



ไกลคาล: การเตรียมและการประยุกต์ใช้เชิงเคมีอินทรีย์สังเคราะห์ Glycals: preparation and application in organic synthesis

กัมปนาท ฉายจรัส

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี จังหวัดอุบลราชธานี 34190

E-mail: kampanart.c@ubu.ac.th

Received: 19 September 2018 | Revised: 26 November 2018 | Accepted: 8 March 2019

บทคัดย่อ

สารไกลคาลได้รับความสนใจเป็นพิเศษสำหรับประโยชน์เชิงเคมีสังเคราะห์ของสารคาร์โบไฮเดรต โดยทั่วไปแล้วสารประเภทนี้อาจแบ่งออกได้เป็นสองกลุ่มขึ้นอยู่กับตำแหน่งของพันธะคู่ภายในวงน้ำตาล ได้แก่ เอ็นโดและเอ็กซีไกลคาล การใช้ประโยชน์เชิงเคมีสังเคราะห์ของสารประเภทนี้ได้มีรายงานวิจัยเผยแพร่อย่างต่อเนื่อง บทความปริทัศน์นี้ได้รวบรวมรายงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับวิธีการสังเคราะห์และการนำสารอนุพันธ์ไกลคาลไปประยุกต์ใช้ประโยชน์ทางเคมีของสารคาร์โบไฮเดรตและสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ

ABSTRACT

Glycals have been received considerable attention for their synthetic utility in carbohydrate chemistry. In general, there are two types of glycals, *endo*- and *exo*-glycals, depending on the double-bond position within the sugar ring. Their synthetic utilities have been envisaged by scientific reports. In the present review, synthetic methodology and application of glycal derivatives are described in the field of carbohydrate chemistry and natural products.

คำสำคัญ: เอ็นโดไกลคาล เอ็กซีไกลคาล น้ำตาลแอนไฮโดร น้ำตาลเอ็กซีเมทิลีน

Keywords: *endo*-glycal, *exo*-glycal, anhydrosugar, *exo*-methylene sugar

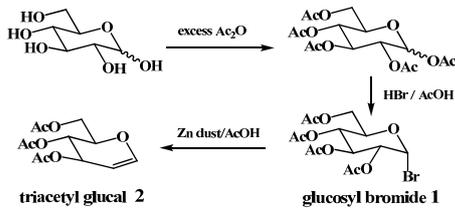
1. บทนำ

สารคาร์โบไฮเดรตจัดเป็นหนึ่งในสารโมเลกุลชีวภาพสำคัญซึ่งเป็นองค์ประกอบพื้นฐานของสิ่งมีชีวิตนอกเหนือจากกรดนิวคลีอิก โปรตีนและไขมัน ในอดีตนักวิทยาศาสตร์ให้ความสนใจสารคาร์โบไฮเดรตในขอบเขตจำกัดเฉพาะเป็นแหล่งสะสมพลังงานและองค์ประกอบของโครงค้ำจุนเซลล์เท่านั้น แต่ปัจจุบันมีหลักฐานทางสรีรวิทยาเพิ่มเติมเกี่ยวกับบทบาทของคาร์โบไฮเดรตโดยเฉพาะกลุ่มสารไกลโคคอนจูเกต (glycol-conjugates) ได้แก่ กระบวนการเจริญเติบโตและแบ่งแยกของเซลล์ (cell growth and cell differentiation) หน้าที่เกี่ยวกับ

ระบบภูมิคุ้มกัน (immunity) การจับและตอบสนองของเซลล์ (receptor-binding and response) การทำงานของฮอว์โมน ตลอดจนกระบวนการติดเชื้อของไวรัสและแบคทีเรีย (viral and bacterial infection) เป็นต้น (Varki, 1999, 1993; Dwek 1996) อย่างไรก็ตามความยุ่งยากในการสกัดแยกบริสุทธิ์และปริมาณของสารที่สกัดได้เพียงเล็กน้อยเป็นอุปสรรคสำคัญในการศึกษาวิจัยถึงบทบาทหน้าที่ในกระบวนการชีวภาพและสรีรวิทยาของคาร์โบไฮเดรต ดังนั้นนักเคมีสังเคราะห์จึงพยายามพัฒนาวิธีการเตรียมสารอนุพันธ์คาร์โบไฮเดรตต่างๆ เพื่อใช้เป็นสารตั้ง

ต้นสำหรับการสังเคราะห์คาร์โบไฮเดรตโมเลกุลเป้าหมาย รวมถึงสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติต่างๆ

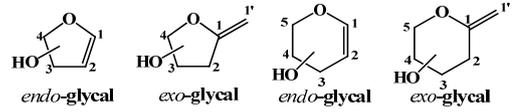
“กลูคาล” (glucal) เป็นชื่อสามัญของสารมอโนแซ็กคาไรด์สังเคราะห์ชนิดหนึ่งที่มีรายงานการค้นพบนับเป็นเวลาล่วงมามากกว่า 100 ปี จากการทดลองปฏิกิริยาเคมีของนักเคมี Fischer และ Zach (1913) โดยการนำเอาสาร glucosyl bromide 1 มาทำปฏิกิริยากับโลหะสังกะสี (Zn) ในกรดอะซิติก พบว่าได้สารผลิตภัณฑ์ triacetyl glucal 2 (รูปที่ 1) และเมื่อทดสอบสารผลิตภัณฑ์นี้กับบรีเอเจนต์ชนิดสี่ข้อมในกลุ่มสารอนุพันธ์เอมีน (Fuschin SO₂ Test) แล้วได้ผลบวก จึงทำให้ทั้ง Fischer และ Zach สรุปว่าสารที่เตรียมได้นั้นเป็นสารที่มีหมู่ฟังก์ชันแอลดีไฮด์เป็นองค์ประกอบ ซึ่งเป็นที่มาของการให้ชื่อสามัญกลูคาลแก่สารมอโนแซ็กคาไรด์สังเคราะห์ชนิดนี้ (Helferich, 1952)



รูปที่ 1 การสังเคราะห์กลูคาลด้วยวิธีของ Fischer และ Zach

หลายทศวรรษต่อมา ด้วยความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีการตรวจวัดวิเคราะห์และพิสูจน์เอกลักษณ์โครงสร้างทางเคมีของสารประกอบอินทรีย์ นักเคมีสามารถพิสูจน์ทราบโครงสร้างและประเภทที่แท้จริงของหมู่ฟังก์ชันของสารกลูคาล 2 ได้ว่า ไม่ใช่สารอนุพันธ์ของแอลดีไฮด์ตามที่ Fischer และ Zach เข้าใจ หากแต่เป็นสารอนุพันธ์ของกลูโคสที่มีพันธะคู่อยู่ภายในวงของน้ำตาล อย่างไรก็ตามแม้จะทราบรายละเอียดทางโครงสร้างโมเลกุลที่ถูกต้องของสารเคมีชนิดนี้ นักเคมียังคงนิยมเรียกชื่อสามัญของสารดังกล่าวนี้ว่ากลูคาลเช่นเดิม ต่อมานักเคมีได้พัฒนาวิธีการสังเคราะห์สารประเภทนี้จากสารตั้งต้นน้ำตาลอื่นๆ จึงทำให้เกิดความหลากหลายและได้เรียกสารอนุพันธ์คาร์โบไฮเดรตประเภทนี้ว่า *ไกลคาล* (glycal) ซึ่งอาจให้นิยามทั่วไปว่าเป็นสารสังเคราะห์ของอนุพันธ์คาร์โบไฮเดรตชนิดมอโนแซ็กคาไรด์ที่มีพันธะคู่บนคาร์บอนตำแหน่งที่ 1 ของวงน้ำตาล (หรือตำแหน่งแอนอเมอริกคาร์บอน) ซึ่งมีทั้งชนิดวงหกเหลี่ยม (pyranose ring) และวงห้าเหลี่ยม (furanose ring) โดยทั่วไปแล้ว เราสามารถจำแนกสารไกลคาลออกได้เป็นสองชนิดตามตำแหน่งปรากฏของพันธะคู่บน

วงน้ำตาล ได้แก่ ไกลคาลชนิดที่มีพันธะคู่อยู่ภายในวงน้ำตาล เรียกว่า *เอ็นโดไกลคาล* (endo-glycal) และไกลคาลชนิดที่มีพันธะคู่อยู่นอกวงน้ำตาล เรียกว่า *เอ็กโซไกลคาล* (exo-glycal) โครงสร้างทางเคมีแบบทั่วไปของสารไกลคาลทั้งสองชนิดสามารถแสดงได้ดังรูปที่ 2

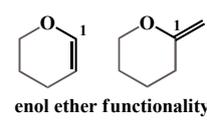


รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีและการระบุตำแหน่งสารอนุพันธ์ไกลคาลขนาดวงห้าเหลี่ยมและหกเหลี่ยม

ด้วยประโยชน์ของสารไกลคาลตามที่กล่าวมานั้น กลุ่มนักวิจัยหลายๆ กลุ่มได้ทำการศึกษาและพัฒนาวิธีการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ไกลคาล รวมทั้งการนำไปประยุกต์ใช้เป็นสารตั้งต้นเพื่อสังเคราะห์สารคาร์โบไฮเดรตสำคัญอื่นๆ ซึ่งมีรายงานตีพิมพ์เผยแพร่ออกมาอย่างต่อเนื่อง ดังนั้น บทความปริทัศน์นี้จึงได้รวบรวมรายงานวิจัยที่โดดเด่นและน่าสนใจเกี่ยวกับการพัฒนาวิธีการสังเคราะห์สารไกลคาลและการประยุกต์ใช้สารไกลคาลเพื่อเป็นสารตั้งต้นสำหรับการสังเคราะห์สารอนุพันธ์คาร์โบไฮเดรตและสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพน่าสนใจ

2. การสังเคราะห์สารไกลคาล (Synthesis of glycals)

จากโครงสร้างทางเคมีของสารไกลคาลจะเห็นได้ว่ามีหมู่ฟังก์ชันอินอลอีเทอร์ (enol ether) บนโมเลกุลของวงน้ำตาล โดยพันธะคู่จะอยู่บนคาร์บอนตำแหน่งที่ 1 (หรือตำแหน่งแอนอเมอริก) ของวงน้ำตาล สำหรับการ

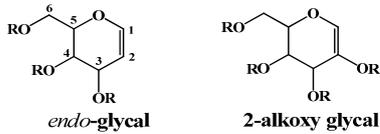


สังเคราะห์สารประกอบอินทรีย์ที่มีหมู่ฟังก์ชันประเภทนี้มักจะเกี่ยวข้องกับการปฏิกิริยาเคมีที่หลากหลาย โดยพื้นฐานแล้วจะเกี่ยวข้องกับการกำจัด (elimination reaction) โดยการใช้เบสต่างๆ และ/หรือร่วมกับโลหะตัวเร่งปฏิกิริยา อย่างไรก็ตามวิธีการสังเคราะห์ตามรายงานวิจัยต่างๆ นั้นยังไม่สามารถใช้เป็นวิธีการมาตรฐานเพื่อใช้สำหรับสังเคราะห์สารไกลคาลและอนุพันธ์ได้ และนักเคมียังคงพยายามพัฒนาวิธีการสังเคราะห์สารไกลคาลอย่างต่อเนื่อง

2.1 การสังเคราะห์สารเอ็นโดไกลคาล (Synthesis of endo-glycals)

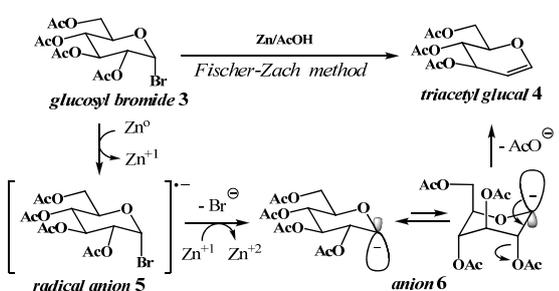
วิธีการทางเคมีที่นิยมใช้สำหรับสร้างพันธะคู่ภายในวงน้ำตาลสามารถทำได้โดยการใช้ปฏิกิริยาการกำจัดสำหรับกรณี

สารตั้งต้นอนุพันธ์น้ำตาลที่มีหมู่หลุดออกที่คืออยู่ที่ตำแหน่งแอนอเมอริก



รูปที่ 3 โครงสร้างไพราโนสของเอ็นโดไกลคาลและอนุพันธ์ชนิดที่มีหมู่แทนที่แอลคิลบนตำแหน่งที่ 2

2.1.1 ปฏิกริยากำจัดแบบรีดักทีฟ (Reductive elimination) ในรายงานวิจัยการสังเคราะห์สารอนุพันธ์เอ็นโดไกลคาลโดย Fischer และ Zach ได้ใช้สารตั้งต้น glucosyl bromide **3** ทำปฏิกิริยากับโลหะสังกะสีในกรดแอซีติกได้สารผลิตภัณฑ์ glucal **4** ในปริมาณปานกลาง ทั้งนี้กลไกการเกิดปฏิกิริยาเกี่ยวข้องกับการถ่ายโอนอิเล็กตรอนเดี่ยว (single electron transfer) จากโลหะสังกะสีเกิดเป็นสารมัธยันต์แรดิคัลแอนไอออน **5** (radical anion intermediate) และสารมัธยันต์แอนไอออน **6** จากนั้นเกิดปฏิกิริยากำจัดหมู่ฟังก์ชันแอซีเตตที่อะตอมคาร์บอนตำแหน่งที่ 2 ของวงน้ำตาล หลุดออกไปแล้วสร้างพันธะคู่ขึ้นภายในวงน้ำตาลโดยขั้นตอนการกำจัดหมู่ฟังก์ชันแอซีเตตจะเกิดผ่านสภาวะแทรนซิชันที่หมู่ฟังก์ชันแอซีเตตอยู่ตำแหน่งแอกเซียล (axial position)

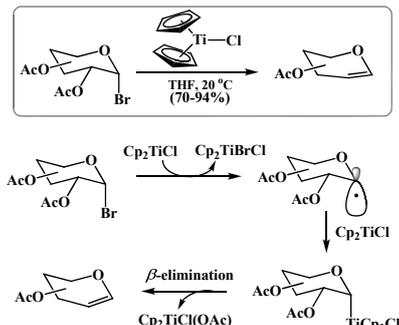


รูปที่ 4 กลไกการเกิดปฏิกิริยาการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ไกลคาลโดยวิธีของ Fischer และ Zach

อย่างไรก็ตาม วิธีการสังเคราะห์เอ็นโดไกลคาลตามวิธีนี้มักเกิดสารผลิตภัณฑ์ไกลคาลในปริมาณไม่สูงมากนักเนื่องจากเป็นปฏิกิริยาเนื้อผสม (heterogenous reaction) นอกจากนี้ยังมีปัญหาการปนเปื้อนสารผลิตภัณฑ์ไม่พึงประสงค์อื่นๆ ด้วยเหตุนี้จึงได้มีความพยายามพัฒนาวิธีการสังเคราะห์ใหม่ๆ ขึ้น โดยมุ่งหวังที่จะลดปัญหาที่พบจากวิธีการสังเคราะห์ของ Fischer และ Zach โดยเฉพาะการเพิ่มปริมาณสารผลิตภัณฑ์ไกลคาลให้

ได้ปริมาณมากขึ้น ซึ่งงานวิจัยเหล่านั้นได้รายงานผลสังเกตที่น่าพอใจในระดับหนึ่ง อาทิเช่น การใช้โลหะอื่นๆ ที่สามารถเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาที่ดีกว่าสำหรับสารตั้งต้นไกลโคซิลแฮไลด์ ตัวอย่างเช่น โลหะ Li-NH₃ (Ferrier and Hoberg, 2003) โลหะผสม Zn/Ag (Palmacci et al., 2002) โลหะแทรนซิชัน Cr(II) (Priebe and Gryniewicz, 2001) สารประกอบโลหะแทรนซิชัน Sml₂ (Ferrier et al., 2001) และการใช้วิตามินบี 12 ซึ่งมีโลหะแทรนซิชันโคบอลท์ (Co) เป็นองค์ประกอบ (Forbes and Franck, 1999) เป็นต้น

รายงานวิจัยที่น่าสนใจของ Hansen และคณะ (1999) เกี่ยวกับการพัฒนาวิธีการเตรียมสปีชีส์ที่มีสภาพวงไวของโลหะแทรนซิชันไทเทเนียมไอออน (titanium, Ti(III)) ในรูปของสารประกอบเชิงซ้อนไทเทโนซีนคลอไรด์ (Cp₂TiCl) จากสารเชิงซ้อน Cp₂TiCl₂ และโลหะแมงกานีส (Mn) เมื่อนำตัวเร่งปฏิกิริยานี้ไปทำปฏิกิริยากับสารตั้งต้นอนุพันธ์ไกลโคซิลโบรไมด์พบว่าแม้อัตราการเกิดปฏิกิริยาดำเนินไปค่อนข้างช้าแต่ให้ปริมาณร้อยละผลิตภัณฑ์สูง ซึ่งคาดว่าสปีชีส์ที่มีสภาพวงไวของไอออน Ti(III) ช่วยเร่งการเกิดปฏิกิริยารีดักชันของสารตั้งต้นโดยผ่านกลไกการถ่ายโอนอิเล็กตรอนเดี่ยวแล้วเกิดสารมัธยันต์แอนไอออนซึ่งจะทำให้เกิดปฏิกิริยากำจัดหมู่ฟังก์ชันแอซีเตตที่อะตอมคาร์บอนตำแหน่งที่ 2 (C-2) ของวงน้ำตาลผ่านกลไก β-elimination



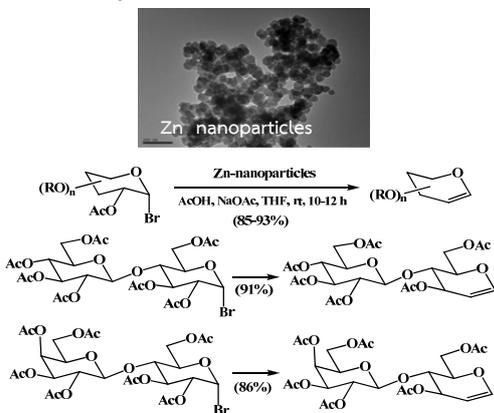
รูปที่ 5 กลไกการเร่งปฏิกิริยาการกำจัดด้วยสาร Cp₂TiCl

นอกจากนี้ตัวเร่งปฏิกิริยาโลหะแทรนซิชัน Ti(III) ที่เตรียมได้โดยตรงจากสารประกอบเชิงซ้อน Cp₂TiCl₂/Mn สามารถกระตุ้นปฏิกิริยาการกำจัดของสารตั้งต้นไกลโคซิลโบรไมด์ชนิดไดแซ็กคาไรด์และสารตั้งต้น glycosyl pyridyl sulfone ทำให้เกิดสารผลิตภัณฑ์อนุพันธ์เอ็นโดไกลคาลในปริมาณสูง (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 การเตรียมเอ็นโดไกลคอลโดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาสารประกอบเชิงซ้อน Cp_2TiCl_2/Mn

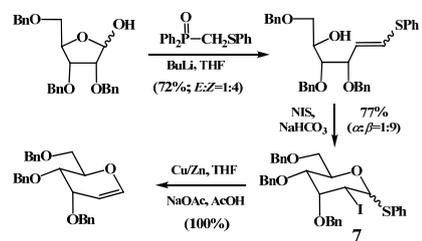
Glycosyl bromides	Glycols	Yields
		87%
		77%
		84%
		94%
		91%
		70%

Xu และคณะ (2014) ได้รายงานการปรับปรุงวิธีการสังเคราะห์ของ Fischer และ Zach โดยประยุกต์ใช้อนุภาคนาโนโลหะสังกะสี (zinc nanoparticle) ภายใต้สภาวะที่ไม่รุนแรงและเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม ซึ่งทำให้สามารถสังเคราะห์สารอนุพันธ์ไกลคอลชนิดมอโนแซ็กคาไรด์และไดแซ็กคาไรด์ในปริมาณร้อยละผลิตภัณฑ์ที่ดีขึ้น (รูปที่ 6)



รูปที่ 6 การสังเคราะห์สารอนุพันธ์เอ็นโดไกลคอลโดยใช้อนุภาคนาโนโลหะสังกะสี

Boutureira และคณะ (2006) ได้รายงานการเตรียมสารอนุพันธ์ pyranoid *endo*-glycal (รูปที่ 7) โดยปฏิกิริยารadical reductive elimination ด้วยโลหะทองแดงและสังกะสี (Cu/Zn) จากสารตั้งต้นอนุพันธ์ 2-deoxy-2-iodo thioglycoside 7 ซึ่งเตรียมได้จากปฏิกิริยา Wadsworth-Emmons olefination และปฏิกิริยาการปิดวงที่มีไอออนไอโอดีนเป็นตัวเหนี่ยวนำ (iodine ion-induced cyclization)

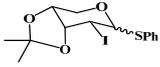
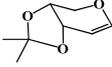
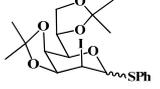
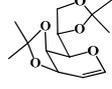
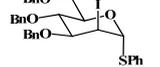
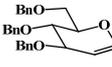


รูปที่ 7 การสังเคราะห์เอ็นโดไกลคอลด้วยปฏิกิริยารadical reductive elimination

ตารางที่ 2 การเตรียมเอ็นโดไกลคอลจากสารตั้งต้นอนุพันธ์ 2-deoxy-2-iodo thioglycosides

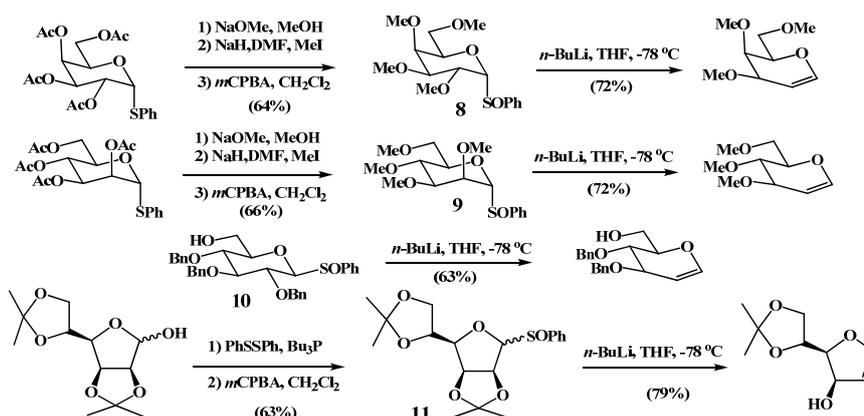
Thioglycosides	Glycols	Yields
		92%
		86%
		89%
		71%

ตารางที่ 2 การเตรียมเอ็นโดไกลโคคาลจากสารตั้งต้นอนุพันธ์ 2-deoxy-2-iodo thioglycosides (ต่อ)

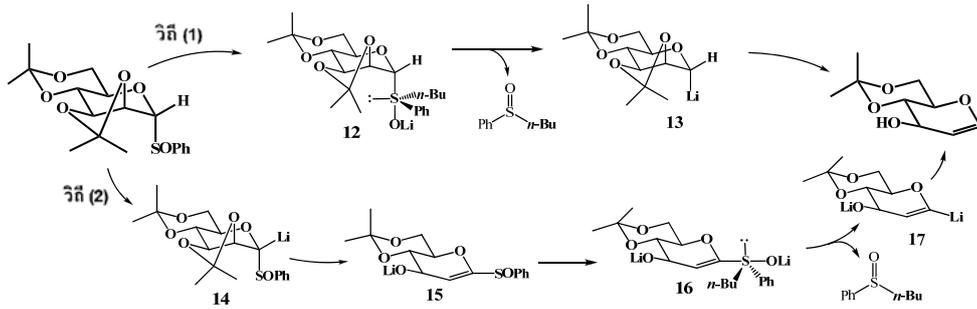
Thioglycosides	Glycols	Yields
		91%
		97%
		91%

2.1.2 ปฏิกริยากำจัดด้วยเบส (Base induced elimination) การสังเคราะห์ไกลโคคาลโดยใช้เบสในปฏิกริยากำจัดหมู่หลุดออก (leaving group) เป็นวิธีการหนึ่งที่หลายกลุ่มวิจัยได้พัฒนาขึ้นมาโดยมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อลดความยุ่งยากในการใช้รีเอเจนต์และตัวเร่งปฏิกริยาของโลหะต่างๆ ตลอดจนเพิ่มประสิทธิภาพในการสังเคราะห์สารโมเลกุลเป้าหมายให้ได้ร้อยละปริมาณสารผลิตภัณฑ์เพิ่มขึ้น Gómez และคณะ (2008) ได้รายงานปฏิกริยาระหว่างสารตั้งต้น glycosyl sulfoxides **8-11** และเบสเอ็นบิวทิลลิเทียม (*n*-BuLi) สำหรับเตรียมสารอนุพันธ์น้ำตาลเอ็นโดไกลโคคาล (รูปที่ 8) ซึ่งกลไกการเกิดปฏิกริยาอาจดำเนินปฏิกริยาผ่านวิถีที่ (1) ปฏิกริยาการแลกเปลี่ยนระหว่างหมู่ฟังก์ชันซัลฟอกไซด์และโลหะลิเทียม (sulfoxide/metal exchange reaction) สืบเนื่องจากการเข้าทำปฏิกริยาของ

รีเอเจนต์ organolithium ที่อะตอมซัลเฟอร์ของหมู่ซัลฟอกไซด์เกิดสารเชิงซ้อน pentacoordinate α -sulfurane **12** โดยลิแกนด์สามารถหมุนเปลี่ยนตำแหน่งรอบอะตอมศูนย์กลางให้มีเสถียรภาพมากที่สุดแล้วเกิดการแตกพันธะให้สารมัธยันตร์ glycosyl lithium **13** ซึ่งจะเกิดปฏิกริยากำจัดของหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งบีตา (β -elimination) ได้สารผลิตภัณฑ์เอ็นโดไกลโคคาลหรือกลไกการเกิดปฏิกริยาอาจดำเนินผ่านวิถีที่ (2) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการตั้งโปรตอนตำแหน่งแอลฟาของหมู่ฟังก์ชันซัลฟอกไซด์จะให้สารมัธยันตร์ α -sulfinyl carbanion **14** ซึ่งสามารถเกิดการกำจัดที่ตำแหน่งบีตากลายเป็นสารมัธยันตร์ vinyl sulfoxide **15** แล้วเกิดปฏิกริยาการแลกเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชันซัลฟอกไซด์และโลหะลิเทียมผ่านสารมัธยันตร์ **16** และ **17** ตามลำดับ จากนั้นจึงเปลี่ยนแปลงต่อไปเป็นสารอนุพันธ์ไกลโคคาลในที่สุด (รูปที่ 9)



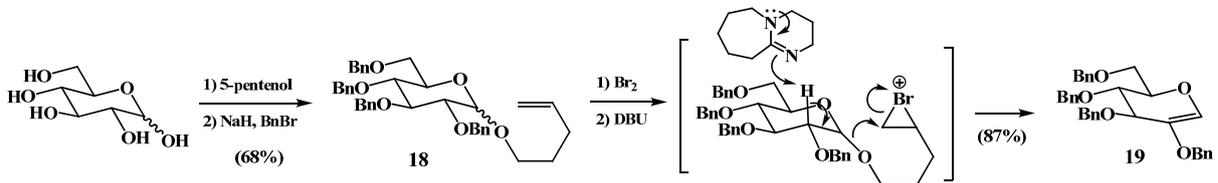
รูปที่ 8 การสังเคราะห์อนุพันธ์เอ็นโดไกลโคคาลโดยผ่านสารตั้งต้น glycosyl sulfoxides



รูปที่ 9 กลไกการเกิดปฏิกิริยาที่อาจเป็นไปได้สำหรับการเกิดสารเอ็นโดไกลคอล

Storkey และคณะ (2004) รายงานการเตรียมสารอนุพันธ์เอ็นโดไกลคอลโดยการกระตุ้นน้ำตาล *n*-pentenyl glucoside **18** ด้วยรีเอเจนต์โบรมีนแล้วทำปฏิกิริยากำจัดด้วยเบส 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (หรือ DBU)

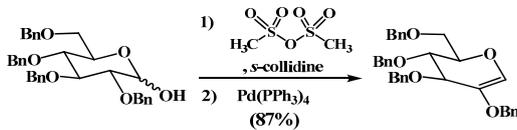
สามารถเตรียมสารอนุพันธ์ D-glucal **19** ได้ปริมาณสูงและวิธีการดังกล่าวนี้ยังสามารถใช้เตรียมสารไกลคอลในปริมาณระดับกรัมได้ (73-80%) (รูปที่ 10)



รูปที่ 10 การสังเคราะห์สาร 2-benzoyloxy glucal

Garth และคณะ (1992) ได้รายงานการประยุกต์ใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาแพลเลเดียม Pd(PPh₃)₄ สำหรับสังเคราะห์สารอนุพันธ์กลูคอล โดยการทำปฏิกิริยามีทิลชัน (methylation) ของอนุพันธ์กลูโคสด้วยรีเอเจนต์ methanesulfonic anhydride (Ms₂O) แล้วทำปฏิกิริยากับสารประกอบแพลเลเดียม Pd(PPh₃)₄ ภายใต้สภาวะรีฟลักซ์ซึ่งเกิดผ่านกลไก oxidative addition ไปยังตำแหน่งแอนอเมอริก (C-1) ของสารตั้งต้นน้ำตาลแล้วเกิดปฏิกิริยากำจัดอะตอมไฮโดรเจนที่ตำแหน่งบีตา

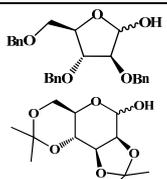
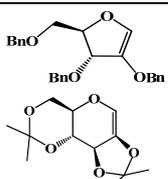
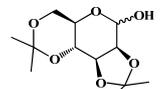
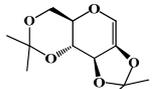
(β-hydride elimination) ให้สารผลิตภัณฑ์ออกซิกลูคอล ทั้งนี้โครงสร้าง (conformation) ของสารมัธยันตร์ออกโซเนียมไอออนและเสถียรภาพของสารมัธยันตร์แพลเลเดียมมีความสำคัญในการเกิดสารผลิตภัณฑ์ไม่ใช่สเตอริโอเคมีบนตำแหน่ง C-2 ของวงน้ำตาล ส่วนในกรณีร้อยละปริมาณผลิตภัณฑ์ที่น่าจะเป็นผลจากการเกิดปฏิกิริยา oxidative addition ได้น้อยซึ่งส่งผลต่อขั้นตอนการกำจัดไฮโดรเจนที่ไม่ดีด้วย



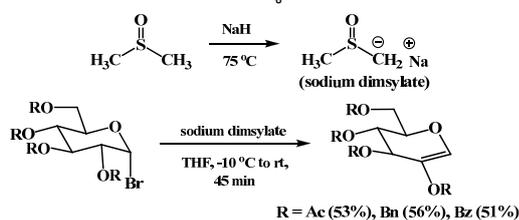
ตารางที่ 3 การเตรียมอนุพันธ์ 2-oxyglycals

Carbohydrates	Glycals	Yields
		53%
		21%
		60%

ตารางที่ 3 การเตรียมอนุพันธ์ 2-oxyglycals (ต่อ)

Carbohydrates	Glycals	Yields
		58%
		15%

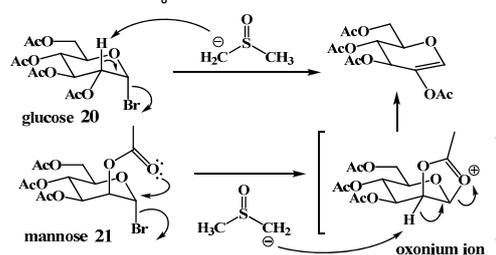
รายงานการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างติมซิลแอนไอออน และสารอนุพันธ์กลูโคซิลโบรไมด์ (กัมปนาทและธิดารัตน์, 2553; กัมปนาท, 2557) พบว่าสามารถแยกได้สารผลิตภัณฑ์อนุพันธ์ 2-oxyglucal ในปริมาณปานกลาง (รูปที่ 11)



รูปที่ 11 การสังเคราะห์เอ็นโดไกลคาลด้วยเบส sodium dimsylate

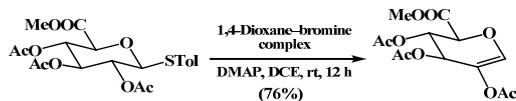
โดยรูปที่ 12 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาซึ่งคาดว่าน่าจะเกิดผ่านปฏิกิริยาการกำจัดกรดไฮโดรโบรมิก (HBr) ซึ่งมีปัจจัยเสริมด้านทิศทางการจัดเรียงตัวของอะตอมไฮโดรเจนบนคาร์บอนตำแหน่งที่ 2 (C-2) และอะตอมโบรมีนบนคาร์บอนตำแหน่งแอนอเมอริก (C-1) ในโมเลกุลของน้ำตาลสารตั้งต้นอยู่ในลักษณะทำมุมตรงกันข้าม 180° (anti-periplanar) ส่งผลทำให้ปฏิกิริยาการกำจัดด้วยเบสดำเนินไปได้ดี ในขณะที่อนุพันธ์แมนโนซิลโบรไมด์ 21 ผลการมีส่วนร่วมของหมู่ข้างเคียง

(neighboring group participation) ทำให้เกิดสารมัธยันตร์แคทไอออนซึ่งเบสสามารถเข้าทำปฏิกิริยาดังโปรตอนบนคาร์บอนตำแหน่งที่ 2 เปิดวงแหวนเหลี่ยมของสารมัธยันตร์ให้กลายเป็นสารผลิตภัณฑ์แอซิทอกซีไกลคาลได้

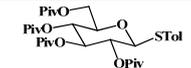
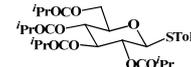
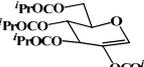
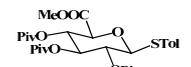
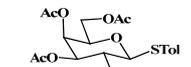
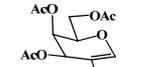
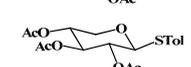
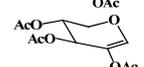


รูปที่ 12 กลไกการเกิดปฏิกิริยาการกำจัดด้วยเบส dimsyl anion

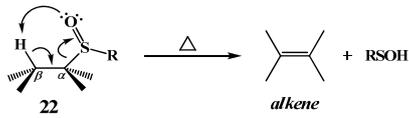
กลุ่มวิจัยของ Qian และ You (2012) รายงานการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ 2-oxyglycal โดยเริ่มจากทำปฏิกิริยาการเปลี่ยนแปลงสารตั้งต้น thioglycoside ให้กลายเป็นสารอนุพันธ์ glycosyl bromide ด้วยรีเอเจนต์ 1,4-dioxane-bromine complex แล้วตามด้วยปฏิกิริยาการกำจัดด้วยเบส DMAP ที่อุณหภูมิห้องซึ่งสามารถแยกสารผลิตภัณฑ์ได้ในร้อยละปริมาณผลิตภัณฑ์ 61-85 % (ตารางที่ 4)



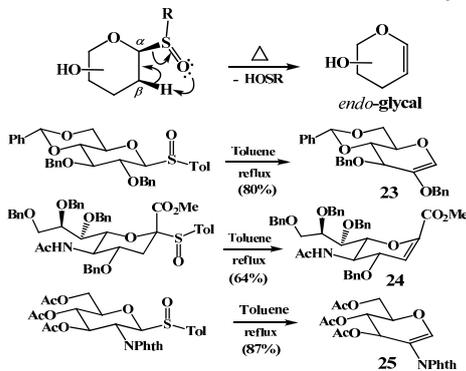
ตารางที่ 4 การเตรียมไกลคาลจาก thioglycosides

Carbohydrates	Glycals	Yields
		72%
		76%
		61%
		85%
		81%

2.1.3 ปฏิกริยากำจัดแบบซินโดยอาศัยความร้อน (Thermal *syn* elimination) ภายใต้สภาวะเคมีที่เหมาะสม โครงสายโซ่คาร์บอนที่มีหมู่แทนที่มีสมบัติเป็นหมู่หลุดออกที่ดี (good leaving group) เมื่อได้รับความร้อนสามารถเกิดปฏิกริยากำจัดหมู่หลุดออกพร้อมๆ กับไฮโดรเจนตำแหน่งบีตาที่อยู่บนระนาบเดียวกัน เช่น สารอนุพันธ์แอลคิลซัลฟอกไซด์ **22** เมื่อได้รับความร้อนสามารถเกิดปฏิกริยากำจัดโดยผ่านสภาวะแทรนซิชันซินดิวง (cyclic transition state) เกิดสารผลิตภัณฑ์ที่มีพันธะคู่ เรียกว่า *syn* elimination

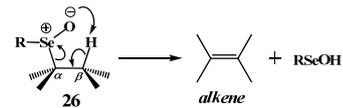


ในทำนองเดียวกันภายใต้สภาวะอุณหภูมิสูงสารตั้งต้นไกลโคซิลซัลฟอกไซด์ (glycosyl sulfoxide) สามารถเกิดการกำจัดกรดซัลฟินิก (sulfenic acid, RSOH) ได้ (Liu et al., 2002) โดยผ่านกลไกการกำจัดของสารมัธยันตร์ซัลฟอกไซด์ซึ่งผ่านสภาวะแทรนซิชันซินดิวงทำให้อุณหภูมิเกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์อนุพันธ์ 2-oxyglycals **23-24** และสาร 2-aminoglycal **25** (รูปที่ 13)

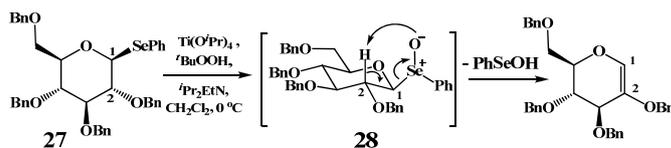


รูปที่ 13 ปฏิกริยากำจัดของสารอนุพันธ์ไกลโคซิลซัลฟอกไซด์

เคมีของสารประกอบออร์แกโนซีลีเนียม (organoselenium) ได้รับความสนใจเชิงเคมีอินทรีย์สังเคราะห์ไม่น้อยไปกว่าสารประกอบซัลเฟอร์ แม้ว่าเคมีของสารประกอบทั้งสองชนิดนี้จะมีลักษณะใกล้เคียงกัน แต่กลับพบว่าซีลีเนียมมีความสามารถในการก่อพันธะซิกมา C-Se ได้อ่อนกว่าซัลเฟอร์ นอกจากนี้ยังพบว่าพันธะ Se=O สามารถเกิดสภาพขั้วได้ง่ายกว่าพันธะ S=O ดังนั้นการแตกพันธะจึงเกิดขึ้นได้ง่ายกว่าในกรณีของซัลเฟอร์ (Reich, 1979) ด้วยเหตุนี้สารประกอบซีลีโนออกไซด์ **26** (selenoxide, R₂Se=O) เมื่ออยู่ภายใต้สภาวะเคมีที่เป็นกลาง อนุกรมหมู่หรือใกล้เคียงจึงสามารถเกิดปฏิกริยากำจัดแบบซินได้ง่ายเกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์แอลคีนและกรดซีลีนิค (selenenic acid, PhSeOH) และเมื่อพิจารณาเปรียบเทียบกับกรณีของสารประกอบซัลฟอกไซด์แล้วจะพบว่าสารประกอบซีลีโนออกไซด์มีแนวโน้มของอัตราการเกิดปฏิกริยากำจัดเร็วกว่าและมักจะไม่เกิดการผันกลับ



รายงานการประยุกต์ใช้ปฏิกริยากำจัดของสารอนุพันธ์ไกลโคซิลซีลีโนออกไซด์ (glycosyl selenoxide) โดย Chambers และคณะ (2004) สามารถเตรียมสารอนุพันธ์เอ็นโดไกลคาลได้อย่างมีประสิทธิภาพสูง (ตารางที่ 5) โดยเริ่มจากสารตั้งต้น 1,2-*trans* selenoglycoside **27** ซึ่งมีสเตอริโอเคมีของอะตอมซีลีเนียมบน C-1 อยู่ในแนวระนาบเดียวกับอะตอมไฮโดรเจนบน C-2 ของวงน้ำตาล จากนั้นทำปฏิกริยา Sharpless type oxidation ด้วยรีเอเจนต์ Ti(OⁱPr)₄/^tBuOOH/ⁱPr₂EtN ได้สารมัธยันตร์ glycosyl selenoxide **28** ซึ่งสามารถดำเนินปฏิกริยากำจัดแบบซินได้ทันที เนื่องจากรูปแบบการจัดวางตัวทางสเตอริโอเคมีของอะตอมบน C-1 และ C-2 อยู่ในลักษณะส่งเสริมการเกิดปฏิกริยา

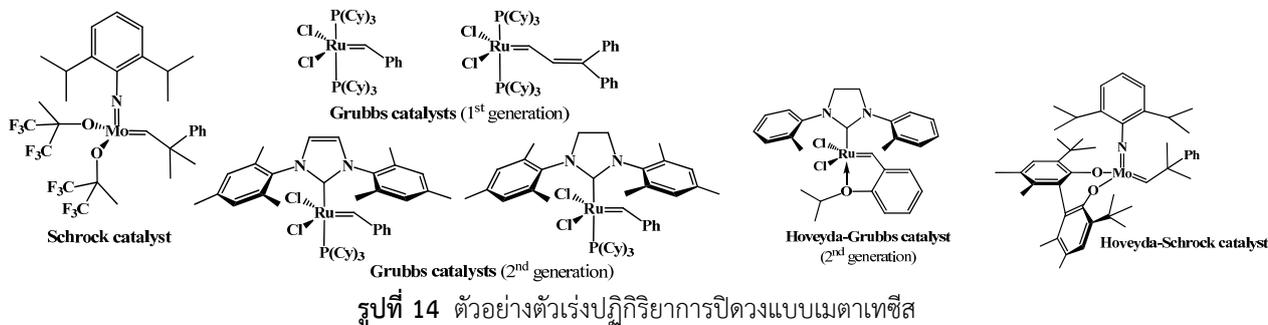


ตารางที่ 5 การเตรียมไกลคอลจากอนุพันธ์ซีลีเนียม

Carbohydrates	Glycols	Yields
		95%
		96%
		86%
		90%
		93%

2.1.4 ปฏิกิริยาการปิดวงแบบเมตาเทซิส (Ring-closing metathesis reaction) ในช่วงเวลาที่ผ่านมา การศึกษาและพัฒนาตัวเร่งปฏิกิริยาโลหะทรานซิชัน ได้แก่ ลูธีนียม (Ru) และโมลิบดีนัม (Mo) เป็นต้น (รูปที่ 14) เพื่อใช้สำหรับปฏิกิริยาการปิดวงแบบเมตาเทซิส ซึ่งทำให้นักเคมีอินทรีย์

สามารถสร้างพันธะชนิดไม่อิ่มตัวระหว่างอะตอมคาร์บอน (C=C) ภายในโมเลกุลเป้าหมายที่มีโครงสร้างซับซ้อน รวมทั้งโมเลกุลสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติและสารพอลิเมอร์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ (Deraedt, 2003; Cossy et al., 2010)

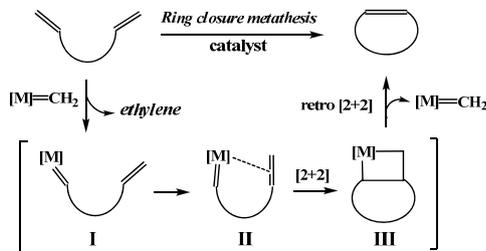


กลไกทั่วไปของปฏิกิริยาเมตาเทซิส (Chauvin, 2006; Katz and McCinnis, 1975) เริ่มจากสารตั้งต้นไดอินเข้าทำปฏิกิริยากับตัวเร่งปฏิกิริยาโลหะทรานซิชันแล้วสูญเสียโมเลกุลเอทิลีน (C₂H₄) เกิดเป็นสารมัธยันตร์ metal carbene I ซึ่งสามารถดำเนินปฏิกิริยา [2+2] cycloaddition กับพันธะคู่

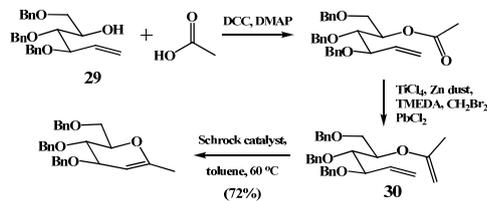
ภายในโมเลกุลที่อยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสมได้สารมัธยันตร์ metallacyclobutane III ซึ่งภายหลังเกิดปฏิกิริยา cycloreversion แล้วจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการปิดวงและมีพันธะคู่ระหว่างอะตอมคาร์บอน (รูปที่ 15)

Calimente และ Postema (1999) ได้รายงานการใช้ปฏิกิริยาการปิดวงแบบเมตาเทซิสสังเคราะห์สารอนุพันธ์ไกลคาลจากสารตั้งต้น olefinic acyclic enol ether **30** ซึ่งเตรียมมาจากปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันระหว่างโอเลฟินแอลกอฮอล์ **29** กับอนุพันธ์กรดอินทรีย์แล้วตามด้วยการทำปฏิกิริยาเมทิลเลชันเปลี่ยน

หมู่ฟังก์ชันเอสเทอร์ให้กลายเป็นอีเทอร์ แล้วทำปฏิกิริยาการปิดวงแบบเมตาเทซิสของสาร enol ether **30** โดยการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยา Schrock molybdenum catalyst ซึ่งสามารถเตรียมสารอนุพันธ์เอ็นโดไกลคาลได้อย่างมีประสิทธิภาพในปริมาณปานกลางถึงสูง (ตารางที่ 6)



รูปที่ 15 กลไกการเกิดปฏิกิริยาการปิดวงแบบเมตาเทซิส



ตารางที่ 6 การเตรียมสารอนุพันธ์ C-glycals

Carbohydrates	Glycals	Yields
		58%
		73%
		57%
		55%
		60%
		68%

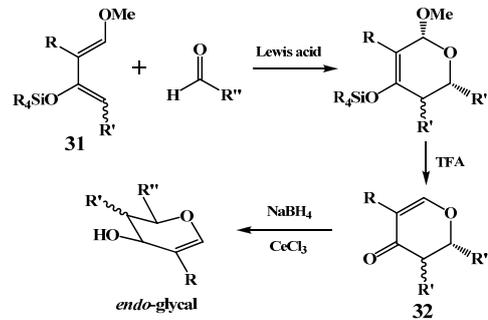
2.1.5 ปฏิกิริยาไซโคลคอนเดนเซชัน (Cyclocondensation reaction) กลุ่มวิจัยของ Danishefsky (1982) เสนอวิธีการสังเคราะห์สารอนุพันธ์เอ็นโดไกลคาลด้วยปฏิกิริยาการสร้างวงที่เรียกว่า LACDAC (Lewis Acid Catalyzed Diene-Aldehyde Cyclocondensation) โดยประยุกต์ปฏิกิริยาไซโคลคอนเดนเซชัน (cyclocondensation) ระหว่างสารตั้งต้นอนุพันธ์ siloxydiene **31** กับแอลดีไฮด์และมีกรดลิวอิสเป็นตัวเร่ง

ปฏิกิริยาจากนั้นทำการกำจัดหมู่ปกป้องซิลิล (-OSiR₄) ด้วยกรดพร้อมกับเกิดการกำจัดแบบบีตา (β-elimination) หมู่แทนที่เมทอกซี (-OMe) ได้สารผลิตภัณฑ์ dihydropyrone **32** ซึ่งเมื่อทำปฏิกิริยา Lunche reduction ด้วยรีเอเจนต์ NaBH₄/CeCl₃ จะได้ผลิตภัณฑ์อนุพันธ์ไกลคาล (รูปที่ 16)

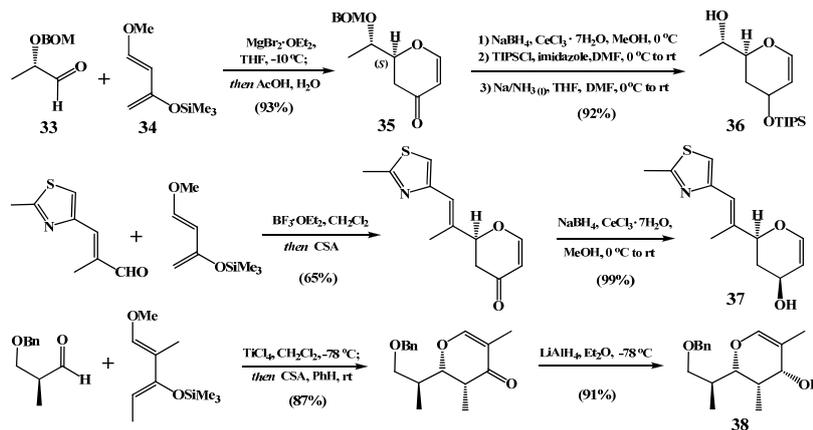
สารอนุพันธ์แอลดีไฮด์ **33** ทำปฏิกิริยากับอนุพันธ์ butadiene **34** โดยมีกรดลิวอิส magnesium bromide

etherate ($MgBr_2 \cdot OEt_2$) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา LACDAC จะเกิดสารผลิตภัณฑ์ dihydropyrone **35** ซึ่งมีสเตอริโอเคมีแบบ (S) ภายในวงสี่เหลี่ยมเนื่องมาจากการเกิด α -chelation ในสถานะแทรน-ซิชันของปฏิกิริยา cyclocondensation ต่อมาหมู่ฟังก์ชันคีโตนของสาร **35** ถูกรีดิวซ์แบบจำเพาะด้วยรีเอเจนต์ $NaBH_4/CeCl_3$ และปกป้องหมู่ไฮดรอกซิลด้วย triisopropylsilyl ether (TIPS)

จากนั้นกำจัดหมู่ปกป้อง benzyloxymethyl (BOM) บนสายโซ่จะได้สารอนุพันธ์เอ็นโดไกลคอล **36** และในทำนองเดียวกันด้วยวิธี LACDAC ทำให้สามารถสังเคราะห์สารอนุพันธ์เอ็นโดไกลคอล **37** และ **38** เพื่อใช้เป็นสารตั้งต้นสำหรับการสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่สนใจได้ (Meng et al., 1997) (รูปที่ 17)



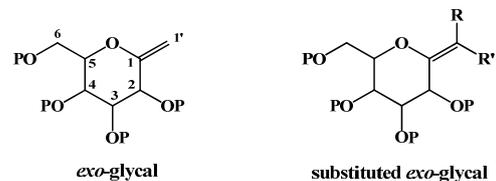
รูปที่ 16 การสังเคราะห์อนุพันธ์เอ็นโดไกลคอลด้วยวิธี LACDAC



รูปที่ 17 การสังเคราะห์อนุพันธ์เอ็นโดไกลคอลด้วยวิธี LACDAC

2.2 การสังเคราะห์สารเอ็กซีไซไกลคอล (Synthesis of *exo*-glycals)

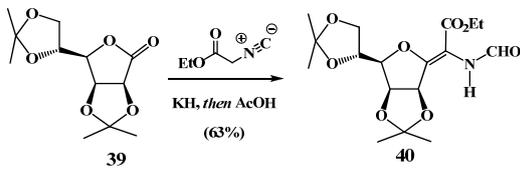
สารเอ็กซีไซไกลคอล (*exo*-glycal) เป็นอนุพันธ์มอโนแซ็กคาไรด์ที่มีพันธะคู่อยู่ภายนอกวงน้ำตาล (รูปที่ 18) การเกิดพันธะชนิดไม่มีอิมิตัวในโครงโมเลกุลต้องการอะตอมคาร์บอนเพิ่มอีกหนึ่งอะตอม (ตำแหน่ง C-1') เพื่อก่อพันธะคู่ภายนอกวง โดยสารเอ็กซีไซไกลคอลอาจแบ่งย่อยออกเป็น 2 ชนิด ขึ้นอยู่กับการมีหรือไม่มีหมู่แทนที่บนอะตอมคาร์บอนของพันธะคู่ที่อยู่ภายนอกวงน้ำตาล ซึ่งเรียกว่า 1-methylene glycal และ substituted *exo*-glycal ตามลำดับ



รูปที่ 18 โครงสร้างหลักของสารเอ็กซีไซไกลคอลชนิดที่มีและไม่มีหมู่แทนที่บนพันธะคู่ที่อยู่ภายนอกวงน้ำตาล

สำหรับการเตรียมสารเอ็กซีไซไกลคอลนั้นได้มีการรายงานครั้งแรกโดย Bischofberger และคณะ (1975) โดยการทำปฏิกิริยาโอเลฟินเนชัน (olefination reaction) ระหว่างสารอนุพันธ์ lactone **39** กับสาร ethyl isocynoacetate ได้สารผลิตภัณฑ์เอ็กซีไซไกลคอล **40** ซึ่งเป็นชนิดที่มีหมู่แทนที่บน

อะตอมคาร์บอน C-1' ของพันธะคู่ (substituted *exo*-glycal) ภายในขั้นตอนเดียว

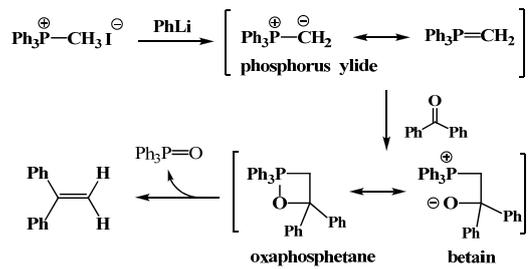


รูปที่ 19 ปฏิกิริยา olefination ระหว่างอนุพันธ์ sugar lactone กับสาร ethyl isocyanoacetate

ต่อมาได้มีรายงานเผยแพร่วิธีการสังเคราะห์สารอนุพันธ์เอ็กซีโซไกลคาลออกมาอย่างต่อเนื่อง โดยทั่วไปแล้วจะใช้วิธีการทางเคมีสังเคราะห์พื้นฐานคล้ายคลึงกัน (Taillefumier and Chapleur, 2004) ซึ่งอาจแบ่งวิธีการสังเคราะห์เหล่านั้นออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่ 1) วิธีการสร้างพันธะคู่ขึ้นโดยตรง (direct olefination method) ที่ตำแหน่งแอนอเมอริกของวงน้ำตาล และ 2) วิธีการสร้างพันธะคู่แบบหลายขั้นตอน (stepwise olefination method) โดยผ่านกระบวนการสร้างพันธะ C-C ที่ตำแหน่งแอนอเมอริกขึ้นก่อนแล้วค่อยทำปฏิกิริยากำจัดเพื่อให้เกิดเป็นพันธะคู่

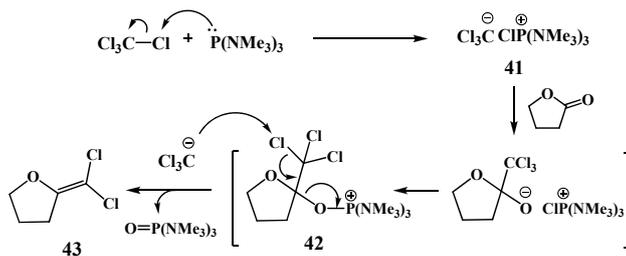
2.2.1 วิธีการสร้างพันธะคู่ขึ้นโดยตรง (Direct olefination method) นักเคมี Wittig และ Geissler (1953) ได้รายงานวิธีการสร้างหมู่ฟังก์ชันพันธะคู่ (C=C) ในโมเลกุลสารอินทรีย์โดยการทำปฏิกิริยาระหว่างสารมัธยันตร์ phosphorus ylide กับสารตั้งต้นแอลดีไฮด์หรือคีโตน ต่อมา

เรียกวิธีการนี้ว่าปฏิกิริยาวิตติค (Wittig reaction) ซึ่งถือได้ว่าเป็นหนึ่งในปฏิกิริยาเคมีที่มีประโยชน์มากทางเคมีอินทรีย์สังเคราะห์

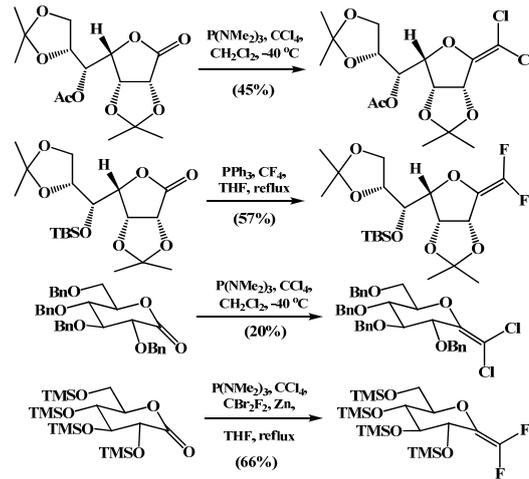


รูปที่ 20 กลไกทั่วไปสำหรับการเกิดปฏิกิริยาวิตติค

โดยทั่วไปปฏิกิริยาวิตติคมักจะทำเพื่อเตรียมสารตั้งต้นเอสเทอร์ อย่างไรก็ตาม Bandzouzi และ Chapleur (1987) ได้รายงานการเตรียมสารอนุพันธ์เอ็กซีโซไกลคาลจากปฏิกิริยาโอเลฟินเนชัน (olefination) ของอนุพันธ์เอสเทอร์สารตั้งต้นน้ำตาลแลคโตน (sugar lactone) ด้วยรีเอเจนต์ออร์แกโนฟอสฟอรัส (organophosphorus) ดังแสดงในรูปที่ 22 พบว่าหมู่ปกป้อง isopropylidene บนตำแหน่ง C-2 และ C-3 ของวงน้ำตาลสารตั้งต้น sugar lactone มีอิทธิพลเสริมสภาพต่อการทำปฏิกิริยากับรีเอเจนต์เชิงซ้อนอนุพันธ์ aminophosphine 41 โดยผ่านกลไกการเกิดปฏิกิริยาการเติมด้วยนิวคลีโอไฟล์ trichloromethylide (Cl₃C⁻) ได้สารมัธยันตร์เกลือ alkoxyphosphonium 42 ซึ่งเกิดปฏิกิริยากำจัด phosphine oxide โดยการเข้าทำปฏิกิริยาของ trichloromethylide ให้สารผลิตภัณฑ์ไกลคาล 43 (รูปที่ 21)

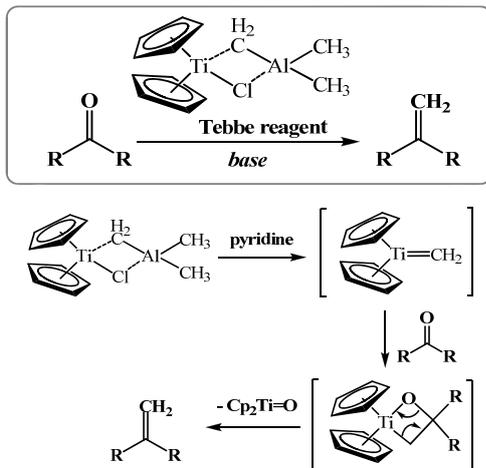


รูปที่ 21 กลไกการเกิดปฏิกิริยาที่ใช้รีเอเจนต์เชิงซ้อน tris(dimethylamino)phosphinetetrachloromethane



รูปที่ 22 การสังเคราะห์หอนุพันธ์ halogenated glycols

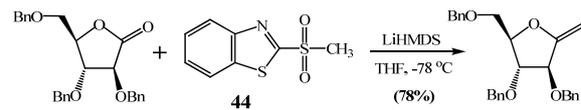
สารประกอบเชิงซ้อนไททาเนียมอะลูมิเนียม Tebbe reagent (รูปที่ 23) จัดเป็นรีเอเจนต์ที่ไม่มีสภาพเบสและนิยมใช้สำหรับปฏิกิริยา methylenation ของสารตั้งต้นอนุพันธ์คาร์บอนิล (Tebbe et al., 1978; Pine, 1993; Hartley and Mckiernan, 2002)



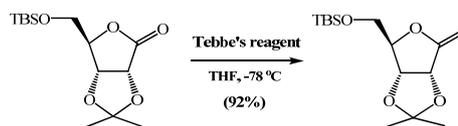
รูปที่ 23 กลไกการเกิดปฏิกิริยา methylenation ด้วยตัวเร่งปฏิกิริยา Tebbe reagent ภายใต้สภาวะเบส

รายงานการใช้สารประกอบเชิงซ้อนไททาเนียมอะลูมิเนียม Tebbe reagent ทำปฏิกิริยา methylenation ของสารตั้งต้นน้ำตาลแลคโตน (Wilcox et al., 1984) สามารถสร้างพันธะคู่บนวงน้ำตาลสารผลิตภัณฑ์เอ็กซ์ไซโคลคาลได้

นอกจากนี้ Gueyrard และคณะ (2005) ได้รายงานการใช้รีเอเจนต์ heteroaryl sulfone **44** ทำปฏิกิริยากับสารอนุพันธ์น้ำตาลแลคโตนโดยใช้เบส lithium hexamethyldisilazide (LiHMDS) ที่อุณหภูมิต่ำ หลังจากเกิดปฏิกิริยากำจัดซัลเฟอร์ไดออกไซด์ (SO₂) และ lithium benzothiazolone แล้วจะได้สารผลิตภัณฑ์เอ็กซ์ไซโคลคาลในปริมาณปานกลาง (53-78%) (รูปที่ 24)



รูปที่ 24 ปฏิกิริยา Julia Olefination ของสารตั้งต้นอนุพันธ์น้ำตาลแลคโตน



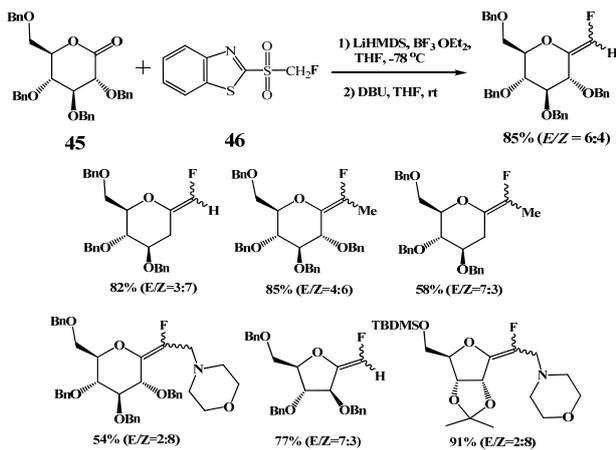
ตารางที่ 7 การเตรียมไกลคาลจากน้ำตาลแลคโตน

Sugar lactones	Glycols	Yields
		98%
		72%

ตารางที่ 7 การเตรียมไกลคอลจากน้ำตาลแลคโตน (ต่อ)

Sugar lactones	Glycols	Yields
		82%
		89%
		60%
		82%
		100%
		82%

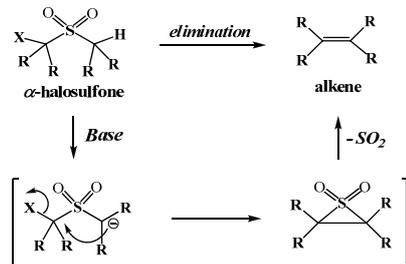
Habib และคณะ (2013) ได้ศึกษาทดลองการประยุกต์ใช้ปฏิกิริยา Julia olefination สำหรับสังเคราะห์สารอนุพันธ์เอ็กซีไกลคอลซึ่งมีอะตอมฟลูออรีนอยู่ที่ปลายพันธะคู่ (fluorinated *exo*-glycal) โดยการทำให้ปฏิกิริยาระหว่างสารตั้งต้นอนุพันธ์ glucono-*O*-lactone **45** กับรีเอเจนต์ benzothiazolyl fluoroalkyl sulfone **46** ภายใต้สภาวะเบสและมีกรดลิวอิสเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่าสามารถเตรียมสารอนุพันธ์เอ็กซีไกลคอลโมเลกุลเป้าหมายได้ในปริมาณปานกลางถึงสูง (รูปที่ 25)



รูปที่ 25 การสังเคราะห์ไกลคอลด้วยปฏิกิริยา Julia olefination ของสารตั้งต้นน้ำตาลแลคโตน

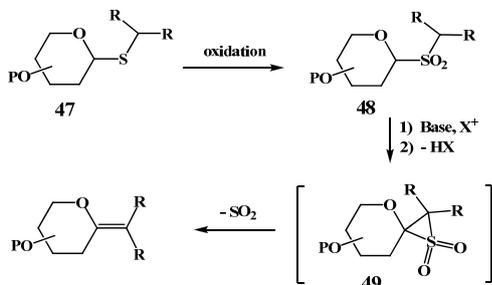
2.2.2 วิธีการสร้างพันธะคู่แบบหลายขั้นตอน (Stepwise Olefination Method)

โดยหลักการแล้ววิธีการนี้เกี่ยวข้องกับขั้นตอนการสร้างพันธะระหว่างอะตอมคาร์บอนที่ตำแหน่งแอนอเมอริกแล้วตามด้วยขั้นตอนการกำจัดเพื่อให้ได้พันธะคู่ ซึ่งในทางปฏิบัติพบว่าปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ Ramberg-Bäcklund ทำให้นักเคมีสามารถสร้างพันธะคู่ขึ้นภายในโมเลกุลได้ภายใต้สภาวะที่ไม่รุนแรง โดยสารตั้งต้น α -halosulfone ภายใต้สภาวะเบสสามารถเกิดปฏิกิริยาการจัดตัว 1,3-elimination พร้อมกับปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ภายหลังการสูญเสียซัลเฟอร์ไดออกไซด์ (SO_2) ทำให้ได้สารผลิตภัณฑ์แอลคีน (รูปที่ 26) (Joanne et al., 2010)

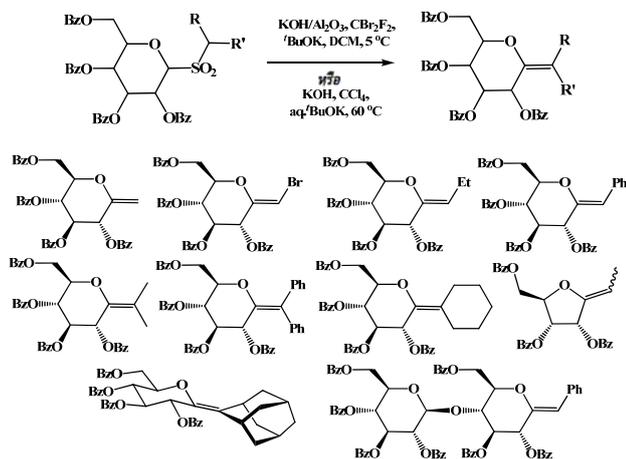


รูปที่ 26 กลไกทั่วไปของการเกิดปฏิกิริยา Ramberg-Bäcklund rearrangement

การประยุกต์ใช้ปฏิกิริยาจัดตัวใหม่ Ramberg-Bäcklund ของสารตั้งต้น glycosyl sulfone สำหรับสังเคราะห์สารอนุพันธ์เอ็กซ์โซไกลคอลถูกรายงานโดย Griffin และคณะ (2002) เริ่มจากการทำปฏิกิริยาออกซิเดชันของสารตั้งต้น thioglycoside **47** ได้สาร glycosyl sulfone **48** ซึ่งนำมาทำปฏิกิริยา halogenation ภายใต้สภาวะที่เหมาะสมเกิดเป็นสารอนุพันธ์ α -halogensulfone จากนั้นทำปฏิกิริยากับเบสได้สารมัธยันตร์ α -sulfonyl anion ซึ่งจะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่อะตอมไฮโดรเจนทำให้เกิดการปิดวงสามเหลี่ยมภายในโมเลกุลได้สารมัธยันตร์ episulfone **49** ซึ่งมีเสถียรภาพต่ำภายใต้สภาวะอุณหภูมิสูงและเกิดการสูญเสียซัลเฟอร์ไดออกไซด์จะทำให้ได้พันธะคู่ (รูปที่ 27)

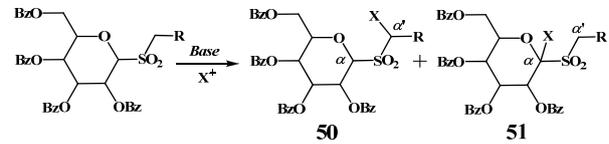


รูปที่ 27 กลไกทั่วไปสำหรับปฏิกิริยา Ramberg-Bäcklund rearrangement ของสารตั้งต้น glycosyl sulfone **48**

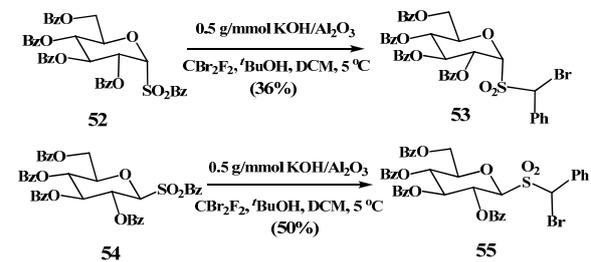


รูปที่ 28 สารอนุพันธ์เอ็กซ์โซไกลคอลซึ่งเตรียมจากปฏิกิริยา Ramberg-Bäcklund rearrangement

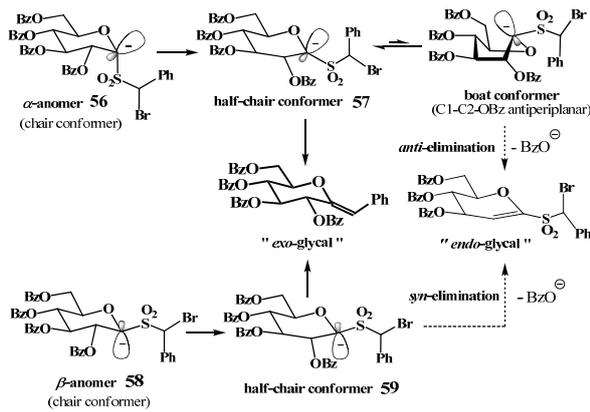
ในการทำปฏิกิริยา halogenation ของสาร glycosyl sulfone อาจเกิดสารผลิตภัณฑ์ผสมของ α -halogensulfones **50** และ **51** ได้



แต่จากผลการศึกษาทดลองทำปฏิกิริยา bromination ของสาร **52** และ **54** ให้ผลยืนยันการเกิดสารผลิตภัณฑ์เฉพาะ α -bromosulfones **53** และ **55** ตามลำดับ

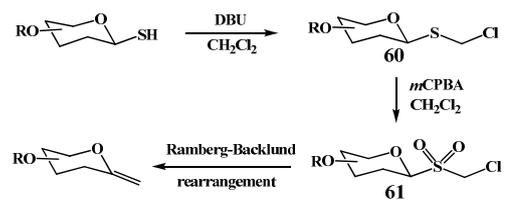


ในขั้นตอนการกำจัดภายใต้สภาวะเบสคาดว่าน่าจะเกิดผ่านสารมัธยันตร์ α -sulfonyl anion **56** ซึ่งการเกิดสารผลิตภัณฑ์เอ็กซ์โซไกลคอลอาจถูกแข่งขันด้วยการเกิดเอ็นโดไกลคอลจากปฏิกิริยาการกำจัดหมู่แทนที่บน C-2 ของวงน้ำตาลโดยผ่านกลไก E1cb ซึ่งต้องมีการเปลี่ยนโครงรูป (conformation) ของสารมัธยันตร์จากโครงรูป chair (4C_1) เป็น boat ซึ่งมีแนวระนาบ n -C1-C2-OBz ในทิศทางตรงกันข้าม (antiperiplanar) เพื่อเกิด anti-elimination และในการที่จะเกิดสารมัธยันตร์ที่มีโครงรูปลักษณะนี้ได้จะต้องเกิดผ่านโครงรูป half-chair **57** ก่อน ในขณะที่สารมัธยันตร์ β -sulfonyl anion **58** เมื่อเปลี่ยนโครงรูปเป็น half-chair **59** จะมีแนวระนาบ n -C1-C2-OBz ในทิศทางเดียวกันและสามารถเกิด syn-elimination ได้ อย่างไรก็ตามระหว่าง การเปลี่ยนโครงรูปของสารมัธยันตร์แนวระนาบ O5-C1-C2 ของวงน้ำตาลจัดวางในทิศทางซึ่งเอื้อให้เกิดสภาวะแทนที่สำหรับ การเกิดสารมัธยันตร์ episulfone ดังนั้นปฏิกิริยาการกำจัดแบบ 1,3-elimination จึงเกิดขึ้นและสามารถพบสารผลิตภัณฑ์เอ็กซ์โซไกลคอลได้มากกว่า (รูปที่ 29)



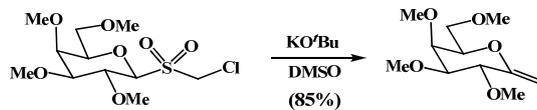
รูปที่ 29 กลไกที่น่าจะเป็นไปได้สำหรับการเกิดสารเอ็กซ์โซไกลคัลโดยผ่านสารมัธยันตร์ α -sulfonyl anion

Zhu และคณะ (2007) ได้พัฒนาวิธีการสังเคราะห์สารอนุพันธ์เอ็กซ์โซไกลคัลโดยการประยุกต์ใช้ปฏิกิริยา Ramberg-Bäcklund จากสารตั้งต้น glycosylthiomethyl sulfone **61** ซึ่งได้มาจากการทำปฏิกิริยาออกซิเดชันของสาร glycosylthiomethyl chloride **60** ด้วยรีเอเจนต์ *m*-chloroperoxybenzoic acid (*m*CPBA) ที่อุณหภูมิต่ำ (รูปที่ 30)



รูปที่ 30 การสังเคราะห์สารเอ็กซ์โซไกลคัลโดยใช้ปฏิกิริยา Ramberg-Bäcklund

ปฏิกิริยา Ramberg-Bäcklund กระทำภายใต้สภาวะเบส KO^tBu ในตัวทำละลาย DMSO เกิดสารผลิตภัณฑ์เอ็กซ์โซไกลคัลในปริมาณสูงโดยปราศจากสารเจือปนข้างเคียงอื่นๆ โดยกลไกการเกิดปฏิกิริยานั้น สารมัธยันตร์คาร์แบนไอออนที่ตำแหน่งแอนอเมอร์ (anomeric carbanion) จะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่อะตอมแฮโลเจนและปิดวงกลายเป็นสารมัธยันตร์ episulfone แล้วเกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นพันธะคู่โดยการสูญเสียซัลเฟอร์ไดออกไซด์ในที่สุด (ตารางที่ 8)

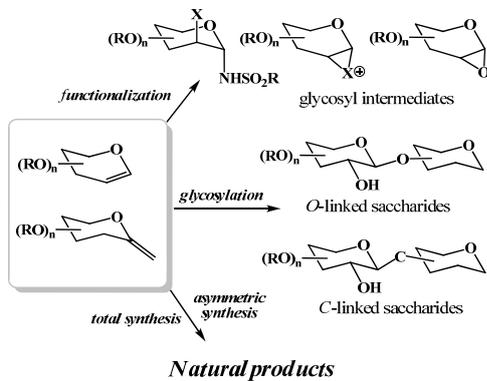


ตารางที่ 8 การเตรียมไกลคัลจากสารตั้งต้นอนุพันธ์ glycosyl sulfoxides

Glycosylchloromethyl Sulfones	Glycals	Yields
		87%
		87%
		81%
		89%
		94%
		86%

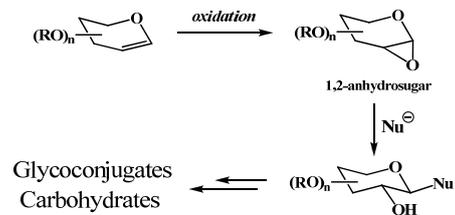
3. การประยุกต์ใช้สารไกลคาลเป็นสารตั้งต้นสำคัญในการสังเคราะห์สารอนุพันธ์คาร์โบไฮเดรตและสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ

สารอนุพันธ์ไกลคาลได้รับความสนใจอย่างต่อเนื่องจากนักวิทยาศาสตร์ด้านเคมีของสารคาร์โบไฮเดรตโดยได้ประยุกต์ใช้เป็นตั้งต้นสำหรับสังเคราะห์โอลิโกแซ็กคาไรด์ชนิดต่างๆ และสารเลียนแบบโอลิโกแซ็กคาไรด์ประเภท C-glycoside ซึ่งมีอะตอมคาร์บอนเชื่อมต่อระหว่างวงน้ำตาลแทนอะตอมออกซิเจนในพันธะไกลโคซิดิก ในขณะที่งานวิจัยด้านเคมีอินทรีย์สังเคราะห์ได้พัฒนาวิธีการใช้ประโยชน์จากโครงสร้างโมเลกุลของสารอนุพันธ์ไกลคาลซึ่งมีหมู่ฟังก์ชันอินอลิเทอร์เป็นหมู่ว่องไวต่อปฏิกิริยาเคมีที่สามารถเกิดปฏิกิริยาการเติม ปฏิกิริยาการแทนที่ ปฏิกิริยาการจัดเรียงตัวใหม่ ปฏิกิริยาออกซิเดชันและปฏิกิริยาไซโคลแอตดิชันได้ ดังนั้นสารชนิดนี้จึงเหมาะสำหรับใช้เป็นสารตั้งต้นหรือสารมัธยันตร์สำคัญสำหรับการสังเคราะห์โมเลกุลสารอินทรีย์เป้าหมายรวมทั้งสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติสำคัญบางชนิด (Tolstikov et al., 1993; Lin et al., 2005) (รูปที่ 31)

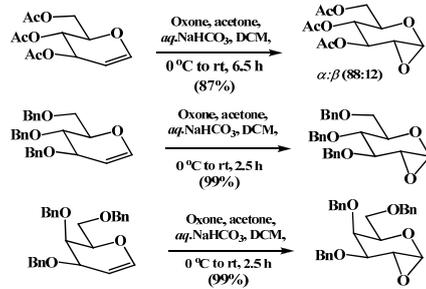


รูปที่ 31 การใช้ประโยชน์เชิงเคมีสังเคราะห์จากสารตั้งต้นอนุพันธ์ไกลคาล

3.1 การสังเคราะห์โอลิโกแซ็กคาไรด์จากสารมัธยันตร์ไกลโคซิด 1,2-anhydrosugar สารอนุพันธ์ 1,2-anhydrosugar (Brigl's anhydride) ซึ่งมีหมู่ฟังก์ชันอีพอกไซด์ที่ว่องไวสามารถทำปฏิกิริยากับนิวคลีโอไฟล์สร้างพันธะที่ตำแหน่งแอนอเมอริกได้ ดังนั้นเราอาจใช้เป็นสารตั้งต้นสำหรับสังเคราะห์สารไกลโคคอนจูเกตและอนุพันธ์คาร์โบไฮเดรตต่างๆ ได้

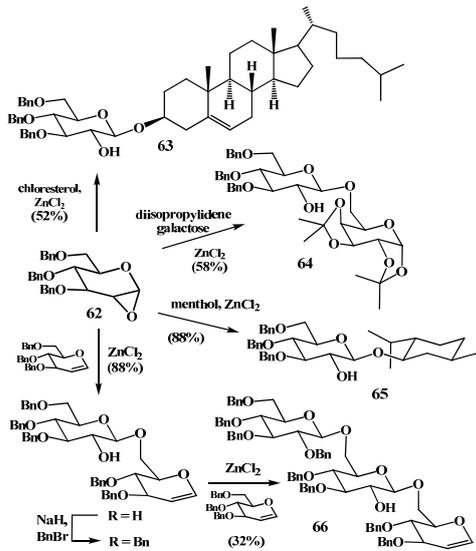


เมื่อพิจารณาโครงสร้างของสาร 1,2-anhydrosugar แล้ว นักเคมีสามารถเตรียมสารนี้ได้จากการทำปฏิกิริยา epoxidation ของสารตั้งต้นเอ็นโดไกลคาล รายงานวิจัยที่น่าสนใจหลายฉบับเกี่ยวกับการพัฒนาวิธีเอเจนต์สำหรับปฏิกิริยา epoxidation ของสารอนุพันธ์ไกลคาล ได้แก่ การใช้ระบบรีเอเจนต์ mCPBA/KF (Bellucci et al., 1994) รีเอเจนต์ perfluoro-dialkyloxaziridines (Cavicchioli, 1995) และโดยเฉพาะกลุ่มวิจัยของ Cheshev และคณะ (2006) ที่ประสบความสำเร็จในการเตรียมสารอนุพันธ์ 1,2-anhydrosugar ในปริมาณระดับกรัมโดยใช้รีเอเจนต์ oxone[®] (รูปที่ 32)



รูปที่ 32 ปฏิกิริยา epoxidation ของสารอนุพันธ์เอ็นโดไกลคาล

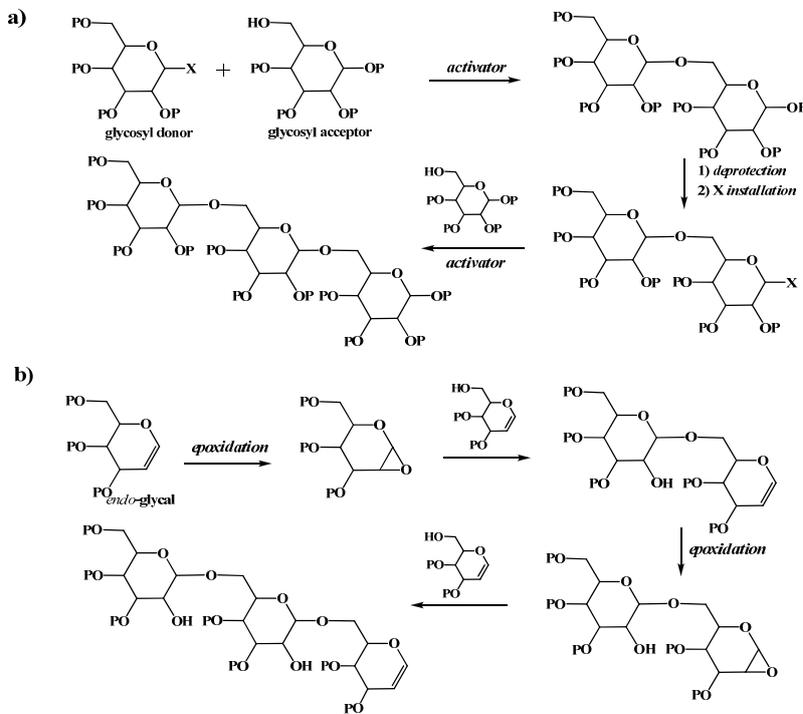
สาร α-epoxide 62 สามารถใช้เป็นสารตั้งต้นสำหรับการเตรียมสารอนุพันธ์ β-glycosides 63-66 ซึ่งมีหมู่ไฮดรอกซิลอิสระบน C-2 ของวงน้ำตาล (รูปที่ 33)



รูปที่ 33 ตัวอย่างการสังเคราะห์สารอนุพันธ์คาร์โบไฮเดรตจากสารตั้งต้น 1,2-anhydrosugar

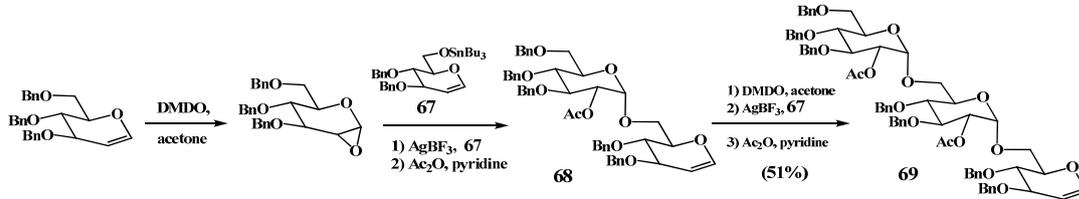
โดยทั่วไปการสังเคราะห์โอลิโกแซ็กคาไรด์สามารถทำได้โดยการนำสาร glycosyl donor ซึ่งมีหมู่หลุดออกที่ติดอยู่บน C-1 ของวงน้ำตาลมาทำปฏิกิริยาไกลโคไซด์กับสาร glycosyl acceptor ซึ่งมีหมู่ไฮดรอกซิลอิสระบนอะตอมคาร์บอนตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งของวงน้ำตาลแล้วใช้ตัวกระตุ้น (activator) ที่เหมาะสมเพื่อกระตุ้นหมู่หลุดออกบนสาร glycosyl donor ให้

หลุดออกไปแล้วเกิดสารมัธยันตร์ที่สาร glycosyl donor สามารถเข้าทำปฏิกิริยาสร้างพันธะไกลโคไซด์เชื่อมต่อระหว่างวงน้ำตาล จากนั้นทำการกำจัดหมู่ปกป้องและเพิ่มหมู่หลุดออกเข้าไปแล้วทำปฏิกิริยาไกลโคไซด์ซ้ำลักษณะเดิมจะทำให้สามารถสังเคราะห์สารโอลิโกแซ็กคาไรด์ได้ วิธีการนี้เรียกว่าวิธีดั้งเดิม (conventional method) (รูปที่ 34a) ซึ่งมีหลายขั้นตอนค่อนข้างยุ่งยากทั้งการเตรียมสารตั้งต้นและการเลือกใช้ตัวกระตุ้นที่มีสภาพอ่อนไหวที่เหมาะสม (Smoot and Demchemko, 2009) ต่อมา Seeberger และคณะ (1997) ได้พัฒนาเทคนิคการสังเคราะห์สารอนุพันธ์คาร์โบไฮเดรตจากสารตั้งต้นอนุพันธ์เอ็นโดไกลคาลเรียกวิธีการนี้ว่า การประกอบตัวของไกลคาล (glycal assembly) (รูปที่ 34b) พบว่าสามารถลดขั้นตอนยุ่งยากสำหรับการสังเคราะห์สารโอลิโกแซ็กคาไรด์ได้ โดยเริ่มจากสารตั้งต้นเอ็นโดไกลคาลทำปฏิกิริยา epoxidation เกิดสารอนุพันธ์อีพอกไซด์ (epoxides) ซึ่งนำมาทำปฏิกิริยาไกลโคไซด์ซ้ำกับสารอนุพันธ์ไกลคาลที่มีหมู่ไฮดรอกซิลอิสระเกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์เอ็นโดแซ็กคาไรด์ซึ่งมีส่วนของน้ำตาลไกลคาลอยู่ด้านปลายหนึ่งของโมเลกุล ต่อมาทำปฏิกิริยาซ้ำในขั้นตอนออกซิเดชันและไกลโคไซด์ซ้ำจะทำให้สามารถสังเคราะห์สารโอลิโกแซ็กคาไรด์โมเลกุลเป้าหมายได้อย่างมีประสิทธิภาพ



รูปที่ 34 การสังเคราะห์โอลิโกแซ็กคาไรด์ a) แบบวิธีดั้งเดิมและ b) แบบวิธีการประกอบตัวของไกลคาล

ตัวอย่างการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ไกลคาลไตรแซ็กคาไรด์ 69 ด้วยวิธีการประกอบตัวของไกลคาล (รูปที่ 35) สารตั้งต้นไกลคาลทำปฏิกิริยาออกซิเดชันจะให้สารผลิตภัณฑ์ glucal epoxide ที่สามารถทำปฏิกิริยาไกลโคซิเลชันกับสารอนุพันธ์ stanylated acceptor 67 โดยมีตัวกระตุ้นเป็นสาร $AgBF_3$ แล้วทำปฏิกิริยา acetylation จะได้น้ำตาลโดแซ็กคาไรด์ไกลคาล 68

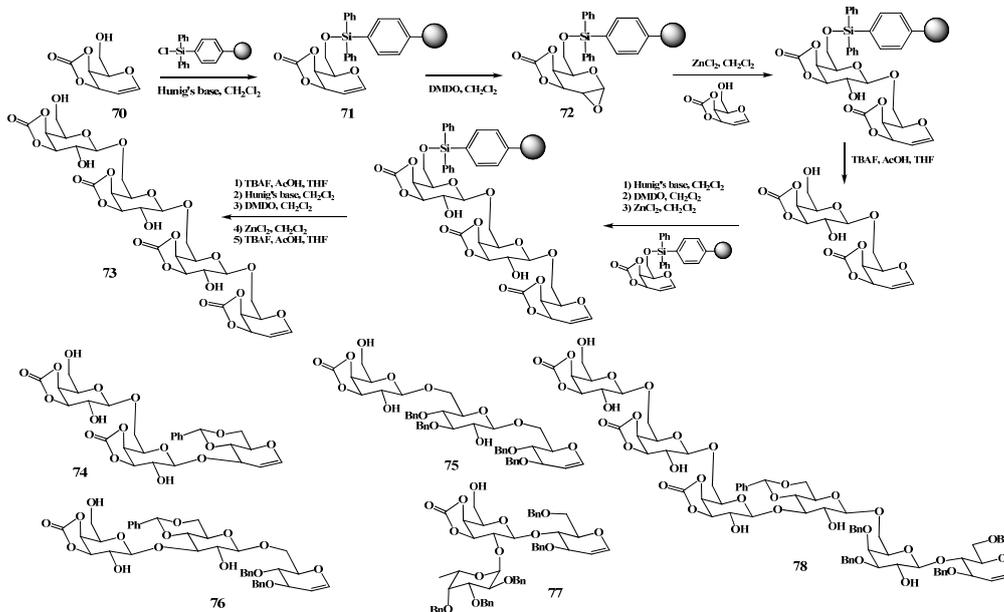


รูปที่ 35 การสังเคราะห์ที่ไกลคาลไตรแซ็กคาไรด์

นอกจากนี้แล้ว Danishefsky และคณะ (1993) ยังได้รายงานการประยุกต์ใช้วิธีการประกอบตัวของไกลคาลสำหรับสังเคราะห์สารโกลิโกแซ็กคาไรด์ด้วยเทคนิคการสังเคราะห์บนตัวค้ำจุนของแข็ง (solid support synthesis) ดังแสดงในรูปที่ 37 โดยเริ่มจากการเชื่อมต่อสารตั้งต้น D-galactal 70 กับตัวค้ำจุนพอลิเมอร์ที่ยึดเหนี่ยวกับหมู่ฟังก์ชัน Si-Cl (polymer-bound silyl chloride) ด้วยเบส *N,N*-diisopropylethylamine (Hunig's base) จะได้สารไกลคาล 71 ที่เชื่อมต่อกับตัวค้ำจุนพอลิเมอร์ จากนั้นทำปฏิกิริยาออกซิเดชันเพื่อสร้างวง oxirane บน

ซึ่งมีสเตอริโอเคมีชนิดแอลฟาที่ตำแหน่งแอนอเมอริก จากนั้นทำปฏิกิริยาออกซิเดชันซ้ำอีกครั้งเพื่อเตรียมอนุพันธ์ epoxide แล้วทำปฏิกิริยาไกลโคซิเลชันและปฏิกิริยา acetylation ซ้ำจะได้สารผลิตภัณฑ์สารแอลฟาไตรแซ็กคาไรด์ (Liu and Danishefsky, 1994)

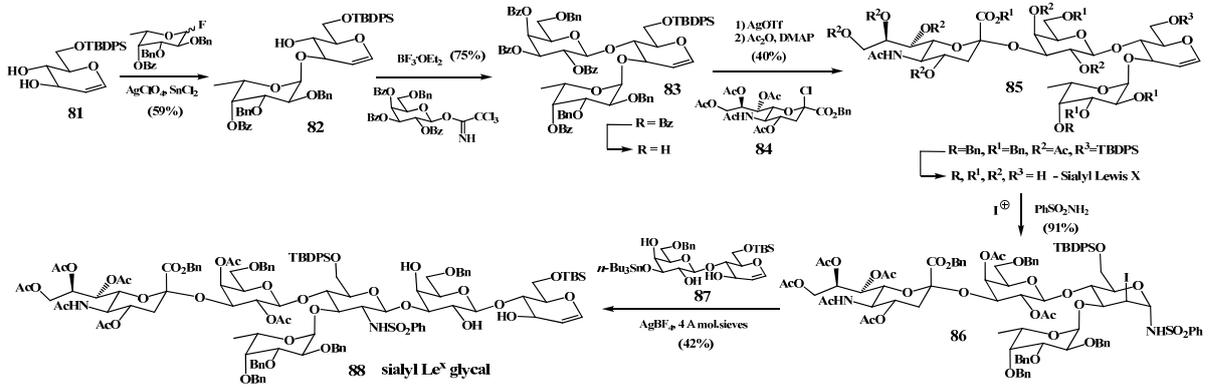
วงน้ำตาลแล้วนำสาร bound glycal epoxide 72 ที่ได้มาทำปฏิกิริยาไกลโคซิเลชันกับสาร glycosyl acceptor ภายใต้สภาวะที่เหมาะสมแล้วตัดพันธะออกจากตัวค้ำจุนพอลิเมอร์ด้วยกรดแล้วทำปฏิกิริยารวนซ้ำในลักษณะเดียวกันเพื่อเพิ่มจำนวนวงน้ำตาลจะได้สารเตตระแซ็กคาไรด์ 73 และด้วยวิธีการเดียวกันนี้ยังประสบความสำเร็จในการสังเคราะห์ไตรแซ็กคาไรด์ 74-77 (Randolph, 1994) และเฮกซะแซ็กคาไรด์ 78 (Cirillo and Danishefsky, 2001)



รูปที่ 36 การสังเคราะห์โกลิโกแซ็กคาไรด์ด้วยวิธีการประกอบตัวของไกลคาล

เตตระแซ็กคาไรด์ที่มีลำดับน้ำตาล α -Neup5NAc-(2 \rightarrow 3)- β -D-Galp-(1 \rightarrow 4)-[α -L-Fucp]-(1 \rightarrow 3)- β -D-GlcpNAc หรือเรียกว่า sialyl Lewis X (ชื่อย่อ sialyl Le^X หรือ sLe^X) มักพบในองค์ประกอบของสารไกลแคน (glycans) ซึ่งเป็นคาร์โบไฮเดรตบนผิวเซลล์ (cell surface carbohydrates) โครงสร้าง sLe^X ที่ปลายสายโซ่ไกลโคโปรตีนบนผิวเซลล์ทำหน้าที่เป็นหน่วยจดจำสำคัญ (key recognition element) ที่พบใน E-selectin และ P-selectin (Lasky, 1995) สาร sLe^X จึงได้รับความสนใจอย่างกว้างนักวิจัยหลายกลุ่มได้พัฒนาวิธีการเตรียมอนุพันธ์ของ sLe^X เพื่อใช้เป็นสารมียันตร์สำคัญสำหรับการสังเคราะห์ไกลโคโปรตีน กลุ่มวิจัยของ Danishefsky (1992) รายงานการเตรียมสารมียันตร์ sialyl Le^X glycal จากการประยุกต์ใช้สารตั้งต้นไกลคาล **81** ที่มีหมู่ปกป้องซิลิลที่ตำแหน่ง

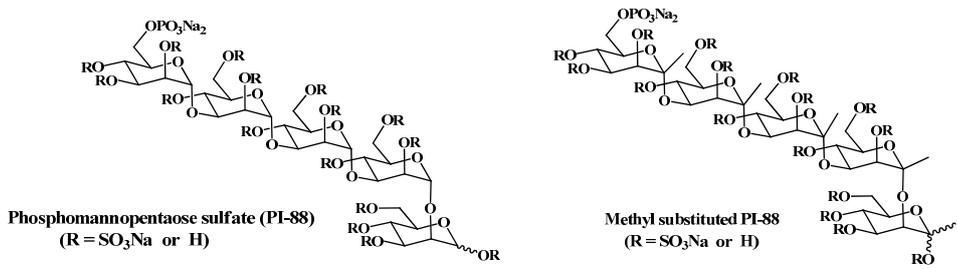
C-6 ของวงน้ำตาลทำปฏิกิริยา fucosylation แบบจำเพาะกับน้ำตาล fucosyl fluoride ได้น้ำตาลโดแซ็กคาไรด์ **82** ซึ่งมีหมู่ฟังก์ชันไฮดรอกซิลอิสระบน C-4 ของโครงสร้างไกลคาลและทำหน้าที่เป็น glycosyl acceptor เข้าทำปฏิกิริยากับ galactosyl trichloroacetimidate ให้สารเตตระแซ็กคาไรด์ **83** ที่ภายหลังการกำจัดหมู่ปกป้องแล้วนำมาทำปฏิกิริยา sialylation กับอนุพันธ์ sialyl chloride **84** แล้วตามด้วยการทำปฏิกิริยา acetylation และการกำจัดหมู่ปกป้องซิลิลได้สารอนุพันธ์ sialyl Le^X glycal **85** ที่สามารถนำไปทำปฏิกิริยา iodosulfonamidation เป็นสารเตตระแซ็กคาไรด์ **86** ซึ่งทำหน้าที่เป็น N-sulfonyl-glucosaminyl donor เข้าทำปฏิกิริยาไกลโคไซเลชันกับ stannyl glycosyl acceptor **87** ได้สารผลิตภัณฑ์สารเฮกซะแซ็กคาไรด์ sialyl Lewis^X glycal **88** ในที่สุด (รูปที่ 37)



รูปที่ 37 การสังเคราะห์สารเฮกซะแซ็กคาไรด์ sialyl Lewis^X glycal

3.2 การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ C-glycosides Li และคณะ (2001) ประสบความสำเร็จในการใช้รีเอเจนต์ trifluoromethanesulfonic acid (TfOH) เป็นตัวกระตุ้นปฏิกิริยาไกลโคไซเลชันแบบจำเพาะของสารตั้งต้นเอ็กโซไกลคาลเพื่อสังเคราะห์สารอนุพันธ์ α -ketodisaccharide และต่อมาได้ประยุกต์ใช้วิธีการดังกล่าวสำหรับสังเคราะห์สารเลียนแบบ

phosphomannopentaose sulfate (หรือ PI-88) (Namme et al., 2005) ซึ่งสาร PI-88 นี้เป็นเพนตะแซ็กคาไรด์ที่แยกสกัดได้จากยีส *P. holstii* และพบว่าแสดงฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ heparanase และฤทธิ์ยับยั้งการสร้างหลอดเลือด (antiangiogenesis)

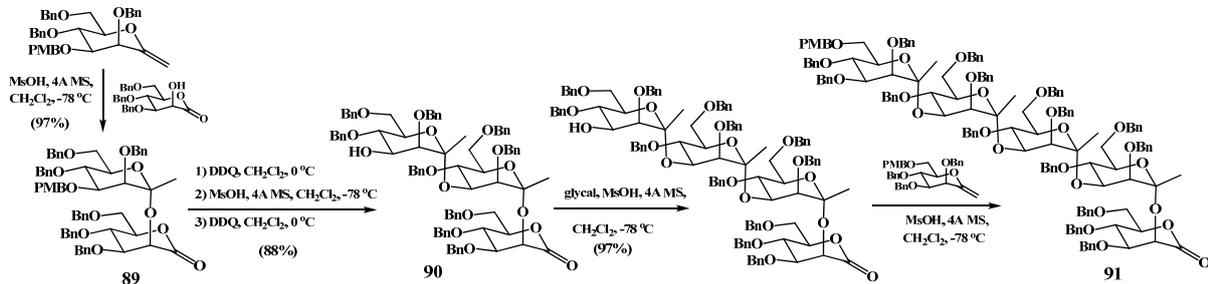


การสังเคราะห์สาร 1-C-methyl substituted oligo-saccharide เริ่มจากปฏิกิริยาไกลโคไซเลชัน ระหว่างสารไกลคาล

และน้ำตาลแลคโตสภายใต้สภาวะกรดได้สารอนุพันธ์โดแซ็กคาไรด์ **89** ซึ่งทำปฏิกิริยากำจัดหมู่ปกป้องด้วยรีเอเจนต์

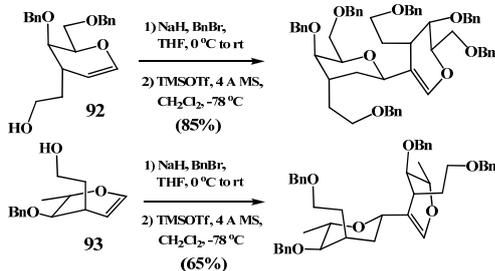
DDQ จะได้ glycosyl acceptor ที่สามารถทำปฏิกิริยาไกลโคไซด์เช่นซ้ำกับสารตั้งต้นเอ็กซีไกลคาลเกิดไตรแซ็กคาไรด์เมื่อกำจัดหมู่ปกป้องจะได้น้ำตาล 90 และทำปฏิกิริยาต่อสายโซ่

น้ำตาลซ้ำภายใต้สภาวะเดียวกันจะทำให้ได้สารเพนตะแซ็กคาไรด์แลคโตน 91 (รูปที่ 38)



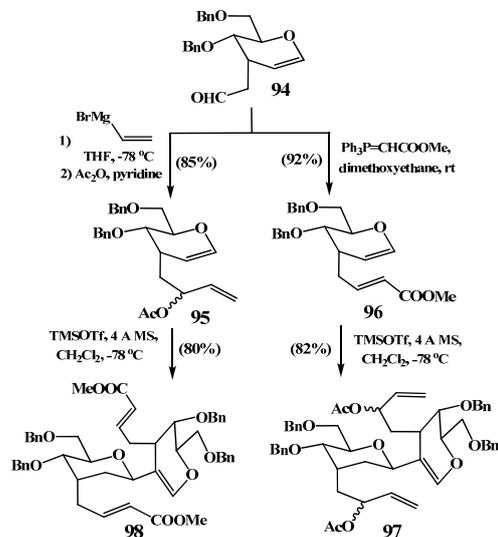
รูปที่ 38 การสังเคราะห์สารอนุพันธ์เพนตะแซ็กคาไรด์แลคโตน

ตัวอย่างปฏิกิริยาของไกลคาลกับคาร์บอนนิวคลีโอไฟล์เพื่อสังเคราะห์สารอนุพันธ์ C-glycoside ชนิดไม่อิ่มตัวซึ่งรายงานโดยกลุ่มวิจัยของ Reddy และคณะ (2016) ภายใต้สภาวะกรดลิวอิสประสบความสำเร็จในการเตรียมสารอนุพันธ์ 2,3-unsaturated C-disaccharide จากสารตั้งต้นไดออกซีไกลคาล 92 และ 93 ที่มีสายโซ่คาร์บอนบนตำแหน่ง C-3 ของวงน้ำตาล (รูปที่ 39)



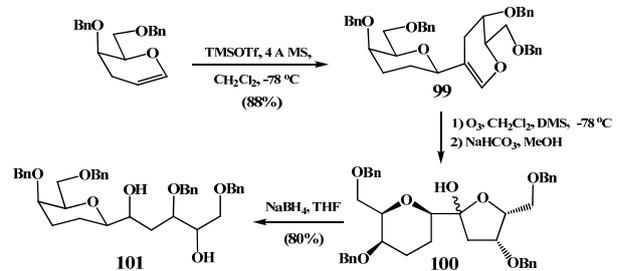
รูปที่ 39 การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ C-glycoside ชนิดไม่อิ่มตัว

นอกจากนี้สาร glycal aldehyde 94 ทำปฏิกิริยากับรีเอเจนต์ vinylmagnesium bromide แล้วตามด้วยปฏิกิริยา acetylation ได้สารผลิตภัณฑ์อนุพันธ์ homoallyl glycal 95 ในขณะที่การทำปฏิกิริยา Wittig olefination ของสารไกลคาล 94 ได้สารผลิตภัณฑ์อนุพันธ์ α,β -unsaturated ester glycal 96 และเมื่อนำทั้งสาร 95 และ 96 มาทำปฏิกิริยา dimerization ซึ่งเร่งด้วยกรดลิวอิส TMSOTf ทำให้ได้สารผลิตภัณฑ์ไดเมอร์ C-disaccharides 97 และ 98 ตามลำดับ (รูปที่ 40)



รูปที่ 40 การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ C-disaccharides

นอกจากนี้เมื่อนำน้ำตาลไอแซ็กคาไรด์ที่เกิดจากปฏิกิริยา dimerization ของสาร 3-deoxy glycal 99 มาทำปฏิกิริยา ozonolysis ตามด้วยปฏิกิริยา deformylation ให้สาร hemiketal 100 ซึ่งสามารถถูกรีดิวซ์ด้วยรีเอเจนต์ NaBH₄ เกิดเป็นสาร β -C-glycoside 101 (รูปที่ 41)

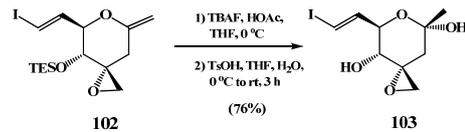


รูปที่ 41 การสังเคราะห์สาร β -C-glycoside

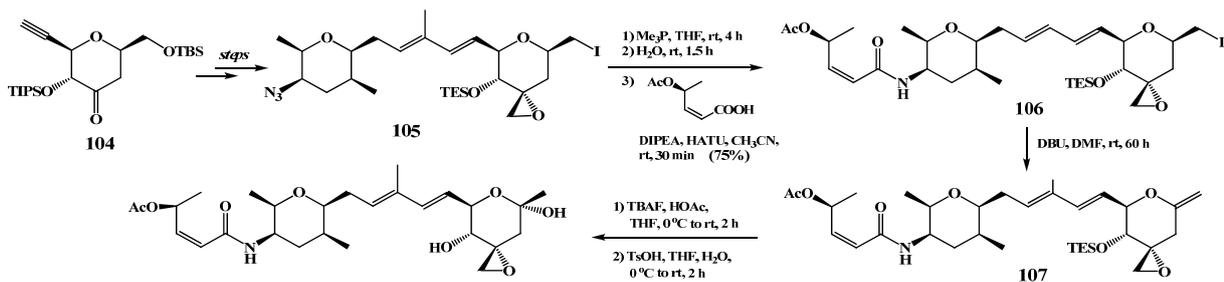
ในปี 1996 นักวิจัยบริษัท Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. ทำการเพาะเลี้ยงเชื้อแบคทีเรีย *Pseudomonas* sp. No.2663 จากตัวอย่างดินและสามารถสกัดแยกสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ FR901464 ซึ่งแสดงฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์เนื้องอกใน ระดับ IC₅₀ 1 ng/mL (Nakajima et al., 1996)



Thompson และคณะ (2000) ศึกษาปฏิกิริยา hydration ของสารอนุพันธ์ไกลคอล **102** พบว่าได้สารผลิตภัณฑ์ **103** ภายหลังจากการจัดหมู่ปกป้อง

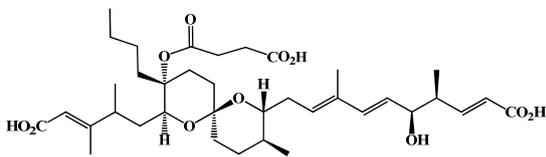


การเตรียมสาร **103** ภายได้สภาวะเคมีนี้ สามารถใช้เป็นแนวทางสำหรับการสังเคราะห์โครงสร้างย่อย hemiacetal ของสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ FR901464 โดยสารตั้งต้น **104** ได้มาจากกระบวนการสังเคราะห์ที่ซับซ้อนและหลายขั้นตอน (Thompson et al., 2000) แล้วนำสารไดอิน **105** ทำปฏิกิริยา azide reduction ตามด้วยปฏิกิริยา hydrolysis ได้สารผลิตภัณฑ์เอมีนซึ่งนำมาทำปฏิกิริยากับอนุพันธ์กรดอินทรีย์เพื่อสร้างพันธะเอไมด์จะได้สาร **106** ที่สามารถเกิดปฏิกิริยาการกำจัดซึ่งทำให้ได้สารมัธยันตรอนุพันธ์เอ็กซ์โซไกลคอล **107** แล้วทำปฏิกิริยากำจัดหมู่ปกป้องและตามด้วยปฏิกิริยา hydration ได้โครงสร้างย่อย hemiacetal ในโมเลกุลเป้าหมาย (รูปที่ 42)



รูปที่ 42 การสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ FR901464

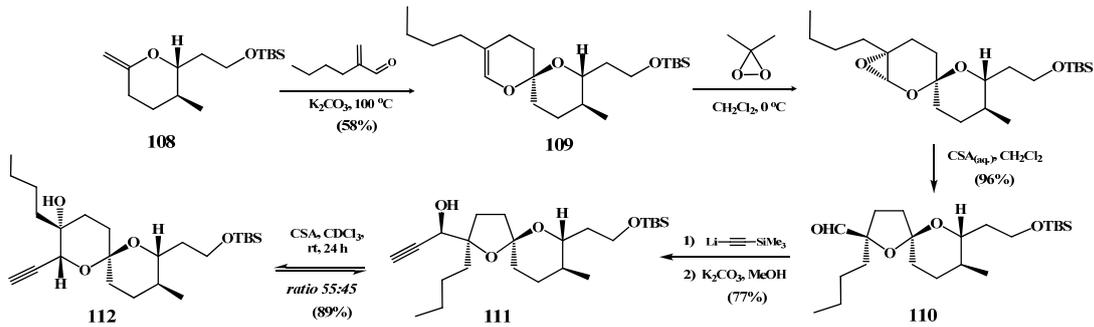
สาร Reveromycin A สกัดแยกได้จากเชื้อแบคทีเรีย *Streptomyces* sp. จากตัวอย่างดิน (Koshino et al., 1992) โดยสารทั้งสองชนิดแสดงฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ปกติและเซลล์มะเร็ง รวมทั้งฤทธิ์ต้านเชื้อรา



Reveromycin A

การสังเคราะห์โครงสร้างย่อย spiroketal ของโมเลกุลสาร Reveromycin A จากสารตั้งต้นไกลคอลได้ถูกรายงานโดย McRae และ Rizzacasa (1997) เริ่มสังเคราะห์ห้วง spiroketal

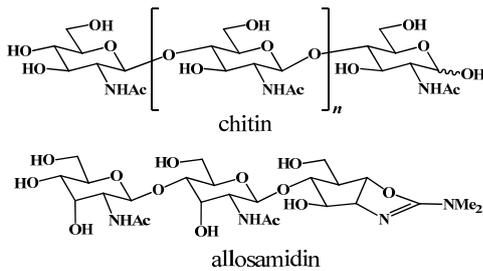
จากปฏิกิริยา inverse electron-demand hetero-Diels-Alder ระหว่างอนุพันธ์เอ็กซ์โซไกลคอล **108** กับสาร butylacrolein ภายได้สภาวะเบสและอุณหภูมิสูงจะทำให้ได้โครงสร้าง 6,6-spiroketal **109** ซึ่งนำมาทำปฏิกิริยา epoxidation ด้วยรีเอเจนต์ dimethyldioxirane (DMDO) ซึ่งเกิดจากการออกซิไดซ์สร้างวงอีพอกไซด์ในทิศทางตรงข้ามกับอะตอมออกซิเจนของวงอีเทอร์อีกรวงหนึ่ง ต่อมาทำปฏิกิริยาการจัดเรียงตัวใหม่ภายได้สภาวะกรดจะได้สารแอลดีไฮด์ **110** ที่สามารถเกิดปฏิกิริยาการเติมกับสาร lithium (trimethylsilyl)acetylide ตามด้วยปฏิกิริยากำจัดหมู่ปกป้อง desilylation ได้สารอนุพันธ์ acetylene **111** ซึ่งจะเกิดจัดเรียงตัวใหม่ภายได้สมดุลที่เร่งด้วยกรดไปสู่สาร 6,6-spiroketal **112** (รูปที่ 43)



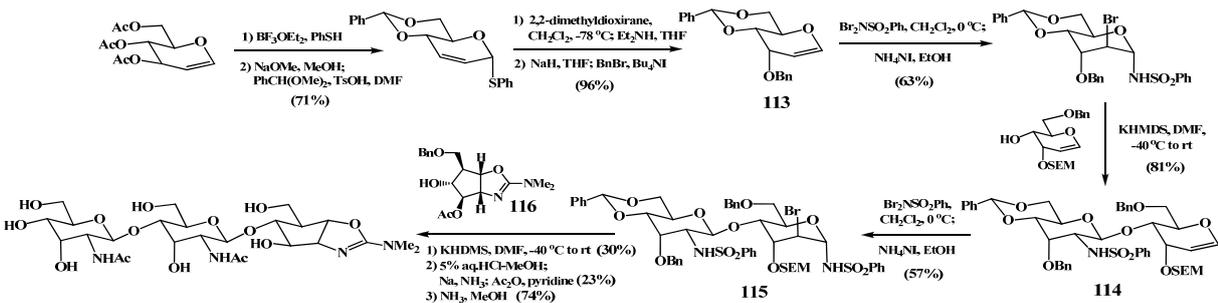
รูปที่ 43 การสังเคราะห์โครงย่อย spiroketal ของโมเลกุลสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ reveromycin A

3.3 การสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ

สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ allosamidin ซึ่งสกัดแยกได้จากเชื้อ *Streptomyces* sp. 1713 แสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ chitinase ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างไคติน (chitin) สารพอลิแซ็กคาไรด์ที่เป็นองค์ประกอบของสัตว์แมลงเปลือกแข็งและผนังเซลล์ของเห็ดรา



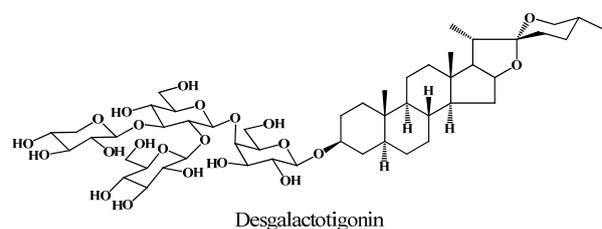
Griffith และ Danishefsky (1991) ได้รายงานการสังเคราะห์สารชนิดนี้โดยประยุกต์ใช้สารตั้งต้นเอ็นโดไกลคาลเป็นทั้ง glycosyl donor และ acceptor ในกระบวนการสังเคราะห์ที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยา Ferrier rearrangement ปฏิกิริยาออกซิเดชันด้วย DMDO แล้วเปิดวงด้วยเบสแล้วสังเคราะห์สารอนุพันธ์น้ำตาล D-allal **113** ซึ่งนำมาทำปฏิกิริยา bromo-sulfamidation แล้วตามด้วยปฏิกิริยา sulfonamide-glycosylation ภายใต้สภาวะเบส KHMDS ได้สารไกลคาล **114** ซึ่งถูกเปลี่ยนไปเป็นสารผลิตภัณฑ์ **115** ด้วยปฏิกิริยา bromo-sulfamidation แล้วทำปฏิกิริยากับสาร (dimethylamino) oxazoline **116** และในขั้นตอนสุดท้ายเมื่อกำจัดหมู่ปกป้องแล้วจะได้สารโมเลกุลเป้า allosamidin (รูปที่ 44)



รูปที่ 44 การสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ allosamidin

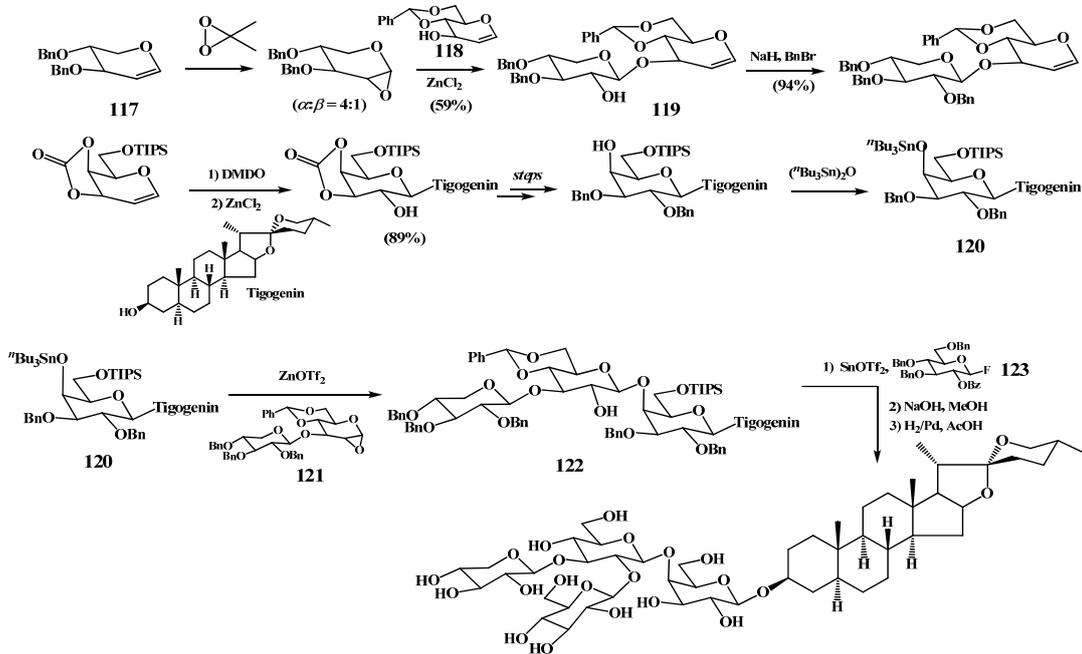
สาร desgalactotigonin จัดเป็นสเตอรอยด์ไกลโคไซด์จากธรรมชาติที่สกัดแยกได้จากพืช *Digitalis purpurea* L. โดยมีรายงานแสดงฤทธิ์รักษาภาวะผิดปกติซึ่งเกี่ยวข้องกับหัวใจ (cardiac disorder) และฤทธิ์ฆ่าสเปิร์ม (Chakraborty et al., 2014) โครงสร้างทางเคมีของสาร desgalactotigonin ประกอบด้วยสองส่วน คือส่วนแอกไลโคไซด์ที่มีโครงสร้างสเตอรอยด์และส่วนสาย

โซ่น้ำตาลเตตระแซคคาไรด์ซึ่งประกอบด้วยน้ำตาลกลูโคส น้ำตาลกาแลคโตสและน้ำตาลอะราบิโนส



รายงานการใช้สารตั้งต้นเอ็นโดไกลูคาลสำหรับการสังเคราะห์สาร desgalactotigonin โดย Randolph และ Danishefsky (1993; 1995) เริ่มจากการทำปฏิกิริยาออกซิเดชันสารอนุพันธ์ไกลคาล D-xylal **117** ด้วยรีเอเจนต์ DMDO ได้ของผสมอีพอกไซด์ซึ่งมีแอลฟาไอโซเมอร์เป็นสารผลิตภัณฑ์หลัก จากนั้นทำปฏิกิริยาไกลโคไซเลชันกับอนุพันธ์กลูคาล **118** เมื่อใช้กรดลิวิส $ZnCl_2$ เป็นตัวกระตุ้นทำให้ได้น้ำตาลไคแซ็กคาไรด์กลูคาล **119** ในขณะเดียวกันได้เตรียมโครงสร้างของ steroidal monoglycoside จากการทำปฏิกิริยาไกลโคไซเลชันระหว่างอนุพันธ์ galactal epoxide กับสเตอรอยด์ tigogenin จากนั้น

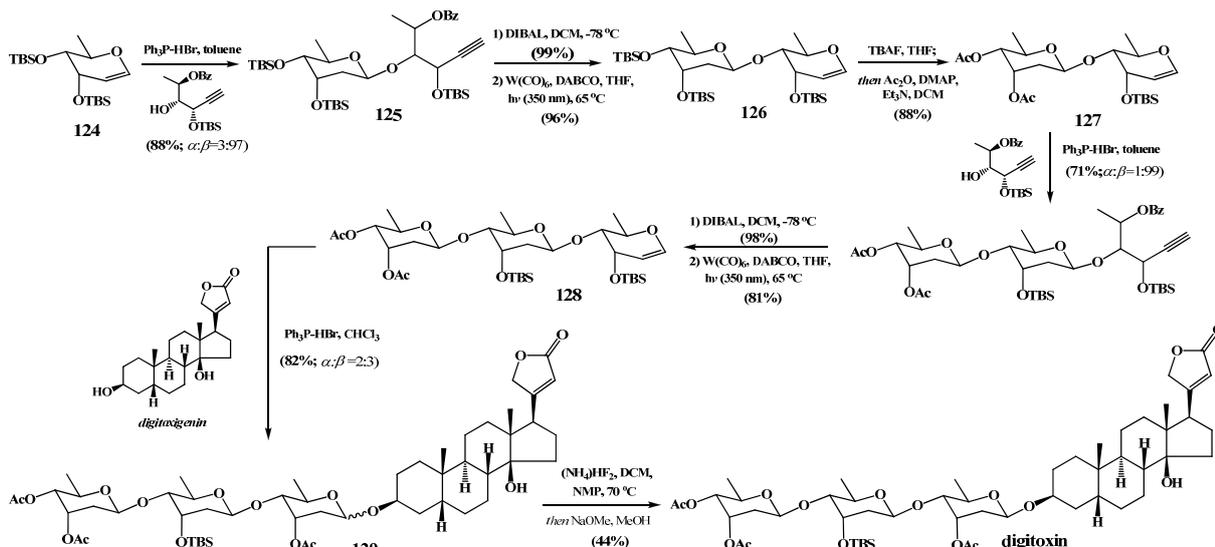
กำจัดหมู่ปกป้อง benzylidene และทำปฏิกิริยา stannylation จะได้สาร steroidal galactoside **120** ซึ่งทำหน้าที่เป็น glycosyl acceptor สำหรับปฏิกิริยาไกลโคไซเลชันกับอนุพันธ์น้ำตาลไคแซ็กคาไรด์อีพอกไซด์ **121** เพื่อสังเคราะห์ steroidal trisaccharide **122** ซึ่งมีหมู่ฟังก์ชันไฮดรอกซิลอิสระบนวงน้ำตาลหน่วยที่ 2 และในขั้นตอนต่อมาทำปฏิกิริยากับ glucosyl fluoride **123** ซึ่งมีรีเอเจนต์ $SnOTf_2$ เป็นตัวกระตุ้นทำให้เกิดการเชื่อมต่อน้ำตาลแบบจำเพาะปีตาไอโซเมอร์ และเมื่อทำปฏิกิริยากำจัดหมู่ปกป้องทั้งหมดจะได้สารโมเลกุลเป้าหมาย (รูปที่ 45)



รูปที่ 45 การสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ desgalactotigonin

สาร digitoxin เป็นสารในกลุ่ม cardiac glycoside ซึ่งสกัดแยกได้จากใบพืช *Digitalis purpurea* โดยสารชนิดนี้แสดงฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ Na^+/K^+ -ATPase ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจที่มีผลต่อสมดุลเกลือแร่ต่างๆ ในเซลล์ทำให้เกิดการบีบตัวของหัวใจ การสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติชนิดนี้ McDonald และ Redy (2001) ได้ใช้น้ำตาล 6-deoxy D-ribo glycal **124** เป็นสารตั้งต้นในการเตรียมไตรแซ็กคาไรด์ไกลคาล **128** โดยการทำปฏิกิริยาไกลโคไซเลชันกับสารอนุพันธ์ alkynyl alcohol ภายใต้สภาวะกรด (Ph_3P-HBr) จะได้สาร 2-deoxyglycoside **125** ซึ่งเมื่อกำจัดหมู่ปกป้องแล้วตามด้วยปฏิกิริยา endo-selective

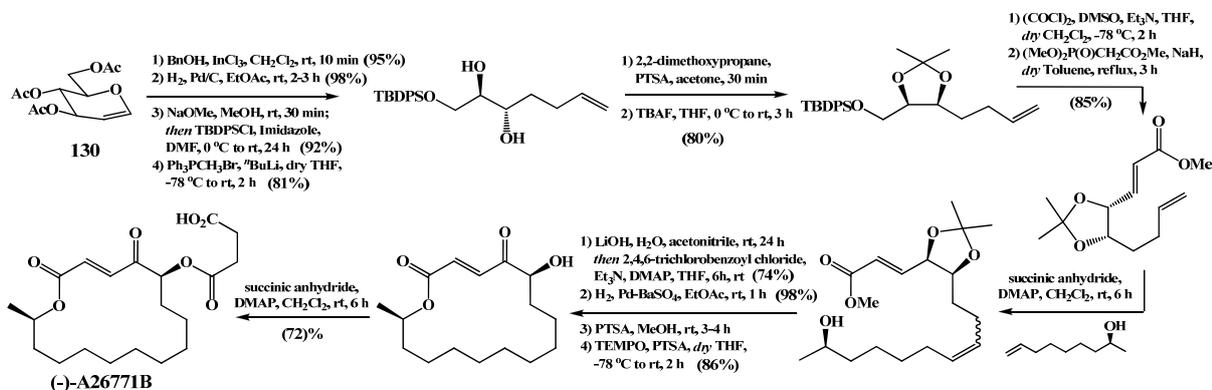
cycloisomerization ด้วยตัวเร่งปฏิกิริยาทั้งสแตนคาร์บอนิลจะทำให้เกิดการปิดวงได้น้ำตาลไคแซ็กคาไรด์ไกลคาล **126** ซึ่งใช้เตรียมสารไกลคาล **127** ได้ในปริมาณสูง เมื่อทำปฏิกิริยาไกลโคไซเลชันและปฏิกิริยาการปิดวงด้วยทั้งสแตนคาร์บอนิลซ้ำอีกรอบจะสามารถเตรียมน้ำตาลไคแซ็กคาไรด์ไกลคาล **128** ซึ่งใช้เป็น glycosyl donor สำหรับปฏิกิริยาไกลโคไซเลชันกับสาร digitoxigenin ภายใต้สภาวะกรดจะได้ของผสมของสาร **129** ซึ่งถูกเปลี่ยนไปเป็นสาร digitoxin ได้ภายหลังการกำจัดหมู่ปกป้อง (รูปที่ 46)



รูปที่ 46 การสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ digitoxin

รายงานการสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ (-)-A26771B ซึ่งเป็นอนุพันธ์แมโครไลด์ขนาดวง 16 เหลี่ยม (16-membered macrolide) ที่แยกได้จากเชื้อรา *Penicillium turbatum* สารชนิดนี้แสดงฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและไมโครพลาสมา โดยกลุ่มวิจัยของ Saidhareddy และ Shaw (2015) ได้เริ่มสังเคราะห์จากสารตั้งต้น acetylated glucal 130

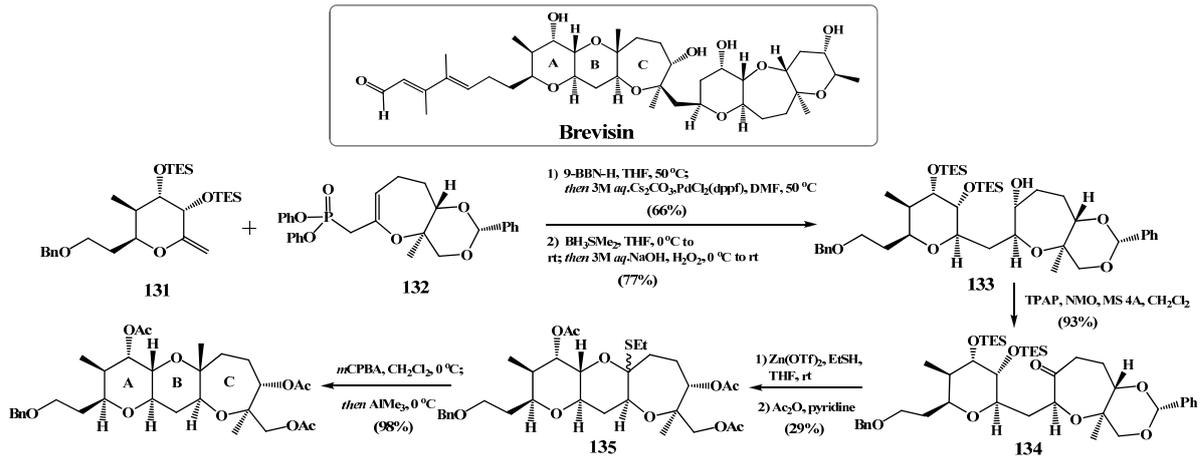
ทำปฏิกิริยา Ferrier rearrangement ปฏิกิริยา Swern oxidation ปฏิกิริยา HWE olefination ปฏิกิริยาการปิดวงเมตาเทซิสแบบข้าม (cross metathesis) แล้วตามด้วยปฏิกิริยา Yamaguchi esterification จะทำให้ได้สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติแมโครไลด์โมเลกุลเป้าหมายใน 13 ขั้นตอน ให้อัตราผลผลิต 13.7% (รูปที่ 47)



รูปที่ 47 การสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติแมโครไลด์ (-)-A26771B

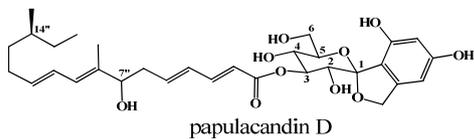
สารพอลิไซคลิกอีเทอร์ brevisin สกัดแยกจากไดโนแฟลกเจลเลต *Karenia brevis* ซึ่งทำให้เกิดปรากฏการณ์ซีปลาวาฬ (red tide) โดยสาร brevisin มีลักษณะเชิงโครงสร้างเป็นหน่วยย่อยวงอีเทอร์ 3 วงติดกันที่ต่อเข้าหน่วยย่อยด้วยหมู่ฟังก์ชันเมธิลีน รายงานการสังเคราะห์แบบการควบคุมสเตอริโอเคมีของวง ABC (Ohtani et al., 2010) โดยการใช้ออนุพันธ์เอ็กซ์โซไกลูคาล 131 ทำปฏิกิริยากับสาร ketene acetal phosphate 132 แล้วตามด้วยปฏิกิริยา stereoselective hydroboration-

oxidation ได้สารแอลกอฮอล์ 133 ซึ่งนำมาทำปฏิกิริยาออกซิเดชันด้วย TPAP/NMO จะให้คีโตน 134 จากนั้นกำจัดหมู่ปกป้องซิลิล แล้วทำปฏิกิริยาการปิดวงเกิดสาร thioacetal 135 ซึ่งเมื่อทำปฏิกิริยาออกซิเดชันด้วย *m*CPBA แล้วเติมรีเอเจนต์ AlMe₃ จะสามารถเพิ่มหมู่แทนที่เมทิล (CH₃) เข้าไปยังวงอีเทอร์ได้หน่วยย่อยวง ABC พร้อมสเตอริโอเคมีที่ถูกต้องตามโครงสร้างสารโมเลกุลเป้าหมาย (รูปที่ 48)



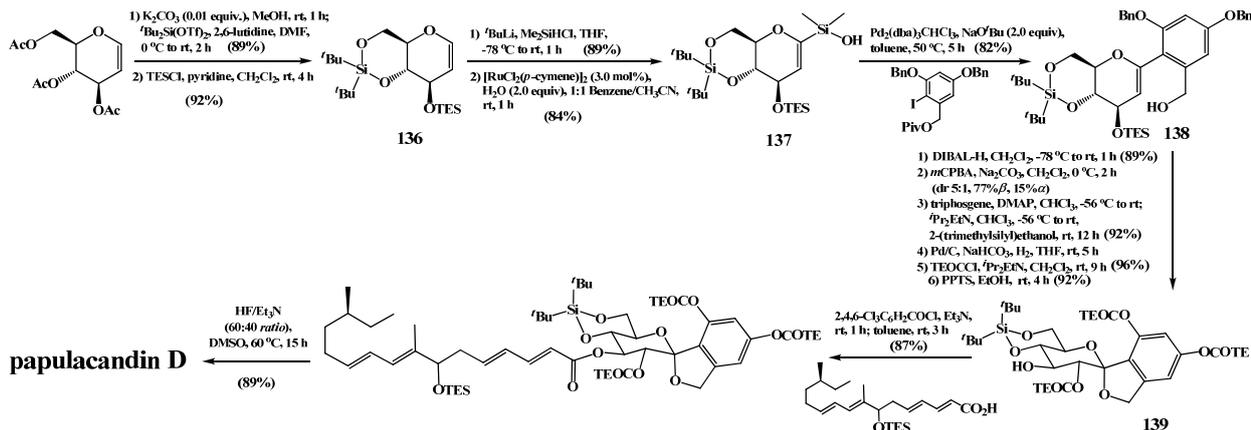
รูปที่ 48 การสังเคราะห์โครงสร้างวง ABC ของสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ brevisin

สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติไกลโคลิพิด papulacandin D ซึ่งแยกได้จากการเพาะเชื้อ *Papularia sphaerosperma* (Traxler et al., 1977; 1980) แสดงฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ (1,3)-β-glucan synthase ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อราฉวยโอกาสที่พบในผู้ป่วยโรคเอดส์ *Pneumocystis carinii* (Schmatz et al., 1990; Debono and Gordee, 1994) โครงสร้างโมเลกุลของสาร papulacandin D มีลักษณะเป็นวงเบนซีนและวงห้าเหลี่ยมเชื่อมติดกับวงน้ำตาลกลูโคสและมีสายโซ่กรดไขมันชนิดไม่อิ่มตัวอยู่บนตำแหน่งที่ 3 ของวงน้ำตาลกลูโคส



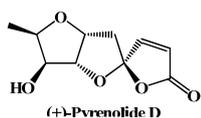
ในปี ค.ศ. 2007 Denmark และคณะ (2007) ประสบความสำเร็จในการสังเคราะห์โมเลกุลไกลโคลิพิดชนิดนี้โดยใช้สารอนุพันธ์กลูคาลเป็นสารตั้งต้น เริ่มจากทำปฏิกิริยาเพิ่มหมู่ปกป้องไฮลิลบนวงน้ำตาลจะได้สารอนุพันธ์ silylene acetal 136 ซึ่ง

นำมาทำปฏิกิริยา lithiation และปฏิกิริยา silylation ตามด้วยปฏิกิริยา oxidative hydrolysis ด้วยตัวเร่งปฏิกิริยาสารประกอบเชิงซ้อนของโลหะทรานซิชันรูทีเนียมได้สารอนุพันธ์ silanol 137 ซึ่งต่อมากำทำปฏิกิริยา cross-coupling กับสาร aryl iodide โดยมี Pd₂(dba)₃·CHCl₃ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเกิดสารอนุพันธ์น้ำตาล aryl hexenopyranose 138 ในปริมาณสูง สำหรับขั้นการสังเคราะห์ spirocyclic ทำโดยปฏิกิริยาออกซิเดชันด้วยรีเอเจนต์ mCPBA ให้ไฮดรอกไซด์ที่ภายหลังการเปิดวงด้วยหมู่ฟังก์ชันไฮดรอกซิลบนวงเบนซีนแล้วทำปฏิกิริยาเพิ่มหมู่ปกป้องที่ C-2 ตามด้วยการกำจัดหมู่ปกป้องตำแหน่ง C-3 ทำให้ได้สาร spirocyclic C-aryl glycoside 139 ซึ่งมีหมู่ไฮดรอกซิลอิสระที่สามารถทำปฏิกิริยาต่อสายโซ่กรดไขมันเข้าไปยังวงน้ำตาลได้โดยทำปฏิกิริยา Yamaguchi esterification และขั้นตอนสุดท้ายกำจัดหมู่ปกป้องทั้งหมดภายใต้สภาวะกรดทำให้ได้สารไกลโคลิพิด papulacandin D (รูปที่ 49)



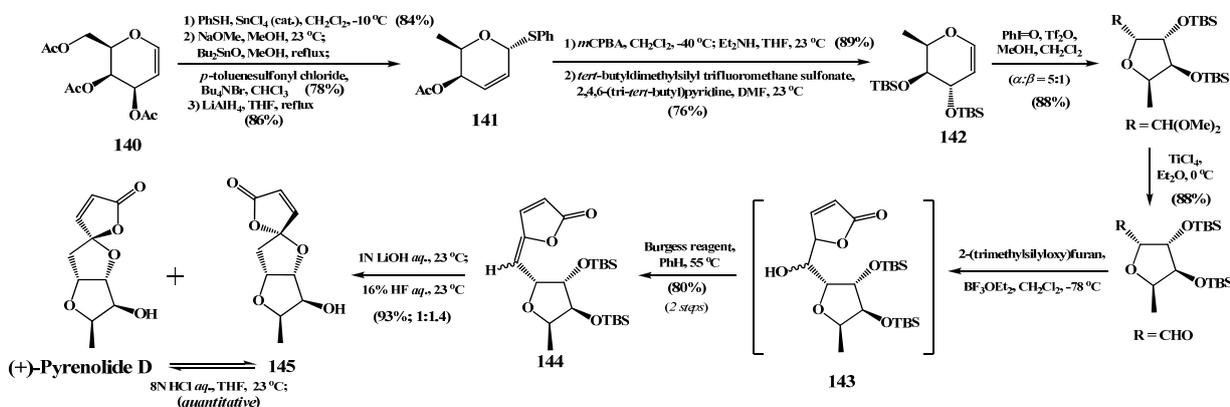
รูปที่ 49 การสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ papulacandin D

สาร (+)-pyrenoline D เป็นสารเมแทบอลิท์ที่สกัดแยกได้จากเชื้อรา *Pyrenophora teres* สารนี้แสดงฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง HL-60 ในระดับ IC_{50} เท่ากับ 4 $\mu g/mL$



(Nukina et al., 1992) การใช้สารตั้งต้น galactal 140 สำหรับการสังเคราะห์สารเมแทบอลิท์จากเชื้อราชนิดนี้รายงานโดย Engstrom และคณะ (2001) ซึ่งเริ่มจากการทำปฏิกิริยา Ferrier-type glycosylation ด้วยรีเอเจนต์ thiophenol ตามด้วยปฏิกิริยากำจัดหมู่ปกป้องและปฏิกิริยา tosylation หมู่ไฮดรอกซิลที่ตำแหน่ง C-6 ของวงน้ำตาลและปฏิกิริยาการแทนที่หมู่ฟังก์ชันซัลโฟเนตที่ตำแหน่ง C-6 ให้สาร pseudoglycal 141 ต่อมาทำปฏิกิริยาออกซิเดชันหมู่ฟังก์ชัน allylic sulfide ในสาร 141 เกิดเป็นสารมัธยันตร์ glycosyl sulfoxide ซึ่งนำมาทำปฏิกิริยา Evans-Mislow [2,3]-sigmatropic rearrangement ปฏิกิริยา aminolysis และ

ปฏิกิริยา silylation ตามลำดับ จะได้สารอนุพันธ์ D-gulal 142 ซึ่งใช้เป็นสารตั้งต้นสำหรับปฏิกิริยาลดขนาดวง stereoselective oxidative ring contraction ด้วยรีเอเจนต์อนุพันธ์ hypervalent iodine (iodosylbenzene) ได้สารผลิตภัณฑ์ C-furanoside ซึ่งนำมาทำปฏิกิริยากำจัดหมู่ปกป้องไดเมทิลแอซิทัลตามด้วยปฏิกิริยาการสร้างสารมัธยันตร์ hydroxybutenolide 143 ที่สามารถเกิดปฏิกิริยากำจัดน้ำด้วยรีเอเจนต์ Burgess dehydrating agent ($MeO_2CNSO_2NEt_3$) ได้ สารผสม unsaturated γ -lactone 144 (E/Z = 2:1) ในขั้นตอนถัดมาทำปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสแล้วตามด้วยการกำจัดหมู่ปกป้องด้วยกรด จะเกิดของผสม pyrenolide ซึ่งภายใต้สภาวะกรดทำให้สมดุลเลื่อนไปทางสารโมเลกุลเป้าหมาย pyrenolide D ได้มากขึ้น (รูปที่ 50)



รูปที่ 50 การสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ pyrenolide D

บทสรุป

สารไกลคาลเป็นอนุพันธ์คาร์โบไฮเดรตสังเคราะห์ที่ได้รับ การศึกษาและพัฒนาวิธีการสังเคราะห์ทางเคมีอย่างต่อเนื่อง ในช่วงหลายปีที่ผ่านมา บทความปริทัศน์นี้ได้รวบรวมรายงานวิจัย ที่เกี่ยวข้องกับเตรียมสารอนุพันธ์ไกลคาลทั้งชนิดเอ็นโดและ เอ็กโซไกลคาลจากปฏิกิริยาเคมีต่างๆ ได้แก่ ปฏิกิริยาการกำจัด ด้วยเบสที่เหมาะสม ปฏิกิริยาการปิดวงแบบเมตาเทซิสที่ใช้ตัวเร่ง ปฏิกิริยาโลหะทรานซิชัน ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่โดยอาศัยความ ร้อนและปฏิกิริยาโอเลฟินเซนเพื่อสร้างพันธะคู่ที่ตำแหน่งแอนอ- เมอริกของวงน้ำตาล เป็นต้น นอกจากนี้แล้วหลายกลุ่มวิจัยได้ รายงานความสำเร็จในการประยุกต์ใช้สารอนุพันธ์ไกลคาลเป็น สารตั้งต้นสำหรับสังเคราะห์โอลิโกแซ็กคาไรด์และสารมัธยันตร์ สำคัญทางเคมีสารคาร์โบไฮเดรต รวมทั้งการสังเคราะห์สาร ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีโครงสร้างซับซ้อนหลายชนิด โดยรายงาน วิจัยเหล่านั้นได้แสดงให้เห็นถึงคุณลักษณะโดดเด่นของสาร อนุพันธ์ไกลคาลสำหรับการประยุกต์ใช้เชิงเคมีอินทรีย์สังเคราะห์

5. เอกสารอ้างอิง

กัมปนาท ฉายจรัส และธิดารัตน์ แสงชาติ. (2553). สํารวจปฏิกิริยาเคมีของ สารกลูโคซิลโบรไมด์ที่เกิดจากการใช้ไดเมธิลซัลฟีนิลคาร์เบน ไอออน. กลุ่มวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี เล่ม 2 การประชุม วิชาการ มอบ.วิจัย ครั้งที่ 4 วันที่ 9-10 สิงหาคม 2553 โรงแรม ทรายทอง จังหวัดอุบลราชธานี หน้า 198-206.

กัมปนาท ฉายจรัส. (2557). การศึกษาปฏิกิริยาการจัดของสารกลูโคซิล โบรไมด์ที่เหนี่ยวนำโดยดิมิซิลแอนไอออน. วารสารวิทยาศาสตร์ และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี 3(16): 5-15.

Bandzouzi, A. and Chapleur, Y. (1987). Dichloromethylation of 1,4-lactones. A new access to 1-deoxy-1-C-methyl-C-glycosyl compounds. *Carbohydr Res.* 171: 13-24.

Bellucci, G., Catelani, G., Chiappe, C., and D'Andrea, F. (1994). A simple and highly diastereoselective preparation of glycal epoxides using the *m*CPBA-complex. *Tetrahedron Lett.* 35: 8433-8436.

Bischofberger, K., Hall, R. H., and Jordaan, A. (1975). Synthesis of glycosyl α -amino acids. *J Chem Soc Chem Commun.* 806-807.

Boutureira, O., Rodríguez, M. A., Matheu, M.I., Díaz, Y., and Castillo, S. (2006). General method for synthesizing pyranoid glycals. A new route to allal and gual derivatives. *Org Lett.* 8(4): 673-675.

Calimente, D. and Postema, M. H. D. (1999). Preparation of C-1 glycals via olefin metathesis. A convergent and flexible approach to C-glycoside synthesis. *J Org Chem.* 64: 1770-1771.

Cavicchioli, M., Mele, A., Montanari, V., and Resnati, G. J. (1995). A stereoselective and preparative entry to 1,2-anhydrosugars through oxidation of glycals with perfluoro-cis-2,3-dialkyloxaziridines. *J Chem Soc Chem Commun.* 8: 901-902.

Chakraborty, D., Maity, A., Jha, T., and Mondal, N. B. (2014). Spermicidal and contraceptive potential of desgalactotigonin: A prospective alternative of nonoxynol-9. *PLoS ONE* 9(9), e107164. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107164> (สืบค้นเมื่อ 6 กรกฎาคม 2561)

Chambers, D. J., Evans, G. R., and Fairbanks, A. J. (2004). Elimination reactions of glycosyl selenoxides. *Tetrahedron* 60: 8411-8419.

Chauvin, Y. (2006). Olefin metathesis: The early days (nobel lecture). *Angew Chem Int Ed.* 45: 3740-3765.

Cheshev, P., Marra, A., and Dondoni, A. (2006). Direct epoxidation of D-glucal and D-galactal derivatives with in situ generated DMDO. *Carbohydr Res.* 341: 2714-2716.

Cirillo, P. F. and Danishefsky, S. J. (2001). The glycal assembly method on solid supports: Synthesis of oligosaccharides and glycoconjugates. in *Solid support oligosaccharide synthesis and combinatorial carbohydrate libraries.* Edited by Seebeger, P. H. John Wiley&Sons, Inc. p.15-40.

Cossy, J., Arseniyadis, S. and Meyer, C. (2010). Metathesis in natural product synthesis: Strategies, substrates and catalysts Weinheim: Wiley-VHC.

Danishefsky, S. J., Gervay, J., Peterson, J. M., McDonald, F. E., Koseki, K., Oriyama, T., Griffith, D. A., Wong, C. H., and Dumas, D. P. (1992). Remarkable regioselectivity in the chemical glycosylation of glycal acceptors: a concise solution to the synthesis of sialyl-Lewis X glycal. *J Am Chem Soc.* 114: 8329-8331.

Danishefsky, S. J., Kerwin, J. F., and Kobayashi, S. (1982). Lewis acid catalyzed cyclocondensation of functionalized dienes with aldehydes. *J Am Chem Soc.* 104: 358-360.

- Danishefsky, S. J., McClure, K. F., Randolph, J. T., and Ruggeri, R. B. (1993). A strategy for the solid-phase synthesis of oligosaccharides. *Science*. 260: 1307-1309.
- Debono, M. and Gordee, R. S. (1994). Antibiotics that inhibit fungal cell wall development. *Annu Rev Microbiol*. 48: 471-497.
- Denmark, S. E., Regens, C. S., and Kobayashi, T. (2007). Total synthesis of Papulacandin D. *J Am Chem Soc*. 129(10): 2774-2776.
- Deraedt, C., Martin d'Halluin, M., and Astruc, D. (2003). Metathesis reactions: Recent trends and challenges. *Eur J Inorg Chem*. 28: 4881-4908.
- Dwek, R. A. (1996). Glycobiology: Toward understanding the function of sugars. *Chem Rev*. 96: 683-720.
- Engstrom, K. M., Mendoza, M. R., Navarro-Villalobos, M., and Gin, D. Y. (2001). Total synthesis of (+)-pyrenolide D. *Angew Chem Int Ed*. 40: 1128-1130.
- Ferrier, R. J., and Hoberg, J. O. (2003). Synthesis and reactions of unsaturated sugars. *Adv Carbohydr Chem Biochem*. 58: 55-119.
- Fischer, E., and Zach, K. (1913). Sitzberg Kgl preuss Akad Wiss. 16: 311-317.
- Forbes, C. L., and Franck, R. W. (1999). Improved version of the Fischer-Zach synthesis of glycols: vitamin B-12 catalyzed reductive elimination of glycosyl bromides. *J Org Chem*. 64: 1424-1425.
- Garth, S. J., and Scott, W. J. (1992). Oxidative addition of palladium(0) to the anomeric center of carbohydrate electrophiles. *J Am Chem Soc*. 114: 1491-1492.
- Gómez, A. M., Casillas, M., Barrio, A., Gawel, A., and López, J. C. (2008). Synthesis of pyranoid and furanoid glycols from glycosyl sulfoxides by treatment with organolithium Reagents. *Eur J Org Chem*. 3933-3942.
- Griffin, F. K., Paterson, D. E., Murphy, P. V., and Taylor, R. J. K. (2002). A new route to *exo*-glycols using the Ramberg-Bäcklund rearrangement. *Eur J Org Chem*. 1305-1322.
- Griffith, D. A., and Danishefsky, S. J. (1991). Total synthesis of allosamidin: An application of the sulfonamide-glycosylation of glycols. *J Am Chem Soc*. 113: 5863-5864.
- Gueyrard, D., Haddoub, R., Salem, A., Bacar, N. S., and Goekjian, P. G. (2005). Synthesis of methylene *exo*-glycols using a modified Julia olefination. *Synlett* 3: 520-522.
- Habib, S., Larnaud, F., Pfund, E., Lequeux, T., Fenet, B., Goekjian, P.G., and Gueyrard, D. (2013). Synthesis of fluorinated *exo*-glycols through modified Julia olefination. *Eur J Org Chem*. 1872-1875.
- Hansen, T., Krintel, S. L., Daasbjerg, K., and Skrydstrup, T. (1999). A convenient synthesis of glycols employing in-situ generated Cp₂TiCl. *Tetrahedron Lett*. 40: 6087-6090.
- Hartley, R. C., and McKiernan, G. J. (2002). Titanium reagents for the alkylidenation of carboxylic acid and carbonic acid derivatives. *J Chem Soc., Perkin Trans. 1*: 2763-2793.
- Helferich, B. (1952). The glycols in advances in carbohydrate chemistry editor Hudson, C. S. New York: Academic press Inc. Volume 7, p211.
- Ireland, R. E., Wilcox, C. S., and Thaisrivongs, S. (1978). An efficient method for the preparation of furanoid and pyranoid glycols. *J Org Chem*. 43: 786-787.
- Joanne, E., Harvey, J. E., and Bartlett, M. J. (2010). The Ramberg-Bäcklund reaction 70 years on. *Chem New Zealand* 74: 61-67.
- Katz, T. J., and McCinnis, J. (1975). The mechanism of the olefin metathesis reaction. *J Am Chem Soc*. 97: 1592-1594.
- Koshino, H., Takahashi, H., Osada, H., and Kiyoshi, I. (1992). Reveromycins, new inhibitors of eukaryotic cell growth. III. Structures of reveromycins A, B, C and D. *J Antibiot*. 45: 1420-1427.
- Lasky, L. A. (1995). Selectin-carbohydrate interactions and the initiation of the inflammatory response. *Annu Rev Biochem*. 64: 113-139.
- Li, X., Ohtake, H., Takahashi, H., and Ikegami, S. (2001). An efficient synthesis of new 1'-C-Methyl- α -O-disaccharides using 1-methylenesugars as the glycosyl donors. *Tetrahedron* 57: 4283-4295.
- Lin, C.-H., Lin, H.-C., and Yang, W.-B. (2005). *exo*-Glycol chemistry: General aspects and synthetic applications for biochemical use. *Curr Top Med Chem*. 5: 1431-1457.
- Liu, J., Huang, C.-Y., and Wong, C.-H. (2002). An efficient method for the preparation of 2-hydroxy- and 2-aminoglycols from glycosyl sulfoxides. *Tetrahedron Lett*. 43: 3447-3448.
- Liu, K., K.-C., and Danishefsky, S. J. (1994). A direct route from 1 α ,2 α -anhydroglucose derivatives to α -glucosides. *J Org Chem*. 59: 1895-1897.

- McDonald, F. E., and Reddy, K. S. (2001). Convergent synthesis of digitoxin: stereoselective synthesis and glycosylation of the digoxin trisaccharide glycal. *Angew Chem Int Ed Engl.* 40: 3653–3655.
- McRae, K. J., and Rizzacasa, M. A. (1997). Synthetic studies toward the reveromycins: Asymmetric synthesis of the spiroketal segment of reveromycin B. *J Org Chem.* 62: 1196–1197.
- Meng, D., Bertinato, P., Balog, A., Su, D.-S., Kamenecka, T., Sorensen, E. J., and Danishefsky, S. J. (1997). Total synthesis of epothilones A and B. *J Am Chem Soc.* 119: 10073–10092.
- Nakajima, H., Sato, B., Fujita, T., Takase, S., Terano, H., and Okuhara, M. (1996). New antitumor substances, FR901463, FR901464 and FR901465. I. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical properties and biological activities. *J Antibiot (Tokyo).* 49(12): 1196–1203.
- Namme, R., Mitsugi, T., Takahashi, H., and Ikegami, S. (2005). Synthesis of PI-88 analogue using novel O-glycosidation of *exo*-methylenesugars. *Tetrahedron Lett.* 46: 3033–3036.
- Nukina, M., and Hirota, H. (1992). A new cytotoxic fungal metabolite from *Pyrenophora teres*. *Biosci Biotechnol Biochem.* 56: 1158–1159.
- Ohtani, N., Tsutsumi, R., Kuranaga, T., Shirai, T., Wright, J. L. C., et al. (2010). Synthesis of the ABC ring fragment of brevisin, a new dinoflagellate polycyclic ether. *Heterocycles* 80: 825–830.
- Palmacci, E. R., Plante, O. J., and Seeberger, P. H. (2002). Oligosaccharide synthesis in solution and on solid support with glycosyl phosphates. *Eur J Org Chem.* 595–606.
- Pine, S. H. (1993). Carbonyl methylenation and alkylidenation using titanium-based reagents. *Org React.* 43: 1–22.
- Priebe, W., and Gryniewicz, G. (2001). Formation of an anomeric carbon-carbon double bond in monosaccharides. in *Glycosciences: Chemistry and Chemical Biology*. Edited by Fraser-Reid, B., Tatsuta, K., and Thiem, J. Berlin: Springer Verlag. Volume 1, p749–783.
- Qian, B., and You, Q.-D. (2012). A convenient and efficient method for the synthesis of 2-hydroxy glycals. *Tetrahedron Lett.* 53: 3750–3753.
- Randolph, J. T., and Danishefsky, S. J. (1993). Application of the glycal assembly strategy to the synthesis of a branched oligosaccharide: the first synthesis of a complex saponin. *J Am Chem Soc.* 115(18): 8473–8474.
- Randolph, J. T., and Danishefsky, S. J. (1994). An interactive strategy for the assembly of complex, branched oligosaccharide domains on a solid support: A concise synthesis of the Lewis^b domain in bioconjugatable form. *Angew Chem Int Ed.* 33: 1470–1473.
- Randolph, J. T., and Danishefsky, S. J. (1995). First synthesis of a digitalis saponin. demonstration of the scope and limitations of a convergent scheme for branched oligosaccharide synthesis by the logic of glycal assembly. *J Am Chem Soc.* 117(21): 5693–5700.
- Reddy, G. M., Rao, B. U. M., and Sridhar, P. R. (2016). Stereoselective synthesis of 2-(β -C-glycosyl)-glycals: An access to the unusual β -C-glycosides from 3-deoxy-glycals. *J Org Chem* 81: 2782–2793.
- Reich, H. J. (1979). Functional group manipulation using organoselenium reagents. *Acc Chem Res.* 12: 22–30.
- Saidhareddy, P., and Shaw, A. K. (2015) Glycal approach to the synthesis of macrolide (-)-A26771B. *RSC Adv.* 5: 29114–29120.
- Schmatz, D. M., Romancheck, M. A., Pittarelli, L. A., Schwartz, R. E., Fromtling, R. A., Nollstadt, K. H., Vanmiddlesworth, F. L., Wilson, K. E., and Turner, M. J. (1990). Antipneumocystis activity of water-soluble lipopeptide L-693,989 in rats. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 87: 5950–5954.
- Seeberger, P. H., Bilodeau, M. T., and Danishefsky, S. J. (1997). Synthesis of biologically important oligosaccharides and other glycoconjugates by the glycal assembly method. *Aldrichimica Acta.* 30: 75–92.
- Smoot, J. T., and Demchemko, A. V. (2009). Oligosaccharide synthesis: from conventional methods to modern expeditious strategies. *Adv Carbohydr Chem Biochem.* 62: 161–250.
- Storkey, C. M., Win, A. L., and Hoberg, J. O. (2004). Synthesis of 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glucal on the gram scale. A convenient method for its facile synthesis and subsequent stereoselective cyclopropanation. *Carbohydr Res.* 339: 897–899.

- Taillefumier, C., and Chapleur, Y. (2004). Synthesis and uses of *exo*-glycals. *Chem Rev.* 104: 263-292.
- Tebbe, F. N., Parshall, G. W., and Reddy, G. S. (1978). Olefin homologation with titanium methylene compounds. *J Am Chem Soc.* 100: 3611-3613.
- Thompson, C. F., Jamison, T. F., and Jacobsen, E. N. (2000). FR901464: Total synthesis, proof of structure, and evaluation of synthetic analogues. *J Am Chem Soc.* 123: 9974-9983.
- Tolstikov, A. G., and Tolstikov, G. A. (1993). Glycals in enantiospecific synthesis. *Russ Chem Rev.* 62: 579-601.
- Traxler, P., Fritz, H., Fuhrer, H., and Richter, W. J. (1980). Papulacandins, a new family of antibiotics with antifungal activity. Structures of papulacandins A, B, C and D. *J Antibiot.* 33: 967-978.
- Traxler, P., Gruner, J., and Auden, J. A. L. J. (1977). Papulacandins, a new family of antibiotics with antifungal activity. I. Fermentation, isolation, chemical and biological characterization of papulacandins A, B, C, D and E. *Antibiot.* 30: 289-296.
- Varki, A. (1993). Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct. *Glycobiology* 3: 97-130.
- Varki, A.; Cummins, R., Esko, J., Freeze, H., Hart, G., and Marth, J. (1990). *Essentials of glycobiology*. New York: Cold spring harbor laboratory Press, Cold Spring Harbor.
- Wilcox, C. S., Long, G. W., and Suh, H. (1984). A new approach to C- glycoside congeners: Metal carbene mediated methylenation of aldonolactones. *Tetrahedron Lett.* 25(4): 395-398.
- Wittig, G., and Geissler, G. (1953). Zur Reaktionsweise des Pentaphenyl-phosphors und einiger Derivate. *Liebigs Annalen der Chemie.* 580: 44-57.
- Xu, Y., Wang, W., Cai, Y., Yang, X., Wang, P. G., and Zhao, W. (2014). A convenient and efficient synthesis of glycals by zinc nanoparticles. *RSC Adv.* 4(87): 46662-46665.
- Zhu, X., Jin, Y., and Wickham, J. (2007). Efficient synthesis of methylene *exo*- glycals: Another use of glycosylthiomethyl chlorides. *J Org Chem.* 72: 2670-2673.

