



รายงานฉบับสมบูรณ์

โครงการวิจัย

การสังเคราะห์พอลิเมอร์ชนิดใหม่ที่มีสมบัติต้านแบคทีเรียกราฟต์บนแผ่น
ยางธรรมชาติเพื่อพัฒนาเป็นยางต้านแบคทีเรีย

**The synthesis of antibacterial polymer for grafting onto the
natural rubber for the development of antibacterial rubber**

โดย นายสรวง สมานหมู่ และคณะ

29 กุมภาพันธ์ 2555



รายงานฉบับสมบูรณ์

โครงการวิจัย

การสังเคราะห์พอลิเมอร์ชนิดใหม่ที่มีสมบัติด้านแบคทีเรียกราฟต์บนแผ่นยางธรรมชาติเพื่อพัฒนาเป็นยางด้านแบคทีเรีย

The synthesis of antibacterial polymer for grafting onto the natural rubber for the development of antibacterial rubber

คณะผู้วิจัย

สังกัด

1. นายสรวง สمانหมู่ ศูนย์พันธุ์วิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ สวทช.
2. นายสุนทร สุวรรณโณม มหาวิทยาลัยราชภัฏวไลยอลงกรณ์ในพระบรมราชูปถัมภ์

ชุดโครงการวิจัยแห่งชาติ: ยางพารา

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)
(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว.ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

กิตติกรรมประกาศ

คณะทำงานวิจัยกราบขอขอบพระคุณในความกรุณาของสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) ฝ่ายอุตสาหกรรม อาจารย์ วราภรณ์ ขจรไชยกูล คุณปิยะนันท์ บุญประเสริฐ และเจ้าหน้าที่ สกว. ฝ่ายอุตสาหกรรมทุกท่านที่ให้โอกาสคณะทำงานวิจัยได้รับโอกาสในการทำงานและวิจัยเกี่ยวกับยางพารา ทางคณะทำงานวิจัยขอขอบพระคุณในความกรุณาของเจ้าหน้าที่ สกว. ฝ่ายอุตสาหกรรมทุกท่านที่คอยช่วยเหลือมาโดยตลอด คณะทำงานวิจัยกราบขอขอบพระคุณในความกรุณาของ ศาตราจารย์ ดร.ประมวล ตั้งบริบูรณ์รัตน์ที่ให้คำปรึกษา มาโดยตลอด ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติที่ให้ความสะดวกในการใช้ห้องปฏิบัติการและเครื่องมือเครื่องใช้ในการวิจัย ซึ่งปราศจากท่านที่ได้กล่าวมาแล้วนั้นโครงการวิจัยนี้คงไม่สามารถสำเร็จและบรรลุเป้าหมายได้

บทคัดย่อภาษาไทย

สารเมทิลพาราเบนซึ่งเป็นสารต้านเชื้อราและแบคทีเรียได้ทำการปรับเปลี่ยนโครงสร้างทางเคมีให้เหมาะสมโดยมีหมู่ฟังก์ชันที่สามารถทำปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชันต่อไปได้ สารเมทิลพาราเบนได้ถูกเลือกใช้ในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากราคาถูกเหมาะสมที่จะนำไปใช้ในภาคอุตสาหกรรมต่อไปได้ หมู่อัลลิลได้ถูกเลือกเพื่อใช้ในการเติมลงไปยังโครงสร้างของสารเมทิลพาราเบนเนื่องจากเป็นหมู่ฟังก์ชันที่สามารถเกิดปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชันได้ ในบรรดาสารอนุพันธ์ของสารเมทิลพาราเบนดังกล่าว สารอนุพันธ์เมทิลพาราเบน 3 มีฤทธิ์ทางชีวภาพในการต้านเชื้อรา *Candida albicans* ที่สูงกว่าสารเมทิลพาราเบนในความเข้มข้นของสารที่เท่ากัน นอกจากนี้สารต้านเชื้อแบคทีเรีย (6a-c) *Staphylococcus aureus* ได้ถูกสังเคราะห์และถูกทดสอบการออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย โดยสารทั้งสามตัวมีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียที่สูง

คำสำคัญ: เมทิลพาราเบน, ยางพาราต้านเชื้อรา, ฟิล์มยางพารา, สารต้านเชื้อรา, สารต้านแบคทีเรีย

Abstract

Methylparaben, an effective antifungal and antibacterial agent, is subjected to the chemical modification as a polymerizable monomer. Methylparaben is chosen in this project due to its cost effectiveness which is suitable for a large-scale (industrial) processing. The addition of allyl functional group to methylparaben provides the methylparaben monomer with polymerizable functional moiety (allyl group). Of prepared methylparaben derivatives, methylparaben 3 exhibited higher anti-fungal activity against *Candida albicans*. In the addition, three antibacterial agents (6a-c) were prepared and evaluated their antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*. From the preliminary screening, all reagents have shown high antibacterial activity.

Keywords: Methylparaben, Antifungal Rubber, Natural Rubber Films, Anti-fungal Agent, Antibacterial Agent

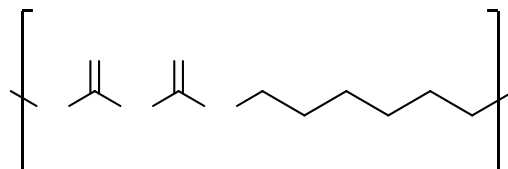
สารบัญเรื่อง

		หน้าที่
บทที่ 1	บทนำ	1
บทที่ 2	ผลการทดลอง	3
บทที่ 2.1	การสังเคราะห์สารต้านเชื้อราโดยอาศัยปฏิกิริยาโอ-อัลลิลเลชัน	3
บทที่ 2.2	การทดสอบการออกฤทธิ์ของสารต้านเชื้อรา MB1-4	9
บทที่ 2.3	การสังเคราะห์สารต้านเชื้อแบคทีเรียออกซาโซลิดีโนน	10
บทที่ 2.4	การทดสอบการออกฤทธิ์สารต้านเชื้อแบคทีเรียจากสารออกซาโซลิดีโนน	14
บทที่ 3	สรุปผลการทดลอง	16
บทที่ 4	ข้อมูลการทดลอง	18
บทที่ 5	อ้างอิง	23

บทที่ 1 บทนำ

เป็นที่รู้ว่าการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ในยางพาราในวัสดุที่มียางพาราเป็นองค์ประกอบถือเป็นปัญหาที่สำคัญปัญหาหนึ่งในกระบวนการผลิตยางเนื่องจากการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ในยางพาราได้เปลี่ยนคุณสมบัติทางเคมีของยางพารา โดยเฉพาะการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ในยางพาราที่เป็นส่วนประกอบของเครื่องมือแพทย์ซึ่งจำเป็นอย่างยิ่งในสภาพที่ปลอดเชื้อจุลินทรีย์ทั้งนี้เพื่อเป็นการป้องกันการแพร่เชื้อจุลินทรีย์จากวัตถุทางการแพทย์ไปสู่ผู้ป่วย [1-2] ซึ่งในปัจจุบันมีการพัฒนาพอลิเมอร์ที่เป็นยาต้านแบคทีเรียอย่างอ่อนๆ (10 mg/ml) ด้วยตัวของมันเองซึ่งมีชื่อว่า polyaminopropyl biguanide (PAPB) (รูปภาพที่ 1) โดยที่กลไกการยับยั้งแบคทีเรียของพอลิเมอร์ PAPB นี้เกิดจากการจับตัวระหว่างเยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรียกับพอลิเมอร์ PAPB ซึ่งพอลิเมอร์ PAPB จะไปขัดขวางการแพร่ผ่านของสารต่างๆที่สำคัญเข้าสู่เซลล์ของแบคทีเรีย [3-4] อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของพอลิเมอร์ตัวนี้คือการประยุกต์ใช้ในการขึ้นรูปต่างๆ ในกระบวนการป้องกันการติดเชื้อของยางพาราโดยจุลินทรีย์ต่างๆสามารถกระทำได้โดยวิธีอื่นๆ เช่นกระบวนการ polymer grafting [5] หรือวิธีกระบวนการฉาบบาต้านจุลินทรีย์บนพื้นผิวของยางพาราโดยวิธีทางเคมีและฟิสิกส์ [6] ซึ่งในวิธีการแรก polymer grafting ต้องขึ้นอยู่กับหมู่ฟังก์ชันของตัวยาต้านจุลินทรีย์ที่จะนำมา graft รวมถึง conformation ของ polymer ที่นำมา graft ก็มีความสำคัญอย่างมาก [7] ซึ่งวิธีการที่สองโดยการฉาบบาต้านจุลินทรีย์บนพื้นผิวยางพาราก็คล้ายๆกับวิธีการแรกซึ่งก็ต้องขึ้นอยู่กับหมู่ฟังก์ชันของยาที่จะนำมาฉาบรวมถึงยังขึ้นอยู่กับความเหนียวแน่นของการเกาะตัวของยาต้านเชื้อจุลินทรีย์บนพื้นผิวของยางพาราอีกด้วยเนื่องจากกระบวนการแปรรูปของยางพารามีอยู่หลายขั้นตอนซึ่งกว่าที่จะได้ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปยาต้านจุลินทรีย์ที่ฉาบบ่อย่าจะมีการหลุดออกได้ [8] หนึ่งในกระบวนการที่สำคัญในการเติมสารต้านจุลินทรีย์ลงไปยางพาราหรือพอลิเมอร์ก็คือการสร้างพันธะโควาเลนต์ขึ้นระหว่าง โมโนเมอร์กับ สารต้านจุลินทรีย์ โดยเมื่อโมโนเมอร์เหล่านี้ได้ผ่านกระบวนการ polymerization ก็จะทำให้ได้พอลิเมอร์มี pendant group เป็นสารต้านเชื้อจุลินทรีย์ ความจริงการ

สร้าง polymer คล้ายๆกันนี้ได้ถูกพัฒนาโดย Santerre และคณะซึ่งได้พัฒนา polyurethane โดยได้ใช้ยาต้านแบคทีเรีย Norfloxacin เป็น pendant group ซึ่ง polymer ตัวนี้กำลังทำการตรวจสอบคุณสมบัติของการต้านเชื้อแบคทีเรียอยู่ [9]



รูปภาพที่ 1 โครงสร้างของสาร polyaminopropyl biguanide

สารเมทิลพาราเบนเป็นสารต้านเชื้อราและแบคทีเรียที่อยู่ในกลุ่มของพาราเบน เนื่องจากคุณสมบัติทางชีวภาพของสารเมทิลพาราเบน สารเมทิลพาราเบนได้ถูกใช้อย่างแพร่หลายในอุตสาหกรรมอาหารและเครื่องสำอาง อุตสาหกรรมเครื่องสำอาง และ เครื่องใช้ในครัวเรือนต่างๆ สารเมทิลพาราเบนถือว่าเป็นสารที่ไม่มีความเป็นพิษต่อสิ่งแวดล้อมและไม่เป็นอันตรายต่อมนุษย์เนื่องจากสามารถย่อยสลายในธรรมชาติได้

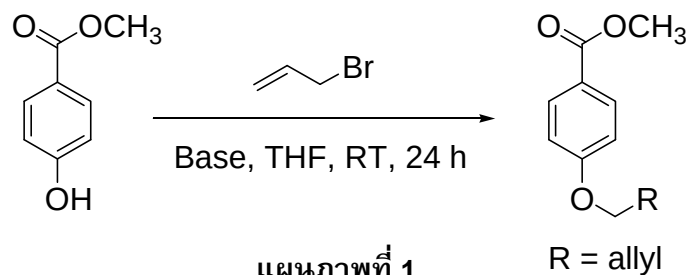
ในทางอุตสาหกรรมต้นทุนถือว่าเป็นปัจจัยที่สำคัญของกระบวนการผลิตซึ่งจากราคาที่ถูกและการปรับเปลี่ยนโครงสร้างทางเคมีเพื่อเพิ่มฤทธิ์ทางชีวภาพที่ง่าย ทำให้สารเมทิลพาราเบนเป็นที่น่าสนใจในการพัฒนาเป็นสารต้านเชื้อราและแบคทีเรียสำหรับยางพารา

บทที่ 2 ผลการทดลอง

บทที่ 2.1 การสังเคราะห์สารต้านเชื้อราโดยอาศัยปฏิกิริยาโอ-อัลลิลเลชัน

ในเบื้องต้นทางคณะผู้วิจัยต้องการปฏิกิริยาการเติมหมู่ฟังก์ชันอัลลิลที่อนุหมู่ฟังก์ชัน ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่าการเติมหมู่ฟังก์ชันอัลลิลโดยวิธีดั้งเดิมจะใช้เวลาปฏิกิริยาระหว่างสารตั้งต้นกับเบส NaH ซึ่งเป็นเบสที่มีความรุนแรงที่อนุหมู่ฟังก์ชันสูงกว่า 100 องศาเซลเซียส ซึ่งสภาวะปฏิกิริยาดังกล่าวถือว่าไม่ค่อยเหมาะสมสำหรับสารตั้งต้นที่มีหมู่ฟังก์ชันที่สภาวะที่ใช้เบสแก่และอนุหมู่ฟังก์ชันสูง ซึ่งเบสที่มีความรุนแรงปานกลางและอนุหมู่ฟังก์ชันของปฏิกิริยาเกิดขึ้นที่อนุหมู่ฟังก์ชันถือเป็นสภาวะที่ต้องการและเหมาะสมในการเติมหมู่อัลลิลไปยังสารตั้งต้นโดยเฉพาะสารตั้งต้นที่โครงสร้างทางเคมีมีผลต่อฤทธิ์ทางชีวภาพ เช่นเมทิลพาราเบนเป็นต้น

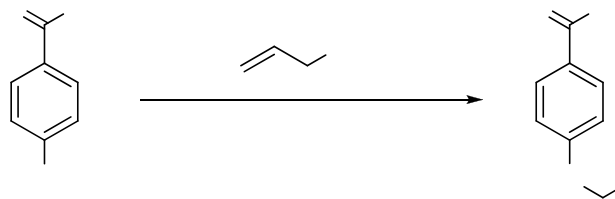
ขั้นแรกทางคณะผู้วิจัยได้ทดลองหาเบสที่เหมาะสมในการเกิดปฏิกิริยาอัลลิลเลชันสำหรับสารเมทิลพาราเบน ซึ่งจากการทดลองทางคณะผู้วิจัยได้ใช้ Tetrahydrofuran (THF) เป็นตัวทำละลายอินทรีย์ และปฏิกิริยาได้ถูกปล่อยให้ทำปฏิกิริยาที่อนุหมู่ฟังก์ชันอัลลิล โดยใช้ปฏิกิริยาการเติมหมู่ฟังก์ชันอัลลิลโดยใช้สารอัลลิลโบรไมด์เป็นตัวให้หมู่ฟังก์ชันอัลลิล (Allylating reagent) (แผนภาพที่ 1) ซึ่งในการหาเบสที่เหมาะสมทางคณะผู้วิจัยได้เลือกใช้เบส 5 ตัวได้แก่ DBU, DABCO, triethylamine, pyridine และ piperidine จากผลการทดลองพบว่าปฏิกิริยาที่ใช้เบส DBU ให้ปริมาณสารผลิตภัณฑ์ได้สูงที่สุด (71%) ในขณะที่เบสตัวอื่นให้ปริมาณของสารผลิตภัณฑ์ที่น้อยมาก (0 – 15%) (ตารางที่ 1) ดังนั้นเบส DBU ได้ถูกเลือกใช้ให้เป็นเบสที่เหมาะสมของปฏิกิริยา



อันดับ ที่	เบส	ตัวทำละลาย อินทรีย์	เวลา (ชั่วโมง)	ปริมาณผลผลิต (%)
1	Et ₃ N	THF	24	0
2	Pyridine	THF	24	10
3	Piperidine	THF	24	5
4	DABCO	THF	24	15
5	DBU	THF	24	71

ตารางที่ 1

ในขั้นตอนถัดไปทางคณะผู้วิจัยได้ทำการหาสภาวะการทำปฏิกิริยาที่เหมาะสมโดยทดสอบผลของตัวทำละลายอินทรีย์ต่อปริมาณของสารผลผลิต ซึ่งปฏิกิริยาดังกล่าวได้ใช้สภาวะของปฏิกิริยาเหมือนกับแผนภาพที่ 1 ยกเว้นตัวทำละลายอินทรีย์ได้ถูกเปลี่ยน (แผนภาพที่ 2) โดยตัวทำละลายอินทรีย์ที่ใช้ได้แก่ dichloromethane (CH₂Cl₂), diethyl ether (Et₂O), acetonitrile (MeCN) และ tetrahydrofuran (THF) จากการทดลองในเบื้องต้นตัวทำละลายอินทรีย์ชนิดต่างๆให้ปริมาณของสารผลผลิตปานกลาง โดยปริมาณของสารผลผลิตมีปริมาณสูงสุด (71%) เมื่อตัวทำละลายอินทรีย์ที่ใช้ THF จากผลการทดลองพบว่าตัวทำละลายอินทรีย์ THF เป็นตัวทำละลายที่เหมาะสมในปฏิกิริยาอัลลิเลชัน

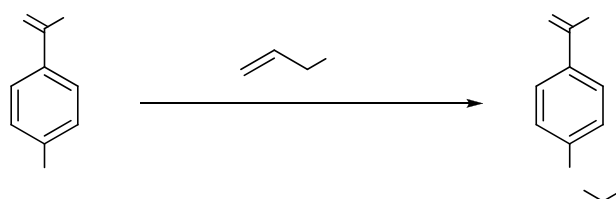


แผนภาพที่ 2

อันดับ ที่	เบส	ตัวทำ ละลาย อินทรีย์	เวลา (ชั่วโมง)	ปริมาณผลผลิต (%)
1	DBU	CH ₂ Cl ₂	24	69
2	DBU	Et ₂ O	24	62
3	DBU	MeCN	24	62
4	DBU	THF	24	71

ตารางที่ 2

หลังจากที่ได้เบสและตัวทำละลายอินทรีย์ที่เหมาะสมสำหรับปฏิกิริยาอัลลิลเลชันแล้ว เวลาในการทำปฏิกิริยาได้ถูกทำการหาเวลาของการทำปฏิกิริยาที่เหมาะสม (แผนภาพที่ 3) ซึ่งเวลาในการทำปฏิกิริยาได้เริ่มจาก 1, 2, 4, 8, 16, 20, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 96 ชั่วโมง จากเวลาในการทำปฏิกิริยาทั้งหมดพบว่าที่เวลาในการทำปฏิกิริยา 30 ชั่วโมงปริมาณของสารผลผลิตพบว่ามีปริมาณที่สูงที่สุด (ตารางที่ 3)

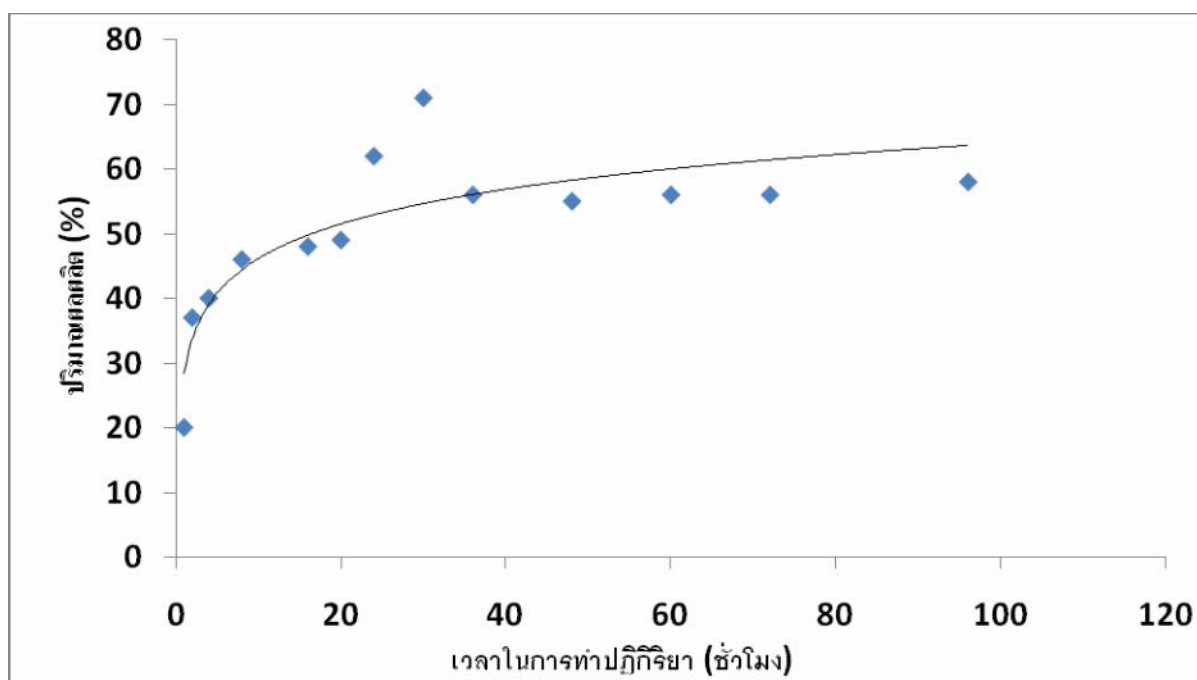


แผนภาพที่ 3

อันดับ ที่	เบส	ตัวทำ ละลาย อินทรีย์	เวลา (ชั่วโมง)	ปริมาณผลผลิต (%)
1	DBU	THF	1	20
2	DBU	THF	2	37
3	DBU	THF	4	40
4	DBU	THF	8	46
5	DBU	THF	16	48
6	DBU	THF	20	49
7	DBU	THF	24	62
8	DBU	THF	30	71
9	DBU	THF	36	56
10	DBU	THF	48	55
11	DBU	THF	60	56
12	DBU	THF	72	56
13	DBU	THF	96	58

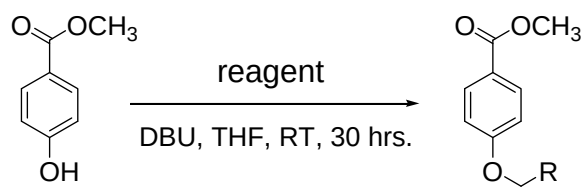
ตารางที่ 3

ข้อมูลในตารางที่ 3 ได้ถูกนำมาสร้างกราฟ (กราฟที่ 1) พบว่าหลังจากเวลาในการทำปฏิกิริยาที่ 30 ชั่วโมงปริมาณของสารผลผลิตได้มีค่าลดลงเล็กน้อยและมีค่าคงที่จนถึงเวลาในการทำปฏิกิริยาที่ 96 ชั่วโมง



กราฟที่ 1

หลังจากที่ได้สภาวะปฏิกิริยาที่เหมาะสมแล้วกล่าวคือปฏิกิริยาได้ใช้ DBU เป็นเบส THF เป็นตัวทำละลายอินทรีย์ และ เวลาในการทำปฏิกิริยาที่ 30 ชั่วโมง ในขั้นต่อไปสารเมทิลพาราเบนได้ทำการปรับเปลี่ยนโครงสร้างทางเคมีโดยเติมหมู่ที่มีความสามารถในการทำปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชันต่อไปได้ โดยหมู่ฟังก์ชันดังกล่าวได้แก่ allyl, acrolyl, crotonyl และ dimethylcrotonyl ซึ่งหมู่ฟังก์ชันดังกล่าวมีพันธะคู่ซึ่งเหมาะสมในการทำปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชันต่อไป (แผนภาพที่ 4) จากผลการทดลองโดยใช้สภาวะปฏิกิริยาในเบื้องต้น สารอนุพันธ์ของสารเมทิลพาราเบน 1 – 4 ได้ถูกสังเคราะห์ขึ้นโดยมีปริมาณของสารผลผลิตตั้งแต่ปานกลางไปยังค่อนข้างสูง (54 – 84%) (ตารางที่ 4)



R = allyl, acroloyl, crotonyl, dimethylcrotonyl.

แผนภาพที่ 4

สารอนุพันธ์เมทิลพาราเบน	สารผลผลิต	ปริมาณสารผลผลิต (%)
1		54
2		73
3		78
4		84

ตารางที่ 4

บทที่ 2.2 การทดสอบการออกฤทธิ์ของสารต้านเชื้อรา MB1-4

เพื่อเป็นการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพในการต้านเชื้อราชนิด *Candida albicans* ของสารอนุพันธ์เมทิลพาราเบนที่สังเคราะห์ขึ้นได้ใหม่นั้น สารอนุพันธ์เมทิลพาราเบน 1 – 4 ได้ถูกนำไปทดสอบความสามารถในการต้านเชื้อรา IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$) เทียบกับสารเมทิลพาราเบนซึ่งเป็นสารตั้งต้น จากการทดลองพบว่าสารอนุพันธ์เมทิลพาราเบน 3 มีความสามารถในการต้านเชื้อราชนิด *Candida albicans* ที่ดีเมื่อเทียบกับสารอนุพันธ์เมทิลพาราเบนชนิดอื่นพบว่าอนุพันธ์เมทิลพาราเบน 2 มีความสามารถในการต้านเชื้อราอ่อนๆ อย่างไรก็ตามเป็นที่น่าสนใจว่าเมื่อเทียบฤทธิ์ในการต้านเชื้อราของสารอนุพันธ์เมทิลพาราเบน 3 กับสารตั้งต้นเมทิลพาราเบนพบว่าที่ความเข้มข้นที่เท่ากับพบว่าสารเมทิลพาราเบนไม่มีความสามารถในการออกฤทธิ์เมื่อเทียบกับสารอนุพันธ์เมทิลพาราเบน 3 (ตารางที่ 5) ซึ่งผลการทดลอง

สาร	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	IC50 ($\mu\text{g/mL}$)
		<i>Candida albicans</i>
methylparaben	Inactive	-
อนุพันธ์เมทิลพาราเบน 1 (MB1)	Inactive	-
อนุพันธ์เมทิลพาราเบน 2 (MB2)	Weakly active	
อนุพันธ์เมทิลพาราเบน 3 (MB3)	Moderately active	43.67
อนุพันธ์เมทิลพาราเบน 4 (MB4)	Inactive	12.39 -

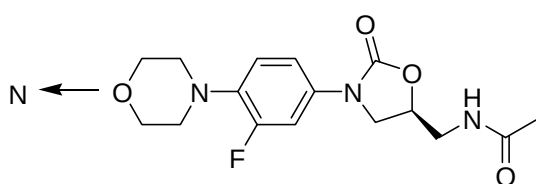
ตารางที่ 5

ดังกล่าวเป็นที่น่าสนใจในโครงสร้างทางเคมีของสารอนุพันธ์เมทิลพาราเบน 3 ในการต้านเชื้อราชนิด *Candida albicans* เพื่อเป็นการประยุกต์ใช้สารดังกล่าวในการเตรียมยาพาราต้านเชื้อราแบบง่ายและ

เหมาะสมเพื่อใช้ในกระบวนการผลิตในระดับอุตสาหกรรม สารอนุพันธ์เมทิลพาราเบน 3 ได้ถูกนำไปผสมทางกายภาพ (Physical blending) กับน้ำยางพาราก่อนที่จะนำไปขึ้นรูปเป็นแผ่นฟิล์มของยางพารา และกำลังทำการทดสอบการต้านเชื้อราของแผ่นฟิล์มดังกล่าว

บทที่ 2.3 การสังเคราะห์สารต้านเชื้อแบคทีเรียออกซาโซลิดีโนน

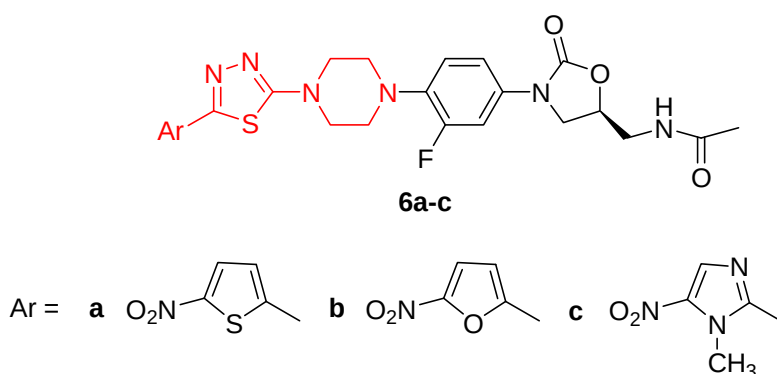
ในส่วนที่สองของโครงการวิจัย ทางคณะผู้วิจัยได้ทำการสังเคราะห์สารออกซาโซลิดีโนนเพิ่มเพื่อใช้เป็นยาต้านเชื้อแบคทีเรียชนิด gram negative ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่าสารออกซาโซลิดีโนน (Linezolid รูปภาพที่ 2) มีคุณสมบัติในการยับยั้งการสร้างโปรตีนในระดับเซลล์ของแบคทีเรียชนิด gram negative นอกจากนี้ยังพบด้วยว่าในเชื้อแบคทีเรียที่มีการต้านต่อยาต้านเชื้อแบคทีเรียชนิดต่างๆ เช่น methicillin และ vancomycin สารออกซาโซลิดีโนนสามารถออกฤทธิ์ได้ดีในเชื้อแบคทีเรียเหล่านั้น ดังนั้นสารออกซาโซลิดีโนนน่าจะมีศักยภาพในการใช้เป็นสารต้านเชื้อแบคทีเรียชนิด gram negative สำหรับน้ำยางพารา



รูปภาพที่ 2 โครงสร้างของสารต้านเชื้อแบคทีเรีย Linezolid

ในส่วนของโครงการวิจัยย่อยนี้ทางคณะผู้วิจัยได้ทำการปรับเปลี่ยนโครงสร้างทางเคมีเพื่อให้มีความเหมาะสมในการทำการติดลงบนยางพาราด้วยวิธี graft หรือ physical blending ในเบื้องต้นทาง

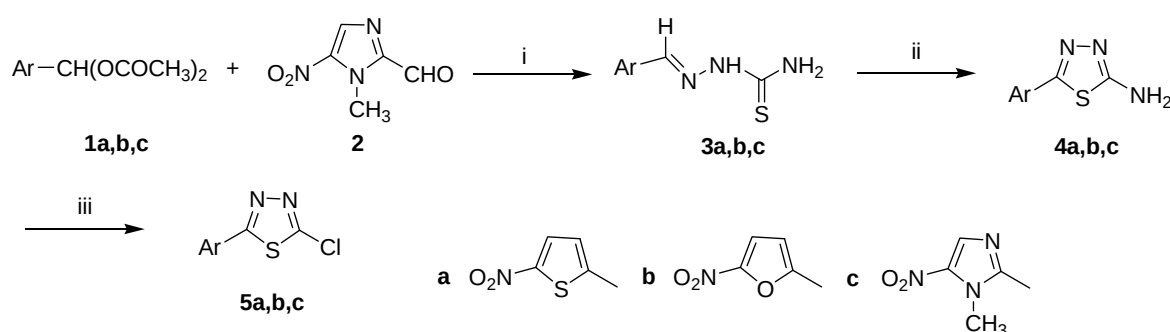
คณะผู้วิจัยได้ทำการคงส่วนที่เป็น oxazolidinone ในส่วนของสาร Linezolid ไว้เนื่องจากจำเป็นสำหรับสารดังกล่าวในการออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย อย่างไรก็ตามเพื่อให้สารดังกล่าวมีโครงสร้างที่หลากหลายเพิ่มมากขึ้นหมู่ oxygen ในวง heterocycle ได้ถูกเปลี่ยนให้เป็นอะตอมของธาตุ nitrogen เพื่อให้หมู่ดังกล่าวสามารถปรับเปลี่ยนโครงสร้างทางเคมีได้เพิ่มมากขึ้น โดยในเบื้องต้นทางคณะผู้วิจัยจะได้ทำการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ของสาร Linezolid ที่มีการเพิ่มของหมู่ heterocycle ออกไปเพิ่มเพิ่มความหลากหลายในโครงสร้างเคมีมากขึ้น ซึ่งทางคณะผู้วิจัยได้วางแผนเอาไว้ในการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ 6a-c ดังแสดงไว้ในรูปภาพที่ 3



รูปภาพที่ 3 โครงสร้างของสารต้านเชื้อแบคทีเรีย oxazolidinone 6a-c

ซึ่งจากโครงสร้างของสารต้านเชื้อราในสาร 6a-c เมื่อเทียบกับสาร Linezolid จะพบว่ามีส่วนที่เพิ่มเติมของหมู่ heterocycle ซึ่งแสดงไว้เป็นสีแดงในโครงสร้างของสารต้านเชื้อรา 6a-c ในรูปภาพที่ 3 ซึ่งในเบื้องต้นทางทีมงานวิจัยได้สังเคราะห์ส่วนที่เป็น heterocycle นี้ก่อนที่จะทำการติดไปยังโครงสร้างของสารต้านเชื้อรา Linezolid ในการสังเคราะห์ส่วนที่เป็น heterocycle ทางทีมงานวิจัยได้ทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ต่างๆของสาร nitroaryl-1,3,4-thiadiazoles (สาร heterocycle 5a-c) ซึ่งเริ่มจากปฏิกิริยาระหว่างสารตั้งต้น 1a-c กับสาร 2 ก่อนที่จะได้สาร 3a-c ซึ่งเมื่อสารดังกล่าวได้ทำปฏิกิริยา

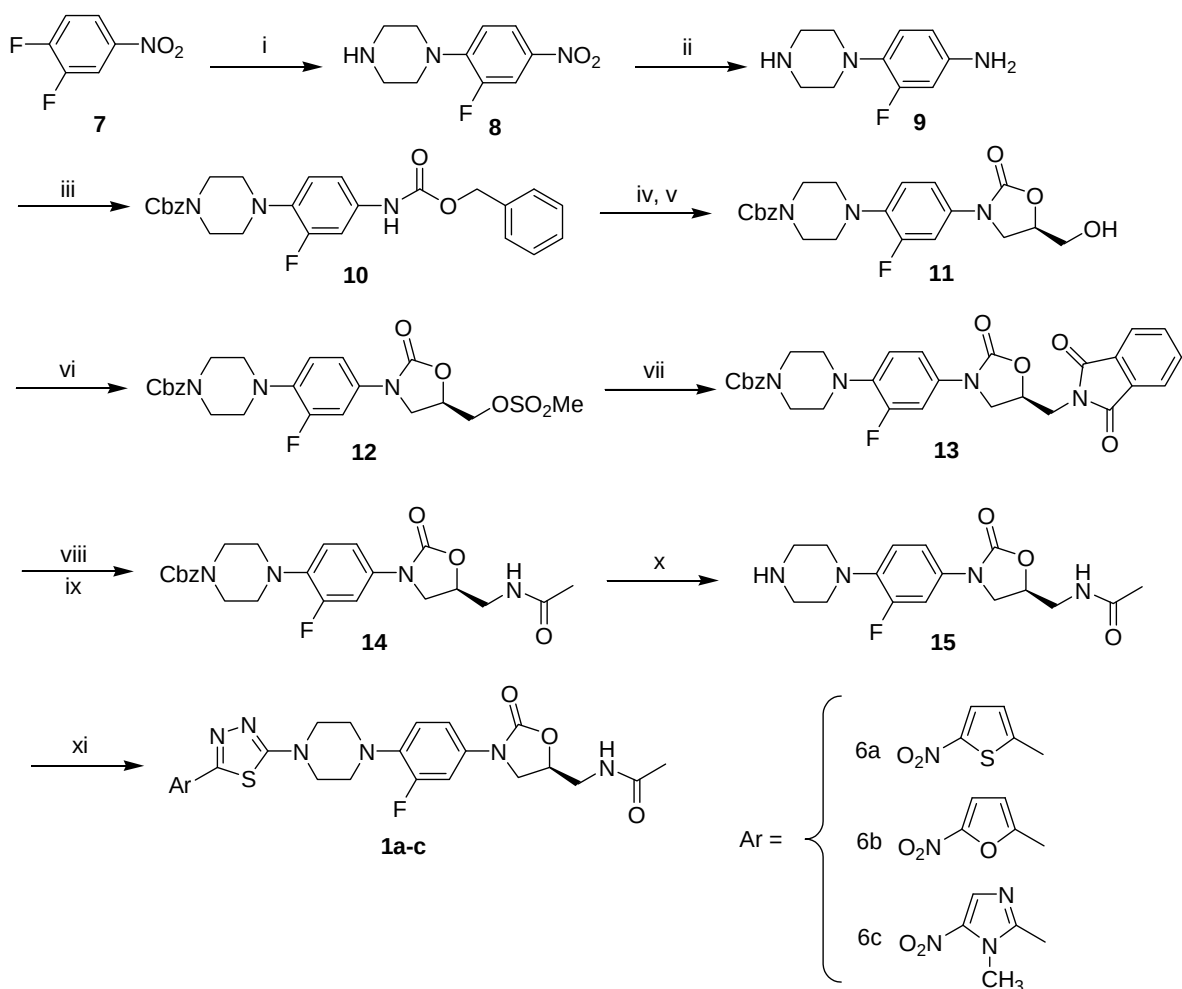
cyclization ได้สาร 4a-c สารดังกล่าวนี้ได้ทำปฏิกิริยาเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชัน amino ไปเป็น chloro ก่อนที่จะได้สารผลผลิต 5a-c เนื่องจากสารผลผลิตมีหมู่ฟังก์ชัน chloro ซึ่งไวต่อปฏิกิริยาการทำ coupling กับสาร Linezolid ซึ่งเป็นผลดีในการที่จะทำการ coupling สารทั้งสองเพื่อให้ได้สารผลผลิต 6a-c ตามที่ได้วางแผนไว้ในเบื้องต้น (รูปภาพที่ 4)



รูปภาพที่ 4 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ nitroaryl-1,3,4-thiadiazoles 5a-c. สภาวะที่ใช้ในปฏิกิริยา (i) thiosemicarbazide, EtOH, HCl, reflux; (ii) $(\text{NH}_4)\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$, H_2O

ซึ่งหลังจากได้สารในส่วนที่เป็น heterocycle แล้วนั้น ส่วนที่เป็นโครงสร้าง Linezolid ได้สังเคราะห์ตามวิธีที่สังเคราะห์มาแล้วก่อนหน้านี้ดังที่ได้แสดงไว้ในรูปภาพที่ 5 ในเบื้องต้นการสังเคราะห์สารต้านเชื้อแบคทีเรีย 6a-c ได้เริ่มทำการสังเคราะห์จากปฏิกิริยาระหว่างสาร difluoronitrobenzene กับสาร piperazine จนได้สาร 8 ซึ่งเมื่อสารดังกล่าวได้เกิดปฏิกิริยา reduction โดยเปลี่ยนจากหมู่ nitro ไปเป็นหมู่อะมิโน ($-\text{NH}_2$) จนได้สาร 9 ซึ่งเมื่อสารดังกล่าวได้ทำปฏิกิริยาปกป้องหมู่ $-\text{NH}_2$ ด้วยสาร benzyloxycarbonyl chloride ก่อนที่จะได้สาร 10 จากนั้นสาร 10 ได้ทำปฏิกิริยากับสาร (R)-glycidyl butyrate เพื่อเกิดปฏิกิริยาสร้างวง oxazolidinone เกิดขึ้นและได้สารผลผลิต 11 เนื่องจากสารผลผลิตมี

หมู่ hydroxyl group ซึ่งเป็นการยากในการเปลี่ยนเป็นหมู่ amide ได้โดยตรงสาร 11 จึงได้ทำปฏิกิริยากับสาร MsCl เพื่อเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชัน hydroxyl group



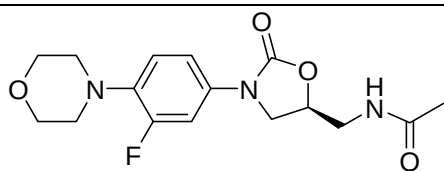
รูปภาพที่ 5 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์สารต้านเชื้อแบคทีเรีย 6a-c. สภาวะที่ใช้ในปฏิกิริยา (i) piperazine, CH₃CN, reflux; (ii) H₂, 5% Pd/C, THF; (iii) benzyloxycarbonyl-Cl, NaHCO₃, acetone-H₂O; (iv) *n*-BuLi, THF -78°C; (v) (R)-glycidyl butyrate; (vi) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂; (vii) potassium phthalimide, CH₃CN, H₂O, reflux; (viii) aqueous MeNH₂, EtOH, reflux; (ix) AcO₂, pyr; (x) Pd/C, H₂, MeOH-CH₂Cl₂; (xi) 5a-c, Et₃N, reflux

ให้เป็นหมู่ดีจากที่ดี (good leaving group) ก่อนที่สารดังกล่าวจะทำปฏิกิริยากับสาร potassium phthalimide ก่อนที่จะได้สาร 13 ซึ่งเมื่อสารดังกล่าวได้เกิดปฏิกิริยาสลายวงขึ้นจะได้สาร 14 ซึ่งเมื่อกำจัดเอาหมู่ปกป้อง Cbz ออกก็จะได้สาร 15 ซึ่งสารดังกล่าวนี้สามารถจะทำปฏิกิริยา coupling ได้โดยตรงกับสาร heterocycle 5a-c ที่ได้เตรียมไว้ก่อนที่จะได้สารต้านเชื้อรา 6a-c ในที่สุด

บทที่ 2.4 การทดสอบการออกฤทธิ์สารต้านเชื้อแบคทีเรียจากสารออกซาโซลิดีโนน

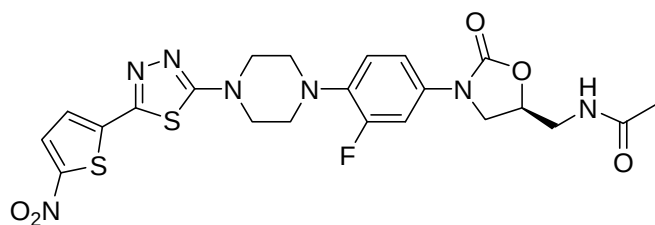
เพื่อเป็นการทดสอบประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียของสารต้านแบคทีเรียที่สังเคราะห์ได้ดังกล่าวสาร 6a-c ได้ถูกทำการทดสอบในการต้านเชื้อแบคทีเรียชนิด *Staphylococcus aureus* โดยเปรียบเทียบกับสารต้านเชื้อแบคทีเรีย Linezolid จากผลการวิเคราะห์ประสิทธิภาพในการต้านเชื้อแบคทีเรียของสารทั้งสามพบว่าสาร 6a-c มีประสิทธิภาพที่ดีในการต้านเชื้อแบคทีเรียชนิด *Staphylococcus aureus* (ตารางที่ 6) จากการทดลอง graft ติดยางพาราในเบื้องต้นผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าสารต้านเชื้อแบคทีเรีย 6a-c ไม่สามารถทำการ graft ติดลงบนยางพาราได้ซึ่งอาจจะเกิดขึ้นเนื่องจากสารต้านเชื้อแบคทีเรีย 6a-c ยังมีหมู่ฟังก์ชันที่ไม่เหมาะสมในการ graft ติดลงบนยางพารา

สารต้านเชื้อแบคทีเรีย	ประสิทธิภาพในการต้านเชื้อแบคทีเรีย (MICs in µg/mL)
-----------------------	---



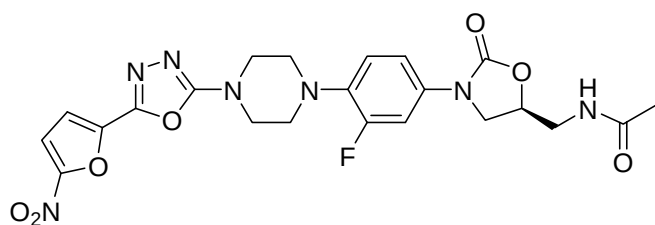
Linezolid

0.781



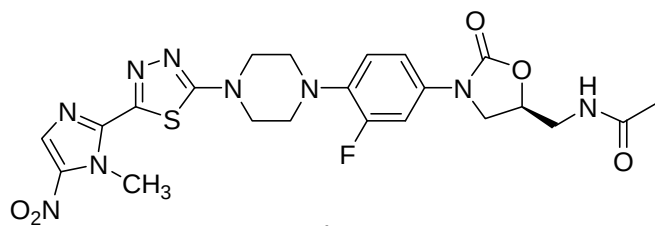
1a

0.098



1b

0.096



1c

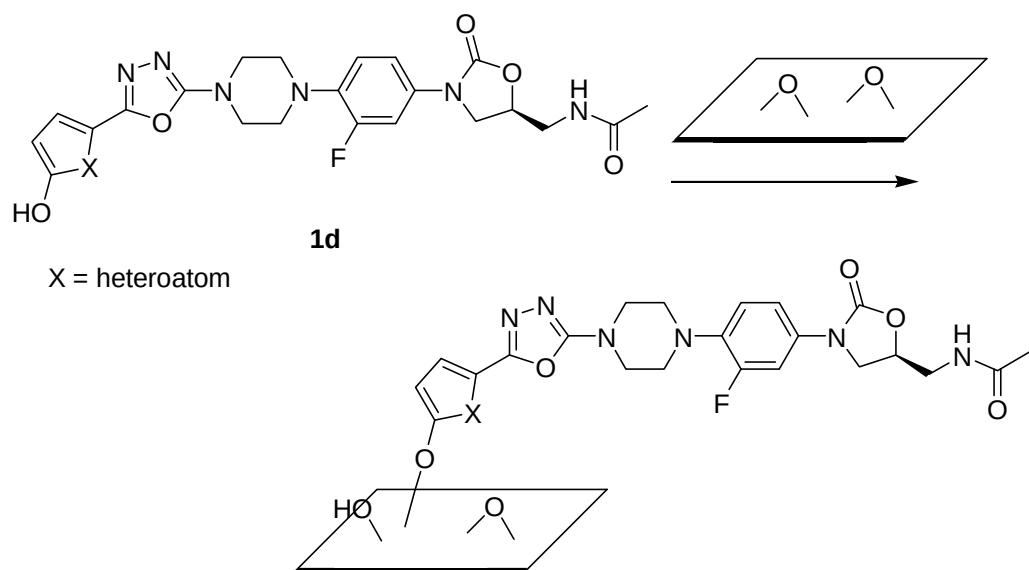
0.087

ตารางที่ 6

บทที่ 3 สรุปผลการทดลอง

จากผลการวิจัยทางคณะผู้วิจัยได้ประสบความสำเร็จในการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ของเมทิลพาราเบนได้ทำปฏิกิริยาการเติมหมู่ที่มีความสามารถในการเกิดปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชันได้ โดยหมู่ฟังก์ชันที่ได้เติมไปยังสารเมทิลพาราเบนดังกล่าวได้แก่หมู่ฟังก์ชัน allyl, acrolyl, crotonyl และ dimethylcrotonyl ซึ่งจากการเติมหมู่ฟังก์ชันดังกล่าวทำให้ได้สารอนุพันธ์เมทิลพาราเบน 1 – 4 ซึ่งจากการทดสอบการออกฤทธิ์ทางชีวภาพในการต้านเชื้อราชนิด *Candida albicans* พบว่าสารอนุพันธ์เมทิลพาราเบน 3 มีความสามารถในการต้านเชื้อราที่สูงกว่าสารเมทิลพาราเบนซึ่งเป็นสารตั้งต้น

ในอีกส่วนหนึ่งของงานวิจัยทางคณะผู้วิจัยได้ทำการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ของสารต้านเชื้อแบคทีเรีย Linezolid ซึ่งสารอนุพันธ์ดังกล่าวได้มีส่วนของ nitroaryl-1,3,4-thiadiazoles เพิ่มเติมจากโครงสร้างของ Linezolid จากผลการทดสอบฤทธิ์ในการออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียชนิด *Staphylococcus aureus* ในเบื้องต้นพบว่าสารอนุพันธ์ทั้งสาม (6a-c) มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียที่ดี อย่างไรก็ตามจากการทำการ graft สารอนุพันธ์ทั้งสามลงไปยังพื้นผิวของแผ่นฟิล์มยางพาราไม่สามารถพบการติดของสารอนุพันธ์ทั้งสามได้ซึ่งคาดมาจากความไม่เหมาะสมของหมู่ฟังก์ชันในสารอนุพันธ์ทั้งสาม ทางคณะผู้วิจัยมีความคิดว่าการติดสารอนุพันธ์ต้านเชื้อแบคทีเรียไปยังแผ่นฟิล์มยางพาราอาจจะทำได้โดยการเตรียมสารต้านเชื้อแบคทีเรีย 6d ก่อนที่จะทำการติดลงไปยังพื้นผิวของ epoxidized NR โดยผ่านปฏิกิริยาการเกิดวง epoxide ดังแสดงไว้ในรูปภาพที่ 6



รูปภาพที่ 6 สารต้านเชื้อราที่คาดว่าจะสามารถติดลงบนแผ่นฟิล์ม ENR ได้

บทที่ 4 ข้อมูลการทดลอง

ในการทดลองนี้ จุดหลอมละลายถูกวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Büchi ผลการทดลองด้วยการวิเคราะห์ infrared spectroscopy ถูกวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Bruker Equinox-55 spectrometer ผล UV ถูกวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Agilent HP 8453 Diode-Array spectrometer ผลการทดลอง ^1H และ ^{13}C NMR ถูกวิเคราะห์ด้วยเครื่อง DRX-400 Avance spectrometer ที่ 400.13 และ 100.77 MHz โดยใช้ CDCl_3 เป็นตัวทำละลายและใช้เป็นสารมาตรฐาน TLC ใช้ Merck silica gel F_{254} และทำการวิเคราะห์ภายใต้แสงยูวีความยาวคลื่น 366 nm สารเคมีทุกตัวนำเข้าจากบริษัท Merck, Aldrich และ Acros น้ำยาล้างสามารถหาซื้อได้ตามร้านค้าทั่วไปและถูกใช้โดยไม่ได้ทำการ purified

MB1: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.89 (3H,s), 4.52 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 5.23 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 5.35 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 6.06 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J=8.9$ Hz); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 51.8, 68.8, 114.3, 118.0, 122.7, 131.5, 132.6, 162.3, 166.8; MS (ESI) m/z : 193.08 (M+1).

MB2: Yield 73%, as a white solid: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.92 (3H,s), 6.02 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J=10.5, 10.4$ Hz), 6.65 (1H, d, $J=17.3$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 8.10 (2H, d, $J=7.1$ Hz); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 51.8, 121.1, 126.7, 127.5, 130.2, 132.8, 153.8, 163.5, 165.9; MS (ESI) m/z : 207.06 (M+1).

MB4: Yield 78%, as a white solid: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.97 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 3.90 (3H, s), 6.05 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 6.16 (1H,m), 7.10 (2H, d, $J=5.1$ Hz), 8.10 (2H, d, $J=8.6$ Hz);

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 17.8, 51.5, 121.6, 121.7, 127.0, 130.7, 147.1, 154.0, 163.9, 166.8; MS (ESI) m/z : 221.08 ($M+1$).

MB5: Yield 84%, as a pale yellow solid: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.95 (3H,s), 2.20 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.92 (1H, s), 7.25 (2H, d, $J=13.3\text{ Hz}$), 8.05 (2H, d, $J= 11.3\text{ Hz}$); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 20.1, 27.2, 51.7, 114.4, 121.3, 126.8, 130.6, 154.0, 160.6, 163.7, 165.9; MS (ESI) m/z : 235.09 ($M+1$), 257.07 ($M^+ + \text{Na}$)

1-(2-Fluoro-4-nitrophenyl)piperazine (8): Yield 85%; mp 68.5–71 °C; ^1H NMR (CDCl_3): 7.94 (ddd, 1H, $J = 9, 2.5$ and 1 Hz , H_5 nitrobenzene), 7.85 (dd, 1H, $J = 13$ and 2.5 Hz , H_3 nitrobenzene), 6.88 (t, 1H, $J = 9\text{ Hz}$, H_6 nitrobenzene), 3.25–3.23 (m, 4H, piperazine), 3.04–3.01 (m, 4H, piperazine); MS: m/z 225 (37, M^+), 183 (100), 137 (37), 58 (43).

***N*-Carbobenzoxy-3-fluoro-4-(*N*-carbobenzoxypiperazinyl) aniline (10):** Yield 52%; mp 159–161 °C; ^1H NMR (CDCl_3): 7.39–7.32 (m, 10H, phenyl), 6.98 (d, 1H, $J = 9\text{ Hz}$, H_2 nitrobenzene), 6.85 (t, 1H, $J = 9\text{ Hz}$, H_6 nitrobenzene), 6.70 (s (brs), 1H, H_5 nitrobenzene), 5.19 (s, 2H, CH_2O), 5.17 (s, 2H, CH_2O), 3.67 (t, 4H, $J = 5\text{ Hz}$, piperazine), 2.99 (s (brs), 4H, piperazine); MS: m/z 463 (54, M^+), 328 (40), 91 (100), 88 (66).

(R)-[N-3-[3-fluoro-4-[N-1-(4-carbobenzoxo) piperazinyl]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]

methanol (12): Yield 82%; mp 149–150 °C; ¹H NMR (CDCl₃): 7.46 (dd, 1H, *J* = 14.5 and 2.5 Hz, H₂ fluorobenzene), 7.39–7.37 (m, 4H, H₂, H₃, H₅ and H₆ phenyl), 7.36–7.32 (m, 1H, H₄ phenyl), 7.13 (dd, 1H, *J* = 9 and 2.5 Hz, H₆ fluorobenzene), 6.92 (t, 1H, *J* = 9 Hz, H₅ fluorobenzene), 5.17 (s, 2H, benzylic CH₂), 4.77–4.72 (m, 1H, H₅ oxazolidinone), 4.03–3.98 (m, 2H, CH₂OH), 3.97–3.93 (m, 1H, H₄ oxazolidinone), 3.8–3.74 (m, 1H, H₄ oxazolidinone), 3.68 (t, 4H, *J* = 5 Hz, piperazine), 3.02 (t, 4H, *J* = 5 Hz, piperazine).

(R)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[N-1-(4-carbobenzoxo) piperazinyl]-phenyl]-2-oxo-5-

oxazolidinyl]methyl]phthalimide (14): Yield 66%; ¹H NMR (CDCl₃): 8.00–7.52 (m, 4H, H phthalimide), 7.56–7.30 (m, 7H, H Phenyl, H₂ and H₆ fluorobenzene), 5.14 (s, 2H, CH₂ benzylic), 5.00–4.58 (m, 1H, H₅ oxazolidinone), 4.40–4.20 (m, 2H, CH₂N), 4.15–3.90 (m, 2H, H₄ oxazolidinone), 3.69 (t, 4H, *J* = 5 Hz, piperazine), 3.00 (t, 4H, *J* = 5 Hz, piperazine).

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[N-1-(4-carbobenzoxo) piperazinyl]-phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]

methyl]acetamide (15): Yield 33%; mp 174–176 °C; ¹H NMR (CDCl₃): 7.45 (dd, 1H, *J* = 14.5 and 2.5 Hz, H₂ fluorobenzene), 7.39–7.37 (m, 4H, H₂, H₃, H₅ and H₆ phenyl), 7.36–7.32 (m, 1H, H₄ phenyl), 7.09–7.06 (m, 1H, H₆ fluorobenzene), 6.92 (t, 1H, *J* = 9 Hz, H₅ fluorobenzene), 5.97 (t, 1H, *J* = 6 Hz, CONH), 4.80–4.74 (m, 1H, H₅ oxazolidinone), 4.50–4.00 (t, 1H, *J* = 9 Hz, CH₂NH), 3.76–3.71 (m, 2H, CH₂NH and H₄ oxazolidinone), 3.68 (t, 4H, *J* = 5 Hz, piperazine),

3.64–3.58 (m, 1H, H₄ oxazolidinone), 3.08–2.98 (m, 4H, *J* = 5 Hz, piperazine), 2.03 (s, 3H, CH₃CO).

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(N-1-piperazinyl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide,

hydrochloride (16): Yield 91%; mp 198–200 °C; ¹H NMR (DMSO): 9.03 (s (brs), 2H, NH₂⁺), 8.26 (t, 1H, *J* = 6 Hz, CONH), 7.50 (dd, 1H, *J* = 15 and 2.5 Hz, H₂ fluorobenzene), 7.19 (dd, 1H, *J* = 9 and 2.5 Hz, H₆ fluorobenzene), 7.12 (t, 1H, *J* = 9 Hz, H₅ fluorobenzene), 4.71–4.68 (m, 1H, H₅ oxazolidinone), 4.07 (t, 1H, *J* = 9 Hz, CH₂NH), 3.69 (dd, 1H, *J* = 9 and 6 Hz, CH₂NH), 3.39 (t, 2H, *J* = 6 Hz, H₄ oxazolidinone), 3.22–3.21 (m, 4H, piperazine), 3.17–3.16 (m, 4H, piperazine), 1.81 (s, 3H, CH₃CO).

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-[5-(5-nitrothiophene-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-1-piperazinyl]

phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (6a): Yield 41%; mp 271–273 °C (dec); ¹H NMR (CDCl₃): 7.87 (d, 1H, *J* = 4 Hz, H₄ thiophene), 7.56–7.46 (m, 1H, H₂ fluorobenzene), 7.40 (d, 1H, *J* = 4 Hz, H₃ thiophene), 7.10 (dd, 1H, *J* = 9 and 2.5 Hz, H₆ fluorobenzene), 6.95 (t, 1H, *J* = 9 Hz, H₅ fluorobenzene), 5.92 (t, 1H, *J* = 6 Hz, CONH), 4.78–4.75 (m, 1H, H₅ oxazolidinone), 4.03 (t, 1H, *J* = 9 Hz, CH₂NH), 3.80 (t, 4H, *J* = 5 Hz, piperazine), 3.78–3.74 (m, 1H, CH₂NH), 3.72–3.69 (m, 1H, H₄ oxazolidinone), 3.64–3.58 (m, 1H, H₄ oxazolidinone), 3.21 (t, 4H, *J* = 5 Hz, piperazine), 2.02 (s, 3H, CH₃CO); ¹³C NMR (DMSO, 125 MHz): 172.7, 169.9, 155.6, 153.9, 153.6, 150.2, 149.6, 139.6, 133.8, 130.7, 119.9, 114.0, 106.7, 106.5, 71.5, 49.5, 47.3, 41.3, 39.4, 22.4.

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-[5-(5-nitrofuran-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-1-piperazinyl] phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (6b): Yield 47%; mp 277–278 °C; ¹H NMR (CDCl₃): 7.52–7.47 (m, 1H, H₂ fluorobenzene), 7.44 (d, 1H, *J* = 4 Hz, H₄ furan), 7.18 (d, 1H, *J* = 4 Hz, H₃ furan), 7.10 (dd, 1H, *J* = 9 and 2 Hz, H₆ fluorobenzene), 6.96 (t, 1H, *J* = 9 Hz, H₅ fluorobenzene), 5.92 (t, 1H, *J* = 6 Hz, CONH), 4.78–4.75 (m, 1H, H₅ oxazolidinone), 4.03 (t, 1H, *J* = 9 Hz, CH₂NH), 3.82 (t, 4H, *J* = 5 Hz, piperazine), 3.78–3.74 (m, 1H, CH₂NH), 3.72–3.69 (m, 1H, H₄ oxazolidinone), 3.64–3.58 (m, 1H, H₄ oxazolidinone), 3.22 (t, 4H, *J* = 5 Hz, piperazine), 2.02 (s, 3H, CH₃CO); ¹³C NMR (DMSO, 125 MHz): 172.4, 169.9, 155.6, 153.9, 153.6, 151.5, 147.2, 145.5, 133.9, 131.6, 119.9, 114.0, 106.6, 106.5, 71.5, 49.5, 47.3, 41.3, 39.5, 22.3.

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-[5-(1-methyl-5-nitro-1*H*-imidazole-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-1-piperazinyl] phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (6c): Yield 80%; mp 261–262 °C; ¹H NMR (DMSO): 8.05 (s, 1H, imidazole), 7.49 (dd, 1H, *J* = 14 and 2.5 Hz, H₂ fluorobenzene), 7.10 (dd, 1H, *J* = 9 and 2.5 Hz, H₆ fluorobenzene), 6.96 (t, 1H, *J* = 9 Hz, H₅ fluorobenzene), 5.94 (s (brs), 1H, CONH), 4.78–4.75 (m, 1H, H₅ oxazolidinone), 4.50 (s, 3H, NMe), 4.03 (t, 1H, *J* = 9 Hz, CH₂NH), 3.82 (t, 4H, *J* = 5 Hz, piperazine), 3.75 (dd, 1H, *J* = 9 and 7 Hz, CH₂NH), 3.71–3.70 (m, 1H, H₄ oxazolidinone), 3.69–3.59 (m, 1H, H₄ oxazolidinone), 3.22 (t, 4H, *J* = 5 Hz, piperazine), 2.02 (s, 3H, CH₃CO); ¹³C NMR (DMSO, 125 MHz): 172.2, 169.9, 155.6, 153.9, 153.6, 149.3, 141.0, 140.4, 133.8, 133.1, 119.9, 114.1, 106.7, 106.5, 71.5, 49.5, 47.3, 41.3, 39.6, 35.0, 22.4.

เอกสารอ้างอิง

- [1] Parshikov, I. A.; Freeman, J. P.; J. J. O.; Beger, R. D.; Williams, A. J.; Sutherland, J. B. *Appl. Environ. Microbiol.* **2000**, 66, 2664.
- [2] Golet, E. M.; Alder, A. C.; Hartmann, A.; Ternes, T. A.; Giger, W. *Anal. Chem.* **2001**, 73, 3632.
- [3] Ogunbiyi, L.; Smith, F.; Riedhammer, T. M. U.S. Patent No. 4,758,595.
- [4] Lakkis, C.; Fleiszig, S. M. J. *J. Clin. Microbiol.* **2001**, 39, 1477.
- [5] Bach, A.; Schmidt, H.; Bottiger, B.; Schreiber, B.; Bohrer, H.; Motsch, J.; Martin, E.; onntag, H. G. *J. Antimicrob. Chemother.* **1996**, 37, 315.
- [6] Phaneuf, M. D.; Ozaki, C. K.; Bide, M. J.; Quist, W. C.; Alessi, J. M.; Tannenbaum, G. A.; Logerfo, F. W. *J. Biomed. Mater. Res.* **1993**, 27, 233.
- [7] Trooskin, S. Z.; Dontetz, A. P.; Harvey, R. A.; Greco, R. S.; *Surgery*, **1985**, 97, 547.
- [8] Modak, S. M.; Sampath, L.; Fox, C. L.; Benvenisty, A.; Nowygrod, R.; Reemstmau, K. *Surg. Gynecol. Obstert.* **1987**, 164, 143.
- [9] Yang, M.; Santerre, J. P. *Biomacromolecules* **2001**, 2, 134.
- [10] Park, I. N.; Hong, S. B.; Oh, Y. M. *J. Antimicrob. Chemother.* **2006**, 58, 701.
- [11] Fortun, J.; Martin-Davila, P.; Navas, E. *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**, 56, 180.

- [12] Chiefari, J.; Chong, Y. K.; Frances, E.; Julia, K.; Jeffery, J.; Le, T. P. T.; Mayadunne, R. T. A.; Gordon, F. M.; Catherine, L. M.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Macromolecules*, **1998**, *31*, 5559.
- [13] Uemura, T.; Ono, Y.; Kitagawa, K.; Kitagawa, S. *Macromolecules*, **2008**, *41*, 87.
- [14] Luo, R.; Sen, A. *Macromolecules*, **2008**, *41*, 4514.
- [15] Tong, Y-Y.; Dong, Y-Q.; Du, F-S.; Li, Z-C. *Macromolecules*, **2008**, *41*, 7339.
- [16] Merkei, M. P.; Dimonie, V. L.; El-Asser, M. S.; Vanderhoff, J. W. J. *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1987**, *25*, 1755.
- [17] Ide, H. *High Polym. Jpn.* **1979**, *28*, 485.