



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการวิจัยเรื่อง

การเตรียมเอริลไกล์โคไซด์เพื่อตรวจสอบฤทธิ์ต้านเบาหวาน

Preparation of aryl glycoside as potential antidiabetic agents

- 2 ๒๕.๕. 2557

334149

NO 165039

รุ่งนภา แซ่เอ็งและคณะ

ทุนสนับสนุนการวิจัยงบประมาณแผ่นดิน

ประจำปีงบประมาณ 2555

มหาวิทยาลัยบูรพา

เริ่มบริการ

16 ก.ค. 2557

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	3
บทคัดย่อ	4
บทนำ	5
วิธีการและผลการทดลอง	8
อภิปรายและสรุปผลการทดลอง	28
บรรณานุกรม	32

คำนำ

โครงการวิจัย “การเตรียมเอริลไกลโคไซด์เพื่อตรวจสอบฤทธิ์ต้านเบาหวาน” ได้รับการสนับสนุนทุนการวิจัยงบประมาณแผ่นดินประจำปีงบประมาณ 2555 มหาวิทยาลัยบูรพา รายงานการวิจัยฉบับนี้เสนอรายละเอียดของการวิจัยซึ่งประกอบด้วยบทหน้าที่เสนอผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ผลการทดลองวิจัย การอภิปรายสรุปผล และวิธีการทดลองรวมถึงรายละเอียดของข้อมูลการวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์

การวิจัย “การเตรียมเอริลไกลโคไซด์เพื่อตรวจสอบฤทธิ์ต้านเบาหวาน” สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี โดยผู้วิจัยต้องขอขอบคุณที่มีวิจัยซึ่งประกอบด้วยที่ปรึกษาโครงการ ศ.ดร. อภิชาติ สุขสำราญ มหาวิทยาลัยรามคำแหง ดร. อาทิตย์ ไชยรุ่งเรือง มหาวิทยาลัยมหิดล ผู้ร่วมโครงการการสังเคราะห์สาร อ. ดร. อุทัยวรรณศิริอ่อน และ อ.ดร. จเร จรัสจรรยาพงษ์ รวมทั้งนิสิตปริญญาโทและตรีภาควิชาเคมี นายสุขสำราญ ไชยดำ นายพิรพงษ์ วงศ์ปุ่นและนางสาวนริยา มุสิทธิ์มณี ขอขอบคุณ คุณสุทธิพร พิกุลทอง มหาวิทยาลัยมหิดลที่ทำการตรวจสอบ High Resolution Mass ของสารสังเคราะห์ที่ได้ งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์และศูนย์นวัตกรรมความเป็นเลิศทางเคมี PERCH-CIC

ผศ. ดร. รุ่งนภา แซ่เอ็ง
อาจารย์ประจำภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์
หัวหน้าโครงการวิจัย

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ที่จะสังเคราะห์สารอนุพันธ์ใหม่ในกลุ่ม arylglycoside ที่มีโครงสร้างคล้ายสารที่มีฤทธิ์ต้านเบาหวาน คือ มีหมู่ Heteroaromatic อยู่ตำแหน่ง anomeric ของวงน้ำตาล glucopyranoside อนุพันธ์ใหม่ที่สังเคราะห์ได้คือสารจำพวก Bis-triazole-glycoside แบ่งเป็นสามกลุ่มจำนวน 18 ชนิด การสังเคราะห์ทำโดยปฏิกิริยา click reaction ของ diacetylene benzyl glycoside กับอนุพันธ์ azides ชนิดต่างๆ โดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยา copper sulfate และ sodium ascorbate ในตัวทำละลาย tetrahydrofuran พบว่าในสภาวะนี้สามารถสังเคราะห์อนุพันธ์ Bis-triazole-glycoside ได้ %yield ตั้งแต่ 33-99% สารสังเคราะห์ที่ได้ถูกนำไปศึกษาหาฤทธิ์ต้านเบาหวานจากฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ SGLT2

โรคเบาหวานเริ่มเป็นปัญหาสุขภาพที่เพิ่มขึ้นเรื่อยๆต่อประชากรของโลก พบว่าในปี 2007 มีผู้ป่วยโรคเบาหวานถึง 246 ล้านคน และมีแนวโน้มที่จะเพิ่มจำนวนขึ้น 7 ล้านคนต่อปีในทุกๆปี [ref.1] สำหรับประเทศไทย มีผู้ป่วยเบาหวานในประเทศไทยเพิ่มสูงขึ้นถึงกว่า 3 ล้านคน โดยในจำนวนนี้มีสัดส่วนของผู้ที่ไม่รู้ว่าตัวเองเป็นโรคเบาหวานสูงถึง 60% และคนไทยมีความเสี่ยงที่จะเป็นโรคเบาหวานเพิ่มมากขึ้นเป็นผลมาจากภาวะโรคอ้วน ขาดการออกกำลังกายหรือมีภาวะเครียด นอกจากนี้โรคเบาหวานยังสามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรม โรคเบาหวานจัดเป็นโรคเรื้อรัง เป็นโรคที่รักษาได้แต่ไม่หายขาด คาดการณ์ว่ารัฐบาลไทยอาจจะต้องใช้จ่ายเงินจำนวนมหาศาลเพื่อรักษาประชากรที่ป่วยด้วยโรคเบาหวานเหล่านี้

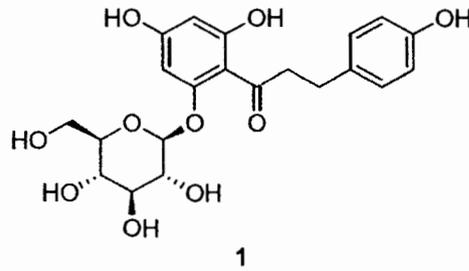
โรคเบาหวาน เกิดจากความผิดปกติของร่างกายที่มีการผลิตฮอร์โมนอินซูลิน (insulin) ไม่เพียงพอ ร่างกายไม่สามารถใช้น้ำตาลได้อย่างเหมาะสม ซึ่งโดยปกติน้ำตาลจะเข้าสู่เซลล์ร่างกายเพื่อใช้เป็นพลังงาน ภายใต้การควบคุมของฮอร์โมนอินซูลิน โรคเบาหวานมีสองชนิด คือชนิดที่ 1 และ 2 ในจำนวนผู้ป่วยโรคเบาหวานที่พบ มีผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ถึงร้อยละ 90-95% ของผู้ป่วยเบาหวานทั้งหมด โดยมีอาการคือการตอบสนองต่ออินซูลินมีความผิดปกติ ภาวะดื้อต่ออินซูลิน ทำให้ร่างกายไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ [ref. 2] การรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในปัจจุบันค่อนข้างจำกัดอยู่ที่การรักษาด้วยอินซูลิน (insulin therapy) ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด และสารยับยั้งอัลฟาไกลูโคซิเดส (α -glucosidase inhibitors) ซึ่งยาเหล่านี้บางกรณีทำให้เกิดอาการข้างเคียงได้ หรือบางครั้งแม้ว่าจะใช้ยาร่วมกันหลายชนิดก็ยังไม่สามารถควบคุมอาการของโรค [ref. 3-4] จึงมีความจำเป็นที่ต้องมีการพัฒนายาสำหรับรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้น

จากความสำคัญดังกล่าวทำให้กลุ่มผู้วิจัยสนใจที่จะสังเคราะห์สารอนุพันธ์ arylglycoside ชนิดใหม่ โดยมีรายงานว่า Aryl glycoside มีประสิทธิภาพต่อการใช้เป็นยารักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ อนุพันธ์ใหม่ที่สังเคราะห์ได้จะถูกนำไปตรวจสอบหาฤทธิ์ต้านเบาหวาน (antidiabetic)

ในปัจจุบันการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งมีจำนวนถึงร้อยละ 90-95% ของผู้ป่วยเบาหวานทั้งหมด ค่อนข้างจำกัด จึงมีความจำเป็นที่ต้องมีการพัฒนายาสำหรับรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้น

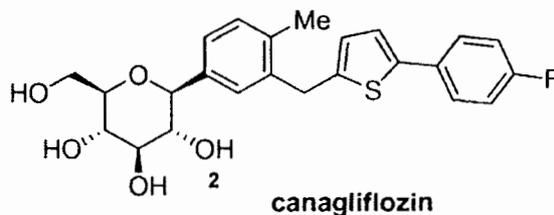
การเพิ่มการขับออกของกลูโคสทางทางเดินปัสสาวะ นับเป็นกลไกหนึ่งที่จะช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือดได้และน่าจะรักษาโรคเบาหวานได้ จากการค้นพบบทบาททางสรีรวิทยาว่าการดูดซึมทางลำไส้และการดูดซึมกลับที่ไตของกลูโคสเกิดขึ้นผ่านทางตัวขนส่งโซเดียม-กลูโคส (sodium-glucose transporters) หรือ SGLT ซึ่งที่สำคัญมีอยู่ 2 isoforms คือ SGLT-1 และ SGLT-2 โดยเฉพาะอย่างยิ่ง SGLT2 ทำให้นักวิทยาศาสตร์เกิดแนวคิดในการพัฒนายาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ SGLT2 หรือ SGLT2 inhibitors เพื่อรักษาโรคเบาหวานเนื่องจากการยับยั้งการดูดกลับของกลูโคสที่ไตจะเป็นการช่วยเร่งการขับออกของกลูโคสทางปัสสาวะและส่งผลให้ระดับกลูโคสในเลือดลดต่ำลงได้ [ref. 5-8]

Phlorizin สารที่ได้จากเปลือกของรากของต้นแอปเปิ้ล เป็นสารยับยั้ง SGLT ที่เฉพาะเจาะจงตัวแรกที่พบว่าสามารถลดกลูโคสในกระแสเลือดและและกระตุ้นให้เนื้อเยื่อของสัตว์ทดลองมีความไวต่ออินซูลิน อย่างไรก็ตามสาร Phlorizin ไม่ได้ถูกพัฒนาให้เป็นยา เนื่องจากมีความไม่คงตัวสูงจึงไม่สามารถนำมาใช้ในการรักษาเบาหวานทางคลินิกได้ [ref. 9]



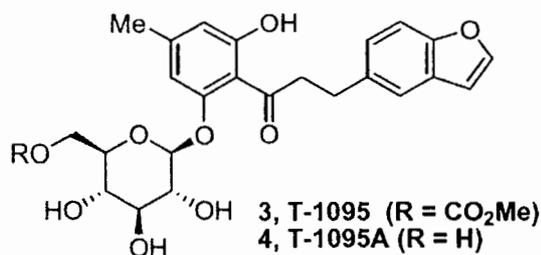
1
Phlorizin

โครงสร้างของสาร Phlorizin 1 เป็น *O*-aryl glycoside ที่มีหมู่แทนที่ *O*-Aryl อยู่ด้านเบต้าที่ตำแหน่ง anomeric นักวิทยาศาสตร์ให้ความสนใจและได้รายงานอย่างต่อเนื่อง [ref. 10, 11] ถึงการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ glycoside ที่มีโครงสร้างคล้าย Phlorizin 1 เพื่อใช้เป็นรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ตัวอย่างเช่น สาร Canagliflozin 2 เป็นสารอนุพันธ์ใหม่ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้น มีโครงสร้างที่ดัดแปลงไปจาก Phlorizin 1 โดยเป็น *C*-aryl glycoside ที่พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ SGLT2 ที่ดีและในเดือนสิงหาคม 2009 ที่ผ่านมา สาร Canagliflozin 2 ได้ก้าวหน้าถึงขั้นเข้าสู่การตรวจสอบใน phase 3 เพื่อศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพต่อการใช้เป็นยารักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 [ref. 1 และ 12]



2
canagliflozin

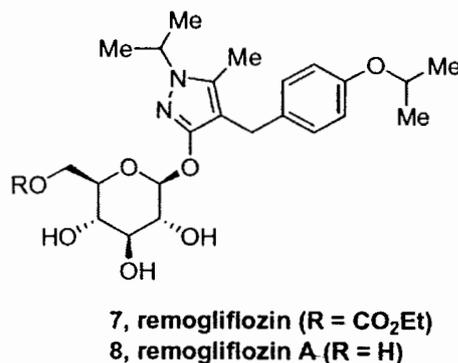
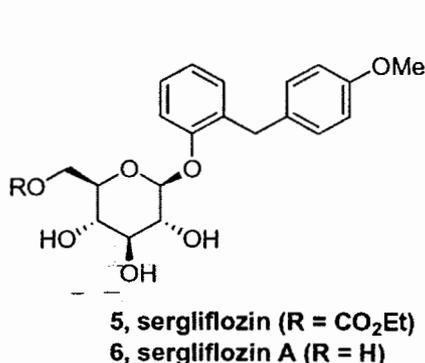
หลังจากการค้นพบว่า phlorizin เป็นสารยับยั้ง SGLT ที่เฉพาะเจาะจงแต่ไม่คงตัว หลังจากนั้นมีการพัฒนาสารอนุพันธ์ aryl glycoside ที่มีโครงสร้างต่างๆกันไป เช่น prodrug T-1095 3 และ analog คือ T-1095A 4 ที่มีความคงตัวและมีประสิทธิภาพเหนือกว่า Phlorizin สารสังเคราะห์ทั้งสองได้ถูกนำไปศึกษาในแบบจำลองสัตว์ทดลองโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และพบว่า T-1095A 4 ยับยั้ง SGLT ที่ไตได้ ส่วน T-1095 3 พบว่ามีฤทธิ์ลดการดูดซึมกลูโคสกลับที่ไตอย่างมีประสิทธิภาพ มีผลให้มีการขับถ่ายกลูโคสออกทางปัสสาวะสูงขึ้น สาร aryl glycoside ชนิดนี้พบว่าสามารถปรับปรุงสมดุลกลูโคสในร่างกายได้ดีในหนูที่เป็นเบาหวานและปัจจุบันกำลังทดลองอยู่ในขั้นคลินิก [ref. 13]



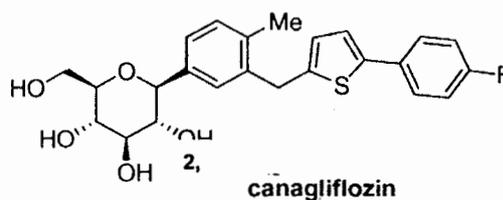
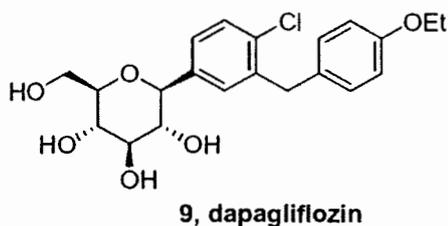
3, T-1095 (R = CO₂Me)
4, T-1095A (R = H)

งานวิจัยต่อเนื่องจาก T-1095 ในปี 2003 Kissei และคณะได้สังเคราะห์สารในกลุ่ม O-aryl glycoside คือสาร sergliflozin 5 and remogliflozin 7 ซึ่งกำลังเข้าสู่การทดสอบทางคลินิกเช่นกัน สาร sergliflozin 5 พบว่าสามารถรักษาเบาหวานและโรคอ้วนได้

ปี 2007 Kissei ทำความร่วมมือกับ Glaxo Smith Kline พัฒนาสาร remogliflozin 7 สารอนุพันธ์ pyrazole-based-O-glycoside แต่เกิดปัญหาความไม่คงตัว จึงแก้ปัญหาโดยการพัฒนา prodrug ในรูป ethyl carbonate ของสาร 5 และ 7 ซึ่งก็คือสาร sergliflozin A 6 and remogliflozin A 8 ตามลำดับ [ref. 14-17]



จากความพยายามของนักวิทยาศาสตร์ของ Bristol-Myers Squibb ในการหาตัวยาที่ฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ SGLT2 ที่เหมาะสมและเป็นยากินได้ โดยไม่ต้องอยู่ในรูป prodrug ทำให้เกิดการค้นพบ C-glycoside ที่มีความคงตัวคือสาร dapagliflozin 9 ซึ่งเป็นที่คาดหวังกันว่าจะเป็นยาตัวแรกที่เข้าสู่ตลาดยา [ref. 18-19]

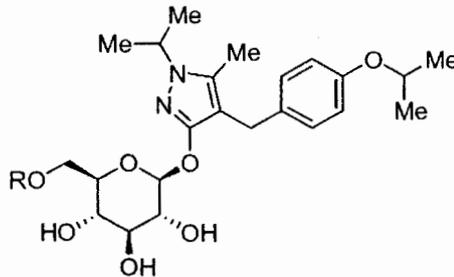


ในขณะเดียวกัน Mitsubishi Tanabe Pharma และ Johnson & Johnson, ได้พัฒนา canagliflozin 2, ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ SGLT2 และสารนี้ได้เข้าสู่การตรวจสอบใน phase 3 เพื่อศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพต่อการใช้เป็นยารักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 [ref. 1 และ 12]

จากรายงานการศึกษาดังกล่าว ทำให้กลุ่มผู้วิจัยสนใจที่จะสังเคราะห์สารอนุพันธ์ใหม่ในกลุ่ม aryl glycoside ที่มีโครงสร้างคล้าย remogliflozin และ Phlorizin คือ มีหมู่ aromatic อยู่ด้านเบต้าที่ตำแหน่ง anomeric ของวงน้ำตาล glucopyranoside สำหรับหมู่ aromatic ที่มาต่อสายโซ่จะเป็น aryl ที่มีและ heteroaromatic เพื่อศึกษาหาฤทธิ์ด้านเบาหวานของอนุพันธ์ใหม่จากฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ SGLT2 และปรับปรุงอนุพันธ์ที่มีฤทธิ์ดีให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น รวมทั้งหาวิธีการสังเคราะห์ของอนุพันธ์ดังกล่าวโดยใช้ต้นทุนต่ำและในระดับสเกลใหญ่

วิธีการและผลการทดลอง

จากโครงสร้างของสารอนุพันธ์ที่สามารถรักษาเบาหวานที่กล่าวมา จะเห็นได้ว่าสาร Remogliflozin มีวงน้ำตาลซึ่งมีหมู่ Heteroaromatic ต่อยู่ในตำแหน่ง anomeric ที่ C-1 ด้วยพันธะ O-glycosidic งานวิจัยนี้จึงได้ทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสาร arylglycoside ซึ่งเป็นอนุพันธ์ชนิด Bis-triazole-glycoside เพื่อหาสารชนิดใหม่ที่มีฤทธิ์ต้านเบาหวาน



7, remogliflozin (R = CO₂Et)

8, remogliflozin A (R = H)

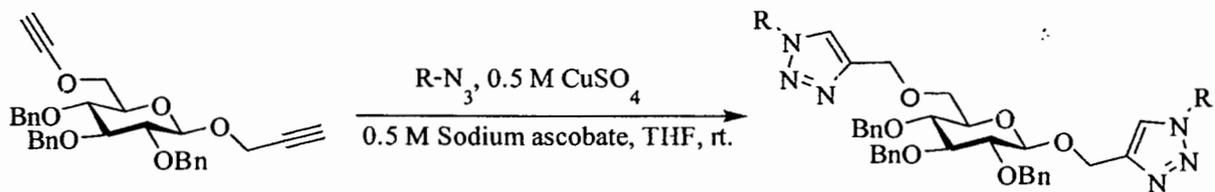
งานวิจัยนี้ได้ทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ชนิดใหม่ของสาร arylglycoside กลุ่มแรกซึ่งเป็นอนุพันธ์ชนิด Bis-triazole-glycoside จำนวน 18 ชนิด

ทำโดยปฏิกิริยา click reaction ของ diacetylene benzyl glycoside 1 กับ อนุพันธ์ azides ชนิดต่างๆ จำนวน 18 ชนิด โดยใช้ CuSO₄ และ sodium ascorbate ในตัวทำละลาย tetrahydrofuran

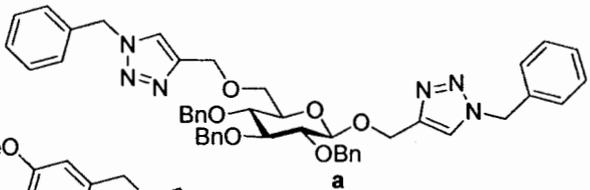
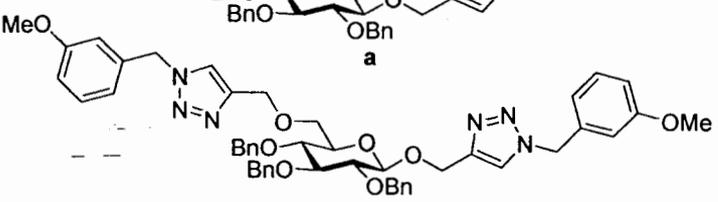
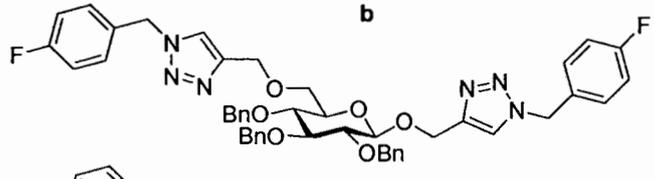
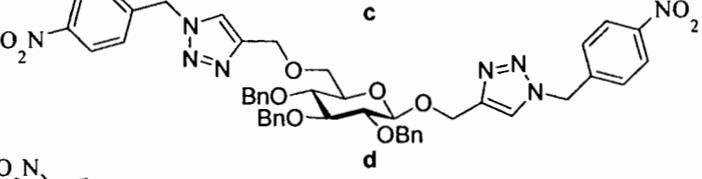
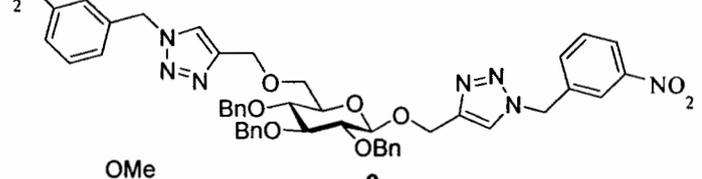
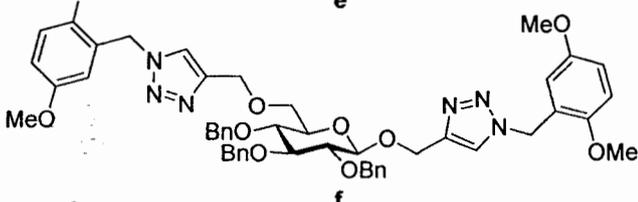
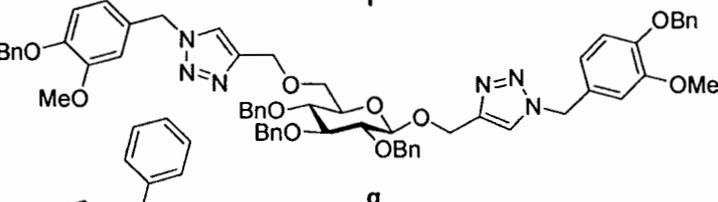
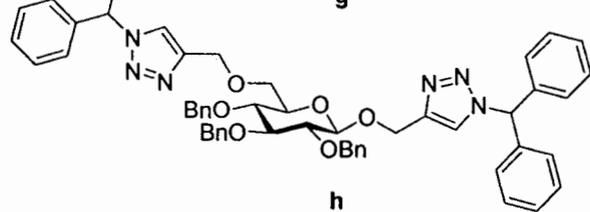
ผลการทดลอง ชนิดของผลิตภัณฑ์และ %yield แสดงในตารางที่ 1-3 ซึ่งพบว่าผลิตภัณฑ์เกิดได้ดีให้ %yield ที่สูง 66-99% ยกเว้นสาร 2j

ตรวจสอบโครงสร้างของสารสังเคราะห์ที่ได้ด้วยเทคนิค NMR spectroscopy โดยอนุพันธ์ชนิดใหม่ของสาร arylglycoside ชนิด Bis-triazole-glycoside ที่สังเคราะห์ได้มีโครงสร้างและ %ร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่ได้ดังต่อไปนี้

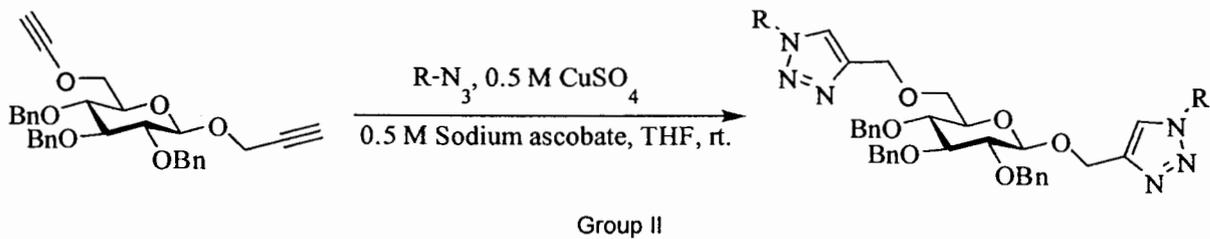
ตารางที่ 1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ Bis-benzyltriazole glycoside จำนวน 8 ชนิด



Group I

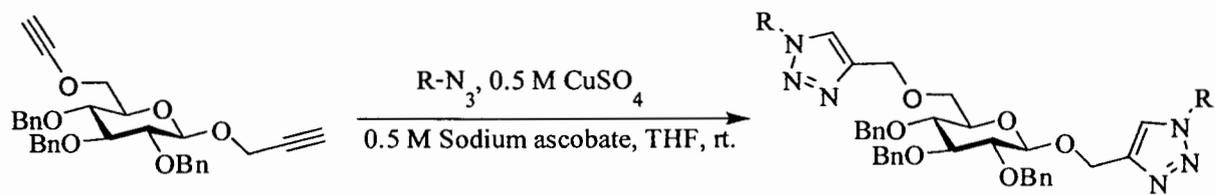
	time	yield(mg)	%yield
	5 min	65	86
	5 min	65	82
	5 min	56	72
	10 min	67	80
	5 min	85	>99
	5 min	61	71
	5 min	75	75
	2.5 h	77	87

ตารางที่ 2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ Bis-phenylethyltriazole-glycoside และ Bis-phenylethylether-triazole-glycoside จำนวน 6 ชนิด



	time	yield(mg)	%yield
<p style="text-align: center;">i</p>	10 min	66	85
<p style="text-align: center;">j</p>	10 min	27	33
<p style="text-align: center;">k</p>	5 min	61	71
<p style="text-align: center;">l</p>	5 min	91	99
<p style="text-align: center;">m</p>	5 min	66	72
<p style="text-align: center;">n</p>	5 min	78	86

ตารางที่ 3 การสังเคราะห์อนุพันธ์ Bis-triazole-glycoside ชนิด long chain carbon จำนวน 4 ชนิด



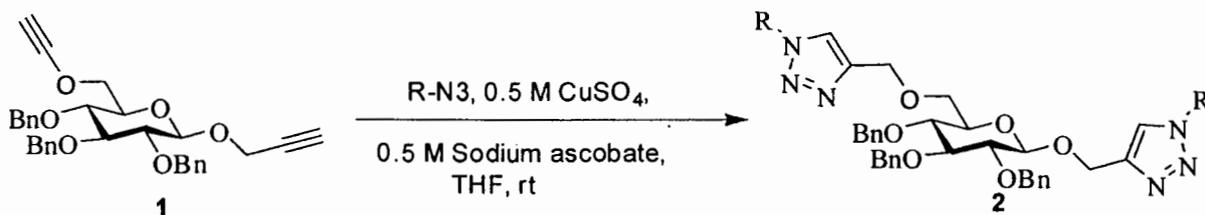
Group III

	time	yield(mg)	%yield
<p style="text-align: center;">o</p>	15 min	75	83
<p style="text-align: center;">p</p>	10 min	93	88
<p style="text-align: center;">q</p>	15 min	57	66
<p style="text-align: center;">r</p>	10 min	86	81

วิธีการทดลอง ผลการทดลองและข้อมูลของ NMR spectrum ของสาร Bis-triazole-glycoside ที่สังเคราะห์ได้

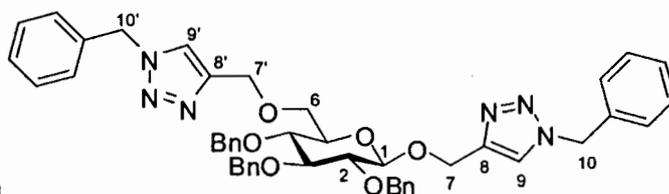
การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ Bis-triazole-glycoside

General procedure A



The solution of the bis-*O*-propargyl glycoside (50.0 mg, 0.094mmol), azide (2.5 equivalent, 0.23 mmmol), 0.5 M aq. $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (20% mol) and 0.5 M aq. sodium ascorbate (20% mol) in TMF was stirred at room temperature until TLC showed complete conversion. The reaction was quenched with H_2O , and extracted with 3xEtOAc. The organic phase was collected, dried with Na_2SO_4 anhydrous, filtered and evaporated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography to afford bistriazole-linked glycoside.

การสังเคราะห์อนุพันธ์ Bis-benzyltriazole glycoside จำนวน 8 ชนิด

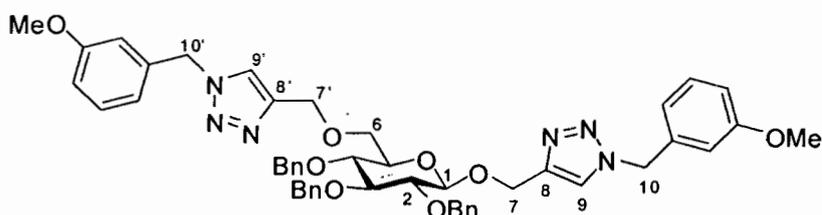


Compound 2a

Following the general procedure, benzyl azide (32.0mg) was used in click reaction. The reaction was stirred at room temperature for 5 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (SiO_2 , 60% EtOAc/hexane as eluent) to afford bistriazole-linked glycoside **2a** as a white solid (65.0 mg, 86%); $R_f = 0.55$ (3:2 EtOAc-hexane); mp 144°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.39-4.50 (1H, m, H-5), 3.42 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-2), 3.54 (1H, t, $J = 9.0$ Hz, H-3), 3.61 (1H, t, $J = 9.0$ Hz, H-4), 3.69 (1H, dd, $J = 11.0, 4.5$ Hz, H-6a), 3.73 (1H, dd, $J = 11.0, 2.0$ Hz, H-6b), 4.46 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-1), 4.51 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.59 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7a), 4.66 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7'b), 4.67 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.76 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.79 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.82 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7a), 4.84 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.89 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.95 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7b), 5.58 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H-10a), 5.42 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H-10b), 5.44 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-10'a), 5.48 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-10'b), 7.20-7.34 (25H, m, Ar), 7.42

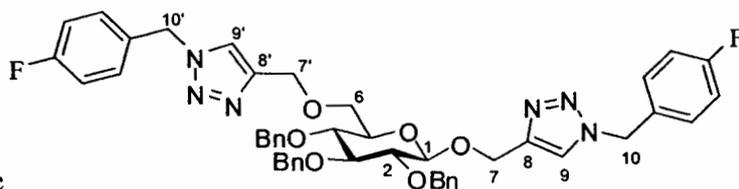
(1H, s, H-9'), 7.44 (1H, s, H-9); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 53.99 (C-10), 54.05 (C-10'), 63.03 (C-7), 64.97 (C-7'), 69.09 (C-6), 74.62 (C-5, CH₂Ph), 74.88 (CH₂Ph), 75.63 (CH₂Ph), 77.56 (C-4), 82.09 (C-2), 84.56 (C-3), 102.67 (C-1), 122.46 (C-9), 122.81 (C-9'), 127.56 (Ph), 127.59 (Ph), 127.76 (Ph), 127.79 (Ph), 127.83 (Ph), 127.86 (Ph), 127.90 (Ph), 127.95 (Ph), 128.06 (Ph), 128.30 (Ph), 128.33 (Ph), 128.40 (Ph), 128.62 (Ph), 128.68 (Ph), 129.01 (Ph), 129.06 (Ph), 134.55 (Ph), 134.70 (Ph), 138.07 (Ph), 138.44 (Ph), 138.49 (Ph), 145.14 (C-8), 145.41 (C-8')



Compound 2b

Following the general procedure, 3-methoxybenzyl azide (39.0 mg) was used in click reaction. The reaction was stirred at room temperature for 5 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (SiO₂, 60% EtOAc/hexane as eluent) to afford bis-triazole-linked glycoside **2b** as a pale yellow oil (65.3 mg, 82%); *R_f* = 0.46 (7:3 EtOAc-hexane)

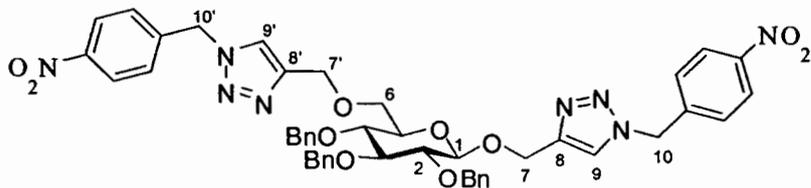
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.39-3.45 (1H, m, H-5), 3.42 (1H, t, *J* = 9.0 Hz, H-2), 3.54 (1H, t, *J* = 9.0 Hz, H-3), 3.60 (1H, t, *J* = 9.0 Hz, H-4), 3.67-3.80 (2H, m, H-6a, H-6b), 3.74 (6H, s, 2 x OCH₃), 4.46 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, H-1), 4.52 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.60 (1H, d, *J* = 13.0 Hz, H-7'a), 4.66 (1H, d, *J* = 13.0 Hz, H-7'b), 4.67 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.76 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.79 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.82 (1H, d, *J* = 13.0 Hz, H-7a), 4.83 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.88 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.94 (1H, d, *J* = 13.0 Hz, H-7b), 5.35 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, H-10a), 5.39 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, H-10b), 5.41 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, H-10'a), 5.44 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, H-10'b), 6.72-6.89 (6H, m, Ar), 7.17-7.33 (17H, m, Ar), 7.44 (1H, s, H-9'), 7.46 (1H, s, H-9); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 54.02 (C-10), 54.09 (C-10'), 55.26 (2 x OCH₃), 63.00 (C-7), 64.96 (C-7'), 69.16 (C-6), 74.67 (C-5, CH₂Ph), 74.92 (CH₂Ph), 75.67 (CH₂Ph), 77.60 (C-4), 82.13 (C-2), 84.60 (C-3), 102.72 (C-1), 113.64 (Ph), 113.74 (Ph), 114.15 (Ph), 114.22 (Ph), 120.18 (Ph), 120.30 (Ph), 122.60 (C-9), 123.00 (C-9'), 127.61 (Ph), 127.63 (Ph), 127.80 (Ph), 127.87 (Ph), 127.91 (Ph), 127.97 (Ph), 128.34 (Ph), 128.37 (Ph), 128.44 (Ph), 130.14 (Ph), 130.19 (Ph), 135.98 (Ph), 136.13 (Ph), 138.10 (Ph), 138.46 (Ph), 138.53 (Ph), 145.08 (C-8), 145.38 (C-8'), 160.09 (Ph)



Compound 2c

Following the general procedure, 4-fluorobenzyl azide (36.3 mg) was used in click reaction. The reaction was stirred at room temperature for 5 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (SiO₂, 70% EtOAc/hexane as eluent) to afford bis-triazole-linked glycoside 2c as a pale yellow oil (56.0 mg, 72%); *R_f* = 0.46 (4:1 EtOAc-hexane);

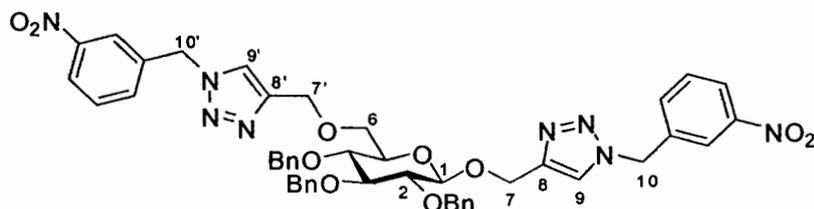
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.40-3.44 (1H, m, H-5), 3.42 (1H, t, *J* = 8.5 Hz, H-2), 3.54 (1H, t, *J* = 9.0 Hz, H-4), 3.61 (1H, t, *J* = 9.0 Hz, H-3), 3.71 (1H, dd, *J* = 11.0, 4.5 Hz, H-6a), 3.73 (1H, dd, *J* = 11.0, 2.0 Hz, H-6b), 4.47 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-1), 4.52 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.60 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-7'a), 4.67 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-7'b), 4.68 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.77 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.79 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.80 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-7a), 4.83 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.89 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.94 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-7b), 5.36 (1H, d, *J* = 13.0 Hz, H-10a), 5.39 (1H, d, *J* = 13.0 Hz, H-10b), 5.41 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, H-10'a), 5.45 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, H-10'b), 5.41 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, H-10'a), 7.01 (4H, t, *J* = 8.0 Hz, Ar), 7.16-7.34 (19H, m, Ar), 7.43 (2H, s, H-9', H-9); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 53.24 (C-10), 53.31 (C-10'), 63.04 (C-7), 64.95 (C-7'), 69.13 (C-6), 74.64 (C-5, CH₂Ph), 74.90 (CH₂Ph), 75.68 (CH₂Ph), 77.55 (C-4), 82.12 (C-2), 84.55 (C-3), 102.68 (C-1), 115.91 (Ph), 115.97 (Ph), 116.12 (Ph), 116.18 (Ph), 122.36 (C-9), 122.70 (C-9'), 127.61 (Ph), 127.65 (Ph), 127.81 (Ph), 127.86 (Ph), 128.32 (Ph), 128.37 (Ph), 128.43 (Ph), 129.82 (Ph), 129.91 (Ph), 129.94 (Ph), 130.02 (Ph), 130.40 (Ph), 130.43 (Ph), 130.54 (Ph), 130.57 (Ph), 138.05 (Ph), 138.44 (Ph), 145.28 (C-8), 145.54 (C-8'), 161.54 (Ph), 161.57 (Ph)



Compound 2d

Following the general procedure, 4-nitrobenzyl azide (65.8 mg) was used in click reaction. The reaction was stirred at room temperature for 10 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (SiO₂, 70% EtOAc/hexane as eluent) to afford bis-triazole-linked glycoside **2d** as a pale yellow oil (67.0 mg, 80%); *R_f* = 0.42 (7:3 EtOAc-hexane);

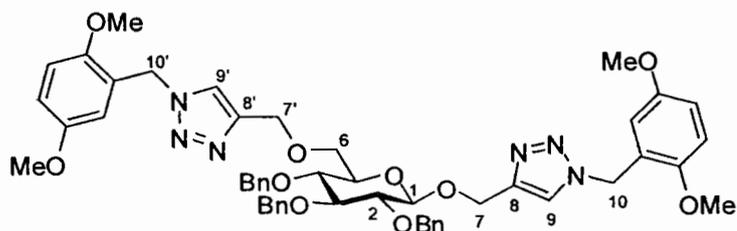
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.43 (1H, t, *J* = 8.5 Hz, H-2), 3.44-3.46 (1H, m, H-5), 3.55 (1H, t, *J* = 9.0 Hz, H-4), 3.63 (1H, t, *J* = 9.0 Hz, H-3), 3.72 (1H, dd, *J* = 11.0, 4.5 Hz, H-6a), 3.77 (1H, dd, *J* = 11.0, 2.0 Hz, H-6b), 4.47 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-1), 4.53 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.62 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-7'a), 4.70 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-7'b), 4.71 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.77 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.81 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.84 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.86 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-7a), 4.89 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.95 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-7b), 5.54 (1H, s, H-10'a), 5.56 (1H, s, H-10'b), 5.58 (1H, s, H-10a), 5.59 (1H, s, H-10b), 7.20-7.34 (17 H, m, Ar), 7.36 (2 H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.50 (1H, s, H-9), 7.53 (1H, s, H-9'), 8.15-8.20 (4H, m, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 52.93 (C-10), 53.03 (C-10'), 63.07 (C-7), 64.88 (C-7'), 69.23 (C-6), 74.65 (C-5, CH₂Ph), 74.91 (CH₂Ph), 75.72 (CH₂Ph), 77.54 (C-4), 82.20 (C-2), 84.53 (C-3), 102.78 (C-1), 122.72 (C-9), 123.15 (C-9'), 124.19 (Ph), 124.27 (Ph), 127.64 (Ph), 127.71 (Ph), 127.75 (Ph), 127.84 (Ph), 127.86 (Ph), 128.35 (Ph), 128.40 (Ph), 128.45 (Ph), 128.53 (Ph), 128.63 (Ph), 138.32 (Ph), 138.44 (Ph), 138.51 (Ph), 141.54 (Ph), 141.69 (Ph), 145.72 (C-8), 145.97 (C-8')



Compound 2e

Following the general procedure, 3-nitrobenzyl azide (65.18 mg) was used in click reaction. The reaction was stirred at room temperature for 5 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (SiO₂, 60% EtOAc/hexane as eluent) to afford bis-triazole-linked glycoside **2e** as a pale yellow oil (85.0 mg, >99%); *R_f* = 0.58 (4:1 EtOAc-hexane);

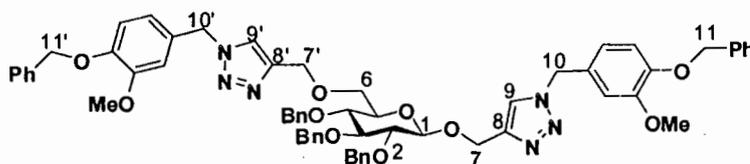
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.35 (1H, t, *J* = 8.5 Hz, H-2), 3.38 (1H, dd, *J* = 4.5, 1.0 Hz, H-5), 3.46 (1H, t, *J* = 8.5 Hz, H-4), 3.55 (1H, t, *J* = 8.5 Hz, H-3), 3.62 (1H, dd, *J* = 11.0, 4.5 Hz, H-6a), 3.69 (1H, dd, *J* = 11.0, 1.0 Hz, H-6b), 4.40 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-1), 4.47 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.56 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-7'a), 4.61 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-7'b), 4.64 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.70 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.74 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.77 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.80 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-7a), 4.82 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.86 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-7b), 5.47 (1H, s, H-10'a), 5.48 (1H, s, H-10'b), 5.52 (1H, s, H-10a), 5.53 (1H, s, H-10b), 7.14-7.28 (15H, m, Ar), 7.42-7.53 (6H, m, Ar, H-9, H-9'), 8.05 (1H, s, Ar), 8.07 (1H, s, Ar), 8.11 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 52.96 (C-10), 53.07 (C-10'), 63.08 (C-7), 64.84 (C-7'), 69.26 (C-6), 74.65 (C-5), 74.68 (CH₂Ph), 74.92 (CH₂Ph), 75.69 (CH₂Ph), 77.62 (C-4), 82.20 (C-2), 84.57 (C-3), 102.87 (C-1), 122.83 (C-9), 122.90 (Ph), 122.93 (Ph), 123.41 (C-9'), 123.64 (Ph), 123.73 (Ph), 127.64 (Ph), 127.68 (Ph), 127.83 (Ph), 127.87 (Ph), 128.36 (Ph), 128.39 (Ph), 128.46 (Ph), 130.18 (Ph), 130.28 (Ph), 133.94 (Ph), 133.96 (Ph), 136.72 (Ph), 136.87 (Ph), 138.08 (Ph), 138.42 (Ph), 138.51 (Ph), 145.62 (C-8), 145.91 (C-8'), 148.51 (Ph), 148.52 (Ph)



Compound 2f

Following the general procedure, 2,5-dimethoxybenzyl acetyl azide (46.4 mg) was used in click reaction. The reaction was stirred at room temperature for 5 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (SiO_2 , 70% EtOAc/hexane as eluent) to afford bistriazole-linked glycoside **2f** as a pale yellow oil (61.0 mg, 71%); $R_f = 0.44$ (7:3 EtOAc-hexane);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.33-3.39 (2H, m, H-2, H-5), 3.48 (1H, t, $J = 9.0$ Hz, H-4), 3.58 (1H, t, $J = 9.0$ Hz, H-3), 3.61-3.72 (14H, m, H-6a, H-6b, 4 x OCH_3), 4.45 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, H-1), 4.46 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, CH_2), 4.53 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7'a), 4.57 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7'b), 4.61 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, CH_2), 4.66-4.74 (3H, m, H-7a, CH_2), 4.76 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.82 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.90 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7b), 5.36 (4H, s, H-10, H-10'), 6.65 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar), 6.73 (4H, bs, Ar), 7.10-7.23 (15 H, m, Ar), 7.45 (1H, s, H-9'), 7.47 (1H, s, H-9); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 49.07 (C-10, C-10'), 55.70 (2 x OCH_3), 55.91 (2 x OCH_3), 62.84 (C-7), 64.94 (C-7'), 69.05 (C-6), 74.63 (C-5), 74.66 (CH_2Ph), 74.90 (CH_2Ph), 75.61 (CH_2Ph), 77.58 (C-4), 82.05 (C-2), 84.55 (C-3), 102.60 (C-1), 111.77 (Ph), 111.80 (Ph), 114.77 (Ph), 114.89 (Ph), 115.98 (Ph), 116.11 (Ph), 122.86 (C-9), 123.15 (C-9'), 123.63 (Ph), 123.78 (Ph), 127.55 (Ph), 127.73 (Ph), 127.82 (Ph), 127.90 (Ph), 128.06 (Ph), 128.26 (Ph), 128.30 (Ph), 128.37 (Ph), 138.05 (Ph), 138.36 (Ph), 138.54 (Ph), 144.82 (C-8), 144.43 (C-8'), 151.18 (Ph), 151.23 (Ph), 153.64 (Ph)

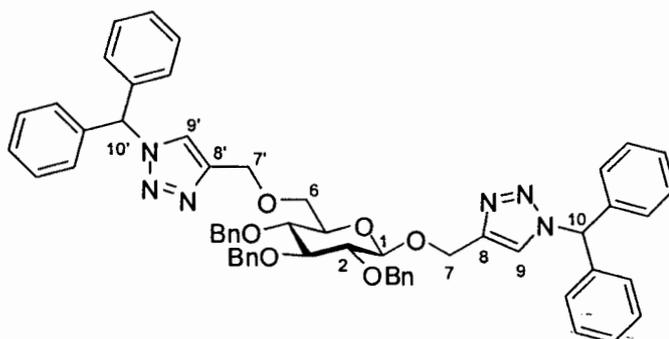


Compound 2g

Following the general procedure, 4-benzyloxy-3-methoxybenzyl acetyl azide (63.29 mg) was used in click reaction. The reaction was stirred at room temperature for 5 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (SiO_2 , 70% EtOAc/hexane as eluent) to afford bistriazole-linked glycoside **2g** as a pale yellow oil (75.4 mg, 75%); $R_f = 0.35$ (7:3 EtOAc-hexane);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.37-3.45 (2H, m, H-2, H-5), 3.53 (1H, t, $J = 8.5$ Hz, H-4), 3.60 (1H, t, $J = 8.5$ Hz, H-3), 3.66-3.84 (8H, m, H-6a, H-6b, 2 x OCH_3), 4.46 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H-1), 4.47 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.49 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7'a), 4.66 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, CH_2 , H-7'b), 4.67 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.76 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.79 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.81 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7'a), 4.82 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, CH_2), 4.89 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, CH_2), 4.94 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7'b), 5.11 (4H, s, H-11, H-11'), 5.27-5.40 (4H, m, H-10, H-10'), 6.68-6.93 (6H, m, Ar), 7.17-7.45 (27 H, m, Ar, H-9, H-9');

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 54.73 (C-10), 55.25 (C-10'), 56.04 (2x OCH_3), 62.91 (C-7), 64.87 (C-7'), 69.14 (C-6), 70.95 (C-11, C-11'), 74.64 (C-5, CH_2Ph), 74.91 (CH_2Ph), 75.67 (CH_2Ph), 77.54 (C-4), 82.10 (C-2), 84.56 (C-3), 102.72 (C-1), 111.68 (Ph), 111.78 (Ph), 113.83 (Ph), 113.91 (Ph), 120.64 (Ph), 120.78 (Ph), 122.48 (C-9), 122.85 (C-9'), 127.20 (Ph), 127.28 (Ph), 127.44 (Ph), 127.60 (Ph), 127.62 (Ph), 127.80 (Ph), 127.84 (Ph), 127.88 (Ph), 127.93 (Ph), 128.32 (Ph), 128.36 (Ph), 128.42 (Ph), 128.57 (Ph), 136.76 (Ph), 138.04 (Ph), 138.41 (Ph), 138.46 (Ph), 144.89 (C-8), 144.16 (C-8'), 148.53 (Ph), 148.45 (Ph), 150.04 (Ph)



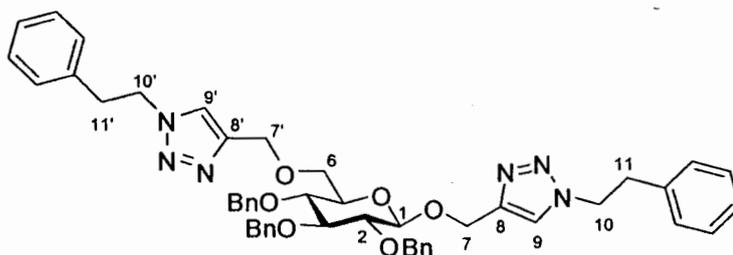
Compound 2h

Following the general procedure, diphenylmethyl acetyl azide (50.2 mg) was used in click reaction. The reaction was stirred at room temperature for 2.5 h. The crude product was purified by silica gel column chromatography (SiO_2 , 50% EtOAc/hexane as eluent) to afford bistriazole-linked glycoside **2h** as a white solid (76.6 mg, 87 %); $R_f = 0.71$ (3:1 EtOAc-hexane); mp 150°C ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.38-3.45 (1H, m, H-5), 3.41 (1H, t, $J = 8.5$ Hz, H-2), 3.59 (1H, t, $J = 9.0$ Hz, H-4), 3.60 (1H, t, $J = 9.0$ Hz, H-3), 3.72 (1H, dd, $J = 11.0, 4.0$ Hz, H-6a), 3.76 (1H, d, $J = 11.0$, H-6b), 4.47 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, H-1), 4.51 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.61 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7'a), 4.63 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.68 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-

7'b), 4.75 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, CH₂), 4.76 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH₂), 4.78 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7a), 4.79 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH₂), 4.89 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH₂), 4.97 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7b), 7.02-7.10 (10 H, m, Ar, H-10', H-10), 7.18-7.34 (27 H, m, Ar), 7.39 (1H, s, H-9'), 7.42 (1H, s, H-9); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 63.04 (C-7), 65.09 (C-7'), 68.09 (C-10, C-10'), 69.25 (C-6), 74.62 (C-5), 74.72 (CH₂Ph), 74.94 (CH₂Ph), 75.65 (CH₂Ph), 77.54 (C-4), 81.96 (C-2), 84.53 (C-3), 102.68 (C-1), 122.71 (C-9), 122.88 (C-9'), 127.57 (Ph), 127.59 (Ph), 127.78 (Ph), 127.85 (Ph), 127.97 (Ph), 128.00 (Ph), 128.02 (Ph), 128.07 (Ph), 128.29 (Ph), 128.34 (Ph), 128.41 (Ph), 128.52 (Ph), 128.52 (Ph), 138.05 (Ph), 138.08 (Ph), 138.12 (Ph), 138.33 (Ph), 138.52 (Ph), 144.47 (C-8), 144.80 (C-8')

การสังเคราะห์อนุพันธ์ Bis-phenylethyltriazole-glycoside และ Bis-phenylethylether-triazole-glycoside จำนวน 6 ชนิด

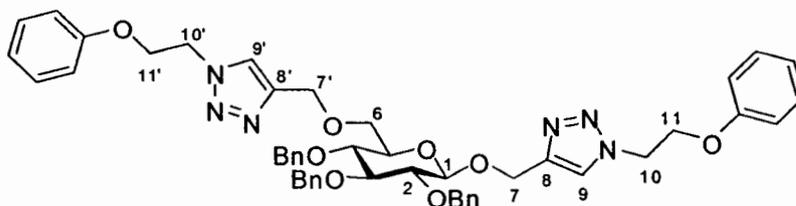


Compound 2i

Following the general procedure, 2-phenylethyl azide (35.0 mg) was used in click reaction, the reaction was stirred at room temperature for 10 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (SiO₂, 60% EtOAc/hexane as eluent) to afford bistriazole-linked glycoside **2i** as a white solid (66.0 mg, 85%); $R_f = 0.88$ (3:2 EtOAc-hexane);

mp 96 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.05 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-11'), 3.08 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-11), 3.31-3.37 (1H, m, H-5), 3.36 (1H, t, $J = 8.5$ Hz, H-2), 3.49 (1H, t, $J = 8.5$ Hz, H-4), 3.55 (1H, t, $J = 8.5$ Hz, H-3), 3.62 (1H, dd, $J = 10.5, 4.5$ Hz, H-6a), 3.66 (1H, dd, $J = 10.5, 1.5$ Hz, H-6b), 4.34-4.49 (6H, m, H-1, H-10, H-10', CH₂), 4.54 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7'a), 4.61 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7'b), 4.62 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH₂), 4.71 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH₂), 4.74 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH₂), 4.76 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7a), 4.77 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH₂), 4.83 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH₂), 4.87 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7b), 7.00 (4H, t, $J = 7.0$ Hz, Ar), 7.12-7.26 (23H, m, Ar, H-9, H-9'); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 36.63 (C-11), 36.68 (C-11'), 51.51 (C-10), 51.55 (C-10'), 62.83 (C-7), 64.92 (C-7'), 68.96 (C-6), 74.67 (C-5, CH₂Ph), 74.96 (CH₂Ph), 75.70 (CH₂Ph), 77.66 (C-4), 82.20 (C-2), 84.59 (C-3), 102.48 (C-1), 122.91 (C-9), 123.18 (C-9'), 127.08 (Ph), 127.10 (Ph), 127.65 (Ph), 127.82

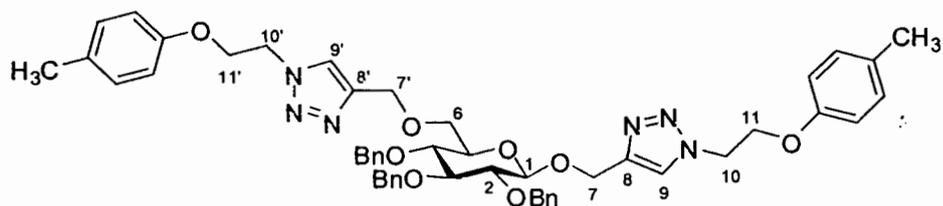
(Ph), 127.89 (Ph), 127.97 (Ph), 128.36 (Ph), 128.39 (Ph), 128.46 (Ph), 128.67 (Ph), 128.79 (Ph), 128.81 (Ph), 136.99 (Ph), 138.13 (Ph), 138.53 (Ph), 144.38 (C-8), 145.69 (C-8')



Compound 2j

Following the general procedure, 2-phenoxyethyl azide (39.0 mg) was used in click reaction, the reaction was stirred at room temperature for 10 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (SiO₂, 60% EtOAc/hexane as eluent) to afford bistriazole-linked glycoside **2j** as a white solid (27.0 mg, 33%); *R_f* = 0.43 (3:2 EtOAc-hexane);

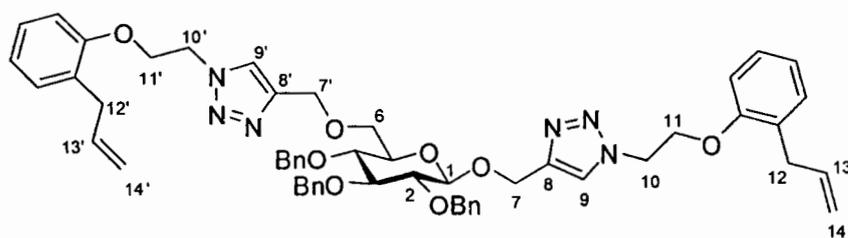
mp 114 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.35-3.42 (1H, m, H-5), 3.39 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, H-2), 3.50 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, H-4), 3.54 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, H-3), 3.67 (1H, dd, *J* = 10.5, 4.5 Hz, H-6a), 3.71 (1H, dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, H-6b), 4.17-4.25 (4H, m, H-11, H-11'), 4.43 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, H-1), 4.48 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.56-4.63 (6H, m, H-10, H-10', H-7'a), 4.65 (1H, d, *J* = 13.0 Hz, H-7'b), 4.69 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, CH₂), 4.72 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, CH₂), 4.79 (1H, d, *J* = 13.0 Hz, H-7a), 4.80 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, CH₂), 4.82 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, CH₂), 4.92 (1H, d, *J* = 13.0 Hz, H-7b), 6.75 (4H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar), 6.84-6.91 (2H, m, Ar), 7.10-7.26 (19H, m, Ar), 7.66 (1H, s, H-9'), 7.67 (1H, s, H-9); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 49.70 (C-10, C-10'), 62.94 (C-7), 64.91 (C-7'), 66.21 (C-11), 66.25 (C-11'), 69.07 (C-6), 74.71 (C-5, CH₂Ph), 74.94 (CH₂Ph), 75.67 (CH₂Ph), 77.66 (C-4), 82.20 (C-2), 84.61 (C-3), 102.70 (C-1), 114.55 (Ph), 114.58 (Ph), 121.68 (Ph), 123.79 (C-9), 124.08 (C-9'), 127.61 (Ph), 127.78 (Ph), 127.86 (Ph), 127.91 (Ph), 128.03 (Ph), 128.34 (Ph), 128.36 (Ph), 128.43 (Ph), 129.64 (Ph), 138.14 (Ph), 138.49 (Ph), 138.58 (Ph), 144.77 (C-8), 145.11 (C-8'), 157.79 (Ph), 157.83 (Ph)



Compound 2k

Following the general procedure, 2-(4-methylphenoxy)-ethyl azide (46.4 mg) was used in click reaction. The reaction was stirred at room temperature for 5 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (SiO_2 , 70% EtOAc/hexane as eluent) to afford bistriazole-linked glycoside **2f** as a pale yellow oil (61.0 mg, 71%); $R_f = 0.44$ (7:3 EtOAc-hexane);

$R_f = 0.69$ (7:3 EtOAc-hexane); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.25 (6H, s, 2 x CH_3), 3.44-3.48 (1H, m, H-5), 3.46 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H-2), 3.58 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H-3), 3.61 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H-4), 3.72-3.82 (2H, m, H-6a, H-6b), 4.25 (4H, t, $J = 5.0$ Hz, H-11, H-11'), 4.51 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-1), 4.53 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.60-4.70 (6H, m, H-7'a, H-10, H-10', CH_2), 4.72 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-7'b), 4.77 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.79 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 7.86 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7a), 4.87 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.89 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 5.00 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7b), 6.70 (2H, d, $J = 3.0$ Hz, Ar), 6.73 (2H, d, $J = 3.0$ Hz, Ar), 7.03 (4H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.18-7.32 (15H, m, Ar), 7.73 (1H, s, H-9'), 7.74 (1H, s, H-9); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 20.45 (2 x CH_3), 49.76 (C-10, C-10'), 62.92 (C-7), 64.91 (C-7'), 66.39 (C-11), 66.45 (C-11'), 69.05 (C-6), 74.69 (C-5), 74.72 (CH_2Ph), 74.95 (CH_2Ph), 75.67 (CH_2Ph), 77.65 (C-4), 82.18 (C-2), 84.60 (C-3), 102.68 (C-1), 114.43(Ph), 114.46 (Ph), 123.80 (C-9), 124.11 (C-9'), 127.61 (Ph), 127.78 (Ph), 127.86 (Ph), 127.92 (Ph), 128.04 (Ph), 128.34 (Ph), 128.36 (Ph), 128.43 (Ph), 130.06 (Ph), 138.12 (Ph), 138.47 (Ph), 138.57 (Ph), 155.69 (Ph), 155.74 (Ph)

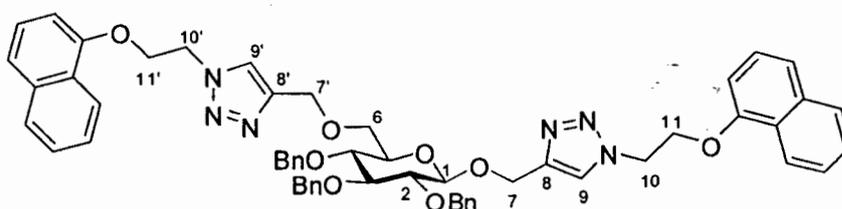


Compound 2l

Following the general procedure, 2-(2-allylphenoxy)-ethyl azide (47.0 mg) was used in click reaction. The reaction was stirred at room temperature for 5 minutes. The crude product was

purified by silica gel column chromatography (SiO_2 , 80% EtOAc/hexane as eluent) to afford bistriazole-linked glycoside **2l** as a pale yellow oil (90.5 mg, 99%); $R_f = 0.45$ (7:3 EtOAc-hexane);

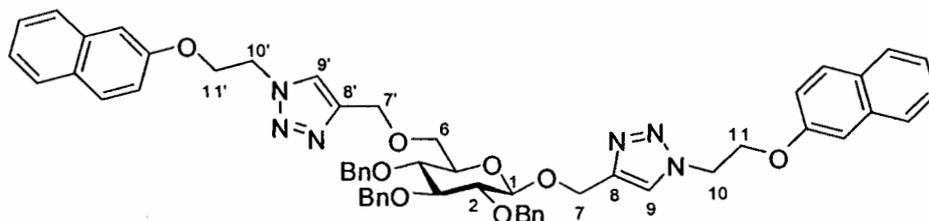
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.26 (2H, d, $J = 6.5$ Hz, H-12'), 3.30 (2H, d, $J = 6.5$ Hz, H-12), 3.42-3.48 (1H, m, H-5), 3.45 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-2), 3.57 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-4), 3.62 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-3), 3.75 (1H, dd, $J = 10.5, 4.5$ Hz, H-6a), 3.79 (1H, dd, $J = 10.5, 1.5$ Hz, H-6b), 4.29 (4H, dt, $J = 9.5, 4.0$ Hz, H-11', H-11), 4.51 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H-1), 4.62 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.63-4.74 (7H, m, H-7'a, H-7'b, H-10', H-10, CH_2), 4.76 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.79 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.86 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.87 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-7a), 4.89 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.92-5.03 (5H, m, H-14', H-14, H-7b), 5.80-5.95 (2H, m, H-13, H-13'), 6.74 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, Ar), 6.92 (2H, tdd, $J = 7.5, 3.5, 1.0$ Hz, Ar), 7.08-7.35 (19H, m, Ar), 7.69 (1H, s, H-9'), 7.72 (1H, s, H-9); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 34.19 (C-12), 34.23 (C-12'), 49.76 (C-10, C-10'), 62.92 (C-7), 64.81 (C-7'), 66.32 (C-11), 66.38 (C-11'), 68.98 (C-6), 74.65 (C-5, CH_2Ph), 74.91 (CH_2Ph), 75.64 (CH_2Ph), 77.57 (C-4), 82.15 (C-2), 84.54 (C-3), 102.77 (C-1), 111.29 (Ph), 111.39 (Ph), 115.66 (C-14, C-14'), 121.55 (Ph), 123.85 (C-9), 124.06 (C-9'), 127.45 (Ph), 127.55 (Ph), 127.57 (Ph), 127.75 (Ph), 127.82 (Ph), 127.86 (Ph), 127.94 (Ph), 128.29 (Ph), 128.33 (Ph), 128.39 (Ph), 128.52 (Ph), 128.61 (Ph), 130.21 (Ph), 130.26 (Ph), 136.60 (C-13, C-13') 138.07 (Ph), 138.44 (Ph), 138.52 (Ph), 144.73 (C-8), 145.00 (C-8), 155.44 (Ph), 155.47 (Ph)



Compound 2m

Following the general procedure, 2-naphthalen-1-yl-ethyl azide (51.2 mg) was used in click reaction. The reaction was stirred at room temperature for 5 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (SiO_2 , 80% EtOAc/hexane as eluent) to afford bistriazole-linked glycoside **2m** as a pale yellow oil (66.0 mg, 72%); $R_f = 0.68$ (4:1 EtOAc-hexane);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.35-3.42 (1H, m, H-5), 3.39 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-2), 3.49 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-4), 3.52 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-3), 3.66 (1H, dd, $J = 10.5, 4.0$ Hz, H-6a), 3.72 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H-6b), 4.40-4.45 (5H, m, H-1, H-11', H-11), 4.48 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.61 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-7'a), 4.63 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.67 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-7'b), 4.72 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.75 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-7a), 4.75-4.80 (4H, m, H-10', H-10), 4.78 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.81 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.84 (1H, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.92 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-7b), 6.69 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, Ar), 7.15-7.19 (2H, m, Ar), 7.20-7.35 (15H, m, Ar), 7.39-7.47 (6H, m, Ar), 7.73-7.80 (4H, m, Ar), 8.06-8.12 (2H, m, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 49.73 (C-10, C-10'), 62.94 (C-7), 64.76 (C-7'), 66.37 (C-11), 66.40 (C-11'), 68.94 (C-6), 74.56 (C-5), 74.61 (CH_2Ph), 74.85 (CH_2Ph), 75.59 (CH_2Ph), 77.54 (C-4), 82.11 (C-2), 84.48 (C-3), 102.79 (C-1), 104.92 (Ph), 104.96 (Ph), 121.26 (Ph), 121.45 (Ph), 121.52 (Ph), 123.70 (C-9), 124.08 (C-9'), 125.23 (Ph), 125.27 (Ph), 125.59 (Ph), 125.61 (Ph), 125.63 (Ph), 126.61 (Ph), 127.53 (Ph), 127.58 (Ph), 127.73 (Ph), 127.81 (Ph), 127.85 (Ph), 127.92 (Ph), 128.27 (Ph), 128.33 (Ph), 128.38 (Ph), 134.46 (Ph), 134.48 (Ph), 138.08 (Ph), 138.43 (Ph), 138.54 (Ph), 145.04 (C-8), 145.06 (C-8'), 153.41 (Ph), 155.47 (Ph)



Compound 2n

Following the general procedure, 2-naphthalen-2-yl-ethyl azide (51.2 mg) was used in click reaction. The reaction was stirred at room temperature for 5 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (SiO_2 , 70% EtOAc/hexane as eluent) to afford bistriazole-linked glycoside 2n as a pale yellow oil (78.0 mg, 86%); $R_f = 0.69$ (4:1 EtOAc-hexane);

521.39

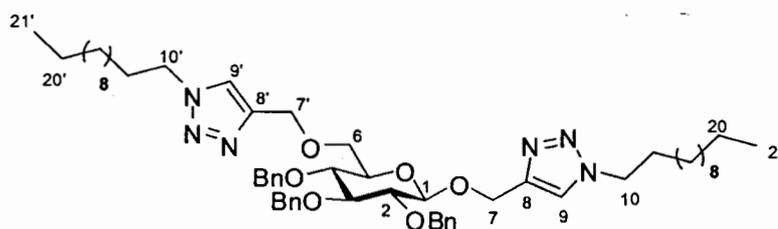
1744

4.3

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.41-3.47 (1H, m, H-5), 3.45 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-2), 3.52-3.61 (2H, m, H-4, H-3), 3.73 (1H, dd, $J = 10.5, 4.0$ Hz, H-6a), 3.78 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H-6b), 4.38 (4H, t, $J = 4.5$ Hz, H-11', H-11), 4.49 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, H-1), 4.51 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, CH_2), 4.66 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7'a), 4.68 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.69-4.75 (4H, m, H-10', H-10), 4.73 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7'b), 4.74 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.78 (1H,

d, $J = 11.0$ Hz, CH₂), 4.86 (2H, d, $J = 11.0$ Hz, CH₂), 4.87 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7a), 4.99 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7b), 7.01-7.09 (4H, m, Ar), 7.15-7.19 (2H, m, Ar), 7.20-7.37 (15H, m, Ar), 7.40-4.46 (2H, m, Ar), 7.65-7.80 (8H, m, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 49.67 (C-10, C-10'), 62.88 (C-7), 64.84 (C-7'), 66.16 (C-11), 66.20 (C-11'), 68.99 (C-6), 74.60 (C-5), 74.68 (CH₂Ph), 74.91 (CH₂Ph), 75.63 (CH₂Ph), 77.56 (C-4), 82.12 (C-2), 84.53 (C-3), 102.64 (C-1), 106.91 (Ph), 106.96 (Ph), 118.34 (Ph), 124.06 (C-9), 124.07 (C-9'), 126.58 (Ph), 126.59 (Ph), 126.78 (Ph), 127.58 (Ph), 127.64 (Ph), 127.76 (Ph), 127.82 (Ph), 127.89 (Ph), 127.98 (Ph), 128.31 (Ph), 128.34 (Ph), 128.40 (Ph), 129.24 (Ph), 129.70 (Ph), 134.23 (Ph), 134.24 (Ph), 138.03 (Ph), 138.40 (Ph), 138.49 (Ph), 144.75 (C-8), 145.06 (C-8'), 155.63 (Ph), 155.67 (Ph)

การสังเคราะห์อนุพันธ์ Bis-triazole-glycoside ชนิด long chain carbon จำนวน 4 ชนิด

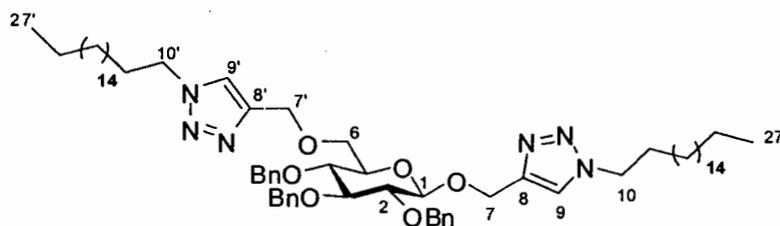


Compound 2o

Following the general procedure, lauryl azide (44.0 mg) was used in click reaction. The reaction was stirred at room temperature for 15 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (SiO₂, 40% EtOAc/hexane as eluent) to afford bistriazole-linked glycoside **2o** as a pale yellow oil (75.0 mg, 83%); $R_f = 0.25$ (2:3 EtOAc-hexane);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (6H, t, $J = 7.0$ Hz, H-21', H-21), 1.22-1.33 (36H, m, H-12'-20', H-12-20), 1.75-1.95 (4H, m, H-11', H-11), 3.44-3.50 (1H, m, H-5), 3.47 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-2), 3.59 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-4), 3.64 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-3), 3.76 (2H, dd, $J = 10.5, 4.5$ Hz, H-6a), 3.80 (2H, dd, $J = 10.5, 1.5$ Hz, H-6b), 4.23 (2H, td, $J = 7.5, 3.5$ Hz, H-10'a, H-10a), 4.27 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-10'b, H-10b), 4.51 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-1), 4.56 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH₂), 4.67 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7'a), 4.72 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH₂), 4.74 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7'b), 4.78 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH₂), 4.82 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH₂), 4.87 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7a), 4.88 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, CH₂), 4.91 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, CH₂), 5.00 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7b), 7.19-7.35 (15H, m, Ar), 7.47 (1H, s, H-9'), 7.51 (1H, s, H-9); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.10 (C-27, C-27'), 22.67 (CH₂), 26.49 (CH₂), 26.52 (CH₂), 29.00 (CH₂), 29.33 (CH₂), 29.39 (CH₂), 29.41 (CH₂), 29.53 (CH₂), 29.60 (CH₂),

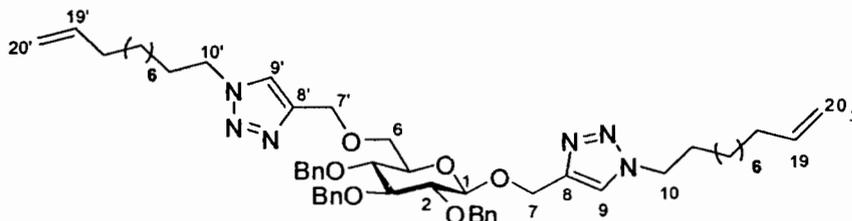
30.26 (CH₂), 30.28 (CH₂), 31.90 (CH₂), 50.35 (C-10), 50.38 (C-10'), 63.04 (C-7), 65.08 (C-7'), 69.15 (C-6), 74.69 (C-5), 74.74 (CH₂Ph), 74.96 (CH₂Ph), 75.71 (CH₂Ph), 77.69 (C-4), 82.22 (C-2), 84.65 (C-3), 102.63 (C-1), 122.37 (C-9), 122.64 (C-9'), 127.61 (Ph), 127.63 (Ph), 127.79 (Ph), 127.89 (Ph), 127.93 (Ph), 128.34 (Ph), 128.37 (Ph), 128.44 (Ph), 138.11 (Ph), 138.53 (Ph), 144.61 (C-8), 144.90 (C-8')



Compound 2p

Following the general procedure, octadecan-1-yl azide (70.9 mg) was used in click reaction. The reaction was stirred at room temperature for 10 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (SiO₂, 40% EtOAc/hexane as eluent) to afford bis-triazole-linked glycoside **2p** as a white solid (93.0 mg, 88%); *R_f* = 0.30 (2:3 EtOAc-hexane);

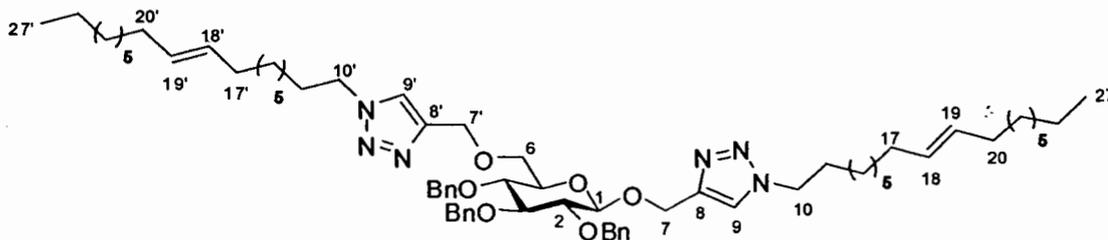
mp 61 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (6H, t, *J* = 7.0 Hz, H-27', H-27), 1.20-1.30 (60H, m, H-12'-26', H-12-26), 1.68-1.87 (4H, m, H-11', H-11), 3.44-3.50 (1H, m, H-5), 3.47 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, H-2), 3.59 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, H-4), 3.64 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, H-3), 3.75 (2H, dd, *J* = 10.5, 4.0 Hz, H-6a), 3.80 (2H, brd, *J* = 10.5 Hz, H-6b), 4.23 (2H, td, *J* = 7.0, 4.0 Hz, H-10'a, H-10a), 4.28 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, H-10'b, H-10b), 4.51 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-1), 4.56 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.68 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-7'a), 4.72 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.74 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-7'b), 4.79 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.82 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.86 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, CH₂), 4.87 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-7a), 4.91 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, CH₂), 5.01 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-7b), 7.19-7.33 (15H, m, Ar), 7.48 (1H, s, H-9'), 7.53 (1H, s, H-9); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.11 (C-27, C-27'), 22.69 (CH₂), 26.50 (CH₂), 29.01 (CH₂), 29.36 (CH₂), 29.41 (CH₂), 29.55 (CH₂), 29.62 (CH₂), 29.70 (CH₂), 30.26 (CH₂), 30.28 (CH₂), 31.93 (CH₂), 50.40 (C-10, C-10'), 63.00 (C-7), 65.03 (C-7'), 69.14 (C-6), 74.71 (C-5, CH₂Ph), 74.96 (CH₂Ph), 75.71 (CH₂Ph), 77.66 (C-4), 82.20 (C-2), 84.63 (C-3), 102.63 (C-1), 122.44 (C-9), 122.70 (C-9'), 127.62 (Ph), 127.80 (Ph), 127.89 (Ph), 127.93 (Ph), 128.35 (Ph), 128.38 (Ph), 128.44 (Ph), 138.08 (Ph), 138.51 (Ph), 144.56 (C-8), 144.83 (C-8')



Compound 2q

Following the general procedure, omega-undecylenyl azide (47.0 mg) was used in click reaction. The reaction was stirred at room temperature for 15 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (SiO₂, 40% EtOAc/hexane as eluent) to afford bis-triazole-linked glycoside **2q** as a pale yellow oil (57.0 mg, 66 %); *R_f* = 0.25 (2:3 EtOAc-hexane);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.15-1.30 (24H, m, H-12'-17', H-12-17), 1.67-1.82 (4H, m, H-11', H-11), 1.96 (4H, td, *J* = 7.0, 7.0 Hz, H-18', H-18), 3.37-3.43 (1H, m, H-5), 3.40 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, H-2), 3.52 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, H-4), 3.57 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, H-3), 3.68 (1H, dd, *J* = 10.5, 4.5 Hz, H-6a), 3.73 (1H, dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, H-6b), 4.16 (2H, td, *J* = 7.5, 3.5 Hz, H-10'a, H-10a), 4.20 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, H-10'b, H-10b), 4.43 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-1), 4.48 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.60 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-7'a), 4.65 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.67 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-7'a), 4.71 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.75 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.81 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-7a), 4.82 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.83 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂), 4.86 (2H, dd, *J* = 10.0, 1.5 Hz, H-20'a, H-20a), 4.92 (2H, dd, *J* = 17.0, 1.5 Hz, H-20'b, H-20b), 4.94 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-7b), 5.73 (2H, ddt, *J* = 17.0, 10.0, 7.0 Hz, H-19', H-19), 7.14-7.21 (15H, m, Ar), 7.40 (1H, s, H-9'), 7.45 (1H, s, H-9); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 26.47 (CH₂), 26.50 (CH₂), 28.88 (CH₂), 28.97 (CH₂), 29.04 (CH₂), 29.33 (CH₂), 30.24 (CH₂), 30.27 (CH₂), 33.76 (CH₂), 50.35 (C-10), 50.38 (C-10'), 63.03 (C-7), 65.08 (C-7'), 69.17 (C-6), 74.69 (C-5), 74.75 (CH₂Ph), 74.95 (CH₂Ph), 75.70 (CH₂Ph), 77.70 (C-4), 82.22 (C-2), 84.65 (C-3), 102.63 (C-1), 114.17 (C-20, C-20'), 122.37 (C-9), 122.65 (C-9'), 127.61 (Ph), 127.63 (Ph), 127.79 (Ph), 127.88 (Ph), 127.93 (Ph), 128.34 (Ph), 128.37 (Ph), 128.43 (Ph), 138.12 (Ph), 138.53 (C-19, Ph), 139.13 (C-19', Ph), 144.61 (C-8), 144.90 (C-8')



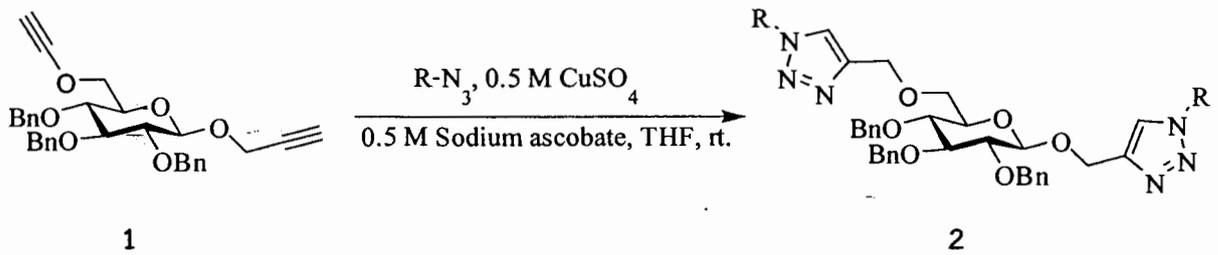
Compound 2r

Following the general procedure, olelyl azide (67.0 mg) was used in click reaction. The reaction was stirred at room temperature for 10 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (SiO_2 , 40% EtOAc/hexane as eluent) to afford bis-triazole-linked glycoside **2r** as a pale yellow oil (86.0 mg, 81%); $R_f = 0.25$ (2:3 EtOAc-hexane);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.80 (6H, t, $J = 7.0$ Hz, H-27', H-27), 1.15-1.30 (44H, m, H-12'-16', H-12-16, H-21'-26, H-21-26), 1.68-1.85 (4H, m, H-11', H-11), 1.90-1.96 (8H, m, H-17', H-17, H-20', H-20), 3.36-3.43 (1H, m, H-5), 3.39 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-2), 3.52 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-4), 3.57 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-3), 3.68 (1H, dd, $J = 10.5, 4.5$ Hz, H-6a), 3.73 (1H, dd, $J = 10.5, 1.5$ Hz, H-6b), 4.16 (2H, td, $J = 7.0, 4.0$ Hz, H-10'a, H-10a), 4.20 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, H-10'b, H-10b), 4.43 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H-1), 4.48 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.60 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7'a), 4.65 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.66 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7'b), 4.71 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.75 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.80 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7a), 4.81 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, CH_2), 4.83 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, CH_2), 4.93 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7b), 5.27 (4H, ddd, $J = 19.0, 11.0, 5.5$ Hz, H-18', H-18, H-19', H-19), 7.12-7.27 (15H, m, Ar), 7.39 (1H, s, H-9'), 7.44 (1H, s, H-9); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 14.11 (C-27, C-27'), 22.68 (CH_2), 26.50 (CH_2), 26.52 (CH_2), 27.18 (CH_2), 27.23 (CH_2), 28.99 (CH_2), 29.19 (CH_2), 29.32 (CH_2), 29.52 (CH_2), 29.70 (CH_2), 29.77 (CH_2), 30.26 (CH_2), 30.29 (CH_2), 31.90 (CH_2), 50.34 (C-10), 50.37 (C-10'), 63.04 (C-7), 65.07 (C-7'), 69.13 (C-6), 74.70 (C-5), 74.73 (CH_2Ph), 74.96 (CH_2Ph), 75.72 (CH_2Ph), 77.67 (C-4), 82.21 (C-2), 84.64 (C-3), 102.62 (C-1), 122.37 (C-9), 122.63 (C-9'), 127.62 (Ph), 127.64 (Ph), 127.80 (Ph), 127.89 (Ph), 127.93 (Ph), 128.35 (Ph), 128.38 (Ph), 128.44 (Ph), 129.70 (C=C), 129.71 (C=C), 130.03 (C=C), 130.04 (C=C), 138.10 (Ph), 138.52 (Ph), 144.62 (C-8), 144.89 (C-8')

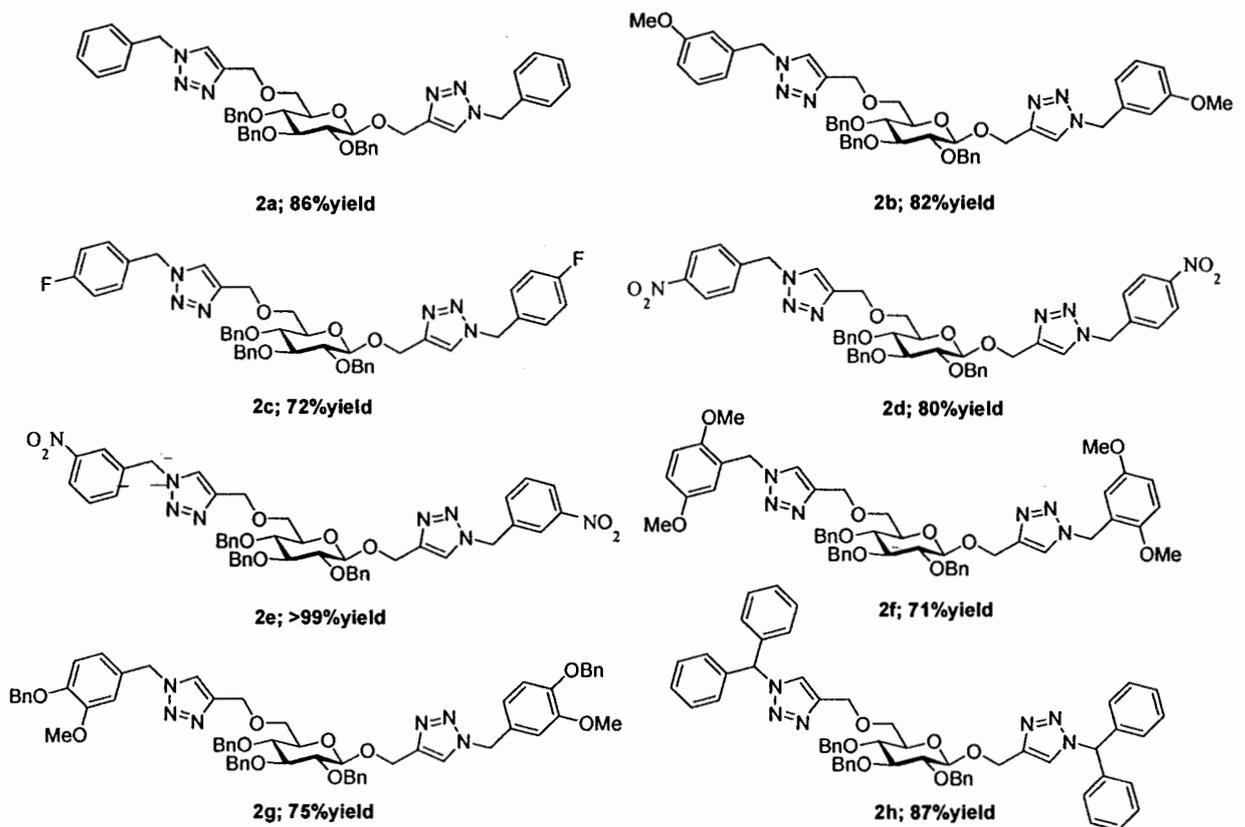
อภิปรายและสรุปผลการทดลอง

จากการศึกษาการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ใหม่ในกลุ่ม arylglycoside ที่มีโครงสร้างคล้ายสารที่มีฤทธิ์ต้านเบาหวาน คือ มีหมู่ Heteroaromatic อยู่ตำแหน่งที่ตำแหน่ง anomeric ของวงน้ำตาล glucopyranoside อนุพันธ์ใหม่ที่สังเคราะห์ได้คือสารจำพวก Bis-triazole-glycoside แบ่งเป็นสามกลุ่ม จำนวน 18 ชนิด การสังเคราะห์ทำโดยปฏิกิริยา click reaction ของ diacetylene benzyl glycoside กับอนุพันธ์ azides ชนิดต่างๆ โดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยา copper sulfate และ sodium ascorbate ในตัวทำละลาย tetrahydrofuran พบว่าในสภาวะนี้สามารถสังเคราะห์อนุพันธ์ Bis-triazole-glycoside ได้ %yield ตั้งแต่ 33-99% ขึ้นกับชนิดของสารตั้งต้น, reagent ที่ใช้และเวลาที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา



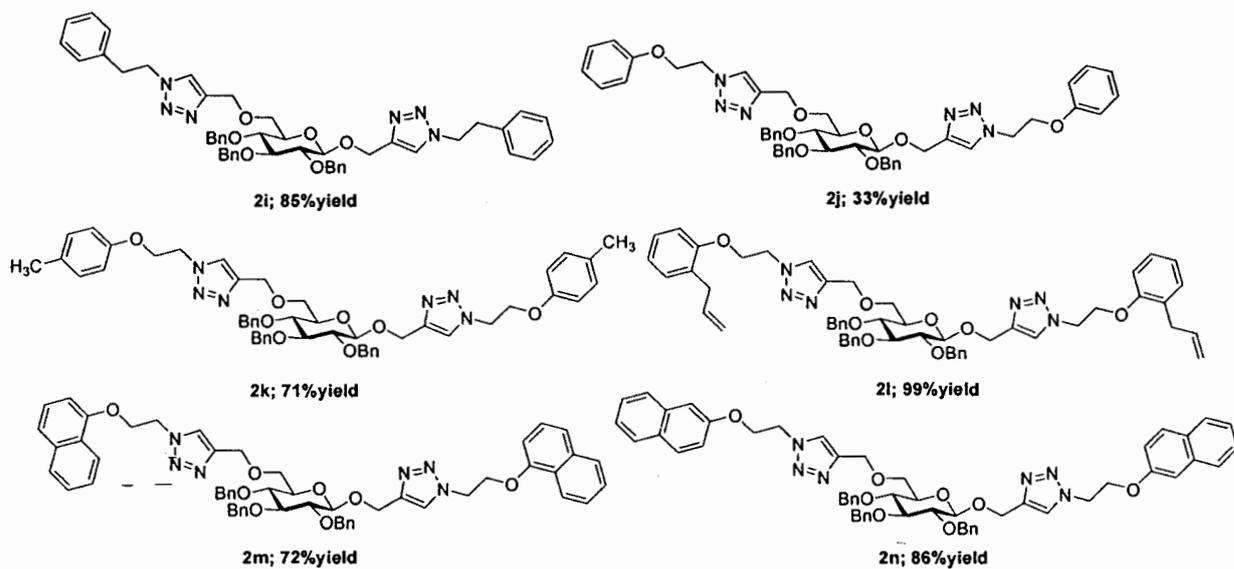
สำหรับการสังเคราะห์อนุพันธ์ Bis-triazole-glycoside ในกลุ่มที่หนึ่ง คือสาร 2a-2h จากปฏิกิริยาระหว่าง diacetylene benzyl glycoside 1 กับ azide ชนิดต่างๆ คือ benzyl azide, 3-methoxybenzyl azide, 4-fluorobenzyl azide, 4-nitrobenzyl azide, 3-nitrobenzyl azide, 2,5-dimethoxybenzyl acetyl azide, 4-benzyloxy-3-methoxybenzyl acetyl azide และ diphenylmethyl acetyl azide ที่อุณหภูมิห้อง โดยใช้ปฏิกิริยา click reaction ซึ่งจะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่ง acetylene ทั้งสองฝั่งในตำแหน่ง C1 และ C-6 เมื่อใช้ตัวเร่งปฏิกิริยา copper sulfate และ sodium ascorbate ทำการแยกสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค column chromatography ได้ผลิตภัณฑ์ 2a-2h ปริมาณ 71-99% ซึ่งถือว่าสามารถประสบความสำเร็จได้ผลดี สารอนุพันธ์ Bis-benzyltriazole glycoside จำนวน 8 ชนิด ที่สังเคราะห์ได้ แสดงดังรูปใน กลุ่มที่ 1

กลุ่มที่ 1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ Bis-benzyltriazole glycoside จำนวน 8 ชนิด



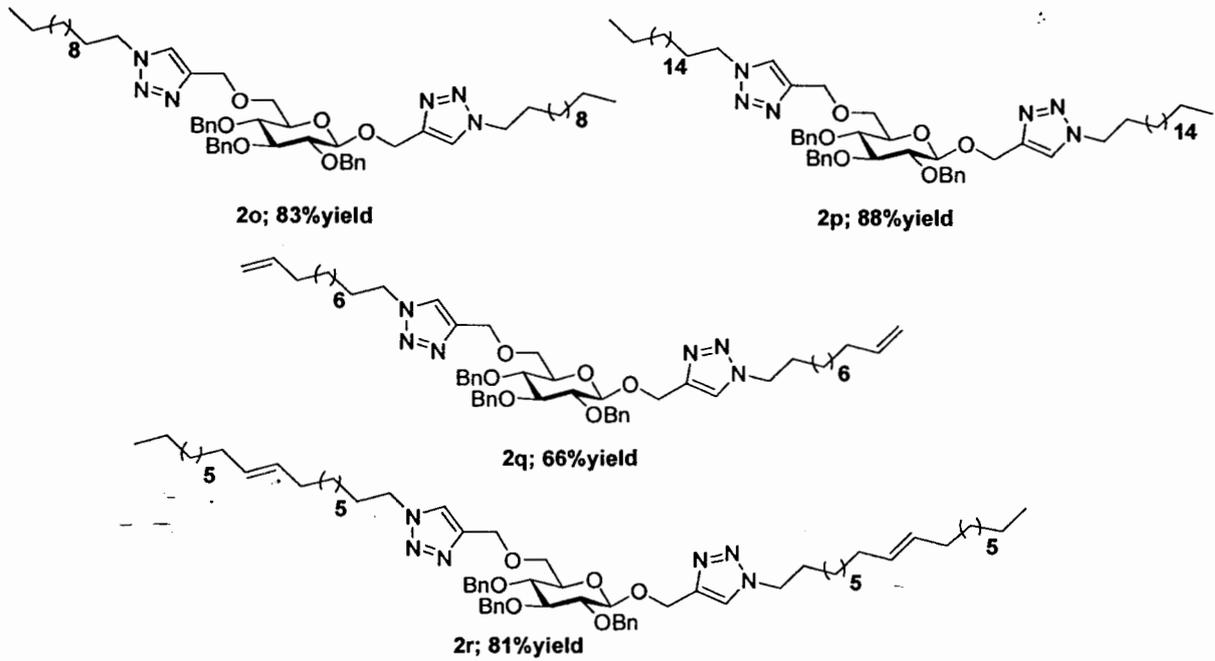
จากวิธีที่ใช้ตัวเร่งปฏิกิริยา copper sulfate และ sodium ascorbate การสังเคราะห์อนุพันธ์ Bis-triazole-glycoside กลุ่มวิจัยได้สังเคราะห์อนุพันธ์ใหม่ เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่สอง คือสาร 2i-2k จากปฏิกิริยาระหว่าง diacetylene benzyl glycoside 1 กับ azide ชนิดต่างๆ คือ 2-phenylethyl azide, 2-phenoxyethyl azide, 2-(4-methylphenoxy)-ethyl azide, 2-(2-allylphenoxy)-ethyl azide, 2-naphthalen-1-yl-ethyl azide และ 2-naphthalen-2-yl-ethyl azide ที่อุณหภูมิห้องในสถานะโดยใช้ปฏิกิริยา click reaction สามารถสังเคราะห์อนุพันธ์ใหม่ Bis-phenylethyltriazole-glycoside และ Bis-phenylethylether-triazole-glycoside จำนวน 6 ชนิด ได้ %yield ตั้งแต่ 33-99% ขึ้นกับชนิดของสารตั้งต้น, reagent ที่ใช้และเวลาที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา แสดงดังรูปใน กลุ่มที่ 2

กลุ่มที่ 2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ Bis-phenylethyltriazole-glycoside และ Bis-phenylethylether-triazole-glycoside จำนวน 6 ชนิด



ทีมผู้วิจัยได้ทำการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ Bis-triazole-glycoside ชนิด long chain carbon เพิ่มเติมในกลุ่มที่สาม คือสาร 2o-2r จากปฏิกิริยาระหว่าง diacetylene benzyl glycoside 1 กับ azide ชนิดต่างๆ คือ lauryl azide, octadecanyl azide, omega-undecylenyl azide และ olelyl azide พบว่าสามารถสังเคราะห์อนุพันธ์ใหม่ Bis-phenylethyltriazole-glycoside และ Bis-phenylethylether-triazole-glycoside จำนวน 6 ชนิด ได้ %yield ตั้งแต่ 66-88% ขึ้นกับชนิดของสารตั้งต้น, reagent ที่ใช้และเวลาที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา แสดงดังรูปใน กลุ่มที่ 3

กลุ่มที่ 3 การสังเคราะห์อนุพันธ์ Bis-triazole-glycoside ชนิด long chain carbon จำนวน 4 ชนิด



สรุปผลการทดลอง

สาร arylglycoside อนุพันธ์ Bis-triazole-glycoside จำนวน 18 อนุพันธ์ แบ่งเป็นสามกลุ่ม ถูกสังเคราะห์ขึ้น เพื่อศึกษาหาฤทธิ์ต้านเบาหวาน ในส่วนของโครงสร้างทั้งสองด้านมีหมู่ triazole อยู่ในตำแหน่ง C-1 และ C-6 1 ของวงน้ำตาล โดยหมู่ triazole ถูกจัดตัวอยู่ด้านเบต้าที่ตำแหน่ง anomeric ของวงน้ำตาล การสังเคราะห์ทำ โดยปฏิกิริยา click reaction ของ diacetylene benzyl glycoside กับ อนุพันธ์ azides ชนิดต่างๆ โดยใช้ ตัวเร่งปฏิกิริยา copper sulfate และ sodium ascorbate ในตัวทำละลาย tetrahydrofuran พบว่าที่ อุณหภูมิห้องในสภาวะนี้สามารถสังเคราะห์อนุพันธ์ Bis-triazole-glycoside ได้ %yield ตั้งแต่ 33-99% สาร สังเคราะห์ที่ได้ถูกนำไปศึกษาหาฤทธิ์ต้านเบาหวานจากฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ SGLT2

1. Goodwin, N. C.; Mabon, R.; Harrison, B. A.; Shadoan, M. K.; Almstead, Z. Y.; Xie, Y.; Healy, J.; Buhning, L. M.; DaCosta, C. M.; Bardenhagen, J.; Mseeh, F.; Liu, Q.; Nouraldeen, A.; Wilson, A. G. E.; Kimball, S. D.; Powell, D. R.; Rawlins, D. B., *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6201.
2. Dwarakanathan, A. *J. Insur. Med.* **2006**, *38*, 20.
3. นุตติยา วีระวัธนชัย; สารเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี ฉบับที่ 10; **2552**, 3.
4. สาธิต นิรัตติย์ วารสารไทยเภัชขณินพนธ์ ปีที่ 3 ฉบับเดือนตุลาคม; **2549**, 29-42.
5. Bays, H., *Curr. Med. Res. Opin.* **2009**, *25*, 671.
6. Washburn, W., *Expert Opin. Ther. Pat.* **2009**, *19*, 1485.
7. List, J. F.; Woo, V.; Morales, E.; Tang, W.; Fiedorek, F. T., *Diabetes Care* **2009**, *32*, 650.
- 8 Wilding, J. P. H.; Norwood, P.; T'joen, C.; Bastien, A.; List, J. F.; Fiedorek, F. T. *Diabetes Care* **2009**, *32*, 1656.
9. Ehrenkranz, J. R. L.; Lewis, N. G.; Kahn, C. R.; Roth, J. *Diabetes/Metab. Res. Rev.* **2005**, *21*, 31.
10. Vincent, M.; Ralph, P. R.; Cathy, P.; Benjamin, A. T.; Christopher, L. C.; Matthew, R. R.; Robert, J. M.; Michael, T. L.; Andre, L.; Claire, M. S., *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 1880.
11. Suk, Y. K.; Kwang, S. S.; Junwon, L.; Sung, H. L.; Jinhwa, L.; *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6069.
12. Johnson & Johnson Pharmaceutical, www.clinicaltrials.gov, NCT00968812, **2009**.
13. Tsujihara, K.; Hongu, M.; Saito, K.; Kawanishi, H.; Kuriyama, K.; Matsumoto, M.; Oku, A.; Ueta, K.; Tsuda, M.; Saito, A. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5311.
14. Fujimori, Y.; Katsuno, K.; Nakashima, I.; Ishikawa-Takemura, Y.; Fujikura, H.; Isaji, M. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008**, *327*, 268.
15. Fujimori, Y.; Katsuno, K.; Ojima, K.; Nakashima, I.; Nakano, S.; Ishikawa-Takemura, Y.; Kusama, H.; Isaji, M. *Eur. J. Pharmacol.* **2009**, *609*, 148-154.
16. Fushimi, N.; Ito, F.; Isaji, M. PCT Int. Appl. WO2003011880, **2004**.
17. Fujikura, H.; Fushimi, N.; Nishimura, T.; Nakabayashi, T.; Isaji, M. PCT Int. Appl. WO2002053573, **2002**.
18. Meng, W.; Ellsworth, B. A.; Nirschl, A. A.; McCann, P. J.; Patel, M.; Girotra, R. N.; Wu, G.; Sher, P. M.; Morrison, E. P.; Biller, A. A.; Zahler, R.; Deshpande, P. P.; Pullockaran, A.; Hagan, D. L.; Morgan, N.; Taylor, J. R.; Obermeier, M. T.; Humphreys, W. G.; Khanna, A.; Discenza, L.; Robertson, J. G.; Wang, A.; Han, S.; Wetterau, J. R.; Janovitz, E. B.; Flint, O. P.; Whaley, J. M.; Washburn, W. N. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1145.
- 1) 19. Ellsworth, B. A.; Meng, W.; Patel, M.; Girotra, R. N.; Wu, G.; Sher, P.; Hagan, D.; Obermeier, M.; Humphreys, W. G.; Robertson, J. G.; Wang, A.; Han, S.; Waldron, T.; Morgan, N. N.; Whaley, J. M.; Washburn, W. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4770.