



การออกแบบ สังเคราะห์และฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสของอนุพันธ์ซัลโฟนาไมด์-ไตรเอโซล  
ชนิดใหม่

DESIGN, SYNTHESIS AND AROMATASE INHIBITORY ACTIVITY OF NOVEL  
SULFONAMIDE-TRIAZOLE DERIVATIVES

ชนมน แจ่มดวง

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

2562

การออกแบบ สังเคราะห์และฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสของอนุพันธ์ซิลโฟนาไมด์-  
ไตรเอโซลชนิดใหม่



ปริญญานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาเคมี  
คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ  
ปีการศึกษา 2562  
ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

DESIGN, SYNTHESIS AND AROMATASE INHIBITORY ACTIVITY OF NOVEL  
SULFONAMIDE-TRIAZOLE DERIVATIVES



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

2019

Copyright of Srinakharinwirot University

ปริญญาานิพนธ์

เรื่อง

การออกแบบ สังเคราะห์และฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสของอนุพันธ์ซัลโฟนาไมด์-ไตรเอโซล

ชนิดใหม่

ของ

ชนมน แจ่มดวง

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเคมี

ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล)

คณะกรรมการสอบปากเปล่าปริญญาานิพนธ์

..... ที่ปรึกษาหลัก ..... ประธาน

(รองศาสตราจารย์ ดร.รัชนก ทองนำ)

(อาจารย์ ดร.ศักดิ์ชัย หงษ์ทอง)

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ณัฐพล อภิรติกุล)

ชื่อเรื่อง	การออกแบบ สังเคราะห์และฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสของอนุพันธ์ ซัลโฟนาไมด์-ไตรเอโซลชนิดใหม่
ผู้วิจัย	ชนมน แจ่มดวง
ปริญญา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต
ปีการศึกษา	2562
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ ดร. รัชนก ทองน้ำ

การศึกษานี้ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ซัลโฟนาไมด์-ไตรเอโซลชนิดใหม่ 2 ชนิด คืออนุพันธ์ 1a-j และ อนุพันธ์ 2a-e หมู่ซัลโฟนาไมด์ถูกสังเคราะห์จากปฏิกิริยาซัลโฟเนชันระหว่าง สารประกอบเอมีน และสารประกอบเบนซีนซัลโฟนิลคลอไรด์ ในขั้นตอนสุดท้ายปฏิกิริยา copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) ถูกใช้ในการสังเคราะห์และนำไปสู่ สารไตรเอโซล (1a-j และ 2a-e) ในช่วงร้อยละของผลิตภัณฑ์ 25-98 จากการศึกษาฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทสของอนุพันธ์ซัลโฟนาไมด์-ไตรเอโซล 1a-j พบว่าอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ได้ 6 ชนิด (1b-d และ 1h-j) แสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสด้วยค่า  $IC_{50}$  ในช่วง 0.07-1.9  $\mu$ M โดยสาร 1h ที่มีหมู่ naphthalenyl เป็นหมู่แทนที่ มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสได้ดีที่สุด ด้วยค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ 0.07  $\mu$ M

คำสำคัญ : ไตรเอโซล, ซัลโฟนาไมด์, เอนไซม์อะโรมาเทส

Title	DESIGN, SYNTHESIS AND AROMATASE INHIBITORY ACTIVITY OF NOVEL SULFONAMIDE-TRIAZOLE DERIVATIVES
Author	CHANAMON CHAMDUANG
Degree	MASTER OF SCIENCE
Academic Year	2019
Thesis Advisor	Associate Professor Ratchanok Thongnum

This study presents the synthesis of two types of novel sulfonamide-triazole derivatives 1a-j and 2a-e. Sulfonamide moiety was synthesized from the sulfonation reaction between amine and benzenesulfonyl chloride. In the final step, copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition reaction (CuAAC) was used to lead to triazole products (1a-j and 2a-e) in 25-98 %yields. The aromatase inhibitory activity of sulfonamide-triazole derivatives 1a-j was studied. It was found that six derivatives (1b-d and 1h-j) displayed aromatase inhibitory activity with  $IC_{50}$  range of 0.07-1.9  $\mu$ M. Compound 1h with naphthalenyl substituent exhibited the most potent aromatase inhibitory activity with  $IC_{50} = 0.07 \mu$ M.

Keyword : triazole, sulfonamide, aromatase enzyme

## กิตติกรรมประกาศ

ปริญญานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จไปได้ด้วยดี เนื่องจากผู้วิจัยได้รับความช่วยเหลืออย่างยิ่ง ขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. รัชชก ทองนำ อาจารย์ที่ปรึกษา ที่กรุณาให้คำปรึกษา คำแนะนำ ตลอดจนแก้ไขปัญหาข้อบกพร่องต่างๆ ในทุกขั้นตอนของการวิจัยและการเขียนปริญญานิพนธ์

ขอกราบขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. เกียรติศักดิ์ ส่งศรีโรจน์ ที่ให้ความกรุณาเป็นประธานในการสอบเค้าโครงปริญญานิพนธ์ และรองศาสตราจารย์ ดร. สุนิตย์ สุขสำราญ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. พรพิมล ประยงค์พันธ์ ที่ให้ความกรุณาเป็นกรรมการในการสอบเค้าโครงปริญญานิพนธ์

ขอกราบขอบพระคุณ อาจารย์ ดร. ศักดิ์ชัย หงษ์ทอง คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยราชภัฏราชนครินทร์ ที่ให้ความกรุณาในการเป็นประธานการสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ณัฐพล อภิตติกุล ที่ให้ความกรุณาเป็นกรรมการสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์ ตลอดจนให้คำแนะนำต่างๆ ที่ทำให้ปริญญานิพนธ์เล่มนี้สมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

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

ขอขอบพระคุณสถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส บันทึกข้อมูล IR และ mass spectrum

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ภาควิชาเคมีทุกท่านที่ให้ความรู้ ให้ความเมตตาแก่ผู้วิจัยเสมอมา ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้ความสนับสนุนการศึกษาและเป็นกำลังใจที่สำคัญ ให้ผู้วิจัยตลอดมา

สุดท้ายนี้คุณค่าและประโยชน์ อันเกิดจากปริญญานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบแต่บิดา มารดา ครู อาจารย์ และผู้มีพระคุณทุกท่าน

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย .....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ .....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญรูปภาพ .....	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ภูมิหลัง .....	1
ความมุ่งหมายของการวิจัย.....	6
ขอบเขตของการวิจัย .....	7
ผลที่คาดว่าจะได้รับ .....	8
บทที่ 2 เอกสารที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย.....	9
2.1 การสังเคราะห์ 1,2,3-triazole .....	9
2.1.1 การสังเคราะห์ 1,2,3-triazole จากเอไซด์และแอลโคไลน์.....	9
2.1.2 การสังเคราะห์ 1,2,3-triazole จากเอไซด์และแอลคีน.....	11
2.1.3 การสังเคราะห์ 1,2,3-triazole จากเอไซด์และ $\beta$ -keto-esters.....	13
2.1.4 การสังเคราะห์ 1,2,3-triazole จาก hydrazone และ aniline .....	13
2.2 การสังเคราะห์สารประกอบไตรเอโซล เพื่อประยุกต์ใช้ทางยา .....	14
2.3 สารยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส .....	20
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	33
3.1 เครื่องมือและสารเคมีที่ใช้ในการวิจัย.....	33

3.1.1 เครื่องมือที่ใช้ .....	33
3.1.2 สารเคมี .....	33
3.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ sulfonamide-triazole 1 และ 2.....	35
3.2.1 สังเคราะห์สารประกอบ เฮไลด์ 115 และ 119.....	35
3.2.2 สังเคราะห์แอลโคไลน์ 116 12 ชนิด.....	38
3.2.3 สังเคราะห์อนุพันธ์ sulfonamide-triazole 1 และ 2.....	39
3.3 ตรวจสอบโครงสร้างด้วยเทคนิคทางสเปกโทรสโกปี (NMR, HRMS, IR).....	40
3.4 ทดสอบฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส.....	40
บทที่ 4 ผลการทดลอง.....	41
4.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ sulfonamide-triazole .....	41
4.2 ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปีของสารที่สังเคราะห์ได้ .....	45
4.3 ผลการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส .....	72
บทที่ 5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	74
5.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ sulfonamide-triazole 1a-j และ 2a-e .....	74
5.2 การวิเคราะห์สูตรโครงสร้าง.....	83
5.3 การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสของอนุพันธ์ sulfonamide-triazole 1a-j .....	100
ข้อเสนอแนะ .....	101
บรรณานุกรม .....	102
อภิธานศัพท์.....	112
ประวัติผู้เขียน.....	114

## สารบัญตาราง

	หน้า
ตาราง 1 ยายับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส.....	3
ตาราง 2 กลุ่ม steroid ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส .....	21
ตาราง 3 กลุ่ม non-steroid ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส .....	24
ตาราง 4 แสดงฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสของอนุพันธ์ sulfonamide-triazole 1a-j.....	73
ตาราง 5 สมบัติทางกายภาพและร้อยละของผลิตภัณฑ์ของสารประกอบไนโตร 112, 113 สารประกอบเอมีน 114, 118 และสารประกอบเฮไลด์ 115, 119 .....	76
ตาราง 6 สมบัติทางกายภาพและร้อยละของผลิตภัณฑ์ของสารประกอบแอลโคไลน์ 116.....	77
ตาราง 7 สมบัติทางกายภาพและร้อยละของผลิตภัณฑ์ของอนุพันธ์ sulfonamide-triazole 1a-j และ 2a-e .....	79
ตาราง 8 $^1\text{H}$ NMR ของอนุพันธ์ sulfonamide-triazole 1a-j บันทึกใน $\text{CDCl}_3$ .....	85
ตาราง 9 $^{13}\text{C}$ NMR ของอนุพันธ์ sulfonamide-triazole 1a-j บันทึกใน $\text{CDCl}_3$ .....	90
ตาราง 10 $^1\text{H}$ NMR ของอนุพันธ์ sulfonamide-triazole 2a-c บันทึกใน $\text{DMSO-d}_6$ .....	95
ตาราง 11 $^1\text{H}$ NMR ของอนุพันธ์ sulfonamide-triazole 2d และ 2e บันทึกใน $\text{CDCl}_3$ .....	97
ตาราง 12 $^{13}\text{C}$ NMR ของอนุพันธ์ sulfonamide-triazole 2a-c บันทึกใน $\text{DMSO-d}_6$ .....	98
ตาราง 13 $^{13}\text{C}$ NMR ของอนุพันธ์ sulfonamide-triazole 2d และ 2e บันทึกใน $\text{CDCl}_3$ .....	99

## สารบัญรูปภาพ

	หน้า
ภาพประกอบ 1 การออกฤทธิ์ของ aromatase inhibitors .....	1
ภาพประกอบ 2 ไอโซเมอร์ของไตรเอโซล .....	4
ภาพประกอบ 3 โครงสร้างยาที่มีไตรเอโซลเป็นองค์ประกอบ .....	4
ภาพประกอบ 4 อันตรกิริยาระหว่าง sulfonamide-triazole I กับ aromatase .....	5
ภาพประกอบ 5 อนุพันธ์ sulfonamide-triazole .....	6
ภาพประกอบ 6 การสังเคราะห์ 1,2,3-triazole จากเฮไซด์และแอลไคน์ .....	9
ภาพประกอบ 7 กลไกการเกิดปฏิกิริยา CuAAC .....	10
ภาพประกอบ 8 การสังเคราะห์วงไตรเอโซลในสภาวะต่างๆ .....	11
ภาพประกอบ 9 การสังเคราะห์ 1,2,3-triazole จาก vinyl bromide .....	11
ภาพประกอบ 10 การสังเคราะห์สาร 4-aryl-NH-1,2,3-triazoles 14 .....	12
ภาพประกอบ 11 การสังเคราะห์สาร 1,2,3-triazole 16 .....	12
ภาพประกอบ 12 การสังเคราะห์สาร organoylselanyl-1,2,3-triazole 19 .....	13
ภาพประกอบ 13 การสังเคราะห์ 1,2,3-triazole จาก hydrazone และ aniline .....	13
ภาพประกอบ 14 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 1,2,3-triazole-dithiocarbamate .....	14
ภาพประกอบ 15 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 1,2,3-triazole-pyrimidine .....	15
ภาพประกอบ 16 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone-triazole .....	15
ภาพประกอบ 17 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 1,2,3-triazole hydrazide .....	16
ภาพประกอบ 18 การสังเคราะห์อนุพันธ์ triazine-triazole .....	16
ภาพประกอบ 19 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 1,2,3-triazole และ 1,2,4-triazolo [1,5-a] pyrimidine .....	17
ภาพประกอบ 20 การสังเคราะห์อนุพันธ์ triazolopyridine และ triazolopyrimidine .....	18

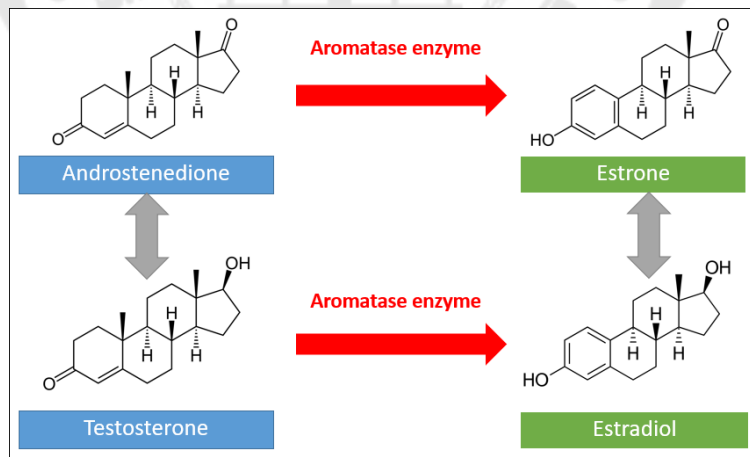
ภาพประกอบ 21 การสังเคราะห์อนุพันธ์ schiff based 1,2,3-triazole bridged silatrane .....	18
ภาพประกอบ 22 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 1-(1 <i>H</i> -imidazole-4-yl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazole .....	19
ภาพประกอบ 23 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 1,2,3-triazolechromenone carboxamide .....	20
ภาพประกอบ 24 การสังเคราะห์ N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-3-nitrobenzenesulfonamide 112 .....	41
ภาพประกอบ 25 การสังเคราะห์ 6,7-dimethoxy-2-((3-nitrophenyl)sulfonyl)-1,2,3,4- tetrahydroisoquinoline 113 .....	42
ภาพประกอบ 26 กลไกการเกิดปฏิกิริยา Pictet Spengler .....	42
ภาพประกอบ 27 การสังเคราะห์ เอมีน 114 และ 118 .....	43
ภาพประกอบ 28 การสังเคราะห์สารประกอบเฮไลด์ 115 และ 119 .....	43
ภาพประกอบ 29 การสังเคราะห์สารประกอบแอลโคไลน์ 116a-l .....	44
ภาพประกอบ 30 การสังเคราะห์อนุพันธ์ sulfonamide-triazole 1 และ 2 .....	44
ภาพประกอบ 31 การสังเคราะห์อนุพันธ์ sulfonamide-triazole 1a-j และ 2a-e .....	75

# บทที่ 1

## บทนำ

### ภูมิหลัง

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในโลก และมักพบในผู้หญิงที่มีอายุมากกว่า 40 ปี (1) ในปี พ.ศ. 2560 ประเทศไทยมีรายงานว่าพบมะเร็งชนิดนี้มากเป็นอันดับที่หนึ่งของมะเร็งในผู้หญิงเช่นกัน (2) สาเหตุและปัจจัยที่ก่อให้เกิดโรคมะเร็งเต้านม ได้แก่ พันธุกรรม อายุ แอลกอฮอล์ ความอ้วน พฤติกรรมการบริโภคอาหาร และปัจจัยด้านฮอร์โมน ปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งเต้านมมีหลายวิธี เช่น การผ่าตัด การฉายรังสี การใช้ยาเคมีบำบัด การใช้ยาต้านฮอร์โมน และการใช้ยาที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็ง ซึ่งฮอร์โมนที่มีบทบาทสำคัญในการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านมได้แก่ ฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) โดยยังมีการได้รับฮอร์โมนชนิดนี้มากยิ่งขึ้นเพิ่มโอกาสในการเกิดมะเร็งเต้านมสูงขึ้น ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน ต่อมาหมวกไตเป็นแหล่งสำคัญในการสร้างเอสโตรเจน ซึ่งประกอบด้วย estrone และ estradiol สังเคราะห์มาจากแอนโดรเจน ซึ่งประกอบด้วย androstenedione และ testosterone โดยมีเอนไซม์อะโรมาเทสเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (ภาพประกอบ 1) (3)



ภาพประกอบ 1 การออกฤทธิ์ของ aromatase inhibitors

การรักษามะเร็งเต้านมที่เกี่ยวข้องกับฮอร์โมนเอสโตรเจน คือ การขัดขวางการจับกับของตัวรับเอสโตรเจนและเอสโตรเจน โดยแบ่งออกเป็น 4 แบบ คือ (4)

1. selective estrogen receptor modulators (SERMs) ทำหน้าที่โดยไปแย่งจับกับตัวรับเอสโตรเจน (estrogen receptor) ของเซลล์มะเร็งเต้านม ทำให้เอสโตรเจน ไม่สามารถไปจับกับตัวรับเอสโตรเจน และออกฤทธิ์ได้ ทำให้การแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งลดลง แต่ในขณะเดียวกันยาในกลุ่มนี้ยังเพิ่มการทำงานของเอสโตรเจน ที่เซลล์เยื่อบุมดลูก กระดูก และระบบหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งยาในกลุ่มนี้ที่รู้จักดี ได้แก่ tamoxifen raloxifene และ toremifene

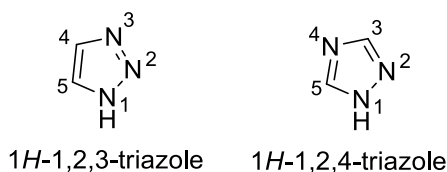
2. aromatase inhibitor (AIs) คือ ตัวยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อะโรมาเทส ดังนั้นจึงมีผลทำให้ระดับฮอร์โมนเอสโตรเจน ในร่างกายลดลง ปัจจุบันยายับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสได้มีการพัฒนาเป็น 3 รุ่น (ตาราง 1) รุ่นที่ 1 (first generation) ได้แก่ aminoglutethimide ไม่เป็นที่นิยมเนื่องจากมีผลข้างเคียงคือ ทำให้เกิดโรคข้ออักเสบ ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ การสูญเสียมวลของกระดูก ทำให้กระดูกบางลง กระดูกเสื่อม ต่อมามีการพัฒนาเป็นรุ่นที่ 2 ได้แก่ fozdrozol formestane แต่ก็ยังออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสได้ไม่ดี จึงมีการพัฒนาต่อเป็นรุ่นที่ 3 ซึ่งในปัจจุบันมีการใช้อย่างแพร่หลาย ได้แก่ anastrozole letrozole และ exemestane ซึ่งมีความจำเพาะเจาะจงกับเอนไซม์อะโรมาเทสมากและไม่ส่งผลกระทบต่อเซลล์ปกติ ลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก อากาทางระบบสืบพันธุ์ และลิ้มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำส่วนลึกลดลง แต่ก็ยังพบผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น หัวใจขาดเลือด เพิ่มระดับคอเลสเตอรอลในเลือด

3. selective estrogen receptor down-regulators (SERDs) ทำงานโดยขัดขวางการจับกันระหว่างตัวรับเอสโตรเจน และเอสโตรเจน แต่หลังจากจับกันแล้ว จะทำให้ตัวรับเอสโตรเจนสามารถทำงานได้อีก ยาในกลุ่มนี้ คือ fulvestrant

4. ovarian shutdown and removal คือการผ่าตัดรังไข่ออกทั้งสองข้างหรือฉายรังสีที่รังไข่ เพื่อให้รังไข่หยุดทำงาน ส่งผลให้ไม่มีการสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจนในร่างกาย

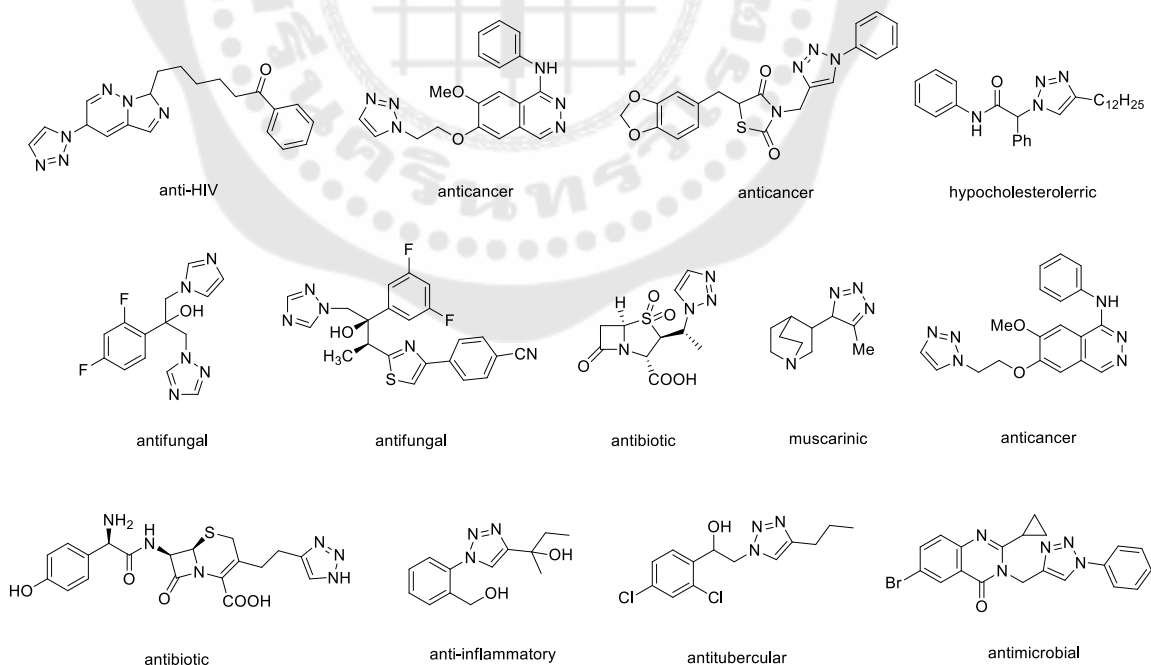


ไตรเอโซล (triazole) จัดเป็นสารประกอบเฮเทอโรไซคลิก (heterocyclic compound) ที่มีวงขนาดห้าเหลี่ยม ภายในวงประกอบด้วยไนโตรเจนอะตอม 3 อะตอม ซึ่งสามารถแบ่งได้เป็น 2 ไอโซเมอร์ (isomer) คือ 1,2,3-triazole และ 1,2,4-triazole (ภาพประกอบ 2)



ภาพประกอบ 2 ไอโซเมอร์ของไตรเอโซล

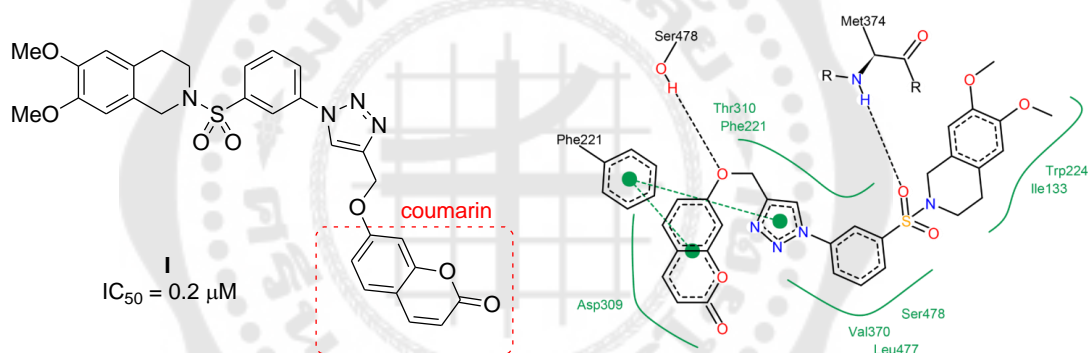
ไตรเอโซลเป็นโครโมฟอร์ที่ได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก เนื่องจากมีคุณสมบัติที่ดีหลายประการ เช่น มีความเสถียร และความเฉพาะเจาะจงสูง เกิดปฏิกิริยาข้างเคียงค่อนข้างน้อย ไตรเอโซลพบในโมเลกุลของยาชนิดต่างๆ เช่น ยายับยั้งเชื้อ HIV ยาต้านมะเร็ง ยาต้านแบคทีเรีย ยาต้านการอักเสบ และยาต้านเชื้อรา เป็นต้น (ภาพประกอบ 3) (5)



ภาพประกอบ 3 โครงสร้างยาที่มีไตรเอโซลเป็นองค์ประกอบ

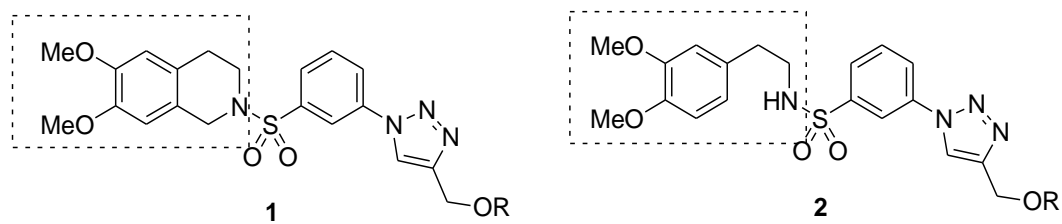
นอกจากนี้ยังพบว่าสารกลุ่มไตรเอโซล ได้แก่ anastrozole letrozole และ vorozole (ตาราง 1) แสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส โดยพบว่าอะตอม N สามารถเกิด coordination กับ  $Fe^{2+}$  ของหมู่ฮีม (heme) ที่อยู่ในบริเวณ active site ของเอนไซม์ได้

มีรายงานการวิจัยว่า สารประกอบไตรเอโซลที่มีซัลโฟนาไมด์เป็นองค์ประกอบตั้งโครงสร้าง I (ภาพประกอบ 4) แสดงฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส ด้วยค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ  $0.2 \mu M$  และไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติ จากการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างไตรเอโซล I กับ เอนไซม์อะโรมาเทส ด้วยวิธีโมเลกุลาร์ดีคกิ้ง (molecular docking) พบว่าอันตรกิริยาที่มีความสำคัญประกอบด้วย พันธะไฮโดรเจนระหว่างอะตอม O ของหมู่ซัลโฟนาไมด์ และอิเทอร์กับ Met374 และ Ser478 และแรงไฮโดรโฟบิก (hydrophobic interaction) กับ Phe221 Asp309 Val370 Leu477 Ser478 Thr310 Trp224 Ile133 ดังภาพประกอบ 4 (6)



ภาพประกอบ 4 อันตรกิริยาระหว่าง sulfonamide-triazole I กับ aromatase

ตั้งนั้่งงานวิจัยนี้จึงสนใจการสังเคราะห์และศึกษาฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสของอนุพันธ์ sulfonamide-triazole 2 ชนิดได้แก่ โครงสร้าง 1 และโครงสร้าง 2 โดยการดัดแปลงโครงสร้างจากโมเลกุลต้นแบบ I ดังภาพประกอบ 5 งานวิจัยนี้ได้ออกแบบโมเลกุลอนุพันธ์ sulfonamide-triazole โดยปรับเปลี่ยนในส่วนของวงคูมารินเป็นหมู่แทนที่ชนิดต่างๆ (R) ได้แก่ benzene alkylbenzene phenylbenzene bromobenzene naphthalene carbonylbenzene และ carbonyladamantane ซึ่งคาดว่าหมู่ดังกล่าวจะช่วยให้เกิดแรงไฮโดรโฟบิกกับเอนไซม์อะโรมาเทส นอกจากนี้ยังได้ดัดแปลงในส่วนของวงไอโซควิโนลีนของโครงสร้าง 1 เป็นโมเลกุลไซเปิดโครงสร้าง 2 ซึ่งทำให้ได้โมเลกุลที่มีความยืดหยุ่นมากขึ้น งานวิจัยนี้คาดว่าจะได้สารต้นแบบ (lead compound) ชนิดใหม่ สามารถนำไปประยุกต์ใช้พัฒนาเป็นยารักษาโรคมะเร็งเต้านมต่อไป



R = benzene, alkylbenzene, phenylbenzene, bromobenzene, naphthalene, carbonylbenzene, carbonyladamantane

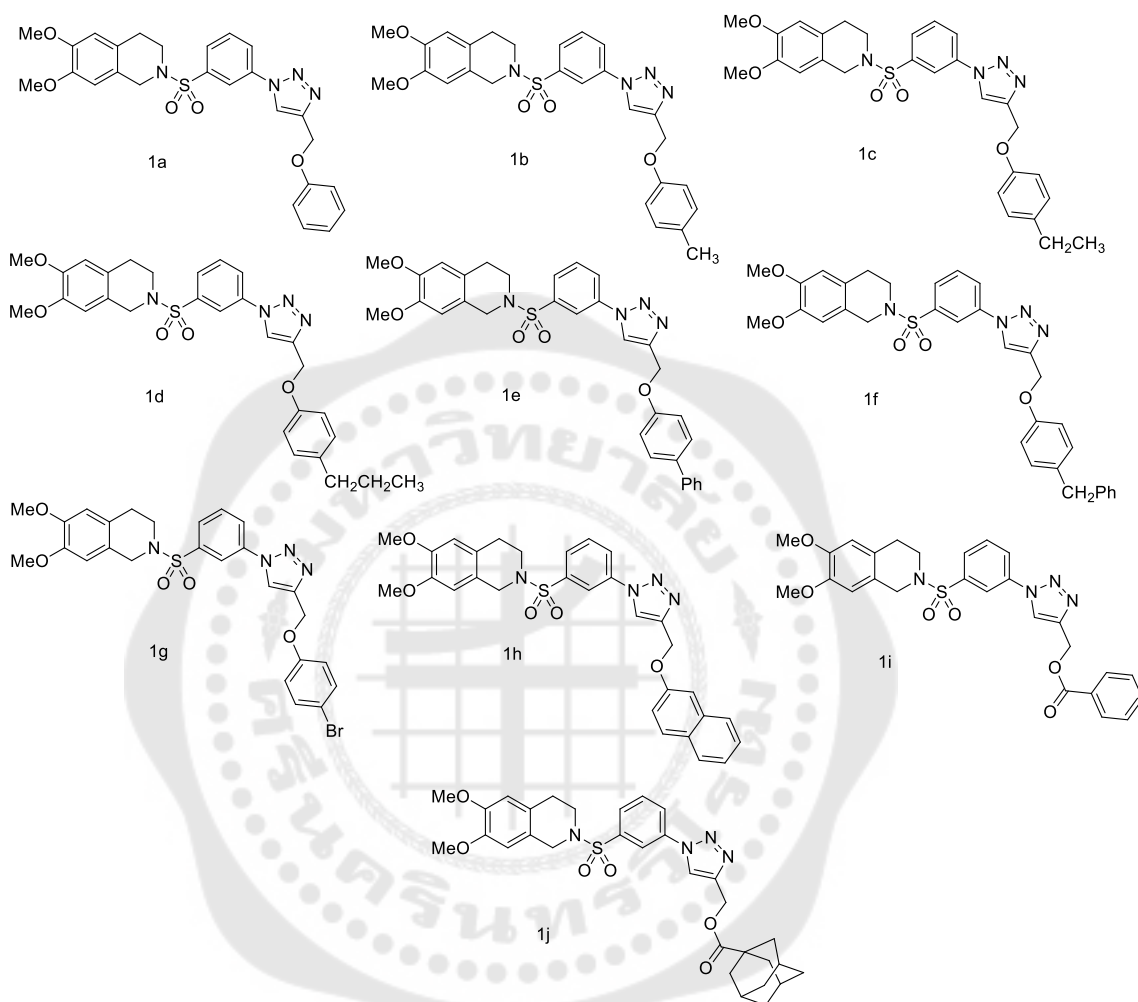
ภาพประกอบ 5 อนุพันธ์ sulfonamide-triazole

ความมุ่งหมายของการวิจัย

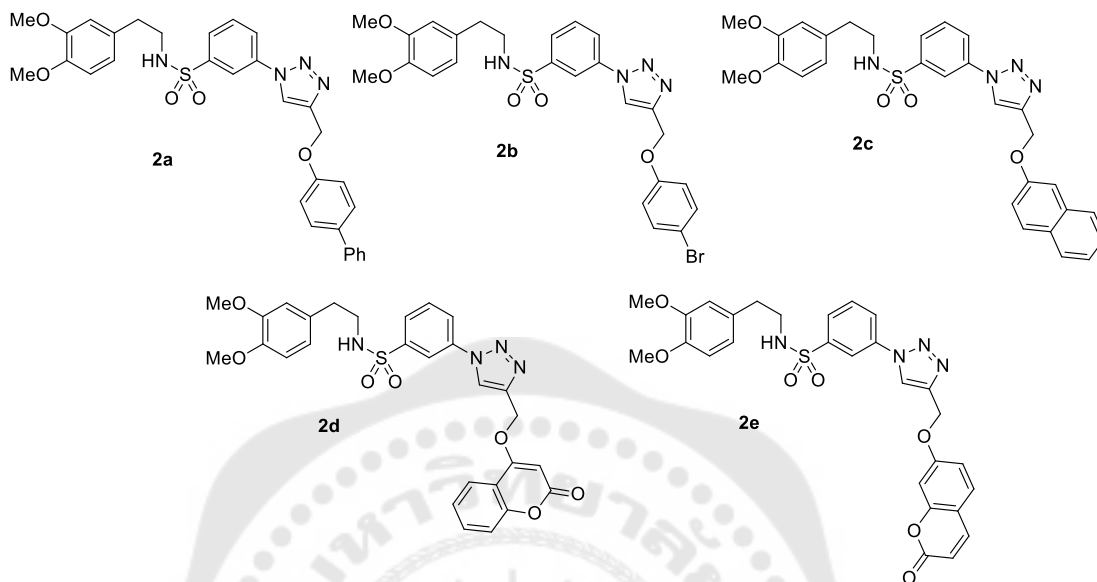
1. เพื่อออกแบบและสังเคราะห์อนุพันธ์ sulfonamide-triazole ชนิดใหม่
2. เพื่อศึกษาฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเตสของอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ได้

**ขอบเขตของการวิจัย**

1. สังเคราะห์อนุพันธ์ sulfonamide-triazole (1) 10 ชนิด ดังโครงสร้าง



2. สังเคราะห์อนุพันธ์ sulfonamide-triazole (2) 5 ชนิด ดังโครงสร้าง



3. ศึกษาสูตรโครงสร้างด้วยเทคนิคสเปกโทรสโกปี (NMR, MS, IR)

4. ทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส

ผลที่คาดว่าจะได้รับ

1. สามารถสังเคราะห์อนุพันธ์ sulfonamide-triazole ชนิดใหม่ได้
2. ฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสของอนุพันธ์ sulfonamide-triazole ที่สังเคราะห์ได้เป็นที่น่าพอใจ

## บทที่ 2

### เอกสารที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

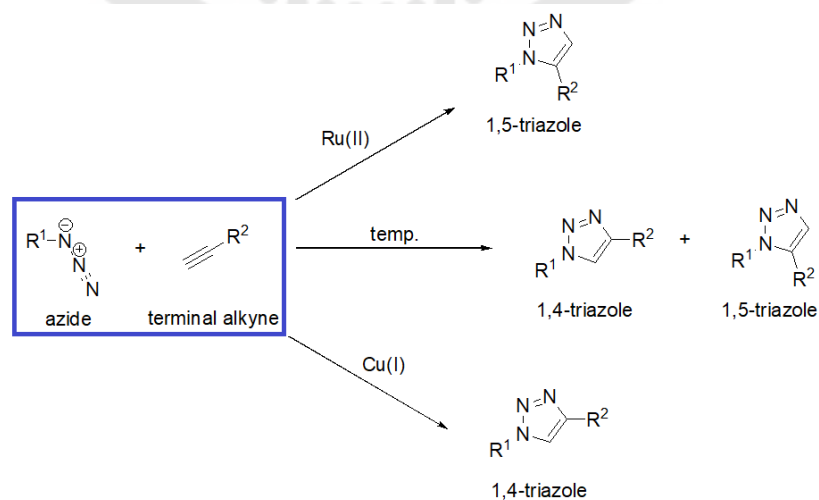
ในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และได้นำเสนอตามหัวข้อต่อไปนี้

1. การสังเคราะห์ 1,2,3-triazole
2. การสังเคราะห์สารประกอบไตรเอโซล เพื่อประยุกต์ใช้ทางยา
3. สารยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส

#### 2.1 การสังเคราะห์ 1,2,3-triazole

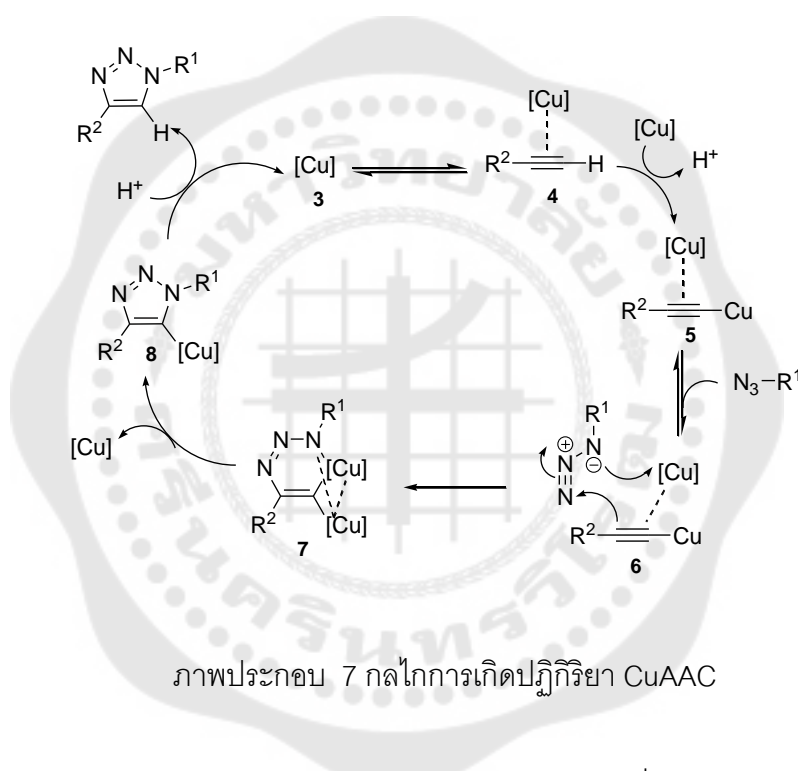
##### 2.1.1 การสังเคราะห์ 1,2,3-triazole จากเฮไซด์และแอลไคน์

Huisgen, R. และคณะ(7) ได้ทำการสังเคราะห์สารประกอบ 1,2,3-triazole จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบเฮไซด์และแอลไคน์โดยใช้วิธีให้ความร้อน พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ผสมของ regioisomer ทั้งสองคือ 1,4-triazole และ 1,5-triazole ต่อมาในปี 2002 K.B. Sharpless และคณะ(8) ได้พัฒนาปฏิกิริยาดังกล่าวโดยใช้ copper (Cu(I)) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ปฏิกิริยานี้มีชื่อว่า Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition (CuAAC) ข้อดีของปฏิกิริยานี้คือให้ผลิตภัณฑ์เพียง regioisomer เดียวคือ 1,4-triazole ซึ่งต่อมาในปี 2005 Valery V. Fokin และคณะ (9) ได้พัฒนาโดยเปลี่ยนตัวเร่งปฏิกิริยาเป็น ruthenium (Ru(II)) พบว่าได้ผลิตภัณฑ์เป็น 1,5-triazole เท่านั้น ดังภาพประกอบ 6



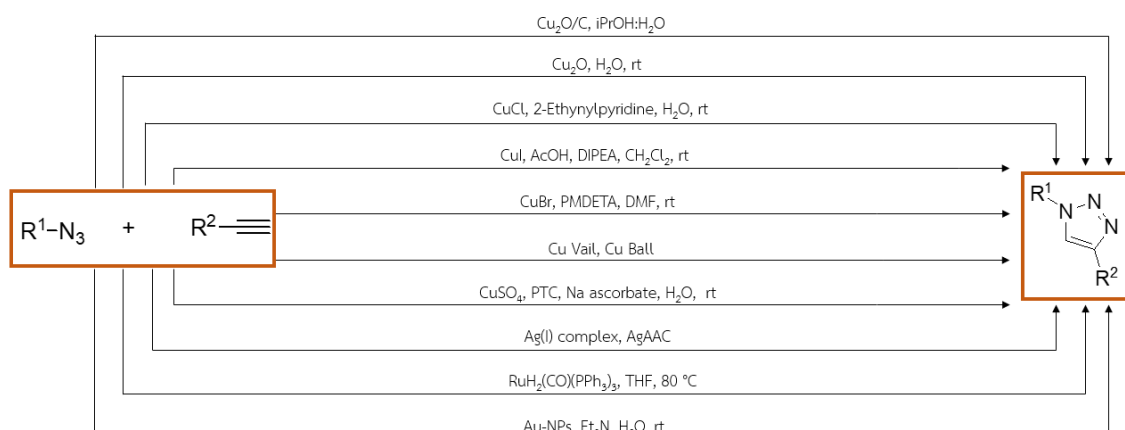
ภาพประกอบ 6 การสังเคราะห์ 1,2,3-triazole จากเฮไซด์และแอลไคน์

กลไกการเกิดปฏิกิริยา CuAAC ซึ่ง Ladomenou และคณะ(10) และ Worrell และคณะ (11) ได้เสนอไว้ดังนี้คือ ขั้นตอนแรก Cu(I) เกิด coordination กับแอลไคน์ได้เป็น สารประกอบเชิงซ้อน copper(I)acetylide 5 จากนั้นเอไซด์จะเกิด coordination กับ copper ดังโครงสร้าง 6 เกิดการสร้างพันธะระหว่างคาร์บอนและไนโตรเจน และเกิดการปิดวงได้เป็นสารที่มีโครงสร้างเป็นวงหกเหลี่ยม 7 ในขั้นตอนสุดท้ายจะเกิดปฏิกิริยา reductive elimination เกิดเป็น triazolide 8 ซึ่ง จะเกิด protonolysis ได้ผลิตภัณฑ์ triazole และ Cu(I) ที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยากลับมาใหม่ ดัง ภาพประกอบ 7



ภาพประกอบ 7 กลไกการเกิดปฏิกิริยา CuAAC

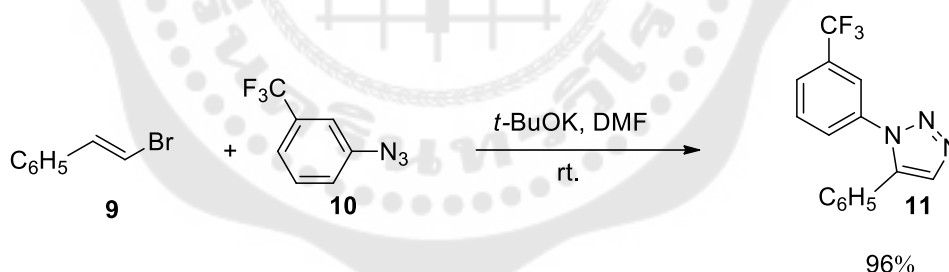
การสังเคราะห์ห่วงไตรเอไซด์โดยใช้ปฏิกิริยา CuAAC เป็นที่นิยมอย่างมากเนื่องจากมีข้อดีคือได้ผลิตภัณฑ์ที่มีความเฉพาะเจาะจงสูง สามารถใช้สารตั้งต้นได้หลากหลาย เกิดปฏิกิริยาได้ง่าย ไม่ทำปฏิกิริยากับออกซิเจนและน้ำ และให้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณสูง สภาวะในการเกิดปฏิกิริยาโดยทั่วไปจะใช้ CuSO<sub>4</sub> และมี sodium ascorbate ซึ่งเป็นตัวรีดิวซ์ Cu(II) เป็น Cu(I) นอกจากนี้ได้มีการพัฒนาสภาวะในการเกิดปฏิกิริยารวมถึงการใช้โลหะชนิดอื่นเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในการสังเคราะห์ห่วงไตรเอไซด์ (1,5-triazole) ดังตัวอย่างแสดงในภาพประกอบ 8 (5)



ภาพประกอบ 8 การสังเคราะห์วงไตรเอโซลในสภาวะต่างๆ

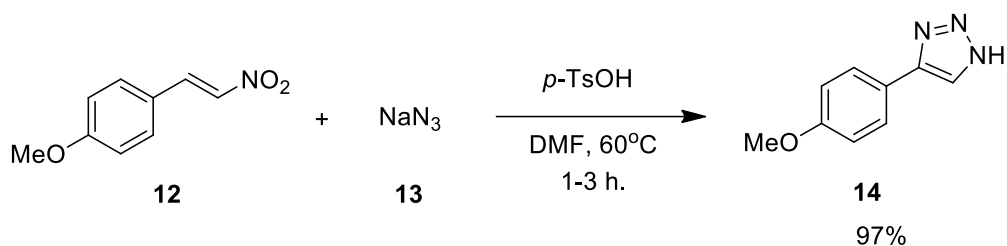
### 2.1.2 การสังเคราะห์ 1,2,3-triazole จากเอไซด์และแอลคีน

ในปี ค.ศ. 2014 L. Wu และคณะ (12) ได้ศึกษาการสังเคราะห์สาร 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles 11 โดยใช้ปฏิกิริยา cycloaddition และ elimination ระหว่าง vinyl bromide 9 และเอไซด์ 10 ในเบส พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ชนิด 1,5-triazole ในปริมาณที่สูง (ภาพประกอบ 9)



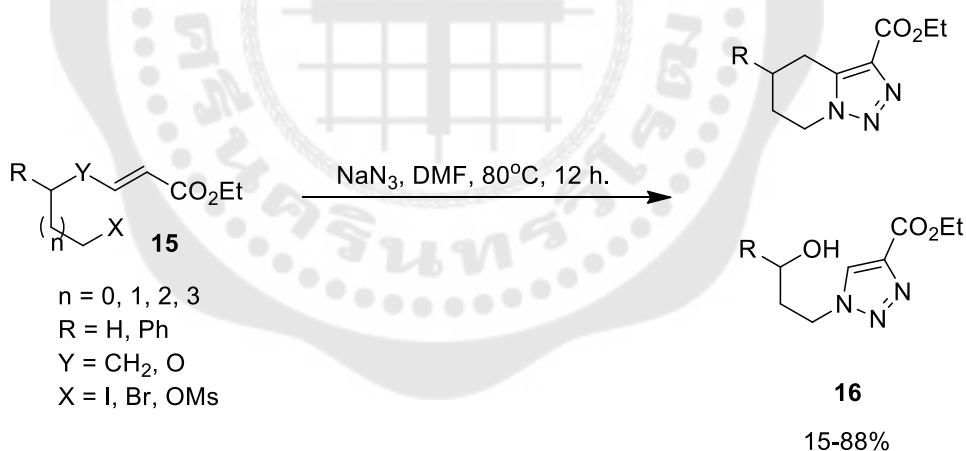
ภาพประกอบ 9 การสังเคราะห์ 1,2,3-triazole จาก vinyl bromide

ในปีเดียวกัน Xue-Jing Quan และคณะ (13) ได้ศึกษาการสังเคราะห์สาร 4-aryl-NH-1,2,3-triazole 14 โดยใช้ปฏิกิริยา 1,3-dipolar cycloaddition ระหว่าง nitroolefin 12 กับ sodium azide 13 โดยใช้ *p*-toluenesulfonic acid (*p*-TsOH) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่าให้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณที่สูง (ภาพประกอบ 10)



ภาพประกอบ 10 การสังเคราะห์สาร 4-aryl-NH-1,2,3-triazoles 14

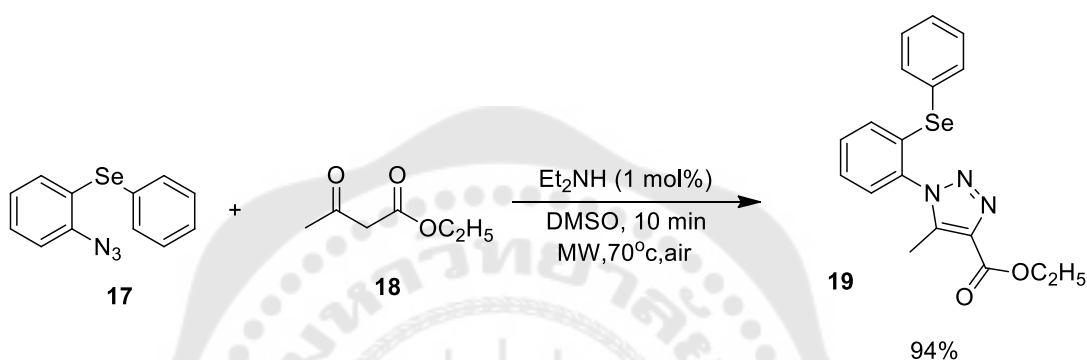
B. Senthil Kumar และคณะ (14) ได้ศึกษาการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ 1,2,3-triazole 16 โดยการทำปฏิกิริยาแบบต่อเนื่องในขั้นตอนเดียว ซึ่งประกอบด้วยปฏิกิริยา azidation cycloaddition และ aromatization ของสารประกอบ  $\beta$ -alkyl substituted ethyl acrylate 15 และ NaN<sub>3</sub> ที่อุณหภูมิ 80 °C พบว่าได้ผลผลิตภัณฑ์ในปริมาณสูง ปฏิกิริยามีความเฉพาะเจาะจง นอกจากนี้การสังเคราะห์ triazole สามารถเกิดได้โดยตรงกับพันธะคู่โดยไม่ต้องเพิ่มขั้นตอนการทำปฏิกิริยา (ภาพประกอบ 11)



ภาพประกอบ 11 การสังเคราะห์สาร 1,2,3-triazole 16

### 2.1.3 การสังเคราะห์ 1,2,3-triazole จากไฮไดรด์และ $\beta$ -keto-esters

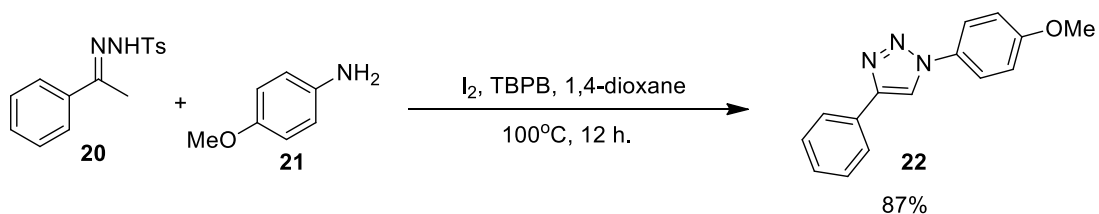
ในปี ค.ศ. 2012 N. Seus และคณะ (15) ได้ศึกษาการสังเคราะห์สาร organoylselanyl-1,2,3-triazole **19** โดยใช้ปฏิกิริยา cycloaddition ระหว่าง azidophenyl arylselenide **17** กับ  $\beta$ -keto-ester **18** และมี diethylamine ( $\text{Et}_2\text{NH}$ ) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา โดยใช้พลังงานจากไมโครเวฟ พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณสูง และใช้เวลาในการทำปฏิกิริยาน้อย (ภาพประกอบ 12)



ภาพประกอบ 12 การสังเคราะห์สาร organoylselanyl-1,2,3-triazole **19**

### 2.1.4 การสังเคราะห์ 1,2,3-triazole จาก hydrazone และ aniline

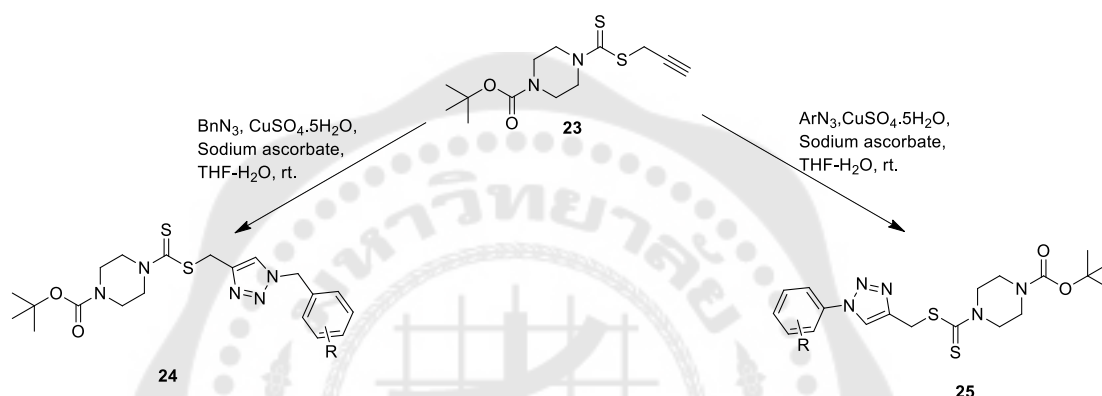
ในปี ค.ศ. 2014 Zhong-Jian Cai และคณะ (16) ได้ศึกษาการสังเคราะห์สาร 1,4-disubstituted-1,2,3-triazole **22** โดยใช้ปฏิกิริยา [4+1] cycloaddition ระหว่าง *N*-tosylhydrazone **20** กับ aniline **21** โดยใช้  $\text{I}_2/\text{TBPB}$  เป็นตัวออกซิไดซ์ พบว่าให้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณที่สูง (ภาพประกอบ 13)



ภาพประกอบ 13 การสังเคราะห์ 1,2,3-triazole จาก hydrazone และ aniline

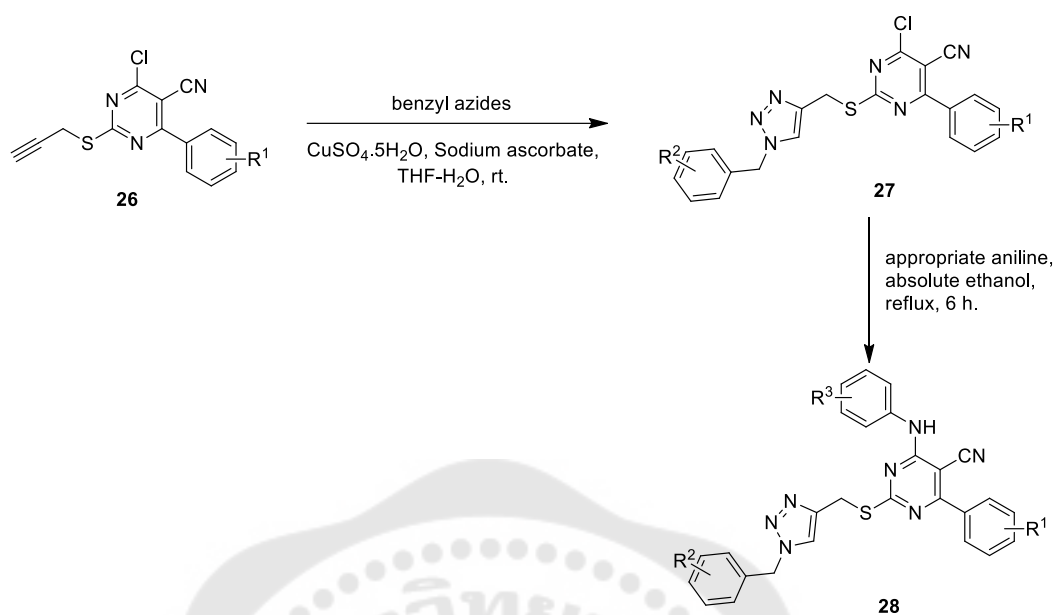
## 2.2 การสังเคราะห์สารประกอบไตรเอโซล เพื่อประยุกต์ใช้ทางยา

ในปี 2013 Y.-C. Duan และคณะ (17) ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ 1,2,3-triazole-dithiocarbamate 24, 25 (ภาพประกอบ 14) โดยใช้ปฏิกิริยา click reaction ระหว่างอนุพันธ์แอลไคโน 23 กับเฮไซด มี Cu(I) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่าสารผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้แสดงฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งทั้ง 4 ชนิดคือ มะเร็งกระเพาะอาหาร (MGC-803) มะเร็งเต้านม (MCF-7) มะเร็งต่อมลูกหมาก (PC-3) และมะเร็งหลอดอาหาร (EC-109)



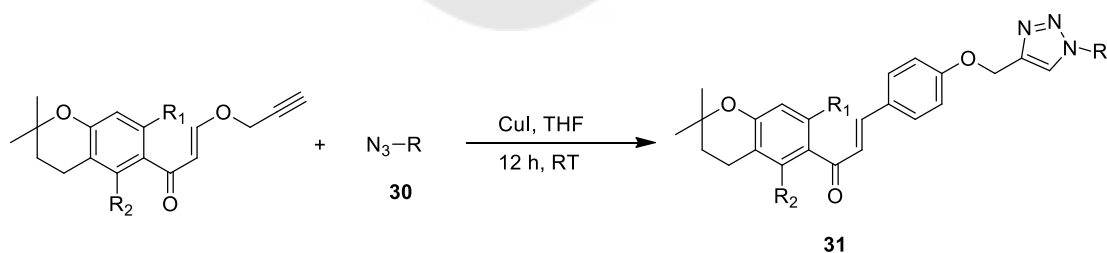
ภาพประกอบ 14 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 1,2,3-triazole-dithiocarbamate

ในปี 2014 Li-Ying Ma และคณะ (18) สังเคราะห์อนุพันธ์ 1,2,3-triazole-pyrimidine 28 (ภาพประกอบ 15) โดยเตรียมได้จากแอลไคโน 26 ทำปฏิกิริยา click reaction กับ benzyl azide ได้สาร 1,2,3-triazole 27 จากนั้นทำปฏิกิริยากับ aryl amine อนุพันธ์ 1,2,3-triazole-pyrimidine 28 ที่สังเคราะห์ได้แสดงฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งทั้ง 4 ชนิดคือ มะเร็งกระเพาะอาหาร (MGC-803) มะเร็งหลอดอาหาร (EC109) มะเร็งเต้านม (MCF-7) และมะเร็งผิวหนัง (B16-F10)



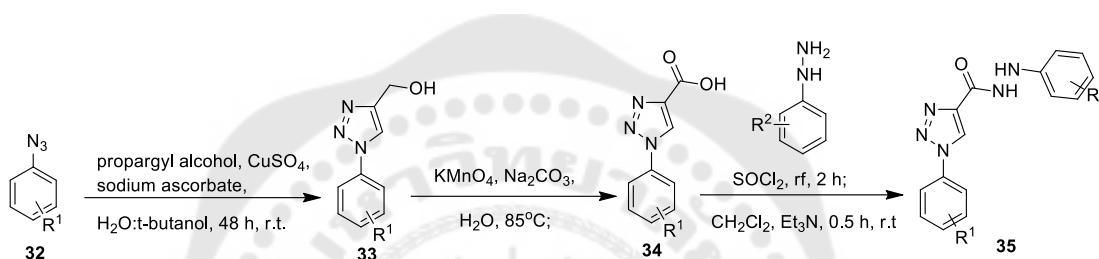
ภาพประกอบ 15 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 1,2,3-triazole-pyrimidine

ในปี 2015 Yakaiah Chinthala และคณะ (19) ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone triazole 31 (ภาพประกอบ 16) โดยทำปฏิกิริยา click reaction ระหว่าง chalcone 29 กับ aromatic azide 30 โดยมี  $\text{CuI}$  เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ที่มีปริมาณสูง อนุพันธ์ที่สังเคราะห์ได้แสดงฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งเนื้อเยื่อสมอง (IMR32) มะเร็งตับ (HepG2) มะเร็งเต้านม (MCF-7) มะเร็งต่อมลูกหมาก (DU-145) และ มะเร็งปอด (A549) นอกจากนี้ยังแสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ซึ่งเกี่ยวข้องกับการรักษาโรคเบาหวานด้วย



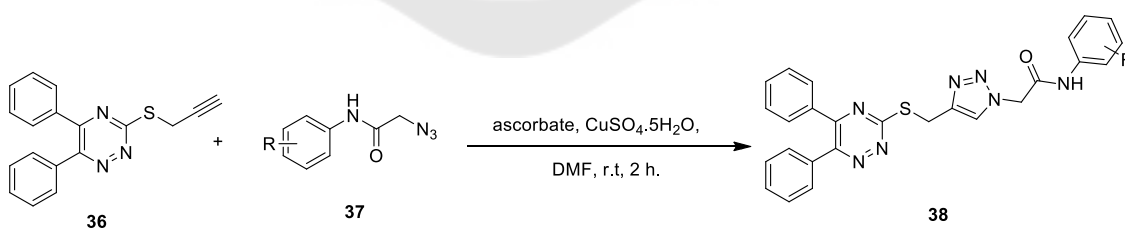
ภาพประกอบ 16 การสังเคราะห์อนุพันธ์ chalcone-triazole

ในปี 2017 Xing Wang และคณะ (20) สังเคราะห์อนุพันธ์ 1,2,3-triazole hydrazide **35** (ภาพประกอบ 17) สังเคราะห์จาก aromatic azide **32** ทำปฏิกิริยา 1,3-dipolar cycloaddition กับ propargyl alcohol โดยมี Cu(I) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ได้อนุพันธ์ 1,2,3-triazole alcohol **33** ในปริมาณ 60-80% จากนั้นนำมาทำปฏิกิริยาออกซิเดชัน ได้เป็นสารประกอบ acid (**34**) และทำปฏิกิริยากับ SOCl<sub>2</sub> ตามด้วย phenylhydrazine ในขั้นตอนสุดท้าย พบว่าอนุพันธ์ 1,2,3-triazole hydrazide **35** ที่สังเคราะห์ได้มีฤทธิ์ต้านเชื้อรา 4 ชนิด คือ *Rhizoctonia solani* *Sclerotinia sclerotiorum* *Fusarium graminearum* และ *Magnaporthe oryzae* ที่ก่อให้เกิดโรคพืชได้



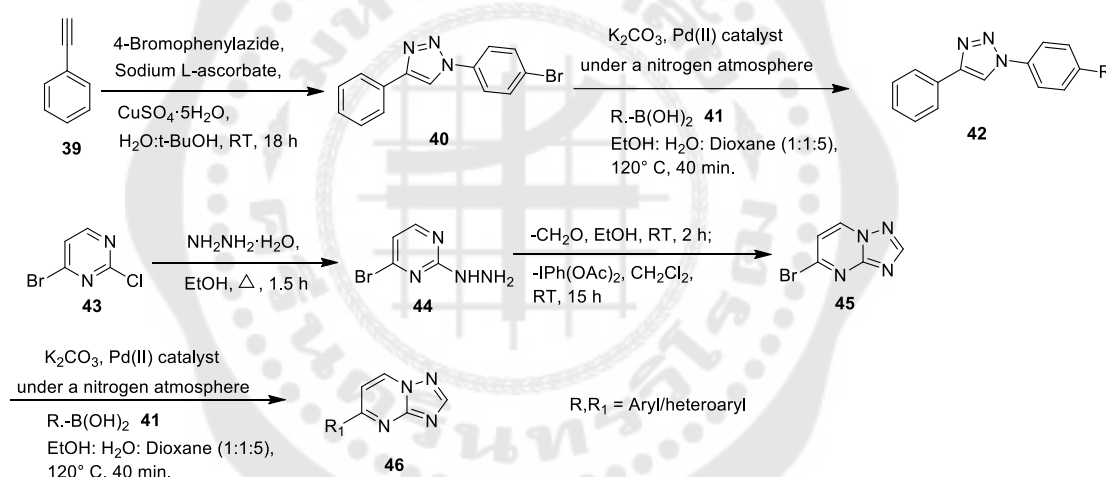
ภาพประกอบ 17 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 1,2,3-triazole hydrazide

ในปี 2017 Guangcheng Wang และคณะ (21) ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ triazine-triazole **38** (ภาพประกอบ 18) จากสาร triazine **36** ทำปฏิกิริยา click reaction กับสารเอไซด์ **37** โดยใช้ CuSO<sub>4</sub>•5H<sub>2</sub>O และ sodium ascorbate พบว่าอนุพันธ์ triazine-triazole **38** ที่สังเคราะห์ได้แสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase



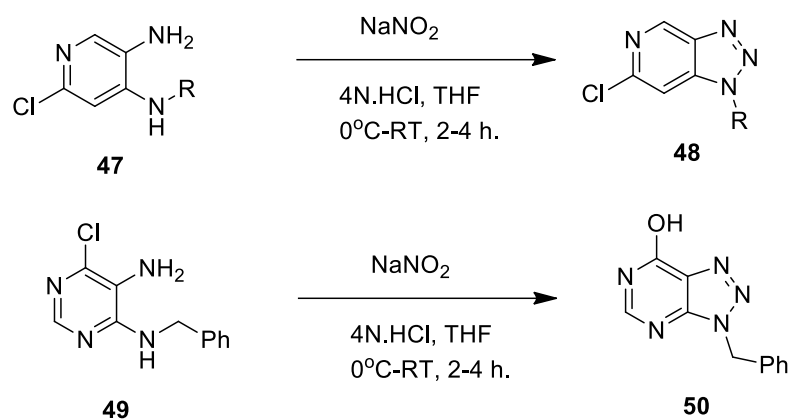
ภาพประกอบ 18 การสังเคราะห์อนุพันธ์ triazine-triazole

ในปี 2018 Maryam Gilandoust และคณะ (22) สังเคราะห์อนุพันธ์ 1,2,3-triazole 42 และ 1,2,4-triazolo [1,5-a] pyrimidine 46 (ภาพประกอบ 19) อนุพันธ์ 1,2,3-triazole 42 สังเคราะห์ได้จาก 4-bromophenylazide ทำปฏิกิริยา CuAAC กับ phenylacetylene ได้สาร 1-(4-bromophenyl)-4-phenyl-1,2,3-triazole 40 จากนั้นทำปฏิกิริยา Suzuki-Miyaura crosscoupling กับ aryl/heteroaryl boronic acid 41 และการสังเคราะห์อนุพันธ์ 1,2,4-triazolo [1,5-a] pyrimidine 46 สังเคราะห์ได้จาก hydrazine 44 ทำปฏิกิริยากับ formaldehyde และ  $\text{IPh(OAc)}_2$  ได้สาร 5-bromo-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyrimidine 45 จากนั้นทำปฏิกิริยา crossed-coupled กับ aryl/heteroaryl boronic acid 41 พบว่า อนุพันธ์ 1,2,3-triazole 42 และ 1,2,4-triazolo [1,5-a] pyrimidine 46 มีฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งเต้านมชนิด MCF-7 และยับยั้ง vascular endothelial growth factor receptors (VEGF) ในเซลล์ MCF-7 ได้



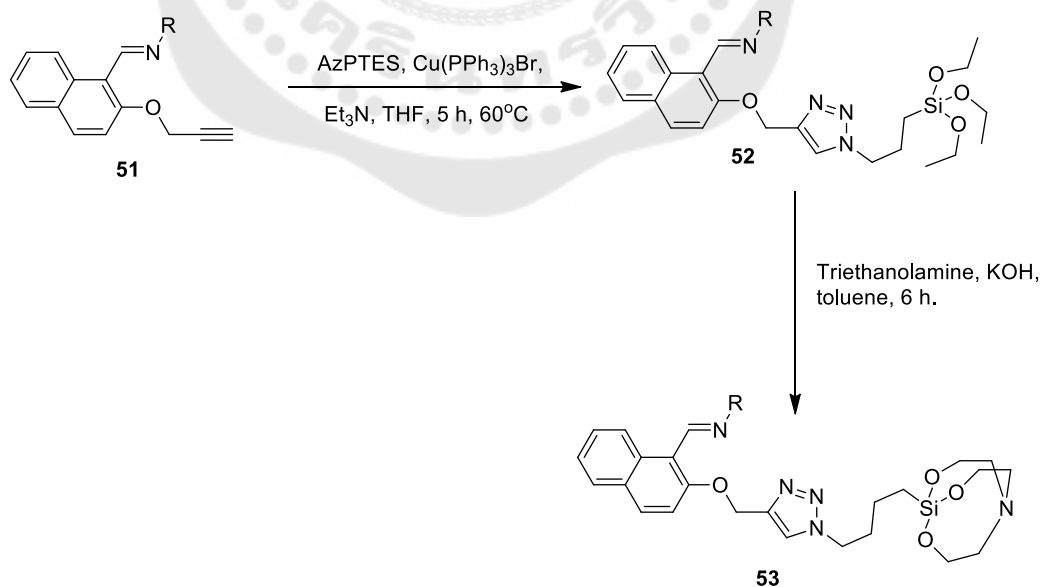
ภาพประกอบ 19 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 1,2,3-triazole และ 1,2,4-triazolo [1,5-a] pyrimidine

Nagaraju Marepu และคณะ (23) ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ triazolopyridine 48 และ triazolopyrimidine 50 (ภาพประกอบ 20) จากสารประกอบเอมีน 47, 49 ทำปฏิกิริยา diazotization/cyclization ด้วย  $\text{NaNO}_2$  ในกรด HCl พบว่าอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ได้มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย ชนิด *Bacillus subtilis* และ *Escherichia coli* และมีฤทธิ์ต้านเชื้อราชนิด *Fusarium recini*



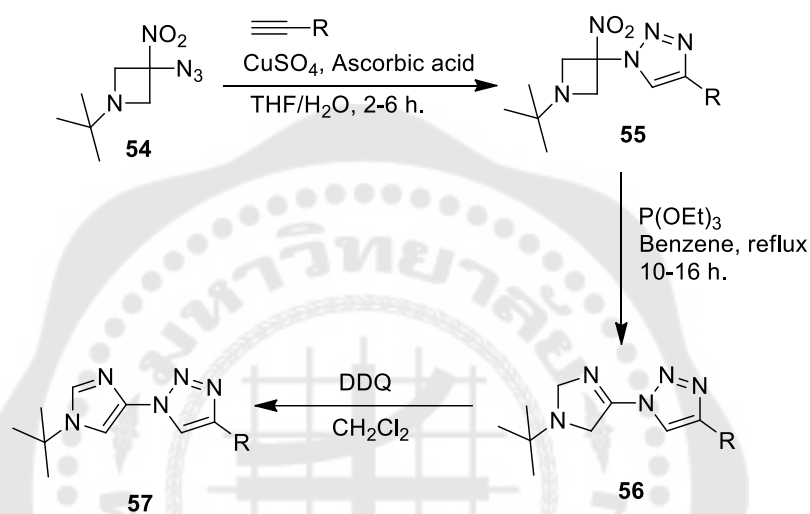
ภาพประกอบ 20 การสังเคราะห์อนุพันธ์ triazolopyridine และ triazolopyrimidine

Gurjaspreet Singh และคณะ (24) ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ schiff based 1,2,3-triazole bridged silatrane 53 (ภาพประกอบ 21) สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยา CuAAC ระหว่าง schiff based alkyne 51 กับ 3-azidopropyltriethoxysilane เกิดเป็นสารประกอบ 1,2,3-triazole bridged triethoxysilane 52 จากนั้นทำปฏิกิริยา transesterification กับ triethanolamine ได้เป็น schiff based 1,2,3-triazole bridged silatrane 53 พบว่าอนุพันธ์ที่ได้แสดงฤทธิ์ต้านแบคทีเรียได้ทั้งชนิดแกรมบวกและแกรมลบ



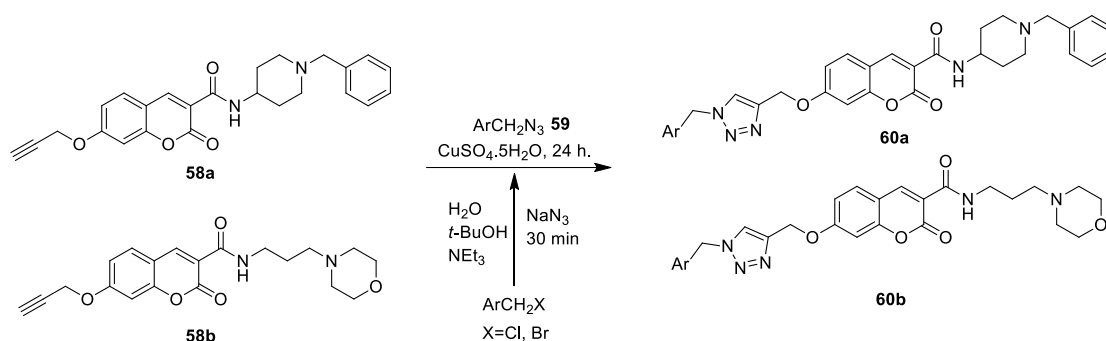
ภาพประกอบ 21 การสังเคราะห์อนุพันธ์ schiff based 1,2,3-triazole bridged silatrane

Mikhail V. Dubovis และคณะ (25) ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ 1-(1*H*-imidazole-4-yl)-1*H*-1,2,3-triazole 57 (ภาพประกอบ 22) สังเคราะห์มาจาก 3-azido-3-nitro-azetidene 54 ทำปฏิกิริยากับ acetylene โดยมี CuSO<sub>4</sub> และ ascorbic acid เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ได้สาร 1,4-disubstituted triazole 55 จากนั้นทำปฏิกิริยากับ triethylphosphite (P(OEt)<sub>3</sub>) ได้ สาร 56 จากนั้นทำปฏิกิริยากับ DDQ ได้ อนุพันธ์ 57 พบว่าอนุพันธ์ดังกล่าวมีฤทธิ์ต้านเชื้อราได้



ภาพประกอบ 22 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 1-(1*H*-imidazole-4-yl)-1*H*-1,2,3-triazole

ในปี 2019 Arezoo Rastegari และคณะ (26) ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ 1,2,3-triazolechromenone carboxamide 60a, 60b (ภาพประกอบ 23) สังเคราะห์มาจากสารประกอบแอลคไนด์ 58a, 58b ทำปฏิกิริยา click reaction กับ benzyl azide 59 พบว่าอนุพันธ์ที่ได้มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ acetylcholinesterase (AChE) และ butyrylcholinesterase (BChE) ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคอัลไซเมอร์ได้



ภาพประกอบ 23 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 1,2,3-triazolechromenone carboxamide

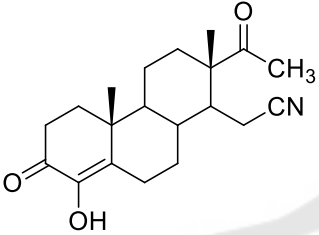
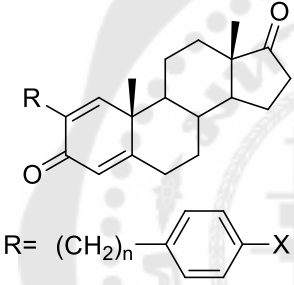
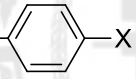
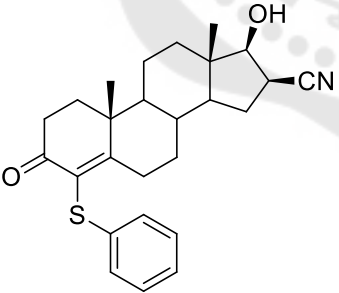
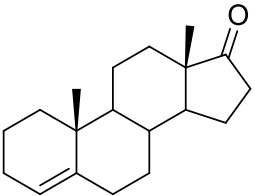
## 2.3 สารยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส

เอนไซม์อะโรมาเทส (aromatase enzyme) จัดอยู่ในกลุ่มของเอนไซม์ cytochrome P-450 ถูกหุ้มด้วย endoplasmic reticulum สายโพลีเปปไทด์ประกอบไปด้วย กรดอะมิโนจำนวน 503 ชนิด และมีหมู่ prosthetic heme group มีความจำเพาะเจาะจงสูงกับแอนโดรเจน (androstenedione, testosterone และ  $16\alpha$ -hydroxytestosterone) เอนไซม์อะโรมาเทสทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์เอสโตรเจน (estrone,  $17\beta$ -estradiol และ  $17\beta, 16\alpha$ -estriol) จากแอนโดรเจนโดยเกิดเป็นวงอะโรมาติกและมีการกำจัดหมู่เมทิลออกไป ซึ่งการมีระดับของฮอร์โมนเอสโตรเจนสูง จะส่งผลให้เกิดการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านม ยายับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสที่ใช้ในปัจจุบันแบ่งตามโครงสร้างและกลไกการออกฤทธิ์ได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่

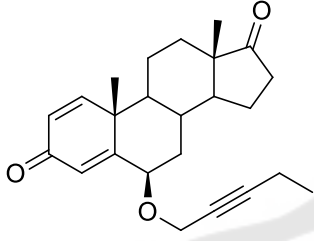
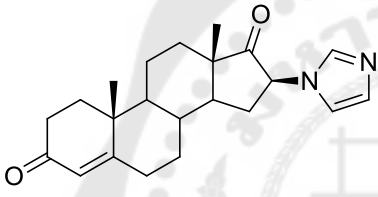
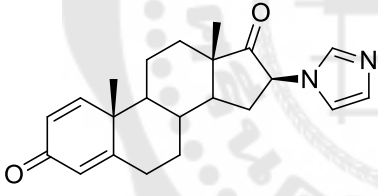
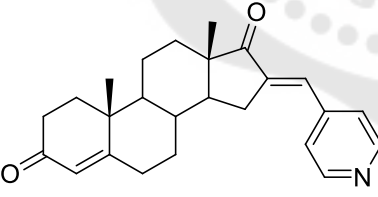
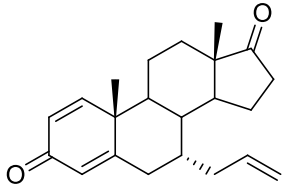
2.3.1 กลุ่ม steroidal ออกฤทธิ์โดยการไปจับกับ active site ของเอนไซม์ มีผลให้เอนไซม์ไม่สามารถทำงานต่อได้ ยาในกลุ่มนี้ เช่น formestane และ exemestane เป็นต้น ยาในกลุ่มนี้มีโครงสร้างลักษณะคล้ายกับ androstenedione ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการผลิตเอสโตรเจน ตัวอย่างของสารในกลุ่ม steroidal ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส แสดงดังตาราง 2

2.3.2 กลุ่ม non-steroidal ออกฤทธิ์โดยการไปจับกับ active site ของเอนไซม์ แต่จะจับกันแบบไม่ถาวร เมื่อปล่อยแล้ว เอนไซม์ยังสามารถทำงานต่อได้ ยาในกลุ่มนี้ เช่น letrozole anastrozole และ aminoglutethimide เป็นต้น สารกลุ่มนี้ส่วนใหญ่มีโครงสร้างเป็นสารประกอบเฮเทโรไซคลิก โดยเฮเทโรอะตอมจะเกิดอันตรกิริยากับโลหะเหล็กของ heme ที่บริเวณ active site ตัวอย่างของสารในกลุ่ม non-steroidal ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส แสดงดังตาราง 3

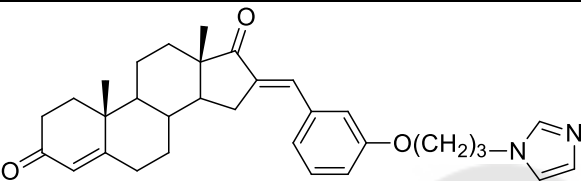
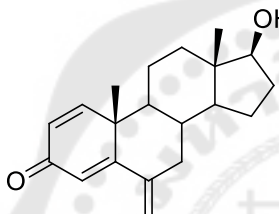
ตาราง 2 กลุ่ม steroid ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC <sub>50</sub> )	เอกสารอ้างอิง
 <p>61</p>	45.6 $\mu$ M	(27)
 <p>R = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>--X</p> <p>a: n=2, X=H b: n=3, X=H c: n=2, X=CH<sub>3</sub></p> <p>62</p>	a : 2.57 $\mu$ M b : 0.145 $\mu$ M c : 6.36 $\mu$ M	(28)
 <p>63</p>	169.3 nM	(29)
 <p>64</p>	0.135 $\mu$ M	(30)

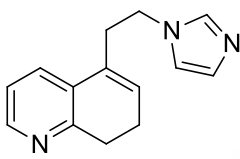
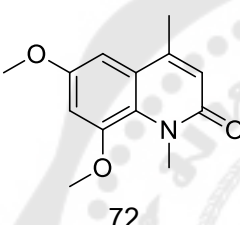
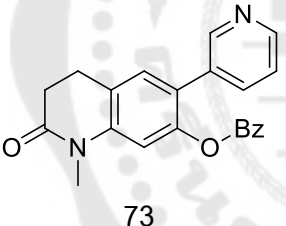
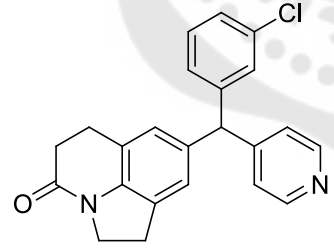
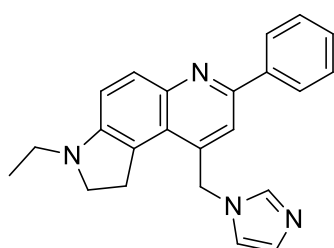
ตาราง 2 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC <sub>50</sub> )	เอกสารอ้างอิง
 65	11.8 nM	(31)
 66a	0.18 μM	(32)
 66b	0.168 μM	
 67	5.2 μM	(33)
 68	0.47 μM	(34)

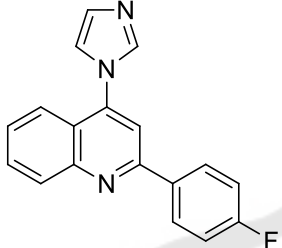
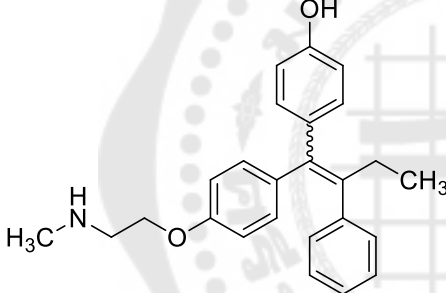
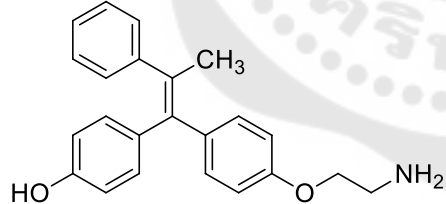
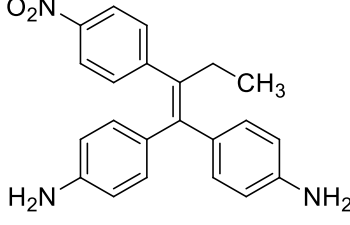
ตาราง 2 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC <sub>50</sub> )	เอกสารอ้างอิง
 69	4.4 $\mu$ M	(35)
 70	0.25 $\mu$ M	(36)

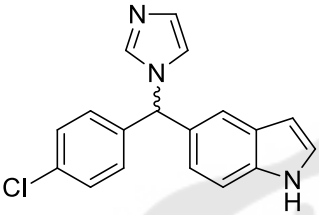
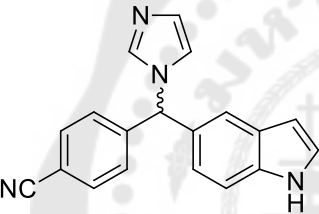
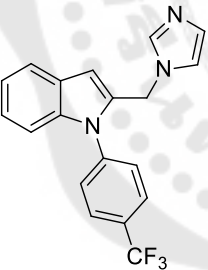
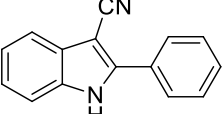
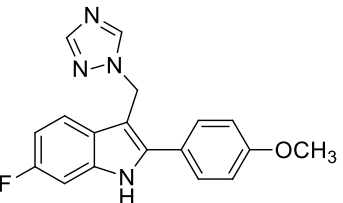
ตาราง 3 กลุ่ม non-steroid ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC <sub>50</sub> )	เอกสารอ้างอิง
2.1 quinoline และ quinone		
 71	0.50 $\mu$ M	(37)
 72	1.9 $\mu$ M	(38)
 73	11 nM	(39)
 74	19 nM	(40)
 75	3.1 nM	(41)

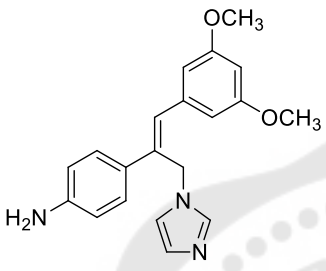
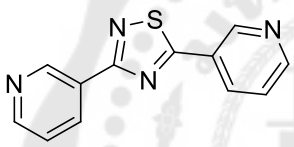
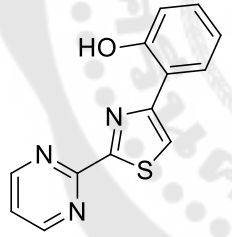
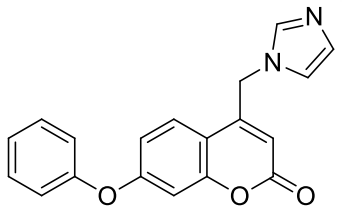
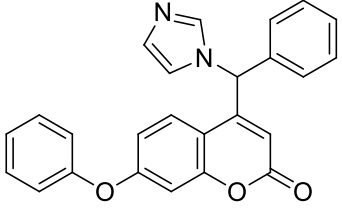
ตาราง 3 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC <sub>50</sub> )	เอกสารอ้างอิง
 <p>76</p> <p>2.2 triphenylethylene</p>	0.8 $\mu$ M	(42)
 <p>77</p>	6 $\mu$ M	(43)
 <p>78</p>	76.8 nM	(44)
 <p>79</p>	62.2 nM	(45)

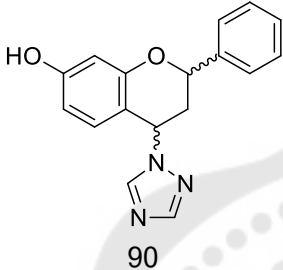
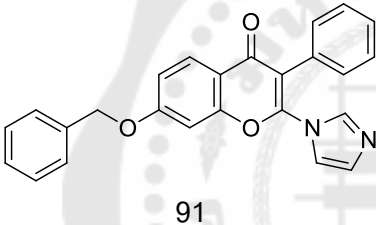
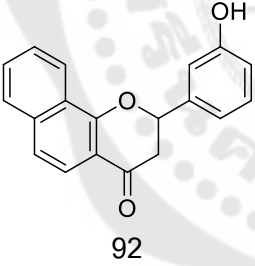
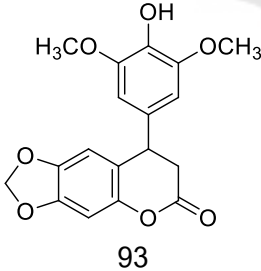
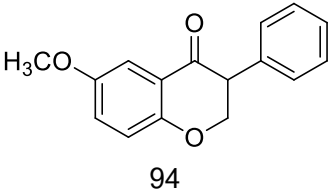
ตาราง 3 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC <sub>50</sub> )	เอกสารอ้างอิง
2.3 indole		
	0.009 $\mu$ M	(46)
80		
	0.0115 $\mu$ M	(47)
81		
	4.93 nM	(48)
82		
	1.61 $\mu$ M	(49)
83		
	14.1 nM	(50)
84		

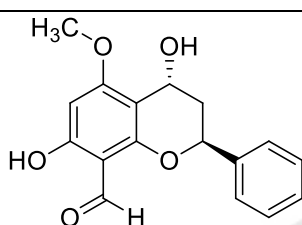
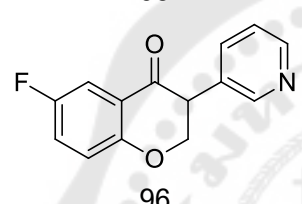
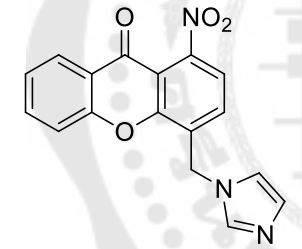
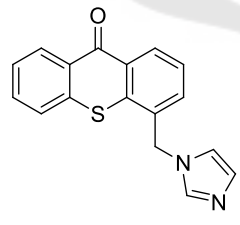
ตาราง 3 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC <sub>50</sub> )	เอกสารอ้างอิง
2.4 resveratrol		
 85	0.036 $\mu$ M	(51)
 86	0.2 $\mu$ M	(52)
 87	0.42 nM	(53)
2.5 coumarin		
 88	0.051 $\mu$ M	(54)
 89	0.067 $\mu$ M	(55)

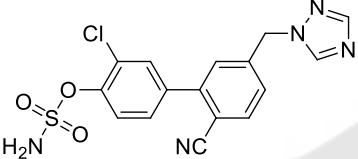
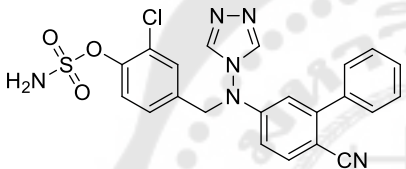
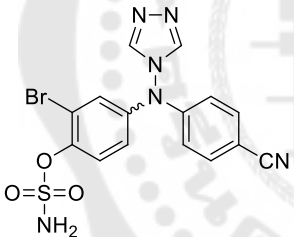
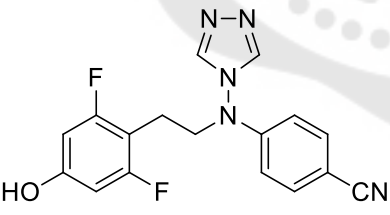
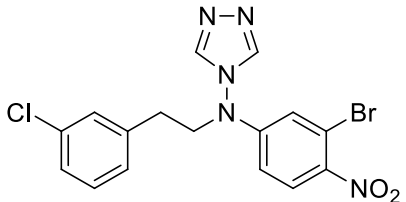
ตาราง 3 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC <sub>50</sub> )	เอกสารอ้างอิง
2.6 flavonoids		
 90	0.43 $\mu$ M	(56)
 91	0.52 $\mu$ M	(57)
 92	0.61 $\mu$ M	(58)
 93	12.12 $\mu$ M	(59)
 94	0.26 $\mu$ M	(60)

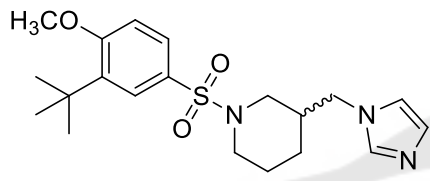
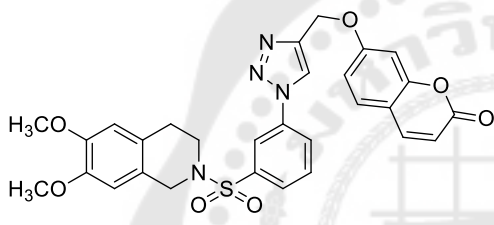
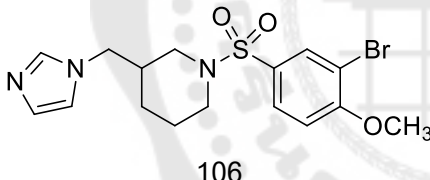
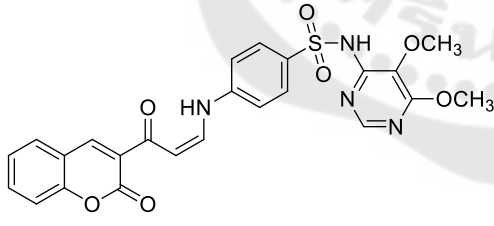
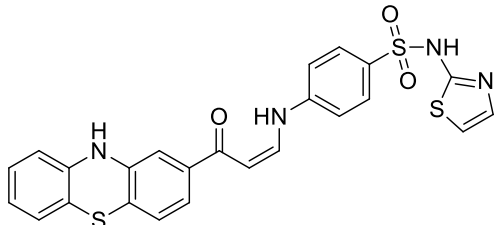
ตาราง 3 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC <sub>50</sub> )	เอกสารอ้างอิง
 95	40.0 $\mu$ M	(61)
 96	0.8 $\mu$ M	(62)
 97	0.040 $\mu$ M	(63)
2.7 thioxanthone  98	3.98 nM	(64)

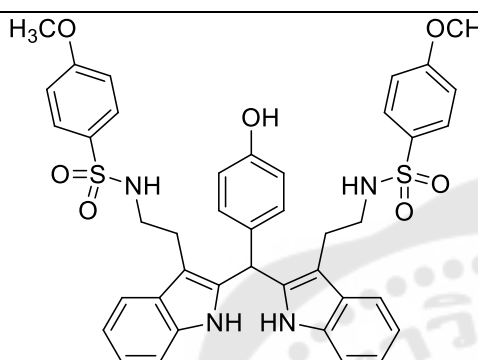
ตาราง 3 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC <sub>50</sub> )	เอกสารอ้างอิง
 99	0.5 μM	(65)
 100	0.015 nM	(66)
 101	0.52 nM	(67)
 102	0.14 nM	(68)
 103	9.02 nM	(69)

ตาราง 3 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC <sub>50</sub> )	เอกสารอ้างอิง
 <p>104</p>	9.4 nM	(70)
 <p>105</p>	0.2 μM	(6)
 <p>106</p>	6.0 nM	(71)
 <p>107</p>	4.66 μM	(72)
 <p>108</p>	5.67 μM	(73)

ตาราง 3 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะโรมาเทส (IC <sub>50</sub> )	เอกสารอ้างอิง
 109	0.7 $\mu$ M	(74)

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.1 เครื่องมือและสารเคมีที่ใช้ในการวิจัย

##### 3.1.1 เครื่องมือที่ใช้

3.1.1.1 nuclear magnetic resonance spectrometer (Bruker Avance 300 และ Bruker Ascend 400)

3.1.1.2 mass spectrometer (Bruker Daltonics (microTOF))

3.1.1.3 rotary evaporator (Buchi Rotavapor R-114)

3.1.1.4 fourier transform infrared spectrophotometer (Perkin–Elmer Spectrum One spectrometer)

3.1.1.5 vacuum filter (Aspirator A-3S)

3.1.1.6 high vacuum pump (Edwards E2M2)

##### 3.1.2 สารเคมี

3.1.2.1 3,4-dimethoxyphenethylamine (homoveratrylamine) (analytical grade; acros organic)

3.1.2.2 3-nitrobenzenesulfonyl chloride (analytical grade; acros organic)

3.1.2.3 sodium carbonate (analytical grade; univar)

3.1.2.4 paraformaldehyde (analytical grade; acros organic)

3.1.2.5 formic acid (analytical grade; univar)

3.1.2.6 methanol (analytical grade; carlo erba)

3.1.2.7 dichloromethane (analytical grade; carlo erba)

3.1.2.8 acetone (analytical grade; carlo erba)

3.1.2.9 potassium carbonate (analytical grade; unilab)

3.1.2.10 stannous chloride (analytical grade; carlo erba)

3.1.2.11 ethyl acetate (analytical grade; carlo erba)

3.1.2.12 hexane (analytical grade; J.T.Baker)

3.1.2.13 ethanol (analytical grade; carlo erba)

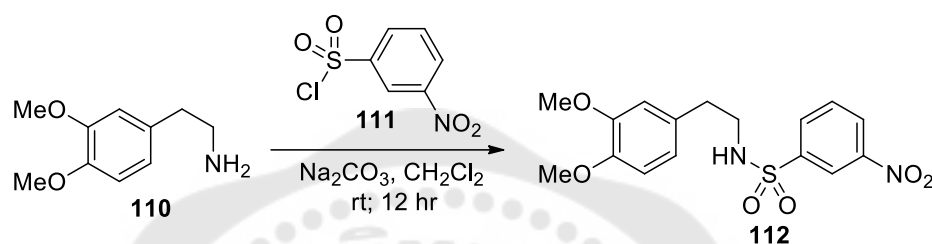
3.1.2.14 sodium nitrite (analytical grade; carlo erba)

- 3.1.2.15 hydrochloric acid (analytical grade; carlo erba)
- 3.1.2.16 acetic acid (analytical grade; carlo erba)
- 3.1.2.17 sodium azide (analytical grade; carlo erba)
- 3.1.2.18 copper sulfate (analytical grade; carlo erba)
- 3.1.2.19 sodium ascorbic acid (analytical grade; acros organic)
- 3.1.2.20 *tert*-butyl alcohol (analytical grade; sigma-aldrich)
- 3.1.2.21 propargyl bromide (analytical grade; acros organic)
- 3.1.2.22 silica gel 60 (70 - 230 mesh ASTM)
- 3.1.2.23 phenol (analytical grade; carlo erba)
- 3.1.2.24 *p*-cresol (analytical grade; acros organic)
- 3.1.2.25 4-ethylphenol (analytical grade; aldrich)
- 3.1.2.26 4-propylphenol (analytical grade; carlo erba)
- 3.1.2.27 4-phenylphenol (analytical grade; aldrich)
- 3.1.2.28 4-benzylphenol (analytical grade; aldrich)
- 3.1.2.29 4-bromophenol (analytical grade; aldrich)
- 3.1.2.30 2-naphthol (analytical grade; may&baker)
- 3.1.2.31 benzoic acid (analytical grade; carlo erba)
- 3.1.2.32 1-adamantanecarboxylic acid (analytical grade; fluka)
- 3.1.2.33 7-hydroxycoumarin (analytical grade; fluka)
- 3.1.2.34 4-hydroxycoumarin (analytical grade; acros organic)
- 3.1.2.35 dimethylformamide (analytical grade; fluka)

## 3.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ sulfonamide-triazole 1 และ 2

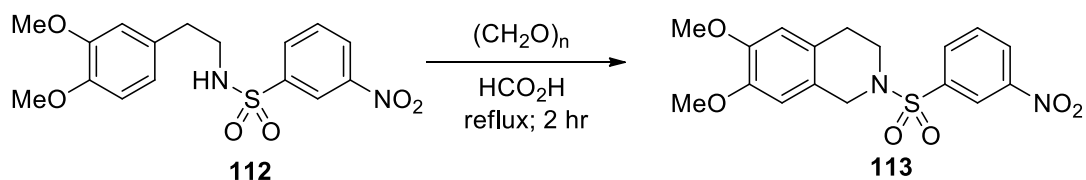
### 3.2.1 สังเคราะห์สารประกอบ เฮไลต์ 115 และ 119

3.2.1.1 สังเคราะห์ 3-nitro-*N*-phenethylbenzenesulfonamide 112 โดยใช้ปฏิกิริยาระหว่าง 3,4-dimethoxyphenethylamine 110 กับ 3-nitrobenzenesulfonyl chloride 111 ดังสมการ



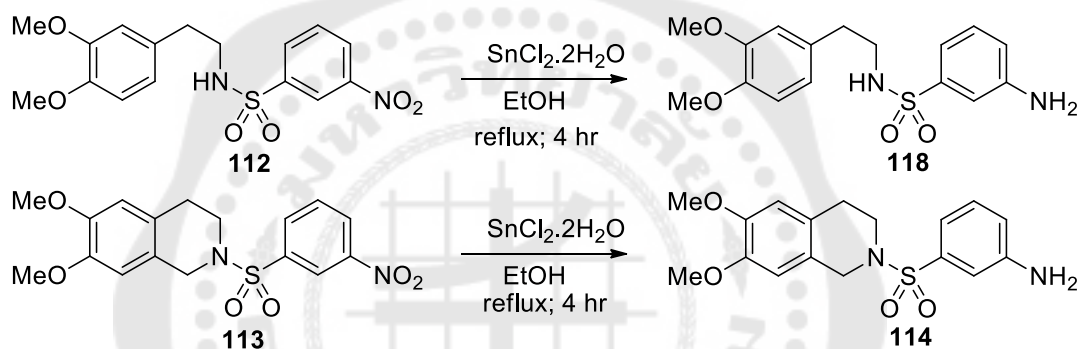
ผสม 3-nitrobenzenesulfonyl chloride 111 (2.7185 g, 15 mmol) และ sodium carbonate (2.2258 g, 21 mmol) ใน dichloromethane (30 mL) เติมน้ำละลาย 3,4-dimethoxyphenethylamine 110 (3.3243 g, 15 mmol) ใน dichloromethane (10 mL) กวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 12 ชั่วโมง (ติดตามการเกิดปฏิกิริยาด้วย TLC) เติมน้ำ (30 mL) แยกชั้น dichloromethane ออก จากนั้นสกัดชั้นน้ำด้วย dichloromethane (2 × 30 mL) รวมชั้น dichloromethane ล้างด้วยน้ำ (20 mL) เติมน้ำดูความขุ่น anhyd.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  กรอง ระเหยตัวทำละลายออก ตกผลึกด้วย methanol กรองและทำผลึกให้แห้ง ซึ่งน้ำหนัก ห่าร้อยละของผลิตภัณฑ์

3.2.1.2 สังเคราะห์ 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 113 โดยใช้ปฏิกิริยา Pictet Spengler ระหว่าง 3-nitro-*N*-phenethylbenzenesulfonamide 112 กับ paraformaldehyde โดยใช้ formic acid เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ดังสมการ



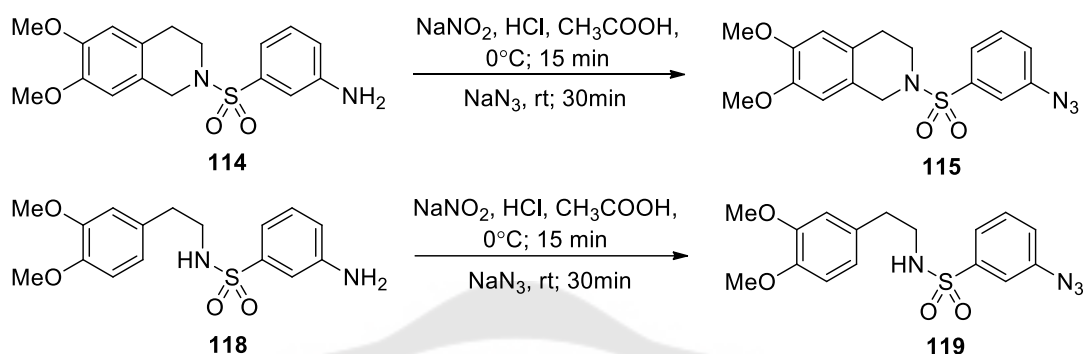
reflux สารละลาย sulfonamide **112** (0.2455 g, 0.67 mmol) และ paraformaldehyde (0.0216 g, 0.72 mmol) ใน formic acid (15 mL) เป็นเวลา 2 ชั่วโมง (ติดตามการเกิดปฏิกิริยาด้วย TLC) ทำให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง เติมน้ำ (30 mL) จากนั้นสกัดด้วย dichloromethane ( $3 \times 30$  mL) รวมชั้น dichloromethane ล้างด้วยน้ำ (20 mL) ล้างด้วยสารละลายอิ่มตัว  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) เติมสารดูดความชื้น anhyd.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  กรอง ระบายตัวทำละลายออก ทำให้แห้ง ชั่งน้ำหนัก หาร้อยละของผลิตภัณฑ์

3.2.1.3 สังเคราะห์เอมีน **114** และ **118** โดยการทำให้ปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบไนโตร **112** และ **113** ด้วย  $\text{SnCl}_2$  ดังสมการ



reflux สารผสมไนโตร **112**, **113** (2.018 และ 2.2704 g, 6 mmol) และ stannous chloride (6.7695 g, 30 mmol) ใน ethanol (20 mL) เป็นเวลา 4 ชั่วโมงและติดตามการเกิดปฏิกิริยาด้วย TLC เมื่อปฏิกิริยาเสร็จสมบูรณ์ ทำให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง เติมน้ำ (20 mL) จากนั้นสกัดด้วย ethyl acetate ( $3 \times 20$  mL) รวมชั้น ethyl acetate ล้างด้วยน้ำ (20 mL) เติมสารดูดความชื้น anhyd.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  กรอง ระบายตัวทำละลายออก ทำให้แห้ง ชั่งน้ำหนัก หาร้อยละของผลิตภัณฑ์

3.2.1.4 สังเคราะห์ เฮไลต์ 115 และ 119 โดยใช้ปฏิกิริยา diazotization ของเอมีน 114 และ 118 ดังสมการ



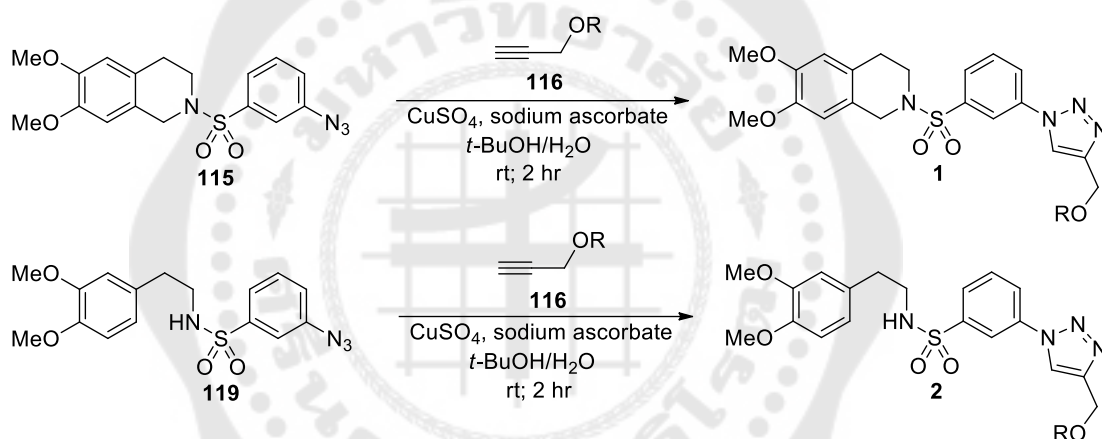
นำเอมีน 114, 118 (1.045 และ 1.009 g, 3 mmol) ละลายใน HCl:CH<sub>3</sub>COOH (3:3 mL) ที่อุณหภูมิ 0 °C เติมสารละลาย sodium nitrite (0.6209 g, 9 mmol) ในน้ำ (5 mL) กวนที่อุณหภูมิ 0 °C เป็นเวลา 15 นาที เติมสารละลาย sodium azide (0.5851 g, 9 mmol) ในน้ำ (5 mL) กวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 30 นาทีติดตามการเกิดปฏิกิริยาด้วย 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 ทำสารให้บริสุทธิ์โดยใช้เทคนิคคอลัมน์ โครมาโตกราฟี ทำสารให้แห้ง ชั่งน้ำหนัก หาร้อยละของผลิตภัณฑ์



ผสมสาร propargyl bromide (12 mmol) อนุพันธ์กรดคาร์บอกซิลิก 120i-j (10 mmol) และ  $K_2CO_3$  (15 mmol) ใน dimethylformamide (10 mL) ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 12 ชั่วโมง (ติดตามการเกิดปฏิกิริยาด้วย TLC) ทำให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง เติมน้ำ (20 mL) จากนั้นสกัดด้วย ethyl acetate ( $3 \times 20$  mL) รวมชั้น ethyl acetate ล้างด้วยน้ำ (20 mL) ล้างด้วยสารละลายอิ่มตัว  $NaHCO_3$  (20 mL) เติมสารดูดความชื้น anhyd.  $Na_2SO_4$  กรอง ระเหยตัวทำละลายออกทำสารให้บริสุทธิ์โดยใช้เทคนิคคอลัมน์ โครมาโตกราฟี ทำสารให้แห้ง ซึ่งน้ำหนัก หาร้อยละของผลิตภัณฑ์

### 3.2.3 สังเคราะห์อนุพันธ์ sulfonamide-triazole 1 และ 2

สังเคราะห์อนุพันธ์ 1,2,3-triazole ทั้ง 22 ชนิดด้วยปฏิกิริยา dipolar cycloaddition ระหว่าง เอไซด์ 115 และ 119 ที่ได้จากข้อ 2.2 กับแอลไคน์ 116 10 ชนิด ดังสมการ



ละลายเอไซด์ 115, 119 (0.2 mmol) และแอลไคน์ 116 (0.2 mmol) ใน  $t-BuOH:H_2O$  (3:3 mL) เติม copper sulfate (0.2 mmol) และ sodium ascorbate (0.5 mmol) กรอง ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง และติดตามการเกิดปฏิกิริยาด้วย TLC เมื่อปฏิกิริยาเสร็จสมบูรณ์ ระเหยตัวทำละลายออก เติมน้ำ (10 mL) จากนั้นสกัดด้วย dichloromethane ( $3 \times 20$  mL) รวมชั้น dichloromethane ล้างด้วยน้ำ (20 mL) เติมสารดูดความชื้น anhyd.  $Na_2SO_4$  กรอง ระเหยตัวทำละลายออก ทำสารให้บริสุทธิ์โดยใช้เทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี ทำสารให้แห้ง ซึ่งน้ำหนัก หาร้อยละของผลิตภัณฑ์

### 3.3 ตรวจสอบโครงสร้างด้วยเทคนิคทางสเปกโทรสโกปี (NMR, HRMS, IR)

### 3.4 ทดสอบฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส

#### 3.4.1 วิธีการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส (75)

เติมสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 50 mM (pH 7.4) ปริมาตร 78.4  $\mu$ l ร่วมกับ NADPH-generating system (20X) ปริมาตร 20.0  $\mu$ l และ เอนไซม์ Glucose-6-phosphate dehydrogenase 100 U/ml ปริมาตร 1.6  $\mu$ l ใส่ลงใน 96-well plate สีดำ (plate สำหรับการวัดแสง Fluorescence) นำไปป่มในตู้อบที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส นาน 10 นาที หลังจากนั้น นำมาเติมสารทดสอบในตัวทำละลาย dimethyl sulfoxide (DMSO) สารมาตรฐาน Letrozole หรือ ตัวทำละลาย DMSO ปริมาตร 10.0  $\mu$ l และเติมสารผสมเอนไซม์และซับสเตรต ประกอบด้วย สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 50 mM (pH 7.4) ปริมาตร 77.3  $\mu$ l ร่วมกับเอนไซม์อะโรมาเทส 16 pmol/ml ปริมาตร 12.5  $\mu$ l และ ซับสเตรต DBF (O-benzylfluorescein benzyl ester) 0.2 mM ปริมาตร 0.2  $\mu$ l เฉพาะในหลุมที่เกิดปฏิกิริยา ส่วนที่ไม่เกิดปฏิกิริยา (Blank) จะเติมสารผสมเอนไซม์และซับสเตรต หลังจากหยุดปฏิกิริยาแล้ว นำไปป่มต่อในตู้อบอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส นาน 30 นาที หยุดปฏิกิริยาโดยเติมสารละลายไฮดรอกไซด์ 2.2 M ปริมาตร 50.0  $\mu$ l หลังจากนั้นนำไปป่มต่อในตู้อบอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส นาน 2 ชั่วโมง เพื่อให้ความแตกต่างสัญญาณระหว่างหลุมที่เกิดปฏิกิริยา และไม่เกิดปฏิกิริยา (Blank) มีค่ามากขึ้น จากนั้นนำมาวัดค่าการเรืองแสง (Fluorescence) ด้วยเครื่อง microplate reader ที่ความยาวคลื่น excitation 490 นาโนเมตร emission 530 นาโนเมตร และ cutoff 515 นาโนเมตร ค่าการเรืองแสงที่ได้มา คำนวณหาค่าร้อยละของการยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส (% inhibition) จากสมการ ดังนี้

$$\% \text{ inhibition} = 100 - \frac{\text{Fluorescence ของ สารทดสอบ-Blank}}{\text{Fluorescence ของ ตัวทำละลาย-Blank}} \times 100$$

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

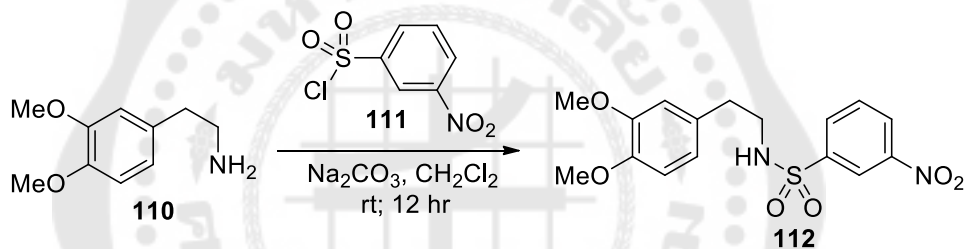
## บทที่ 4

### ผลการทดลอง

#### 4.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ sulfonamide-triazole

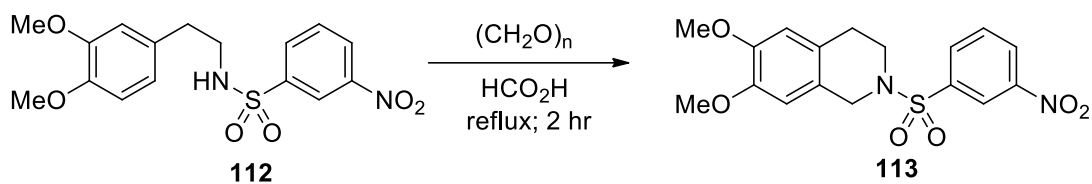
4.1.1 การสังเคราะห์สารประกอบ 2-((3-azidophenyl)sulfonyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 115 และ 3-azido-*N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)benzene sulfonamide 119

4.1.1.1 สังเคราะห์ *N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)-3-nitrobenzene sulfonamide 112 โดยใช้ปฏิกิริยา sulfonation ระหว่าง 3,4-dimethoxyphenethylamine 110 กับ 3-nitrobenzenesulfonyl chloride 111 ดังภาพประกอบ 24



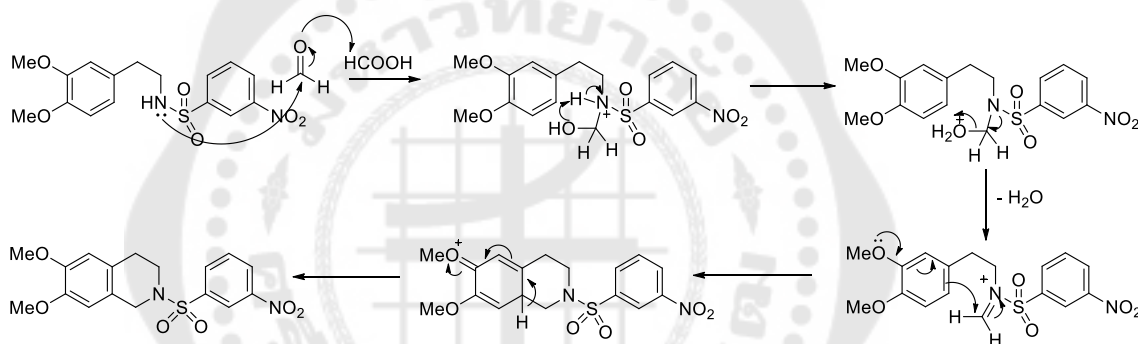
ภาพประกอบ 24 การสังเคราะห์ *N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)-3-nitrobenzenesulfonamide 112

4.1.1.2 สังเคราะห์ 6,7-dimethoxy-2-((3-nitrophenyl)sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 113 โดยใช้ปฏิกิริยา Pictet Spengler ระหว่าง *N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)-3-nitrobenzenesulfonamide 112 กับ paraformaldehyde โดยใช้ formic acid เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ดังภาพประกอบ 25



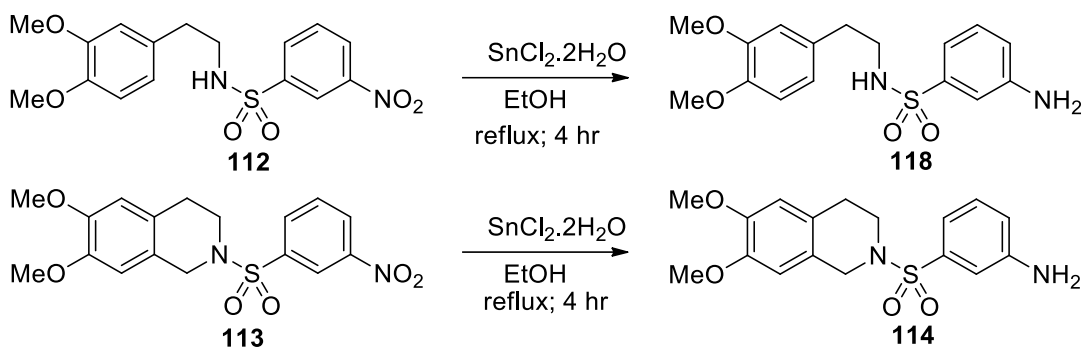
ภาพประกอบ 25 การสังเคราะห์ 6,7-dimethoxy-2-((3-nitrophenyl)sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 113

กลไกการเกิดปฏิกิริยา Pictet Spengler ของ 6,7-dimethoxy-2-((3-nitrophenyl)sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline แสดงดังภาพประกอบ 26 (76)



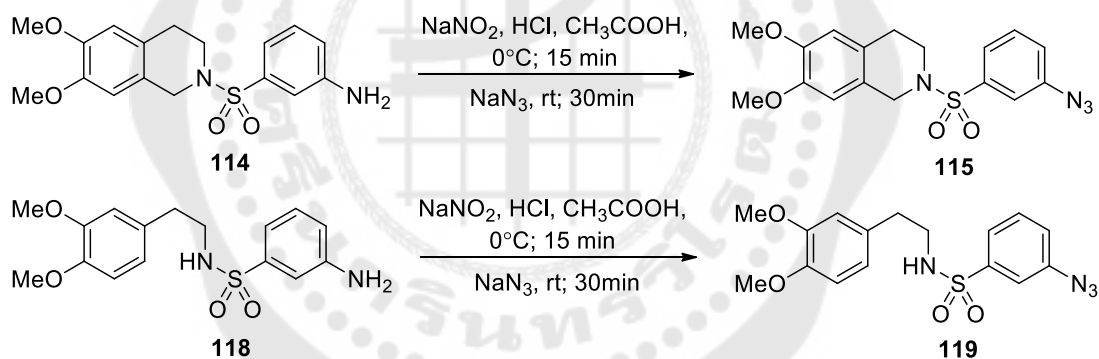
ภาพประกอบ 26 กลไกการเกิดปฏิกิริยา Pictet Spengler

4.1.1.3 สังกเคราะห์ 2-((3-aminophenyl)sulfonyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 114 และ 3-amino-N-(3,4-dimethoxyphenethyl)benzene sulfonamide 118 โดยการทำให้ปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบไนโตร 113 และ 112 ด้วย  $\text{SnCl}_2$  ดังภาพประกอบ 27



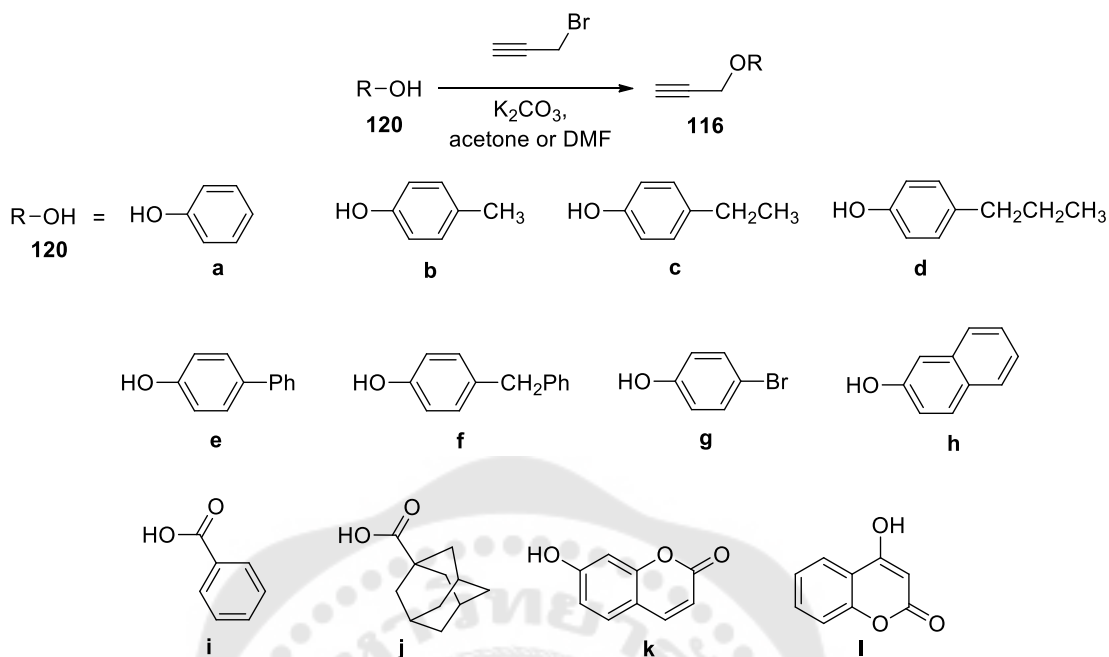
ภาพประกอบ 27 การสังเคราะห์ เอมีน 114 และ 118

4.1.1.4 สังเคราะห์ 2-((3-azidophenyl)sulfonyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 115 และ 3-azido-*N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)benzenesulfonamide 119 ผ่านปฏิกิริยา diazotization ของเอมีน 114 และ 118 ดังภาพประกอบ 28



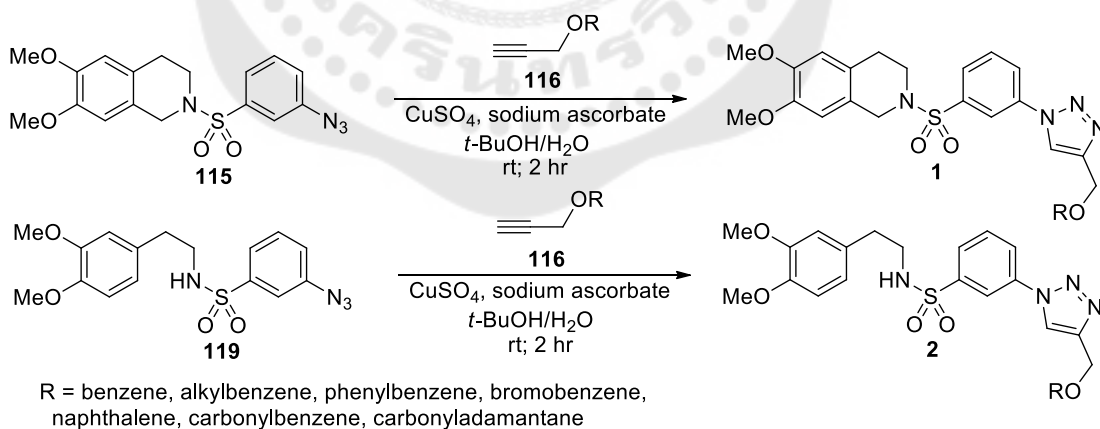
ภาพประกอบ 28 การสังเคราะห์สารประกอบเฮไลด์ 115 และ 119

4.1.2 การสังเคราะห์สารประกอบแอลไคน์ 116 12 ชนิด จากปฏิกิริยา alkylation ระหว่างอนุพันธ์ฟีนอลหรือกรดคาร์บอกซิลิก 117 กับ propargyl bromide โดยใช้  $K_2CO_3$  เป็นเบส ดังภาพประกอบ 29



ภาพประกอบ 29 การสังเคราะห์สารประกอบแอลไคน์ 116a-l

4.1.3 การสังเคราะห์อนุพันธ์ sulfonamide-triazole 1 และ 2 ด้วยปฏิกิริยา CuAAC ระหว่างสารประกอบเฮไลต์ 115 และ 119 กับสารประกอบแอลไคน์ 116 ดังภาพประกอบ 30

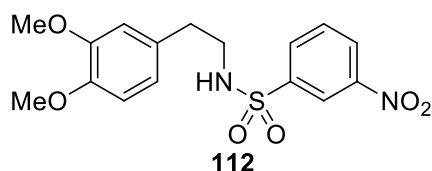


ภาพประกอบ 30 การสังเคราะห์อนุพันธ์ sulfonamide-triazole 1 และ 2

กลไกการเกิดปฏิกิริยา CuAAC ได้กล่าวไว้ในบทที่ 2 ภาพประกอบ 7

## 4.2 ข้อมูลทางสเปกโทรสโคปีของสารที่สังเคราะห์ได้

### 4.2.1 *N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)-3-nitrobenzenesulfonamide 112



ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นผลึกสีเหลือง (3.9100 g, 10.7 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 87%

m.p. 103-104 °C (103-104 °C (6))

IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 3233, 1607, 1592, 1534, 1332, 1162

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

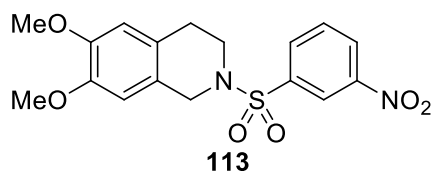
2.77 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.31 (q,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.82, 3.86 (s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 4.65 (br t, 1H,  $\text{NH}$ ), 6.58 (s, 1H,  $\text{ArH}$ ), 6.64 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 6.76 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.70 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 8.10 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 8.43 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 8.62 (s, 1H,  $\text{ArH}$ )

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

35.5, 44.5, 55.8, 55.9, 111.4, 111.7, 120.8, 122.2, 127.0, 130.0, 130.3, 132.4, 142.3, 148.1, 148.3, 149.2

HRMS-TOF:  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  367.0957 (คำนวณสำหรับ  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} + \text{H}$  : 367.0958)

### 4.2.2 6,7-dimethoxy-2-((3-nitrophenyl)sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 113



ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นผลึกสีเหลือง (0.2205 g, 0.6 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 87%

m.p. 133-134 °C (133-134 °C (6))

IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1611, 1532, 1519, 1351, 1175, 1117

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

2.86 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H, C4-*H*), 3.47 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H, C3-*H*), 3.84 (s, 6H, 2  $\times$   $\text{OCH}_3$ ), 4.30 (s, 2H, C1-*H*), 6.54, 6.55 (2s, 2H, C-5, C-8), 7.76 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H, *ArH*), 8.16 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, *ArH*), 8.44 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, *ArH*), 8.68 (s, 1H, *ArH*)

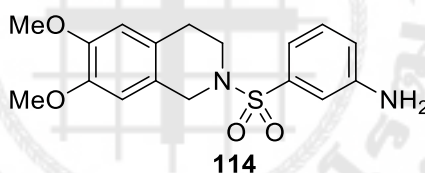
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

28.1, 43.8, 47.2, 55.9, 56.0, 108.9, 111.4, 122.7, 124.6, 127.2, 130.5, 132.9, 139.4, 147.9, 148.1, 148.3

HRMS-TOF:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  401.0768 (คำนวณสำหรับ  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} + \text{Na}$  : 401.0778)

4.2.3 2-((3-aminophenyl)sulfonyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

114



ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลือง (1.6724 g, 4.8 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 80%

m.p. 170-171  $^{\circ}\text{C}$  (170-171  $^{\circ}\text{C}$  (6))

IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 3468, 3374, 1626, 1599, 1519, 1317, 1158, 1117

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

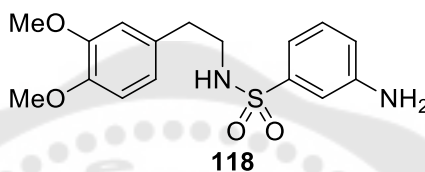
2.76 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H, C4-*H*), 3.18 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H, C3-*H*), 3.64 (s, 6H, 2  $\times$   $\text{OCH}_3$ ), 4.00 (s, 2H, C1-*H*), 5.62 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.67, 6.72 (2s, 2H, C-5, C-8), 6.80 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 2H, *ArH*), 6.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, *ArH*), 6.97 (s, 1H, *ArH*), 7.22 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, *ArH*)

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

28.2, 44.2, 47.4, 56.0, 110.0, 110.3, 112.1, 112.3, 114.5, 118.4, 123.7, 125.3,  
130.2, 147.8, 148.0, 150.0

HRMS-TOF:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  371.1039 (คำนวณสำหรับ  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{Na}$  :  
371.1036)

#### 4.2.4 3-amino-*N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)benzenesulfonamide 118



ผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลือง (1.6345 g, 4.9 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 81%

m.p. 89-90 °C (89-90 °C (77))

IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 3467, 3372, 3259

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

2.69 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.17 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.80, 3.83  
(2s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 4.40 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H, NH), 6.56 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ),  
6.61 (dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 6.75 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 6.80 (dd,  $J$   
 $= 8.0, 1.6$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.02 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.10 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H,  
 $\text{ArH}$ ), 7.22 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ )

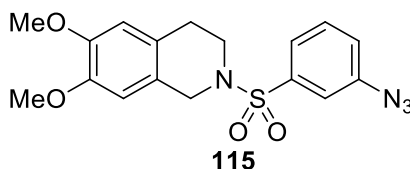
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

35.3, 44.4, 55.8, 55.9, 111.4, 111.8, 112.7, 116.6, 118.8, 120.8, 130.0, 130.1,  
140.5, 147.2, 147.9, 148.1

HRMS-TOF:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  359.1027 (คำนวณสำหรับ  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{Na}$  :  
359.1036)

## 4.2.5 2-((3-azidophenyl)sulfonyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

115



ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลือง (0.9537 g, 2.5 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 85%

m.p. 86-87 °C (86-87 °C (6))

IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 2155, 2106, 1592, 1518, 1465, 1346, 1167, 1116

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

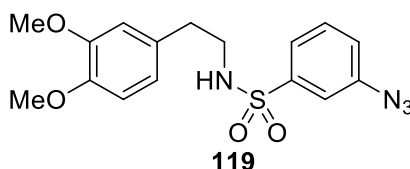
2.81 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H, C4-*H*), 3.37 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H, C3-*H*), 3.80 (s, 6H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 4.20 (s, 2H, C1-*H*), 6.50, 6.53 (s, 2H, Ar*H*), 7.21 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, Ar*H*), 7.44 (s, 1H, Ar*H*), 7.48 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H, Ar*H*), 7.56 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, Ar*H*)

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

28.3, 43.8, 47.2, 55.9, 56.0, 109.0, 111.5, 118.0, 123.1, 123.7, 124.9, 130.5, 141.5, 147.9, 148.1

HRMS-TOF:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  397.0925 (คำนวณสำหรับ  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} + \text{Na}$  :

397.0941)

4.2.6 3-azido-*N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)benzenesulfonamide 119

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลือง (0.6305 g, 1.7 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 58%

m.p. 63-65 °C

IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 3267, 2107, 1593, 1516, 1467, 1158, 1137

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

2.74 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.25 (q,  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.83 (s, 6H, 2  $\times$   $\text{OCH}_3$ ), 4.48 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H,  $\text{NH}$ ), 6.58 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 6.64 (dd,  $J = 2.0, 8.1$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 6.79 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.19-7.23 (m, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.43-7.45 (m, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.49 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.54-7.57 (m, 1H,  $\text{ArH}$ )

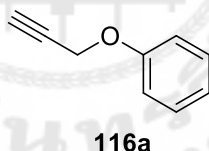
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

35.3, 44.4, 55.8, 55.9, 111.4, 111.7, 117.5, 120.7, 123.0, 123.2, 129.8, 130.5, 141.5, 141.8, 148.0, 149.2

HRMS-TOF:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  385.0941 (คำนวณสำหรับ  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} + \text{Na}$  : 385.0946)

#### 4.2.7 สารประกอบแอลโคไลน์ 9 12 ชนิด

##### 4.2.7.1 (prop-2-yn-1-yloxy)benzene 116a (78)



สังเคราะห์จาก phenol (0.9411 g, 10 mmol) propargyl bromide (1.4275 g, 12 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของเหลวสีเหลืองอ่อน (0.7930 g, 6.0 mmol)

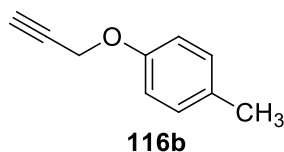
ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 60%

$^1\text{H}$  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

4.2.7.2 1-methyl-4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzene **116b** (78)

สังเคราะห์จาก *p*-cresol (1.0814 g, 10 mmol) propargyl bromide (1.4275 g, 12 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของเหลวไม่มีสี (0.9356 g, 6.4 mmol)

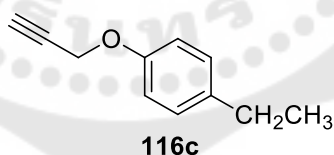
ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 64%

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

2.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 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, *ArH*), 7.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, *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

4.2.7.3 1-ethyl-4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzene **116c** (79)

สังเคราะห์จาก 4-ethylphenol (1.2216 g, 10 mmol) propargyl bromide (1.4275 g, 12 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของเหลวสีเหลืองอ่อน (1.1695 g, 7.3 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 73%

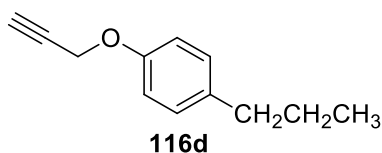
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

1.20 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.49 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H,  $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 2.59 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.65 (d,  $J = 3.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.89 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, *ArH*), 7.11 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, *ArH*)

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

15.9, 28.0, 55.9, 75.3, 78.8, 114.8, 128.7, 130.9, 137.4, 137.4, 155.5

#### 4.2.7.4 1-(prop-2-yn-1-yloxy)-4-propylbenzene **116d**



สังเคราะห์จาก 4-propylphenol (1.1015 g, 10 mmol) propargyl bromide (1.4275 g, 12 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของเหลวสีเหลืองอ่อน (1.5682 g, 9.0 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 90%

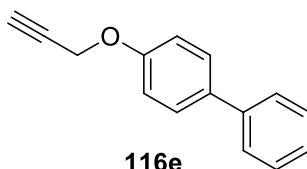
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

0.91 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.59 (sext,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.49 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H,  $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 2.52 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 4.65 (d,  $J = 3.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.88 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.09 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ )

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

13.8, 24.7, 37.2, 55.9, 75.3, 78.9, 114.7, 129.3, 135.8, 155.7

#### 4.2.7.5 4-(prop-2-yn-1-yloxy)-1,1'-biphenyl **116e**



สังเคราะห์จาก 4-phenylphenol (1.7021 g, 10 mmol) propargyl bromide (1.4275 g, 12 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (1.8535 g, 8.9 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 89%

m.p. 74-76 °C (75-78 °C (80))

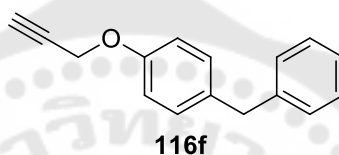
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

2.53 (s, 1H,  $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 4.72 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.05 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ),  
7.24-7.32 (m, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.41 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.52-7.67 (m,  
4H,  $\text{ArH}$ )

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

55.9, 75.6, 78.6, 115.2, 126.8, 128.2, 128.7, 134.7, 140.7, 157.1

4.2.7.6 1-benzyl-4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzene **116f** (81)



สังเคราะห์จาก 4-benzyphenol (1.8423 g, 10 mmol) propargyl bromide  
(1.4275 g, 12 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของเหลวสีเหลืองอ่อน (2.0672 g, 9.3 mmol)

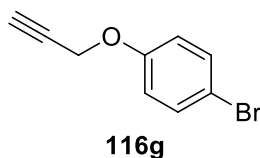
ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 93%

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

2.52 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H,  $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 3.95 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 4.67 (d,  $J = 3.0$   
Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.92 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.13 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H,  
 $\text{ArH}$ ), 7.16-7.34 (m, 5H,  $\text{ArH}$ )

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

41.1, 55.9, 75.4, 78.8, 115.0, 126.0, 128.4, 128.9, 129.9, 134.3, 141.4,  
156.0

4.2.7.7 bromo-4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzene **116g** (78)

สังเคราะห์จาก 4-bromophenol (1.7301 g, 10 mmol) propargyl bromide (1.4275 g, 12 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของเหลวสีเหลือง (1.6252 g, 7.7 mmol)

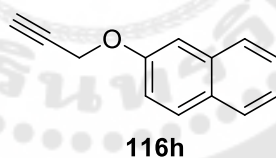
ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 77%

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

2.53 (t,  $J = 3.0$  Hz, 1H,  $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 4.67 (d,  $J = 3.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, ArH), 7.40 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, ArH)

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

56.0, 75.8, 78.1, 113.9, 116.8, 132.3, 156.0

4.2.7.8 2-(prop-2-yn-1-yloxy)naphthalene **116h** (82)

สังเคราะห์จาก 2-naphthol (1.4417 g, 10 mmol) propargyl bromide (1.4275 g, 12 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (1.0022 g, 5.5 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 55%

m.p. 53-54 °C

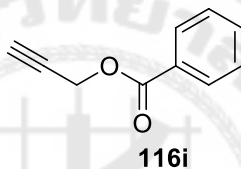
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

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, *ArH*), 7.34-7.48 (m, 2H, *ArH*), 7.75-7.79 (m, 3H, *ArH*), 7.18-7.25 (m, 2H, *ArH*), 7.34-7.48 (m, 2H, *ArH*), 7.75-7.79 (m, 3H, *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

4.2.7.9 prop-2-yn-1-yl benzoate **116i** (83)



สังเคราะห์จาก benzoic acid (1.2212 g, 10 mmol) propargyl bromide (1.4275 g, 12 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของเหลวไม่มีสี (1.0892 g, 6.8 mmol)

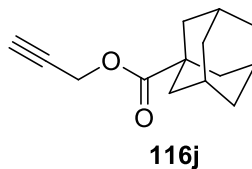
ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 68%

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

2.50 (t,  $J = 3.0$  Hz, 1H,  $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 4.90 (d,  $J = 3.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.41-7.59 (m, 3H, *ArH*), 8.04-8.07 (m, 2H, *ArH*)

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

52.4, 75.0, 77.7, 128.4, 129.4, 129.8, 133.3, 165.8

4.2.7.10 prop-2-yn-1-yl adamantane-1-carboxylate **116j**

สังเคราะห์จาก 1-adamantanecarboxylic acid (1.8024 g, 10 mmol)

propargyl bromide (1.4275 g, 12 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของเหลวสีเหลืองอ่อน (1.7463 g, 8.0 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 80%

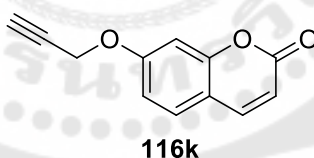
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

1.69 (s, 6H,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 1.90 (s, 6H,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 2.00 (s, 3H,  $3 \times \text{CH}$ ),

2.42 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H,  $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 4.62 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ )

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

27.9, 36.6, 38.7, 40.7, 51.7, 74.4, 78.1, 176.8

4.2.7.11 7-(prop-2-ynyloxy)-2H-chromen-2-one **116k**

สังเคราะห์จาก 7-hydroxycoumarin (1.6214 g, 10 mmol) propargyl

bromide (1.4275 g, 12 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (1.3813 g, 6.9 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 69%

m.p. 105-107 °C (118-119 °C (84))

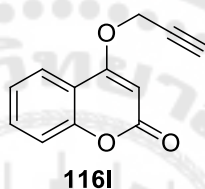
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

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,  $\text{ArH}$ ),  
6.87-6.91 (m, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.63 (d,  $J = 9.5$   
Hz, 1H,  $\text{ArH}$ )

$^{13}\text{C}$  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

#### 4.2.7.12 4-(prop-2-ynoxy)-2H-chromen-2-one **116I**



สังเคราะห์จาก 4-hydroxycoumarin (1.6214 g, 10 mmol) propargyl  
bromide (1.4275 g, 12 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (1.4013 g, 7.0 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 70%

m.p. 145-147 °C (103-107 °C (85))

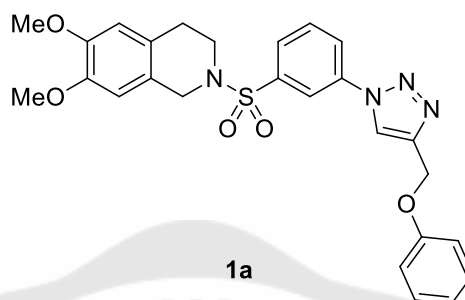
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

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

## 4.2.8 สารประกอบ sulfonamide-triazole 1a-j

4.2.8.1 6,7-dimethoxy-2-((3-(4-(phoxymethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 1a

สังเคราะห์จาก เอไซด์ 115 (0.2995 g, 0.8 mmol) แอลไคน์ 116a (0.1057 g, 0.8 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.3161 g, 7.8 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 78%

m.p. 153-154 °C

IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1598, 1518, 1347, 1226, 1157, 1117

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

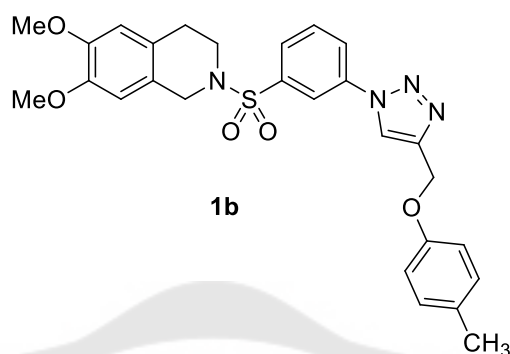
2.85 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H, C4-*H*), 3.45 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H, C3-*H*), 3.82 (s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 4.28 (s, 2H, C1-*H*), 5.32 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.53, 6.54 (2s, 2H, Ar*H*), 6.97-7.07 (m, 3H, Ar*H*), 7.33 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, Ar*H*), 7.71 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, Ar*H*), 7.90 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, Ar*H*), 8.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, Ar*H*), 8.13 (s, 1H, CHN), 8.20 (s, 1H, Ar*H*)

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

28.2, 43.9, 47.2, 55.9, 56.0, 61.9, 109.0, 111.4, 114.8, 119.3, 120.8, 121.5, 122.9, 124.4, 124.8, 127.5, 129.7, 130.8, 137.5, 139.2, 145.8, 147.9, 148.1, 158.1

HRMS-TOF:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  529.1513 (คำนวณสำหรับ  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} + \text{Na}$  : 529.1516)

4.2.8.2 6,7-dimethoxy-2-((3-(4-((*p*-tolylloxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline **1b**



สังเคราะห์จาก เอไซด์ **115** (0.2995 g, 0.8 mmol) แอลไคน์ **116b** (0.1170 g, 0.8 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.3873 g, 9.3 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 93%

m.p. 129-130 °C

IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1612, 1509, 1347, 1226, 1157, 1117

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

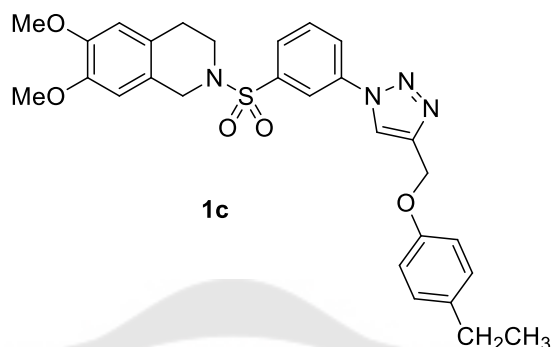
2.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.85 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H, C4-*H*), 3.45 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H, C3-*H*), 3.82 (s, 6H, 2  $\times$   $\text{OCH}_3$ ), 4.28 (s, 2H, C1-*H*), 5.29 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.53, 6.55 (2s, 2H, *ArH*), 6.93 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, *ArH*), 7.12 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, *ArH*), 7.71 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, *ArH*), 7.89 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, *ArH*), 8.02 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H, *ArH*), 8.12 (s, 1H, *CHN*), 8.20 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H, *ArH*)

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

20.5, 28.2, 43.9, 47.2, 55.9, 56.0, 62.0, 108.9, 111.4, 114.6, 119.3, 120.8, 122.9, 124.4, 124.8, 127.4, 130.1, 130.8, 130.9, 137.5, 139.2, 146.0, 147.9, 148.1, 156.0

HRMS-TOF:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  543.1662 (คำนวณสำหรับ  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} + \text{Na}$  : 543.1673)

4.2.8.3 2-((3-(4-((4-ethylphenoxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)sulfonyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline **1c**



สังเคราะห์จาก เอไซด์ **115** (0.2995 g, 0.8 mmol) แอลไคน์ **116c** (0.1282 g, 0.8 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.3251 g, 7.6 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 76%

m.p. 135-136 °C

IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1611, 1509, 1347, 1226, 1157, 1117

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

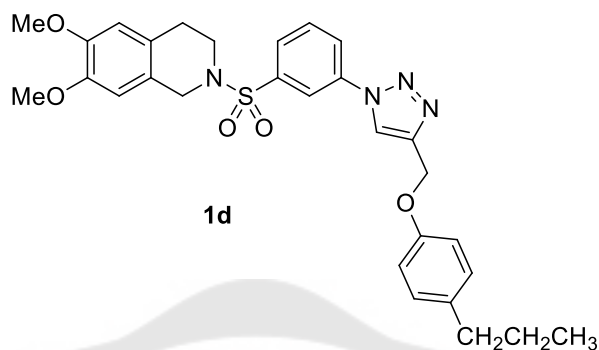
1.22 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.61 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.85 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H, C4- $H$ ), 3.45 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H, C3- $H$ ), 3.82 (s, 6H, 2  $\times$   $\text{OCH}_3$ ), 4.28 (s, 2H, C1- $H$ ), 5.30 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.53, 6.54 (2s, 2H,  $\text{ArH}$ ), 6.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.15 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.71 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.89 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 8.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 8.12 (s, 1H,  $\text{CHN}$ ), 8.20 (s, 1H,  $\text{ArH}$ )

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

15.8, 28.0, 28.2, 43.9, 47.2, 55.9, 56.0, 62.1, 109.0, 111.5, 114.7, 119.3, 120.7, 123.0, 124.3, 124.8, 127.4, 128.9, 130.8, 137.4, 137.5, 139.2, 146.0, 147.9, 148.1, 156.1

HRMS-TOF:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  557.1813 (คำนวณสำหรับ  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} + \text{Na}$  : 557.1829)

4.2.8.4 6,7-dimethoxy-2-((3-(4-((4-propylphenoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 1d



สังเคราะห์จาก เฮปไซด์ 115 (0.2995 g, 0.8 mmol) แอลกอฮอล์ 116d (0.1394 g, 0.8 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.4082 g, 9.3 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 93%

m.p. 139-140 °C

IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1611, 1509, 1347, 1226, 1157, 1117

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

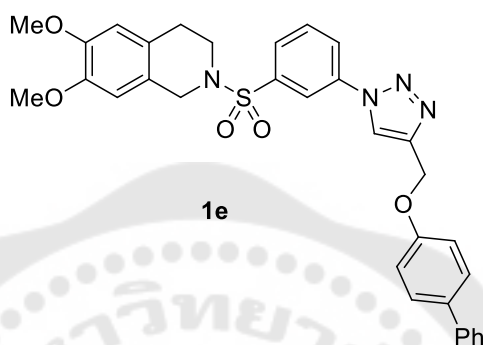
0.91 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.50-1.68 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.52 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.83 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H, C4-H), 3.42 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H, C3-H), 3.79 (s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 4.26 (s, 2H, C1-H), 5.27 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.51, 6.52 (2s, 2H, ArH), 6.93 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, ArH), 7.10 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 7.68 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 7.87 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, ArH), 7.99 (dd,  $J = 8.0, 1.1$  Hz, 1H, ArH), 8.10 (s, 1H, CHN), 8.17 (s, 1H, ArH)

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

13.7, 24.7, 28.2, 37.1, 43.9, 47.2, 55.9, 56.0, 62.0, 109.0, 111.5, 114.6, 119.3, 120.8, 123.0, 124.3, 124.8, 127.4, 129.5, 130.8, 135.8, 137.5, 139.2, 146.0, 147.9, 148.1, 156.2

HRMS-TOF:  $m/z$   $[M + Na]^+$  571.1989 (คำนวณสำหรับ  $C_{29}H_{32}N_4O_5S + Na$ : 571.1986)

4.2.8.5 2-((3-(4-((1,1'-biphenyl)-4-yloxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)sulfonyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline **1e**



สังเคราะห์จาก เอไซต์ **115** (0.2995 g, 0.8 mmol) แอลไคน์ **116e** (0.1666 g, 0.8 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.4008 g, 8.6 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 86%

m.p. 160-161 °C

IR (UATR)  $cm^{-1}$ : 1609, 1519, 1348, 1239, 1158, 1117

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm)

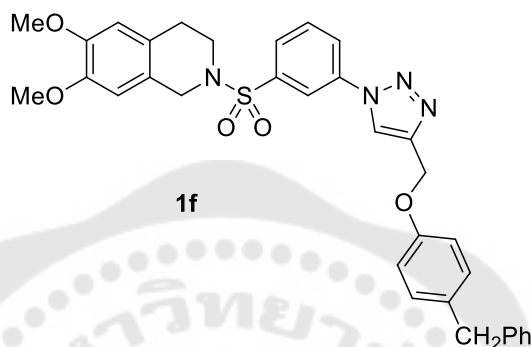
2.85 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H, C4-H), 3.45 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H, C3-H), 3.82 (s, 6H,  $2 \times OCH_3$ ), 4.29 (s, 2H, C1-H), 5.37 (s, 2H,  $CH_2O$ ), 6.53, 6.54 (2s, 2H, ArH), 7.11 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, ArH), 7.32 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, ArH), 7.43 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, ArH), 7.52-7.60 (m, 4H, ArH), 7.72 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 7.90 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, ArH), 8.03 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 8.15 (s, 1H, CHN), 8.21 (s, 1H, ArH)

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm)

28.2, 43.9, 47.2, 55.9, 56.0, 62.0, 109.0, 111.4, 115.1, 119.3, 120.9, 122.9, 124.4, 124.8, 126.8, 126.9, 127.5, 128.3, 128.8, 130.8, 134.7, 137.5, 139.3, 140.6, 145.7, 147.9, 148.1, 157.6

HRMS-TOF:  $m/z$   $[M + Na]^+$  605.1834 (คำนวณสำหรับ  $C_{32}H_{30}N_4N_5S + Na$  : 605.1829)

4.2.8.6 2-((3-(4-((4-benzylphenoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)sulfonyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline **1f**



สังเคราะห์จาก เอไซด์ **115** (0.2995 g, 0.8 mmol) แอลไคน์ **116f** (0.1778 g, 0.8 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.4153 g, 8.7 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 87%

m.p. 137-138 °C

IR (UATR)  $cm^{-1}$  : 1611, 1509, 1348, 1226, 1157, 1117

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

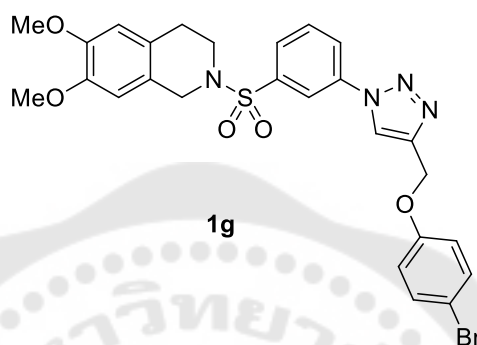
2.85 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H, C4-H), 3.45 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H, C3-H), 3.82 (s, 6H,  $2 \times OCH_3$ ), 3.94 (s, 2H,  $CH_2Ph$ ), 4.28 (s, 2H, C1-H), 5.29 (s, 2H,  $CH_2O$ ), 6.53, 6.55 (2s, 2H, ArH), 6.96 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, ArH), 7.10-7.32 (m, 7H, ArH), 7.71 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 7.89 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 8.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 8.11 (s, 1H, CHN), 8.20 (s, 1H, ArH)

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

28.2, 41.1, 43.8, 47.2, 55.9, 56.0, 62.0, 109.0, 111.5, 114.8, 119.3, 120.8, 122.9, 124.3, 124.8, 126.1, 127.4, 128.5, 128.8, 130.0, 130.8, 134.3, 137.5, 139.2, 141.3, 145.9, 147.9, 148.1, 156.5

HRMS-TOF:  $m/z$   $[M + H]^+$  597.2162 (คำนวณสำหรับ  $C_{33}H_{32}N_4O_5S + H$  : 597.2166)

4.2.8.7 2-((3-(4-((4-bromophenoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)sulfonyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline **1g**



สังเคราะห์จาก เอไซด์ **115** (0.2995 g, 0.8 mmol) แอลกอฮอล์ **116g** (0.1688 g, 0.8 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.4262 g, 9.1 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 91%

m.p. 73-74 °C

IR (UATR)  $cm^{-1}$  : 1600, 1489, 1344, 1244, 1157, 1119

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

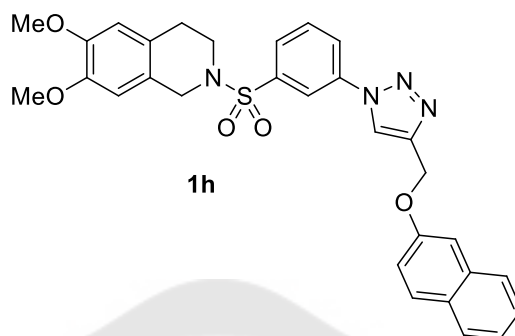
2.85 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H, C4-H), 3.45 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H, C3-H), 3.82 (s, 6H,  $2 \times OCH_3$ ), 4.29 (s, 2H, C1-H), 5.28 (s, 2H,  $CH_2O$ ), 6.53, 6.54 (2s, 2H, ArH), 6.93 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, ArH), 7.42 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H, ArH), 7.71 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 7.90 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, ArH), 8.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 8.10 (s, 1H, CHN), 8.19 (s, 1H, ArH)

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

28.2, 43.8, 47.2, 55.9, 56.0, 62.1, 109.0, 111.5, 113.8, 116.6, 119.3, 120.9, 122.9, 124.4, 124.8, 127.5, 130.8, 132.5, 137.4, 139.4, 145.3, 147.9, 148.1, 157.2

HRMS-TOF:  $m/z$   $[M + Na]^+$  607.0613 (คำนวณสำหรับ  $C_{26}H_{25}BrN_4O_5S + Na$ : 607.0621)

4.2.8.8 6,7-dimethoxy-2-((3-(4-((naphthalen-2-yloxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 1h



สังเคราะห์จาก เอไซต์ 115 (0.2995 g, 0.8 mmol) แอลไคน์ 116h (0.1458 g, 0.8 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.4186 g, 9.4 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 94%

m.p. 150-151 °C

IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1599, 1519, 1348, 1257, 1158, 1118

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

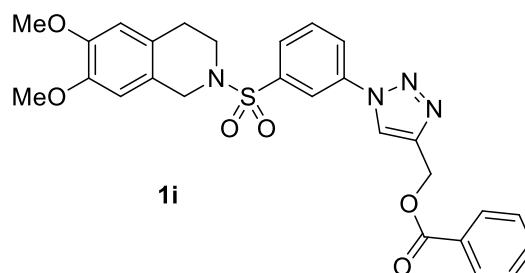
2.84 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H, C4-H), 3.45 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H, C3-H), 3.81 (s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 4.29 (s, 2H, C1-H), 5.44 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.53, 6.54 (2s, 2H, ArH), 7.20-7.50 (m, 4H, ArH), 7.70 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 7.74-7.81 (m, 3H, ArH), 7.89 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, ArH), 8.02 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, ArH), 8.16 (s, 1H, CHN), 8.21 (s, 1H, ArH)

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

28.2, 43.8, 47.2, 55.9, 56.0, 62.0, 107.4, 109.0, 111.5, 118.6, 119.4, 120.8, 123.0, 124.1, 124.3, 124.8, 126.6, 126.9, 127.4, 127.7, 129.3, 129.7, 130.8, 134.4, 137.5, 139.3, 145.7, 148.0, 148.1, 156.0

HRMS-TOF:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  579.1670 (คำนวณสำหรับ  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} + \text{Na}$  : 579.1673)

4.2.8.9 (1-(3-((6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)sulfonyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl benzoate 1i



สังเคราะห์จาก เอไซด์ 115 (0.2995 g, 0.8 mmol) แอลไคน์ 116i (0.1281 g, 0.8 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.3720 g, 8.7 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 87%

m.p. 75-76 °C

IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1717, 1600, 1519, 1451, 1348, 1268, 1157, 1116

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

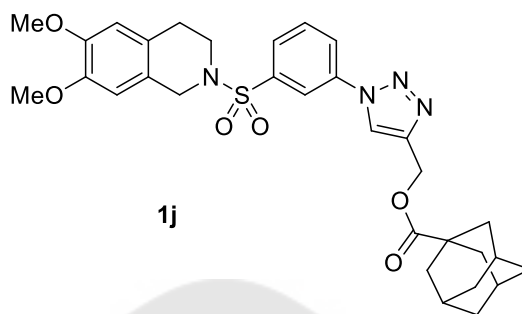
2.85 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H, C4-H), 3.44 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H, C3-H), 3.82 (s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 4.27 (s, 2H, C1-H), 5.58 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.53, 6.54 (2s, 2H, ArH), 7.45 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H, ArH), 7.58 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, ArH), 7.71 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 7.90 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, ArH), 8.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 8.08 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H, ArH), 8.21 (s, 1H, ArH), 8.22 (s, 1H, ArH, CHN)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

28.2, 43.9, 47.2, 55.9, 57.9, 108.8, 111.3, 119.4, 122.3, 122.9, 124.4, 124.7, 127.6, 128.5, 129.5, 129.8, 130.8, 133.4, 137.4, 139.0, 144.3, 147.8, 148.0, 166.6

HRMS-TOF:  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  535.1636 (คำนวณสำหรับ  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{S} + \text{H}$  : 535.1646)

4.2.8.10 (1-(3-((6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl)sulfonyl)phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl adamantane-1-carboxylate **1j**



สังเคราะห์จาก เอไซด์ **115** (0.2995 g, 0.8 mmol) แอลโคไลน์ **116j** (0.1746 g, 0.8 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.3745 g, 7.9 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 79%

m.p. 76-77 °C

IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 1724, 1599, 1519, 1348, 1226, 1158, 1117

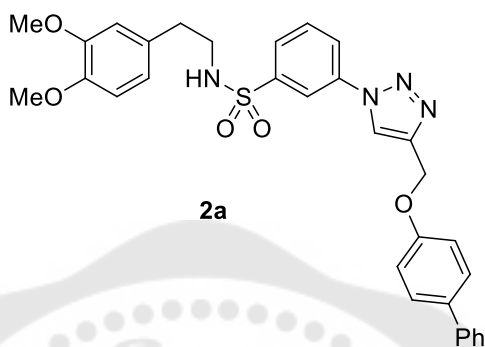
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

1.60-1.90 (m, 12H,  $6 \times \text{CH}_2$ ), 1.99 (s, 3H,  $3 \times \text{CH}$ ), 2.84 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H, C4-*H*), 3.42 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H, C3-*H*), 3.80 (s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 4.26 (s, 2H, C1-*H*), 5.27 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.52, 6.53 (2s, 2H, Ar*H*), 7.70 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, Ar*H*), 7.87 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, Ar*H*), 7.99 (dd,  $J = 8.0$ , 1.2 Hz, 1H, Ar*H*), 8.19 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H, Ar*H*), 8.20 (s, 1H, Ar*H*, CHN)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

27.8, 28.2, 36.4, 38.7, 40.7, 43.9, 47.2, 55.9, 56.0, 57.2, 108.8, 111.3, 119.4, 121.8, 122.8, 124.4, 124.7, 127.5, 130.8, 137.4, 139.0, 144.6, 147.8, 148.0, 177.6

HRMS-TOF:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  615.2252 (คำนวณสำหรับ  $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6\text{S} + \text{Na}$  : 615.2248)

4.2.9 sulfonamide-triazole **2a-e**4.2.9.1 3-(4-((1,1'-biphenyl)-4-yloxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-*N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)benzenesulfonamide **2a**

สังเคราะห์จาก เอไซด์ **119** (0.2899 g, 0.8 mmol) แอลไคน์ **116e** (0.1666 g, 0.8 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.1187 g, 2.6 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 26%

m.p. 105-107 °C

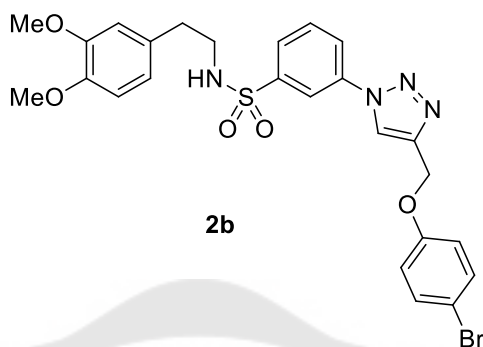
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm)

2.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.04 (br.q, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.63 (s, 6H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 5.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 6.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH), 6.69-6.74 (m, 2H, ArH), 7.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH), 7.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, ArH), 7.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, ArH, NH), 7.59-7.63 (m, 4H, ArH), 7.75-7.89 (m, 4H, ArH), 8.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH), 8.28 (s, 1H, ArH), 9.02 (s, 1H, CHN)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm)

34.8, 44.3, 55.3, 55.5, 61.1, 111.8, 112.5, 115.3, 117.8, 120.6, 123.1, 123.6, 126.2, 126.4, 126.8, 127.9, 128.9, 131.0, 131.1, 133.1, 136.8, 139.8, 142.4, 144.3, 147.3, 148.6, 157.6

4.2.9.2 3-(4-((4-bromophenoxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-*N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)benzenesulfonamide **2b**



สังเคราะห์จาก เอไซด์ **119** (0.2899 g, 0.8 mmol) แอลไคโน **116g** (0.1688 g, 0.8 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลือง (0.3853 g, 8.4 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 84%

m.p. 80-81 °C

IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 3264, 1591, 1516, 1488, 1332, 1236, 1156

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

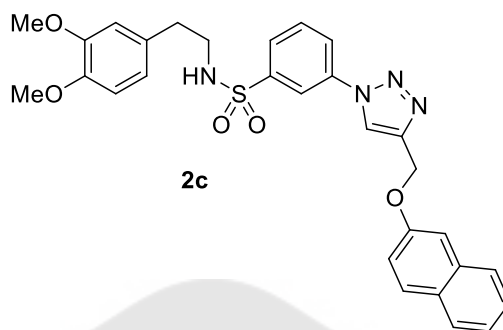
2.59 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.04 (q,  $J = 5.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.64 (s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 5.25 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.61 (dd,  $J = 1.6, 8.0$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 6.69-6.75 (m, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.04-7.08 (m, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.45-7.49 (m, 2H,  $\text{ArH}$ ,  $\text{NH}$ ), 7.75-7.89 (m, 3H,  $\text{ArH}$ ), 8.14 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 8.26 (s, 1H,  $\text{ArH}$ ), 9.04 (s, 1H,  $\text{CHN}$ )

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

34.8, 44.2, 55.3, 55.4, 61.2, 111.8, 112.5, 117.1, 117.8, 120.6, 123.2, 123.5, 126.4, 131.0, 131.1, 132.2, 136.8, 142.4, 143.9, 147.3, 148.5, 157.2

HRMS-TOF:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  595.0621 (คำนวณสำหรับ  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{BrN}_4\text{O}_5 + \text{Na}$  : 595.0627)

4.2.9.3 *N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)-3-(4-((naphthalen-2-yloxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzenesulfonamide **2c**



สังเคราะห์จาก เอไซด์ **119** (0.2899 g, 0.8 mmol) แอลไคน์ **116h** (0.1458 g, 0.8 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลือง (0.4270 g, 9.8 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 98%

m.p. 129-130 °C

IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 3266, 1599, 1515, 1332, 1258, 1156

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

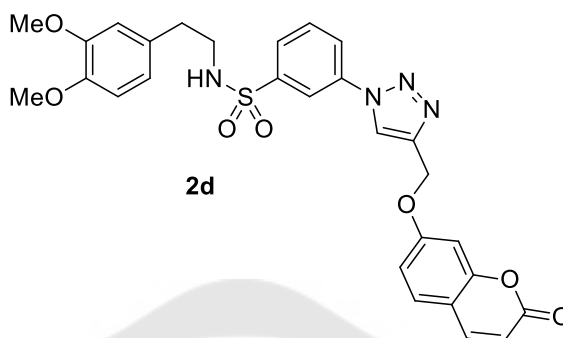
2.59 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.04 (q,  $J = 6.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.64 (s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 5.38 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.61 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 6.70-6.75 (m, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.22 (dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.36 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.47 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.55 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.76-7.91 (m, 6H,  $\text{ArH}$ ), 8.16 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 8.29 (s, 1H,  $\text{ArH}$ ), 9.12 (s, 1H,  $\text{CHN}$ )

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

34.8, 44.2, 55.3, 55.4, 61.1, 107.3, 111.7, 112.5, 117.8, 118.7, 120.6, 123.2, 123.5, 123.8, 126.4, 126.5, 126.8, 127.6, 128.7, 129.5, 130.9, 131.1, 134.2, 136.8, 142.4, 144.2, 147.3, 148.5, 155.9

HRMS-TOF:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  567.1673 (คำนวณสำหรับ  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} + \text{Na}$  : 567.1678)

4.2.9.4 *N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)-3-(4-(((2-oxo-2*H*-chromen-7-yl)oxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzenesulfonamide **2d**



สังเคราะห์จาก เอไซต์ **119** (0.2899 g, 0.8 mmol) แอลไคน์ **116k** (0.1602 g, 0.8 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.1125 g, 2.5 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 25%

m.p. 144-146 °C

IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 3160, 1710, 1607, 1515, 1355, 1232, 1155, 1123

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

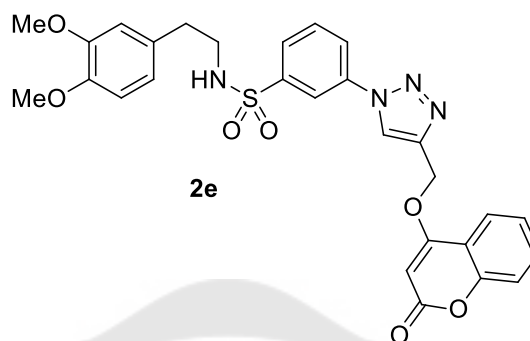
2.76 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.28 (br.q, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.81 (s, 6H, 2  $\times$   $\text{OCH}_3$ ), 4.73 (s, 1H,  $\text{NH}$ ), 5.37 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.28 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H,  $\text{C3''-H}$ ), 6.59 (s, 1H,  $\text{C2-H}$ ), 6.63 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H,  $\text{C6-H}$ ), 6.74 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $\text{C5-H}$ ), 6.79-6.98 (m, 2H,  $\text{C6''-H}$ ,  $\text{C8''-H}$ ), 7.42 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H,  $\text{C5''-H}$ ), 7.65 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H,  $\text{C4''-H}$ ), 7.68 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{C5'-H}$ ), 7.86 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{C4'-H}$ ), 8.03 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{C6'-H}$ ), 8.17 (s, 1H,  $\text{C2'-H}$ ), 8.22 (br.s, 1H,  $\text{CHN}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

35.4, 44.5, 55.9, 56.1, 62.2, 102.1, 111.5, 111.8, 112.8, 113.2, 113.5, 113.7, 118.8, 120.8, 124.2, 127.1, 129.0, 130.8, 137.4, 142.3, 143.3, 148.0, 149.2, 155.8, 161.1

HRMS-TOF:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  585.1414 (คำนวณสำหรับ  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7\text{S} + \text{Na}$  : 585.1420)

4.2.9.5 *N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)-3-(4-(((2-oxo-2*H*-chromen-4-yl)oxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzenesulfonamide **2e**



สังเคราะห์จาก เอไซด์ **119** (0.2899 g, 0.8 mmol) แอลไคน์ **116k** (0.1602 g, 0.8 mmol)

ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.1215 g, 2.7 mmol)

ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 27%

m.p. 175-176 °C

IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 3255, 1713, 1623, 1517, 1330, 1239, 1157, 1107

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

2.70 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.21 (q,  $J = 5.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.73 (s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 4.81 (s, 1H, NH), 5.40 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.87 (s, 1H,  $\text{C}3''\text{-H}$ ), 6.53 (s, 1H,  $\text{C}2\text{-H}$ ), 6.56 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H,  $\text{C}6\text{-H}$ ), 6.66 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{C}5\text{-H}$ ), 7.19-7.27 (m, 2H,  $\text{C}6''\text{-H}$ ,  $\text{C}8''\text{-H}$ ), 7.49 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{C}7''\text{-H}$ ), 7.62 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{C}5'\text{-H}$ ), 7.76-7.81 (m, 2H,  $\text{C}4'\text{-H}$ ,  $\text{C}5''\text{-H}$ ), 7.99 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{C}6'\text{-H}$ ), 8.12 (s, 1H,  $\text{C}2'\text{-H}$ ), 8.30 (br.s, 1H, CHN)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm)

35.4, 44.5, 55.9, 56.9, 62.5, 91.4, 91.7, 111.5, 111.9, 115.4, 116.8, 118.9, 120.8, 123.1, 124.1, 124.4, 127.2, 129.8, 130.9, 132.6, 132.7, 142.3, 148.0, 149.2, 153.4, 164.9

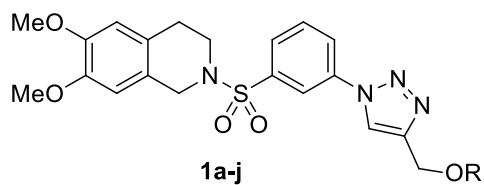
HRMS-TOF:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  585.1414 (คำนวณสำหรับ  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7\text{S} + \text{Na}$  : 585.1420)

#### 4.3 ผลการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส

นำสารอนุพันธ์ sulfonamide-triazole (1a-j) มาทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส  
ผลการทดสอบแสดงดังตาราง 4



ตาราง 4 แสดงฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเตสของอนุพันธ์ sulfonamide-triazole 1a-j



หมายเลข	R	aromatase inhibitory activity (IC <sub>50</sub> , μM)
1a		>12.5
1b		0.3±0.1
1c		1.7±0.4
1d		0.2±0.0
1e		>12.5
1f		>12.5
1g		>12.5
1h		0.070±0.025
1i		0.8±0.4
1j		1.9±0.5
	ketoconazole <sup>a</sup>	2.6±0.7
	letrozole <sup>a</sup>	0.0019±0.0002

<sup>a</sup>Ketoconazole และ letrozole ใช้เป็นตัวยาอ้างอิง

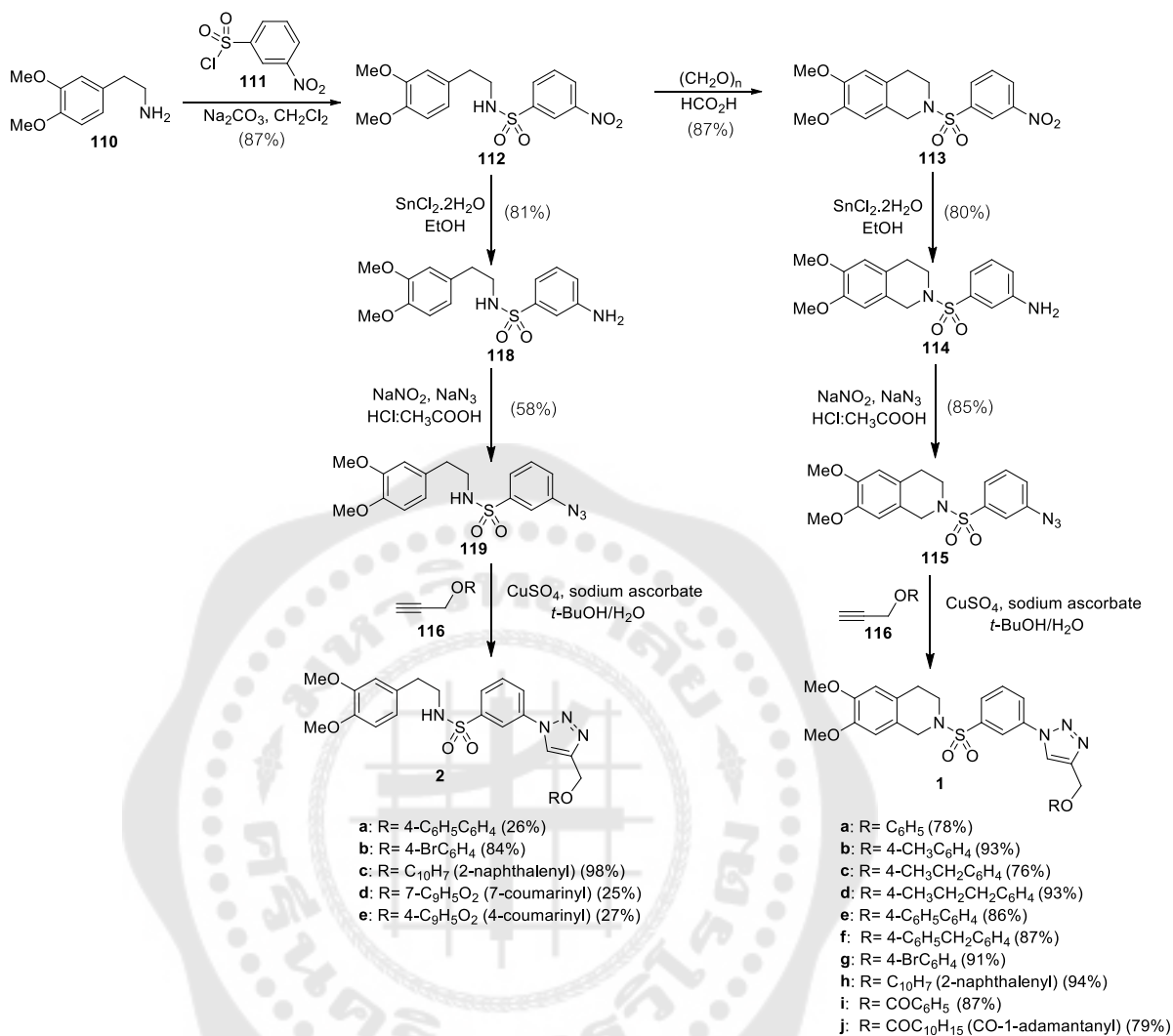
## บทที่ 5

### สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการสังเคราะห์อนุพันธ์ sulfonamide-triazole 2 กลุ่ม คือ อนุพันธ์ 1a-j 10 ชนิดและอนุพันธ์ 2a-e 5 ชนิด

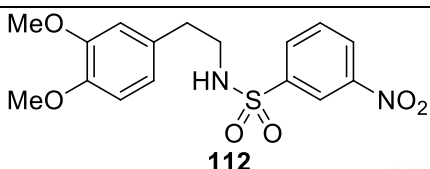
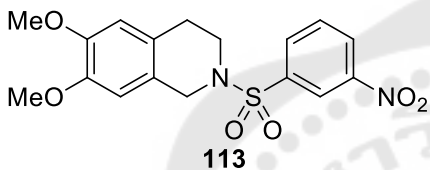
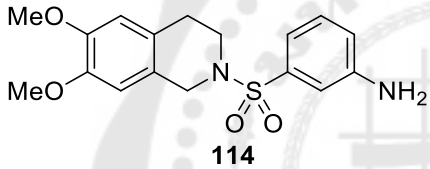
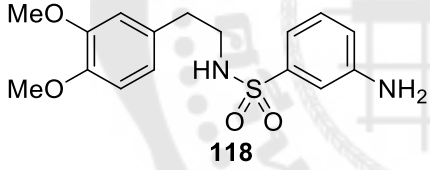
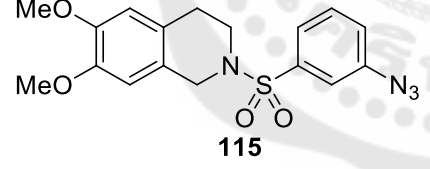
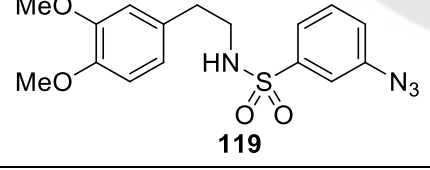
#### 5.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ sulfonamide-triazole 1a-j และ 2a-e

ขั้นตอนการสังเคราะห์อนุพันธ์ sulfonamide-triazole 1a-j และ 2a-e แสดงดังภาพประกอบที่ 31 การสังเคราะห์อนุพันธ์ sulfonamide-triazole 1a-j เริ่มต้นจากทำปฏิกิริยา sulfonation ระหว่างสาร 3,4-dimethoxyphenethylamine 110 กับสาร 3-nitrobenzenesulfonyl chloride 111 ได้เป็นสาร 3-nitro-*N*-phenethylbenzenesulfonamide 112 (87%) จากนั้นทำการสังเคราะห์วง isoquinoline โดยใช้ปฏิกิริยา Pictet-Spengler ระหว่างสาร 112 กับสาร paraformaldehyde ได้สาร nitrotetrahydroisoquinoline 113 (87%) ต่อมาทำปฏิกิริยารีดักชันหมู่ไนโตร ( $\text{NO}_2$ ) ด้วย  $\text{SnCl}_2$  เกิดเป็นสารประกอบเอมีน 114 (80%) และทำปฏิกิริยา diazotization ตามด้วยทำปฏิกิริยากับ  $\text{NaN}_3$  ได้เป็นสารประกอบเฮไลด์ 115 (85%) ในส่วนการเตรียมสารประกอบแอลโคไลน์ 116 เตรียมได้จากปฏิกิริยา alkylation ระหว่างอนุพันธ์ฟินอลหรือกรดคาร์บอกซิลิก 117 กับ propargyl bromide ให้ปริมาณของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 55-93% จากนั้นนำสารประกอบเฮไลด์ 115 และสารประกอบแอลโคไลน์ 116 มาทำปฏิกิริยา CuAAC ให้ผลิตภัณฑ์ 1a-j ได้ปริมาณของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 76-94% และในส่วนของ การสังเคราะห์อนุพันธ์ sulfonamide-triazole 2a-e จะใช้ปฏิกิริยาในทำนองเดียวกันกับการสังเคราะห์อนุพันธ์ sulfonamide-triazole 1a-j โดยเริ่มจากนำสาร 3-nitro-*N*-phenethylbenzenesulfonamide 112 มาทำปฏิกิริยารีดักชัน ด้วย  $\text{SnCl}_2$  เกิดเป็นสารประกอบเอมีน 118 (81%) จากนั้นทำปฏิกิริยา diazotization ตามด้วยการทำปฏิกิริยากับ  $\text{NaN}_3$  ได้เป็นสารประกอบเฮไลด์ 119 (58%) และขั้นตอนสุดท้ายทำปฏิกิริยา CuAAC ระหว่างสารประกอบเฮไลด์ 119 และสารประกอบแอลโคไลน์ 116 ให้ผลิตภัณฑ์ 2a-e ได้ปริมาณของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 25-98% สมบัติทางกายภาพของสารประกอบไนโตร 112, 113 สารประกอบเอมีน 114, 118 สารประกอบเฮไลด์ 115, 119 สารประกอบแอลโคไลน์ 116 และผลิตภัณฑ์ sulfonamide-triazole 1a-j และ 2a-e แสดงในตาราง 5-7

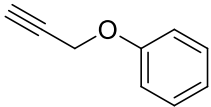
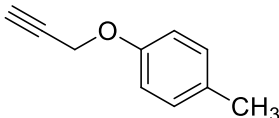
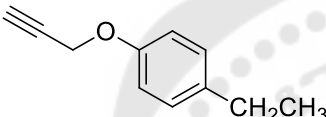
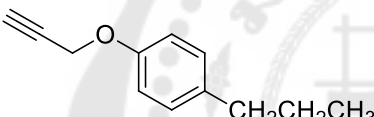
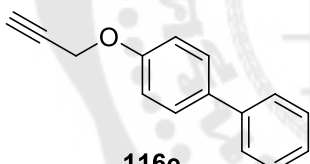
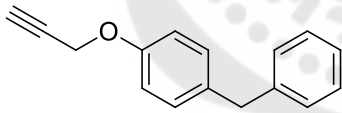
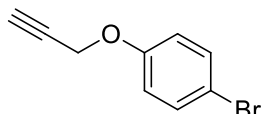
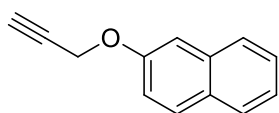
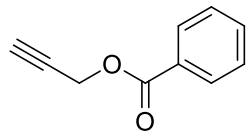


ภาพประกอบ 31 การสังเคราะห์อนุพันธ์ sulfonamide-triazole 1a-j และ 2a-e

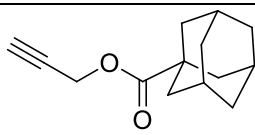
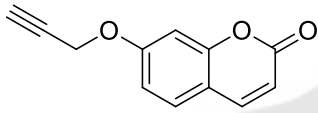
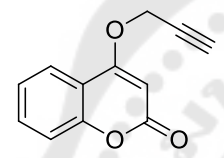
ตาราง 5 สมบัติทางกายภาพและร้อยละของผลิตภัณฑ์ของสารประกอบไนโตร 112, 113  
 สารประกอบเอมีน 114, 118 และสารประกอบเอไซด์ 115, 119

โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละ ผลิตภัณฑ์
 <p style="text-align: center;"><b>112</b></p>	ผลึกสีเหลือง	103-104	87
 <p style="text-align: center;"><b>113</b></p>	ผลึกสีเหลือง	133-134	87
 <p style="text-align: center;"><b>114</b></p>	ของแข็ง สีเหลือง	170-171	80
 <p style="text-align: center;"><b>118</b></p>	ของแข็ง สีเหลือง	89-90	81
 <p style="text-align: center;"><b>115</b></p>	ของแข็ง สีเหลือง	86-87	85
 <p style="text-align: center;"><b>119</b></p>	ของแข็ง สีเหลือง	63-65	58

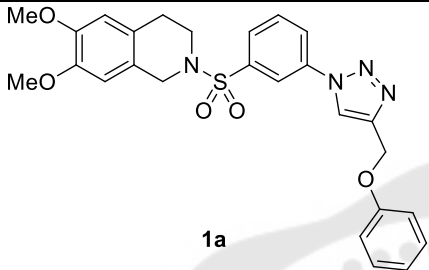
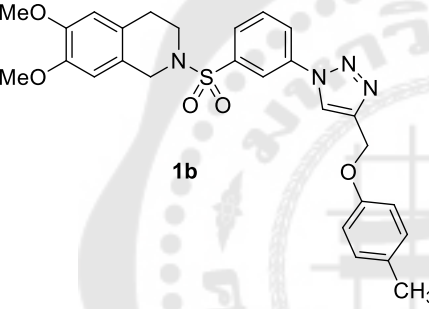
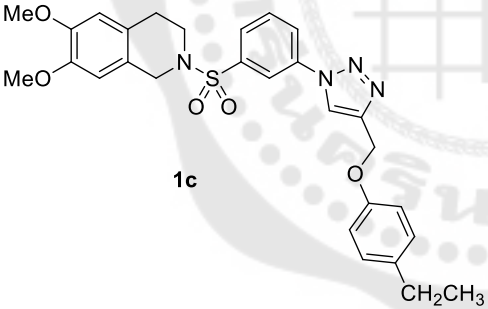
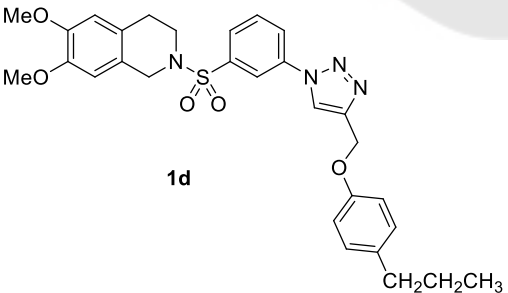
ตาราง 6 สมบัติทางกายภาพและร้อยละของผลิตภัณฑ์ของสารประกอบแอลไคโน 116

โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละ ผลิตภัณฑ์
 <b>116a</b>	ของเหลว สีเหลืองอ่อน	-	60
 <b>116b</b>	ของเหลว ไม่มีสี	-	64
 <b>116c</b>	ของเหลว สีเหลืองอ่อน	-	73
 <b>116d</b>	ของเหลว สีเหลืองอ่อน	-	90
 <b>116e</b>	ของแข็งสีขาว	74-76	89
 <b>116f</b>	ของเหลว สีเหลืองอ่อน	-	93
 <b>116g</b>	ของเหลว สีเหลือง	-	77
 <b>116h</b>	ของแข็งสีขาว	53-54	55
 <b>116i</b>	ของเหลว ไม่มีสี	-	68

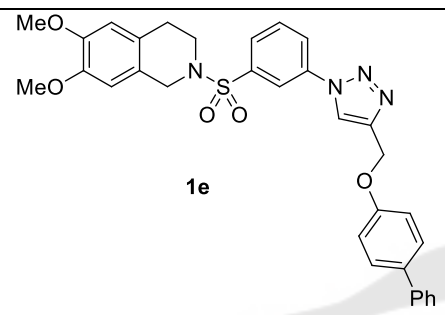
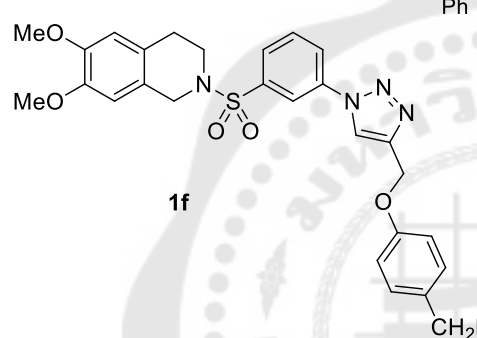
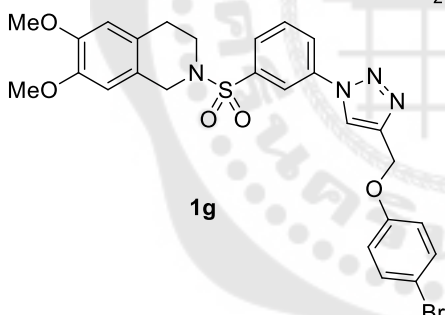
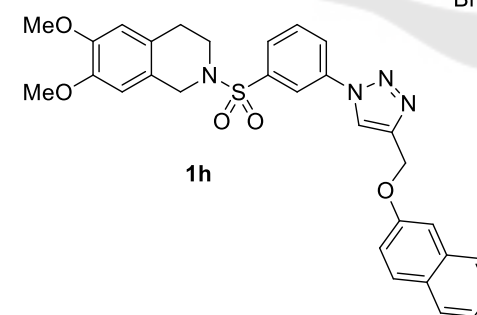
ตาราง 6 (ต่อ)

โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละ ผลิตภัณฑ์
 <p><b>116j</b></p>	ของเหลว สีเหลืองอ่อน	-	80
 <p><b>116k</b></p>	ของแข็งสีขาว	105-107	69
 <p><b>116l</b></p>	ของแข็งสีขาว	145-147	70

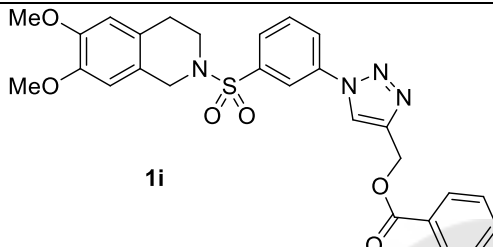
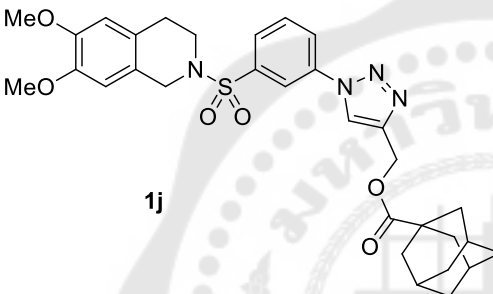
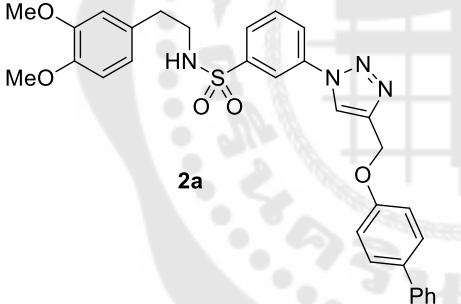
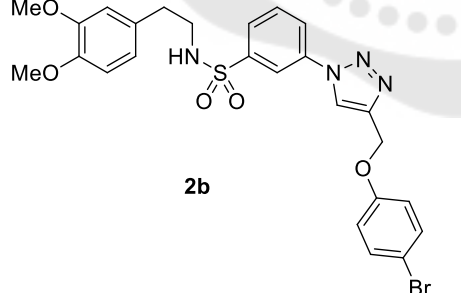
ตาราง 7 สมบัติทางกายภาพและร้อยละของผลิตภัณฑ์ของอนุพันธ์ sulfonamide-triazole 1a-j และ 2a-e

โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละ ผลิตภัณฑ์
 <p>1a</p>	ของแข็ง สีขาว	153-154	78
 <p>1b</p>	ของแข็ง สีขาว	129-130	93
 <p>1c</p>	ของแข็ง สีขาว	135-136	76
 <p>1d</p>	ของแข็ง สีขาว	139-140	93

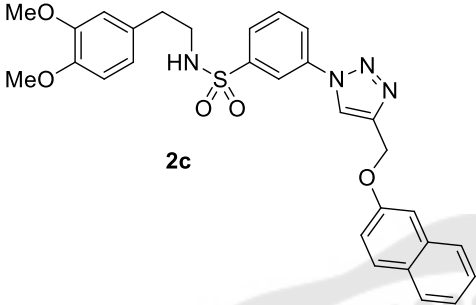
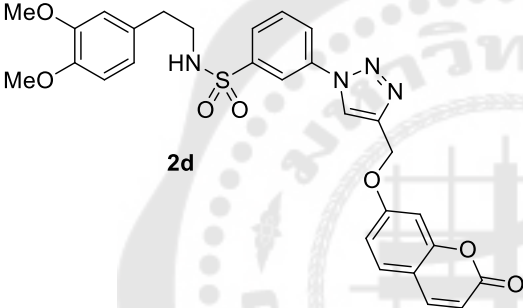
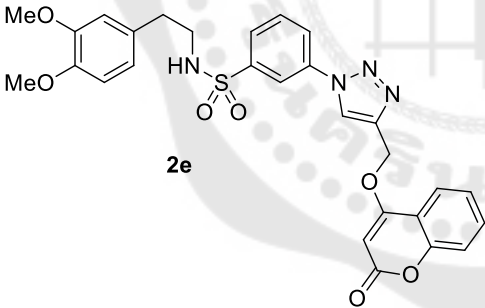
ตาราง 7 (ต่อ)

โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละ ผลิตภัณฑ์
 <p>1e</p>	ของแข็ง สีขาว	160-161	86
 <p>1f</p>	ของแข็ง สีขาว	137-138	87
 <p>1g</p>	ของแข็ง สีขาว	73-74	91
 <p>1h</p>	ของแข็ง สีขาว	150-151	94

ตาราง 7 (ต่อ)

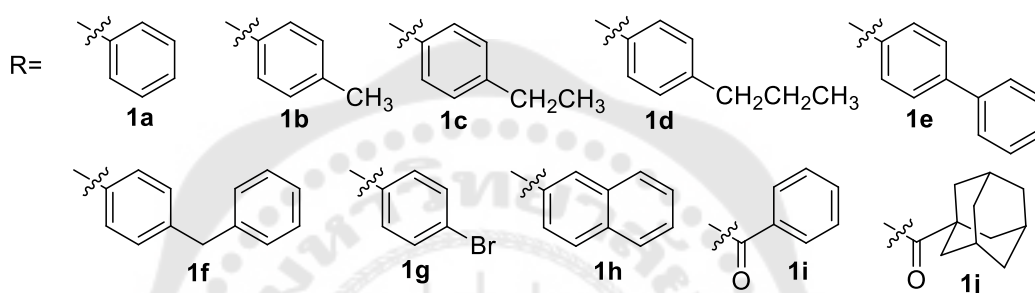
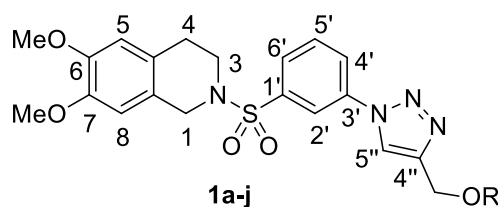
โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละ ผลิตภัณฑ์
 <p><b>1i</b></p>	ของแข็ง สีขาว	75-76	87
 <p><b>1j</b></p>	ของแข็ง สีขาว	76-77	79
 <p><b>2a</b></p>	ของแข็ง สีขาว	105-107	26
 <p><b>2b</b></p>	ของแข็ง สีเหลือง	80-81	84

ตาราง 7 (ต่อ)

โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละ ผลิตภัณฑ์
 <p>2c</p>	ของแข็ง สีเหลือง	129-130	98
 <p>2d</p>	ของแข็ง สีขาว	144-146	25
 <p>2e</p>	ของแข็ง สีขาว	175-176	27

## 5.2 การวิเคราะห์สูตรโครงสร้าง

### 5.2.1 อนุพันธ์ sulfonamide-triazole 1a-j



ข้อมูล IR spectra ของอนุพันธ์ 1a-j พบค่าการดูดกลืนแสงของหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญได้แก่ หมู่ของ S=O แบบยืดให้ค่าการดูดกลืนแสงที่ช่วง  $1344-1348\text{ cm}^{-1}$  และ  $1157-1158\text{ cm}^{-1}$  ส่วนอนุพันธ์ 1i และ 1j ให้ค่าการดูดกลืนแสงของหมู่ C=O แบบยืด ที่  $1717$  และ  $1724\text{ cm}^{-1}$  ตามลำดับ

ข้อมูล  $^1\text{H NMR}$  spectra ใน  $\text{CDCl}_3$  ของอนุพันธ์ 1a-j แสดงดังตาราง 8 พบว่าอนุพันธ์ 1a-j ไม่ปรากฏสัญญาณโปรตอนของหมู่  $\text{HC}\equiv\text{C}$  ของสารประกอบแอลไคน์ 116 ที่ช่วง  $\delta$  2.42-2.66 ppm แต่พบสัญญาณโปรตอนของวง triazole ตำแหน่ง 5'' มีลักษณะเป็น singlet ที่ช่วง  $\delta$  8.10-8.32 ppm แทน แสดงว่าเกิดปฏิกิริยา CuAAC ระหว่างสารประกอบแอลไคน์ 116 และสารประกอบเฮไซด 115 นอกจากนี้ยังพบสัญญาณโปรตอนของหมู่  $\text{CH}_2\text{O}$  มีลักษณะเป็น singlet ที่ช่วง  $\delta$  5.27-5.58 ppm และสัญญาณโปรตอนของหมู่  $\text{CH}_3\text{O}$  มีลักษณะเป็น singlet ที่ช่วง  $\delta$  3.79-3.81 ppm ในส่วนของวง isoquinoline พบสัญญาณโปรตอนตำแหน่ง 1 มีลักษณะเป็น singlet ที่ช่วง  $\delta$  4.26-4.29 ppm สัญญาณโปรตอนตำแหน่ง 3 และ 4 มีลักษณะเป็น triplet ที่ช่วง  $\delta$  3.42-3.45 ppm และ 2.83-2.85 ppm ตามลำดับ และสัญญาณโปรตอนตำแหน่ง 5 และ 8 มีลักษณะเป็น singlet ที่ช่วง  $\delta$  6.51-6.55 ppm ในส่วนของวงอะโรมาติกที่อยู่ระหว่างวง isoquinoline และ triazole พบสัญญาณโปรตอน 4 โปรตอนในตำแหน่ง 2', 4', 5' และ 6' ที่ช่วง  $\delta$  7.68-8.21 ppm นอกจากนี้ในส่วน of หมู่แทนที่ (R) สาร 1a พบสัญญาณโปรตอนของ

วงอะโรมาติกที่ช่วง  $\delta$  6.97-7.07 ppm จำนวน 3 โปรตอน มีลักษณะเป็น multiplet และที่  $\delta$  7.33 ppm มีลักษณะเป็น triplet ( $J = 7.4$  Hz, 2H) สาร 1b พบสัญญาณโปรตอนของวงอะโรมาติก ที่  $\delta$  6.93 ppm มีลักษณะเป็น doublet ( $J = 8.6$  Hz, 2H) และ  $\delta$  7.12 ppm มีลักษณะเป็น doublet ( $J = 8.4$  Hz, 2H) และสัญญาณโปรตอนของหมู่  $\text{CH}_3$  ที่  $\delta$  2.31 ppm มีลักษณะเป็น singlet สาร 1c พบสัญญาณโปรตอนของวงอะโรมาติกมีลักษณะเป็น doublet ที่  $\delta$  6.95 ppm ( $J = 8.6$  Hz, 2H) และ  $\delta$  7.15 ppm มีลักษณะเป็น doublet ( $J = 8.5$  Hz, 2H) และสัญญาณโปรตอนของหมู่  $\text{CH}_2$  ที่  $\delta$  2.61 ppm มีลักษณะเป็น quartet ( $J = 7.6$  Hz, 2H) และพบสัญญาณโปรตอนของ  $\text{CH}_3$  ที่  $\delta$  1.22 ppm มีลักษณะเป็น triplet ( $J = 7.6$  Hz, 3H) สาร 1d พบสัญญาณโปรตอนของวงอะโรมาติกที่  $\delta$  6.93 ppm มีลักษณะเป็น doublet ( $J = 8.6$  Hz, 2H) และ  $\delta$  7.10 ppm มีลักษณะเป็น doublet ( $J = 8.5$  Hz, 2H) และสัญญาณโปรตอนของหมู่  $\text{CH}_2$  ที่ช่วง  $\delta$  1.50-1.86 ppm มีลักษณะเป็น multiplet (2H) และที่  $\delta$  2.52 ppm มีลักษณะเป็น triplet ( $J = 7.6$  Hz, 2H) และพบสัญญาณโปรตอนของ  $\text{CH}_3$  ที่  $\delta$  0.91 ppm มีลักษณะเป็น triplet ( $J = 7.3$  Hz, 3H) สาร 1e พบสัญญาณโปรตอนของวงอะโรมาติกที่  $\delta$  7.11 ppm มีลักษณะเป็น doublet ( $J = 8.8$  Hz, 2H) และ  $\delta$  7.32 ppm มีลักษณะเป็น doublet ( $J = 7.4$  Hz, 2H) และที่  $\delta$  7.43 ppm มีลักษณะเป็น triplet ( $J = 7.5$  Hz, 1H) และที่ช่วง  $\delta$  7.52-7.60 ppm มีลักษณะเป็น multiplet (4H) สาร 1f พบสัญญาณโปรตอนของวงอะโรมาติกที่ช่วง  $\delta$  7.10-7.32 ppm มีลักษณะเป็น multiplet (7H) และที่  $\delta$  6.96 ppm มีลักษณะเป็น doublet ( $J = 8.6$  Hz, 2H) และสัญญาณโปรตอนของหมู่  $\text{CH}_2$  ที่  $\delta$  3.94 ppm มีลักษณะเป็น singlet สาร 1g พบสัญญาณโปรตอนของวงอะโรมาติกที่  $\delta$  6.93 ppm มีลักษณะเป็น doublet ( $J = 8.9$  Hz, 2H) และ  $\delta$  7.42 ppm มีลักษณะเป็น doublet ( $J = 8.9$  Hz, 2H) สาร 1h พบสัญญาณโปรตอนของวง naphthalene ที่ช่วง  $\delta$  7.20-7.50 และ 7.74-7.81 ppm มีลักษณะเป็น multiplet (7H) สาร 1i พบสัญญาณโปรตอนของวงอะโรมาติกที่  $\delta$  7.45 ppm มีลักษณะเป็น triplet ( $J = 7.6$  Hz, 2H) และ  $\delta$  7.58 ppm มีลักษณะเป็น triplet ( $J = 7.3$  Hz, 1H) และที่  $\delta$  8.08 ppm มีลักษณะเป็น doublet ( $J = 7.6$  Hz, 2H) และสาร 1j พบสัญญาณโปรตอนของวง adamantane ที่ช่วง  $\delta$  1.60-1.90 ppm มีลักษณะเป็น multiplet (12H) และที่  $\delta$  1.99 ppm มีลักษณะเป็น singlet

ข้อมูล  $^{13}\text{C}$  NMR spectra ใน  $\text{CDCl}_3$  ของอนุพันธ์ 1a-j แสดงดังตาราง 9 พบว่าอนุพันธ์ 1a-j ให้สัญญาณคาร์บอนตำแหน่ง 1, 3 และ 4 ที่ช่วง  $\delta$  28.2-47.2 ppm และพบสัญญาณคาร์บอนของหมู่  $\text{CH}_3\text{O}$  และ  $\text{CH}_2\text{O}$  ขึ้นที่ช่วง  $\delta$  55.9-62.1 ในส่วนคาร์บอน (C และ CH) ของวงอะโรมาติกพบสัญญาณคาร์บอน ที่ช่วง  $\delta$  107.4-157.6 ppm นอกจากนี้ในส่วนของหมู่แทนที่

(R) สาร 1b พบสัญญาณคาร์บอนของหมู่ CH<sub>3</sub> ที่  $\delta$  20.5 ppm สาร 1c พบสัญญาณคาร์บอนของหมู่ CH<sub>2</sub> ที่  $\delta$  28.0 ppm และพบสัญญาณคาร์บอนของ CH<sub>3</sub> ที่  $\delta$  15.8 ppm สาร 1d พบสัญญาณคาร์บอนของหมู่ CH<sub>2</sub> ที่  $\delta$  24.7 และ 37.1 ppm และพบสัญญาณคาร์บอนของ CH<sub>3</sub> ที่  $\delta$  13.7 ppm สาร 1f พบสัญญาณคาร์บอนของหมู่ CH<sub>2</sub> ที่  $\delta$  41.1 ppm สาร 10i พบสัญญาณคาร์บอนของหมู่ C=O ที่  $\delta$  166.6 ppm และสาร 10j พบสัญญาณคาร์บอนของหมู่ C=O ที่  $\delta$  177.6 ppm และสัญญาณคาร์บอนของวง adamantane ที่ช่วง  $\delta$  27.8-40.7 ppm

ตาราง 8 <sup>1</sup>H NMR ของอนุพันธ์ sulfonamide-triazole 1a-j บันทึกใน CDCl<sub>3</sub>

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm) (mult., J(Hz), no of proton)	
	1a	1b
OCH <sub>3</sub> ×2	3.82 (s, 6H)	3.82 (s, 6H)
OCH <sub>2</sub>	5.32 (s, 2H)	5.29 (s, 2H)
1	4.28 (s, 2H)	4.28 (s, 2H)
3	3.45 (t, J = 5.7 Hz, 2H)	3.45 (t, J = 5.7 Hz, 2H)
4	2.85 (t, J = 5.7 Hz, 2H)	2.85 (t, J = 5.7 Hz, 2H)
5 และ 8	6.53 (s, 1H), 6.54 (s, 1H)	6.53 (s, 1H), 6.55 (s, 1H)
2'	8.20 (s, 1H)	8.20 (t, J = 1.7 Hz, 1H)
4'	7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H)	7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
5'	7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H)	7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H)
6'	8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H)	8.02 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H)
5''	8.13 (s, 1H)	8.12 (s, 1H)
หมู่แทนที่ R		
Ar-H	6.97-7.07 (m, 3H)	6.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H)
	7.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H)	7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H)
CH <sub>3</sub>	-	2.31 (s, 3H)
CH <sub>2</sub>	-	-
adamantane	-	-

ตาราง 8 (ต่อ)

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm) (mult., $J$ (Hz), no of proton)	
	1c	1d
$OCH_3 \times 2$	3.82 (s, 6H)	3.79 (s, 6H)
$OCH_2$	5.30 (s, 2H)	5.27 (s, 2H)
1	4.28 (s, 2H)	4.26 (s, 2H)
3	3.45 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H)	3.42 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H)
4	2.85 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H)	2.83 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H)
5 และ 8	6.53 (s, 1H), 6.54 (s, 1H)	6.51 (s, 1H), 6.52 (s, 1H)
2'	8.20 (s, 1H)	8.17 (s, 1H)
4'	7.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)	7.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)
5'	7.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H)	7.68 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H)
6'	8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)	7.99 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H)
5''	8.12 (s, 1H)	8.10 (s, 1H)
หมู่แทนที่ R		
Ar-H	6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)	6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)
	7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)	7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)
$CH_3$	1.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)	0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)
$CH_2$	2.61 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H)	1.50-1.68 (m, 2H)
		2.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H)
adamantane	-	-

ตาราง 8 (ต่อ)

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm) (mult., $J$ (Hz), no of proton)	
	1e	1f
$OCH_3 \times 2$	3.82 (s, 6H)	3.82 (s, 6H)
$OCH_2$	5.37 (s, 2H)	5.29 (s, 2H)
1	4.29 (s, 2H)	4.28 (s, 2H)
3	3.45 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H)	3.45 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H)
4	2.85 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H)	2.85 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H)
5 และ 8	6.53 (s, 1H), 6.54 (s, 1H)	6.53 (s, 1H), 6.55 (s, 1H)
2'	8.21 (s, 1H)	8.20 (s, 1H)
4'	7.90 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)	7.89 d, $J = 8.0$ Hz, 1H)
5'	7.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H)	7.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H)
6'	8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)	8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)
5''	8.15 (s, 1H)	8.11 (s, 1H)
หมู่แทนที่ R		
Ar-H	7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)	6.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)
	7.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H)	7.10-7.32 (m, 7H)
	7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)	
	7.52-7.60 (m, 4H)	
$CH_3$	-	-
$CH_2$	-	3.94 (s, 2H)
adamantane	-	-

ตาราง 8 (ต่อ)

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm) (mult., $J$ (Hz), no of proton)	
	1g	1h
$OCH_3 \times 2$	3.82 (s, 6H)	3.81 (s, 6H)
$OCH_2$	5.28 (s, 2H)	5.44 (s, 2H)
1	4.29 (s, 2H)	4.29 (s, 2H)
3	3.45 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H)	3.45 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H)
4	2.85 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H)	2.84 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H)
5 และ 8	6.53 (s, 1H), 6.54 (s, 1H)	6.53 (s, 1H), 6.54 (s, 1H)
2'	8.19 (s, 1H)	8.21 (s, 1H)
4'	7.90 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)	7.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)
5'	7.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H)	7.70 (t, $J = 8.0$ Hz)
6'	8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)	8.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)
5''	8.10 (s, 1H)	8.16 (s, 1H)
หมู่แทนที่ R		
Ar-H	6.93 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H)	7.20-7.50 (m, 4H)
	7.42 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H)	7.74-7.81 (m, 3H)
$CH_3$	-	-
$CH_2$	-	-
adamantane	-	-

ตาราง 8 (ต่อ)

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm) (mult., J(Hz), no of proton)	
	1i	1j
$OCH_3 \times 2$	3.82 (s, 6H)	3.80 (s, 6H)
$OCH_2$	5.58 (s, 2H)	5.27 (s, 2H)
1	4.27 (s, 2H)	4.26 (s, 2H)
3	3.44 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H)	3.42 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H)
4	2.85 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)	2.84 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H)
5 และ 8	6.53 (s, 1H), 6.54 (s, 1H)	6.52 (s, 1H), 6.53 (s, 1H)
2'	8.21 (s, 1H)	8.19 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H)
4'	7.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)	7.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)
5'	7.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H)	7.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H)
6'	8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)	7.99 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H)
5''	8.22 (s, 1H)	8.20 (s, 1H)
หมู่แทนที่ R		
Ar-H	7.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H)	-
	7.58 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H)	
	8.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H)	
$CH_3$	-	-
$CH_2$	-	-
adamantane	-	1.60-1.90 (m, 12H)
		1.99 (s, 3H)

ตาราง 9  $^{13}\text{C}$  NMR ของอนุพันธ์ sulfonamide-triazole 1a-j บันทึกใน  $\text{CDCl}_3$ 

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm)			
	1a	1b	1c	1d
$\text{CH}_3\text{O}$	55.9, 56.0	55.9, 56.0	55.9, 56.0	55.9, 56.0
$\text{CH}_2\text{O}$	61.9	62.0	62.1	62.0
1	47.2	47.2	47.2	47.2
3	43.9	43.9	43.9	43.9
4	28.2	28.2	28.2	28.2
Ar-C (C และ CH)	109.0, 111.4, 114.8, 119.3, 120.8, 121.5, 122.9, 124.4, 124.8, 127.5, 129.7, 130.8, 137.5, 139.2, 145.8, 147.9, 148.1, 158.1	108.9, 111.4, 114.6, 119.3, 120.8, 122.9, 124.4, 124.8, 127.4, 130.1, 130.8, 130.9, 137.5, 139.2, 146.0, 147.9, 148.1, 156.0	109.0, 111.5, 114.7, 119.3, 120.7, 123.0, 124.3, 124.8, 127.4, 128.9, 130.8, 137.4, 137.5, 139.2, 146.0, 147.9, 148.1, 156.1	109.0, 111.5, 114.6, 119.3, 120.8, 123.0, 124.3, 124.8, 127.4, 129.5, 130.8, 135.8, 137.5, 139.2, 146.0, 147.9, 148.1, 156.2
$\text{CH}_3$	-	20.5	15.8	13.7
$\text{CH}_2$	-	-	28.0	24.7, 37.1
adamantane	-	-	-	-
$\text{C}=\text{O}$	-	-	-	-

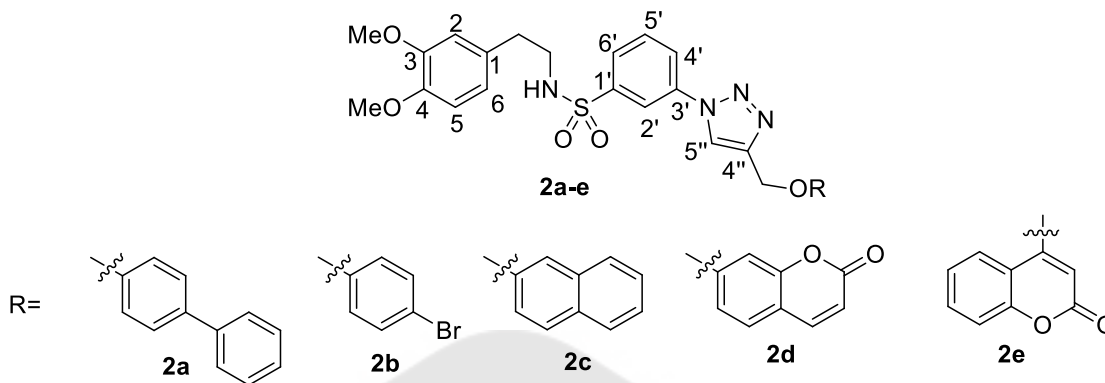
ตาราง 9 (ต่อ)

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm)			
	1e	1f	1g	1h
CH <sub>3</sub> O	55.9, 56.0	55.9, 56.0	55.9, 56.0	55.9, 56.0
CH <sub>2</sub> O	62.0	62.0	62.1	62.0
1	47.2	47.2	47.2	47.2
3	43.9	43.8	43.8	43.8
4	28.2	28.2	28.2	28.2
Ar-C (C และ CH)	109.0, 111.4, 115.1, 119.3, 120.9, 122.9, 124.4, 124.8, 126.8, 126.9, 127.5, 128.3, 128.8, 130.8, 134.7, 137.5, 139.3, 140.6, 145.7, 147.9, 148.1, 157.6	109.0, 111.5, 114.8, 119.3, 120.8, 122.9, 124.3, 124.8, 126.1, 127.4, 128.5, 128.8, 130.0, 130.8, 134.3, 137.5, 139.2, 141.3, 145.9, 147.9, 148.1, 156.5	109.0, 111.5, 113.8, 116.6, 119.3, 120.9, 122.9, 124.4, 124.8, 127.5, 130.8, 132.5, 137.4, 139.4, 145.3, 147.9, 148.1, 157.2	107.4, 109.0, 111.5, 118.6, 119.4, 120.8, 123.0, 124.1, 124.3, 124.8, 126.6, 126.9, 127.4, 127.7, 129.3, 129.7, 130.8, 134.4, 137.5, 139.3, 145.7, 148.0, 148.1, 156.0
CH <sub>3</sub>	-	-	-	-
CH <sub>2</sub>	-	41.1	-	-
adamantane	-	-	-	-
C=O	-	-	-	-

ตาราง 9 (ต่อ)

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm)	
	1i	1j
CH <sub>3</sub> O	55.9	55.9, 56.0
CH <sub>2</sub> O	57.9	57.2
1	47.2	47.2
3	43.9	43.9
4	28.2	28.2
Ar-C (C และ CH)	108.8, 111.3, 119.4, 122.3, 122.9, 124.4, 124.7, 127.6, 128.5, 129.5, 129.8, 130.8, 133.4, 137.4, 139.0, 144.3, 147.8, 148.0	108.8, 111.3, 119.4, 121.8, 122.8, 124.4, 124.7, 127.5, 130.8, 137.4, 139.0, 144.6, 147.8, 148.0
CH <sub>3</sub>	-	-
CH <sub>2</sub>	-	-
adamantane	-	27.8, 36.4, 38.7, 40.7
C=O	166.6	177.6

## 5.2.2 อนุพันธ์ sulfonamide-triazole 2a-e



ข้อมูล IR spectra ของอนุพันธ์ 2a-e พบค่าการดูดกลืนแสงของหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญได้แก่ หมู่ของ S=O แบบยืดให้ค่าการดูดกลืนแสงที่ช่วง  $1330-1355\text{ cm}^{-1}$  และ  $1155-1157\text{ cm}^{-1}$  และหมู่ของ N-H แบบยืดให้ค่าการดูดกลืนแสงที่ช่วง  $3160-3266\text{ cm}^{-1}$  ส่วนอนุพันธ์ 2d และ 2e ให้ค่าการดูดกลืนแสงของหมู่ C=O แบบยืด ที่  $1710$  และ  $1713\text{ cm}^{-1}$  ตามลำดับ

ข้อมูล  $^1\text{H NMR}$  spectra ใน  $\text{DMSO-d}_6$  ของอนุพันธ์ 2a-c แสดงดังตาราง 10 พบว่าอนุพันธ์ 2a-j แสดงพบสัญญาณโปรตอนของวง triazole ตำแหน่ง 5'' มีลักษณะเป็น singlet ที่  $\delta$  9.02-9.12 ppm สัญญาณโปรตอนของหมู่  $\text{CH}_2\text{O}$  มีลักษณะเป็น singlet ที่ช่วง  $\delta$  5.25-5.38 ppm สัญญาณโปรตอนของหมู่  $\text{CH}_3\text{O}$  มีลักษณะเป็น singlet ที่ช่วง  $\delta$  3.63-3.64 ppm สัญญาณโปรตอนของหมู่  $\text{ArCH}_2$  มีลักษณะเป็น triplet ที่  $\delta$  2.59 ppm และพบสัญญาณโปรตอนของ  $\text{CH}_2\text{N}$  มีลักษณะเป็น quartet ที่  $\delta$  3.04 ppm โปรตอนของหมู่ NH พบสัญญาณที่ช่วง  $\delta$  7.42-7.49 ppm มีลักษณะเป็น triplet ในส่วนของโปรตอนของวงอะโรมาติกพบสัญญาณโปรตอนตำแหน่ง 2 และ 5 ที่ช่วง  $\delta$  6.69-6.75 ppm มีลักษณะเป็น multiplet สัญญาณโปรตอนตำแหน่ง 6 ที่  $\delta$  6.61 ppm มีลักษณะเป็น doublet สัญญาณโปรตอนตำแหน่ง 2' ที่ช่วง  $\delta$  8.26-8.29 ppm มีลักษณะเป็น singlet สัญญาณโปรตอนตำแหน่ง 6' ที่ช่วง  $\delta$  8.14-8.16 ppm มีลักษณะเป็น doublet และโปรตอนของวงอะโรมาติกที่เหลือได้แก่ ตำแหน่ง 4', 5' และหมู่แทนที่ (R) พบสัญญาณโปรตอนในช่วง  $\delta$  7.04-7.91 ppm

ข้อมูล  $^1\text{H NMR}$  spectra ใน  $\text{CDCl}_3$  ของอนุพันธ์ 2d และ 2e แสดงดังตาราง 11 พบว่าอนุพันธ์ 2d และ 2e แสดงสัญญาณโปรตอนของวง triazole ตำแหน่ง 5'' มีลักษณะเป็น singlet ที่  $\delta$  8.22 และ 8.30 ppm ตามลำดับ สัญญาณโปรตอนของหมู่  $\text{CH}_2\text{O}$  มีลักษณะเป็น singlet ที่  $\delta$  5.37 และ 5.40 ppm สัญญาณโปรตอนของหมู่  $\text{CH}_3\text{O}$  ที่  $\delta$  3.81 และ 3.73 ppm มีลักษณะเป็น

singlet และสัญญาณโปรตอนของ  $\text{ArCH}_2$  มีที่  $\delta$  2.70 ppm มีลักษณะเป็น triplet ( $J = 6.4$  Hz) และ  $\delta$  2.76 ppm มีลักษณะเป็น triplet ( $J = 6.4$  Hz) และพบสัญญาณโปรตอนของ  $\text{CH}_2\text{N}$  ที่  $\delta$  3.21 ppm มีลักษณะเป็น quartet ( $J = 5.8$  Hz) และ 3.28 ppm มีลักษณะเป็น broad quartet ในส่วนของหมู่ NH พบสัญญาณโปรตอนที่  $\delta$  4.73 และ 4.81 ppm มีลักษณะเป็น singlet ในส่วนของโปรตอนของวงอะโรมาติกพบสัญญาณโปรตอนตำแหน่ง 2 ที่  $\delta$  6.59 และ 6.53 ppm มีลักษณะเป็น singlet สัญญาณโปรตอนตำแหน่ง 5 ที่  $\delta$  6.74 และ 6.66 ppm มีลักษณะเป็น doublet สัญญาณโปรตอนตำแหน่ง 6 ที่  $\delta$  6.63 และ 6.56 ppm มีลักษณะเป็น doublet สัญญาณโปรตอนตำแหน่ง 2' ที่  $\delta$  8.17 และ 8.12 ppm มีลักษณะเป็น singlet สัญญาณโปรตอนตำแหน่ง 4' ที่  $\delta$  7.86 ppm มีลักษณะเป็น doublet และที่ช่วง  $\delta$  7.76-7.81 ppm มีลักษณะเป็น multiplet สัญญาณโปรตอนตำแหน่ง 5' ที่  $\delta$  7.68 และ 7.62 ppm มีลักษณะเป็น triplet สัญญาณโปรตอนตำแหน่ง 6' ที่  $\delta$  8.03 และ 7.99 ppm มีลักษณะเป็น triplet สัญญาณโปรตอนตำแหน่ง 5'' ที่  $\delta$  8.22 และ 8.30 ppm มีลักษณะเป็น singlet และในส่วนของวง coumarin สาร 2d แสดงพบสัญญาณโปรตอนที่ช่วง  $\delta$  6.28-7.65 ppm และสาร 2e แสดงพบสัญญาณโปรตอนที่ช่วง  $\delta$  5.87-7.81 ppm

ข้อมูล  $^{13}\text{C}$  NMR spectra ใน  $\text{DMSO-d}_6$  ของอนุพันธ์ 2a-c แสดงดังตาราง 12 พบว่าอนุพันธ์ 2a-c ให้สัญญาณคาร์บอนของหมู่  $\text{CH}_2$  ขึ้นที่ช่วง  $\delta$  34.8-44.3 ppm และพบสัญญาณคาร์บอนหมู่  $\text{CH}_3\text{O}$  ที่ช่วง  $\delta$  55.3-55.4 ppm และสัญญาณคาร์บอนหมู่  $\text{CH}_2\text{O}$  ขึ้นที่ช่วง  $\delta$  61.1-61.2 ppm ในส่วนคาร์บอน (C และ CH) ของวงอะโรมาติก พบสัญญาณที่ช่วง  $\delta$  107.3-157.6 ppm

ข้อมูล  $^{13}\text{C}$  NMR spectra ใน  $\text{CDCl}_3$  ของอนุพันธ์ 2d และ 2e แสดงดังตาราง 13 พบว่าอนุพันธ์ 2d และ 2e ให้สัญญาณคาร์บอนของหมู่  $\text{CH}_2$  ขึ้นที่  $\delta$  35.4 และ 44.5 ppm และพบสัญญาณคาร์บอนของหมู่  $\text{CH}_3\text{O}$  ที่ช่วง  $\delta$  55.9-56.9 ppm และสัญญาณคาร์บอนหมู่  $\text{CH}_2\text{O}$  ที่  $\delta$  62.2 และ 62.5 ppm ในส่วนคาร์บอนของวงอะโรมาติก พบสัญญาณคาร์บอน (C และ CH) ที่ช่วง  $\delta$  102.1-155.8 ppm นอกจากนี้ สาร 2d และ 2e พบสัญญาณคาร์บอนของหมู่  $\text{C=O}$  ที่  $\delta$  161.1 และ 164.9 ppm ตามลำดับ

ตาราง 10  $^1\text{H}$  NMR ของอนุพันธ์ sulfonamide-triazole 2a-c บันทึกใน  $\text{DMSO-d}_6$ 

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm) (mult., $J$ (Hz), no of proton)	
	2a	2b
$\text{OCH}_3 \times 2$	3.63 (s, 6H)	3.64 (s, 6H)
$\text{ArCH}_2$	2.59 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H)	2.59 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H)
$\text{NCH}_2$	3.04 (br.q, 2H)	3.04 (q, $J = 5.8$ Hz, 2H)
$\text{OCH}_2$	5.30 (s, 2H)	5.25 (s, 2H)
$\text{NH}$	7.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H)	7.45-7.49 (m, 1H)
2, 5	6.69-6.74 (m, 2H)	6.69-6.75 (m, 2H)
6	6.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)	6.61 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1H)
2'	8.28 (s, 1H)	8.26 (s, 1H)
6'	8.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)	8.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)
5''	9.02 (s, 1H)	9.04 (s, 1H)
4', 5' และหมู่แทนที่ R	7.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)	7.04-7.08 (m, 2H)
	7.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H)	7.45-7.49 (m, 2H)
	7.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H)	7.75-7.89 (m, 3H)
	7.59-7.63 (m, 4H)	
	7.75-7.89 (m, 4H)	

ตาราง 10 (ต่อ)

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm) (mult., $J$ (Hz), no of proton)
	2c
$OCH_3 \times 2$	3.64 (s, 6H)
$ArCH_2$	2.59 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H)
$NCH_2$	3.04 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H)
$OCH_2$	5.38 (s, 2H)
NH	7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H)
2, 5	6.70-6.75 (m, 2H)
6	6.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)
2'	8.29 (s, 1H)
6'	8.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)
5''	9.12 (s, 1H)
4', 5' และหมู่แทนที่ R	7.22 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H)
	7.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H)
	7.55 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)
	7.76-7.91 (m, 6H)

ตาราง 11  $^1\text{H}$  NMR ของอนุพันธ์ sulfonamide-triazole 2d และ 2e บันทึกใน  $\text{CDCl}_3$ 

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm) (mult., $J$ (Hz), no of proton)	
	2d	2e
$\text{OCH}_3 \times 2$	3.81 (s, 6H)	3.73 (s, 6H)
$\text{ArCH}_2$	2.76 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H)	2.70 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H)
$\text{NCH}_2$	3.28 (br.q, 2H)	3.21 (q, $J = 5.8$ Hz, 2H)
$\text{OCH}_2$	5.37 (s, 2H)	5.40 (s, 2H)
$\text{NH}$	4.73 (s, 1H)	4.81 (s, 1H)
2	6.59 (s, 1H)	6.53 (s, 1H)
5	6.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)	6.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)
6	6.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)	6.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)
2'	8.17 (s, 1H)	8.12 (s, 1H)
4'	7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)	7.76-7.81 (m, 1H)
5'	7.68 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H)	7.62 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)
6'	8.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)	7.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)
5''	8.22 (s, 1H)	8.30 (s, 1H)
coumarin	6.28 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)	5.87 (s, 1H)
	6.79-6.98 (m, 2H)	7.19-7.27 (m, 2H)
	7.42 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H)	7.49 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H)
	7.65 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)	7.76-7.81 (m, 1H)

ตาราง 12  $^{13}\text{C}$  NMR ของอนุพันธ์ sulfonamide-triazole 2a-c บันทึกใน  $\text{DMSO-d}_6$

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm)		
	2a	2b	2c
$\text{CH}_3\text{O}\times 2$	55.3, 55.5	55.3, 55.4	55.3, 55.4
$\text{CH}_2\text{O}$	61.1	61.2	61.1
$\text{CH}_2\times 2$	34.8, 44.3	34.8, 44.2	34.8, 44.2
Ar-C (C และ CH)	111.8, 112.5, 115.3, 117.8, 120.6, 123.1, 123.6, 126.2, 126.4, 126.8, 127.9, 128.9, 131.0, 131.1, 133.1, 136.8, 139.8, 142.4, 144.3, 147.3, 148.6, 157.6	111.8, 112.5, 117.1, 117.8, 120.6, 123.2, 123.5, 126.4, 131.0, 131.1, 132.2, 136.8, 142.4, 143.9, 147.3, 148.5, 157.2	107.3, 111.7, 112.5, 117.8, 118.7, 120.6, 123.2, 123.5, 123.8, 126.4, 126.5, 126.8, 127.6, 128.7, 129.5, 130.9, 131.1, 134.2, 136.8, 142.4, 144.2, 147.3, 148.5, 155.9
C=O	-	-	-

ตาราง 13  $^{13}\text{C}$  NMR ของอนุพันธ์ sulfonamide-triazole 2d และ 2e บันทึกใน  $\text{CDCl}_3$

ตำแหน่ง	$\delta$ (ppm)	
	2d	2e
$\text{CH}_3\text{O}\times 2$	55.9, 56.1	55.9, 56.9
$\text{CH}_2\text{O}$	62.2	62.5
$\text{CH}_2\times 2$	35.4, 44.5	35.4, 44.5
Ar-C (C และ CH)	102.1, 111.5, 111.8, 112.8, 113.2, 113.5, 113.7, 118.8, 120.8, 124.2, 127.1, 129.0, 130.8, 137.4, 142.3, 143.3, 148.0, 149.2, 155.8	111.5, 111.9, 115.4, 116.8, 118.9, 120.8, 123.1, 124.1, 124.4, 127.2, 129.8, 130.9, 132.6, 132.7, 142.3, 148.0, 149.2, 153.4
C=O	161.1	164.9

### 5.3 การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสของอนุพันธ์ sulfonamide-triazole 1a-j

การทดสอบฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสของอนุพันธ์ sulfonamide-triazole 10 ชนิด (1a-j) ที่มีหมู่แทนที่แตกต่างกันที่ตำแหน่งที่ 4 บนวง triazole โดยมี ketoconazole และ letrozole เป็นตัวอ้างอิง (ตาราง 4) พบว่า อนุพันธ์ 4 ชนิด ได้แก่ อนุพันธ์ 1a และ 1e-g ไม่แสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส ( $IC_{50} > 12.5 \mu M$ ) อนุพันธ์ 6 ชนิด ได้แก่ อนุพันธ์ 1b-d และ 1h-j มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส ด้วยค่า  $IC_{50}$  ในช่วง 0.070-1.9  $\mu M$  ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสได้ดีกว่าตัวอ้างอิง ketoconazole ( $IC_{50} = 2.6 \mu M$ ) และจากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส พบว่า สาร 1a (R = Ph) ไม่แสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส ( $IC_{50} > 12.5 \mu M$ ) แต่เมื่อเพิ่มหมู่ที่ไม่ชอบน้ำ (lipophilic substituent) ได้แก่ หมู่ methyl ethyl และ propyl ที่ตำแหน่ง *para* บนวงเบนซีนของสารประกอบ 1a พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสในช่วง 0.2-1.7  $\mu M$  โดยสาร 1b ที่มีหมู่ methyl และ 1d ที่มีหมู่ propyl มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสใกล้เคียงกับโมเลกุลต้นแบบ (I,  $IC_{50} = 0.2 \mu M$ ) ที่มีหมู่แทนที่ (R) เป็นหมู่ 7-coumarinyl การศึกษานี้พบว่า สาร 1e-g ไม่แสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส ( $IC_{50} > 12.5 \mu M$ ) แสดงว่าการที่มีหมู่แทนที่บนวงเบนซีนที่มีขนาดใหญ่ ได้แก่ หมู่ phenyl benzyl และ bromo จะไปขัดขวางการจับกันที่บริเวณการออกฤทธิ์ของเอนไซม์เนื่องจากบริเวณการออกฤทธิ์ของเอนไซม์อะโรมาเทสมีขนาดค่อนข้างเล็ก (86) และเมื่อเปลี่ยนหมู่แทนที่ (R) ของอนุพันธ์ 1a จากหมู่ phenyl เป็นหมู่ naphthalenyl พบว่าให้สาร 1h มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสด้วยค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ 0.07  $\mu M$  ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสมากกว่าโมเลกุลต้นแบบ (I) 3 เท่า นอกจากนี้เมื่อเพิ่มหมู่ carbonyl (C=O) ระหว่างพันธะของ O-phenyl ของสารประกอบ 1a ( $IC_{50} > 12.5 \mu M$ ) พบว่าให้สารประกอบ ester 1i ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสเพิ่มขึ้นด้วยค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ 0.8  $\mu M$  และเมื่อเปลี่ยนหมู่แทนที่จากวง phenyl เป็นหมู่ 1-adamantanyl พบว่า ให้สาร 1j ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสลดลงด้วยค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ 1.9  $\mu M$  แสดงว่า การมีหมู่ phenyl เป็นหมู่แทนที่ที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสเนื่องจากวง phenyl อาจเพิ่มการเกิดอันตรกิริยากับกรดอะมิโนด้วยการเกิด  $\pi$ - $\pi$  stacking และ/หรือแรงไฮโดรโฟบิก (hydrophobic interaction) ที่บริเวณออกฤทธิ์ ซึ่งเป็นส่วนสำคัญในการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส

**ข้อเสนอแนะ**

1. ควรทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสอนุพันธ์ซัลโฟนาไมด์-ไตรเอโซล 2a-e
2. ควรใช้เทคนิคทางเคมีคอมพิวเตอร์ได้แก่ โมเลกุลด็อกกิ้ง (molecular docking) และความสัมพันธ์ระหว่างคุณสมบัติโครงสร้างและการออกฤทธิ์ทางชีวภาพ (Quantitative structure-activity relationship, QSAR) มาออกแบบโมเลกุลชนิดใหม่ เพื่อให้มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทสที่ดีขึ้น



## บรรณานุกรม

1. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2010;19(8):1893-907.
2. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2560 2017 [Available from: <http://www.nci.go.th/th/index1.html>].
3. Yadav MR, Barmade MA, Tamboli RS, Murumkar PR. Developing steroidal aromatase inhibitors-an effective armament to win the battle against breast cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;105:1-38.
4. Ghosh D, Lo J, Egbuta C. Recent progress in the discovery of next generation inhibitors of aromatase from the structure-function perspective. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2016;59(11):5131-48.
5. Dheer D, Singh V, Shankar R. Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. *Bioorganic Chemistry*. 2017;71:30-54.
6. Pingaew R, Prachayasittikul V, Mandi P, Nantasenamat C, Prachayasittikul S, Ruchirawat S, et al. Synthesis and molecular docking of 1,2,3-triazole-based sulfonamides as aromatase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015;23(13):3472-80.
7. Huisgen R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Angewandte Chemie*. 1963;2:565-98.
8. Rostovtsev VV, Green LG, Fokin VV, Sharpless KB. A stepwise huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie*. 2002;41(14):2596-9.
9. Fokin VV, Jia G, Sharpless KB. Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides. *Journal of the American Chemical Society*. 2005;127:15998-9.
10. 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.
11. Worrell BT, Malik JA, Fokin VV. Direct evidence of a dinuclear copper intermediate

in Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. *Science*. 2013;340(6131):457-60.

12. Wu L, Chen Y, Lin Q. Base-mediated reaction of vinyl bromides with aryl azides: one-pot synthesis of 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles. *Tetrahedron Letters*. 2014;55:3847-50.

13. Quan XJ, Ren ZH, Wang YY, Guan ZH. p-Toluenesulfonic acid mediated 1,3-dipolar cycloaddition of nitroolefins with NaN<sub>3</sub> for synthesis of 4-aryl-NH-1,2,3-triazoles. *Organic Letters*. 2014;16(21):5728-31.

14. Kumar B, Gadakh S, Sudalai A. "Metal-free" synthesis of 1,2,3-triazoles via tandem azidation, intramolecular [3+2]-cycloaddition and aromatization of ethyl acrylate derivatives. *Tetrahedron Letters*. 2018;59:2365-7.

15. Seus N, Gonçalves LC, Deobald AM, Savegnago L, Alves D, Paixão MW. Synthesis of arylselenanyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylates by organocatalytic cycloaddition of azidophenyl arylselenides with  $\beta$ -keto-esters. *Tetrahedron*. 2012;68:10456-63.

16. Cai ZJ, Lu XM, Zi Y, Yang C, Shen LJ, Li J, et al. I<sub>2</sub>/TBPB mediated oxidative reaction of N-tosylhydrazones with anilines: practical construction of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles under metal-free and azide-free conditions. *Organic Letters*. 2014;16(19):5108-11.

17. Duan YC, Ma YC, Zhang E, Shi XJ, Wang MM, Ye XW, et al. Design and synthesis of novel 1,2,3-triazole-dithiocarbamate hybrids as potential anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013;62:11-9.

18. Ma LY, Pang LP, Wang B, Zhang M, Hu B, Xue DQ, et al. Design and synthesis of novel 1,2,3-triazole-pyrimidine hybrids as potential anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;86:368-80.

19. 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.

20. Wang X, Dai ZC, Chen YF, Cao LL, Yan W, Li SK, et al. Synthesis of 1,2,3-triazole hydrazide derivatives exhibiting anti-phytopathogenic activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;126:171-82.

21. Wang G, Peng Z, Wang J, Li X, Li J. Synthesis, in vitro evaluation and molecular docking studies of novel triazine-triazole derivatives as potential alpha-glucosidase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;125:423-9.
22. Gilandoust M, Harsha KB, Mohan CD, Raquib AR, Rangappa S, Pandey V, et al. Synthesis, characterization and cytotoxicity studies of 1,2,3-triazoles and 1,2,4-triazolo [1,5-a] pyrimidines in human breast cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2018;28(13):2314-9.
23. Marepu N, Yeturu S, Pal M. 1,2,3-Triazole fused with pyridine/pyrimidine as new template for antimicrobial agents: Regioselective synthesis and identification of potent N-heteroarenes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2018;28(20):3302-6.
24. Singh G, Singh J, Singh A, Singh J, Kumar M, Gupta K, et al. Synthesis, characterization and antibacterial studies of schiff based 1,2,3-triazole bridged silatranes. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2018;871:21-7.
25. Dubovis MV, Rudakov GF, Kulagin AS, Tsarkova KV, Popkov SV, Goloveshkin AS, et al. A new method of synthesis of substituted 1-(1H-imidazole-4-yl)-1H-1,2,3-triazoles and their fungicidal activity. *Tetrahedron*. 2018;74:672-83.
26. 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*. 2018;83:391-401.
27. Sakac M, Gakovic A, Stojanovic S, Djurendic E, Kojic V, Bogdanovic G, et al. Synthesis and biological evaluation of a series of A,B-ring modified 16,17-secoandrostane derivatives. *Bioorganic Chemistry*. 2008;36(3):128-32.
28. Takahashi M, Yamashita K, Numazawa M. Probing the binding pocket of the active site of aromatase with 2-phenylaliphatic androsta-1,4-diene-3,17-dione steroids. *Steroids*. 2010;75(4-5):330-7.
29. Yadav MR, Sabale PM, Giridhar R, Zimmer C, Hartmann RW. Steroidal carbonitriles as potential aromatase inhibitors. *Steroids*. 2012;77(8-9):850-7.
30. Varela C, Tavares da Silva EJ, Amaral C, Correia da Silva G, Baptista T, Alcaro S, et al. New structure-activity relationships of A- and D-ring modified steroidal aromatase

inhibitors: design, synthesis, and biochemical evaluation. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2012;55(8):3992-4002.

31. Ghosh D, Lo J, Morton D, Valette D, Xi J, Griswold J, et al. Novel aromatase inhibitors by structure-guided design. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2012;55(19):8464-76.

32. Bansal R, Guleria S, Thota S, Bodhankar SL, Patwardhan MR, Zimmer C, et al. Design, synthesis and evaluation of novel 16-imidazolyl substituted steroidal derivatives possessing potent diversified pharmacological properties. *Steroids*. 2012;77(6):621-9.

33. Bansal R, Thota S, Karkra N, Minu M, Zimmer C, Hartmann RW. Synthesis and aromatase inhibitory activity of some new 16E-arylidenosteroids. *Bioorganic Chemistry*. 2012;45:36-40.

34. Varela CL, Amaral C, Correia-da-Silva G, Carvalho RA, Teixeira NA, Costa SC, et al. Design, synthesis and biochemical studies of new 7 $\alpha$ -allylandrostanes as aromatase inhibitors. *Steroids*. 2013;78(7):662-9.

35. Bansal R, Guleria S, Thota S, Hartmann RW, Zimmer C. Synthesis of imidazole-derived steroidal hybrids as potent aromatase inhibitors. *Medicinal Chemistry Research*. 2012;22(2):692-8.

36. Varela CL, Amaral C, Tavares da Silva E, Lopes A, Correia-da-Silva G, Carvalho RA, et al. Exemestane metabolites: Synthesis, stereochemical elucidation, biochemical activity and anti-proliferative effects in a hormone-dependent breast cancer cell line. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;87:336-45.

37. Jacobs C, Frotscher M, Dannhardt G, Hartmann RW. 1-Imidazolyl(alkyl)-substituted di- and tetrahydroquinolines and analogues: Syntheses and evaluation of dual inhibitors of thromboxane A<sub>2</sub> synthase and aromatase. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2000;43:1841-51.

38. Maiti A, Reddy PV, Sturdy M, Marler L, Pegan SD, Mesecar AD, et al. Synthesis of casimiroin and optimization of its quinone reductase 2 and aromatase inhibitory activities. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2009;52(7):1873-84.

39. Hu Q, Yin L, Hartmann RW. Selective dual inhibitors of CYP19 and CYP11B2:

- targeting cardiovascular diseases hiding in the shadow of breast cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2012;55(16):7080-9.
40. Yin L, Hu Q, Hartmann RW. Tetrahydropyrroloquinolinone type dual inhibitors of aromatase/aldosterone synthase as a novel strategy for breast cancer patients with elevated cardiovascular risks. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2013;56(2):460-70.
41. Ferlin MG, Carta D, Bortolozzi R, Ghodsi R, Chimento A, Pezzi V, et al. Design, synthesis, and structure-activity relationships of azolymethylpyrroloquinolines as nonsteroidal aromatase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2013;56(19):7536-51.
42. Xu XX, Zhang LH, Xie X. Somatostatin receptor type 2 contributes to the self-renewal of murine embryonic stem cells. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2014;35(8):1023-30.
43. Lu WJ, Xu C, Pei Z, Mayhoub AS, Cushman M, Flockhart DA. The tamoxifen metabolite norendoxifen is a potent and selective inhibitor of aromatase (CYP19) and a potential lead compound for novel therapeutic agents. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012;133(1):99-109.
44. Lv W, Liu J, Lu D, Flockhart DA, Cushman M. Synthesis of mixed (E,Z)-, (E)-, and (Z)-norendoxifen with dual aromatase inhibitory and estrogen receptor modulatory activities. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2013;56(11):4611-8.
45. Zhao LM, Jin HS, Liu J, Skaar TC, Ipe J, Lv W, et al. A new Suzuki synthesis of triphenylethylenes that inhibit aromatase and bind to estrogen receptors alpha and beta. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2016;24(21):5400-9.
46. Leze MP, Le Borgne M, Pinson P, Paluszczak A, Duflos M, Le Baut G, et al. Synthesis and biological evaluation of 5-[(aryl)(1H-imidazol-1-yl)methyl]-1H-indoles: potent and selective aromatase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2006;16(5):1134-7.
47. Leze MP, Paluszczak A, Hartmann RW, Le Borgne M. Synthesis of 6- or 4-functionalized indoles via a reductive cyclization approach and evaluation as aromatase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2008;18(16):4713-5.
48. Wang R, Shi HF, Zhao JF, He YP, Zhang HB, Liu JP. Design, synthesis and aromatase inhibitory activities of novel indole-imidazole derivatives. *Bioorganic &*

Medicinal Chemistry Letters. 2013;23(6):1760-2.

49. Prior AM, Yu X, Park EJ, Kondratyuk TP, Lin Y, Pezzuto JM, et al. Structure-activity relationships and docking studies of synthetic 2-arylindole derivatives determined with aromatase and quinone reductase 1. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2017;27(24):5393-9.
50. Kang H, Xiao X, Huang C, Yuan Y, Tang D, Dai X, et al. Potent aromatase inhibitors and molecular mechanism of inhibitory action. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;143:426-37.
51. Sun B, Hoshino J, Jermihov K, Marler L, Pezzuto JM, Mesecar AD, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of resveratrol analogues as aromatase and quinone reductase 2 inhibitors for chemoprevention of cancer. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2010;18(14):5352-66.
52. Mayhoub AS, Marler L, Kondratyuk TP, Park EJ, Pezzuto JM, Cushman M. Optimizing thiadiazole analogues of resveratrol versus three chemopreventive targets. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2012;20(1):510-20.
53. Sahin Z, Ertas M, Berk B, Biltekin SN, Yurttas L, Demirayak S. Studies on non-steroidal inhibitors of aromatase enzyme; 4-(aryl/heteroaryl)-2-(pyrimidin-2-yl)thiazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2018;26(8):1986-95.
54. Leonetti F, Favia A, Rao A, Aliano R, Paluszczak A, Hartmann RW, et al. Design, synthesis, and 3D QSAR of novel potent and selective aromatase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2004:6792-803.
55. Stefanachi A, Favia AD, Nicolotti O, Leonetti F, Pisani L, Catto M, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of imidazolyl derivatives of 4,7-disubstituted coumarins as aromatase inhibitors selective over 17-alpha-hydroxylase/C17-20 lyase. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2011;54(6):1613-25.
56. Yahiaoui S, Pouget C, Fagnere C, Champavier Y, Habrioux G, Chulia AJ. Synthesis and evaluation of 4-triazolylflavans as new aromatase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2004;14(20):5215-8.
57. Hackett JC, Kim YW, Su B, Brueggemeier RW. Synthesis and characterization of

azole isoflavone inhibitors of aromatase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2005;13(12):4063-70.

58. Yahiaoui S, Fagnere C, Pouget C, Buxeraud J, Chulia AJ. New 7,8-benzoflavanones as potent aromatase inhibitors: synthesis and biological evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2008;16(3):1474-80.

59. Luqman S, Meena A, Singh P, Kondratyuk TP, Marler LE, Pezzuto JM, et al. Neoflavonoids and tetrahydroquinolones as possible cancer chemopreventive agents. *Chemical Biology & Drug Design* 2012;80(4):616-24.

60. Bonfield K, Amato E, Bankemper T, Agard H, Steller J, Keeler JM, et al. Development of a new class of aromatase inhibitors: design, synthesis and inhibitory activity of 3-phenylchroman-4-one (isoflavanone) derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2012;20(8):2603-13.

61. Prachyawarakorn V, Sangpetsiripan S, Surawatanawong P, Mahidol C, Ruchirawat S, Kittakoop P. Flavans from *Desmos cochinchinensis* as potent aromatase inhibitors. *MedChemComm*. 2013;4(12):1590-6.

62. Amato E, Bankemper T, Kidney R, Do T, Onate A, Thowfeik FS, et al. Investigation of fluorinated and bifunctionalized 3-phenylchroman-4-one (isoflavanone) aromatase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2014;22(1):126-34.

63. Recanatini M, Bisi A, Cavalli A, Belluti F, Gobbi S, Rampa A, et al. A new class of nonsteroidal aromatase inhibitors: Design and synthesis of chromone and xanthone derivatives and inhibition of the P450 enzymes aromatase and 17 $\alpha$ -hydroxylase/C17,20-lyase. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2001;44:672-80.

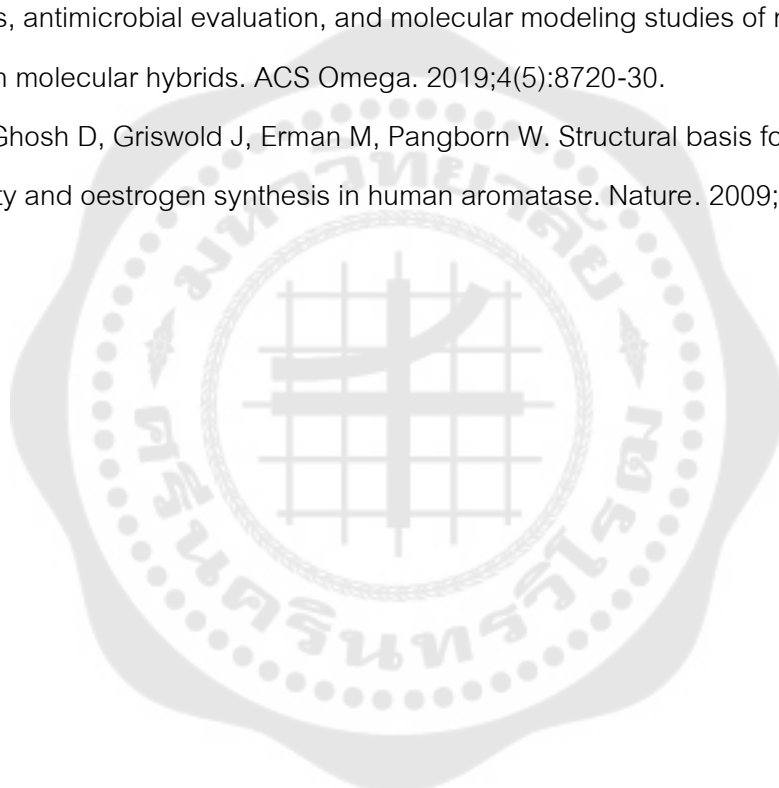
64. Gobbi S, Zimmer C, Belluti F, Rampa A, Hartmann RW, Recanatini M, et al. Novel highly potent and selective nonsteroidal aromatase inhibitors: synthesis, biological evaluation and structure-activity relationships investigation. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2010;53(14):5347-51.

65. Woo LW, Jackson T, Putey A, Cozier G, Leonard P, Acharya KR, et al. Highly potent first examples of dual aromatase-steroid sulfatase inhibitors based on a biphenyl template. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2010;53(5):2155-70.

66. Woo LW, Bubert C, Purohit A, Potter BV. Hybrid dual aromatase-steroid sulfatase inhibitors with exquisite picomolar inhibitory activity. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2011;2(3):243-7.
67. Wood PM, Woo LW, Thomas MP, Mahon MF, Purohit A, Potter BV. Aromatase and dual aromatase-steroid sulfatase inhibitors from the letrozole and vorozole templates. *ChemMedChem*. 2011;6(8):1423-38.
68. Woo LW, Wood PM, Bubert C, Thomas MP, Purohit A, Potter BV. Synthesis and structure-activity relationship studies of derivatives of the dual aromatase-sulfatase inhibitor 4-[[[(4-cyanophenyl)(4H-1,2,4-triazol-4-yl)amino]methyl]phenyl]sulfamate. *ChemMedChem*. 2013;8(5):779-99.
69. Song Z, Liu Y, Dai Z, Liu W, Zhao K, Zhang T, et al. Synthesis and aromatase inhibitory evaluation of 4-N-nitrophenyl substituted amino-4H-1,2,4-triazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2016;24(19):4723-30.
70. Caporuscio F, Rastelli G, Imbriano C, Del Rio A. Structure-based design of potent aromatase inhibitors by high-throughput docking. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2011;54(12):4006-17.
71. Di Matteo M, Ammazalorso A, Andreoli F, Caffa I, De Filippis B, Fantacuzzi M, et al. Synthesis and biological characterization of 3-(imidazol-1-ylmethyl)piperidine sulfonamides as aromatase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2016;26(13):3192-4.
72. Ghorab MM, Alsaïd MS, Al-Ansary GH, Abdel-Latif GA, Abou El Ella DA. Analogue based drug design, synthesis, molecular docking and anticancer evaluation of novel chromene sulfonamide hybrids as aromatase inhibitors and apoptosis enhancers. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016;124:946-58.
73. Ghorab MM, Alsaïd MS, Samir N, Abdel-Latif GA, Soliman AM, Ragab FA, et al. Aromatase inhibitors and apoptotic inducers: Design, synthesis, anticancer activity and molecular modeling studies of novel phenothiazine derivatives carrying sulfonamide moiety as hybrid molecules. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;134:304-15.
74. Pingaew R, Mandi P, Prachayasittikul V, Prachayasittikul S, Ruchirawat S,

- Prachayasittikul V. Synthesis, molecular docking, and QSAR study of sulfonamide-based indoles as aromatase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;143:1604-15.
75. Stresser DM, Turner SD, McNamara J, Stocker P, Miller VP, Crespi CL, et al. A high-throughput screen to identify inhibitors of aromatase (CYP19). *Analytical Biochemistry*. 2000;284(2):427-30.
76. Pictet A, Spengler T. Über die bildung von isochinolin-derivaten durch einwirkung von methylal auf phenyl-äthylamin, phenyl-alanin and tyrosin. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. 1911;44:2030-6.
77. Pingaew R, Prachayasittikul V, Worachartcheewan A, Nantasenamat C, Prachayasittikul S, Ruchirawat S, et al. Novel 1,4-naphthoquinone-based sulfonamides: Synthesis, QSAR, anticancer and antimalarial studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;103:446-59.
78. 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.
79. Wu Y, Pan M, Dai Y, Liu B, Cui J, Shi W, et al. Design, synthesis and biological evaluation of LBM-A5 derivatives as potent P-glycoprotein-mediated multidrug resistance inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2016;24:2287-97.
80. Pintér G, Batta G, Kéki S, Mándi A, Komáromi I, Takács-Novák K, et al. Diazo transfer-click reaction route to new, lipophilic teicoplanin and ristocetin aglycon derivatives with high antibacterial and anti-influenza virus activity: an aggregation and receptor binding study. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2009;52:6053-61.
81. Sharghi H, Shiri P, Aberi M. An efficient catalytic system based on 7,8-dihydroxy-4-methylcoumarin and copper(II) for the click synthesis of diverse 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles under green conditions. *Molecular Diversity*. 2014;18(3):559-75.
82. Tsuzuki Y, Nguyen TKN, Garud DR, Kuberan B, Koketsu M. 4-Deoxy-4-fluoroxylside derivatives as inhibitors of glycosaminoglycan biosynthesis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2010;20:7269-73.

83. Ott I, Schmidt K, Kircher B, Schumacher P, Wiglenda T, Gust R. Antitumor-active cobalt-alkyne complexes derived from acetylsalicylic acid: studies on the mode of drug action. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2005;48:622-9.
84. Nocentini A, Carta F, Ceruso M, Bartolucci G, Supuran CT. 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.
85. Bhagat K, Bhagat J, Gupta MK, Singh JV, Gulati HK, 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.
86. Ghosh D, Griswold J, Erman M, Pangborn W. Structural basis for androgen specificity and oestrogen synthesis in human aromatase. *Nature*. 2009;457:219-23.





## อภิธานคำศัพท์

$\mu\text{M}$	= 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	= mege hertz
DMSO-d6	= 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.q	= broad quartet
sext	= sextet
m	= multiplet

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	ชนมน แจ่มดวง
วัน เดือน ปี เกิด	19 สิงหาคม 2536
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	พ.ศ. 2555 สายวิทยุ-คณิต โรงเรียนสิริรัตนานธร กรุงเทพมหานคร พ.ศ. 2559 วิทยาศาสตร์บัณฑิต สาขาเคมี มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ กรุงเทพมหานคร
ที่อยู่ปัจจุบัน	520 ซอยอุดมสุข 26 ถนนสุขุมวิท 103 แขวงบางนา เขตบางนา กทม. 10260

