง triazole (CHN) มีลักษณะเป็น singlet ในช่วง δ 8.79-9.19 ppm และพบสัญญาณโปรตอนของหมู่ CH<sub>2</sub>O มีลักษณะเป็น singlet ที่ช่วง δ 5.32-5.39 ppm ในส่วนของวง coumarin จะพบสัญญาณโปรตอน ตำแหน่ง 3 4 5 และ 6 มีลักษณะเป็น doublet ในช่วง δ 6.29-6.36 7.96-8.15 7.64-7.71 และ 7.03-7.10 ppm ตามลำดับ และสัญญาณโปรตอนตำแหน่ง 8 ในช่วง δ 7.17-7.25 ppm สัญญาณโปรตอนของวงอะโรมาติก ตำแหน่ง 2' 3' 5' และ 6' ในช่วง δ 6.92-8.46 ppm มีลักษณะเป็น doublet 2 สัญญาณ และนอกจากนี้ในส่วน of หมู่แทนที่ (R) สาร 3a พบสัญญาณโปรตอนของหมู่ OH ขึ้นที่ δ 10.01 ppm มีลักษณะเป็น singlet สาร 3b พบสัญญาณโปรตอนของหมู่ OCH<sub>3</sub> ขึ้นที่ δ 3.81 ppm มีลักษณะเป็น singlet สาร 3g พบสัญญาณโปรตอนของหมู่ COCH<sub>3</sub> ขึ้นที่ δ 2.63 ppm มีลักษณะเป็น singlet สาร 3i พบสัญญาณโปรตอนของหมู่ NH<sub>2</sub> ขึ้นที่ δ 7.53 ppm มีลักษณะเป็น singlet

ข้อมูล <sup>13</sup>C NMR spectra ใน DMSO-*d*<sub>6</sub> ของอนุพันธ์ 3a-i แสดงดังตาราง 12 พบว่าอนุพันธ์ 3a-i ให้สัญญาณคาร์บอนของหมู่ CH<sub>2</sub>O ขึ้นที่ช่วง δ 61.9-62.3 ppm และสัญญาณคาร์บอนของหมู่ C=O ขึ้นที่ช่วง δ 161.4-161.6 ppm ในส่วนของวงอะโรมาติก สัญญาณคาร์บอน ขึ้นที่ช่วง δ 94.9-160.8 ppm และนอกจากนี้ในส่วน of หมู่แทนที่ (R) สาร 3f พบสัญญาณคาร์บอนของหมู่ CN ขึ้นที่ δ 118.5 ppm และสาร 3g พบสัญญาณคาร์บอนของหมู่ CH<sub>3</sub> ขึ้นที่ δ 27.3 ppm

ตาราง 11  $^1\text{H}$  NMR ของอนุพันธ์ 3a-i บันทึกใน  $\text{DMSO-}d_6$ 

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm) (mult., $J(\text{Hz})$ , no of proton)		
	3a	3b	3c
$\text{CH}_2\text{O}$	5.32 (s, 2H)	5.33 (s, 2H)	5.36 (s, 2H)
$\text{CHN}$	8.79 (s, 1H)	8.85 (s, 1H)	9.01 (s, 1H)
3	6.29 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)	6.29 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)	6.30 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)
4	7.99 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)	7.98 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)	7.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H)
5	7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H)	7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H)	7.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)
6	7.03 (dd, $J = 2.3, 8.6$ Hz, 1H)	7.04 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1H)	7.05 (dd, $J = 2.3, 8.6$ Hz, 1H)
8	7.17 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)	7.17 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)	7.18 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H)
2', 3', 5', 6'	6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)	7.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H)	7.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H)
	7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)	7.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H)	7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)
$\text{OH}$	10.01 (s, 1H)	-	-
$\text{OCH}_3$	-	3.81 (s, 3H)	-
$\text{COCH}_3$	-	-	-
$\text{NH}_2$	-	-	-

ตาราง 11 (ต่อ)

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm) (mult., $J$ (Hz), no of proton)		
	3d	3e	3f
$CH_2O$	5.35 (s, 2H)	5.35 (s, 2H)	5.37 (s, 2H)
$CHN$	8.99 (s, 1H)	8.99 (s, 1H)	9.09 (s, 1H)
3	6.29 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)	6.30 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)	6.29 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)
4	7.98 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)	7.98 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H)	7.98 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H)
5	7.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H)	7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)	7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H)
6	7.03 (dd, $J = 2.1, 8.6$ Hz, 1H)	7.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)	7.03 (dd, $J = 2.3, 8.7$ Hz, 1H)
8	7.17 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)	7.18 (s, 1H)	7.17 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H)
2', 3', 5', 6'	7.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)	7.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H)	8.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)
	7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)	7.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H)	8.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H)
$OH$	-	-	-
$OCH_3$	-	-	-
$COCH_3$	-	-	-
$NH_2$	-	-	-

ตาราง 11 (ต่อ)

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm) (mult., $J$ (Hz), no of proton)		
	3g	3h	3i
$CH_2O$	5.37 (s, 2H)	5.39 (s, 2H)	5.38 (s, 2H)
$CHN$	9.12 (s, 1H)	9.19 (s, 1H)	9.19 (s, 1H)
3	6.30 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H)	6.31 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)	6.30 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H)
4	7.98-8.15 (m, 1H)	8.00 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)	8.00 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H)
5	7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)	7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H)	7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H)
6	7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)	7.05 (dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz, 1H)	7.06 (dd, $J = 1.5, 8.6$ Hz, 1H)
8	7.19 (s, 1H)	7.19 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)	7.19 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H)
2', 3', 5', 6'	7.98-8.15 (m, 4H)	8.23 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H)	8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)
		8.46 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H)	8.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)
$OH$	-	-	-
$OCH_3$	-	-	-
$COCH_3$	2.63 (s, 3H)	-	-
$NH_2$	-	-	7.53 (s, 2H)

ตาราง 12  $^{13}\text{C}$  NMR ของอนุพันธ์ 3a-i บันทึกใน  $\text{DMSO-}d_6$ 

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm)		
	3a	3b	3c
$\text{CH}_2\text{O}$	62.1	62.3	62.1
$\text{C=O}$	161.6	161.6	161.5
Ar-C	102.1, 113.1, 113.2, 113.4, 116.5, 122.6, 123.5, 129.1, 130.0, 143.2, 144.8, 155.8, 158.3, 160.8	102.3, 113.2, 113.4, 115.5, 122.5, 123.5, 130.0, 130.5, 143.5, 144.7, 155.8, 160.0, 160.7	102.1, 113.2, 113.3, 113.4, 122.4, 123.7, 130.0, 130.4, 133.6, 135.8, 143.8, 144.7, 155.8, 160.7
R			
$\text{OCH}_3$	-	56.1	-
CN	-	-	-
$\text{C=O}$	-	-	-
$\text{CH}_3$	-	-	-

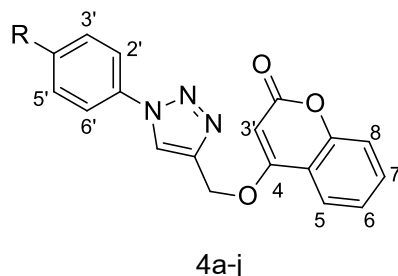
ตาราง 12 (ต่อ)

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm)		
	3d	3e	3f
CH <sub>2</sub> O	62.0	62.0	61.9
C=O	161.5	161.5	161.4
Ar-C	102.1, 113.2, 113.4, 122.0, 122.7, 123.7, 130.1, 133.3, 136.2, 143.8, 144.8, 155.8, 160.8	94.9, 102.1, 113.2, 113.4, 122.6, 123.6, 130.1, 136.6, 139.1, 143.8, 144.8, 155.8, 160.7	102.1, 111.7, 113.2, 113.4, 118.5, 121.2, 123.9, 130.1, 134.8, 139.9, 144.2, 144.8, 155.2, 160.8
R			
OCH <sub>3</sub>	-	-	-
CN	-	-	118.5
C=O	-	-	-
CH <sub>3</sub>	-	-	-

ตาราง 12 (ต่อ)

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm)		
	3g	3h	3i
CH <sub>2</sub> O	62.0	62.0	62.0
C=O	161.5	161.4	161.5
Ar-C	102.1, 113.2, 113.3, 113.4, 120.4, 123.8, 130.1, 130.6, 137.0, 139.9, 144.0, 144.8, 155.2, 160.7	102.2, 113.3, 113.4, 121.3, 124.1, 126.1, 130.1, 141.2, 144.3, 144.7, 147.3, 155.8, 160.7	102.1, 113.2, 113.3, 113.4, 121.0, 123.9, 123.9, 128.0, 130.1, 144.0, 144.5, 144.7, 155.8, 160.7
R			
OCH <sub>3</sub>	-	-	-
CN	-	-	-
C=O	197.5	-	-
CH <sub>3</sub>	27.3	-	-

## 5.3.1 อนุพันธ์ 4a-j



- 4a : R= OH ;      4b : R= OCH<sub>3</sub>  
 4c : R= Cl ;      4d : R= Br  
 4e : R= I ;        4f : R= CN  
 4g : R= COCH<sub>3</sub> ; 4h : R= NO<sub>2</sub>  
 4i : R= SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> ; 4j : R= CO<sub>2</sub>H

ข้อมูล IR spectra ของอนุพันธ์ 4a-j พบค่าการดูดกลืนแสงของหมู่ฟังก์ชันคาร์บอนิล (C=O) แบบยืด ในช่วง 1688-1722 cm<sup>-1</sup> นอกจากนี้สาร 4a ให้ค่าการดูดกลืนแสงของหมู่ไฮดรอกซิล (OH) แบบยืด ที่ 3316 cm<sup>-1</sup> สาร 4f ให้ค่าการดูดกลืนแสงของหมู่ไซยาโน (CN) แบบยืด ที่ 2238 cm<sup>-1</sup> สาร 4g ให้ค่าการดูดกลืนแสงของหมู่คาร์บอนิล (C=O) แบบยืด ที่ 1713 cm<sup>-1</sup> สาร 4i ให้ค่าการดูดกลืนแสงของหมู่ซัลโฟนาไมด์ (S=O) แบบยืด ที่ 1167 cm<sup>-1</sup> และหมู่ NH<sub>2</sub> ที่ 3285 และ 3459 cm<sup>-1</sup> และสาร 4j ให้ค่าการดูดกลืนแสงของหมู่คาร์บอกซิลิก (C=O) แบบยืด ที่ 1623 cm<sup>-1</sup> และ OH ที่ 3442 cm<sup>-1</sup>

ข้อมูล <sup>1</sup>H NMR spectra ใน DMSO-d<sub>6</sub> ของอนุพันธ์ 4a-j แสดงดังตาราง 13 พบว่าอนุพันธ์ 4a-j ไม่ปรากฏสัญญาณโปรตอนของหมู่ HC≡C ที่ช่วง δ 2.45-2.56 ppm แต่พบสัญญาณโปรตอนของวง triazole (CHN) มีลักษณะเป็น singlet ในช่วง δ 8.88-9.28 ppm และพบสัญญาณโปรตอนของหมู่ CH<sub>2</sub>O มีลักษณะเป็น singlet ที่ช่วง δ 5.35-5.55 ppm ในส่วนของวง coumarin จะพบสัญญาณโปรตอน ตำแหน่ง 3 มีลักษณะเป็น singlet doublet ในช่วง δ 6.17-6.20 สัญญาณโปรตอน ตำแหน่ง 8 มีลักษณะเป็น doublet ในช่วง δ 7.39-7.41 สัญญาณโปรตอน ตำแหน่ง 6 มีลักษณะเป็น triplet ในช่วง δ 7.33-7.35 สัญญาณโปรตอน ตำแหน่ง 5 และ 7 ขึ้นที่ช่วง δ 7.79-7.83 และ 7.64-7.66 ตามลำดับ สัญญาณโปรตอนของวงอะโรมาติก ตำแหน่ง 2' 3' 5' และ 6' ในช่วง δ 6.92-8.46 ppm มีลักษณะเป็น doublet 2 สัญญาณ และนอกจากนี้ในส่วน of หมู่แทนที่ (R) สาร 4a พบสัญญาณโปรตอนของหมู่ OH ขึ้นที่ δ 10.03 ppm มีลักษณะเป็น singlet สาร 4b พบสัญญาณโปรตอนของหมู่ OCH<sub>3</sub> ขึ้นที่ δ 3.82 ppm มีลักษณะเป็น singlet สาร 4g พบสัญญาณโปรตอนของหมู่ COCH<sub>3</sub> ขึ้นที่ δ 2.64 ppm มีลักษณะเป็น singlet สาร 4i พบสัญญาณโปรตอนของหมู่ NH<sub>2</sub> ขึ้นที่ δ 7.55 ppm มีลักษณะเป็น singlet

ข้อมูล <sup>13</sup>C NMR spectra ใน DMSO-d<sub>6</sub> ของอนุพันธ์ 4a-j แสดงดังตาราง 14 พบว่าอนุพันธ์ 4a-j ให้สัญญาณคาร์บอนของหมู่ CH<sub>2</sub>O ขึ้นที่ช่วง δ 62.0-63.2 ppm และสัญญาณคาร์บอน

ของหมู่ C=O ขึ้นที่ช่วง  $\delta$  161.5-164.9 ppm ในส่วนของวงอะโรมาติก สัญญาณคาร์บอน ขึ้นที่ช่วง  $\delta$  91.8-162.1 ppm และนอกจากนี้ในส่วนขงหมู่แทนที่ (R) สาร 4f พบสัญญาณคาร์บอนของหมู่ CN ขึ้นที่  $\delta$  118.5 ppm สาร 4g พบสัญญาณคาร์บอนของหมู่ C=O ขึ้นที่  $\delta$  197.3 ppm และสัญญาณคาร์บอนของหมู่ CH<sub>3</sub> ขึ้นที่  $\delta$  27.2 ppm และสาร 4j พบสัญญาณคาร์บอนของหมู่ COOH ขึ้นที่  $\delta$  166.8 ppm



ตาราง 13  $^1\text{H}$  NMR ของอนุพันธ์ 4a-j บันทึกใน  $\text{DMSO-}d_6$ 

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm) (mult., $J$ (Hz), no of proton)			
	4a	4b	4c	4d
$\text{CH}_2\text{O}$	5.48 (s, 2H)	5.48 (s, 2H)	5.52 (s, 2H)	5.51 (s, 2H)
$\text{CHN}$	8.88 (s, 1H)	8.93 (s, 1H)	9.10 (s, 1H)	9.08 (s, 1H)
3	6.18 (s, 1H)	6.17 (s, 1H)	6.19 (s, 1H)	6.18 (s, 1H)
5	7.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H)	7.77-7.84 (m, 1H)	7.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)	7.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H)
6	7.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)	7.33 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H)	7.34 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H)	7.34 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H)
7	7.65 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H)	7.65 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)	7.64 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H)	7.65 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H)
8	7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)	7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)	7.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)	7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)
2', 3', 5', 6'	6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)	7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)	7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)	7.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)
	7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)	7.77-7.84 (m, 2H)	7.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)	7.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)
$\text{OH}$	10.03 (s, 1H)	-	-	-
$\text{OCH}_3$	-	3.82 (s, 3H)	-	-
$\text{COCH}_3$	-	-	-	-
$\text{NH}_2$	-	-	-	-

ตาราง 13 (ต่อ)

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm) (mult., $J$ (Hz), no of proton)			
	4e	4f	4g	4h
$CH_2O$	5.35 (s, 2H)	5.54 (s, 2H)	5.54 (s, 2H)	5.55 (s, 2H)
$CHN$	8.99 (s, 1H)	9.23 (s, 1H)	9.22 (s, 1H)	9.28 (s, 1H)
3	6.17 (s, 1H)	6.20 (s, 1H)	6.20 (s, 1H)	6.20 (s, 1H)
5	7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)	7.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)	7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)	7.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)
6	7.33 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H)	7.35 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)	7.34 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H)	7.35 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)
7	7.65 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H)	7.66 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)	7.66 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H)	7.66 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H)
8	7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)	7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)	7.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)	7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)
2', 3', 5', 6'	7.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)	8.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)	8.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)	8.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H)
	7.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)	8.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)	8.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)	8.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H)
OH	-	-	-	-
$OCH_3$	-	-	-	-
$COCH_3$	-	-	2.64 (s, 3H)	-
$NH_2$	-	-	-	-

ตาราง 13 (ต่อ)

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm) (mult., $J$ (Hz), no of proton)	
	4i	4j
$CH_2O$	5.53 (s, 2H)	5.54 (s, 2H)
$CHN$	9.19 (s, 1H)	9.17 (s, 1H)
3	6.19 (s, 1H)	6.20 (s, 1H)
5	7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)	7.82 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H)
6	7.34 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H)	7.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H)
7	7.65 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H)	7.66 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H)
8	7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)	7.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)
2', 3', 5', 6'	8.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)	8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H)
	8.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)	8.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H)
$OH$	-	-
$OCH_3$	-	-
$COCH_3$	-	-
$NH_2$	7.55 (s, 2H)	-

ตาราง 14  $^{13}\text{C}$  NMR ของอนุพันธ์ 4a-j บันทึกใน  $\text{DMSO-}d_6$ 

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm)			
	4a	4b	4c	4d
$\text{CH}_2\text{O}$	63.3	63.2	63.2	63.2
$\text{C=O}$	164.9	164.9	164.8	164.8
Ar-C	91.8, 115.5, 116.6, 116.9, 122.6, 123.5, 123.8, 124.7, 129.1, 133.3, 142.4, 153.2, 158.4, 162.1	91.8, 115.4, 115.5, 116.9, 122.5, 123.5, 123.8, 124.7, 130.3, 133.3, 142.4, 153.2, 159.9, 162.1	92.0, 115.5, 116.9, 122.5, 123.5, 123.9, 124.7, 130.4, 133.3, 133.7, 135.8, 142.9, 153.3, 162.0	91.9, 115.5, 116.9, 122.1, 122.7, 123.5, 123.9, 124.7, 133.3, 133.4, 136.2, 142.9, 153.2, 162.0
R				
$\text{OCH}_3$	-	56.0	-	-
CN	-	-	-	-
$\text{C=O}$	-	-	-	-
$\text{CH}_3$	-	-	-	-
COOH	-	-	-	-

ตาราง 14 (ต่อ)

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm)			
	4e	4f	4g	4h
CH <sub>2</sub> O	63.2	63.2	63.2	63.2
C=O	164.8	164.8	164.8	164.8
Ar-C	91.9, 95.0, 115.5, 116.9, 122.7, 123.5, 123.8, 124.7, 133.4, 136.6, 139.1, 142.9, 153.2, 162.1	92.0, 111.8, 115.5, 116.9, 118.5, 121.2, 123.5, 124.1, 124.7, 133.4, 134.8, 139.9, 143.3, 153.3, 162.0	92.0, 115.6, 116.9, 120.6, 123.5, 124.0, 124.6, 130.5, 133.3, 137.2, 140.0, 143.1, 153.3, 161.9	92.0, 115.5, 116.9, 121.4, 123.5, 124.3, 124.7, 126.0, 133.4, 141.2, 143.4, 147.4, 153.3, 162.0
R				
OCH <sub>3</sub>	-	-	-	-
CN	-	118.5	-	-
C=O	-	-	197.3	-
CH <sub>3</sub>	-	-	27.2	-
COOH	-	-	-	-

ตาราง 14 (ต่อ)

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm)	
	4i	4j
CH <sub>2</sub> O	63.2	63.2
C=O	164.8	164.8
Ar-C	92.0, 115.5, 116.9, 120.0, 123.5, 124.1, 124.7, 128.0, 133.3, 138.9, 143.1, 144.5, 153.2, 162.0	91.9, 115.5, 116.9, 120.5, 123.5, 124.0, 124.7, 131.3, 131.6, 133.3, 139.9, 143.1, 153.2, 162.0
OCH <sub>3</sub>	-	-
CN	-	-
C=O	-	-
CH <sub>3</sub>	-	-
COOH	-	166.8

#### 5.4 การทดสอบฤทธิ์ป้องกันเซลล์ประสาทถูกทำลาย

การศึกษาประสิทธิภาพของอนุพันธ์ chalcone-triazole **2a-2g** จากการกระตุ้นเซลล์ประสาทด้วย  $400 \mu\text{M H}_2\text{O}_2$  ที่ความเข้มข้น  $0.1-100 \mu\text{M}$  เป็นเวลานาน 24 ชั่วโมง และตรวจวัดอัตราการรอดตายของเซลล์ด้วยวิธีการ MTT assay พบว่า ที่ความเข้มข้นต่างๆ สาร **2b** และ **2g** ไม่ก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ประสาท ในขณะที่ความเข้มข้น  $100 \mu\text{M}$  สารประกอบ **2a 2c 2d 2e** และ **2f** ทำให้อัตราการรอดตายของเซลล์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} < 0.05$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มเซลล์ประสาทควบคุม อย่างไรก็ตาม ที่ความเข้มข้น  $1 \mu\text{M}$  สารประกอบ **2b 2d 2e 2f** และ **2g** ไม่สามารถเพิ่มอัตราการรอดตายของเซลล์ประสาท ในขณะที่สารประกอบ **2a** และ **2c** ทำให้อัตราการรอดตายของเซลล์เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} < 0.05$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มเซลล์ประสาทที่กระตุ้นด้วย  $\text{H}_2\text{O}_2$

#### ข้อเสนอแนะ

1. ควรนำอนุพันธ์ coumarin-triazole (**3a-i, 4a-j**) มาทดสอบฤทธิ์ป้องกันเซลล์ประสาทถูกทำลาย
2. ควรใช้เทคนิคทางเคมีคอมพิวเตอร์ได้แก่ โมเลกุลดีค็อกกิ้ง (molecular docking และความสัมพันธ์ระหว่างคุณสมบัติโครงสร้างและการออกฤทธิ์ทางชีวภาพ (Quantitative structure-activity relationship, QSAR) มาออกแบบโมเลกุลชนิดใหม่เพื่อให้มีฤทธิ์ยับยั้งที่ดีขึ้น

## บรรณานุกรม

1. Dheer D, Singh V, Shankar R. Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. *Bioorganic Chemistry*. 2017;71:30-54.
2. Zhuang C, Zhang W, Sheng C, Zhang W, Xing C, Miao Z. Chalcone: A Privileged structure in medicinal chemistry. *Chemical Reviews*. 2017;117(12):7762-810.
3. Lahsasni SA, Korbi FHA, Aljaber NA-A. Synthesis, characterization and evaluation of antioxidant activities of some novel chalcones analogues. *Chemistry Central Journal*. 2014;8:32.
4. Bonakdara APS, Vafaeib F, Farokhpourb M, Hossein M, Esfahanic N, Massaha AR. Synthesis and anticancer activity assay of novel chalcone-sulfonamide derivatives. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2017;16:565-8.
5. Kantevari S, Addla D, Bagul PK, Sridhar B, Banerjee SK. Synthesis and evaluation of novel 2-butyl-4-chloro-1-methylimidazole embedded chalcones and pyrazoles as angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2011;19:4772-81.
6. Mahapatra DK, Asati V, Bharti SK. Chalcones and their role in management of diabetes mellitus: Structural and pharmacological perspectives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;92:839-65.
7. Lee SY, Chiu YJ, Yang SM, Chen CM, Huang CC, Lee-Chen GJ, et al. Novel synthetic chalcone-coumarin hybrid for Abeta aggregation reduction, antioxidation, and neuroprotection. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2018;24(12):1286-98.
8. Jung SK, Lee MH, Lim DY, Kim JE, Singh P, Lee SY, et al. Isoliquiritigenin induces apoptosis and inhibits xenograft tumor growth of human lung cancer cells by targeting both wild type and L858R/T790M mutant EGFR. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289:35839-48.
9. Qiu RL, Li L, Zhu MH, Liu J. Study on the chemical constituents of *Psoralea corylifolia*. *Zhong Yao Cai*. 2011;34:1211-3.
10. Yang EB, Guo YJ, Zhang K, Chen YZ, Mack P. Inhibition of epidermal growth factor

- receptor tyrosine kinase by chalcone derivatives. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 2001;1550:144-52.
11. Washiyama M, Sasaki Y, Hosokawa T, Nagumo S. Antiinflammatory constituents of Sappan Lignum. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2009;32:941-4.
  12. Haraguchi H, Inoue J, Tamura Y, Mizutani K. Antioxidative components of *Psoralea corylifolia* (Leguminosae). *Phytotherapy Research*. 2002;16:539-44.
  13. Harikumar KB, Kunnumakkara AB, Ahn KSA, P, Krishnan SG, S, Aggarwal BB. Modification of the cysteine residues in I $\kappa$ B kinase and NF- $\kappa$ B (p65) by xanthohumol leads to suppression of NF- $\kappa$ B-regulated gene products and potentiation of apoptosis in leukemia cells. *Blood*. 2009;113:2003-13.
  14. Funakoshi-Tago M, Tanabe S, Tago K, Itoh H, Mashino T, Sonoda Y, et al. Licochalcone A potently inhibits tumor necrosis factor alpha-induced nuclear factor- $\kappa$ B activation through the direct inhibition of I $\kappa$ B kinase complex activation. *Molecular Pharmacology*. 2009;76:745-53.
  15. Wu W, Ye H, Wan L, Han X, Wang G, Hu J, et al. Millepachine, a novel chalcone, induces G2/M arrest by inhibiting CDK1 activity and causing apoptosis via ROS-mitochondrial apoptotic pathway in human hepatocarcinoma cells in vitro and in vivo. *Carcinogenesis*. 2013;34:1636-43.
  16. Kim SS, Lim J, Bang Y, Gal J, Lee SU, Cho YC, et al. Licochalcone E activates Nrf2/antioxidant response element signaling pathway in both neuronal and microglial cells: Therapeutic relevance to neurodegenerative disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2012;23(10):1314-23.
  17. Stefanachi A, Leonetti F, Pisani L, Catto M, Carotti A. Coumarin: A Natural, privileged and versatile scaffold for bioactive compounds. *Molecules*. 2018;23(2):250.
  18. Jameel E, Umar T, Kumar J, Hoda N. Coumarin: A Privileged scaffold for the design and development of antineurodegenerative agents. *Chemical Biology & Drug Design*. 2016;87(1):21-38.
  19. Sandhu S, Bansal Y, Silakari O, Bansal G. Coumarin hybrids as novel therapeutic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2014;22(15):3806-14.

20. Thakur A, Singla R, Jaitak V. Coumarins as anticancer agents: a review on synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;101:476-95.
21. Medina FG, Marrero JG, Alonso MM, González MC, Córdova-Guerrero I, García AGT, et al. Coumarin heterocyclic derivatives: Chemical synthesis and biological activity. *Natural Product Reports*. 2013;32:1472-507
22. Witaicenis A, Seito LN, Stasi LCD. Intestinal antiinflammatory activity of esculetin and 4-methylesculetin in the trinitrobenzenesulphonic acid model of rat colitis. *Chemico Biological Interactions*. 2010;186:211-8.
23. Poole SK, Poole CF. Thin-layer chromatographic method for the determination of the principal polar aromatic flavour compounds of the cinnamons of commerce. *The Analyst*. 1994;119:113-20
24. Piller NB. A comparison of the effectiveness of some anti inflammatory drugs on thermal oedema. *British Journal of Experimental Pathology*. 1975;56:554-9.
25. Chakthong S, Weaaryee P, Puangphet P. Alkaloid and coumarins from the green fruits of *Aegle marmelos*. *Phytochemistry*. 2012;75:108-13.
26. Basile A, Sorbo S, Spadaro V. Antimicrobial and antioxidant activities of coumarins from the roots of *Ferulago campestris* (apiaceae). *Molecules*. 2009;14:939-52.
27. Wang CM, W.Zhou, C.X.Li, H.Chen, Z.Q.Shi, J.Fan Y. Efficacy of osthol, a potent coumarin compound, in controlling powdery mildew caused by *Sphaerotheca fuliginea*. *Asian Natural Products Research*. 2009;11:783-91.
28. Portugal J. Chartreusin, elsamicin A and related anti-cancer antibiotics. *Current Medicinal Chemistry Anti-Cancer Agents*. 2003;3:411-20.
29. Patil AD, Freyer AJ, Eggleston DS. The inophyllums, novel inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase isolated from the Malaysian tree, *Calophyllum inophyllum* Linn. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1993;36:4131-8.
30. A.Mead J, Smith JN, T.Williams R. Studies in detoxication. 72. The metabolism of coumarin and of o-coumaric acid. *The Biochemical Journal*. 1958;68:67-74.
31. Kashman Y, Gustafson KR, Fuller RW. The calanolides, a novel HIV-inhibitory class

of coumarin derivatives from the tropical rainforest tree, *Calophyllum lanigerum*. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1992;35:2735-43.

32. McKee TC, Fuller RW, Covington CD. New pyranocoumarins isolated from *Calophyllum lanigerum* and *Calophyllum teysmannii*. *Journal of Natural Products*. 1996;59:754-8.

33. Gantimur D, Syrchina AI, Semenov AA. Khellactone derivatives from *Phlojodicarpus sibiricus*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1986;22:103-4.

34. Whang WK, Park HS, Ham I. Natural compounds, fraxin and chemicals structurally related to fraxin protect cells from oxidative stress. *Experimental and Molecular Medicine*. 2005;37:436-46.

35. Iranshahi M, Askari M, Sahebkar A, Hadjipavlou-Litina D. Evaluation of antioxidant, anti-inflammatory and lipoxygenase inhibitory activities of the prenylated coumarin umbelliprenin. *Darussalam Publishers*. 2009;17:99-103.

36. Rosselli S, Maggio AM, Faraone N. The cytotoxic properties of natural coumarins isolated from roots of *Ferulago campestris* (Apiaceae) and of synthetic ester derivatives of aegelinol. *Natural Product Communications*. 2009;4:1701-6.

37. Hirsch AM, Longeon A, Guyot M. Fraxin and esculin: two coumarins specific to *Actinidia chinensis* and *A. deliciosa* (kiwifruit). *Biochemical Systematics and Ecology*. 2002;30:55-60.

38. Pingaew R, Saekee A, Mandi P, Nantasenamat C, Prachayasittikul S, Ruchirawat S, et al. Synthesis, biological evaluation and molecular docking of novel chalcone-coumarin hybrids as anticancer and antimalarial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;85:65-76.

39. Huisgen R. 1,3-Dipolar cycloadditions past and future. *Angewandte Chemie*. 1963;2:565-98.

40. Sharpless KB, Rostovtsev VV, Green LG, Fokin VV. A Stepwise Huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective "Ligation" of azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie*. 2002;41:2596-9.

41. Fokin. VVJ, Guochen; & Sharpless., K. B. Ruthenium-catalyzed cycloaddition of

- alkynes and organic azides. *Journal of the American Chemical Society*. 2005;127:15998-9.
42. Ladomenou K, Nikolaou V, Charalambidis G, Coutsolelos AG. "Click" reaction: An alternative tool for new architectures of porphyrin based derivatives. *Coordination Chemistry Reviews*. 2016;306:1-42.
43. Worrell BT, Malik JA, Fokin VV. Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. *Science*. 2013;340:457-60.
44. El Sayed Aly MR, Saad HA, Mohamed MA. Click reaction based synthesis, antimicrobial, and cytotoxic activities of new 1,2,3-triazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2015;25(14):2824-30.
45. Dhar DN, Barton D. *The Chemistry of chalcones and related compounds*. Wiley-VCH: Weinheim, Germany. 1981:285.
46. Cheng MS, Li RS, Kenyon G. A solid phase synthesis of chalcones by Claisen-Schmidt condensations. *Chinese Chemical Letters*. 2000;11:851-4.
47. Sebt S, Solhy A, Tahir R, Boulaajaj S, Mayoral JA, Fraile JM, et al. Calcined sodium nitrate/ natural phosphate: an extremely active catalyst for the easy synthesis of chalcones in heterogeneous media. *Tetrahedron Letters*. 2001;42:7953-5.
48. Srivastava YK. ecofriendly microwave assisted synthesis of some chalcones. *Rasayan journal of chemistry*. 2008;1:884-6.
49. Rateb NM, Zohdi HF. Atom-efficient, solvent-free, green synthesis of chalcones by grinding. *Synthetic Communications*. 2009;39(15):2789-94.
50. Patel DD, Lee JM. Applications of ionic liquids. *The Chemical Record*. 2012;12:329-55.
51. Kulkarni P. Calcium oxide catalyzed synthesis of chalcone under microwave condition. *Current Microwave Chemistry*. 2015;2:144 - 9.
52. Tan CH, Zheng RX, Luo SY, Xin QY. Synthesis of chalcone catalyzed by p-toluenesulfonic acid. *Contemporary Chemical Industry*. 2012;41:23-5.
53. Calloway NO, Green LD. Reactions in the presence of metallic halides. I.  $\beta$ -unsaturated ketone formation as a side reaction in Friedel Crafts acylations. *Journal of the American Chemical Society*. 1937;57:809-11.

54. Narender T, Reddy KP. A simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluorideetherate. *Tetrahedron Letters*. 2007;48:3177–80.
55. Kakati D, Sarma JC. Microwave assisted solvent free synthesis of 1,3-diphenylpropenones. *Chemistry Central Journal*. 2011;5:8.
56. Wu H, Ye HQ, Chen DC. A new method for green synthesis of chalcone. *Catalysis in Industry*. 2006;14:34-7.
57. Petrov O, Ivanova Y, Gerova M. SOCl<sub>2</sub>/EtOH: Catalytic system for synthesis of chalcones. *Catalysis Communications*. 2008;9:315-6.
58. Chen D, Li Y. New method for synthesizing alpha,beta-unsaturated carbonyl compound via one-pot condensation. *Chinese Chemical Letters*. 2011:1-7.
59. Shotter RG, Johnston KM, Jones JF. Reactions of unsaturated acid halides IV1: Competitive friedel-crafts acylations and alkylations of monohalogenobenzenes by the bifunctional cinnamoyl chloride. *Tetrahedron*. 1978;34:741-6.
60. Sisa M, Bonnet SL, Ferreira D, Van der Westhuizen JH. Photochemistry of flavonoids. *Molecules*. 2010;15(8):5196-245.
61. Ramirez F, Dershowitz S. Phosphinemethylenes.1 II. Triphenylphosphineacylmethylenes. *The Journal of Organic Chemistry*. 1957;22:41-5.
62. Bestmann HJ, Arnason B. Reaktionen mit phosphinalkylenen, II. C-Acylierung von phosphin-alkylenen. Ein neuer Weg zur synthese von ketonen. *Chemische Berichte*. 1962;95:1513-27.
63. Kumar A, Sharma S, Tripathi VD, Srivastava S. Synthesis of chalcones and flavanones using Julia-Kocienski olefination *Tetrahedron* 2010;66:9445-9.
64. Eddarir S, Cotelle N, Bakkour Y, Rolando C. An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. *Tetrahedron Letters*. 2003;44:5359-63.
65. Selepe MA, Van Heerden FR. Application of the Suzuki-Miyaura reaction in the synthesis of flavonoids. *Molecules*. 2013;18(4):4739-65.
66. Wu X-F, Neumann H, Beller M. Palladium-catalyzed carbonylative coupling reactions between Ar-X and carbon nucleophiles. *Chemical Society Reviews*. 2011;40:4877-5208.

67. Al-Masum M, Ng E, Wai MC. Palladium-catalyzed direct cross-coupling of potassium styryltrifluoroborates and benzoyl chlorides-a one step method for chalcone synthesis. *Tetrahedron Letters*. 2011;52:1008-10.
68. Zhou J, Wu G, Zhang M, Jie X, Su W. Pd-catalyzed crosscoupling of aryl carboxylic acids with propiophenones through a combination of decarboxylation and dehydrogenation. *Chemistry – A European Journal*. 2012;18:8032-6.
69. Zhang N, Yang DS, Wei W, Yuan L, Nie FF, Tian LJ, et al. Silver-catalyzed double-decarboxylative cross-coupling of alpha-keto acids with cinnamic acids in water: A Strategy for the preparation of chalcones. *The Journal of Organic Chemistry*. 2015;80:3258-63.
70. Yoshizawa K, Shioiri T. Convenient stereoselective synthesis of (Z)-chalcone derivatives from 1,3-diaryl-2-propynyl silyl ethers. *Tetrahedron Letters*. 2006;47:4943-5.
71. Guantai EM, Ncokazi K, Egan TJ, Gut J, Rosenthal PJ, Smith PJ, et al. Design, synthesis and in vitro antimalarial evaluation of triazole-linked chalcone and dienone hybrid compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2010;18(23):8243-56.
72. Kamal A, Prabhakar S, Janaki Ramaiah M, Venkat Reddy P, Ratna Reddy C, Mallareddy A, et al. Synthesis and anticancer activity of chalcone-pyrrolobenzodiazepine conjugates linked via 1,2,3-triazole ring side-armed with alkane spacers. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2011;46(9):3820-31.
73. Singh P, Raj R, Kumar V, Mahajan MP, Bedi PM, Kaur T, et al. 1,2,3-Triazole tethered beta-lactam-chalcone bifunctional hybrids: synthesis and anticancer evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2012;47(1):594-600.
74. Zhao L, Mao L, Hong G, Yang X, Liu T. Design, synthesis and anticancer activity of matrine-1H-1,2,3-triazole-chalcone conjugates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2015;25(12):2540-4.
75. Chinthala Y, Thakur S, Tirunagari S, Chinde S, Domatti AK, Arigari NK, et al. Synthesis, docking and ADMET studies of novel chalcone triazoles for anti-cancer and anti-diabetic activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;93:564-73.
76. Yadav P, Lal K, Kumar A, Guru SK, Jaglan S, Bhushan S. Green synthesis and

anticancer potential of chalcone linked-1,2,3-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;126:944-53.

77. Lal K, Yadav P, Kumar A, Kumar A, Paul AK. Design, synthesis, characterization, antimicrobial evaluation and molecular modeling studies of some dehydroacetic acid-chalcone-1,2,3-triazole hybrids. *Bioorganic Chemistry*. 2018;77:236-44.

78. Yadav P, Lal K, Kumar L, Kumar A, Kumar A, Paul AK, et al. Synthesis, crystal structure and antimicrobial potential of some fluorinated chalcone-1,2,3-triazole conjugates. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;155:263-74.

79. Shakeel u R, Masood ur R, Tripathi VK, Singh J, Ara T, Koul S, et al. Synthesis and biological evaluation of novel isoxazoles and triazoles linked 6-hydroxycoumarin as potent cytotoxic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2014;24(17):4243-6.

80. Shaikh MH, Subhedar DD, Khan FAK, Sangshetti JN, Shingate BB. 1,2,3-Triazole incorporated coumarin derivatives as potential antifungal and antioxidant agents. *Chinese Chemical Letters*. 2016;27(2):295-301.

81. Saeedi M, Safavi M, Karimpour-Razkenari E, Mahdavi M, Edraki N, Moghadam FH, et al. Synthesis of novel chromenones linked to 1,2,3-triazole ring system: Investigation of biological activities against Alzheimer's disease. *Bioorganic Chemistry*. 2017;70:86-93.

82. Jalili-Baleh L, Forootanfar H, Kucukkilinc TT, Nadri H, Abdolahi Z, Ameri A, et al. Design, synthesis and evaluation of novel multi-target-directed ligands for treatment of Alzheimer's disease based on coumarin and lipoic acid scaffolds. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;152:600-14.

83. Jalili-Baleh L, Nadri H, Forootanfar H, Samzadeh-Kermani A, Kucukkilinc TT, Ayazgok B, et al. Novel 3-phenylcoumarin-lipoic acid conjugates as multi-functional agents for potential treatment of Alzheimer's disease. *Bioorganic Chemistry*. 2018;79:223-34.

84. Najafi Z, Mahdavi M, Saeedi M, Karimpour-Razkenari E, Edraki N, Sharifzadeh M, et al. Novel tacrine-coumarin hybrids linked to 1,2,3-triazole as anti-Alzheimer's compounds: In vitro and in vivo biological evaluation and docking study. *Bioorganic Chemistry*. 2019;83:303-16.

85. Rastegari A, Nadri H, Mahdavi M, Moradi A, Mirfazli SS, Edraki N, et al. Design,

synthesis and anti-Alzheimer's activity of novel 1,2,3-triazole-chromenone carboxamide derivatives. *Bioorganic Chemistry*. 2019;83:391-401.

86. Van Hau T, Ruankham W, Suwanjang W, Songtawee N, Wongchitrat P, Pingaew R, et al. Repurposing of Nitroxoline Drug for the Prevention of Neurodegeneration. *Chem Res Toxicol*. 2019;32(11):2182-91.

87. Efe C, Lykakis IN, Stratakis M. Gold nanoparticles supported on TiO<sub>2</sub> catalyse the cycloisomerisation/oxidative dimerisation of aryl propargyl ethers. *Chemical Communications*. 2011;47:803-5.

88. Hans. RH, Guantai. EM, Lategan. C, Smith. PJ, Wan. B, Franzblau. SG, et al. Synthesis, antimalarial and antitubercular activity of acetylenic chalcones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2010;20:942-4.

89. Achard. T, Lepronier. A, Gimbert. Y, Clavier. H, Giordano. L, Tenaglia. A, et al. A regio- and diastereoselective platinum-catalyzed tandem [2+1]/[3+2] cycloaddition sequence. *Angewandte Chemie*. 2011;50:3552-6.

90. Lykakis. IN, Efe. C, Gryparis. C, Stratakis. M. Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> as a superior catalyst for the selective synthesis of 2H-chromenes: application to the concise synthesis of benzopyran natural products. *European Journal of Organic Chemistry*. 2011:2334-8.

91. Zammit. SC, Cox. AJ, Gow. RM, Zhang. Y, Kelly. DJ, Williamsa. SJ. Evaluation and optimization of antifibrotic activity of cinnamoyl anthranilates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2009;19:7003-6.

92. Tsuzuki Y, Nguyen T, Garud D, Kuberan B, Koketsu M. 4-Deoxy-4-fluoroxylsides derivatives as inhibitors of glycosaminoglycan biosynthesis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2010;20:7269-73.

93. Nocentini A, Carta F, Ceruso M, Bartolucci G, Supuran C. Click-tailed coumarins with potent and selective inhibitory action against the tumor-associated carbonic anhydrases IX and XII. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015;23(21):6955-66.

94. Bhagat K, Bhagat J, Gupta M, Singh J, Gulati H, Singh A, et al. Design, synthesis, antimicrobial evaluation, and molecular modeling studies of novel indolinedione-coumarin molecular hybrids. *ACS Omega*. 2019;4(5):8720-30.

95. Fotea C, D'Silva C. Adhesion enhancement of chromium tanned heavy-duty leather (Salz leather) under extreme conditions using photoreagents as surface primers. *International Journal of Adhesion and Adhesives*. 2005;25(5):442-9.
96. Mahagundappa RM, Saravana KM, Kandikere RP. Chemoselective reduction of azides catalyzed by molybdenum xanthate by using phenylsilane as the hydride source. *Tetrahedron*. 2010;66(1):329-33.
97. Manabu M, Tetsuya K, Kiyoharu N, Manabu N. Preparation and Application of Odorless 1,3-Propanedithiol Reagents. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2006;54(1):141-6.
98. Karimi Zarchi MA, Nabaei R, Barani S. Diazotization-azidation of amines in water by using crosslinked poly(4-vinylpyridine)-supported azide ion. *Journal of Applied Polymer Science*. 2012;123(2):788-95.
99. Wilkinson. BL, Bornaghi. LF, Houston. TA, Innocenti. A, Vullo. D, Supuran. CT, et al. Carbonic Anhydrase Inhibitors: Inhibition of Isozymes I, II, and IX with Triazole-Linked O-Glycosides of Benzene Sulfonamides. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2007;50:1651-7.
100. Alessio N, Fabrizio C, Mariangela C, Gianluca B, T.Supuranab. C. Click-tailed coumarins with potent and selective inhibitory action against the tumor-associated carbonic anhydrases IX and XII. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015;23(21):6955-66.



อภิธานศัพท์

## อภิธานศัพท์

$\mu\text{M}$	= micromolar
$\mu\text{l}$	= microlitre
$\text{IC}_{50}$	= the half maximal inhibitory concentration
TLC	= thin-layer chromatography
m.p.	= melting point
NMR	= nuclear magnetic resonance
HRMS	= high resolution mass spectrometry
IR	= infrared spectroscopy
$\delta$	= chemical shift
$\text{cm}^{-1}$	= wave number
$\text{CDCl}_3$	= deuteriochloroform
MHz	= megahertz
$\text{DMSO-}d_6$	= deuterated dimethyl sulfoxide
$J$	= coupling constant
$m/z$	= mass to charge ratio
$^1\text{H NMR}$	= proton nuclear magnetic resonance
$^{13}\text{C NMR}$	= carbon nuclear magnetic resonance
s	= singlet
d	= doublet
dd	= doublet of doublet
t	= triplet
q	= quartet
br.s	= broad singlet
m	= multiplet

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นางสาวพิชญ์จิรา สุขนวล
วัน เดือน ปี เกิด	25 ธันวาคม 2536
สถานที่เกิด	จ.สุรินทร์
วุฒิการศึกษา	พ.ศ. 2555 สายวิทย์-คณิต โรงเรียนสุรวิทยาคาร สุรินทร์ พ.ศ. 2559 วิทยาศาสตร์บัณฑิต สาขาเคมี มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิ โรฒ กรุงเทพมหานคร
ที่อยู่ปัจจุบัน	777/99 ค่ายวีรวัฒน์โยธิน หมู่ 20 ต.นอกเมือง อ.เมือง จ.สุรินทร์ 32000

