

การขยายขนาดเครื่องปฏิกรณ์ถังกวนสำหรับการสังเคราะห์ 7-ไฮดรอกซี-4-คลอโรเมทิลคูมาริน



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาวิศวกรรมเคมี ภาควิชาวิศวกรรมเคมี
คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2559
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Scale Up of Stirred Tank Reactor for Synthesis of 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin

Miss Parada Jungsur



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Engineering Program in Chemical Engineering

Department of Chemical Engineering

Faculty of Engineering

Chulalongkorn University

Academic Year 2016

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การขยายขนาดเครื่องปฏิกรณ์ถังกวนสำหรับการสังเคราะห์ 7-ไฮดรอกซี-4-คลอโรเมทิลคูมาริน
โดย	นางสาวภารดา จิ่งสุระ
สาขาวิชา	วิศวกรรมเคมี
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อภิวัฒน์ สุทธิธารวัช
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ดร.คมสันต์ สุทธิสินทอง

คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะวิศวกรรมศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ ดร.สุพจน์ เตชวรสินสกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ ดร.ไพศาล กิตติศุภกร)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อภิวัฒน์ สุทธิธารวัช)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ดร.คมสันต์ สุทธิสินทอง)

..... กรรมการ
(ดร.ปารวี วาศน์อำนวยการ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ดร.อุรษา รักษาตานนท์ชัย)

5870219821 : MAJOR CHEMICAL ENGINEERING

KEYWORDS: COUMARIN, SCALEUP

PARADA JUNGSURA: Scale Up of Stirred Tank Reactor for Synthesis of 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin. ADVISOR: ASST. PROF. APINAN SOOTTITANTAWAT, Ph.D., CO-ADVISOR: KHOMSON SUTTISINTONG, Ph.D., 169 pp.

In the present time, coumarin derivatives are widely studied due to various excellent properties for agriculture, medical, pharmaceutical, electronics and cosmetic. 7-hydroxy-4-chloromethylcoumarin is one of derivative that can cause a substitution reaction. It is ideal for introducing the coumarin derivative to produce various types of derivatives. 7-hydroxy-4-chloromethylcoumarin is formed by the chemical reaction between resorcinol and ethyl-4-chloroacetoacetate with sulfuric acid as a solvent catalyst. However, the coumarin is still synthesized in the laboratory. It has low quantity of coumarin for industrial production and there is no study the optimal condition of 7-hydroxy-4-chloromethylcoumarin.

In this work, the optimal condition factors of 7-hydroxy-4-chloromethylcoumarin which affect yield percentage and purity of product to apply for 2 and 10 liters standard tank reactor were studied in the laboratory scale such as solvent catalyst, reaction temperature, reaction time, order in addition of reactant, mole ratio of resorcinol to ethyl-4-chloroacetoacetate and concentration of sulfuric acid. The product purity was determined by using nuclear magnetic resonance. The optimal reaction was found at 0°C 2 hours, mole ratio of resorcinol to ethyl-4-chloroacetoacetate is 1.2:1 dissolved in 98% H_2SO_4 and adding all three reactants in the meantime given highest yield of 72%. The optimum impeller speed in 2 L was 600 rpm. The constant Solid suspension was successfully used as scale up factor in 10 L reactor.

Department: Chemical Engineering Student's Signature

Field of Study: Chemical Engineering Advisor's Signature

Academic Year: 2016 Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี ด้วยความช่วยเหลือของ ผศ.ดร. อภินันท์ สุทธิธารธวัช อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และดร.คมสันต์ สุทธิสินทอง อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่านได้ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่างๆอันเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการทำวิจัย ขอขอบพระคุณประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ศ.ดร.ไพศาล กิตติศุภกร กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ อ.ดร.ปารวี วาศน์อำนวยการ และ ดร.อุรษา รัชชตานนท์ชัย ที่สละเวลาในการสอบวิทยานิพนธ์ตลอดจนขอเสนอแนะที่มีประโยชน์ยิ่ง

ขอขอบคุณ นายณรงค์พล แก้วจันทน์ สมาชิกห้องปฏิบัติการวัสดุงานเฉพาะทางและโครงสร้างพื้นผิวและสมาชิกห้องปฏิบัติการระบบนำส่งอนุภาคนาโน สำหรับคำปรึกษาที่ดีในทุกเรื่องตลอดระยะเวลาการทำวิจัย

ขอขอบคุณห้องปฏิบัติการวัสดุงานเฉพาะทางและโครงสร้างพื้นผิวและห้องปฏิบัติการระบบนำส่งอนุภาคนาโนอาคารนวัตกรรม2 ศูนย์นาโนเทคโนโลยีแห่งชาติที่อนุเคราะห์ในการใช้เครื่องมือและอุปกรณ์ตลอดระยะเวลาทำวิจัย

ขอขอบคุณ นายธนวิทย์ โปธิศรี ศูนย์เทคโนโลยีโลหะและวัสดุแห่งชาติ สำหรับการช่วยเหลือและความรู้ด้านการวิเคราะห์

ขอขอบคุณ นางสาวภูษณิศ ภัทรโชติเศวต สำหรับการช่วยเหลือด้านการจัดการบัญชีรายจ่ายต่างๆตลอดระยะเวลาการทำวิจัย

สุดท้ายนี้ขอขอบพระคุณครอบครัวผู้สนับสนุนผู้วิจัยในทุกๆด้านในชีวิต

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญรูปภาพ.....	1
สารบัญตาราง.....	9
บทที่ 1 บทนำ.....	12
1.1 ที่มาและความสำคัญ.....	12
1.2 วัตถุประสงค์.....	13
1.3 ขอบเขตงานวิจัย.....	13
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	15
บทที่ 2 ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	16
2.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของคูมารินกับการนำไปประยุกต์ใช้.....	16
2.2 ปฏิกิริยาการแตกตัว photo-cleavage ของคูมาริน.....	32
2.3 การสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin กับการนำไปประยุกต์ใช้.....	38
2.4 ปฏิกิริยาคอนเดนเซชันแบบเพคแมนน์ (Pechmann condensation).....	45
2.5 การสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin.....	48
2.6 การตรวจสอบความบริสุทธิ์ของ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin.....	50
2.7 คุณสมบัติของเคมีของสารตั้งต้นที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา.....	52
2.8 เครื่องปฏิกรณ์แบบกะ.....	54
2.9 ชนิดของไบกวน.....	56
2.10 การขยายขนาดการผลิต.....	58

บทที่ 3 ขั้นตอนการดำเนินงาน.....	77
3.1 สารเคมีที่ใช้ในการทดลอง.....	77
3.2 อุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลอง	78
3.3 ขั้นตอนการทดลอง	81
3.3.1 การสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin เพื่อหาตัวทำละลายที่ เหมาะสมสำหรับการสังเคราะห์	81
3.3.2 การสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์ ขนาด 200 มิลลิลิตร	82
3.3.3 การสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์ ขนาด 2 ลิตร.....	86
3.3.4 การสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์ ขนาด 10 ลิตร.....	87
3.3.5 การดำเนินงานโดยภาพรวมสำหรับขั้นตอนการขยายขนาดการสังเคราะห์.....	88
3.4 การวิเคราะห์สมบัติของสาร	89
3.4.1 การคำนวณหาร้อยละผลได้ (%yield)	89
3.4.2 การตรวจสอบความบริสุทธิ์ของสาร.....	89
บทที่ 4 ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง	91
4.1 การสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร	91
4.1.1 ผลของการหาชนิดของตัวทำละลายที่เหมาะสมสำหรับการทำปฏิกิริยาการ สังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin.....	91
4.1.2 ผลของอุณหภูมิที่ใช้ในการตกตะกอนหลังจากทำปฏิกิริยา(Precipitation temperature)	95
4.1.3 ผลของอุณหภูมิที่เหมาะสมสำหรับการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4- chloromethyl coumarin	101

4.1.4 ผลของเวลาที่เหมาะสมสำหรับการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin	107
4.1.5 ผลของลำดับในการเติมสารตั้งต้นที่เหมาะสมสำหรับการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin.....	111
4.1.6 ผลของสัดส่วนจำนวนโมลของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะซิเตตที่เหมาะสมสำหรับการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin	116
4.1.7 ผลของความเข้มข้นของตัวทำละลายกรดที่เหมาะสมสำหรับการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin	121
4.1.8 สรุปลักษณะที่เหมาะสมสำหรับการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร	124
4.2 การสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร	126
4.2.1 ผลของความเร็วยวรอบในการปั่นกวนที่เหมาะสมสำหรับการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin.....	127
4.2.2 ผลของการกระจายตัวของโมลสารผลิตภัณฑ์ภายในถังปฏิกรณ์สำหรับการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin.....	132
4.3 การขยายขนาดสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร.....	136
4.3.1 ผลของความเร็วยวรอบในการปั่นกวนเพื่อหาความสัมพันธ์ของตัวแปรในการขยายสำหรับการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin	137
บทที่ 5 สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ	152
5.1 สรุปผลการทดลอง	152
5.2 ข้อเสนอแนะ	154
รายการอ้างอิง	155
ภาคผนวก.....	161

ภาคผนวก ก. ปริมาณสารที่ใช้	162
ภาคผนวก ข. ขนาดและสัดส่วนของเครื่องปฏิกรณ์	164
ข. 1 เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร	164
ข. 2 เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร	165
ภาคผนวก ค. การคำนวณความเร็วรอบในการปั่นกวนในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร	166
ภาคผนวก ง. การคำนวณร้อยละผลได้	167
ภาคผนวก จ. การหาตำแหน่งพีคและพื้นที่ใต้กราฟ	168
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	169



สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 โครงสร้างของคูมาริน.....	16
รูปที่ 2 ตัวอย่างอนุพันธ์ของคูมาริน	17
รูปที่ 3 อนุพันธ์คูมารินชนิด warfarin ช่วยป้องกันไม่ให้เลือดตกตะกอน	18
รูปที่ 4 การทำงานอนุพันธ์คูมารินชนิด warfarin ที่ป้องกันไม่ให้เลือดตกตะกอน	18
รูปที่ 5 ขั้นตอนการสังเคราะห์อนุพันธ์คูมาริน และ furocoumarin ในตัวยาขยายหลอดเลือด	19
รูปที่ 6 ขั้นตอนการสังเคราะห์อนุพันธ์คูมารินเชื่อมกับสารประกอบอะมิโนชนิดต่างๆเพื่อนำไปใช้ เป็นตัวยาลดการอักเสบ	20
รูปที่ 7 ขั้นตอนการสังเคราะห์อนุพันธ์คูมารินชนิด 7-hydroxycoumarin เชื่อมกับสารประกอบ เอมีนชนิดต่างๆ เพื่อยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ในร่างกายชนิด ChE (anti- cholinesterase).....	21
รูปที่ 8 อนุพันธ์คูมารินชนิด 7-hydroxycoumarin เชื่อมกับสารประกอบเอมีนชนิด 4a-s เพื่อ ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ในร่างกายชนิด ChE (anti-cholinesterase).....	22
รูปที่ 9 อนุพันธ์คูมารินที่สามารถต้านเชื้อไวรัสชนิดต่างๆได้.....	23
รูปที่ 10 อนุพันธ์คูมารินชนิดใหม่ที่สามารถต้านเชื้อไวรัสชนิดต่างๆได้.....	24
รูปที่ 11 โครงสร้างของโมเลกุล CTCz(Py) ₂ , CT ₂ Cz(Py) ₂ และ CT ₂ Py	26
รูปที่ 12 การสังเคราะห์อนุพันธ์คูมารินชนิดที่เชื่อมต่อกับกรดอะมิโน ซึ่งมีคุณสมบัติในการเรื้อน แ ส ง (1a) α -(2-(7-hydroxycoumarin-4-yl)ethyl)glycine;(1b) α -(2-(6-fluoro-7- hydroxycoumarin-4-yl)ethyl)glycine; (1c) α -(2-(6-chloro-7-hydroxycoumarin- 4-yl)ethyl)glycine	27
รูปที่ 13 ขั้นตอนการสังเคราะห์ (1a) α -(2-(7-hydroxycoumarin-4-yl)ethyl)glycine; (1b) α -(2-(6-fluoro-7-hydroxycoumarin-4-yl)ethyl)glycine; (1c) α -(2-(6-chloro-7- hydroxycoumarin-4-yl)ethyl)glycine	27

รูปที่ 14	ขั้นตอนการสังเคราะห์ tris[2-(7-diethylamino-coumarin-3-carboxamide)ethyl]amine(tren-C).....	28
รูปที่ 15	ทำการศึกษถึงผลกระทบของอนุพันธ์คูมารินที่มีผลต่อการเจริญเติบโตของรากพืช.....	29
รูปที่ 16	อนุพันธ์ของคูมารินชนิด 7-hydroxycoumarin เชื่อมต่อกับ 1,2,4-Triazole, 4,5-Dicyanoimidazole and Purine Moiety	30
รูปที่ 17	ขั้นตอนการสังเคราะห์อนุพันธ์ของคูมารินชนิด 7-hydroxycoumarin เชื่อมต่อกับ 1,2,4-Triazole, 4,5-Dicyanoimidazole and Purine Moiety	31
รูปที่ 18	ปรากฏการณ์ photo-cleavage ของคูมาริน	32
รูปที่ 19	แสดงการสลายพันธะตรงหมู่ ester ของปรากฏการณ์ photo-cleavage ของคูมาริน (photoreleasing)	33
รูปที่ 20	Mechanismของปรากฏการณ์ photo-cleavage ของคูมาริน	34
รูปที่ 21	แสดง Mechanisms การปลดปล่อยตัวยาเมื่อถึงเป้าหมายและกลุ่มของสารเคมีที่จะใช้เป็นตัวนำส่งยา.....	35
รูปที่ 22	ตัวอย่างโมเดลการปลดปล่อยสารของสารประกอบคูมารินใน drug delivery ในรูปแบบ nanoparticle	36
รูปที่ 23	โครงสร้างของสารประกอบ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin	38
รูปที่ 24	แสดงค่าความเป็น leaving groups ที่ดีของคลอรีน.....	39
รูปที่ 25	7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ที่เชื่อมกับ NAA.....	40
รูปที่ 26	7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ที่เชื่อมกับ NAA.....	41
รูปที่ 27	7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ที่เชื่อมกับ IBA	41
รูปที่ 28	7-hydroxy 4-cholomethylcoumarin ที่เชื่อมต่อกับ 2-amino-6-cholopurine	42
รูปที่ 29	การนำ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin มาใช้เป็นสารตั้งต้นในการผลิต Cumarin monomer.....	42
รูปที่ 30	การนำ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin มาใช้เป็นสารตั้งต้นในการผลิต meso-coumarin-conjugated porphyrins เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการเรืองแสงของแผ่นฟิล์ม	43

รูปที่ 31 การนำ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin มาใช้เป็นสารตั้งต้นในการผลิต อนุพันธ์ Furocoumarin เพื่อเป็นส่วนประกอบของตัวยาขยายหลอดเลือด.....	44
รูปที่ 32 การนำ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin มาใช้เป็นสารตั้งต้นในการผลิต coumarin amino acid.....	44
รูปที่ 33 ปฏิกิริยา Pechmann condensation	45
รูปที่ 34 กลไกการเกิดปฏิกิริยา Pechmann condensation	46
รูปที่ 35 สมการปฏิกิริยาการแทนที่ของอนุพันธ์เบนซีน.....	47
รูปที่ 36 สมการปฏิกิริยารีดิวชันเมื่อทำปฏิกิริยากับกรดซัลฟิวริกที่อุณหภูมิต่างๆ.....	47
รูปที่ 37 สมการปฏิกิริยาสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ของ Weiyng Lin และคณะ	48
รูปที่ 38 สมการปฏิกิริยาสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ของ Weizheng Fan และคณะ.....	49
รูปที่ 39 ¹ H NMR : 7-hydroxy-4-(chloromethyl) coumarin.....	50
รูปที่ 40 โครงสร้างทางเคมีของรีโอะซินอล.....	52
รูปที่ 41 โครงสร้างทางเคมีของเอทิล-4-คลอโรอะซิโตน.....	53
รูปที่ 42 โครงสร้างทางเคมีของกรดซัลฟิวริก.....	53
รูปที่ 43 เครื่องปฏิกรณ์แบบกะ.....	54
รูปที่ 44 สัดส่วนของเครื่องปฏิกรณ์มาตรฐาน.....	55
รูปที่ 45 ประเภทของการกวน (ก) Axial flow (ข) Radial flow (ค) Tangential flow.....	56
รูปที่ 46 ใบกวน 45° - 4 Pitched blade turbine.....	57
รูปที่ 47 กราฟแสดงการหาอัตราส่วนการขยายขนาดกำลังต่อปริมาตร	60
รูปที่ 48 แผนภาพการขยายขนาดการผลิตไบโอเอทานอล.....	74
รูปที่ 49 resorcinol.....	77
รูปที่ 50 Ethyl 4-chloroacetoacetate.....	77
รูปที่ 51 เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 200 มิลลิลิตร	78

รูปที่ 52 เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร	79
รูปที่ 53 เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร	80
รูปที่ 54 ภาพรวมของขั้นตอนดำเนินงานการขยายขนาดสำหรับการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin.....	88
รูปที่ 55 เครื่อง ¹ H NMR ความถี่ 500 MHz.....	89
รูปที่ 56 เปรียบเทียบ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin จากการสังเคราะห์ ด้วยชนิดของตัวทำละลายที่แตกต่างกัน (ก) ใช้กรดซัลฟิวริกเข้มข้น 98% (ข) ใช้กรดมีเทนซัลโฟนิกเข้มข้น 99% ในการสังเคราะห์	92
รูปที่ 57 เปรียบเทียบผล ¹ H NMR การสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ด้วยชนิดของตัวทำละลายที่แตกต่างกัน (ก) กรดซัลฟิวริกเข้มข้น 98% (ข) กรดมีเทนซัลโฟนิกเข้มข้น 99% ในการสังเคราะห์.....	93
รูปที่ 58 กราฟแสดงผลระหว่างร้อยละผลได้(%yield) 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin กับอุณหภูมิน้ำปราศจากไอออนที่ใช้ในการตกตะกอนที่แตกต่างกัน ที่อุณหภูมิ 0, 15, 20 องศาเซลเซียส (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98%H ₂ SO ₄ 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), อุณหภูมิ 25 °C, เวลา 20 ชม.ในการทำปฏิกิริยา).....	96
รูปที่ 59 กราฟแสดงผลระหว่างอุณหภูมิที่สูงสุดของระบบที่เกิดจากการคายความร้อนในระบบจากการตกตะกอนการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin กับอุณหภูมิน้ำปราศจากไอออนที่ใช้ในการตกตะกอนที่แตกต่างกัน ที่อุณหภูมิ 0, 15, 20 องศาเซลเซียส (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98%H ₂ SO ₄ 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 25 °C, เวลาในการทำปฏิกิริยา 20 ชม.).....	97
รูปที่ 60 เปรียบเทียบผล ¹ H NMR ของอุณหภูมิของน้ำปราศจากไอออนที่ใช้ในการตกตะกอนหลังจากทำปฏิกิริยา (ก) อุณหภูมิของน้ำที่ใช้ในการตกตะกอนที่ 0 องศาเซลเซียส (ข) อุณหภูมิของน้ำที่ใช้ในการตกตะกอนที่ 15 องศาเซลเซียส (ค) อุณหภูมิของน้ำที่ใช้ในการตกตะกอนที่ 20 องศาเซลเซียส (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98%H ₂ SO ₄ 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 25 °C, เวลาในการทำปฏิกิริยา 20 ชม.).....	99

- รูปที่ 61 กราฟแสดงผลระหว่างอุณหภูมิในการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์กับร้อยละผลได้ของ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98% H_2SO_4 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), เวลาในการทำปฏิกิริยา 20 ชม.).....102
- รูปที่ 62 กราฟแสดงผลระหว่างอุณหภูมิในระบบ ของการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ที่ 0 องศาเซลเซียส เทียบกับเวลาในการทำปฏิกิริยา (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98% H_2SO_4 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), เวลาในการทำปฏิกิริยา 20 ชม.)..... 103
- รูปที่ 63 เปรียบเทียบผล 1H NMR ของอุณหภูมิในการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ในช่วงอุณหภูมิ - 10-40 องศาเซลเซียส (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98% H_2SO_4 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), เวลาในการทำปฏิกิริยา 20 ชม.) 104
- รูปที่ 64 กราฟแสดงผลระหว่างเวลาในการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ในช่วงเวลา 40นาที-20 ชั่วโมง กับร้อยละผลได้ของ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98% H_2SO_4 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 0 องศาเซลเซียส) 108
- รูปที่ 65 เปรียบเทียบผล 1H NMR ของเวลาในการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ในช่วง 40นาที-20ชั่วโมง (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98% H_2SO_4 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 0 องศาเซลเซียส)..... 108
- รูปที่ 66 สมการปฏิกิริยาการแทนที่ของอนุพันธ์เบนซีน..... 113
- รูปที่ 67 สมการปฏิกิริยารีดิวชันเมื่อทำปฏิกิริยากับกรดซัลฟิวริกที่อุณหภูมิต่างๆ..... 113

- รูปที่ 68 เปรียบเทียบผล $^1\text{H-NMR}$ ของลำดับในการเติมสารตั้งต้นของปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin (ก)ใส่กรดซัลฟิวริก รีโซซินอล และเอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตรตลงไปพร้อมกัน (ข)ใส่กรดซัลฟิวริกและเอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตรตลงไปพร้อมกัน จากนั้นรอ 40 นาที จึงเติมรีโซซินอลลงไป (ค)ใส่กรดซัลฟิวริกและรีโซซินอล ลงไปพร้อมกัน จากนั้นรอ 40 นาที จึงเติมเอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตรตลงไป (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98% H_2SO_4 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส,เวลา 2 ชม.)..... 114
- รูปที่ 69 กราฟแสดงผลสัดส่วนจำนวนโมลของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตรตในการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์กับร้อยละผลได้ของ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin (อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 0 องศาเซลเซียส,เวลาในการทำปฏิกิริยา 2 ชม.)..... 117
- รูปที่ 70 เปรียบเทียบผล $^1\text{H-NMR}$ ของสัดส่วนจำนวนโมลของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตรตของปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin (ก) 1.4:1 (ข) 1.2:1 (ค)1:1 (ง)0.83:1 (จ)0.71:1 (ฉ)0.5:1 (อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 0 องศาเซลเซียส,เวลา 2 ชม.) 118
- รูปที่ 71 การสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 200 ml โดยให้ความเข้มข้นของกรดซัลฟิวริกอยู่ที่ 50% โดยมวล..... 121
- รูปที่ 72 กลไกการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin..... 122
- รูปที่ 73 ผล $^1\text{H-NMR}$ ในการใช้กรดซัลฟิวริกเข้มข้น 50% โดยมวล (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 50% H_2SO_4 77 มิลลิลิตร, ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.),อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 0 องศาเซลเซียส,เวลา 2 ชม.)..... 123
- รูปที่ 74 กราฟแสดงผลความเร็วรอบ 100, 200, 400, 600, 800 รอบต่อนาที ที่เหมาะสม สำหรับการปั่นกวนในเครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกวนขนาด 2 ลิตร..... 128
- รูปที่ 75 รีโซซินอลละลายไม่หมดที่ความเร็วรอบ 100, 200, 400 รอบต่อนาที..... 128
- รูปที่ 76 กราฟแสดงผลระหว่างอุณหภูมิในระบบของการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ที่ 0 องศาเซลเซียส ที่รอบการปั่นกวน 600 รอบต่อนาที เทียบกับเวลาในการทำปฏิกิริยา 2 ชั่วโมง ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร..... 129

- รูปที่ 77 เปรียบเทียบผล $^1\text{H-NMR}$ ความเร็วรอบ (ก)100 (ข)200 (ค)400 (ง)600 (จ)800 รอบต่อนาที ที่เหมาะสมสำหรับการปั่นกววนในเครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกววนขนาด 2 ลิตร.....129
- รูปที่ 78 การทดลองเพื่อทดสอบความเร็วรอบ 600 รอบต่อนาที เพื่อทดสอบว่าให้ค่าการกระจายตัวของสารที่ใกล้เคียงกัน(well mixed, symmetry) ภายในในถังปฏิกรณ์ โดยวัดจากค่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ สำหรับการปั่นกววนเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร 132
- รูปที่ 79 เปรียบเทียบผล $^1\text{H-NMR}$ การทดสอบความเร็วรอบ 600 รอบต่อนาที , (ข)สัดส่วนที่2, (ค) สัดส่วนที่3, (ง)สัดส่วนที่4 ให้ค่าการกระจายตัวของสารที่ใกล้เคียงกัน(well mixed, symmetry) ภายในในถังปฏิกรณ์โดยวัดจากค่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ สำหรับการปั่นกววนเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร 133
- รูปที่ 80 กราฟแสดงผลระหว่างอุณหภูมิในระบบของการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ที่ 0 องศาเซลเซียส ที่รอบการปั่นกววน 357 รอบต่อนาที(เพื่อศึกษาตัวแปรการกระจายตัวของแข็งที่เท่ากัน) เทียบกับเวลาในการทำปฏิกิริยา 2 ชั่วโมง ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร โดยใส่สารพร้อมกันหมด 138
- รูปที่ 81 ผล $^1\text{H-NMR}$ ที่รอบการปั่นกววน 357 รอบต่อนาที(เพื่อศึกษาตัวแปรการกระจายตัวของแข็งที่เท่ากัน)ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร โดยใส่สารตั้งต้นพร้อมกันหมด เวลาในการทำปฏิกิริยา 2 ชั่วโมง ที่ 0 องศาเซลเซียส..... 139
- รูปที่ 82 กราฟแสดงผลระหว่างอุณหภูมิที่รอบการปั่นกววน 357 รอบต่อนาที(เพื่อศึกษาตัวแปรการกระจายตัวของของแข็งที่เท่ากัน) เทียบกับเวลาในการทำปฏิกิริยา 2 ชั่วโมง ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร โดยใส่กรดซัลฟิวริกลงไปก่อน รอจนกว่าอุณหภูมิระบบจะเท่ากับ 0 องศาเซลเซียส จึงจะใส่สารตั้งต้นอีกสองตัวลงไป..... 140
- รูปที่ 83 กราฟแสดงผลระหว่างอุณหภูมิที่รอบการปั่นกววน 357 รอบต่อนาที(เพื่อศึกษาตัวแปรการกระจายตัวของของแข็งที่เท่ากัน) เทียบกับเวลาในการทำปฏิกิริยา 2 ชั่วโมง ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร โดยใส่กรดซัลฟิวริกลงไปก่อน รอจนกว่าอุณหภูมิระบบจะเท่ากับ 0 องศาเซลเซียส จึงจะใส่สารตั้งต้นอีกสองตัวลงไป โดยใส่แบบกึ่งกะ(semi-batch).....142
- รูปที่ 84 กราฟแสดงผลของความสัมพันธ์ของความเร็วรอบระหว่างเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2ลิตร และ10ลิตร ได้แก่ ความเร็วรอบ 150, 300, 357, 378 รอบต่อนาที เพื่อศึกษาตัวแปรค่าตัวเลขเรย์โนลด์ ความเร็วการหมุนปลายใบกววน การกระจายตัวของของแข็ง กำลังต่อปริมาตรของถังกววน ที่เท่ากันตามลำดับ 144

รูปที่ 85 รีโซซินอลละลายไม่หมด ลอยอยู่เหนือภาชนะ ที่ความเร็วรอบ 150 รอบต่อนาที ในเครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกววนขนาด 10 ลิตร ส่งผลให้ค่าร้อยละผลได้ต่ำ	145
รูปที่ 86 เปรียบเทียบผล ^1H NMR ความเร็วรอบ (ก)150 (ข)300 (ค)357 (ง)378 รอบต่อนาที เพื่อศึกษาตัวแปรในการขยายขนาดในเครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกววนขนาด 10 ลิตรโดยใส่สารตั้งต้นแบบกึ่งกะ(semi-batch)	146
รูปที่ 87 การทดลองเพื่อทดสอบความเร็วรอบ 357 รอบต่อนาที เพื่อทดสอบว่าให้ค่าการกระจายตัวของสารที่ใกล้เคียงกัน(well mixed, symmetry) ภายในในถังปฏิกรณ์ โดยวัดจากค่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ สำหรับการปั่นกววนเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร	148
รูปที่ 88 ^1H NMR การทดสอบความเร็วรอบ 357 รอบต่อนาที (ก)สัดส่วนที่1, (ข)สัดส่วนที่2, (ค)สัดส่วนที่3, (ง)สัดส่วนที่4, (จ)สัดส่วนที่5 ให้ค่าการกระจายตัวของสารที่ใกล้เคียงกัน (well mixed, symmetry) ภายในในถังปฏิกรณ์โดยวัดจากค่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ สำหรับการปั่นกววนเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร	149
รูปที่ 89 ปฏิกริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl (Reaction picture)	153
รูปที่ ข.1 ขนาดและสัดส่วนของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร	164
รูปที่ ข.2 ขนาดและสัดส่วนของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร	165
รูปที่ จ.1 ตำแหน่งของพีคและพื้นที่ใต้พีคที่ได้จากโปรแกรม Mest ReNova ของสาร7-ไฮดรอกซี-4-คลอโรเมทิลคูมาริน	168

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงคุณสมบัติของสารคูมารินที่พบในพืชชะมวง.....	23
ตารางที่ 2 ตำแหน่งและพื้นที่ใต้พีค HNMR ของสาร 7-hydroxy-4-(chloromethyl) coumarin..	50
ตารางที่ 3 สัดส่วนของเครื่องปฏิกรณ์มาตรฐาน.....	55
ตารางที่ 4 สรุปค่าเอ็มพีริคัล หรือค่าเชิงทฤษฎี (n) ระหว่างความสัมพันธ์ของความเร็วรอบในการปั่นกวกับเส้นผ่านศูนย์กลางของใบกวนในกรณีต่างๆ.....	73
ตารางที่ 5 สภาวะการดำเนินการที่ต้องการศึกษาในการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 200 มิลลิลิตร.....	83
ตารางที่ 6 ค่าเชิงทฤษฎี (n) ระหว่างความสัมพันธ์ของความเร็วรอบในการปั่นกวกับเส้นผ่านศูนย์กลางของใบกวนในกรณีต่างๆ	88
ตารางที่ 7 ตำแหน่งและพื้นที่ใต้พีค HNMR ของสาร 7-hydroxy-4-(chloromethyl) coumarin..	90
ตารางที่ 8 เปรียบเทียบผลของการหาชนิดของตัวทำละลายที่เหมาะสมระหว่างกรดมีเทนซัลโฟนิค กับกรดซัลฟิวริกเข้มข้นสำหรับการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin.....	92
ตารางที่ 9 วิเคราะห์ผล HNMR การสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ด้วยชนิดของตัวทำละลายกรดซัลฟิวริกเข้มข้น 98% ในการสังเคราะห์ จากรูปที่56ข.....	94
ตารางที่ 10 สรุปผล HNMR ของอนุกรมของน้ำปราศจากไอออนที่ใช้ในการตกตะกอนหลังจากทำปฏิกิริยา อนุกรมของน้ำที่ใช้ในการตกตะกอนที่ 0, 15, 20 องศาเซลเซียส (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98%H ₂ SO ₄ 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 25 °C, เวลาในการทำปฏิกิริยา 20 ชม.).....	99
ตารางที่ 11 สรุปผล HNMR ของอนุกรมในการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ในช่วงอุณหภูมิ -10-40 องศาเซลเซียส (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98%H ₂ SO ₄ 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), เวลาในการทำปฏิกิริยา 20 ชม.).....	106

- ตารางที่ 12 สรุปผล HNMR ของเวลาในการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ในช่วงเวลา 40 นาที-20 ชั่วโมง (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98%H₂SO₄ 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.)), อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 0 องศาเซลเซียส)..... 110
- ตารางที่ 13 ผลของลำดับในการเติมสารตั้งต้นที่เหมาะสมสำหรับการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98%H₂SO₄ 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.)), อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 0 องศาเซลเซียส, เวลาในการทำปฏิกิริยา 2 ชม.)..... 111
- ตารางที่ 14 สรุปผล HNMR ของลำดับในการเติมสารตั้งต้นที่แตกต่างกัน ในปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98%H₂SO₄ 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.)), อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส, เวลา 2 ชม.)..... 115
- ตารางที่ 15 สรุปผล HNMR ของสัดส่วนจำนวนโมลของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรดที่แตกต่างกันในปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin (อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 0 องศาเซลเซียส, เวลาในการทำปฏิกิริยา 2 ชม.)..... 120
- ตารางที่ 16 สรุปผล HNMR ความเร็วรอบ 100, 200, 400, 600, 800 รอบต่อนาที ที่เหมาะสมสำหรับการปั่นกวนในเครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกวนขนาด 2 ลิตร..... 131
- ตารางที่ 17 สรุปผลการทดสอบความเร็วรอบ 600 รอบต่อนาที เพื่อทดสอบว่าให้ค่าการกระจายตัวของสารที่ใกล้เคียงกัน (well mixed, symmetry) ภายในในถังปฏิกรณ์ โดยวัดจากค่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ สำหรับการปั่นกวนเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร..... 133
- ตารางที่ 18 สรุปผล HNMR การทดสอบความเร็วรอบ 600 รอบต่อนาที ให้ค่าการกระจายตัวของสารที่ใกล้เคียงกัน (well mixed, symmetry) ภายในในถังปฏิกรณ์โดยวัดจากค่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ สำหรับการปั่นกวนเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร..... 135
- ตารางที่ 19 แสดงความสัมพันธ์ของความเร็วรอบระหว่างเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตรและ 10 ลิตร 136

ตารางที่ 20	สรุปผล HNMR ที่รอบการปั่นกวน 357 รอบต่อนาที(เพื่อศึกษาตัวแปรการกระจายตัวของของแข็งที่เท่ากัน)ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร โดยใส่สารตั้งต้นพร้อมกันหมด	139
ตารางที่ 21	สรุปผล HNMR ความเร็วรอบ (ก)150 (ข)300 (ค)357 (ง)378 รอบต่อนาที เพื่อศึกษาตัวแปรในการขยายขนาดในเครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกวนขนาด 10 ลิตร.....	147
ตารางที่ 22	สรุปผลการทดสอบความเร็วรอบ 357 รอบต่อนาที ให้ค่าการกระจายตัวของสารที่ใกล้เคียงกัน(well mixed, symmetry) ภายในในถังปฏิกรณ์โดยวัดจากค่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ สำหรับการปั่นกวนเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร.....	149
ตารางที่ 23	สรุปผล HNMR การทดสอบความเร็วรอบ 357 รอบต่อนาที ให้ค่าการกระจายตัวของสารที่ใกล้เคียงกัน(well mixed, symmetry) ภายในในถังปฏิกรณ์โดยวัดจากค่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ สำหรับการปั่นกวนเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร	151
ตารางที่ ค.1	ค่าเชิงทฤษฎี (ก) ระหว่างความสัมพันธ์ของความเร็วรอบในการปั่นกวนกับเส้นผ่านศูนย์กลางของใบกวนในกรณีต่างๆ	166

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญ

ปัจจุบันอนุพันธ์ของคูมาริน(Coumarins) ได้ถูกนำมาศึกษากันอย่างกว้างขวางเนื่องจากมีคุณสมบัติที่ดีหลายประการคือ เป็นสารประกอบที่พบได้ตามธรรมชาติที่พบได้ในพืช (Phytochemical) สังเคราะห์ได้ง่าย มีกลิ่นที่โดดเด่น ให้ประสิทธิภาพการเรืองแสงสูง (Fluorescent)[1] และสามารถตอบสนองต่อสิ่งเร้าได้โดยการใช้แสงเป็นตัวกระตุ้น(photo-responsive)[2-5] จากคุณสมบัติของคูมารินที่กล่าวไปข้างต้นจึงได้มีการนำคูมารินมาประยุกต์ใช้งานในด้านต่างๆ เช่น ด้านการเกษตร[6, 7] ด้านการแพทย์ ด้านเภสัชศาสตร์[8-14] ด้านอิเล็กทรอนิกส์ [1] และด้านเวชสำอาง[15-17]

การนำอนุพันธ์ของคูมาริน(Coumarins) มาใช้ในการนำส่งสารสำคัญต่างๆ เช่นฮอร์โมนพืช หรือ ยารักษาโรคเริ่มมีบทบาทมากขึ้น โดยอนุพันธ์ของคูมารินจะทำหน้าที่เป็นหมู่ที่เชื่อมต่อกับสารกระตุ้นหรือสารสำคัญด้วยพันธะเคมี และสามารถสลายพันธะเพื่อปลดปล่อยสารสำคัญไปสู่เป้าหมายเมื่อมีการกระตุ้นด้วยสิ่งเร้าโดยการใช้แสง เรียกกระบวนการนี้ว่ากระบวนการ photo-cleavage เนื่องจากคุณสมบัติดังกล่าวทำให้อนุพันธ์คูมารินซึ่งมีมากมายหลายชนิดถูกนำมาใช้เป็นยาขยายหลอดเลือด(vasodilator drugs)[8] ยาป้องกันโรคเลือดตกตะกอน(anticoagulant)[9] ยาลดการอักเสบ(anti-inflammatory)[12] ยาต้านมะเร็ง(cytostatic)[14] สารยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ในร่างกายนชนิดChE (anti-cholinesterase)[13] สารต้านเชื้อไวรัส[10] และเชื้อแบคทีเรียบางชนิด[11] ทางด้านอิเล็กทรอนิกส์ได้มีการนำอนุพันธ์คูมารินใช้เป็นสารเรืองแสงในไดโอดเรืองแสงอินทรีย์(OLEDs)[1] เพื่อนำมาประยุกต์ใช้ในการผลิตหน้าจอแสดงผลภาพสี ที่มีลักษณะบาง มุมมองภาพกว้าง น้ำหนักเบา ราคาถูก และสามารถขึ้นรูปได้ง่าย เนื่องจากคูมารินมีกลิ่นที่โดดเด่นจึงมีการนำมาใช้เป็นเป็นส่วนผสมในน้ำหอมอีกด้วย

7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin เป็นอนุพันธ์คูมารินชนิดหนึ่ง ที่มีความสำคัญเป็นอย่างมากเนื่องจากเป็นคูมารินที่สามารถสังเคราะห์ได้ง่าย เป็นอนุพันธ์คูมารินที่มีหมู่คลอรีนซึ่งเป็น leaving group ที่ดี[18] สามารถทำปฏิกิริยาการแทนที่ได้เป็นอย่างดี จึงเหมาะในการนำมาเป็นอนุพันธ์ของคูมารินตั้งต้นในการผลิตอนุพันธ์คูมารินชนิดต่างๆอีกมากมายหลายชนิด[6, 8, 14, 19, 20] อีกทั้งยังเหมาะในการนำมาเชื่อมต่อกับสารกระตุ้นหรือสารสำคัญที่ดีได้อีกด้วย

ปัจจุบันการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ยังคงอยู่ในระดับห้องปฏิบัติการเท่านั้นและยังไม่มีการศึกษาตัวแปรที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพของการเกิดปฏิกิริยาและยังคงสังเคราะห์ได้ในปริมาณที่น้อย ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงแบ่งการศึกษาออกเป็นสองส่วนคือ การศึกษาตัวแปรสถานะที่เหมาะสมสำหรับการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในระดับห้องปฏิบัติการ และ ศึกษาตัวแปรการขยายขนาดของเครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกววน เพื่อใช้ในระดับอุตสาหกรรมต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์

- 1.2.1 ศึกษาตัวแปรที่มีผลต่อการเกิดปฏิกิริยาในระดับห้องปฏิบัติการ ในการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin เพื่อหาสภาวะที่เหมาะสมต่อการทำปฏิกิริยา
- 1.2.2 ศึกษาการขยายขนาดของเครื่องปฏิกรณ์ 2 ลิตร และ 10 ลิตร ให้มีร้อยละผลได้ (% yield) ใกล้เคียงกับระดับห้องปฏิบัติการ เพื่อหาตัวแปรที่ใช้ในการขยายขนาดการผลิต 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกววน

1.3 ขอบเขตงานวิจัย

1.3.1 การสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในระดับห้องปฏิบัติการ ขนาด 200 มิลลิลิตร

- ศึกษาชนิดของตัวทำละลายกรด (ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวทำละลายรีไซเคิลและเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา) ที่เหมาะสมในการเกิดปฏิกิริยา 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ระหว่างตัวทำละลายกรดซัลฟูริก และกรดมีเทนซัลโฟนิก
- ศึกษาถึงผลกระทบของอุณหภูมิในการตกตะกอนหลังจากทำปฏิกิริยา เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ที่เป็นของแข็ง ในช่วงอุณหภูมิ 0 – 20 องศาเซลเซียส (Precipitation temperature)
- ศึกษาถึงผลกระทบของอุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในช่วงอุณหภูมิ -10 – 40 องศาเซลเซียส
- ศึกษาถึงผลกระทบของเวลาในการทำปฏิกิริยา 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในช่วงเวลา 40 นาที – 20 ชั่วโมง

- ศึกษาถึงผลกระทบของลำดับในการเติมสารตั้งต้น โดยเปรียบเทียบระหว่างการเติมแบบ 3 แบบ ได้แก่

แบบที่1 : เติมสารตั้งต้นทั้งสามชนิดลงพร้อมกัน คือ รีโซซินอล(resorcinol) กรดซัลฟิวริก และเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตต(Ethyl 4-chloroacetoacetate)

แบบที่2 : เติมเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตต(Ethyl 4-chloroacetoacetate) และกรดซัลฟิวริกลงไปพร้อมกัน จากนั้นรอเวลาจนกระทั่ง 40 นาที จึงเติมรีโซซินอล(resorcinol)

แบบที่3 : เติมรีโซซินอล(resorcinol) และกรดซัลฟิวริกลงไปพร้อมกัน จากนั้นรอเวลาจนกระทั่ง 40 นาที จึงเติมเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตต(Ethyl 4-chloroacetoacetate)

- ศึกษาถึงผลกระทบสัดส่วนจำนวนโมลของ รีโซซินอล(resorcinol)ต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตต(Ethyl 4-chloroacetoacetate) ใน อัตราส่วน 1.2:1, 1.4:1, 1:1, 0.83:1 และ 0.71:1 0.5:1 โดยโมล ตามลำดับ
- ศึกษาถึงผลกระทบความเข้มข้นโดยมวลของตัวทำละลายกรด(ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวทำละลายรีโซซินอลและเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา)ที่เหมาะสมในการทำปฏิกิริยาที่ความเข้มข้น 98% และ50%

1.3.2 การขยายขนาดการผลิต 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร

- ศึกษาผลของความเร็วรอบในการปั่นกวนต่อการเกิดปฏิกิริยาที่ความเร็วรอบ 100 - 800 รอบต่อนาที โดยอ้างอิงสภาวะการดำเนินการที่เหมาะสมที่ได้จากการศึกษาการสังเคราะห์ในห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร
- ทดสอบความเท่ากันในการกระจายตัวของโมลสารผลิตภัณฑ์ภายในถังปฏิกรณ์

1.3.3 การขยายขนาดการผลิต 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร

- ศึกษาผลของความเร็วรอบในการปั่นกวนเพื่อหาความสัมพันธ์ของตัวแปรในการขยายขนาด โดยอ้างอิงสภาวะการดำเนินการที่เหมาะสมที่ได้จากการศึกษาการสังเคราะห์ในห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร

โดยงานวิจัยจะทำภายใต้เครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกววนที่มีขนาดและสัดส่วนเป็นไปตาม สัดส่วนมาตรฐาน(Standard tank)โดยให้สัดส่วนเส้นผ่านศูนย์กลางของใบกววนต่อเส้นผ่านศูนย์กลางของถัง (Impeller diameter/Tank diameter, D_a/D_T) เป็น0.5

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 1.4.1 เพื่อทราบถึงสถานะที่เหมาะสมของปฏิกิริยาในการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin
- 1.4.2 เพื่อใช้เป็นแนวทางในการขยายขนาดการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในระดับอุตสาหกรรมต่อไป



บทที่ 2

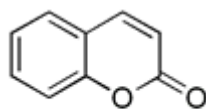
ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของคูมารินกับการนำไปประยุกต์ใช้

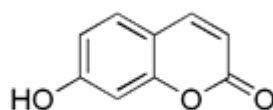
คูมาริน(coumarin)เป็นสารประกอบที่มีโครงสร้างหลักเป็น 2- α -benzopyrone สามารถพบได้ตามธรรมชาติ เช่นในพืชจำพวก โกศสอ เปลือกต้นชะลูด เมล็ดพรรณผักกาด ถั่วเหลือง (tonka bean) ลาเวนเดอร์ สตอเบอร์รี่ มะขวิด เพกา ต้นชะเอม apricot เซอร์รี่ อบเชย เป็นต้น คูมารินมีสูตรโครงสร้างเป็น $C_9H_6O_2$ มีความหนาแน่น 0.935 g/cm^3 ($20 \text{ }^\circ\text{C}$) มีจุดหลอมเหลวอยู่ที่ $71 \text{ }^\circ\text{C}$ จุดเดือดอยู่ $301.71 \text{ }^\circ\text{C}$ ละลายน้ำได้ 0.17 g/100 mL จุดวาบไฟอยู่ที่ $150 \text{ }^\circ\text{C}$ [21] โดยปัจจุบันมีการสังเคราะห์อนุพันธ์ของคูมารินมากกว่า 300 ชนิด เพื่อนำไปใช้ประโยชน์ในด้านต่างๆเนื่องจากคุณสมบัติที่ดีหลายประการคือ เป็นสารประกอบที่พบได้ตามธรรมชาติที่พบได้ในพืช (Phytochemical) สังเคราะห์ได้ง่าย มีกลิ่นที่โดดเด่น ให้ประสิทธิภาพการเรืองแสงสูง(Fluorescent) เป็นโครงสร้างที่มีความเครียดสูง จึงมีสามารถเรืองแสงได้เนื่องจากโครงสร้างของสีเมื่อได้รับพลังงานจากโฟตอนของแสงนั้น ไม่สามารถที่จะเกิดการเคลื่อนตัวไปมาได้ ทำให้พลังงานที่สารสามารถคายออกมานั้น ไม่สามารถที่จะแสดงออกมาเป็นพลังงานกล และพลังงานความร้อนได้ดี ทำให้ต้องปล่อยโฟตอนออกมาแทน จึงเห็นแสงเรืองขึ้นมานั่นเอง นอกจากนี้คูมารินยังมีคุณสมบัติที่สามารถตอบสนองต่อสิ่งเร้าได้โดยการใช้แสงเป็นตัวกระตุ้น(photo-responsive) จากคุณสมบัติของคูมารินที่กล่าวไปข้างต้นจึงได้มีการนำคูมารินมาประยุกต์ใช้งานในด้านต่างๆ เช่น ด้านการเกษตร ด้านการแพทย์ ด้านเภสัชศาสตร์ ด้านอิเล็กทรอนิกส์ ด้านเวชสำอาง และอุตสาหกรรมอาหารอีกด้วย โดยคูมารินมีโครงสร้างดังแสดงตามรูปที่ 1 และมีตัวอย่างโครงสร้างของอนุพันธ์คูมารินดังแสดงตามรูปที่2



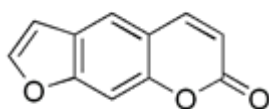
รูปที่ 1 โครงสร้างของคูมาริน[21]



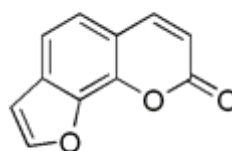
Coumarin

Coumarin derivatives

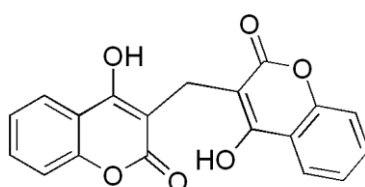
Umbelliferone


Furanocoumarins


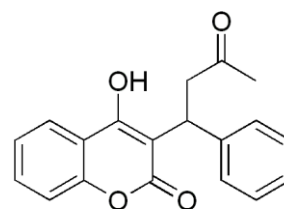
Psoralen



Angelicin


4-Hydroxycoumarins


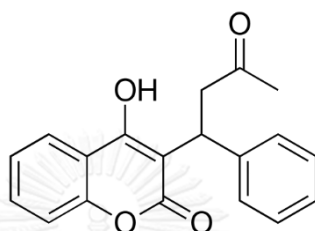
Dicumarol



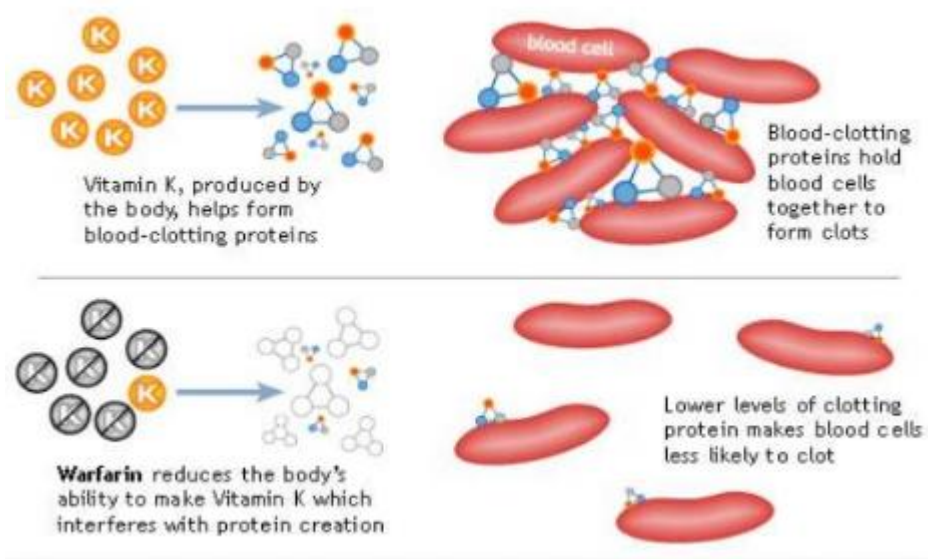
Warfarin

รูปที่ 2 ตัวอย่างอนุพันธ์ของคูมาริน[22]

ปัจจุบันพบว่าอนุพันธ์คูมารินชนิด warfarin ถูกนำมาใช้เป็นยาป้องกันการตกตะกอนของเลือด(anticoagulant) โดยในการผ่าตัดใหญ่มักจะมีปัญหาเลือดแข็งตัวในเส้นเลือด ทำให้เลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆของร่างกายไม่ได้ โรคบางอย่างทำให้เลือดแข็งตัวได้ง่ายจนบางครั้งอาจทำให้เส้นเลือดหัวใจอุดตัน จึงต้องใช้ยาป้องกันการเลือดตกตะกอน (anticoagulant) โดยจะไปยับยั้งการทำงานของวิตามินเคที่มีส่วนช่วยทำให้เม็ดเลือดเกาะกันเป็นก้อนซึ่งทำให้เกิดสภาวะเลือดแข็งตัวและเกิดการตกตะกอนนั่นเอง[9, 23] ดังแสดงในรูปที่3-4

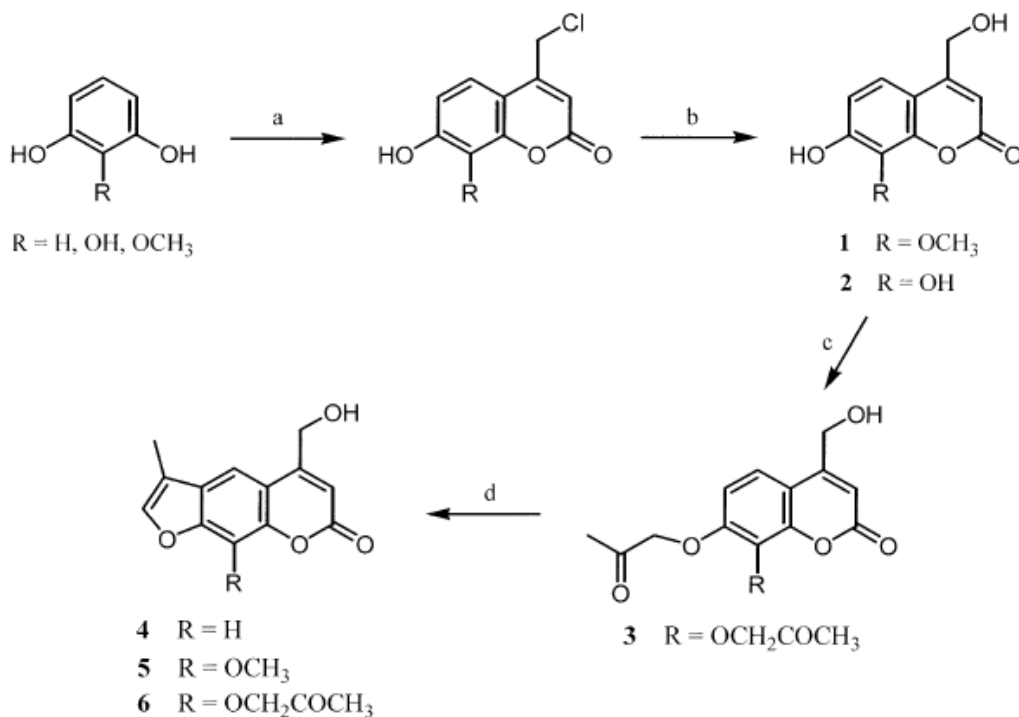


รูปที่ 3 อนุพันธ์คูมารินชนิด warfarin ช่วยป้องกันไม่ให้เลือดตกตะกอน[23]



รูปที่ 4 การทำงานอนุพันธ์คูมารินชนิด warfarin ที่ป้องกันไม่ให้เลือดตกตะกอน[23]

ในปี ค.ศ. 2002 Campos-Toimil และคณะ ได้ทำการสังเคราะห์อนุพันธ์คูมาริน และ furocoumarin ชนิดใหม่ๆ เพื่อนำไปใช้เป็นตัวยาขยายหลอดเลือด (vasodilator drugs) โดยพบว่า จากรูปที่ 5 อนุพันธ์คูมารินหมายเลข 4 5 และ 6 สามารถทำให้ผนังของเส้นเลือดแดงคลายได้เป็นอย่างดี [8]



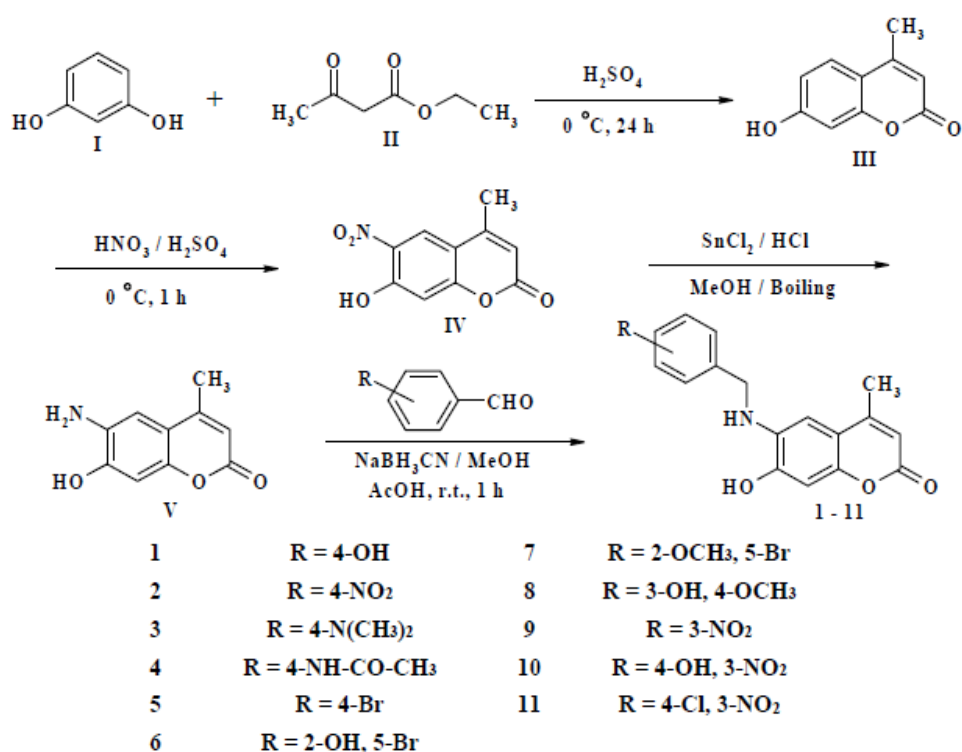
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Reagents and conditions: (a) ethyl 4-chloroacetate/ H_2SO_4 ; (b) H_2O ;

(c) $ClCH_2COCH_3/K_2CO_3/(CH_3)_2CO$; (d) $NaOH$.

รูปที่ 5 ขั้นตอนการสังเคราะห์อนุพันธ์คูมาริน และ furocoumarin ในตัวยาขยายหลอดเลือด [8]

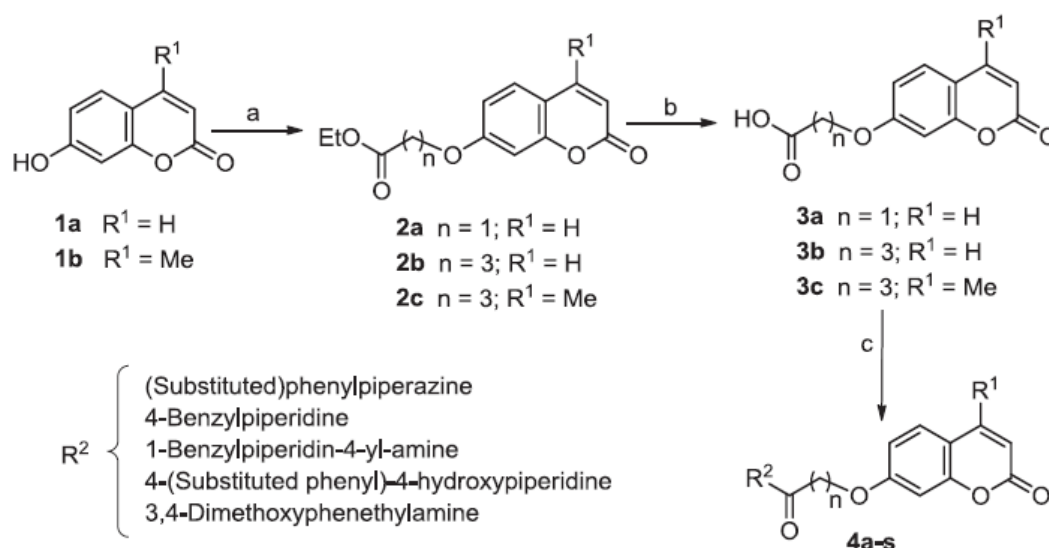
ในปี ค.ศ. 2015 Haggar และ Wabli ได้ทำการสังเคราะห์อนุพันธ์คูมารินเชื่อมกับสารประกอบอะมิโนชนิดต่างๆ เพื่อดูฤทธิ์ในการลดการอักเสบ(anti-inflammatory) พบว่าสารประกอบอนุพันธ์ของคูมาริน หมายเลข 4 และ 8 ให้ประสิทธิภาพในการลดการอักเสบได้มากกว่าชนิดอื่น[12] ดังแสดงในรูปที่6



Synthesis of 6-(substituted benzylamino)-7-hydroxy-4-methyl-2H-chromen-2-one derivatives 1–11.

รูปที่ 6 ขั้นตอนการสังเคราะห์อนุพันธ์คูมารินเชื่อมกับสารประกอบอะมิโนชนิดต่างๆเพื่อนำไปใช้เป็นตัวยาลดการอักเสบ[12]

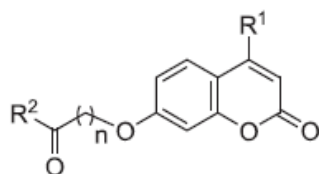
ในปี ค.ศ. 2014 Alipour และคณะ ได้ทำการสังเคราะห์อนุพันธ์คูมารินชนิด 7-hydroxycoumarin เชื่อมกับสารประกอบเอมีนชนิดต่างๆ ในรูปที่ 7 เพื่อยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ในร่างกายชนิด ChE(anti-cholinesterase) ทั้งชนิด AChE(acetylcholinesterase) และ BuChE (Butyrylcholinesterase) [13]



Synthesis of compounds 4a-s. Reagents and conditions: (a) Ethyl 2-bromoacetate or ethyl 4-bromobutanoate, K_2CO_3 , acetone, reflux; (b) 10% NaOH (aq), reflux and then 6% HCl (aq); (c) appropriate amine, EDC, HBT, CH_3CN .

รูปที่ 7 ขั้นตอนการสังเคราะห์อนุพันธ์คูมารินชนิด 7-hydroxycoumarin เชื่อมกับสารประกอบเอมีนชนิดต่างๆ เพื่อยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ในร่างกายชนิดChE (anti-cholinesterase)[13]

พบว่าสารประกอบ 4C ในรูปที่ 8 ให้ประสิทธิภาพในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ในร่างกายชนิดChE (anti-cholinesterase) มากกว่าตัวอื่นๆ



Compound	R ¹	R ²	n	AChE	BuChE
4a	H		3	3.43 ± 0.19	120 ± 7
4b	H		3	7 ± 0.38	280 ± 16
4c	H		3	6.9 ± 0.37	15 ± 0.85
4d	H		3	50 ± 2.8	75 ± 4.4
4e	H		3	26 ± 1.77	80 ± 5.1
4f	H		3	6.9 ± 0.4	387 ± 23
4g	H		3	73 ± 4	180 ± 10
4h	CH ₃		3	20.8 ± 1.8	68 ± 3.3
4i	CH ₃		3	6.2 ± 0.18	184 ± 8.3
4j	CH ₃		3	16.4 ± 0.98	29 ± 2.61
4k	CH ₃		3	41.6 ± 2.3	24 ± 1.4
4l	CH ₃		3	4.38 ± 0.24	250 ± 15
4m	CH ₃		3	34.6 ± 2.26	141 ± 5.23
4n	H		1	33 ± 1.8	50 ± 2.9
4o	H		1	34.5 ± 1.9	86 ± 5
4p	H		1	26.8 ± 1.5	120 ± 7
4q	H		1	9.8 ± 0.54	46 ± 2.7
4r	H		1	1.6 ± 0.088	42 ± 2.4
4s	H		1	74 ± 4	163 ± 9.5

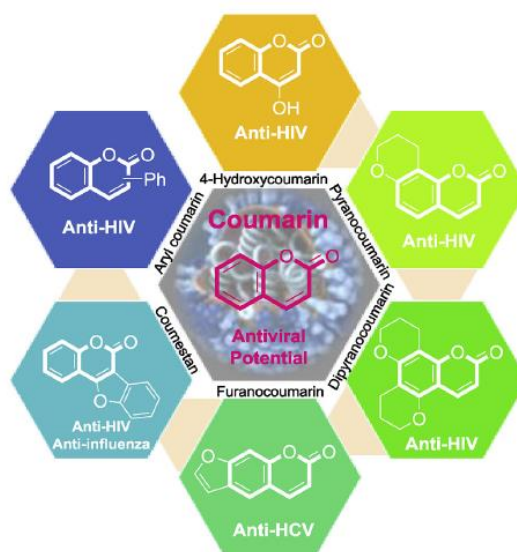
รูปที่ 8 อนุพันธ์คูมารินชนิด 7-hydroxycoumarin เชื่อมกับสารประกอบเอมีนชนิด 4a-s เพื่อยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ในร่างกายชนิดChE (anti-cholinesterase)[13]

ในปี พ.ศ.2557 พิชิต สุดตา พบว่าองค์ประกอบสารเคมีในพืชชนิดมะขวง สามารถต้านเชื้อแบคทีเรีย ต้านมะเร็ง ลดการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) หรือ ฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือด (vasodilatory) โดยที่ความพิเศษของการใช้สารกลุ่มคูมารินคือส่วนใหญ่สารกลุ่มนี้จะไม่ผลข้างเคียงที่เป็นอันตราย สารประกอบนั้นคือ xanthoxyletin osthol scopoletin และ 5,7,8-trimethoxycoumarin[11] ดังแสดงในตารางที่1

ตารางที่ 1 แสดงคุณสมบัติของสารคูมารินที่พบในพืชมะขวง[11]

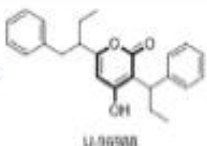
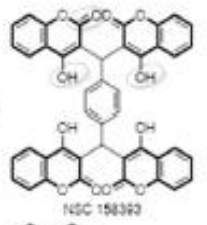
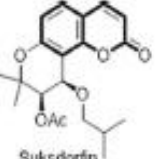
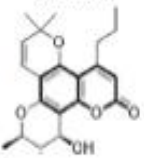
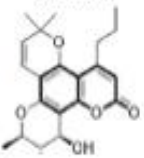
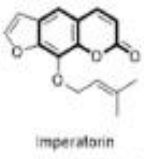
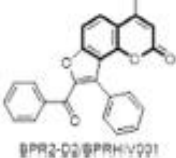
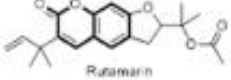
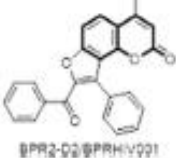
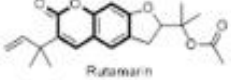
สารประกอบคูมาริน	ฤทธิ์ทางชีวภาพ
xanthoxyletin	ยับยั้งแบคทีเรีย ต้านเชื้อรา ต้านอักเสบ ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง
osthol	ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง ลดอาการแพ้ ต้านการอักเสบ ยับยั้งภาวะกระดูกพรุน (antiosteoporotic) ต้านเชื้อรา
scopoletin	ต้านออกซิเดชัน ต้านอักเสบ
5,7,8-trimethoxycoumarin	ยับยั้งแบคทีเรีย

ในปี ค.ศ. 2016 Hassan และคณะ ได้ทำการศึกษานอนุพันธ์คูมารินชนิดใหม่ๆ ตามรูปที่9-10 ที่สามารถต้านเชื้อไวรัสชนิดต่างๆ เช่น HIV HCV HBV Ebola MERS SERS เป็นต้น[10]

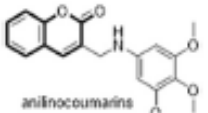
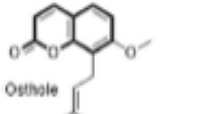
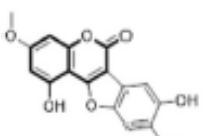
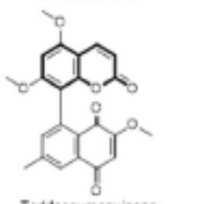
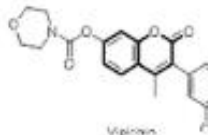
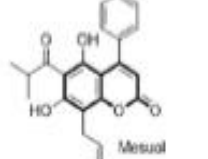
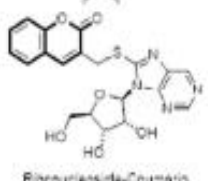


รูปที่ 9 อนุพันธ์คูมารินที่สามารถต้านเชื้อไวรัสชนิดต่างๆได้[10]

Coumarin derivatives as antiviral drugs or on their way to clinics.

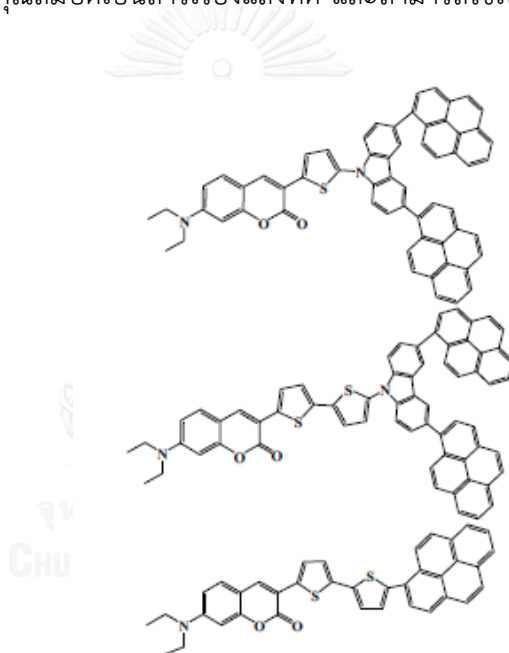
Chemical classes	Prototype compounds	Mechanisms of action	Viruses
4-Hydroxycoumarins (4-HC)	<p>Warfarine analogues:</p>  <p>U-99508</p>	HIV-1 and 2 protease inhibitor	Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)
	<p>Tetramer of 4-HC:</p>  <p>NSC 158393</p>	HIV-1 integrase, HIV-1 reverse transcriptase (RT) and Protease inhibitor	HIV-1
Pyranocoumarins	<p>Khelactone:</p>  <p>Suksdorfia</p> <p>Calanolide:</p> 	Inhibition of production of double-stranded viral DNA from the single-stranded DNA intermediate	HIV-1, and multi-RT inhibitor resistant HIV strain.
	<p>Calanolide:</p> 	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)	AZT-resistant G-9106 and pyridinone-resistant A17 HIV strain
Furano-coumarin	<p>Imperatorin:</p>  <p>Imperatorin</p> <p>BPR2-022/BPRH-V021:</p>  <p>BPR2-022/BPRH-V021</p> <p>Rutamarin:</p>  <p>Rutamarin</p>	Inhibit the Sp1-related genes (D1 expression) thereby arresting the cells at the G1 phase of cell cycle	HIV
	<p>BPR2-022/BPRH-V021:</p> 	Inhibition of viral RNP of influenza viruses and Tat-mediated transcription by Akt pathway of HIV	Osetamivir-resistant influenza A and B viruses and HIV
	<p>Rutamarin:</p> 	Inhibition of both viral DNA synthesis and virion production	Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV)

รูปที่ 10 อนุพันธ์คูมารินชนิดใหม่ที่สามารถต้านเชื้อไวรัสชนิดต่างๆได้[10]

Chemical classes	Prototype compounds	Mechanisms of action	Viruses
Anilino coumarin	 anilino coumarins	Induction of interferon- α (IFN)-mediated antiviral responses	HCV
7-Hydroxycoumarins analogues	 Osthole	DNA polymerase inhibition	Bovine viral diarrhoea virus (BVDV), Respiratory syncytial virus (RSV) and HCV
Coumestans	 Wedelolactone	NSSB RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) inhibition	HCV
Toddacoumaquinone	 Toddacoumaquinone	—	<i>Herpes simplex virus</i> type 1 and 2 (HSV-1 & 2), HIV-1
3-phenylcoumarins	 Vipronin	Arrest activity of HIV-1 viral protein R (Vpr) activity	HIV
4-Phenylcoumarins	 Metusal	Interference of NF- κ B and Tat functions	HIV
Coumarin-benzimidazole Conjugate	 Ribonucleoside-Coumarin	—	Hepatitis C virus (HCV)

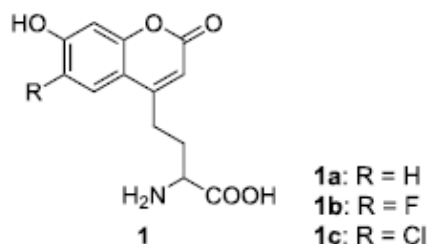
รูปที่ 10 (ต่อ)อนุพันธ์คูมารินชนิดใหม่ที่สามารถต้านเชื้อไวรัสชนิดต่างๆได้[10]

ปัจจุบันมีการพัฒนาไดโอดเรืองแสงอินทรีย์ (Organic Light Emitting Diodes, OLEDs) เพื่อนามา ประยุกต์ใช้ในการผลิตหน้าจอแสดงผลภาพสี ที่มีลักษณะบาง มุมมองภาพกว้าง น้ำหนักเบา ราคาถูก และสามารถขึ้นรูปง่าย จากการศึกษาพบว่าไดโอด เรืองแสงอินทรีย์มีอายุการใช้งานได้ยาวนานถึง 40,000 ชั่วโมง สำหรับชั้นสารเรืองแสงสีแดงและสีเขียว แต่สีน้ำเงินมีอายุการใช้งานได้เพียง 10,000 ชั่วโมง เกิดการซีดจาง ในปี พ.ศ.2553 สุระโคตรและคณะ ได้ทำการศึกษาเชิงทฤษฎีของสารอนุพันธ์ของเอ็น-คูมาริน สำหรับเป็นสารเรืองแสงในไดโอดเรืองอินทรีย์ โดยมีความสนใจที่จะพัฒนาสารเรืองแสงสีน้ำเงินให้มีประสิทธิภาพการเรืองแสงที่ดีและมีอายุการใช้งานได้นาน พร้อมทั้งพัฒนาไดโอดเรืองแสงอินทรีย์ให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น การศึกษาสมบัติทางโครงสร้างระดับพลังงาน HOMO และ LUMO สมบัติเชิงแสงของอนุพันธ์เอ็นคูมาริน พบว่าโมเลกุล CTCz(Py)₂, CT₂Cz(Py)₂ และ CT₂Py ดังรูปที่11 มีคุณสมบัติเป็นสารเรืองแสงที่ดี และสามารถใช้เป็นสารส่งผ่านประจุได้[1]

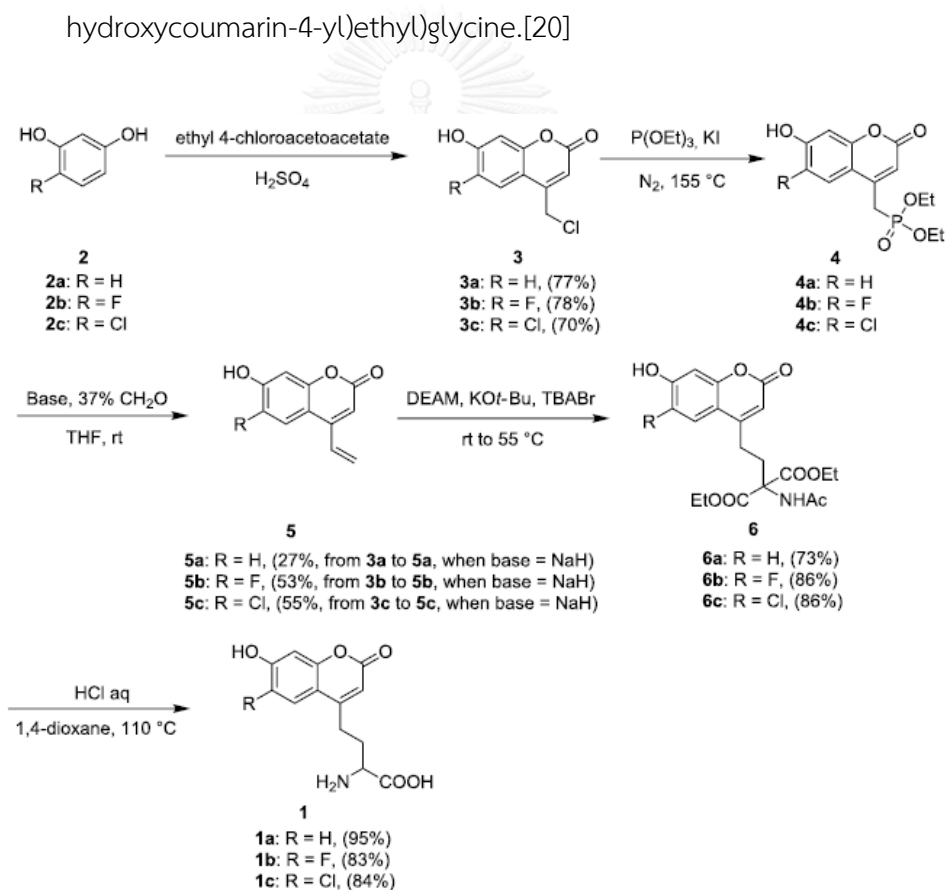


รูปที่ 11 โครงสร้างของโมเลกุล CTCz(Py)₂, CT₂Cz(Py)₂ และ CT₂Py[1]

ในปี ค.ศ.2013 Xinyi Xu และคณะ ได้ศึกษาขั้นตอนใหม่ๆ การสังเคราะห์อนุพันธ์คูมารินชนิดที่เชื่อมต่อกับกรดอะมิโน ดังแสดงในรูปที่12-413 ซึ่งมีคุณสมบัติในการเรืองแสงที่ดี(Fluorescent) เพื่อให้ได้ขั้นตอนที่ไม่ซับซ้อน และยังเป็นทางเลือกค่าใช้จ่ายในการสังเคราะห์อีกด้วย [20]

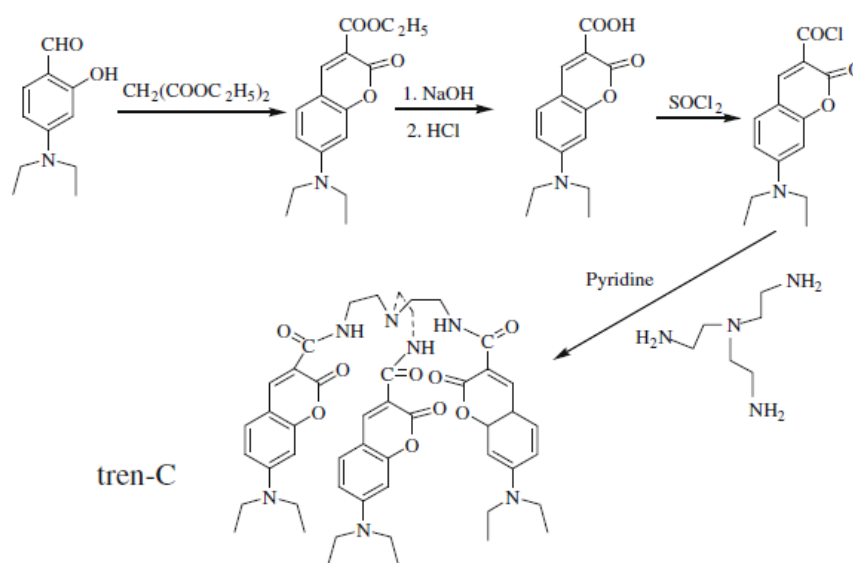


รูปที่ 12 การสังเคราะห์อนุพันธ์คูมารินชนิดที่เชื่อมต่อกับกรดอะมิโน ซึ่งมีคุณสมบัติในการเรืองแสง(1a) α -(2-(7-hydroxycoumarin-4-yl)ethyl)glycine;(1b) α -(2-(6-fluoro-7-hydroxycoumarin-4-yl)ethyl)glycine; (1c) α -(2-(6-chloro-7-hydroxycoumarin-4-yl)ethyl)glycine.[20]



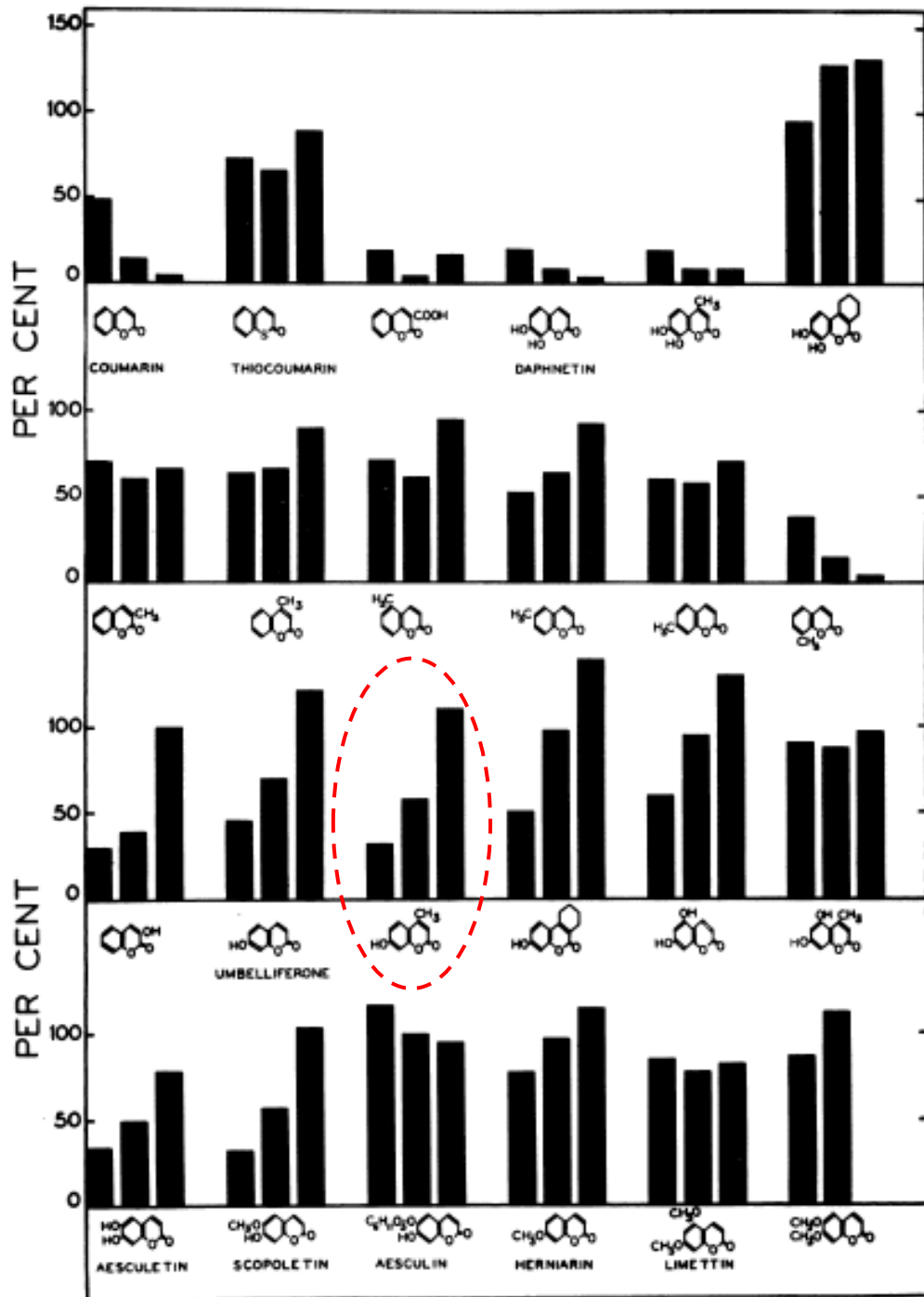
รูปที่ 13 ขั้นตอนการสังเคราะห์ (1a) α -(2-(7-hydroxycoumarin-4-yl)ethyl)glycine; (1b) α -(2-(6-fluoro-7-hydroxycoumarin-4-yl)ethyl)glycine; (1c) α -(2-(6-chloro-7-hydroxycoumarin-4-yl)ethyl)glycine.[20]

ในปี ค.ศ.2009 Yu และคณะ ได้ศึกษาขั้นตอนการสังเคราะห์เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการเรืองแสงสีฟ้าของสารประกอบคูมารินชนิด 7-diethylamino-coumarin-3-carboxamide พบว่า tris[2-(7-diethylamino-coumarin-3-carboxamide)ethyl]amine(tren-C) ให้ค่าประสิทธิภาพการเรืองแสงคือ ค่า EQE 1.39% และค่า maximum luminous efficiency เท่ากับ 2 cd/A ที่ความหนาแน่น 20 mA/cm² และค่า maximum luminance เท่ากับ 1450 cd/m² ที่ 12 V. [24] ดังรูปที่14



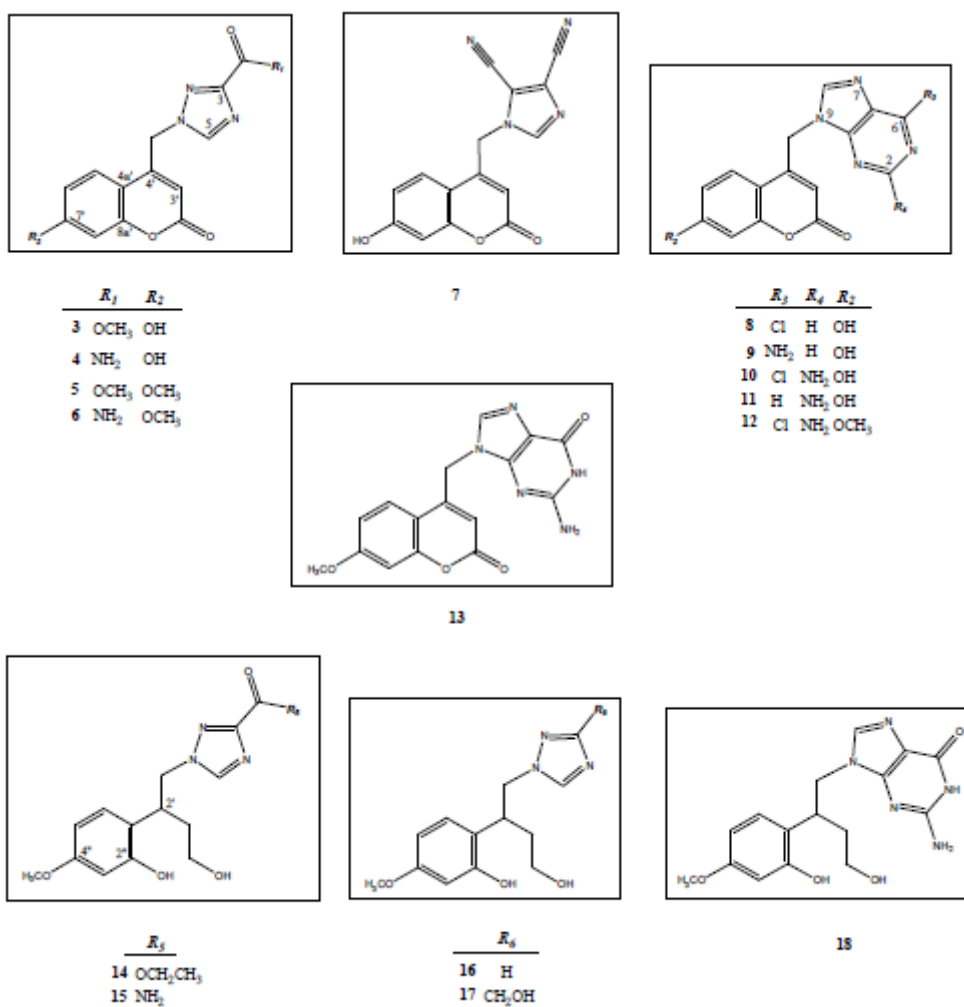
รูปที่ 14 ขั้นตอนการสังเคราะห์ tris[2-(7-diethylamino-coumarin-3-carboxamide)ethyl]amine(tren-C)[24]

ปี ค.ศ.1950 Richard H. ได้ทำการศึกษาถึงผลกระทบของอนุพันธ์คูมารินชนิดต่างๆ 24 ชนิด ที่มีผลต่อการเจริญเติบโตของรากพืช พบว่า 4-methyl umbelliferone เป็นอีกหนึ่งตัวที่เพิ่มอัตราการเจริญเติบโตของรากพืชได้เป็นอย่างดี ดังรูปที่15 โดยแกนนอนของกราฟแต่ละแท่งจะแสดงถึงเวลาที่ใช้ในการทดลอง คือ สามชั่วโมงแรก สามชั่วโมงต่อมา และ 12 ชั่วโมงต่อมา ตามลำดับ ส่วนแกนตั้งแสดงถึงเปอร์เซ็นต์อัตราการเจริญเติบโตของรากพืช[7]

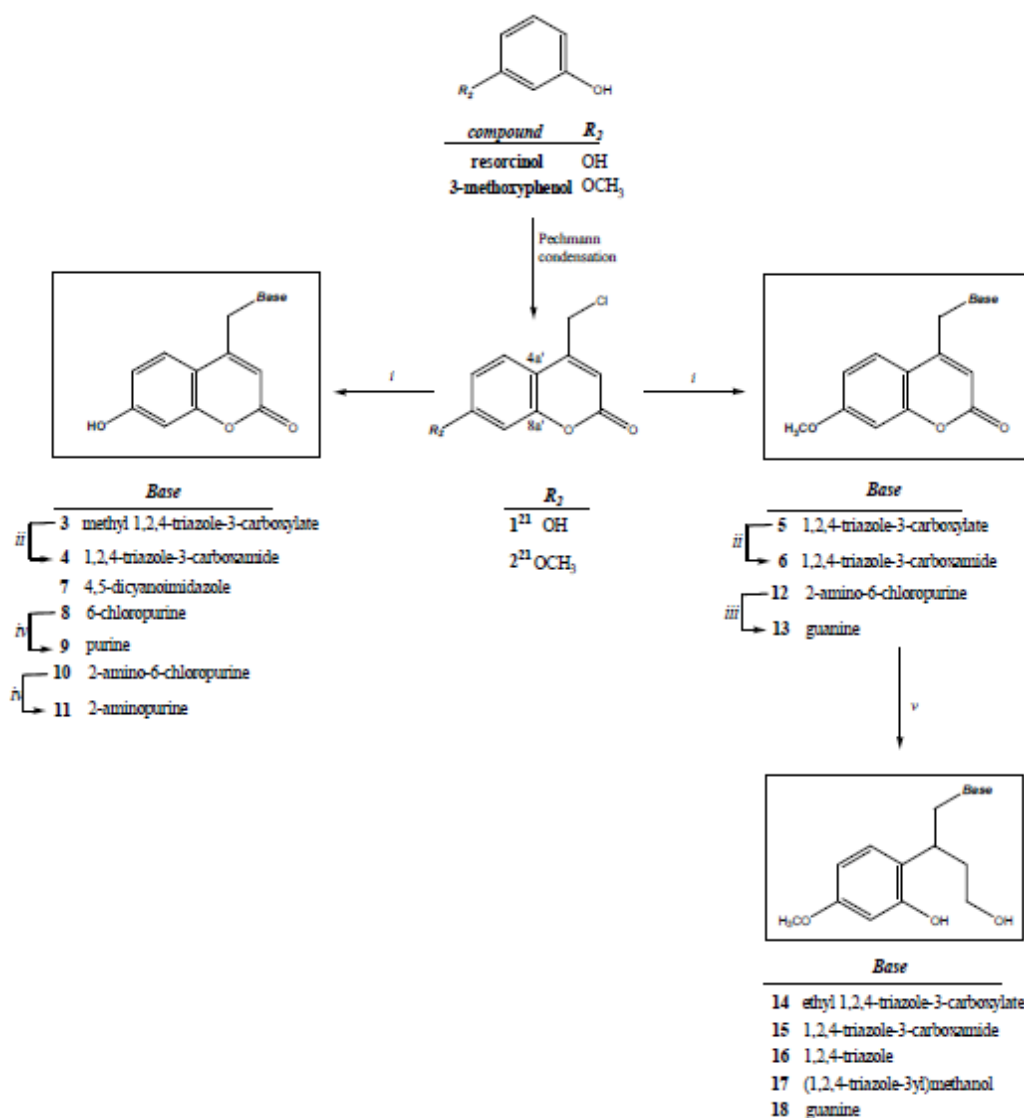


รูปที่ 15 ทำการศึกษาถึงผลกระทบของอนุพันธ์คูมารินที่มีผลต่อการเจริญเติบโตของรากพืช[7]

ในปี ค.ศ. 2012 Benci และคณะ ได้ทำการศึกษาอนุพันธ์ของคูมารินชนิด 7-hydroxycoumarin เชื่อมต่อกับ 1,2,4-Triazole, 4,5-Dicyanoimidazole and Purine ดังรูปที่ 16 และ 17 พบว่าอนุพันธ์ของคูมารินชนิด 6 และ 10 ให้ประสิทธิภาพในการยับยั้งเซลล์มะเร็งได้เป็นอย่างดีและไม่เป็นอันตรายต่อร่างกายมนุษย์[14]



รูปที่ 16 อนุพันธ์ของคูมารินชนิด 7-hydroxycoumarin เชื่อมต่อกับ 1,2,4-Triazole, 4,5-Dicyanoimidazole and Purine Moietie[14]

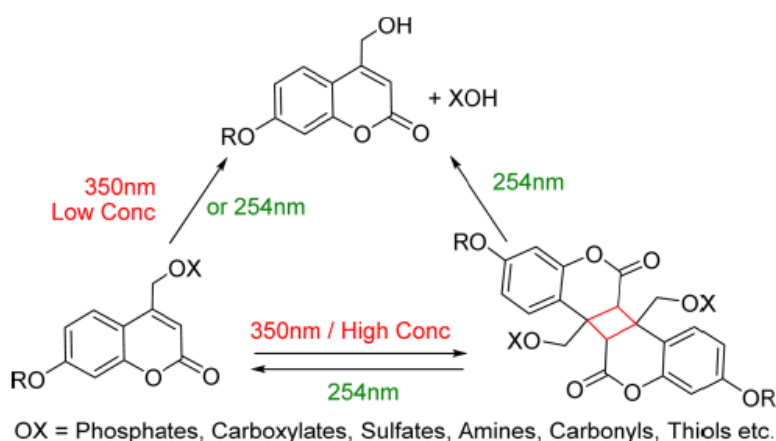


Reagents and conditions: (i) DMF, NaH, 80 °C, nucleoside bases; (ii) gaseous NH_3 , MeOH, roomtemperature; (iii) 80% HCO_2H , 100 °C; (iv) 80% HCO_2H , 100 °C, then 29% aq. NH_3 , rt; (v) NaBH_4 , EtOH (dry), 70 °C.

รูปที่ 17 ขั้นตอนการสังเคราะห์อนุพันธ์ของคูมารินชนิด 7-hydroxycoumarin เชื่อมต่อกับ 1,2,4-Triazole, 4,5-Dicyanoimidazole and Purine Moiety[14]

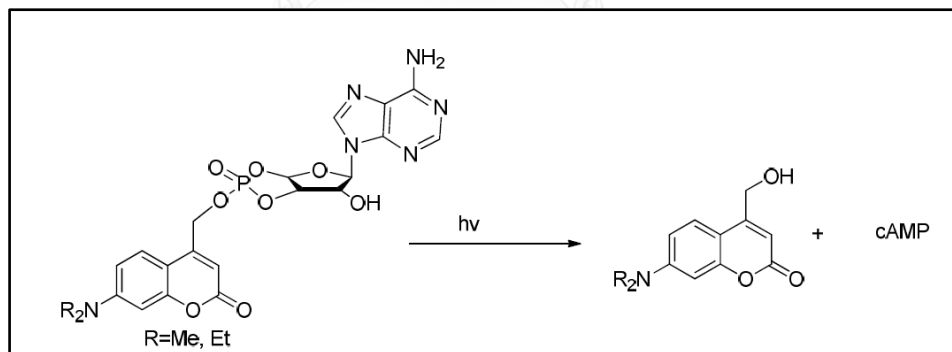
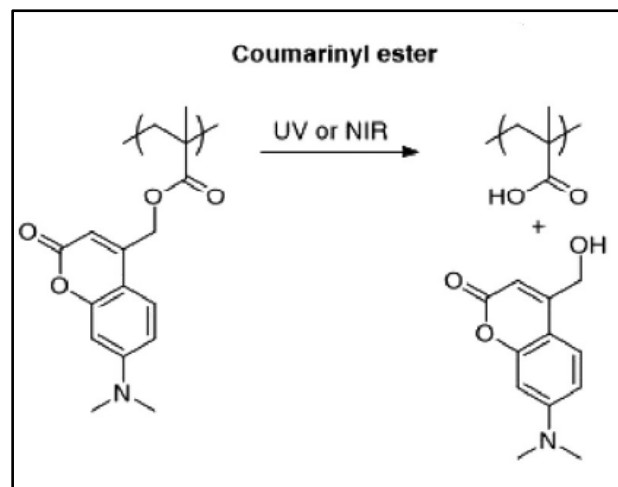
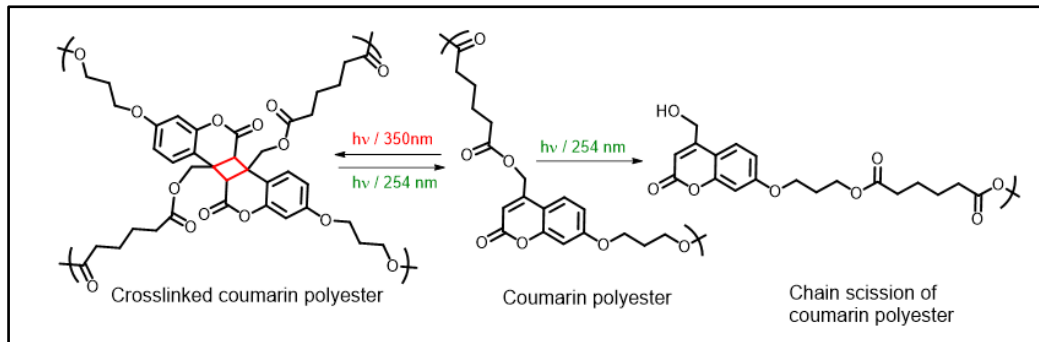
2.2 ปรากฏการณ์ photo-cleavage ของคูมาริน

เนื่องจากคูมารินปัจจุบันได้มีการนำอนุพันธ์ของคูมาริน(Coumarins) มาใช้ในการนำส่งสารสำคัญต่างๆ เช่นฮอร์โมนพืช หรือ ยารักษาโรค โดยอนุพันธ์ของคูมารินจะทำหน้าที่เป็นหมู่ที่เชื่อมต่อกับสารกระตุ้นหรือสารสำคัญด้วยพันธะเคมีและสามารถสลายพันธะเพื่อปลดปล่อยสารสำคัญไปสู่เป้าหมายเมื่อมีการกระตุ้นด้วยโดยใช้แสง เรียกกระบวนการนี้ว่ากระบวนการ photo-cleavage[3] รูปที่18

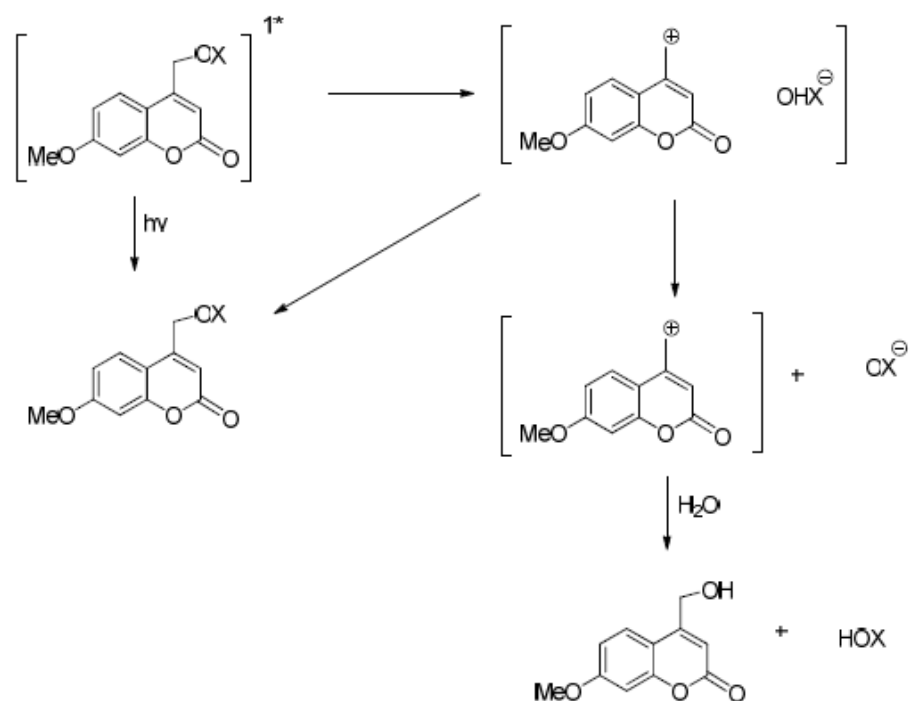


รูปที่ 18 ปรากฏการณ์ photo-cleavage ของคูมาริน[3]

โดย ปรากฏการณ์ photo-cleavage ของคูมารินเป็นการสลายพันธะ ตรงหมู่ ester โดยเมื่อมีน้ำและพลังงานมากกระตุ้น (เช่น จากแสงUV หรือ NIR) (photoreleasing) จะเกิดปฏิกิริยา hydrolysis สลายพันธะตรงหมู่ ester เนื่องจากเป็นบริเวณที่มีความเป็นประจุบวกมากที่สุดทำให้น้ำเข้าไปทำปฏิกิริยาได้ง่ายเพื่อเป็นการปลดปล่อยสารสำคัญต่างๆ บวกกับโครงสร้างที่เป็นเส้นตรงทำให้สามารถสลายพันธะได้ง่ายกว่าบริเวณอื่น ๆ นั้นเอง ตามรูปที่19-20

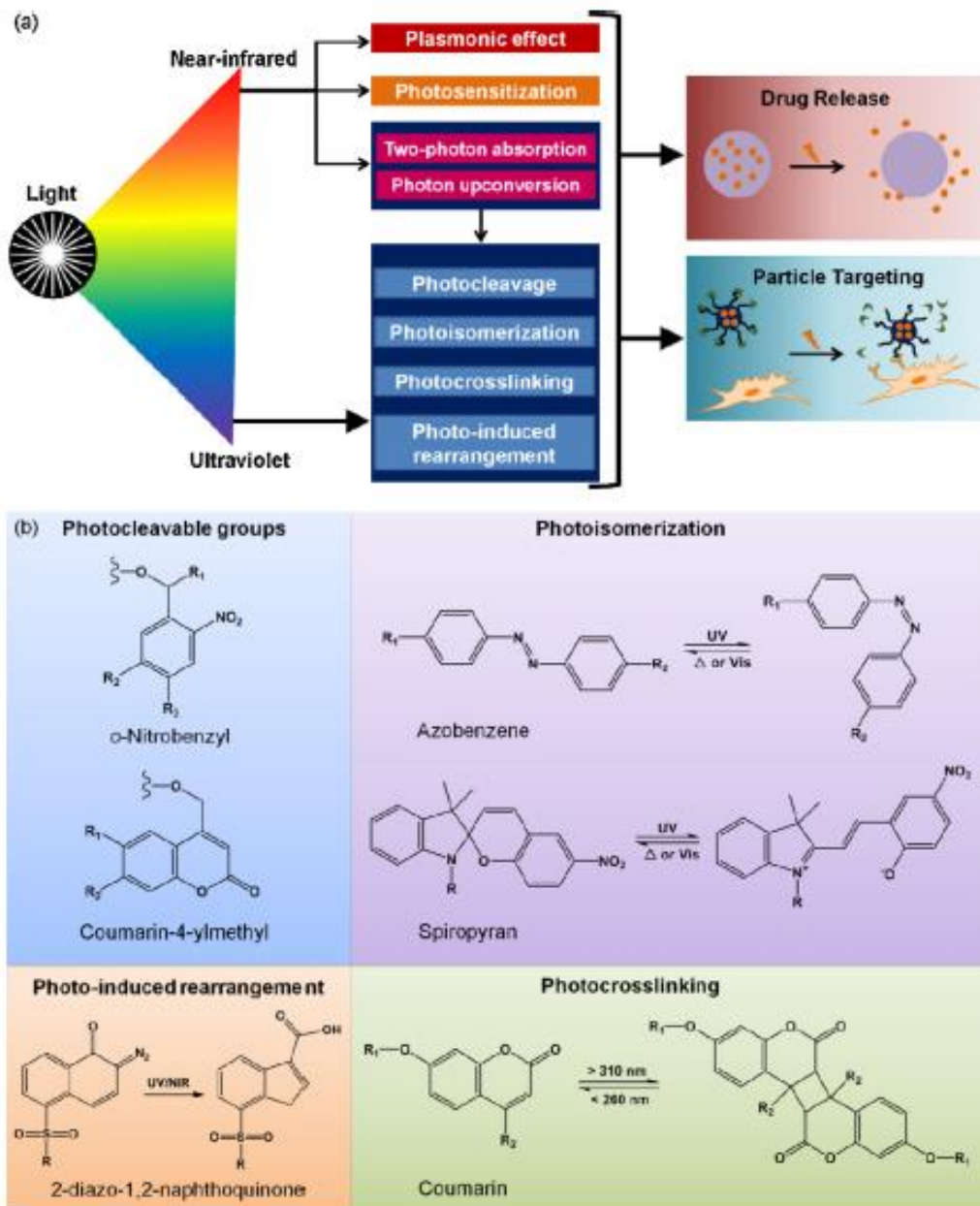


รูปที่ 19 แสดงการสลายพันธะตรงหมู่ ester ของปรากฏการณ์ photo-cleavage ของคูมาริน (photoreleasing)[2, 3, 19]



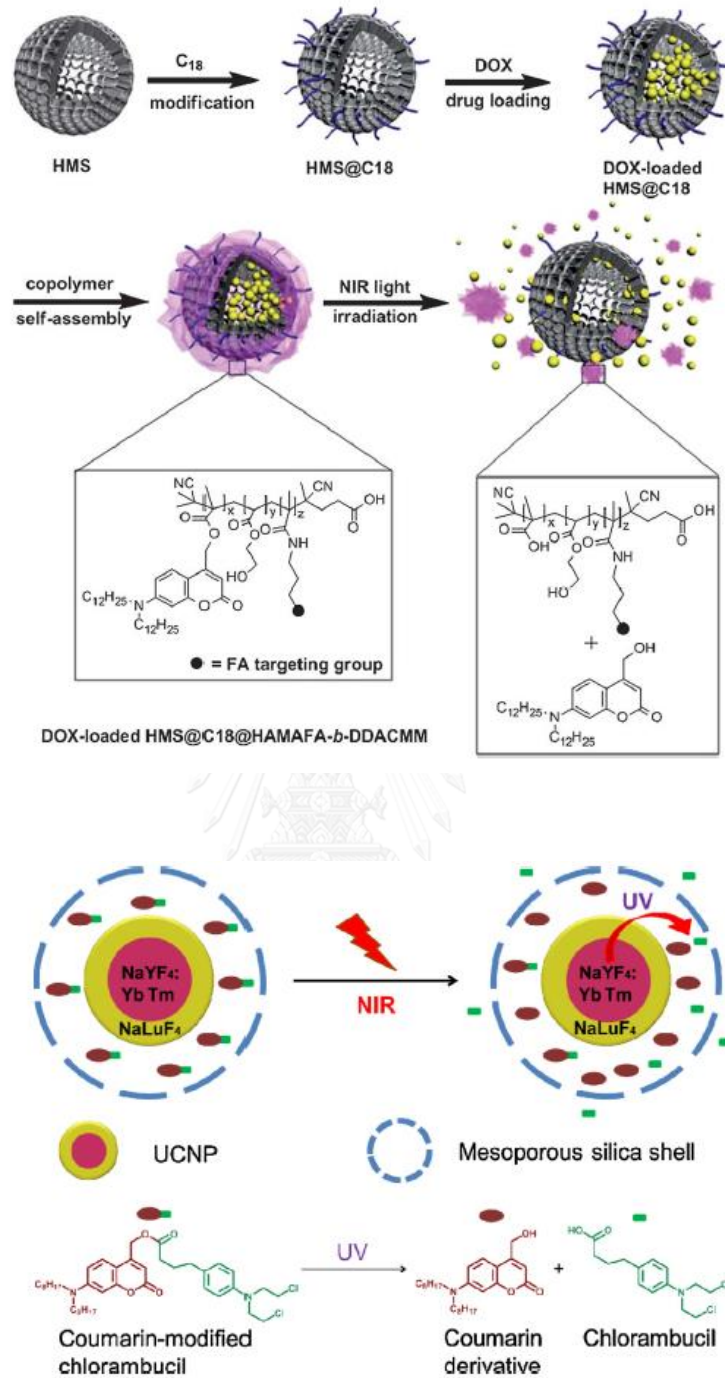
รูปที่ 20 Mechanismของปรากฏการณ์ photo-cleavage ของคูมาริน[19]

จากคุณสมบัติ photo-cleavage ของคูมารินจึงได้มีการนำมาประยุกต์ใช้เป็นระบบขนส่งยา (drug delivery) โดยนำสารประกอบตัวยาที่ต้องการมาเชื่อมด้วยพันธะกับอนุพันธ์คูมาริน และปลดปล่อยตัวยาเมื่อถึงอวัยวะเป้าหมายโดยการสลายพันธะเมื่อถูกกระตุ้นด้วยแสง โดยอนุพันธ์คูมารินจะถูกสลายตัวในช่วงความยาวคลื่นใกล้เคียงกับความยาวคลื่นของรังสี UV(Ultraviolet)[4] ดังแสดงในรูปที่ 21-22



รูปที่ 21 (a) แสดง Mechanisms การปลดปล่อยตัวยาเมื่อถึงเป้าหมาย

(b) แสดงกลุ่มของสารเคมีที่จะใช้เป็นตัวนำส่งยา[4]



รูปที่ 22 ตัวอย่างโมเดลการปลดปล่อยสารของสารประกอบคูมารินใน drug delivery ในรูปแบบ nanoparticle[4, 5]

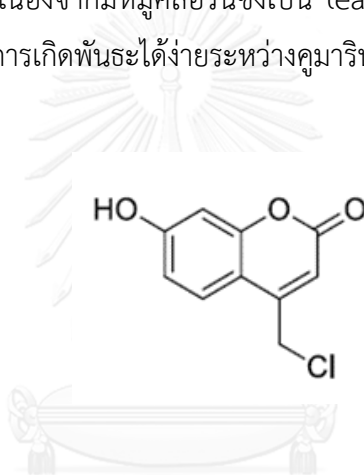
ระบบนำส่งยา (drug delivery system) คือ การเตรียมยาในรูปแบบต่างๆ ที่สามารถควบคุมให้ปลดปล่อยยาในอัตราและปริมาณที่กำหนด และสามารถนำยาไปยังอวัยวะ หรือบริเวณเป้าหมายในร่างกายได้ตามต้องการ เพื่อทำให้เกิดผลสูงสุดในการรักษาและลดผลข้างเคียง พอลิเมอร์นับเป็นองค์ประกอบสำคัญอันหนึ่ง ในระบบนำส่งยา ที่ช่วยควบคุมให้การปลดปล่อยยา เป็นไปตามต้องการ โดยทำหน้าที่ใน 3 ลักษณะใหญ่ๆ คือ เป็นสารช่วยควบคุมการปลดปล่อยให้เกิดซ้ำๆ และคงที่ในปริมาณที่ต้องการ เป็นตัวช่วยป้องกัน และนำส่งยาไปยังบริเวณเป้าหมายในร่างกาย โดยไม่ทำให้ยาเกิดการปลดปล่อย หรือตัวยาถูกทำลายไปก่อน ในระบบนำส่งยา การควบคุมการปลดปล่อยให้อยู่ในอัตราและปริมาณที่ต้องการนั้น มีความสำคัญไม่น้อยไปกว่า ตัวยาที่ใช้ในการรักษาทีเดียว เนื่องจากการเตรียมยาเพื่อใช้ในการรักษาแบบเดิมๆ นั้น ยาจะถูกปลดปล่อยออกมาจนถึงระดับที่ให้ผลในการรักษาโดยทันที และค่อยๆ ลดระดับลงจนหมดฤทธิ์ จากนั้นผู้ป่วยต้องรับประทานยาใหม่ ทำให้ต้องเพิ่มความถี่ในการใช้ยา ในขณะที่การเตรียมยาในรูปแบบควบคุมการปลดปล่อย จะทำให้ระดับของยาในพลาสมา คงที่เป็นเวลานาน ตลอดช่วงการใช้ จึงไม่จำเป็นต้องใช้ยามากครั้ง[25]

ทางด้านการเกษตรได้มีการนำมาประยุกต์ใช้ในการนำส่งสารสำคัญสำหรับพืช ได้แก่ ฮอโมนพืชต่างๆ เนื่องจากสารเหล่านี้มีอายุการใช้งานที่มีประสิทธิภาพในช่วงเวลาที่สั้น คือ เป็นสารระเหยง่ายและสลายตัวได้ ทำให้ต้องมีการให้สารเคมีเหล่านี้ซ้ำหลายครั้ง จึงทำให้เกิดการสะสมของสารเคมีที่เป็นพิษต่อมนุษย์และสิ่งมีชีวิต ทั้งยังก่อให้เกิดมลพิษต่อสิ่งแวดล้อมซึ่งส่งผลกระทบต่อระบบนิเวศต่างๆ การประยุกต์ใช้สารประกอบคูมารินในทางการเกษตรจึงเป็นการช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของสารสำคัญโดยสามารถควบคุมการปลดปล่อยสารสำคัญเพื่อเพิ่มอายุการใช้งาน ด้วยการสลายพันธะจากพลังงานแสงอาทิตย์ จึงเป็นการปลดปล่อยสารที่ละน้อย นอกจากนี้ยังเป็นการลดค่าใช้จ่ายในการใช้สารเคมีที่มากเกินไปอีกด้วย[6]

2.3 การสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin กับการนำไปประยุกต์ใช้

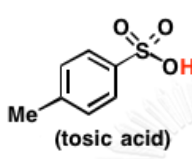
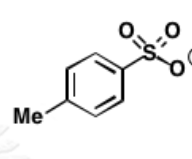
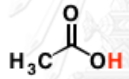
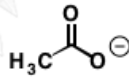
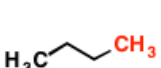
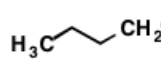
7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin มีสูตรโมเลกุลคือ $C_{10}H_7ClO_3$ มีชื่อตาม IUPAC คือ 4-(Chloromethyl)-7-hydroxy-2H-chromen-2-one เป็นของแข็งที่ไม่ละลายน้ำ แต่จะละลายได้ดีใน ether, diethyl ether, chloroform น้ำหนักโมเลกุล 210.614 g/mol มีจุดเดือดและจุดหลอมเหลว อยู่ที่ 409.6 และ 180 องศาเซลเซียส ตามลำดับ (ที่ 760 มิลลิเมตรปรอท) มีความหนาแน่น 1.4 g/cm³ [22] โดยมีโครงสร้างทางเคมีดังแสดงในรูปที่ 23

ปัจจุบันได้มีการนำอนุพันธ์คูมารินชนิด 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin มาเชื่อมกับสารสำคัญ เช่น ฮอริโมนพืชที่ช่วยในการเจริญเติบโต และตัวยา เพื่อใช้เป็นตัวนำส่งสารสำคัญไปยังเป้าหมาย ด้วยปรากฏการณ์ photo-cleavage ดังที่กล่าวไว้ข้างต้น อีกทั้งยังเป็นสารตั้งต้นในการผลิตอนุพันธ์คูมารินตัวอื่นๆ อีกด้วย เนื่องจากมีหมู่คลอรีนซึ่งเป็น leaving groups ที่ดี (จากรูปที่ 24) จึงทำให้เป็นการเพิ่มประสิทธิภาพในการเกิดพันธะได้ง่ายระหว่างคูมารินกับสารสำคัญ



รูปที่ 23 โครงสร้างของสารประกอบ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin [19]

A pKa table is a handy guide to leaving groups

Functional group / Example	pKa	Conjugate base	
Hydroiodic acid HI	-10	I [⊖]	} Excellent leaving groups (extremely weak bases)
Hydrobromic acid HBr	-9	Br [⊖]	
Hydrochloric acid HCl	-6	Cl [⊖]	
Sulfuric acid H₂SO₄	-3	HSO ₄ [⊖]	
Sulfonic acids  (tosic acid)	-3		
Hydronium ion H₃O[⊕]	-1.7	H ₂ O	
Hydrofluoric acid H-F	3.2	F [⊖]	Exception: F [⊖] is typically an extremely poor leaving group (forms strong bonds)
Carboxylic acids 	4		} Moderate leaving groups (weak bases)
Protonated amines NH₄[⊕] Cl[⊖]	9-11	NH ₃	
Water HO-H	16	HO [⊖]	} Poor leaving groups (strong bases)
Alcohols CH₃O-H	16-18	CH ₃ O [⊖]	
Amine NH₃	~35	NH ₂ [⊖]	} Extremely poor leaving groups (very strong bases)
Hydrogen H-H	42	H [⊖]	
Alkane 	~50		

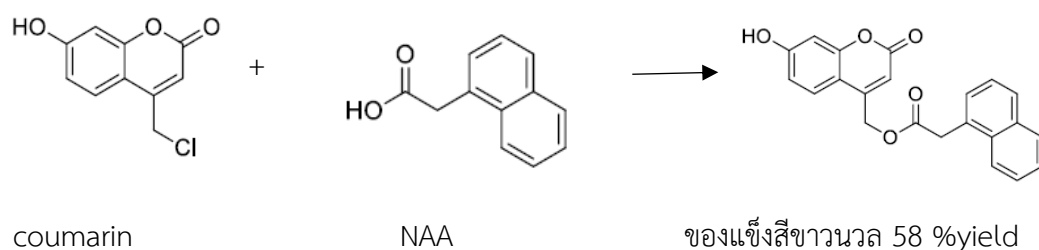
รูปที่ 24 แสดงค่าความเป็น leaving groups ที่ดีของคลอรีน[18]

การนำ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin มาใช้ในด้านเกษตรกรรมในการนำส่งสารสำคัญสำหรับพืช ได้แก่ ฮอโมนพืชต่างๆ เนื่องจากสารเหล่านี้มีอายุการใช้งานที่มีประสิทธิภาพในช่วงเวลาที่สั้น คือ เป็นสารระเหยง่ายและสลายตัวได้ ทำให้ต้องมีการให้สารเคมีเหล่านี้ซ้ำหลายครั้ง จึงทำให้เกิดการสะสมของสารเคมีที่เป็นพิษต่อมนุษย์และสิ่งมีชีวิต ทั้งยังก่อให้เกิดมลพิษต่อสิ่งแวดล้อมซึ่งส่งผลกระทบต่อระบบนิเวศต่างๆ การประยุกต์ใช้สารประกอบคูมารินในทางการเกษตรจึงเป็นการช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของสารสำคัญโดยสามารถควบคุมการปลดปล่อยสารสำคัญเพื่อเพิ่มอายุการใช้งาน ด้วยการสลายพันธะจากพลังงานแสงอาทิตย์ จึงเป็นการปลดปล่อยสารที่ละน้อย นอกจากนี้ยังเป็นการลดค่าใช้จ่ายในการใช้สารเคมีที่มากเกินไปเกินความจำเป็น[6]

ออกซิน (auxins)[26] เป็นสารควบคุมการเจริญเติบโตของพืช (plant growth regulating chemicals : PGRC) ที่มีอยู่หลายชนิด สารออกซินชนิดแรกที่ค้นพบคือ IAA (indol-3-acetic acid) ซึ่งเป็นสารที่พืชสร้างขึ้นเอง โดยมีคุณสมบัติเป็นสารเร่งการเจริญเติบโต มีผลกระตุ้นการขยายขนาดของเซลล์ การยืดตัวของเซลล์ และยังมีผลกระตุ้นการเกิดราก รวมถึงมีคุณสมบัติในการส่งเสริมการเจริญเติบโตในส่วนต่าง ๆ ของพืช เมื่อเป็นเช่นนี้จึงทำให้มีการสังเคราะห์สารต่าง ๆ ที่มีคุณสมบัติคล้ายออกซิน เพื่อนำไปใช้ประโยชน์ทางการเกษตร สารสังเคราะห์เหล่านี้มีอยู่หลายชนิด แต่ชนิดที่นำมาเชื่อมกับ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin เพื่อมาใช้ประโยชน์ทางด้านเกษตร ได้แก่ NAA (1-naphthylacetic acid) 2,4-D (2,4-dichlorophenoxyacetic acid) และ IBA (4-(indol-3-yl)butyric acid)

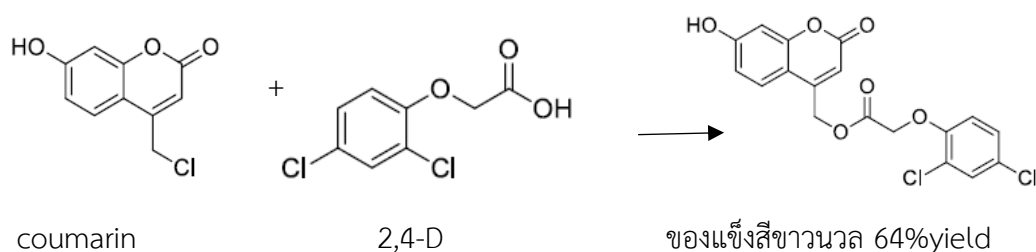
อนุพันธ์ของสารประกอบคูมาริน ชนิด 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ที่เชื่อมต่อกับสารออกฤทธิ์ 3 ชนิด คือ NAA (1-naphthylacetic acid) 2,4-D (2,4-dichlorophenoxyacetic acid) และ IBA (4-(indol-3-yl)butyric acid) มีปฏิกิริยาดังรูปที่25-27[6]

อนุพันธ์ของสารประกอบคูมาริน ชนิด 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ที่เชื่อมกับ NAA (1-naphthylacetic acid) ตามรูปที่25



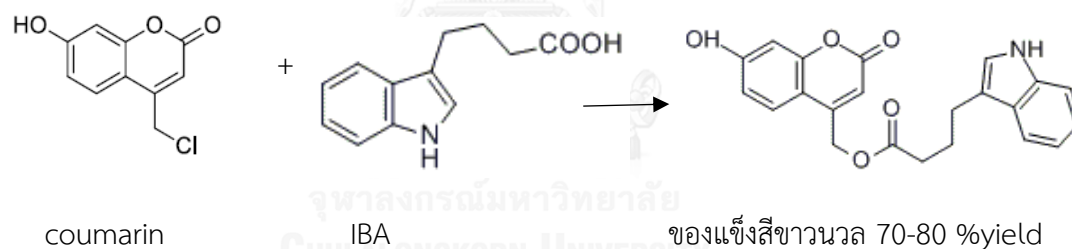
รูปที่ 25 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ที่เชื่อมกับ NAA[6]

อนุพันธ์ของสารประกอบคูมาริน ชนิด 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ที่เชื่อมกับ 2,4-D (2,4-dichlorophenoxyacetic acid) ตามรูปที่26



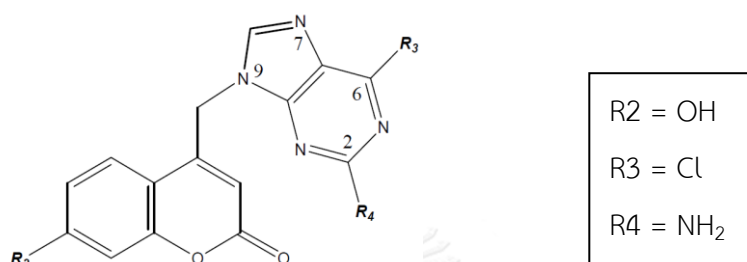
รูปที่ 26 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ที่เชื่อมกับ NAA[6]

อนุพันธ์ของสารประกอบคูมาริน ชนิด 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ที่เชื่อมกับ IBA (4-(indol-3-yl)butyric acid) ตามรูปที่27



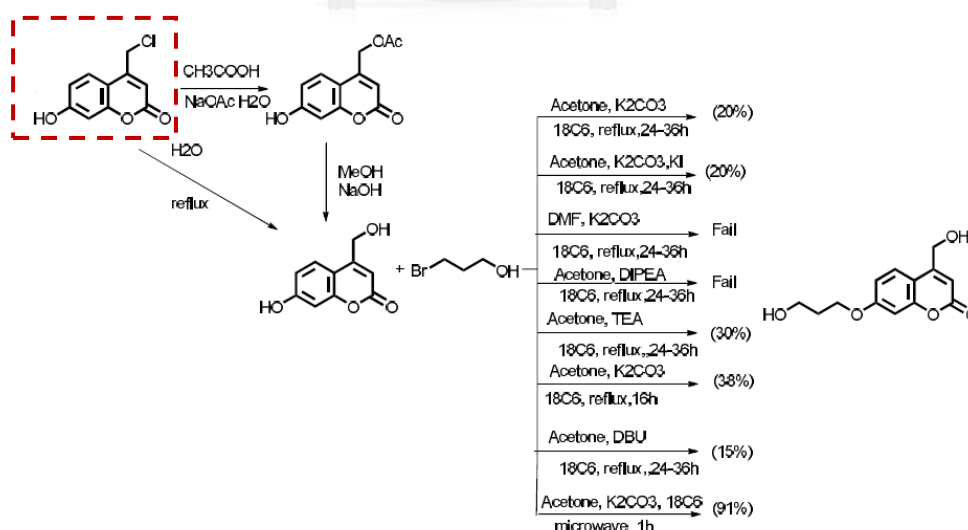
รูปที่ 27 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ที่เชื่อมกับ IBA[6]

การนำ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin มาใช้ในด้านการศึกษา ในปี ค.ศ. 2012 Benci และคณะ ได้ทำการศึกษาอนุพันธ์ของคูมารินชนิด 7-hydroxy 4-cholomethylcoumarin เชื่อมต่อกับ 1,2,4-Triazole, 4,5-Dicyanoimidazole and Purine ดังรูปที่ 28 พบว่าอนุพันธ์ของคูมารินชนิดชนิด 7-hydroxy 4-cholomethylcoumarin ที่เชื่อมต่อกับ 2-amino-6-cholopurine ให้ประสิทธิภาพในการยับยั้งเซลล์มะเร็งได้เป็นอย่างดีและไม่เป็นอันตรายต่อร่างกาย[14]

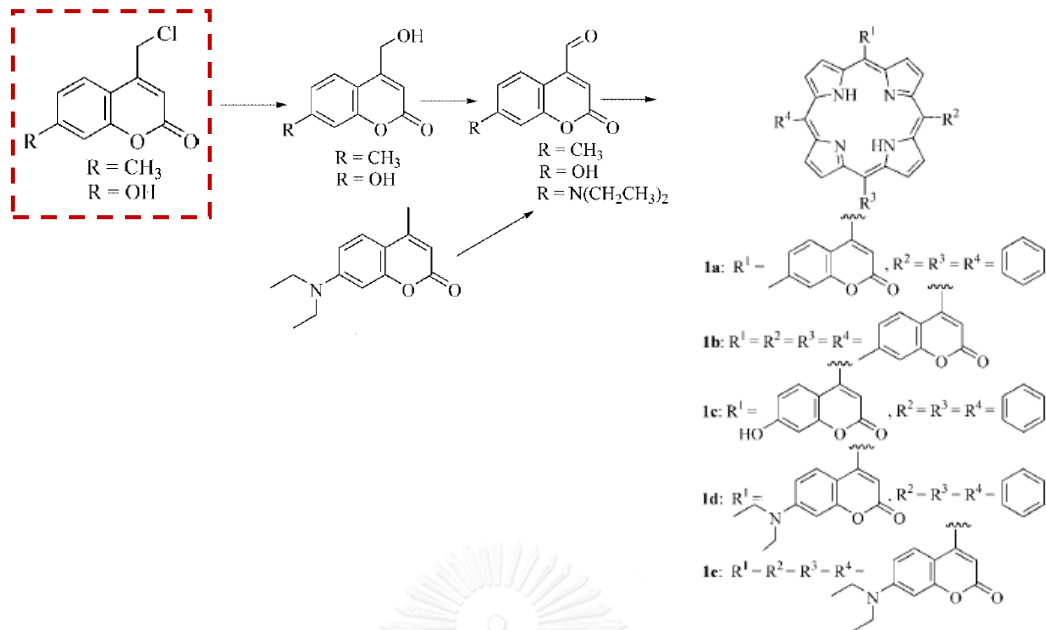


รูปที่ 28 7-hydroxy 4-cholomethylcoumarin ที่เชื่อมต่อกับ 2-amino-6-cholopurine[14]

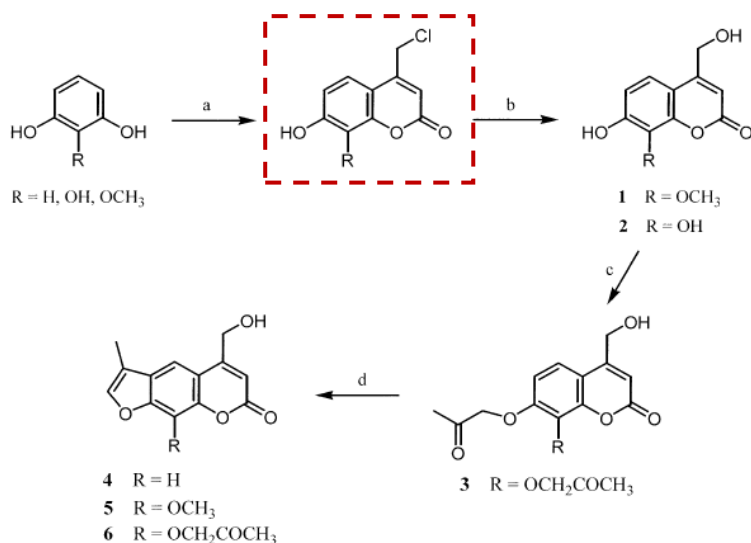
นอกจากนี้ยังได้มีการนำ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin มาใช้เป็นสารตั้งต้นในการผลิตอนุพันธ์คูมารินตัวอื่น ๆ อีกด้วย ดังแสดงในรูปที่ 29-32



รูปที่ 29 การนำ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin มาใช้เป็นสารตั้งต้นในการผลิต Coumarin monomer[19]

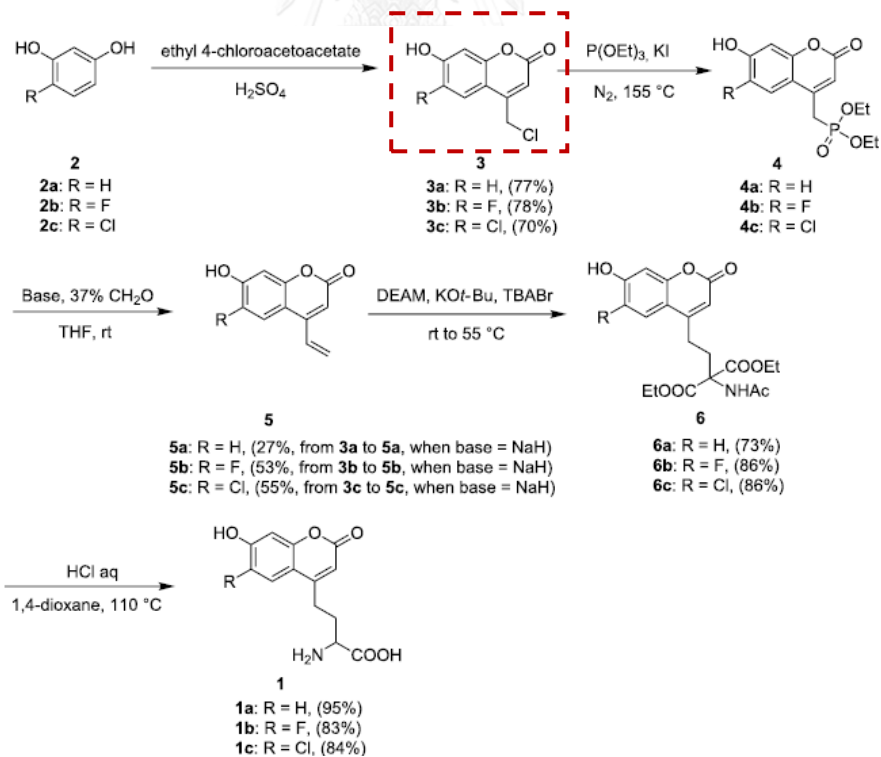


รูปที่ 30 การนำ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin มาใช้เป็นสารตั้งต้นในการผลิต *meso*-coumarin-conjugated porphyrins เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการเรืองแสงของแผ่นฟิล์ม[27]



Reagents and conditions: (a) ethyl 4-chloroacetate/H₂SO₄; (b) H₂O; (c) ClCH₂COCH₃/K₂CO₃/(CH₃)₂CO; (d) NaOH.

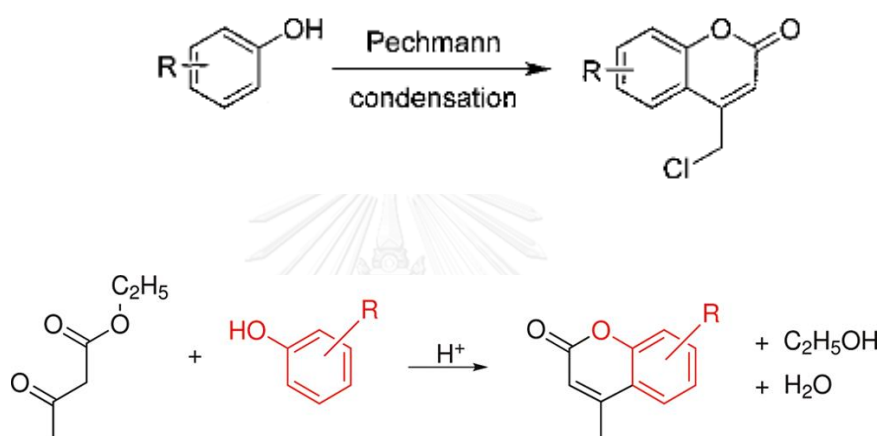
รูปที่ 31 การนำ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin มาใช้เป็นสารตั้งต้นในการผลิตอนุพันธ์ Furocoumarin เพื่อเป็นส่วนประกอบของตัวขยายยาหลอดเลือด[8]



รูปที่ 32 การนำ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin มาใช้เป็นสารตั้งต้นในการผลิต coumarin amino acid[20]

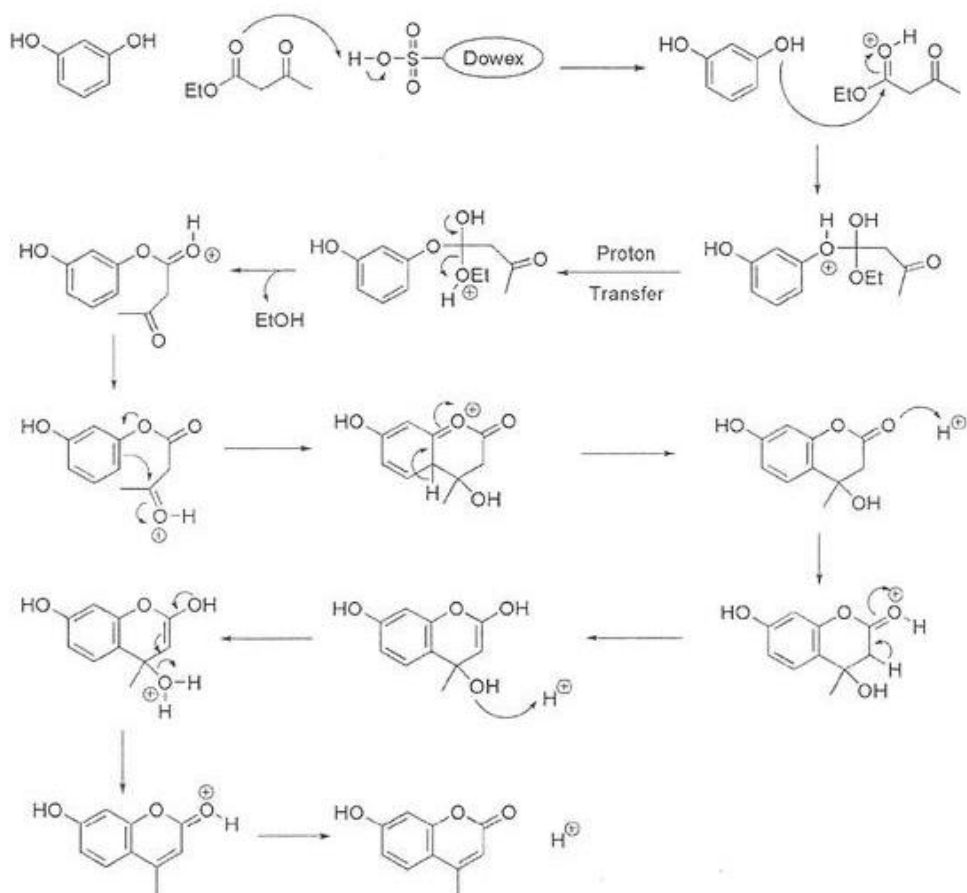
2.4 ปฏิกริยาคอนเดนเซชันแบบเพคแมนน์ (Pechmann condensation)

ปฏิกริยาคอนเดนเซชันแบบเพคแมนน์ (Pechmann condensation)[28] เป็นปฏิกริยาที่ใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบอนุพันธ์คูมาริน โดยเริ่มจาก Pechmann condensation คือปฏิกริยาการสังเคราะห์คูมาริน โดยเริ่มจากสารที่มีหมู่ฟีนอล ทำปฏิกริยากับสารที่มีหมู่กรดคาบอกซิลิก หรือเอสเทอร์ ซึ่งประกอบด้วย β -carbonyl group($R-CO-R'$) ปฏิกริยานี้เกิดภายใต้สภาวะกรด ถูกค้นพบโดยนักเคมีชาวเยอรมันชื่อ Hans von Pechmann. ดังรูปที่33



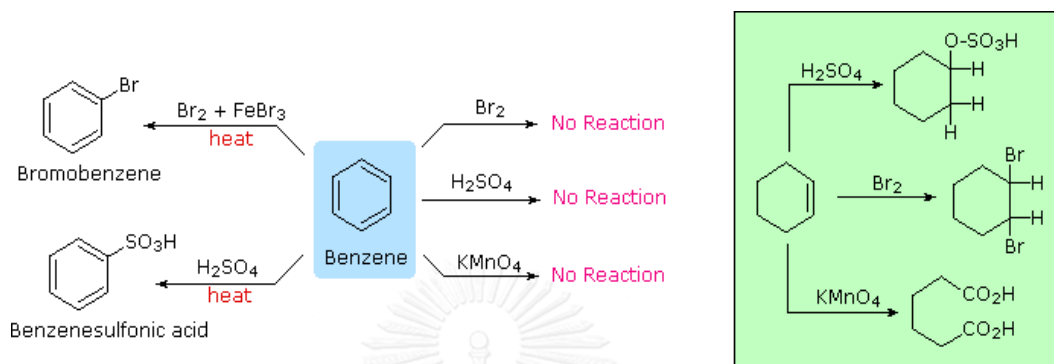
รูปที่ 33 ปฏิกริยา Pechmann condensation[29]

โดยการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin จะนำปฏิกิริยาคอนเดนเซชันแบบเพคแมนน์ (Pechmann condensation) มาใช้ในการสังเคราะห์[14] โดยใช้กรดเข้มข้นที่มีหมู่ซัลโฟนิกเป็นองค์ประกอบ(sulphonic acid) ทำปฏิกิริยากับสารที่มีหมู่กรดคาบอกซิลิกเพื่อเกิดการชิงโปรตอนจากกรดซัลโฟนิกมาที่กรดคาบอกซิลิก โดยโปรตอนจะวิ่งเข้าไปสร้างพันธะตรงหมู่คาร์บอนิลเพื่อเปลี่ยนพันธะคู่ระหว่างคาร์บอนกับออกซิเจนให้กลายเป็นพันธะเดี่ยว และวิ่งเข้าชนกับหมู่ฟีนอลเพื่อสร้างพันธะตรงหมู่ไฮดรอกซิล(hydroxyl group)เกิดเป็นสารประกอบอะโรมาติกเชื่อมติดกันสองวง ดังแสดงในรูปที่34



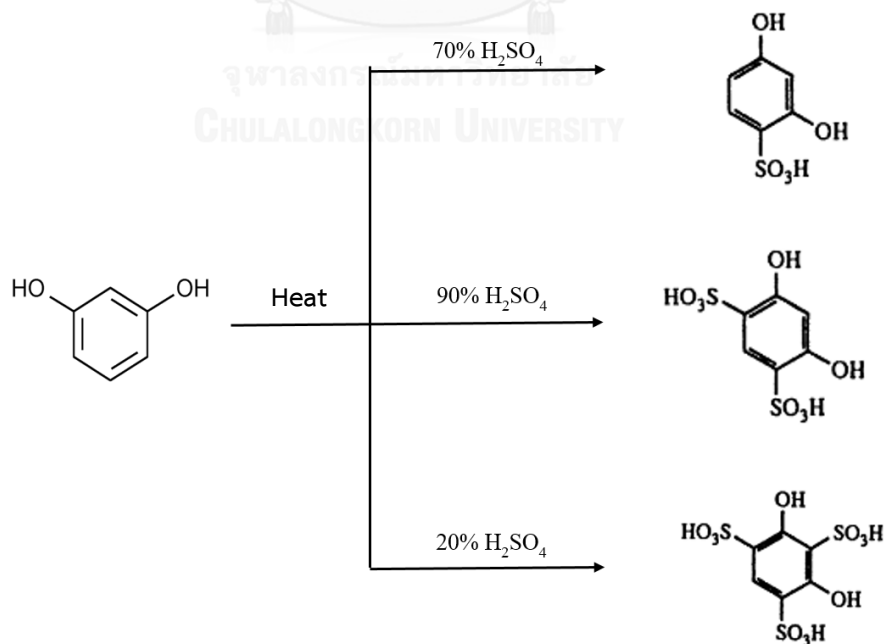
รูปที่ 34 กลไกการเกิดปฏิกิริยา Pechmann condensation[29]

โดยจากการค้นคว้าพบว่าสารประกอบเบนซีน หรือฟีนอลเมื่อทำปฏิกิริยากับกรด ไม่สามารถเกิดปฏิกิริยาได้ แต่สามารถเกิดได้ดีเมื่อมีอุณหภูมิสูงตามรูปที่35 จึงเป็นได้ว่าในปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin อาจเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงจากการที่กรดเข้มข้นที่มีหมู่ซัลโฟนิคทำปฏิกิริยากับหมู่ฟีนอลเกิดเป็นผลิตภัณฑ์ข้างเคียงได้อีกด้วย[30, 31]



รูปที่ 35 สมการปฏิกิริยาการแทนที่ของอนุพันธ์เบนซีน[30]

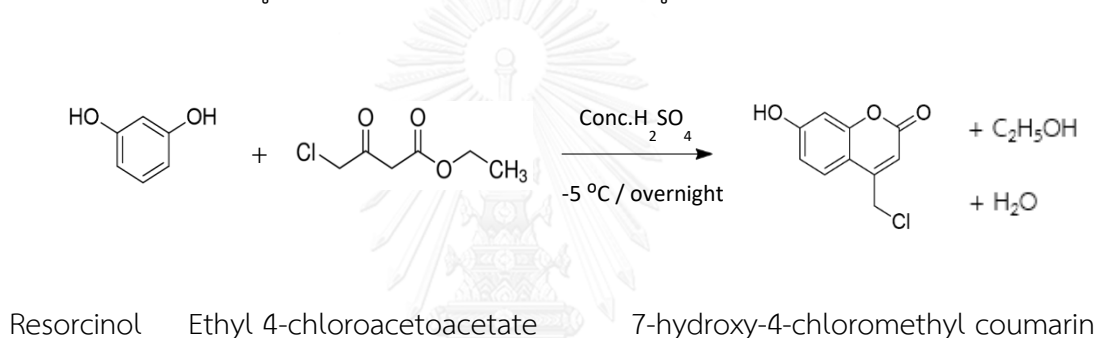
โดยจากการค้นคว้าพบว่าเมื่อรีโซซินอลทำปฏิกิริยากับกรดซัลฟิวริกที่อุณหภูมิสูง สามารถเกิดปฏิกิริยาเป็นสารประกอบรีโซซินอลซัลโฟนิคได้อีกด้วย ดังรูปที่36



รูปที่ 36 สมการปฏิกิริยารีโซซินอลเมื่อทำปฏิกิริยากับกรดซัลฟิวริกที่อุณหภูมิต่างๆ[31]

2.5 การสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin

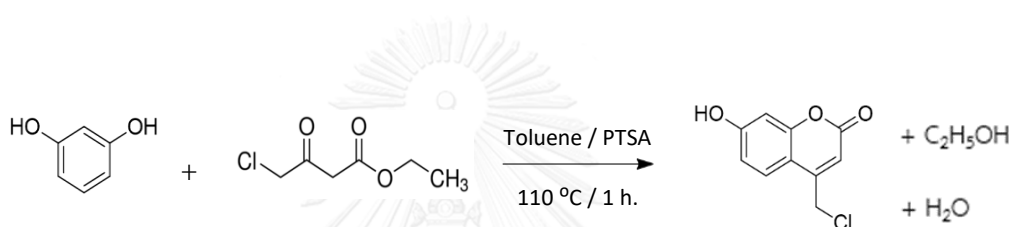
Weiyang Lin และคณะ (2007)[27] ได้ทำการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin โดยมีสารตั้งต้นคือ รีโซซินอล (resorcinol) 5 กรัม และ เอทิล 4-คลอโรอะซิโอะซิเตต (Ethyl 4-chloroacetoacetate) ทำปฏิกิริยากันโดยมีกรดซัลฟิวริกเข้มข้น (Sulfuric acid) เป็นตัวทำละลาย โดยทำปฏิกิริยากันในอัตราส่วนรีโซซินอล (resorcinol) ต่อ เอทิล 4-คลอโรอะซิโอะซิเตต (Ethyl 4-chloroacetoacetate) เป็น 1.2:1 ปั่นกวนด้วยเครื่องปั่นกวนสาร Magnetic stirrer ที่อุณหภูมิ -5 องศาเซลเซียส ในระบบปิดเป็นระยะเวลาข้ามคืน จึงนำสารละลายที่ได้จากปฏิกิริยาแยกเอา 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ออกโดยเทใส่น้ำแข็ง พร้อมปั่นกวนด้วยเครื่อง Magnetic stirrer เป็นเวลา 1 ชั่วโมง จึงนำมากรองเอา 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ออก โดยร้อยละผลได้อยู่ที่ 85 เปอร์เซ็นต์ (85%yield) ตามรูปที่37



รูปที่ 37 สมการปฏิกิริยาสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin

ของ Weiyang Lin และคณะ (2007)[27]

Weizheng Fan และคณะ (2014)[19] ได้ทำการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin โดยมีสารตั้งต้นคือ รีโซซินอล (resorcinol) 10 กรัม และ เอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตต (Ethyl 4-chloroacetoacetate) ในโทลูอีน และ p-toluene sulfonic acid ทำปฏิกิริยากัน โดยทำปฏิกิริยากันในอัตราส่วนรีโซซินอล (resorcinol) ต่อ เอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตต (Ethyl 4-chloroacetoacetate) เป็น 1:1.14 ปั่นกวนด้วยเครื่องปั่นกวนสาร Magnetic stirrer พร้อม Reflux ที่อุณหภูมิ 110 องศาเซลเซียส ในระบบปิดเป็นเวลา 1 ชั่วโมง จึงนำสารละลายที่ได้จากปฏิกิริยาแยกเอา 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ออกโดยวิธีการคอลัมน์โครมาโตกราฟี (Column Chromatography) จะได้ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin เป็นของแข็งสีขาว โดยร้อยละผลได้อยู่ที่ 65 เปอร์เซ็นต์ (65% yield) ตามรูปที่ 38



Resorcinol Ethyl 4-chloroacetoacetate 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin

รูปที่ 38 สมการปฏิกิริยาสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin

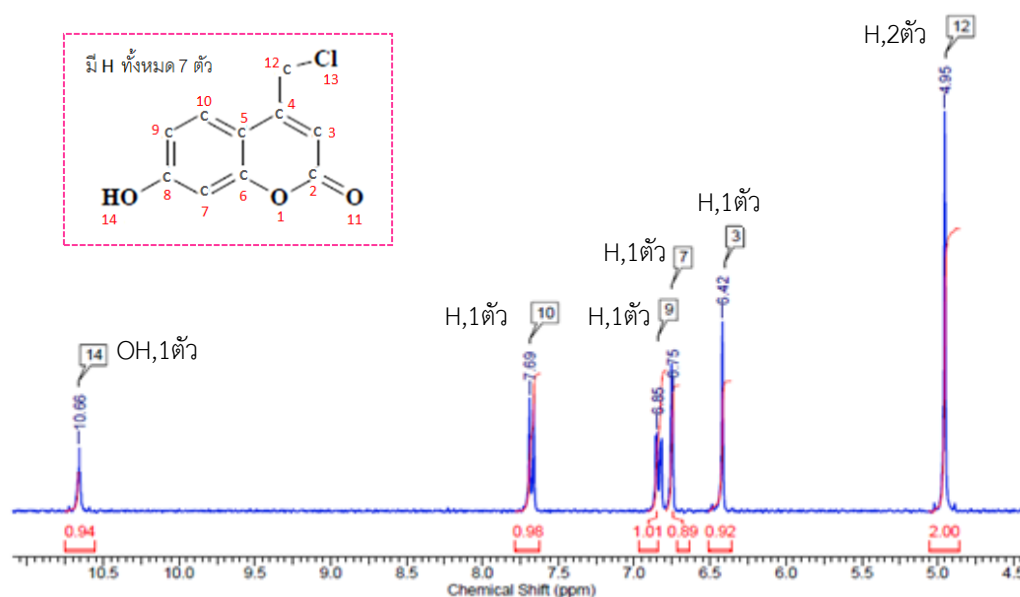
ของ Weizheng Fan และคณะ (2014) [19]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

จากการศึกษาวิธีการทั้งสองวิธีการเปรียบเทียบกันทำให้ผู้วิจัยเลือ่วิธีการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ของ Weiying Lin และคณะ (2007) เนื่องจากมีวิธีการที่ไม่ซับซ้อน ราคาของสารตั้งต้นน้อยกว่า และให้ร้อยละผลได้ที่มากกว่าวิธีการของ Weizheng Fan และคณะ (2014) อีกทั้งขั้นตอนในการแยกสารให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีการคอลัมน์โครมาโตกราฟี (Column Chromatography) ยังไม่ถูกนำมาใช้ในอุตสาหกรรมอีกด้วย

2.6 การตรวจสอบความบริสุทธิ์ของ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin

ในการตรวจสอบความบริสุทธิ์ของ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin โดยเครื่อง Hydrogen nuclear magnetic resonance spectra (^1H NMR) ความถี่ 500 MHz โดยใช้ DMSO- d_6 เป็นสารละลายจะให้ตำแหน่งของพีคคือ ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): d 4.95 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.85(d, 1H), 7.66-7.69(d, 1H), 10.66(s, -OH, 1H). [19] ดังแสดงในรูปที่39



รูปที่ 39 ^1H NMR : 7-hydroxy-4-(chloromethyl) coumarin [19]

จากรูปที่39เราสามารถดูความบริสุทธิ์ของสารจากผล ^1H NMR ของสารได้โดยดูจากตำแหน่งของพีคแต่ละพีคที่ขึ้นและพื้นที่ใต้พีคที่เกิดจากการอินทิเกรต สรุปเป็นตารางได้ตามตารางที่2

ตารางที่ 2 ตำแหน่งและพื้นที่ใต้พีค ^1H NMR ของสาร 7-hydroxy-4-(chloromethyl) coumarin

พีค	หมู่ฟังก์ชันก่	ตำแหน่งพีค	อัตราส่วนพื้นที่ใต้พีค (เทียบกับพีคที่3)
14	-OH	10.6	1
10	-H	7.7	1
9	-H	6.8	1
7	-H	6.7	1
3	-H	6.4	1
12	-H	4.9	2

ในการใช้เอ็นเอ็มอาร์สเปกตรัมเพื่อหาข้อมูลเกี่ยวกับโครงสร้างของโมเลกุลให้พิจารณาประเด็นต่างๆ ซึ่งจะให้ข้อมูลต่อไปนี้[32]

1. จำนวนชนิดของสัญญาณ (number of signals) จะให้ข้อมูลเกี่ยวกับจำนวนชนิดของโปรตอนที่แตกต่างกันในโมเลกุล
2. ตำแหน่งของสัญญาณ (positions of the signals) ซึ่งก็คือเคมีคัลชิฟต์จะให้ข้อมูลเกี่ยวกับสภาพแวดล้อมอิเล็กทรอนิกส์ (electronic environment) ของโปรตอนแต่ละกลุ่มนั้น
3. ความเข้มของสัญญาณ (intensity of the signals) ซึ่งแสดงในรูปพื้นที่ใต้พีก จะให้ข้อมูลเกี่ยวกับจำนวนของโปรตอนแต่ละชนิด
4. การแยกของสัญญาณ (splitting of the signals) กลุ่มหนึ่งๆ ออกเป็นหลายพีก จะให้ข้อมูลเกี่ยวกับจำนวนโปรตอนอื่นๆ ที่ต่ออยู่กับคาร์บอนซึ่งต่อกับคาร์บอนที่โปรตอนที่กำลังพิจารณาอยู่นั้นต่ออยู่ด้วย (จำนวน neighboring protons)

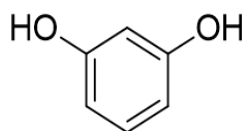
การคำนวณหาร้อยละผลได้ (%yield) ของ 7-hydroxy-4-chloromethylcoumarin

$$\% \text{ Yield} = \frac{\text{mol of 7-hydroxy-4-chloromethylcoumarin}}{\text{mol of ethyl 4-chloroacetoacetate}} \times 100\%$$

- 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin น้ำหนักโมเลกุล 210.614 g/mol
- Ethyl 4-chloroacetoacetate น้ำหนักโมเลกุล 164.587 g/mol

2.7 คุณสมบัติของเคมีของสารตั้งต้นที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา

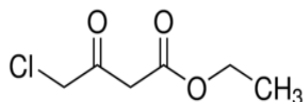
2.7.1 รีโซซินอล (Resorcinol)[33]



รูปที่ 40 โครงสร้างทางเคมีของรีโซซินอล[34]

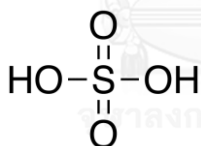
- สูตรทางเคมีคือ $C_6H_6O_2$
- ชื่อเรียกตาม IUPAC คือ benzene-1,3-diol
- ชื่อเรียกอื่นๆ resorcinol, resorcin, m-Dihydroxybenzene, 1,3-Benzenediol, 3-Hydroxyphenol, m-Hydroquinone, m-Benzenediol
- เป็นของแข็งสีขาว และจะเปลี่ยนเป็นสีชมพูเมื่อโดนความชื้น
- สามารถละลายน้ำได้ดี 110 g/100 ml ที่อุณหภูมิ 20 °C และ 10 g/40 ml ที่อุณหภูมิ 0 °C
- น้ำหนักโมเลกุล 110.111 g/mol
- ความหนาแน่น 1.28 g/cm³
- มีจุดเดือด 277 °C และจุดหลอมเหลว 110 °C
- ความดันไอ 1 mmHg (21.1 °C)
- จุดวาบไฟ 127 °C

2.7.2 เอทิล 4-คลอโรอะซิโตนีเอต (Ethyl 4-chloroacetoacetate)[35]

**รูปที่ 41** โครงสร้างทางเคมีของเอทิล4-คลอโรอะซิโตนีเอต[35]

- สูตรทางเคมีคือ $C_6H_9ClO_3$
- ชื่อเรียกตาม IUPAC คือ ethyl 4-chloro-3-oxobutanoate
- ชื่อเรียกอื่นๆ ethyl 4-chloroacetoacetate
- เป็นของเหลวสีเหลือง สามารถละลายน้ำได้ 47.5 g/L at 20 °C
- น้ำหนักโมเลกุล 164.59 g/mol
- ความหนาแน่น 1.305 g/cm³ at 25 °C
- มีจุดเดือด 115 °C และจุดหลอมเหลว -8 °C ที่ 14 mmHg
- จุดวาบไฟ 96.67 °C

2.7.3 กรดซัลฟิวริกเข้มข้น[36]

**รูปที่ 42** โครงสร้างทางเคมีของกรดซัลฟิวริก[37]

- สูตรทางเคมีคือ H_2SO_4
- ชื่อเรียกตาม IUPAC คือ Sulfuric acid
- ชื่อเรียกอื่นๆ Oil of vitriol
- เป็นของเหลวใสไม่มีสี สามารถละลายน้ำได้
- น้ำหนักโมเลกุล 98.079 g/mol
- ความหนาแน่น 1.84 g/cm³ at 25 °C
- มีจุดเดือด 337 °C และจุดหลอมเหลว 10 °C
- ความดันไอ 0.001 mmHg (20 °C)

2.8 เครื่องปฏิกรณ์แบบกะ

เครื่องปฏิกรณ์แบบกะ (batch reactor) เป็นเครื่องปฏิกรณ์ที่นิยมใช้อย่างแพร่หลายทั้งในระดับห้องปฏิบัติการและระดับอุตสาหกรรมเนื่องจากเป็นเครื่องปฏิกรณ์ที่ใช้งานง่าย ดูแลรักษาง่าย ใช้พื้นที่ไม่มาก ติดตั้งง่าย ต้นทุนต่ำและสามารถประยุกต์ใช้งานได้หลากหลายเนื่องจากสามารถปรับเปลี่ยนสภาวะการดำเนินงานได้หลากหลาย เครื่องปฏิกรณ์แบบกะจึงสามารถพบได้ในหลายๆ โรงงานอุตสาหกรรม เช่น อุตสาหกรรมอาหารและเครื่องดื่ม อุตสาหกรรมเคมี การบำบัดน้ำเสียและอุตสาหกรรมยา เป็นต้น

ในการทำงานของเครื่องปฏิกรณ์แบบกะ สารตั้งต้นทุกตัวจะถูกป้อนเข้าไปเครื่องปฏิกรณ์ในครั้งเดียวแล้วจึงเริ่มทำปฏิกิริยาในระหว่างการทำปฏิกิริยาจะไม่มีสารเติมสารใดๆลงไปเครื่องปฏิกรณ์จนปฏิกิริยาแล้วเสร็จจึงนำสารออกมา ในการดำเนินงานของเครื่องปฏิกรณ์มักมีการปั่นกววนและการให้ความร้อนหรือลดความร้อนแก่สารในเครื่องปฏิกรณ์

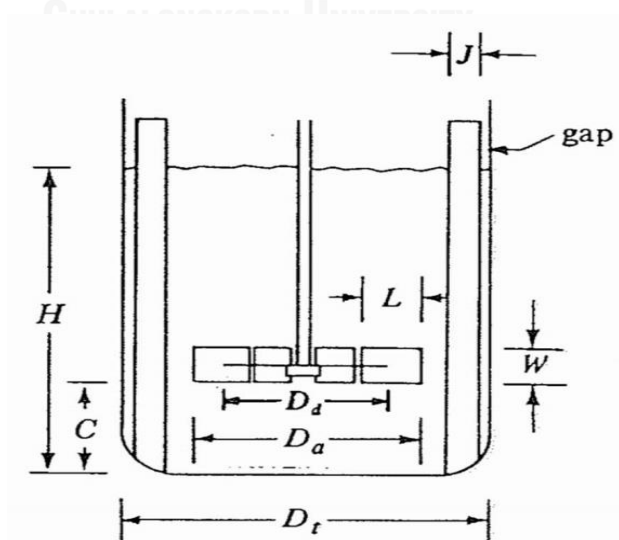


รูปที่ 43 เครื่องปฏิกรณ์แบบกะ[38]

เครื่องปฏิกรณ์แบบกะโดยทั่วไปจะเป็นแบบที่มีสัดส่วนมาตรฐาน(standard tank) ซึ่งสัดส่วนมาตรฐานนี้เป็นสัดส่วนมาตรฐานที่จะใช้ในการอ้างอิงในการออกแบบเครื่องปฏิกรณ์สำหรับกระบวนการที่มีการปั่นกววน เนื่องจากเป็นสัดส่วนที่เหมาะสมและให้การผสมที่ดีเพียงพอสำหรับกระบวนการส่วนใหญ่ในอุตสาหกรรม อย่างไรก็ตาม ค่าสัดส่วนมาตรฐานนี้อาจไม่ใช่สัดส่วนที่เหมาะสมที่สุดสำหรับกระบวนการบางกระบวนการจึงอาจมีการศึกษาสัดส่วนที่เหมาะสมกับแต่ละกระบวนการต่อไป ซึ่งสัดส่วนมาตรฐานได้แสดงในตารางที่3 และรูปที่44

ตารางที่ 3 สัดส่วนของเครื่องปฏิกรณ์มาตรฐาน[39]

Impeller diameter/Tank diameter (D_a/D_t)	0.3-0.5
Impeller height from tank bottom/Tank diameter (C/D_t)	1/3
Impeller blade width/Impeller diameter (W/D_a)	1/5
Impeller blade length/Impeller diameter (L/D_a)	1/4
Liquid height/Tank diameter (H/D_t)	1
Baffle number	4
Baffle width/Tank diameter (J/D_t)	1/12



รูปที่ 44 สัดส่วนของเครื่องปฏิกรณ์มาตรฐาน[39]

2.9 ชนิดของใบกวน

โดยทั่วไปแล้วสามารถแบ่งประเภทการกวนตามขบวนการทางกายภาพและเคมี ได้คือ

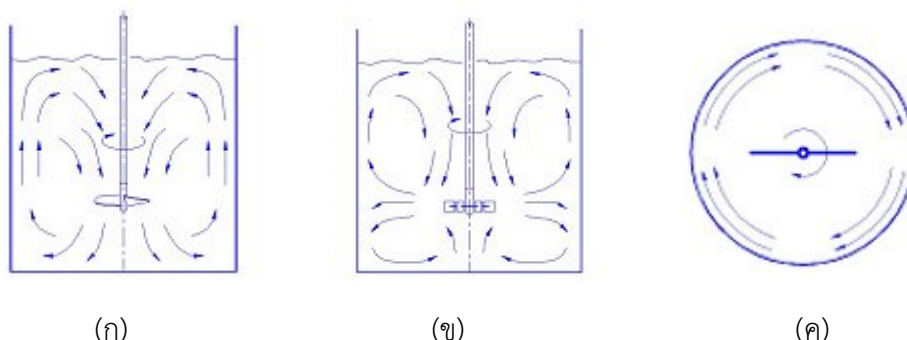
- Blending การผสมของเหลวสองชนิดที่สามารถละลายเข้าด้วยกัน (miscible liquid)
- Suspension การผสมของแข็งกับของเหลวที่ละลายเข้าด้วยกัน
- Dispersion การลดขนาดและแพร่กระจายของแข็งในของเหลว
- Emulsion การผสมของเหลวสองชนิดที่ไม่ละลายเข้าด้วยกัน (immiscible liquid)
- Aeration การผสมแก๊สกับของเหลว หรือขบวนการถ่ายเทมวล (mass transfer)
- Heat transfer การถ่ายเทความร้อน ซึ่งอาจทำให้ร้อนขึ้นหรือเย็นลง โดยให้ของเหลว เคลื่อนผ่านผิวสัมผัสของภาชนะ ทั้งนี้ก็มีขบวนการอื่นๆ ดังกล่าวข้างต้นรวมอยู่ด้วย[40]

โดยประเภทของการกวนสามารถแบ่งได้หลัก 3 แบบ คือ

1. การไหลแบบแนวแกน (Axial flow) ของเหลวถูกดูดและไหลในแนวแกนขนานกับเพลลา ใบกวนกลุ่มนี้ใช้เพิ่มการไหลของของเหลว (pumping capacity) เหมาะสำหรับการผสมของเหลวที่สามารถละลายเข้าด้วยกัน (blending) และการผสมของแข็งเข้ากับของเหลว (suspension)

2. การไหลแบบแนวรัศมี (Radial flow) ของเหลวถูกผลักออกในแนวรัศมีหรือในแนวตั้งฉากกับแกนเพลลา ใบกวนกลุ่มนี้ใช้เพิ่มแรงเฉือนหรืออัตราการเฉือน (shear rate) ให้กับของเหลว เหมาะสำหรับการผสมของเหลวที่ไม่สามารถละลายเข้าด้วยกันเป็นเนื้อเดียว (immiscible liquid) การลดขนาดของของแข็งให้แขวนลอยในของเหลวและการลดขนาดของแก๊สในของเหลว เพื่อให้เกิดการถ่ายเทมวลสาร (mass transfer) โดยขบวนการ emulsion dispersion และ aeration ตามลำดับ

3. การไหลแบบแนวสัมผัส (Tangential flow) ของเหลวจะไหลตามแนวสัมผัสรอบขอบถัง ทำให้สามารถถ่ายเทความร้อน (heat transfer) กับภาชนะบรรจุได้ดี[40] ดังแสดงในรูปที่45

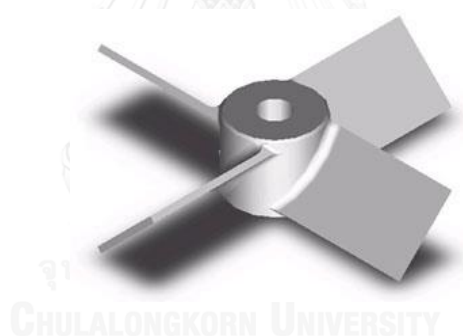


รูปที่ 45 ประเภทของการกวน (ก) Axial flow (ข) Radial flow (ค) Tangential flow[40]

ซึ่งในงานวิจัยนี้เป็นการปั่นกววนแบบ 2 เฟส โดยมีรีโซซินอล ที่มีสถานะเป็นของแข็งละลายในสารละลายเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตต (Ethyl 4-chloroacetoacetate) และกรดซัลฟิวริกที่มีสถานะเป็นของเหลว ซึ่งเป็นการกววนแบบการผสมของแข็งกับของเหลวที่ละลายเข้าด้วยกัน จึงควรเลือกประเภทของใบกววนให้เกิดการกววนแบบ Axial flow เป็นหลัก

การเลือกใบพัดเป็นตัวแปรหนึ่งที่สำคัญในการออกแบบ จึงต้องมีการเลือกใบพัดให้เหมาะสมต่อหน้าที่การทำงาน และ ชนิดของของไหล งานวิจัยนี้ได้เลือกใบพัดแบบ Pitched blade turbine (PBT) ที่ทำให้ลักษณะการไหลเป็นแบบแนวแกนเป็นหลัก เพราะความต้องการให้ของแข็งบริเวณด้านล่างถึงฟุ้งกระจายขึ้นมา

45^o- 4 Pitched blade turbine (รูปที่46) ซึ่งเป็นใบกววนที่สามารถใช้งานได้ทั่วไป ตั้งแต่ของเหลวความหนืดต่ำจนถึงความหนืดสูง รวมทั้งสามารถใช้จำนวนใบได้ตั้งแต่ 4 – 12 ใบ โดยจำนวนใบยิ่งมากก็ยิ่งใช้กำลังงานมาก แต่ก็ให้อัตราการไหลที่มากขึ้น แต่ด้วยระบบของเราเป็นระบบที่ไม่ได้มีความหนืดของสารมากจึงไม่มีความจำเป็นต้องใช้จำนวนใบในปริมาณมากเพื่อลดการใช้กำลังงานระบบ[40]



รูปที่ 46 ใบกววน 45^o - 4 Pitched blade turbine[41]

2.10 การขยายขนาดการผลิต

กระบวนการขยายขนาด (scale up) คือกระบวนการศึกษาการขยายขนาดจากระดับเล็กหรือระดับห้องปฏิบัติการสู่กระบวนการผลิตในขนาดใหญ่ขึ้นไม่ว่าจะเป็นในระดับ pilot หรืออุตสาหกรรม โดยมีวัตถุประสงค์หลักคือเพื่อเพิ่มการผลิตจากระดับห้องปฏิบัติการเพื่อจำหน่าย ในเชิงพาณิชย์ ซึ่งในกระบวนการทางเคมี จำเป็นจะต้องมีการศึกษาผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นได้ ไม่ว่าจะเป็นจากคุณภาพของสารตั้งต้นที่อาจต้องใช้คุณภาพที่แตกต่างกันออกไปเมื่อนามาผลิตในระดับอุตสาหกรรม การถ่ายเทความร้อนที่อาจไม่เพียงพอจากการขยายขนาดเครื่องปฏิกรณ์ การควบคุมอุณหภูมิที่ยากลำบากขึ้นเมื่อปริมาณสารมากขึ้น หรือการปั่นกววนที่อาจไม่ทั่วถึงเมื่อเปลี่ยนจากการใช้เครื่องปั่นกววนในห้องปฏิบัติการมาเป็นการปั่นกววนด้วยใบพัด เป็นต้น

อย่างไรก็ตามในกระบวนการขยายขนาด เราไม่สามารถที่จะขยายขนาดได้ตามสัดส่วนทางเรขาคณิตได้โดยตรง ทั้งนี้เพราะอาจเกิดปัญหาในแง่ของการถ่ายเทความร้อน หรือการกระจายตัวของสารตั้งต้นจากการปั่นกววนที่ไม่เหมาะสม ทำให้ผลิตภัณฑ์ที่เราได้มีคุณภาพไม่เท่ากับในระดับห้องปฏิบัติการ ทั้งนี้จึงจำเป็นต้องมีอัตราส่วนในการขยายขนาด โดยอัตราส่วนเหล่านี้จะเป็นวัตถุประสงค์ในการขยายขนาดนั่นเอง

การคำนวณอัตราการผลิตขยายขนาดของถังกวน พิจารณาจากถังกวนแบบมาตรฐานที่มีความสูงมีค่าเท่ากับเส้นผ่าศูนย์กลางของถัง ปริมาตรของถังกวนใบที่ 1 จะเท่ากับ

$$V_1 = \left(\frac{\pi D_1^2}{4}\right) H_1 = \left(\frac{\pi D_1^3}{4}\right)$$

โดยที่ V_1 คือ ปริมาตรของถังกวนใบที่ 1

D_1 คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของถังกวนใบที่ 1

H_1 คือ ความสูงของถังกวนใบที่ 1

และได้ปริมาตรของถังกวนใบที่ 2 ดังนี้

$$V_2 = \left(\frac{\pi D_2^2}{4}\right) H_2 = \left(\frac{\pi D_2^3}{4}\right)$$

โดยที่ V_2 คือ ปริมาตรของถังกวนใบที่ 2

D_2 คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของถังกวนใบที่ 2

H_2 คือ ความสูงของถังกวนใบที่ 2

เมื่อนำสมการทั้งสองมาหารกันจะได้

$$\frac{V_2}{V_1} = \frac{\left(\frac{\pi D_2^3}{4}\right)}{\left(\frac{\pi D_1^3}{4}\right)} = \left(\frac{D_2^3}{D_1^3}\right)$$

เมื่อพิจารณาจากความคล้ายคลึงกันทางเรขาคณิต อัตราส่วนการขยายขนาด (R) จะแปรผันตามความเร็วรอบในการปั่นกวนและเส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวน

$$R \propto N^c D^d$$

โดยที่ N คือ ความเร็วรอบในการปั่นกวน

D คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวน

อัตราส่วนการขยายขนาดนี้สามารถอธิบายได้จากกำลังต่อปริมาตรแปรผันตามสัดส่วนกับความเร็วยรอบใบกวนและเส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวน

$$\frac{P}{V} \propto N^a D^b$$

เมื่อจัดรูปสมการใหม่จะได้ว่า

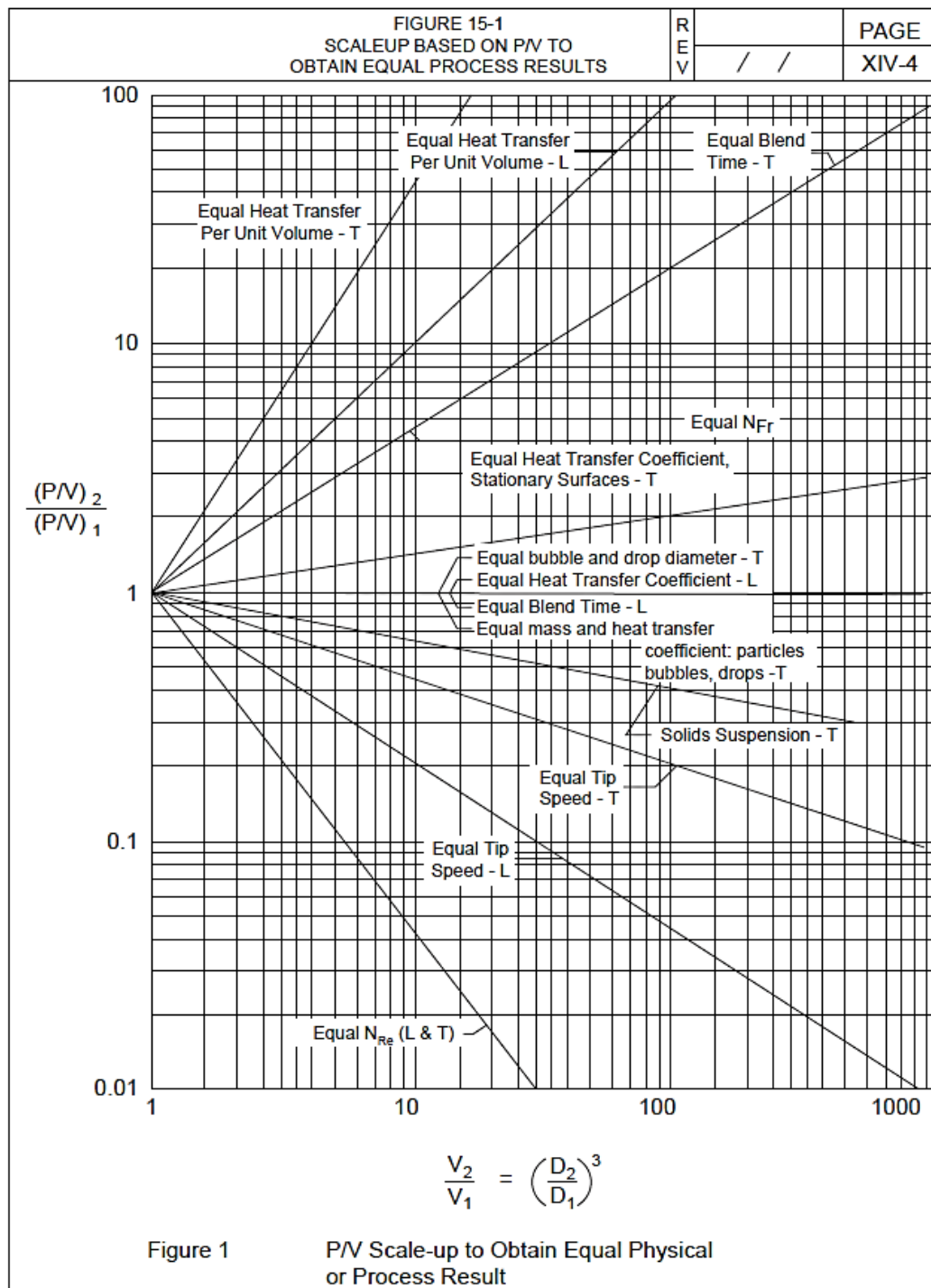
$$N \propto \left(\frac{P}{V}\right)^{\frac{1}{a}} / D^{\frac{b}{a}}$$

$$R \propto \left(\frac{P}{V}\right)^{\frac{c}{a}} / D^{\frac{b-ad}{c}}$$

$$R \propto \left(\frac{P}{V}\right)^{\frac{c}{a}} / V^{\frac{b-ad}{c}}$$

$$\frac{(P/V)_2}{(P/V)_1} = \left(\frac{V_2}{V_1}\right)^{\frac{b-ad}{c}}$$

ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่าง $\frac{(P/V)_2}{(P/V)_1}$ และ $\left(\frac{V_2}{V_1}\right)$ แสดงไว้ในรูปที่ 46



รูปที่ 47 กราฟแสดงการหาอัตราส่วนการขยายขนาดกำลังต่อปริมาตร[42]

การคำนวณอัตราส่วนการขยายขนาดสามารถคำนวณได้จากกราฟการหาอัตราส่วนการขยายขนาดกำลังการปั่นกวนต่อปริมาตรในรูปที่ 47 โดยกำหนดให้ค่าใดค่าหนึ่งดังต่อไปนี้ในการปั่นกวนของถังกวนขนาดเล็กและถังกวนขนาดใหญ่มีค่าเท่ากันดังนี้

1. อัตราการถ่ายเทความร้อนต่อปริมาตรของถังกวนมีค่าเท่ากัน ในสถานะที่ของไหลมีการไหลแบบปั่นป่วน (Equal Heat Transfer per unit volume - Turbulent)
2. อัตราการถ่ายเทความร้อนต่อปริมาตรของถังกวนมีค่าเท่ากัน ในสถานะที่ของไหลมีการไหลแบบราบเรียบ (Equal Heat Transfer per unit volume - Laminar)
3. เวลาในการปั่นกวนมีค่าเท่ากัน ในสถานะที่ของไหลมีการไหลแบบปั่นป่วน (Equal Blend Time - Turbulent)
4. ตัวเลขฟรูดของถังกวน (Froude number, Fr) มีค่าเท่ากัน (Equal N_{Fr})
5. สัมประสิทธิ์การถ่ายเทความร้อนของถังกวนมีค่าเท่ากัน ในสถานะที่ของไหลมีการไหลแบบปั่นป่วน (Equal Heat Transfer Coefficient - Turbulent)
6. เส้นผ่านศูนย์กลางของฟองน้ำและหยดน้ำมีค่าเท่ากัน ในสถานะที่ของไหลมีการไหลแบบปั่นป่วน (Equal bubble and drop diameter - Turbulent)
7. สัมประสิทธิ์การถ่ายเทความร้อนของถังกวนมีค่าเท่ากัน ในสถานะที่ของไหลมีการไหลแบบราบเรียบ (Equal Heat Transfer Coefficient - Laminar)
8. เวลาในการปั่นกวนมีค่าเท่ากัน ในสถานะที่ของไหลมีการไหลแบบราบเรียบ (Equal Blend Time - Laminar)
9. สัมประสิทธิ์ถ่ายเทความร้อนและอัตราการถ่ายเทมวลสารของถังกวนมีค่าเท่ากัน ในสถานะที่ของไหลมีการไหลแบบปั่นป่วน (Equal mass and heat Transfer Coefficient - Turbulent)
10. การกระจายตัวของอนุภาคของแข็งในถังกวนมีค่าเท่ากัน ในสถานะที่ของไหลมีการไหลแบบปั่นป่วน (Equal Solid Suspension - Turbulent)
11. ความเร็วที่ปลายใบกวนมีค่าเท่ากัน ในสถานะที่ของไหลมีการไหลแบบปั่นป่วน (Equal Tip Speed - Turbulent)
12. ความเร็วที่ปลายใบกวนมีค่าเท่ากัน ในสถานะที่ของไหลมีการไหลแบบราบเรียบ (Equal Tip Speed - Laminar)
13. ตัวเลขเรย์โนลด์ของถังกวนมีค่าเท่ากัน ในสถานะที่ของไหลมีการไหลแบบราบเรียบและปั่นป่วน (Equal N_{Re} - Laminar and Turbulent)

สมการความสัมพันธ์ของอัตราส่วนในการขยายขนาดการผลิต

ค่าตัวเลขเรย์โนลด์ของถังกวนมีค่าเท่ากัน

ตัวเลขเรย์โนลด์ (Reynolds number) เป็นตัวเลขที่ใช้อธิบายลักษณะการไหลของของเหลวที่แตกต่างกัน โดยอยู่ในรูปของอัตราส่วนของแรงเฉื่อยต่อแรงจากความหนืด ซึ่งสามารถเขียนความสัมพันธ์ได้ดังสมการ

$$Re = \frac{\rho DV}{\mu} = \frac{\rho D^2 N}{\mu}$$

โดยที่ Re คือ ตัวเลขเรย์โนลด์ (Reynolds number)

ρ คือ คือความหนาแน่นของของไหล (กิโลกรัมต่อลูกบาศก์เมตร)

v คือ ความเร็วในการไหล (เมตรต่อวินาที)

D_p คือ เส้นผ่าศูนย์กลางภายในของท่อ (เมตร)

D คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวน (เมตร)

N คือ ความเร็วรอบของใบกวน (รอบต่อวินาที)

μ คือ ความหนืดของของไหล (กิโลกรัมต่อเมตรวินาที)

เมื่อกำหนดให้ตัวเลขเรย์โนลด์ของถังกวนมีค่าเท่ากันจะสามารถเขียนได้ดังนี้

$$Re_1 = Re_2$$

$$\left(\frac{\rho D^2 N}{\mu} \right)_1 = \left(\frac{\rho D^2 N}{\mu} \right)_2$$

โดยที่ Re_1, Re_2 คือ ตัวเลขเรย์โนลด์ของถังกวนใบที่ 1 และ 2

ρ_1, ρ_2 คือ คือความหนาแน่นของของไหลในถังกวนใบที่ 1 และ 2 (กิโลกรัมต่อลูกบาศก์เมตร)

D_1, D_2 คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวนใบที่ 1 และ 2 (เมตร)

N_1, N_2 คือ ความเร็วรอบของใบกวนของถังกวนใบที่ 1 และ 2 (รอบต่อวินาที)

μ_1, μ_2 คือ ความหนืดของของไหล (กิโลกรัมต่อเมตรวินาที)

สำหรับสารภายในถังกวนใบที่ 1 และ 2 เป็นสารชนิดเดียวกัน

$$\rho_1 = \rho_2$$

$$\mu_1 = \mu_2$$

จะได้ว่า

$$\left(\frac{D_1}{D_2}\right)^2 = \frac{N_2}{N_1}$$

$$N_2 = N_1 \left(\frac{D_1}{D_2}\right)^2$$



ค่าตัวเลขฟรูดของถังกวนมีค่าเท่ากัน

ตัวเลขฟรูด คือ อัตราส่วนของแรงเนื่องจากความเฉื่อยกับแรงโน้มถ่วงของโลก ซึ่งสามารถเขียนความสัมพันธ์ได้ดังสมการ

$$Fr = \frac{DN^2}{g}$$

โดยที่ Fr คือ ตัวเลขฟรูด (Froude number)

D คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวน (เมตร)

N คือ ความเร็วรอบของใบกวน (รอบต่อนาที)

g คือ ค่าแรงโน้มถ่วงของโลก (เมตรต่อตารางวินาที)

เมื่อกำหนดให้ตัวเลขฟรูดของถังกวนมีค่าเท่ากันจะสามารถเขียนได้ดังนี้

$$Fr_1 = Fr_2$$

$$\left(\frac{N^2 D}{g}\right)_1 = \left(\frac{N^2 D}{g}\right)_2$$

โดยที่ Fr_1, Fr_2 คือ ตัวเลขฟรูดของถังกวนใบที่ 1 และ 2

D_1, D_2 คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวนใบที่ 1 และ 2 (เมตร)

N_1, N_2 คือ ความเร็วรอบของใบกวนของถังกวนใบที่ 1 และ 2 (รอบต่อนาที)

เนื่องจากแรงโน้มถ่วงของโลกมีค่าเท่ากัน จะได้ว่า

$$\left(\frac{N^2 D}{g}\right)_1 = \left(\frac{N^2 D}{g}\right)_2$$

$$\frac{D_1}{D_2} = \left(\frac{N_2}{N_1}\right)^2$$

$$N_2 = N_1 \left(\frac{D_1}{D_2}\right)^{1/2}$$

ความเร็วปลายใบกวนมีค่าเท่ากัน

$$v = \omega R = \omega \frac{D}{2}$$

โดยที่ v	คือ	ความเร็วปลายใบกวน
ω	คือ	ความเร็วเชิงมุมในการกวน
R	คือ	รัศมีของใบกวน
D	คือ	เส้นผ่าศูนย์กลางกลางกายของใบกวน (เมตร)

เมื่อกำหนดให้ความเร็วปลายใบกวนมีค่าเท่ากัน จะสามารถเขียนสมการได้ดังนี้

$$v_1 = v_2$$

$$\omega_1 \frac{D_1}{2} = \omega_2 \frac{D_2}{2}$$

โดยที่ ω_1, ω_2 คือ ความเร็วเชิงมุมในการกวนของถังใบที่ 1 และ 2 ตามลำดับ
 D_1, D_2 คือ เส้นผ่าศูนย์กลางกลางของใบกวนของถังใบที่ 1 และ 2 ตามลำดับ (เมตร)

เมื่อ $\omega = 2\pi N$ โดยที่ N คือ ความเร็วรอบของใบกวน จะได้ว่า

$$2\pi N_1 \frac{D_1}{2} = 2\pi N_2 \frac{D_2}{2}$$

$$N_1 D_1 = N_2 D_2$$

$$N_2 = N_1 \left(\frac{D_1}{D_2} \right)^1$$

เวลาของการปั่นกวนของถังกวนมีค่าเท่ากัน

เวลาของการปั่นกวนมีความสัมพันธ์กับจำนวนรอบในการกวนที่ทำให้การปั่นกวนสมบูรณ์ (mixing time factor) ดังนี้

$$f_T = Nt_m$$

โดยที่ f_T คือ mixing time factor (รอบ)

N คือ ความเร็วรอบของใบกวน (รอบต่อนาที)

t_m คือ เวลาที่ใช้ในการปั่นกวน (นาที)

เมื่อกำหนดให้เวลาของการปั่นกวนของถังกวนมีค่าเท่ากันจะสามารถเขียนได้ดังนี้

$$f_{T1} = f_{T2}$$

$$N_1 t_{m1} = N_2 t_{m2}$$

$$N_1 = N_2$$

โดยที่ f_{T1}, f_{T2} คือ mixing time factor ของถังกวนใบที่ 1 และ 2 (รอบ)

N_1, N_2 คือ ความเร็วรอบของใบกวนของถังกวนใบที่ 1 และ 2 (รอบต่อนาที)

t_{m1}, t_{m2} คือ เวลาที่ใช้ในการปั่นกวนของถังกวนใบที่ 1 และ 2 (นาที)

$$N_2 = N_1 \left(\frac{D_1}{D_2} \right)^0$$

อัตราการถ่ายเทความร้อนต่อปริมาตรของถังกวนมีค่าเท่ากัน

อัตราการถ่ายเทความร้อนภายในถังกวนจะพิจารณาการถ่ายเทความร้อนเนื่องจากการเคลื่อนที่ของของไหลหรือการพาความร้อน ซึ่งพลังงานของการพาความร้อนสามารถอธิบายได้ดังสมการ

$$Q = hA\Delta T$$

โดยที่ Q คือ พลังงานของการพาความร้อน

h คือ สัมประสิทธิ์การพาความร้อนที่ผิวสัมผัสระหว่างของไหลกับวัตถุ (heat transfer coefficient) (วัตต์ต่อตารางเมตร องศาเซลเซียส)

A คือ พื้นที่ผิวของวัตถุที่สัมผัสกับของไหล (ตารางเมตร)

ΔT คือ ผลต่างของอุณหภูมิ (องศาเซลเซียส)

ตัวเลขนัสเซลส์ (Nusselt number) คือตัวแปรไร้มิติของค่าสัมประสิทธิ์การถ่ายเทความร้อน จะเป็นฟังก์ชันของตัวเลขเรย์โนลด์ (Reynolds number) และตัวเลขพรันด์เทิล (Prandtl number) ดังนี้

$$Nu=f(Re, Pr)$$

ซึ่งจะพบว่าค่าสัมประสิทธิ์การพาความร้อนจะแปรผันความเร็วรอบในการปั่นกวนและเส้นผ่าศูนย์กลางของถังกวน $h \propto N^x D^{x/2}$

เมื่อกำหนดให้อัตราการถ่ายเทความร้อนต่อปริมาตรของถังกวนมีค่าเท่ากันจะสามารถเขียนได้ดังนี้

$$\left(\frac{Q}{V}\right)_1 = \left(\frac{Q}{V}\right)_2$$

$$\left(\frac{4h\Delta T}{V}\right)_1 = \left(\frac{4h\Delta T}{V}\right)_2$$

เมื่อพื้นที่ผิวของวัตถุที่สัมผัสกับของไหลมีค่าเท่ากับ $A = \pi D_t^2$ ปริมาตรของถังกวนมีค่าเท่ากับ $V = \pi \frac{D_t^3}{4}$ และในถังกวนมาตรฐานเส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวนจะมีสัดส่วนตามขนาดของถังกวน $D_t \propto D$ จะได้ว่า

$$\frac{h_1 \pi D_1^2 \Delta T}{\pi \frac{D_1^3}{4}} = \frac{h_2 \pi D_2^2 \Delta T}{\pi \frac{D_2^3}{4}}$$

$$\frac{h_1}{D_1} = \frac{h_2}{D_2}$$

เมื่อค่าสัมประสิทธิ์การถ่ายเทความร้อนมีความสัมพันธ์ดัง $h \propto N^x D^{x/2}$ จะได้ว่า

$$\frac{N_1^{0.66} D_1^{0.33}}{D_1} = \frac{N_2^{0.66} D_2^{0.33}}{D_2}$$

$$N_2 = N_1 \left(\frac{D_1}{D_2} \right)^{-1}$$

โดยที่ h_1, h_2 คือ สัมประสิทธิ์การพาความร้อนที่ผิวสัมผัสระหว่างของไหลกับวัตถุของถัง
กวนใบที่ 1 และ 2 (heat transfer coefficient) (วัดต่อตารางเมตร
องศาเซลเซียส)

N_1, N_2 คือ ความเร็วรอบของใบกวนของถังกวนใบที่ 1 และ 2 (รอบต่อนาที)

D_1, D_2 คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวนใบที่ 1 และ 2 (เมตร)

สัมประสิทธิ์การถ่ายเทความร้อนมีค่าเท่ากัน

เมื่อกำหนดให้สัมประสิทธิ์การถ่ายเทความร้อนของถังกวนมีค่าเท่ากันจะสามารถเขียนได้ว่า

$$h_1 = h_2$$

ค่าสัมประสิทธิ์การพาความร้อนจะแปรผันตามความเร็วรอบในการปั่นกวนและ

เส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวน $h \propto N^x D^{x/2}$ จะได้ว่า

$$N_1^x D_1^{x/2} = N_2^x D_2^{x/2}$$

$$N_1^x \left(\frac{D_1}{D_2} \right)^{\frac{x}{2}} = N_2^x$$

$$N_2 = N_1 \left(\frac{D_1}{D_2} \right)^{\frac{1}{2}}$$

โดยที่ h_1, h_2 คือ สัมประสิทธิ์การพาความร้อนที่ผิวสัมผัสระหว่างของไหลกับผนังของถังกวนใบที่ 1 และ 2 ตามลำดับ (วัดต่อตารางเมตร-องศาเซลเซียส)

N_1, N_2 คือ ความเร็วรอบของใบกวนของถังใบที่ 1 และ 2 ตามลำดับ (รอบต่อนาที)

D_1, D_2 คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวนของถังใบที่ 1 และ 2 ตามลำดับ (เมตร)

กำลังต่อปริมาตรหรืออัตราการถ่ายเทมวลมีค่าเท่ากัน

ตัวเลขกำลัง (Power number) เป็นตัวเลขไร้หน่วยที่แสดงความสัมพันธ์ของแรงต้าน (resistance force) และแรงเฉื่อย (inertia force) ซึ่งมีความสัมพันธ์ดังสมการ

$$N_P = \frac{P}{\rho N^3 D^5}$$

โดยที่	N_P	คือ ตัวเลขกำลัง (power number)
	P	คือ กำลัง (วัตต์)
	ρ	คือ ความหนาแน่นของของไหล (กิโลกรัมต่อลูกบาศก์เมตร)
	D	คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวน (เมตร)
	N	คือ ความเร็วรอบของใบกวน (รอบต่อนาที)

เมื่อกำหนดให้ตัวเลขกำลังต่อปริมาตรมีค่าเท่ากัน จะสามารถเขียนสมการได้ดังนี้

$$\frac{N_{P1}}{V_1} = \frac{N_{P2}}{V_2}$$

$$\frac{P_1}{\rho V_1 N_1^3 D_1^5} = \frac{P_2}{\rho V_2 N_2^3 D_2^5}$$

กรณีที่สารในถังกวนใบที่ 1 และ 2 เป็นสารชนิดเดียวกัน ($\rho_1 = \rho_2$) จะได้

$$\frac{P_2/V_2}{P_1/V_1} = \left(\frac{N_2}{N_1}\right)^3 \left(\frac{D_2}{D_1}\right)^5$$

เมื่อ $V = \pi \frac{D_t^3}{4}$ และ $D_t \propto D$ เนื่องจากเป็นถังกวนมาตรฐาน จะได้ว่า

$$\frac{N_2}{N_1} = \left(\frac{D_1}{D_2}\right)^{\frac{2}{3}}$$

$$N_2 = N_1 \left(\frac{D_1}{D_2}\right)^{\frac{2}{3}}$$

จากความสัมพันธ์ของตัวแปรในการขยายขนาด สามารถเขียนสมการทั่วไปในการคำนวณ
ความเร็วรอบในการปั่นกววนในเครื่องปฏิกรณ์ได้ดังนี้

$$\frac{N_2}{N_1} = \left(\frac{D_1}{D_2}\right)^n$$

โดยที่ N_1, N_2 คือ ความเร็วรอบของใบกวนของถังใบที่ 1 และ 2 ตามลำดับ (รอบต่อนาที)
 D_1, D_2 คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของใบกวนของถังใบที่ 1 และ 2 ตามลำดับ (เมตร)
 n คือ ค่าเอ็มพิริคัลและค่าเชิงทฤษฎี



การกระจายตัวของของแข็งมีค่าเท่ากันมีค่าเท่ากัน

การศึกษาความสัมพันธ์ของเครื่องปฏิกรณ์ในรูปการกระจายตัวของของแข็งเท่ากัน จากสมการ Zwietering ความเร็วที่ทำให้ของแข็งเริ่มแขวนลอย

$$N_{js} = \frac{sv^{0.1} d_p^{0.2} \left(\frac{g\Delta\rho}{\rho_L}\right)^{0.45} X^{0.31}}{D^{0.75}}$$

โดยที่	d_p	คือ อนุภาคของของแข็ง
	ρ_L	คือ ความหนาแน่นของของเหลว
	ρ	คือ ความหนาแน่นของของแข็ง
	S	คือ ค่าคงที่ของ Zwietering
	X	คือ น้ำหนักของแข็งต่อน้ำหนักของเหลว
	v	คือ สัมประสิทธิ์ของความหนืด

กำหนดให้ขนาดของอนุภาคของของแข็งของเครื่องปฏิกรณ์ 2 ลิตร และ 10 ลิตรเท่ากัน

$$d_{p1} = d_{p2}$$

ให้พารามิเตอร์ ρ_L , ρ , S, X เป็นค่าคงที่ จัดรูปสมการจะได้

$$N_2 = N_1 \left(\frac{D_1}{D_2}\right)^{\frac{3}{4}}$$

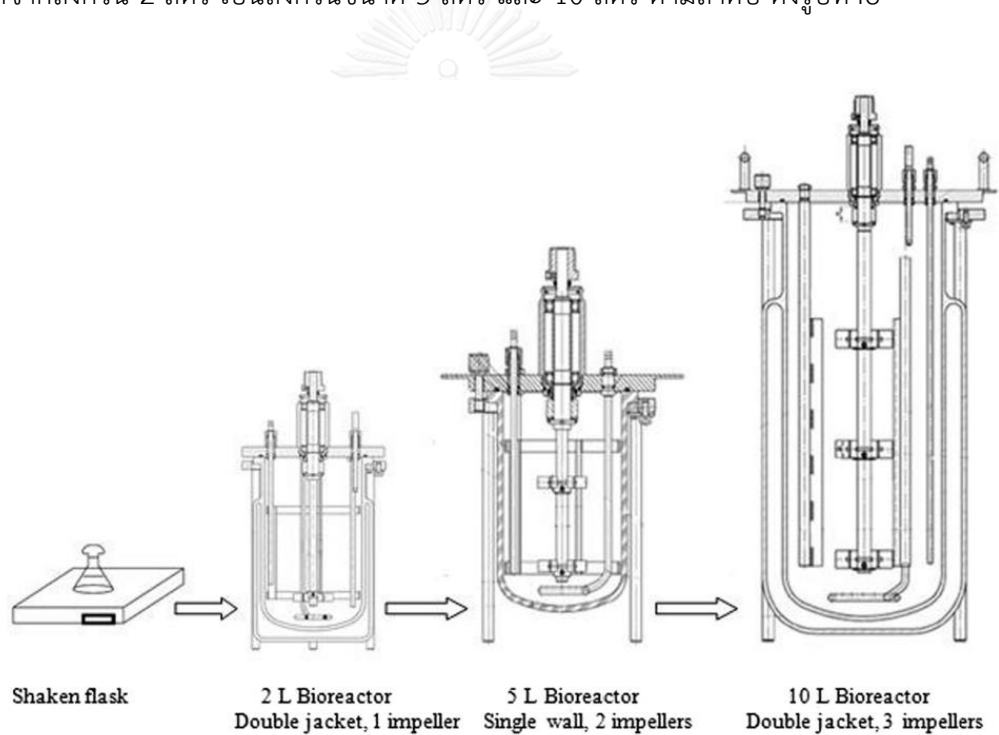
ตารางที่ 4 สรุปค่าเอ็มพีริคัล หรือค่าเชิงทฤษฎี (n) ระหว่างความสัมพันธ์ของความเร็วรอบในการปั่นกวนกับเส้นผ่านศูนย์กลางของใบกวนในกรณีต่างๆ

อัตราส่วนการขยายขนาด	n
1. ค่าตัวเลขเรย์โนลด์์เท่ากัน	2
2. ความเร็วการหมุนปลายใบกวนเท่ากัน	1
3. เวลาของการปั่นกวนเท่ากัน	0
4. อัตราการถ่ายเทความร้อนต่อปริมาตรของถังกวนเท่ากัน	-1
5. สัมประสิทธิ์การถ่ายเทความร้อนของถังกวนเท่ากัน	1/2
6. กำลังต่อปริมาตรของถังกวน หรืออัตราการถ่ายเทมวลเท่ากัน	2/3
7. การกระจายตัวของของแข็งเท่ากัน	3/4



งานวิจัยต่างๆที่เกี่ยวกับการขยายขนาดกระบวนการผลิต

Imamoglu และคณะ[43] ได้ศึกษาการขยายขนาดกระบวนการผลิตไบโอเอทานอลจาก แกลบโดยใช้เครื่องปฏิกรณ์แบบถังกวน การขยายขนาดเริ่มจากการศึกษาการสังเคราะห์ไบโอเอทานอลในห้องปฏิบัติการซึ่งใช้ขวดรูปชมพู่ (flask) ขนาด 100 มิลลิลิตรเพื่อหาสภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ Imamoglu และคณะขยายขนาดกระบวนการนี้โดยกำหนดให้ความเร็วปลายใบกวนมีค่าคงที่เนื่องจากในกระบวนการนี้ต้องใช้จุลินทรีย์ในการหมักซึ่งมีความอ่อนไหวต่อการเสียหายทางกายภาพ จึงต้องคำนึงถึงจุลินทรีย์เป็นหลัก แต่ในการขยายขนาดจากขวดรูปชมพู่ไปสู่ถังกวนขนาด 2 ลิตรไม่สามารถขยายขนาดโดยกำหนดให้ความเร็วปลายใบกวนเท่ากันได้เนื่องจากเครื่องปฏิกรณ์มีรูปทรงที่ต่างกัน จึงขยายขนาดโดยกำหนดให้ตัวเลขเรย์โนลด์ (Re) เท่ากัน จากนั้นจึงขยายขนาดจากถังกวน 2 ลิตร เป็นถังกวนขนาด 5 ลิตร และ 10 ลิตร ตามลำดับ ดังรูปที่48



รูปที่ 48 แผนภาพการขยายขนาดการผลิตไบโอเอทานอล[43]

Keng และคณะ (2008)[44] ได้ศึกษาการขยายขนาดการสังเคราะห์ปาล์มเอสเทอร์โดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาไลเปสจากระดับห้องปฏิบัติการ ขยายขึ้นเป็น 2 ลิตรและ 75 ลิตรตามลำดับ โดยเริ่มต้นจากการหาสภาวะที่เหมาะสมในห้องปฏิบัติการ นามาศึกษาผลของความเร็วรอบในการปั่นกวน ตั้งแต่ 50-450 รอบต่อนาทีและชนิดของใบกวน 3 ชนิด ได้แก่ ใบกวนแบบรัชตัน (6-blade disc Rushton turbine, RT) ใบกวนแบบเอแอล ไฮโดรฟอยล์ (AL-hydrofoil turbine, AL-H) และ ใบกวนแบบหูช้าง (2-bladed elephant ear turbine, EE) พบว่าเมื่อเพิ่มความเร็วรอบในการปั่นกวน ทำให้ร้อยละผลได้ของปาล์มเอสเทอร์ในทุกชนิดใบกวนมีค่าเพิ่มขึ้น เนื่องจากการเพิ่มพื้นที่ผิวสัมผัสระหว่างซบสเตรตและเอนไซม์ ผลการทดลองพบว่าการใช้ใบกวน แบบรัชตันที่ความเร็วรอบ 250 รอบต่อนาที มีร้อยละผลได้มากที่สุดจึงนำความเร็วรอบนี้มาใช้อ้างอิงในการขยายขนาด ซึ่ง Keng และคณะ ได้ขยายขนาดเป็น 75 ลิตร โดยกำหนดให้ความเร็วปลายใบกวนมีค่าคงที่ พบว่ามีค่าร้อยละผลได้มีค่าใกล้เคียงกับที่ 2 ลิตรแต่มีค่าอัตราการผลิตที่เร็วกว่า ทั้งนี้เนื่องจากในถังกวน 75 ลิตรมีจำนวนใบพัดมากขึ้นทำให้เกิดปฏิกิริยาได้เร็วขึ้นนั่นเอง

ในปีพ.ศ.2558 อีรพงศ์[44] ได้ทำการศึกษาการขยายขนาดการสังเคราะห์เครื่องปฏิกรณ์แบบถังกวนสำหรับการสังเคราะห์พาราโทลูอินซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทริน จากการศึกษาพบว่าสภาวะที่ให้เปอร์เซ็นต์ร้อยละผลได้สูงสุดอยู่ที่ 15 องศาเซลเซียสและอัตราส่วนโดยโมลของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินต่อไซเดียมไฮดรอกไซด์อยู่ที่ 1:5 ผลของจำนวนการเติมพาราโทลูอินซัลโฟนิลคลอไรด์ไม่มีผลต่อร้อยละผลได้ ต่อมาได้ทำการขยายขนาดถึงปฏิกรณ์มาตรฐาน ที่ 2 ลิตร และ 15 ลิตร พบว่าที่ความเร็วรอบ 500 รอบ/นาที และตำแหน่งระหว่างใบกวนกับก้นถังต่อเส้นผ่านศูนย์กลางของถังที่ 1ต่อ3 จะให้ร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์เท่ากับผลที่ได้ในถังปฏิกรณ์ 0.5 ลิตร ที่เวลาเดียวกัน สำหรับที่ 15 ลิตร ให้ค่าร้อยละผลเช่นเดียวกับ 2 ลิตร และ 0.5 ลิตร ที่ความเร็วรอบต่ำสุด 220 รอบ/นาที สรุปได้ว่าอัตราการละลายของอนุภาคพาราโทลูอินซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทรินเป็นการทำให้การกระจายตัวของพาราโทลูอินซัลโฟนิลคลอไรด์เท่ากันเป็นตัวกำหนด

ในปีพ.ศ.2558 นารินทร์[45] ได้ทำการศึกษาการขยายขนาดการสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับ ไคโตซานในงานวิจัยนี้จึงศึกษาผลกระทบจากสภาวะในการสังเคราะห์ อันได้แก่ อัตราส่วนจำนวนโมลของไคโตซานต่อพาราโทลูอินซัลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทริน อุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยาและเวลาการเกิดปฏิกิริยาในระดับห้องปฏิบัติการ 250 มิลลิลิตรและศึกษาการขยายขนาดในระดับ 2 ลิตรและ 10 ลิตร ตามลำดับ วิเคราะห์ร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่ไคโตซาน (The degree of N-substitution, DS) ด้วยเครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปี (nuclear magnetic resonance, NMR) พบว่าร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเด็กซ์ทรินบนสายโซ่ไคโตซาน

มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อโมลของพาราโทลูอินซิลโฟนิลไซโคลเต็กซ์ทรินมีค่าเพิ่มขึ้น อุณหภูมิสูงขึ้นในช่วง 75-95 องศาเซลเซียสและมีค่าลดลงเมื่ออุณหภูมิมากกว่า 95 องศาเซลเซียส ส่วนเวลาการเกิดปฏิกิริยาพบว่าร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเต็กซ์ทรินบนสายโซ่โคโตซานมีค่าเพิ่มขึ้นตามเวลาที่มากขึ้นเช่นกัน ผู้วิจัยพบว่าความเร็วรอบในการปั่นกวน 450 รอบต่อนาทีเป็นความเร็วรอบที่เหมาะสมที่สุดในการสังเคราะห์ไซโคลเต็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโตซานในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร ซึ่งร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเต็กซ์ทรินบนสายโซ่โคโตซานมีค่าเท่ากับในระดับห้องปฏิบัติการ การศึกษาอัตราส่วนการขยายขนาดที่ใช้ขยายขนาดจากเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตรเป็น 10 ลิตร พบว่าเมื่อกำหนดให้สัมประสิทธิ์การถ่ายโอนความร้อนคงที่ส่งผลให้ร้อยละการแทนที่ของเบต้าไซโคลเต็กซ์ทรินบนสายโซ่โคโตซานมีค่าใกล้เคียงกับในระดับห้องปฏิบัติการและในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร

ในปีพ.ศ.2559 ลักษณะมี[46] ได้ทำการศึกษากการขยายขนาดการสังเคราะห์ควอเทอร์ไนซ์ไซโคลเต็กซ์ทรินเชื่อมโคโตซานในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 250 มิลลิลิตร 2 ลิตร และ 10 ลิตรตามลำดับ โดยทำการศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 250 มิลลิลิตร ตัวแปรที่ได้ทำการศึกษา ได้แก่ ผลกระทบของอัตราส่วนของจำนวนโมลของไกลซีดีลไตรเมทิลแอมโมเนียมคลอไรด์ต่อหมู่เอมิโน เวลาในการเกิดปฏิกิริยา และอุณหภูมิในการเกิดปฏิกิริยาต่อระดับของควอเทอร์ไนเซชัน พบว่าที่อัตราส่วนของจำนวนโมลของสารตั้งต้นเท่ากับ 7 เวลาในการเกิดปฏิกิริยาที่ 6 ชั่วโมง และอุณหภูมิในการเกิดปฏิกิริยาที่ 50 องศาเซลเซียส เป็นสภาวะการดำเนินการที่เหมาะสมของปฏิกิริยานี้ และพบว่าไซโคลเต็กซ์ทรินที่ถูกกราฟต์บนโคโตซานไม่มีผลต่อแนวโน้มการเกิดปฏิกิริยา ส่วนในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร พบว่าที่ความเร็วรอบของใบกวนเท่ากับ 500 รอบต่อนาที ให้ผลผลิตที่มีระดับของควอเทอร์ไนเซชันเข้าสู่ร้อยละ 100 เช่นเดียวกับผลที่เกิดขึ้นในขนาด 250 มิลลิลิตร และในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตรพบว่าสารที่ได้มีระดับของควอเทอร์ไนเซชันเข้าสู่ร้อยละ 100 เมื่อความเร็วรอบเท่ากับ 358 รอบต่อนาที ซึ่งเป็นค่าที่ได้จากการคำนวณโดยกำหนดให้ค่าสัมประสิทธิ์การถ่ายเทความร้อนของเครื่องปฏิกรณ์มีค่าคงที่

บทที่ 3

ขั้นตอนการดำเนินงาน

3.1 สารเคมีที่ใช้ในการทดลอง

3.1.1 รีโซซินอล (resorcinol) >99% น้ำหนักโมเลกุล 110.11 บริษัท TCI ประเทศญี่ปุ่น



รูปที่ 49 resorcinol

3.1.2 เอทิล 4-คลอโรอะซิโตนอซิเตต (Ethyl 4-chloroacetoacetate) >95% น้ำหนักโมเลกุล 164.59 บริษัท TCI ประเทศญี่ปุ่น



รูปที่ 50 Ethyl 4-chloroacetoacetate

3.1.3 กรดซัลฟิวริกเข้มข้น (Sulfuric acid) 98% น้ำหนักโมเลกุล 98.08 บริษัท Qrec ประเทศไทย

3.1.4 กรดมีเทนซัลโฟนิค (Methanesulfonic acid) 99% น้ำหนักโมเลกุล 96.10 บริษัท ACROS ORGANICS ประเทศไทย ประเทศญี่ปุ่น

3.1.5 น้ำปราศจากไอออน (deionized water)

3.1.6 Ethylene Glycol บริษัท UCS ประเทศไทย โดยใช้ผสมกับน้ำเป็นสารหล่อเย็น

3.2 อุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลอง

- 3.2.1 เครื่องปั่นกวนสาร Magnetic stirrer regulator hotplate รุ่น Heidolph MR 3001 บริษัท ITS (Thailand) Co., Ltd ประเทศไทย
- 3.2.2 ป้มน้ำความดันสุญญากาศ Vacuum-Pumpsystem รุ่น PC 510 บริษัท Vacuubrand GmbH ประเทศเยอรมัน
- 3.2.3 เครื่องทำน้ำหล่อเย็นระบบไหลวน (Circulate chiller) รุ่น Julabo F33 บริษัท Julabo GmbH ประเทศเยอรมัน
- 3.2.4 เตาอบสาร (oven)
- 3.2.5 เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 200 มิลลิลิตร
เป็นเครื่องปฏิกรณ์แบบเครื่องแก้ว (ชนิด Bolosilicate glass) ทนความร้อนได้ไม่เกิน 500 องศาเซลเซียส) สูง 10 เซนติเมตร เส้นผ่านศูนย์กลาง 6 เซนติเมตร หุ้มด้วย jacket หนา 10 มิลลิเมตร ควบคุมอุณหภูมิด้วยเครื่องทำน้ำหล่อเย็นระบบไหลวน (Circulate chiller) โดยใช้สารหล่อเย็นคือ น้ำผสมกับ Ethylene Glycol ดังรูปที่ 51



รูปที่ 51 เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 200 มิลลิลิตร

3.2.6 เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร (Atlas Jacketed Reactor System)

เป็นเครื่องปฏิกรณ์แบบเครื่องแก้ว (ชนิด Boroaluminosilicate glass 3.3 ทนความร้อนได้ไม่เกิน 500 องศาเซลเซียส) ประกอบไปด้วย Jacketed Reactor ขนาด 2 ลิตร เส้นผ่านศูนย์กลางภายใน 10 เซนติเมตร ใบกวนมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 5 เซนติเมตร ชนิดใบกวนคือ 45°- 4 Pitched blade turbine ระบบสามารถควบคุมความเร็วรอบของการปั่นกวนสูงสุด 800 รอบต่อนาที ควบคุมอุณหภูมิด้วย อ่างน้ำมันวน (Circulating bath) ดังรูปที่ 52



รูปที่ 52 เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร[47]

3.2.7 เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร

เป็นเครื่องปฏิกรณ์แบบเครื่องแก้ว (ชนิด Borosilicate glass 3.3 ทนความร้อนได้ไม่เกิน 500 องศาเซลเซียส) ประกอบไปด้วย Jacketed Reactor ขนาด 10 ลิตร เส้นผ่านศูนย์กลางภายใน 20 เซนติเมตร ใบกวนมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 10 เซนติเมตร ชนิดใบกวนคือ 45°-4 Pitched blade turbine ระบบสามารถควบคุมความเร็วรอบของการปั่นกวนสูงสุด 1300 รอบต่อนาที ควบคุมอุณหภูมิด้วยอ่างน้ำวน (Circulating bath) ดังรูปที่ 53



รูปที่ 53 เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร

3.3 ขั้นตอนการทดลอง

3.3.1 การสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin เพื่อหาตัวทำละลายที่เหมาะสมสำหรับการสังเคราะห์

3.3.1.1 นำรีโซซินอล 1.1 กรัม(9.99 มิลลิโมล) กรดมีเทนซัลโฟนิก 8.47 มิลลิลิตร และ เอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรต 1.5 มิลลิลิตร (11.89 มิลลิโมล) ทำปฏิกิริยา 3 ชม. 25 องศาเซลเซียส กวนด้วยเครื่องกวนสารละลาย(Magnetic stirrer) ในขวดก้นกลมขนาด 100 มิลลิลิตร เมื่อทำปฏิกิริยาเสร็จ นำไปตกตะกอนโดยเทสารละลายที่ได้ใส่น้ำแข็ง ประมาณ 200 ml ที่บรรจุอยู่ในบีกเกอร์ขนาด 500 มิลลิลิตร พร้อมปั่นกวนด้วยเครื่องเครื่องกวนสารละลาย(Magnetic stirrer) เป็นเวลา 3 ชม. จากนั้นจึงนำไปล้างความเป็นกรดด้วยน้ำปราศจากไอออน โดยใช้กระดาษกรองเบอร์ 1 ยี่ห้อ Whatman โดยใช้ปริมาณต้นสุญญากาศในการกรอง เมื่อกรองจนเป็นกลางจึงนำ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ไปอบประมาณ 60 องศาเซลเซียส 18 ชั่วโมง เพื่อให้แห้ง และคำนวณหาร้อยละผลได้ (%yield)

3.3.1.2 นำรีโซซินอล 1.1 กรัม(9.99 มิลลิโมล) กรดซัลฟิวริก 8.47 มิลลิลิตรและ เอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรต 1.5 มิลลิลิตร (11.893 มิลลิโมล) ทำปฏิกิริยา 12 ชม. 0 องศาเซลเซียส กวนด้วยเครื่องกวนสารละลาย(Magnetic stirrer) ในขวดก้นกลมขนาด 100 มิลลิลิตร เมื่อทำปฏิกิริยาเสร็จ นำไปตกตะกอนโดยเทสารละลายที่ได้ใส่น้ำแข็ง ประมาณ 200 มิลลิลิตร ที่บรรจุอยู่ในบีกเกอร์ขนาด 500 มิลลิลิตร พร้อมปั่นกวนด้วยเครื่องกวนสารละลาย(Magnetic stirrer) เป็นเวลา 3 ชม. จากนั้นจึงนำไปล้างความเป็นกรดด้วยน้ำปราศจากไอออน โดยใช้กระดาษกรองเบอร์ 1 ยี่ห้อ Whatman โดยใช้ปริมาณต้นสุญญากาศในการกรอง เมื่อกรองจนเป็นกลางจึงนำ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ไปอบประมาณ 60 องศาเซลเซียส 18 ชั่วโมง เพื่อให้แห้ง เพื่อทำให้แห้ง และคำนวณหาร้อยละผลได้ (%yield)

3.3.2 การสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์ ขนาด 200 มิลลิลิตร

3.3.2.1 เตรียมรีโซซินอล กรดซัลฟิวริก และ เอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรต ตามตารางที่5

3.3.2.2 นำ รีโซซินอล กรดซัลฟิวริก และ เอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรต ที่เตรียมไว้ ไปผสมและปั่นกวนในเครื่องปฏิกรณ์เพื่อทำปฏิกิริยา โดยผสมและปั่นกวนที่อุณหภูมิ และเวลา ตามตารางที่5

3.3.2.3 นำสารละลายที่ได้จากข้อ 3.3.2.2 แยกเอา 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ออกโดยเทใส่น้ำปราศจากไอออนที่อุณหภูมิ 0-20 องศาเซลเซียส พร้อมปั่นกวนด้วยเครื่องกวนสารละลาย(Magnetic stirrer) (ใช้น้ำปราศจากไอออน 350 มิลลิลิตร หรือคิดเป็นสัดส่วนของน้ำปราศจากไอออนต่อสารละลายเป็น 1ต่อ 4) จะได้ตะกอนของ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin

3.3.2.4 กรองแยกตะกอน 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ออกโดยใช้กระดาษกรองเบอร์1 ยี่ห้อ Whatman โดยใช้ปั๊มความดันสุญญากาศในการกรอง

3.3.2.5 นำสารที่ได้มาล้างความเป็นกรดด้วยน้ำปราศจากไอออน โดยใช้กระดาษกรองเบอร์1 ยี่ห้อ Whatman โดยใช้ปั๊มความดันสุญญากาศในการกรอง

3.3.2.6 นำ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ไปอบประมาณ 60 องศาเซลเซียส เพื่อให้แห้ง และคำนวณหาร้อยละผลได้ (%yield)

3.3.2.7 ไปตรวจหาความบริสุทธิ์ของสารด้วย ^1H NMR

ตารางที่ 5 สภาวะการดำเนินการที่ต้องการศึกษาในการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 200 มิลลิลิตร

ตัวแปรที่ศึกษา	ค่าตัวแปรที่ศึกษา	สภาวะ
อุณหภูมิของน้ำที่ใช้ในการตกตะกอน	0, 15, 20 °C	- รีโซซินอล 10 กรัม (1.2eq.mol) - กรดซัลฟิวริก 77 มิลลิลิตร (1.18M) - เอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรต 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.) - อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 25 °C - เวลาในการทำปฏิกิริยา 20 ชม.
อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา	-10, -5, 0, 5, 10, 20, 30, 40 °C	- รีโซซินอล 10 กรัม (1.2eq.mol) - กรดซัลฟิวริก 77 มิลลิลิตร (1.18M) - เอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรต 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.) - เวลาในการทำปฏิกิริยา 20 ชม. *โดยใช้อุณหภูมิของน้ำที่ใช้ในการตกตะกอนที่ดีที่สุดจากการทดลองก่อนหน้านี
เวลาในการทำปฏิกิริยา	40 นาที, 1 ชั่วโมง, 2 ชั่วโมง, 5 ชั่วโมง, 10 ชั่วโมง, 20 ชั่วโมง	- รีโซซินอล 10 กรัม (1.2eq.mol) - กรดซัลฟิวริก 77 มิลลิลิตร (1.18M) - เอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรต 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.) *โดยใช้อุณหภูมิของน้ำที่ใช้ในการตกตะกอน และอุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา ที่ดีที่สุดจากการทดลองก่อนหน้านี

ตารางที่ 5(ต่อ) สภาวะการดำเนินการที่ต้องการศึกษาในการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 200 มิลลิลิตร(ต่อ)

ตัวแปรที่ศึกษา	ค่าตัวแปรที่ศึกษา	สภาวะ
ลำดับในการเติมสารตั้งต้น	<p><u>แบบที่1</u> :</p> <p>เติมสารตั้งต้นทั้งสามชนิดลงพร้อมกัน คือ รีโซซินอล กรดซัลฟิวริก และ เอทิล 4-คลอโรอะซีโตอะซีเตรต</p> <p><u>แบบที่2</u> :</p> <p>เติม เอทิล 4-คลอโรอะซีโตอะซีเตรต ลงในกรดซัลฟิวริก รอ40 นาที จึงเติม รีโซซินอล</p> <p><u>แบบที่3</u> :</p> <p>เติม รีโซซินอล ลงในกรดซัลฟิวริก รอ40 นาที จึงเติม เอทิล 4-คลอโรอะซีโตอะซีเตรต</p>	<p>-รีโซซินอล 10 กรัม (1.2eq.mol)</p> <p>-กรดซัลฟิวริก 77 มิลลิลิตร (1.18M)</p> <p>-เอทิล 4-คลอโรอะซีโตอะซีเตรต 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.)</p> <p>*โดยใช้อุณหภูมิของน้ำที่ใช้ในการตกตะกอน, อุณหภูมิ และเวลา ที่ดีที่สุดจากการทดลองก่อนหน้า</p>
อัตราส่วนโดยโมล (รีโซซินอลต่อเอทิล-4-คลอโรอะซีโตอะซีเตรต)	<p>1.4:1, 1.2:1, 1:1, 0.83:1, 0.71:1, 0.5:1</p>	<p>-รีโซซินอล 10-13.87 กรัม</p> <p>-กรดซัลฟิวริก 1.18 M</p> <p>-เอทิล 4-คลอโรอะซีโตอะซีเตรต 11.45-12.90 มิลลิลิตร</p> <p>*โดยใช้อุณหภูมิของน้ำที่ใช้ในการตกตะกอน, อุณหภูมิ, เวลาและลำดับการเติมสารตั้งต้น ที่ดีที่สุดจากการทดลองก่อนหน้า</p>

ตารางที่ 5(ต่อ) สภาวะการดำเนินการที่ต้องการศึกษาในการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 200 มิลลิลิตร(ต่อ)

ตัวแปรที่ศึกษา	ค่าตัวแปรที่ศึกษา	สภาวะ
ความเข้มข้นของตัวทำละลายกรด	แบบที่1: 98% H_2SO_4 77ml. ทำที่อุณหภูมิที่ดีที่สุดสำหรับทำปฏิกิริยา แบบที่2: 50% H_2SO_4 77ml. ทำที่อุณหภูมิที่ดีที่สุดสำหรับทำปฏิกิริยา	-ริโซซินอล 10 กรัม(1.2eq.mol) -เอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรต 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.) *โดยใช้อุณหภูมิของน้ำที่ใช้ในการตกตะกอน, อุณหภูมิ, เวลา, ลำดับการเติมสารตั้งต้น และ สัดส่วนโมล ที่ดีที่สุดจากการทดลองก่อนหน้านี้



3.3.3 การสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร

3.3.3.1 เตรียมรีโซซินอล กรดซัลฟิวริก และ เอทิล 4-คลอโรอะซีโตอะซีเตเรต โดยอ้างอิงสัดส่วนที่เหมาะสมจากการศึกษาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 200 มิลลิลิตร โดยให้มีปริมาณรวมของระบบตรงตามปริมาตรที่ต้องเป็นไปตามสัดส่วนตามมาตรฐานของเครื่องปฏิกรณ์แบบถังกวน (Standard tank)

3.3.3.2 นำรีโซซินอล เอทิล 4-คลอโรอะซีโตอะซีเตเรต และกรดซัลฟิวริกที่เตรียมไว้ ไปผสมและปั่นกวนในเครื่องปฏิกรณ์เพื่อทำปฏิกิริยา โดยอ้างอิงสภาวะที่เหมาะสมจากการศึกษาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 200 มิลลิลิตร ที่ความเร็วรอบการปั่นกวน 100-800 รอบต่อนาที และกำหนดระยะใบกวนสูงจากกันถังเป็น 1/3 เท่าของเส้นผ่านศูนย์กลางถัง (3.33 เซนติเมตร)

3.3.3.3 นำสารละลายที่ได้จากข้อ 3.3.3.2 แยกเอา 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ออกโดยเทใส่น้ำปราศจากไอออน (สัดส่วนของน้ำปราศจากไอออนต่อสารละลายเป็น 1ต่อ4) พร้อมปั่นกวน (อ้างอิงอุณหภูมิของน้ำที่เหมาะสมที่ใช้ในการตกตะกอนจากการทดลองในห้องปฏิบัติการ) จะได้ตะกอนของ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin

3.3.3.4 กรองแยกตะกอน 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ออกโดยใช้กระดาษกรองเบอร์ 1 ยี่ห้อ Whatman โดยใช้ปั๊มความดันสุญญากาศในการกรอง

3.3.3.5 นำสารที่ได้มาล้างความเป็นกรดด้วยน้ำปราศจากไอออน โดยใช้กระดาษกรองเบอร์ 1 ยี่ห้อ Whatman โดยใช้ปั๊มความดันสุญญากาศในการกรอง

3.3.3.6 นำ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ไปอบประมาณ 60 องศาเซลเซียส เพื่อให้แห้ง และคำนวณหาร้อยละผลได้ (%yield)

3.3.3.7 ไปตรวจหาความบริสุทธิ์ของสารด้วย ^1H NMR

3.3.4 การสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์ ขนาด 10 ลิตร

3.3.4.1 เตรียมรีโซซินอล กรดซัลฟิวริก และ เอทิล 4-คลอโรอะซีโตอะซีเตเรต โดยอ้างอิงสัดส่วนที่เหมาะสมจากการศึกษาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร โดยให้มีปริมาตรรวมของระบบตรงตามปริมาตรที่ต้องเป็นไปตาม สัดส่วนตามมาตรฐานของเครื่องปฏิกรณ์แบบถังกวน(Standard tank)

3.3.4.2 นำรีโซซินอล กรดซัลฟิวริก และเอทิล 4-คลอโรอะซีโตอะซีเตเรต ปั่นกวนผสมในเครื่องปฏิกรณ์เพื่อทำปฏิกิริยา โดยอ้างอิงสภาวะที่เหมาะสมจากการศึกษาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 200 มิลลิลิตร โดยใช้ค่าความเร็วรอบการปั่นกวนที่ได้จากการคำนวณความสัมพันธ์ของความเร็วรอบในการปั่นกวนกับเส้นผ่านศูนย์กลางของใบกวนในกรณีต่างๆ และกำหนดระยะใบกวนสูงจากกันถึง เป็น 1/3 เท่าของเส้นผ่านศูนย์กลางถึง (6.7 เซนติเมตร)

3.3.4.3 นำสารละลายที่ได้จากข้อ 3.3.4.2 แยกเอา 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ออกโดยเทใส่น้ำปราศจากไอออน (สัดส่วนของน้ำปราศจากไอออนต่อสารละลายเป็น 1ต่อ4) พร้อมปั่นกวน (อ้างอิงอุณหภูมิของน้ำที่เหมาะสมที่ใช้ในการตกตะกอนจากการทดลองในห้องปฏิบัติการ) จะได้ตะกอนของ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin

3.3.4.4 กรองแยกตะกอน 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ออกโดยใช้กระดาษกรองเบอร์ 1 ยี่ห้อ Whatman โดยใช้ปั๊มความดันสุญญากาศในการกรอง

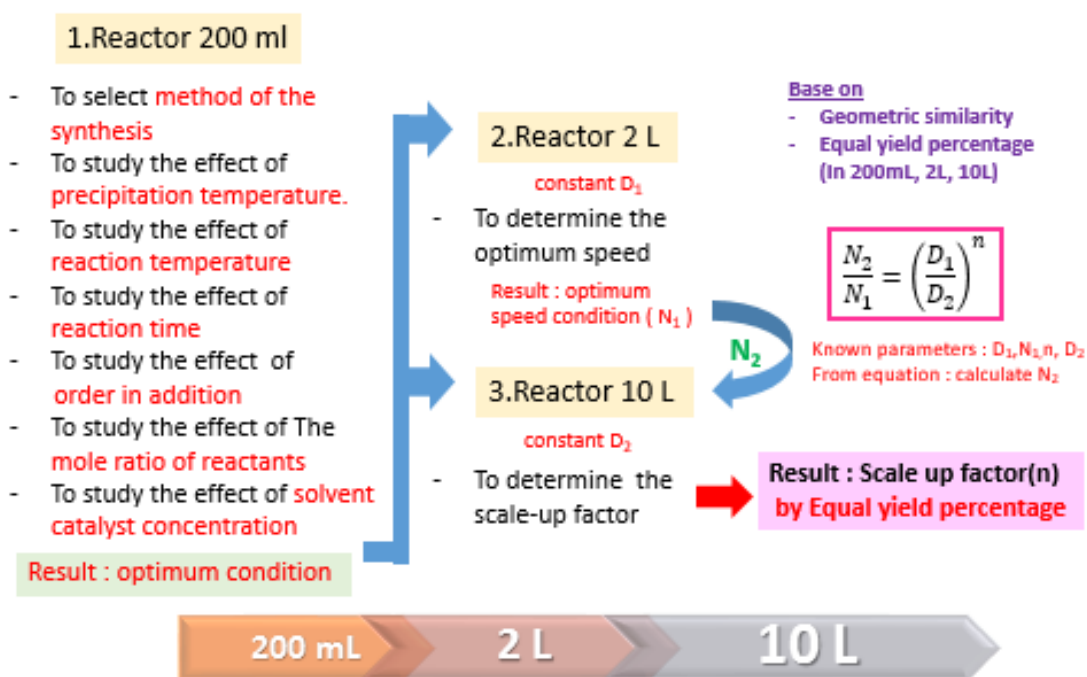
3.3.4.5 นำสารที่ได้มาล้างความเป็นกรดด้วยน้ำปราศจากไอออน โดยใช้กระดาษกรองเบอร์ 1 ยี่ห้อ Whatman โดยใช้ปั๊มความดันสุญญากาศในการกรอง

3.3.4.6 นำ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ไปอบประมาณ 60 องศาเซลเซียส เพื่อให้แห้ง และคำนวณหาร้อยละผลได้ (%yield)

3.3.4.7 ไปตรวจหาความบริสุทธิ์ของสารด้วย ^1H NMR

3.3.5 การดำเนินงานโดยภาพรวมสำหรับขั้นตอนการขยายขนาดการสังเคราะห์

สรุปภาพรวมการขยายขนาดการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ตามรูปที่ 54 โดยมีค่าเชิงทฤษฎี (n) แสดงในตารางที่ 6



รูปที่ 54 ภาพรวมของขั้นตอนดำเนินงานการขยายขนาดสำหรับการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin

ตารางที่ 6 ค่าเชิงทฤษฎี (n) ระหว่างความสัมพันธ์ของความเร็วรอบในการปั่นกวนกับเส้นผ่านศูนย์กลางของใบกวนในกรณีต่างๆ

อัตราส่วนการขยายขนาด	n
1. ค่าตัวเลขเรย์โนลด์์เท่ากัน	2
2. ความเร็วการหมุนปลายใบกวนเท่ากัน	1
3. เวลาของการปั่นกวนเท่ากัน	0
4. อัตราการถ่ายเทความร้อนต่อปริมาตรของถังกวนเท่ากัน	-1
5. สัมประสิทธิ์การถ่ายเทความร้อนของถังกวนเท่ากัน	1/2
6. กำลังต่อปริมาตรของถังกวน หรืออัตราการถ่ายเทมวลเท่ากัน	2/3
7. การกระจายตัวของของแข็งเท่ากัน	3/4

3.4 การวิเคราะห์สมบัติของสาร

3.4.1 การคำนวณหาร้อยละผลได้ (%yield)

$$\% \text{ Yield} = \frac{\text{mol of 7-hydroxy-4-chloromethylcoumarin}}{\text{mol of ethyl 4-chloroacetoacetate}} \times 100\%$$

- 7-hydroxy-4-chloromethylcoumarin น้ำหนักโมเลกุล 210.614 g/mol
- Ethyl 4-chloroacetoacetate น้ำหนักโมเลกุล 164.587 g/mol

3.4.2 การตรวจสอบความบริสุทธิ์ของสาร

การตรวจสอบความบริสุทธิ์ของสาร โดยเครื่อง Hydrogen nuclear magnetic resonance spectra (^1H NMR) ความถี่ 500 MHz โดยใช้ DMSO-d₆ เป็นสารละลาย ดังรูปที่ 55



รูปที่ 55 เครื่อง ^1H NMR ความถี่ 500 MHz

ในการตรวจสอบความบริสุทธิ์ของ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin โดยเครื่อง Hydrogen nuclear magnetic resonance spectra (^1H NMR) เราสามารถดูความบริสุทธิ์ของสารจากผล ^1H NMR ของสารได้โดยดูจากตำแหน่งของพีคแต่ละพีคที่ขึ้นและพื้นที่ใต้พีคที่เกิดจากการอินทิเกรต ในหัวข้อที่ 2.6 สรุปเป็นตารางได้ดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ตำแหน่งและพื้นที่ใต้พีค ^1H NMR ของสาร 7-hydroxy-4-(chloromethyl) coumarin

พีค	หมู่ฟังก์ชัน	ตำแหน่งพีค	อัตราส่วนพื้นที่ใต้พีค (เทียบกับพีคที่ 3)
14	-OH	10.6	1
10	-H	7.7	1
9	-H	6.8	1
7	-H	6.7	1
3	-H	6.4	1
12	-H	4.9	2

บทที่ 4

ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง

การสังเคราะห์เพื่อขยายขนาด 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin แบ่งการทดลองออกเป็น 2 ส่วนหลักๆ คือ ในส่วนแรกผู้วิจัยจะทำการหาสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการสังเคราะห์ โดยศึกษาถึงผลกระทบอันได้แก่ ชนิดของตัวทำละลายกรด อุณหภูมิในการตกตะกอนหลังจากทำปฏิกิริยา(Precipitation temperature) อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา เวลาในการทำปฏิกิริยา ลำดับในการเติมสารตั้งต้น สัดส่วนจำนวนโมลของ ริโซซินอล ต่อ เอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรต ความเข้มข้นโดยมวลของตัวทำละลายกรด ในห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร และความเร็วรอบที่เหมาะสมสำหรับการปั่นกววนในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร ต่อมาในส่วนที่สอง นำสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการทำปฏิกิริยา มาทำการขยายขนาดเพื่อหา ตัวแปรที่ใช้ในการขยายขนาด(Scaleup factor) สำหรับการขยายขนาดการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์แบบถังกวนต่อไป

4.1 การสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร

4.1.1 ผลของการหาชนิดของตัวทำละลายที่เหมาะสมสำหรับการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin

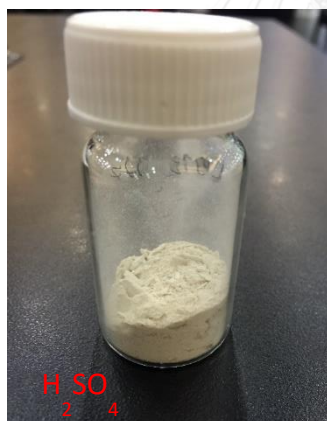
ในการทดลองหาชนิดของตัวทำละลายที่เหมาะสม จะทำการเปรียบเทียบชนิดของกรดซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวทำละลายริโซซินอลที่มีสถานะเป็นของแข็งและอีกทั้งยังทำหน้าที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin อีกด้วย โดยเปรียบเทียบชนิดของตัวทำละลายระหว่างกรดมีเทนซัลโฟนิก กับกรดซัลฟิวริกเข้มข้น เพื่อเลือกใช้เป็นตัวทำละลายในปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ที่เหมาะสมต่อไป

เหตุผลผู้วิจัยทำการเลือกกรดทั้งสองชนิดนี้คือกรดมีเทนซัลโฟนิกและกรดซัลฟิวริก เนื่องจากกรดทั้งสองชนิดเป็นสารประกอบที่มีหมู่กรดซัลโฟนิกเป็นองค์ประกอบ จึงเป็นกรดที่เหมาะสมในการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin โดยอ้างอิงวิธีการสังเคราะห์จากงานวิจัยของ Weiyng Lin และคณะ(2007) และ Weizheng Fan และคณะ(2014) ซึ่งเป็นไปตามปฏิกิริยาของปฏิกิริยาcondensationแบบเพคแมนน์(Pechmann condensation) [6, 19, 27, 29]

ตารางที่ 8 เปรียบเทียบผลของการหาชนิดของตัวทำละลายที่เหมาะสมระหว่างกรดมีเทนซัลโฟนิก กับกรดซัลฟิวริกเข้มข้นสำหรับการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin

กรดซัลฟิวริกเข้มข้น (98% H_2SO_4)	กรดมีเทนซัลโฟนิก (99% CH_3SO_3H)
เวลาที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา 12 ชั่วโมง	เวลาที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา 3 ชั่วโมง
0 องศาเซลเซียส	25 องศาเซลเซียส
ได้ผลิตภัณฑ์สีขาวสะอาด	ได้ผลิตภัณฑ์สีชมพู
น้ำระเหยออกหมด (ระเหยนํ้าออกได้ง่าย)	ใช้เวลาในการระเหยนํ้าออกนานกว่า (ระเหยนํ้าได้ยาก)
ให้ร้อยละผลได้อยู่ที่ $73\% \pm 1.5$	ให้ร้อยละผลได้อยู่ที่ $61\% \pm 3.2$
ได้ความบริสุทธิ์สารมากกว่าเมื่อตรวจ 1H NMR	ได้ความบริสุทธิ์สารน้อยกว่าเมื่อตรวจ 1H NMR
ราคา 3 บาท/มิลลิลิตร	ราคา 12 บาท/มิลลิลิตร

* รีโซซินอล 1.1 กรัม(9.99 มิลลิโมล), เอทิล 4-คลอโรอะซิโตะไซเตรต 1.5 มิลลิลิตร (11.89 มิลลิโมล)

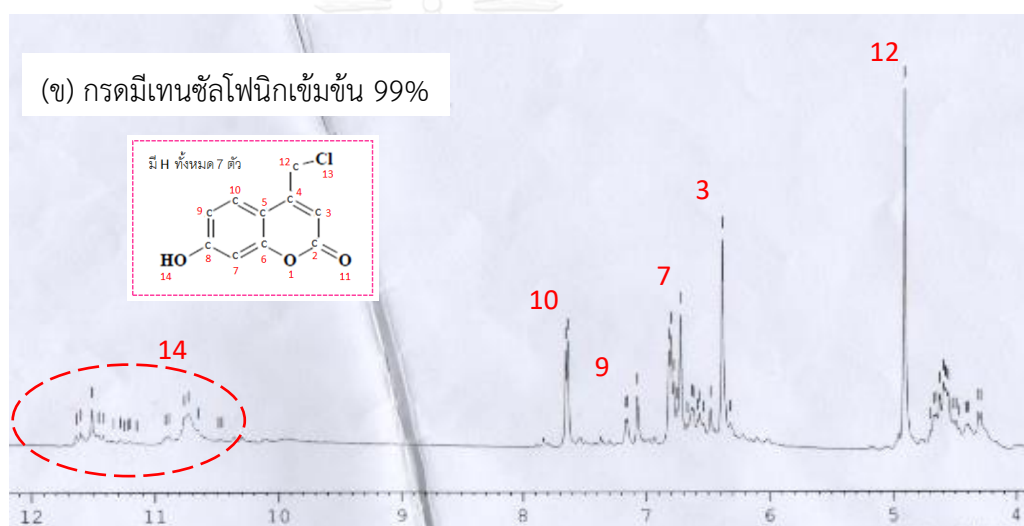
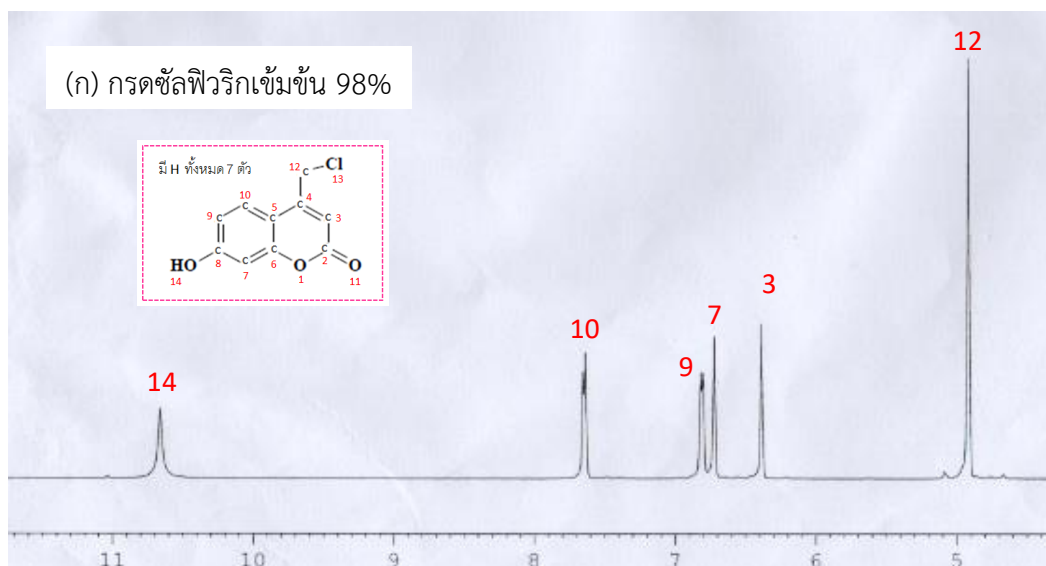


(ก)



(ข)

รูปที่ 56 เปรียบเทียบ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin จากการสังเคราะห์ ด้วยชนิดของตัวทำละลายที่แตกต่างกัน (ก) ใช้กรดซัลฟิวริกเข้มข้น 98% (ข) ใช้กรดมีเทนซัลโฟนิกเข้มข้น 99% ในการสังเคราะห์



รูปที่ 57 เปรียบเทียบผล ^1H NMR การสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ด้วยชนิดของตัวทำละลายที่แตกต่างกัน (ก)กรดซัลฟิวริกเข้มข้น 98% (ข)กรดมีเทนซัลโฟนิกเข้มข้น 99% ในการสังเคราะห์

ตารางที่ 9 วิเคราะห์ผล $^1\text{H-NMR}$ การสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ด้วยชนิดของตัวทำละลายกรดซัลฟิวริกเข้มข้น 98% ในการสังเคราะห์ จากรูปที่57ก

พีค	ตำแหน่งพีค		อัตราส่วนพื้นที่ใต้พีค(เทียบกับพีคที่3)	
	Ref.*	Result	Ref.*	Result
14	10.6	10.6	1	1
10	7.7	7.7	1	1
9	6.8	6.8	1	1
7	6.7	6.7	1	1
3	6.4	6.4	1	1
12	4.9	4.9	2	2

*อ้างอิงตามตารางที่7

จากผลการทดลองตามตารางที่8 พบว่าการเลือกใช้กรดซัลฟิวริกใช้เวลาในการทำปฏิกิริยานานกว่า และทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิต่ำ แต่ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีความบริสุทธิ์สูง(purity)เมื่อตรวจด้วยเครื่อง $^1\text{H-NMR}$ ดังรูป57ก และตารางที่9 และยังให้ค่าร้อยละผลได้อยู่ที่ $73\% \pm 1.5$ ซึ่งต่างจากการใช้กรดมีเทนซัลโฟนิคที่ใช้เวลาในการทำปฏิกิริยาสั้นกว่า สามารถทำได้ที่อุณหภูมิต่ำแต่ไม่สามารถทำให้น้ำระเหยออกได้หมด ผู้วิจัยจึงนำไปอบต่อเพื่อระเหยน้ำออกเป็นระยะเวลา 2 วัน จึงจะสามารถระเหยน้ำออกได้จนหมด คิดร้อยละผลได้อยู่ที่ $61\% \pm 3.2$ อีกทั้งยังได้ผลิตภัณฑ์ที่มีความบริสุทธิ์ต่ำ (purity) เนื่องจากมีสารปนเปื้อนอื่นปะปนอยู่มากเมื่อตรวจด้วยเครื่อง $^1\text{H-NMR}$ ดังรูปที่57ข

ผู้ทดลองจึงคิดว่าหากปล่อยให้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์ด้วยกรดมีเทนซัลโฟนิคโดยให้เวลานานขึ้นอาจทำให้ร้อยละผลได้และความบริสุทธิ์ของสารผลิตภัณฑ์มากขึ้น เนื่องจากการที่ได้ร้อยละผลได้ต่ำอาจเกิดจากยังเกิดปฏิกิริยาได้ไม่สมบูรณ์ แต่จากการเปรียบเทียบราคาของตัวทำละลายทั้งสองชนิดพบว่า กรดมีเทนซัลโฟนิคมีราคาที่สูงถึง 4 เท่าของราคากรดซัลฟิวริก แสดงว่าหากใช้เวลานานขึ้นแต่ราคาของสารตั้งต้นสูงกว่า ก็ทำให้ไม่คุ้มค่าต่อการนำมาใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์อยู่ดี

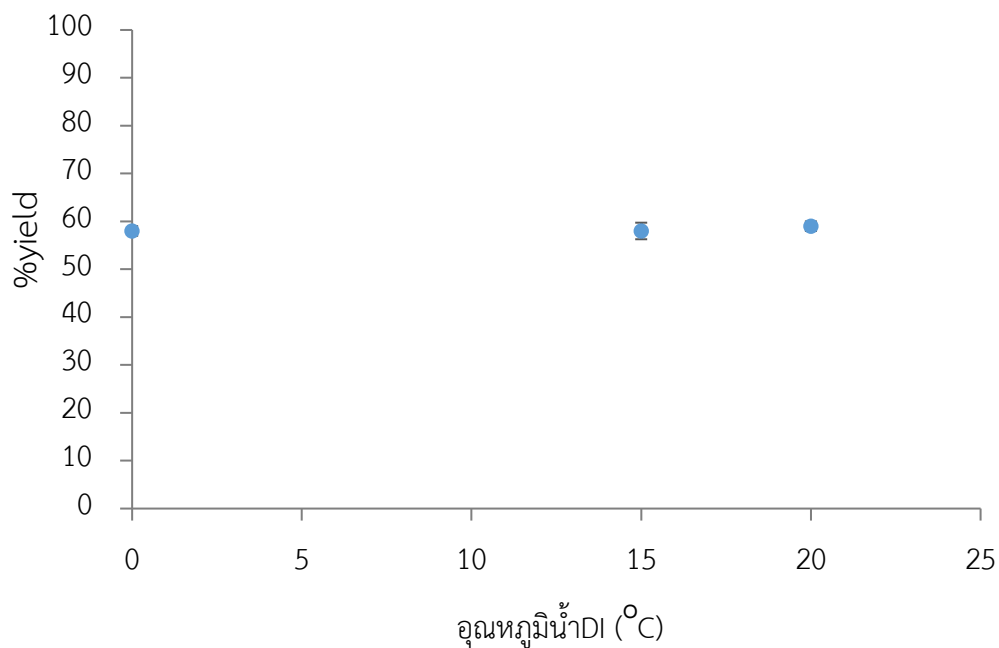
จากการศึกษาวิธีการทั้งสองวิธีการเปรียบเทียบกันทำให้ผู้วิจัยเลือกวิธีการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin โดยเลือกใช้กรดซัลฟิวริกเป็นตัวทำละลายในปฏิกิริยา เนื่องจากได้ผลิตภัณฑ์ที่มีความบริสุทธิ์สูงกว่า และยังให้ค่าร้อยละผลได้ที่สูงกว่าอีกด้วย

4.1.2 ผลของอุณหภูมิที่ใช้ในการตกตะกอนหลังจากทำปฏิกิริยา (Precipitation temperature)

จากการศึกษางานวิจัยที่ผ่านมาสำหรับการทดลองในห้องปฏิบัติการการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในขั้นตอนการตกตะกอน (Precipitation temperature) หลังจากทำปฏิกิริยา เนื่องจากขั้นตอนนี้มีการคายความร้อนผู้วิจัยจึงใช้น้ำแข็งในการตกตะกอนพร้อมกับกวนด้วยแท่งแม่เหล็กกวนสาร (Magnetic bar) ซึ่งวิธีการดังกล่าวไม่รองรับในระดับอุตสาหกรรมในกำลังการผลิตมากๆ เนื่องจากในระดับอุตสาหกรรมจะทำในเครื่องปฏิกรณ์ขนาดใหญ่และมีใบพัดช่วยในการปั่นกวน การใช้น้ำแข็งนานเข้าอาจทำให้เครื่องปฏิกรณ์และใบพัดสึกกร่อนเสียหายได้ง่าย และยังต้องใช้กำลังในการกวนเพื่อให้เกิดการเคลื่อนที่มากกว่าใช้น้ำที่เป็นของเหลว [27]

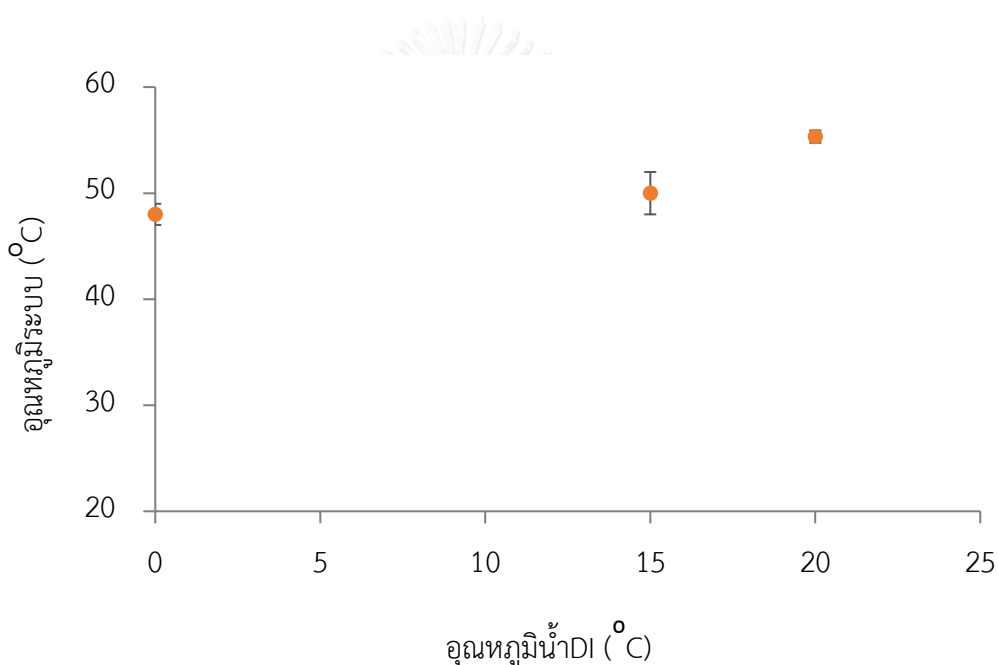
งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาในส่วนเครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกวน โดยสนใจร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ ดังนั้นผู้วิจัยจึงคำนึงถึงอุณหภูมิของน้ำที่ใช้ในขั้นตอนการตกตะกอนซึ่งเป็นกระบวนการที่เกิดหลังจากทำปฏิกิริยาเสร็จ จึงอาจกล่าวได้ว่าขั้นตอนนี้มีผลต่อการคำนวณร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์อีกด้วย

ในการทดลองหาอุณหภูมิของน้ำปราศจากไอออน (DI water) ที่เหมาะสมในการตกตะกอน (Precipitation temperature) หลังจากทำปฏิกิริยา โดยให้ส่วนของขั้นตอนการทำปฏิกิริยามีตัวแปรคงที่ ได้แก่ สัดส่วนของสารตั้งต้น เวลา และอุณหภูมิสำหรับทำปฏิกิริยาคงที่ และทดลองขั้นตอนการตกตะกอน (ให้สัดส่วนของน้ำปราศจากไอออนต่อสารละลายเป็น 1 ต่อ 3.5) โดยให้อุณหภูมิของน้ำที่ใช้ในการตกตะกอนอยู่ที่ 0-20 องศาเซลเซียส พบว่าให้ค่าร้อยละผลได้ที่ใกล้เคียงกันดังรูปที่ 58 และให้ความบริสุทธิ์ของสารสูงเหมือนกันเมื่อดูจากผล $^1\text{H-NMR}$ ดังรูปที่ 60 จึงกล่าวได้ว่าอุณหภูมิของน้ำปราศจากไอออน (DI water) ที่ใช้ในการตกตะกอนไม่ส่งผลต่อร้อยละผลได้และความบริสุทธิ์ของสาร

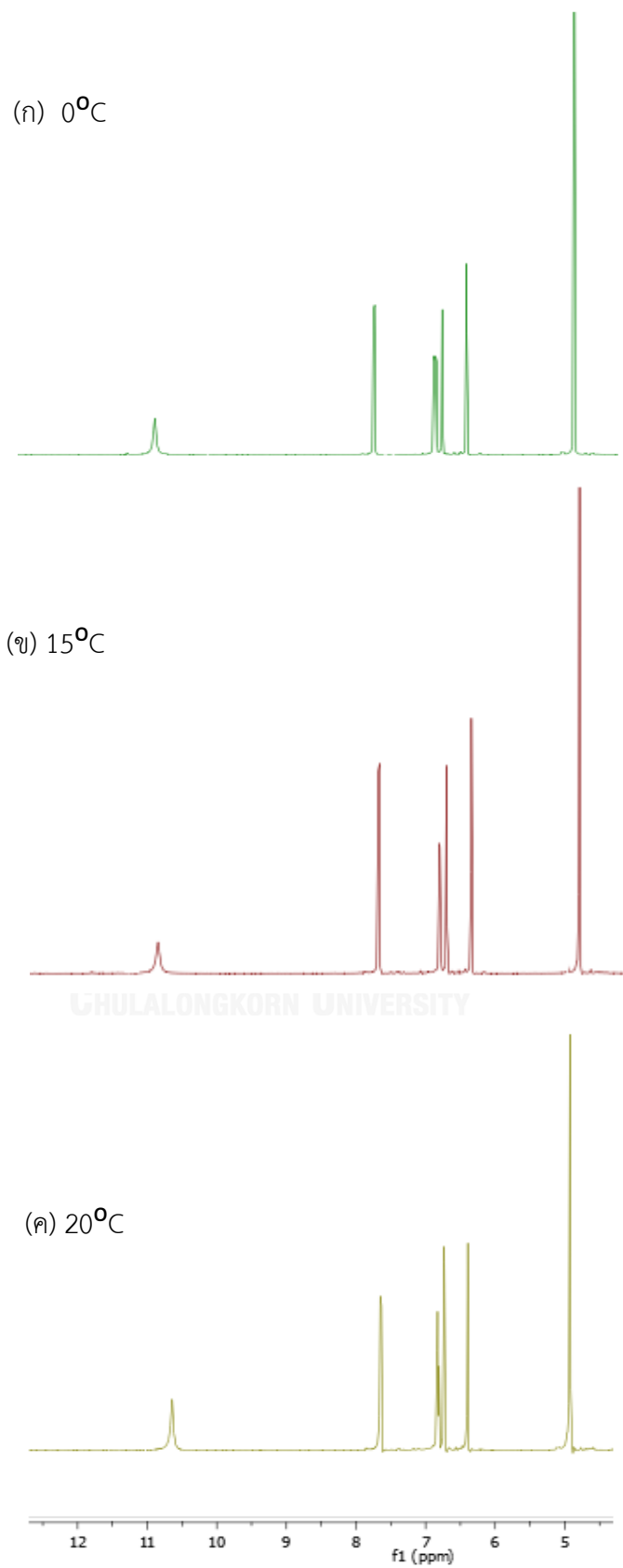


รูปที่ 58 กราฟแสดงผลระหว่างร้อยละผลได้(%yield) 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin กับอุณหภูมิน้ำปราศจากไอออน(น้ำDI)ที่ใช้ในการตกตะกอนที่แตกต่างกัน ที่อุณหภูมิ 0, 15, 20 องศาเซลเซียส (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98% H_2SO_4 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), อุณหภูมิ 25 °C, เวลา 20 ชม.ในการทำปฏิกิริยา)

แต่เนื่องจากขั้นตอนการตกตะกอนนี้มีการคายความร้อนออกมามากในช่วงแรกๆของการตกตะกอนสาร เมื่อวัดอุณหภูมิของระบบที่เกิดจากการคายความร้อนในช่วงแรกๆ พบว่าเมื่อใช้น้ำตกตะกอนอยู่ที่ 0-20 องศาเซลเซียส ให้ค่าอุณหภูมิสูงสุดของระบบการตกตะกอนที่เกิดขึ้นดังรูป 59 จะเห็นได้ว่าที่อุณหภูมิ 0 และ 15 องศาเซลเซียส อุณหภูมิของระบบมีค่าใกล้เคียงกัน ผิดกับที่อุณหภูมิ 20 องศาเซลเซียส จากที่กล่าวมาอุณหภูมิของน้ำที่ใช้ในการตกตะกอนมีบทบาทในการช่วยลดค่าอุณหภูมิที่อาจสูงเกินไปของระบบ เนื่องจากผู้วิจัยจะต้องรอให้อุณหภูมิระบบตกตะกอนลดลงมาอยู่ที่อุณหภูมิห้องคือ 25-30 องศาเซลเซียส จึงจะสามารถนำไปกรองต่อได้ ดังนั้นจึงควรเลือกช่วงอุณหภูมิที่ใกล้อุณหภูมิห้องมากที่สุด จะได้ไม่ต้องใช้เวลานานในการรอให้อุณหภูมิลดลงมาอยู่ที่อุณหภูมิห้อง



รูปที่ 59 กราฟแสดงผลระหว่างอุณหภูมิที่สูงสุดของระบบที่เกิดจากการคายความร้อนในระบบ จากการตกตะกอนสารสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin กับอุณหภูมิน้ำปราศจากไอออน (น้ำ DI) ที่ใช้ในการตกตะกอนที่แตกต่างกัน ที่อุณหภูมิ 0, 15, 20 องศาเซลเซียส (resorcinol 10 กรัม (1.2 eq.mol), 98% H₂SO₄ 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1 eq.mol.), อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 25 °C, เวลาในการทำปฏิกิริยา 20 ชม.)



รูปที่ 60 เปรียบเทียบผล ^1H NMR ของอนุกรมของน้ำปราศจากไอออนที่ใช้ในการตกตะกอนหลังจากทำปฏิกิริยา (ก) อนุกรมของน้ำที่ใช้ในการตกตะกอนที่ 0 องศาเซลเซียส (ข) อนุกรมของน้ำที่ใช้ในการตกตะกอนที่ 15 องศาเซลเซียส (ค) อนุกรมของน้ำที่ใช้ในการตกตะกอนที่ 20 องศาเซลเซียส (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98% H_2SO_4 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), อนุกรมในการทำปฏิกิริยา 25 °C, เวลาในการทำปฏิกิริยา 20 ชม.)

จากผล ^1H NMR จะเห็นว่าอนุกรมของน้ำปราศจากไอออนที่ใช้ในการตกตะกอนหลังจากทำปฏิกิริยา อนุกรมของน้ำที่ใช้ในการตกตะกอนที่ 0, 15, 20 องศาเซลเซียส ให้ความบริสุทธิ์ของสาร 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin เหมือนกันโดยดูจากตำแหน่งพีคและอัตราส่วนพื้นที่ใต้พีคเมื่อเทียบกับพีคที่3 จากรูปที่60 โดยเป็นไปตามตารางที่10

ตารางที่10 สรุปผล ^1H NMR ของอนุกรมของน้ำปราศจากไอออนที่ใช้ในการตกตะกอนหลังจากทำปฏิกิริยา อนุกรมของน้ำที่ใช้ในการตกตะกอนที่ 0, 15, 20 องศาเซลเซียส (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98% H_2SO_4 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), อนุกรมในการทำปฏิกิริยา 25 °C, เวลาในการทำปฏิกิริยา 20 ชม.)

พีค	ตำแหน่งพีค		อัตราส่วนพื้นที่ใต้พีค(เทียบกับพีคที่3)			
			Ref.*	Result		
	Ref.*	Result		(ก) 0°C	(ข) 15°C	(ค) 20°C
14	10.6	10.6	1	1	1	1
10	7.7	7.7	1	1	1	1
9	6.8	6.8	1	1	1	1
7	6.7	6.7	1	1	1	1
3	6.4	6.4	1	1	1	1
12	4.9	4.9	2	2	2	2

*อ้างอิงตามตารางที่7

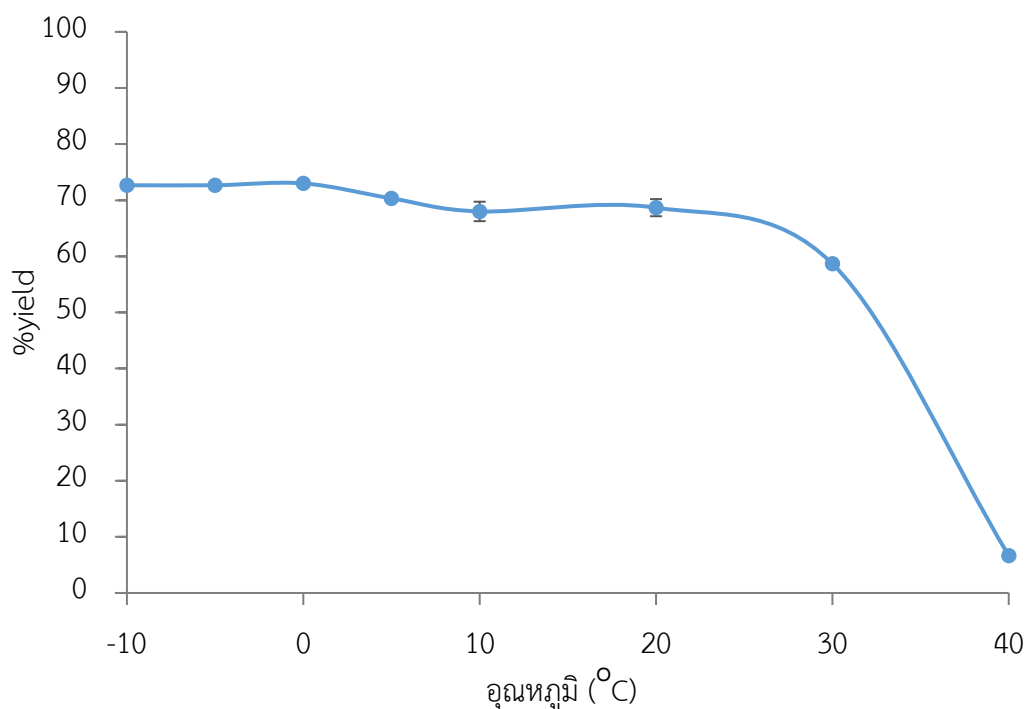
จากการศึกษาการทดลองหาอุณหภูมิของน้ำปราศจากไอออน(DI water) ที่เหมาะสมในการตกตะกอน(Precipitation temperature) พบว่าอุณหภูมิของน้ำที่เหมาะสมที่จะใช้ในการตกตะกอนคือที่ 0-15 องศาเซลเซียส เนื่องจากเป็นอุณหภูมิที่ต่ำที่สุดของน้ำที่เป็นไปได้ในสถานะของเหลว เพื่อลดค่าอุณหภูมิการคายความร้อนของระบบในขั้นตอนการตกตะกอนสำหรับการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin โดยให้ค่าร้อยละผลได้อยู่ที่ $58-59\% \pm 1.73$



4.1.3 ผลของอุณหภูมิที่เหมาะสมสำหรับการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin

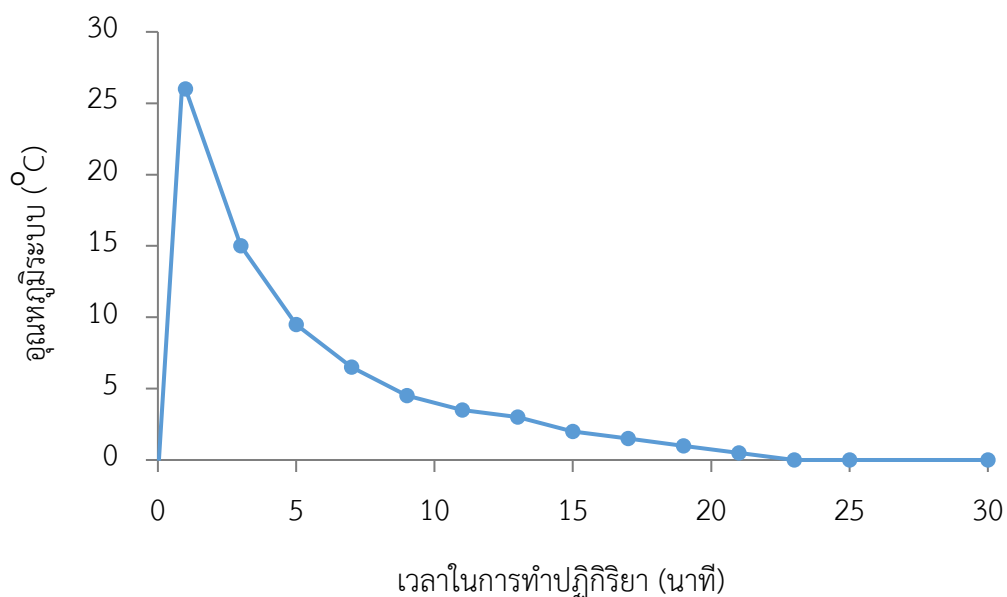
ในการทดลองหาอุณหภูมิที่เหมาะสมสำหรับการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin โดยมีสารตั้งต้นคือริโซซินอล 10 กรัม(1.2eq.mol) ทำปฏิกิริยากับเอทิล 4-คลอโรอะซีโตอะซีเตรต 9.54 มิลลิลิตร(1eq.mol.) โดยมีกรดซัลฟิวริกเข้มข้น 98%โดยมวล 77 มิลลิลิตร (1.18M)ทำหน้าที่เป็นตัวทำละลายและตัวเร่งปฏิกิริยา ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 200 มิลลิลิตร พร้อมปั่นกวนด้วยเครื่องกวนสารละลาย(Magnetic stirrer) เวลาในการทำปฏิกิริยา 20 ชั่วโมง(อ้างอิงจากงานวิจัยที่ผ่านมา)[27] อุณหภูมิของน้ำที่ใช้ในการตกตะกอนคือที่ 0-15 องศาเซลเซียส

จากการวิจัยพบว่าในช่วงอุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา -10-0 องศาเซลเซียส ให้ร้อยละผลได้เท่ากันอยู่ที่ $73\% \pm 0.57$ เมื่อทำปฏิกิริยาที่ 5-20 องศาเซลเซียส ส่งผลให้ร้อยละผลได้มีค่าลดลงอยู่ในช่วง $69-70\% \pm 1.73$ และเมื่อปฏิกิริยาที่ 30-40 องศาเซลเซียส ได้ค่าร้อยละผลได้เพียง $7-59\% \pm 0.57$ ดังรูปที่61 เนื่องจากการเพิ่มอุณหภูมิในการทำปฏิกิริยามีผลทำให้เกิดปฏิกิริยาข้างเคียงมากยิ่งขึ้น(side reaction) และจากการวิเคราะห์ผล $^1\text{H-NMR}$ จะเห็นว่าการเพิ่มอุณหภูมิในการทำปฏิกิริยาไม่ส่งผลต่อความบริสุทธิ์ของสารแต่อย่างใดเนื่องจากให้ผล $^1\text{H-NMR}$ ที่เหมือนกันดังรูปที่63 แสดงว่าผลิตภัณฑ์ข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการเพิ่มอุณหภูมิ เป็นสารที่สามารถละลายน้ำได้ ทำให้สามารถแยกสารที่เกิดจากปฏิกิริยาข้างเคียงกับผลิตภัณฑ์ที่ต้องการซึ่งเป็นสารที่ไม่ละลายน้ำ(7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin)ออกจากกันได้ในช่วงขั้นตอนการตกตะกอนด้วยน้ำ และจากการคำนวณ Heat of reaction พบว่าเป็นปฏิกิริยาชนิดคายความร้อน(exothermic reaction) ($\Delta H^{\circ}_{\text{rxn}} = -305$ kJ/mol ของ 7-hydroxyl-4-chloromethyl coumarin)



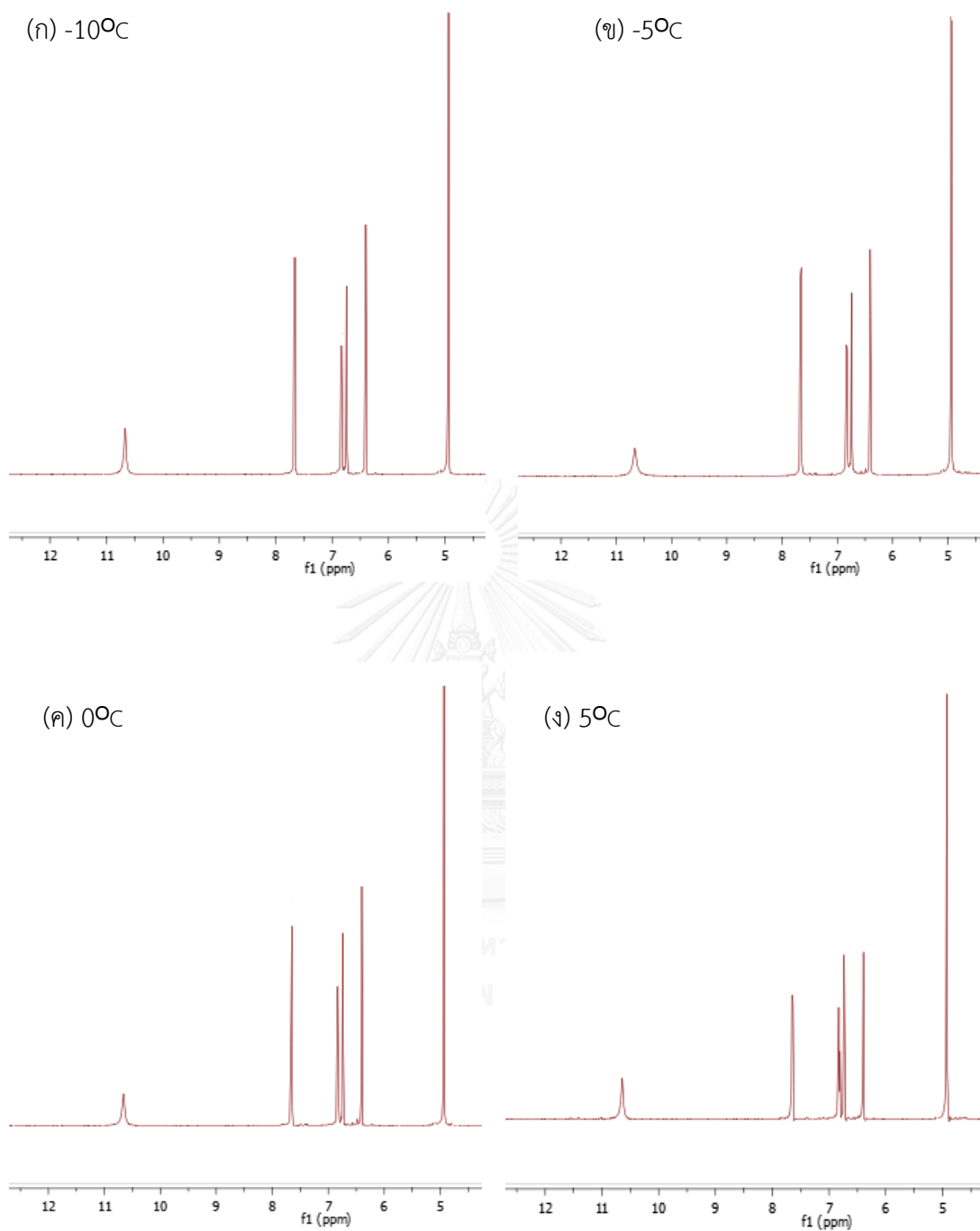
รูปที่ 61 กราฟแสดงผลระหว่างอุณหภูมิในการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์กับร้อยละผลได้ของ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98% H_2SO_4 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), เวลาในการทำปฏิกิริยา 20 ชม.)

เมื่อดูผลของอุณหภูมิจากการคายความร้อนตามเวลา ที่ปฏิกิริยา 0 องศาเซลเซียส พบว่าปฏิกิริยาเป็นปฏิกิริยาคายความร้อนอย่างรวดเร็วเพียงช่วงแรกของการทำปฏิกิริยาซึ่งเป็นช่วงของการละลายของแชนรีโซซินอล โดยอุณหภูมิสูงสุดที่คายความร้อนออกมาอยู่ที่ 26 องศาเซลเซียส จึงเป็นอีกหนึ่งเหตุผลที่ทำให้การทำปฏิกิริยาที่ 0 องศาเซลเซียส ไม่ได้ร้อยละผลได้ถึง 100 เนื่องจากมีการคายความร้อนในช่วงแรกซึ่งเป็นช่วงของการละลายซึ่งเป็นการละลายแบบคายความร้อน ทำให้เกิดปฏิกิริยาข้างเคียงมากในช่วงแรกและระบบจะเข้าสู่อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยาที่ 0 องศาเซลเซียส เมื่อปฏิกิริยาผ่านไปประมาณ 20 นาที ดังรูปที่ 62

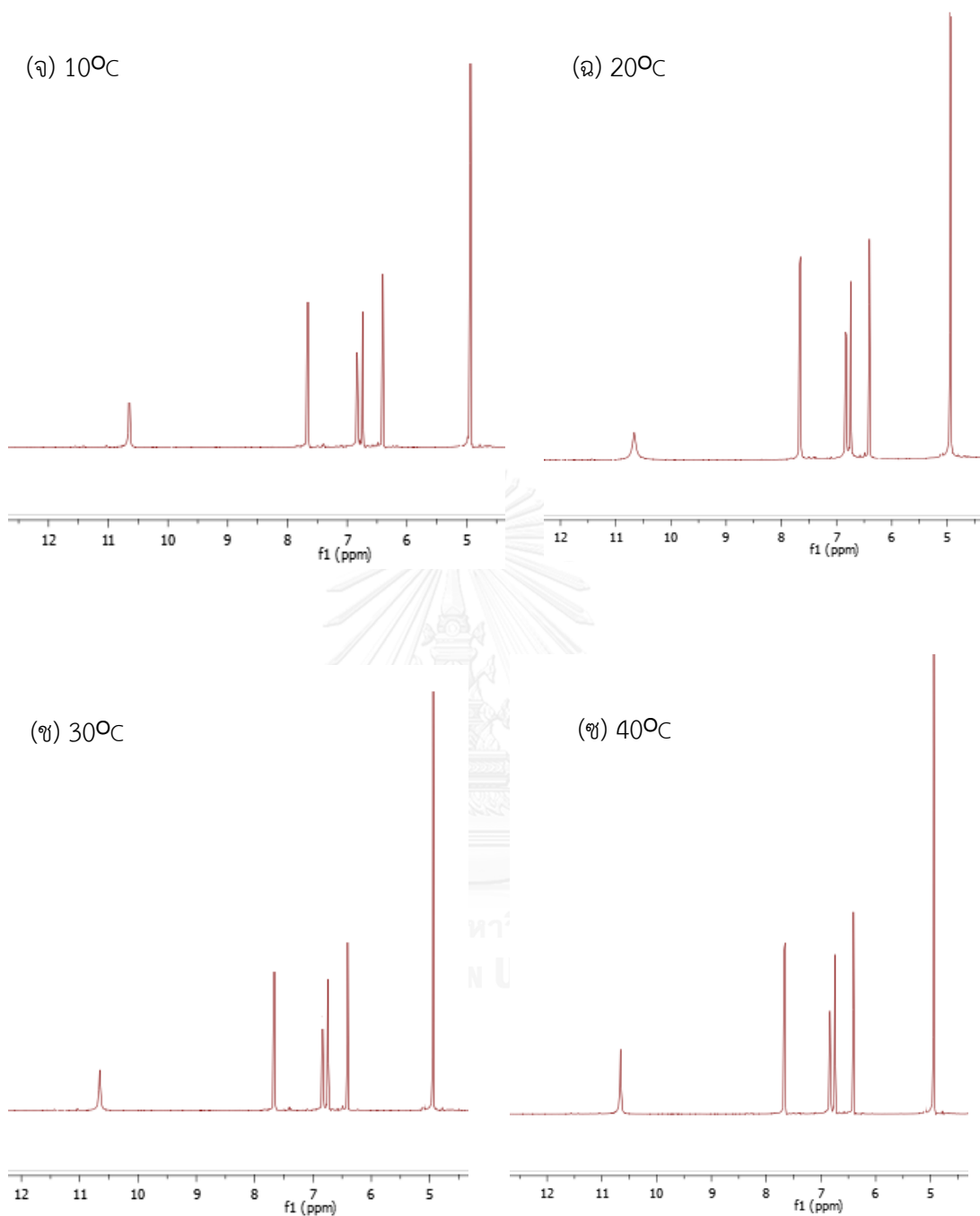


รูปที่ 62 กราฟแสดงผลระหว่างอุณหภูมิในระบบ ของการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ที่ 0 องศาเซลเซียส เทียบกับเวลาในการทำปฏิกิริยา (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98% H_2SO_4 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), เวลาในการทำปฏิกิริยา 20 ชม.)

จากผลการทดลองจะเห็นได้ว่าอุณหภูมิที่ 0 องศาเซลเซียส เป็นอุณหภูมิที่เหมาะสมในการทำปฏิกิริยาเนื่องจากเป็นอุณหภูมิที่ใกล้เคียงกับอุณหภูมิห้องที่สุดที่ให้ค่าร้อยละผลได้ที่มากที่สุดคือ $73\% \pm 0.57$ อีกทั้งผลจากการทดลอง(รูปที่61)ยังพบว่าที่อุณหภูมิ 27 องศาเซลเซียส ซึ่งเป็นอุณหภูมิที่สูงที่สุดในระบบของการทำปฏิกิริยาที่ 0 องศาเซลเซียส(รูปที่62) ยังคงให้ค่าร้อยละผลได้ใกล้เคียงกับอุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส(รูปที่61) ดังนั้นการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ที่ 0 องศาเซลเซียสจึงเป็นอุณหภูมิที่เหมาะสม เนื่องจากยังคงให้ช่วงอุณหภูมิที่เกิดขึ้นระหว่างการทำปฏิกิริยาอยู่ในช่วงที่ระบบยอมรับได้จึงไม่ส่งผลให้ร้อยละผลได้ลดต่ำลง



รูปที่ 63 เปรียบเทียบผล ^1H NMR ของอนุหภูมิในการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ในช่วงอุณหภูมิ -10 - 40 องศาเซลเซียส (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98% H_2SO_4 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), เวลาทำปฏิกิริยา 20 ชม.)



รูปที่ 63(ต่อ) เปรียบเทียบผล ^1H NMR ของอนุหภูมิในการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ในช่วงอุณหภูมิ -10-40 องศาเซลเซียส (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98% H_2SO_4 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), เวลาทำปฏิกิริยา 20 ชม.)

จากผล ^1H NMR จะเห็นว่าอุณหภูมิในการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ในช่วงอุณหภูมิ -10-40 องศาเซลเซียส ให้ความบริสุทธิ์ของสาร 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin เหมือนกันโดยดูจากตำแหน่งพีคและอัตราส่วนพื้นที่ใต้พีคเมื่อเทียบกับพีคที่3 จากรูปที่63 โดยเป็นไปตามตารางที่11

ตารางที่11 สรุปผล ^1H NMR ของอุณหภูมิในการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ในช่วงอุณหภูมิ -10-40 องศาเซลเซียส (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98% H_2SO_4 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), เวลาในการทำปฏิกิริยา 20 ชม.)

พีค	ตำแหน่งพีค		อัตราส่วนพื้นที่ใต้พีค(เทียบกับพีคที่3)									
			Ref.*	Result						(ข)	(ช)	
	Ref.*	Result		(ก) -10°C	(ข) -5°C	(ค) 0°C	(ง) 5°C	(จ) 10°C	(ฉ) 20°C			(ช) 30°C
14	10.6	10.6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	7.7	7.7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	6.8	6.8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	6.7	6.7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	6.4	6.4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	4.9	4.9	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

*อ้างอิงตามตารางที่7

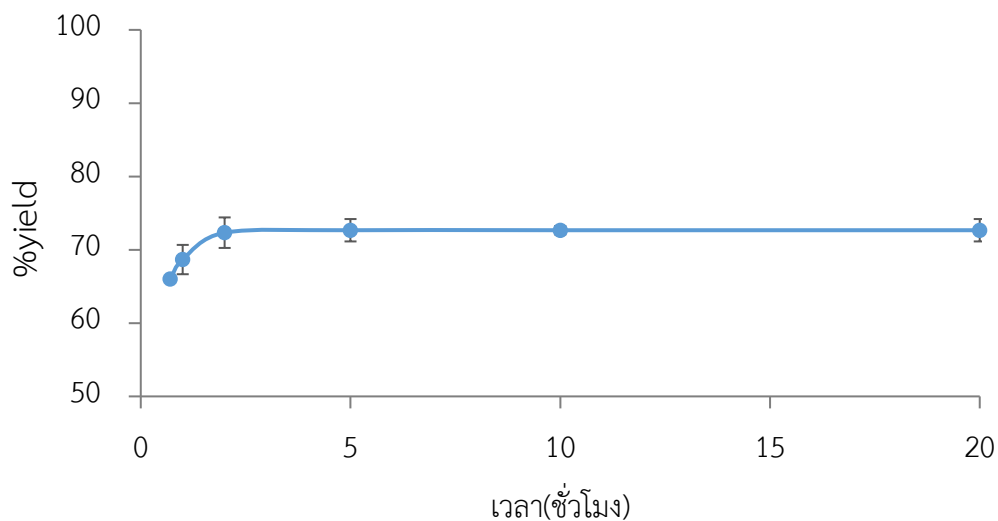
จากการศึกษาการทดลองหาอุณหภูมิสำหรับทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ที่เหมาะสมอยู่ที่ 0 องศาเซลเซียส เนื่องจากเป็นอุณหภูมิที่น้อยที่สุดให้ค่าร้อยละผลได้สูงถึง $73\% \pm 0.57$ และปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเป็นปฏิกิริยาชนิดคายความร้อนในช่วงแรก (exothermic reaction) และให้ค่าความบริสุทธิ์ของสารสูง

4.1.4 ผลของเวลาที่เหมาะสมสำหรับการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin

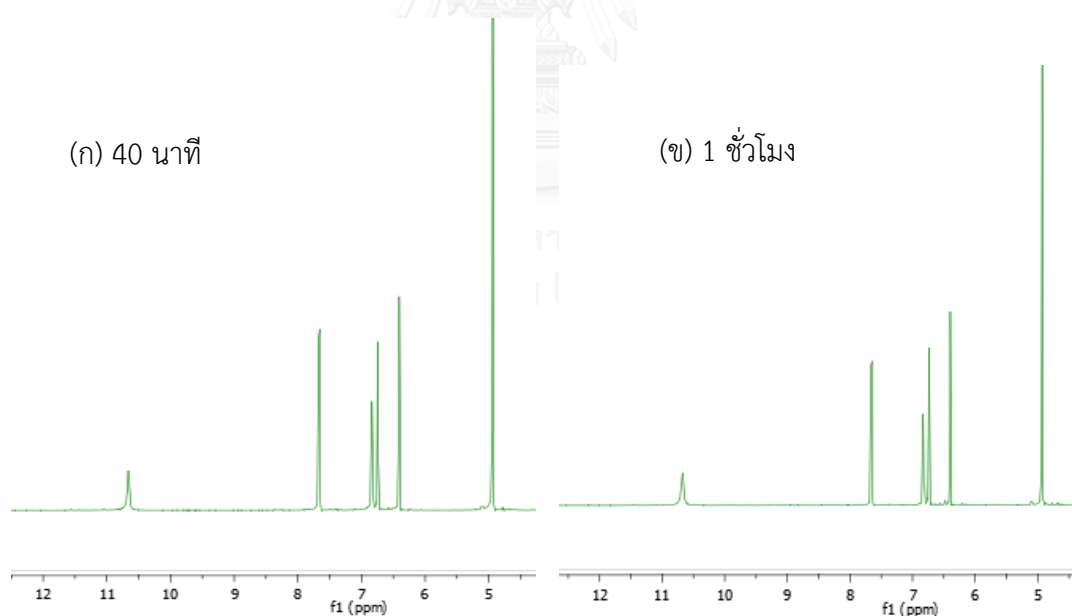
ในการทดลองหาเวลาที่เหมาะสมสำหรับการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin โดยมีสารตั้งต้นคือริโซซินอล 10 กรัม(1.2eq.mol) ทำปฏิกิริยากับเอทิล 4-คลอโรอะซีโตอะซีเตรต 9.54 มิลลิลิตร(1eq.mol.) โดยมีกรดซัลฟิวริกเข้มข้น 98%โดยมวล 77 มิลลิลิตร (1.18M) ทำหน้าที่เป็นตัวทำละลายและตัวเร่งปฏิกิริยา ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 200 มิลลิลิตร พร้อมปั่นกวนด้วยเครื่องกวนสารละลาย(Magnetic stirrer) อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 0 องศาเซลเซียส อุณหภูมิของน้ำที่ใช้ในการตกตะกอนคือที่ 0-15 องศาเซลเซียส

จากการวิจัยพบว่าริโซซินอลสามารถละลายในกรดซัลฟิวริกได้หมดเมื่อเวลาผ่านไปประมาณ 30-40 นาที หลังจากนั้นจึงวัดค่าร้อยละผลได้ของ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ที่เวลาเปลี่ยนแปลงไปพบว่าที่เวลา 40นาที-1ชั่วโมง ให้ค่าร้อยละผลได้อยู่ที่ 66-69%±2.08 ในขณะที่เวลา 2 ชั่วโมง ให้ค่าร้อยละผลได้อยู่ที่ 72%±1.53 ในขณะที่เวลา 5-20 ชั่วโมงให้ค่าร้อยละผลได้อยู่ที่ 73%±0.58 จากผลการทดลองทำให้ทราบว่าปฏิกิริยาจะทำเสร็จสมบูรณ์เมื่อเวลาผ่านไป 5 ชั่วโมง เนื่องจากการเพิ่มเวลาในการทำปฏิกิริยาที่สูงกว่า 5 ชั่วโมงไม่ได้ส่งผลให้ค่าร้อยละผลได้เปลี่ยนแปลงไปในทางที่เพิ่มขึ้นแต่อย่างใด และจากการวิเคราะห์ผล ¹H NMR จะเห็นว่า การเพิ่มอุณหภูมิในการทำปฏิกิริยาไม่ส่งผลต่อความบริสุทธิ์ของสารแต่อย่างใดเนื่องจากให้ผล ¹H NMR ที่เหมือนกัน ดังรูปที่ 67-65 และเนื่องจากเมื่อผ่านไป 40 นาที ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่ริโซซินอลละลายหมดพอดี ให้ค่าร้อยละผลได้สูงถึง 66-69%±2.08 แสดงว่าเวลาที่ใช้ในครั้งแรก คือ 40 นาที ซึ่งเป็นช่วงการละลายของสาร เป็นขั้นกำหนดปฏิกิริยานั่นเอง

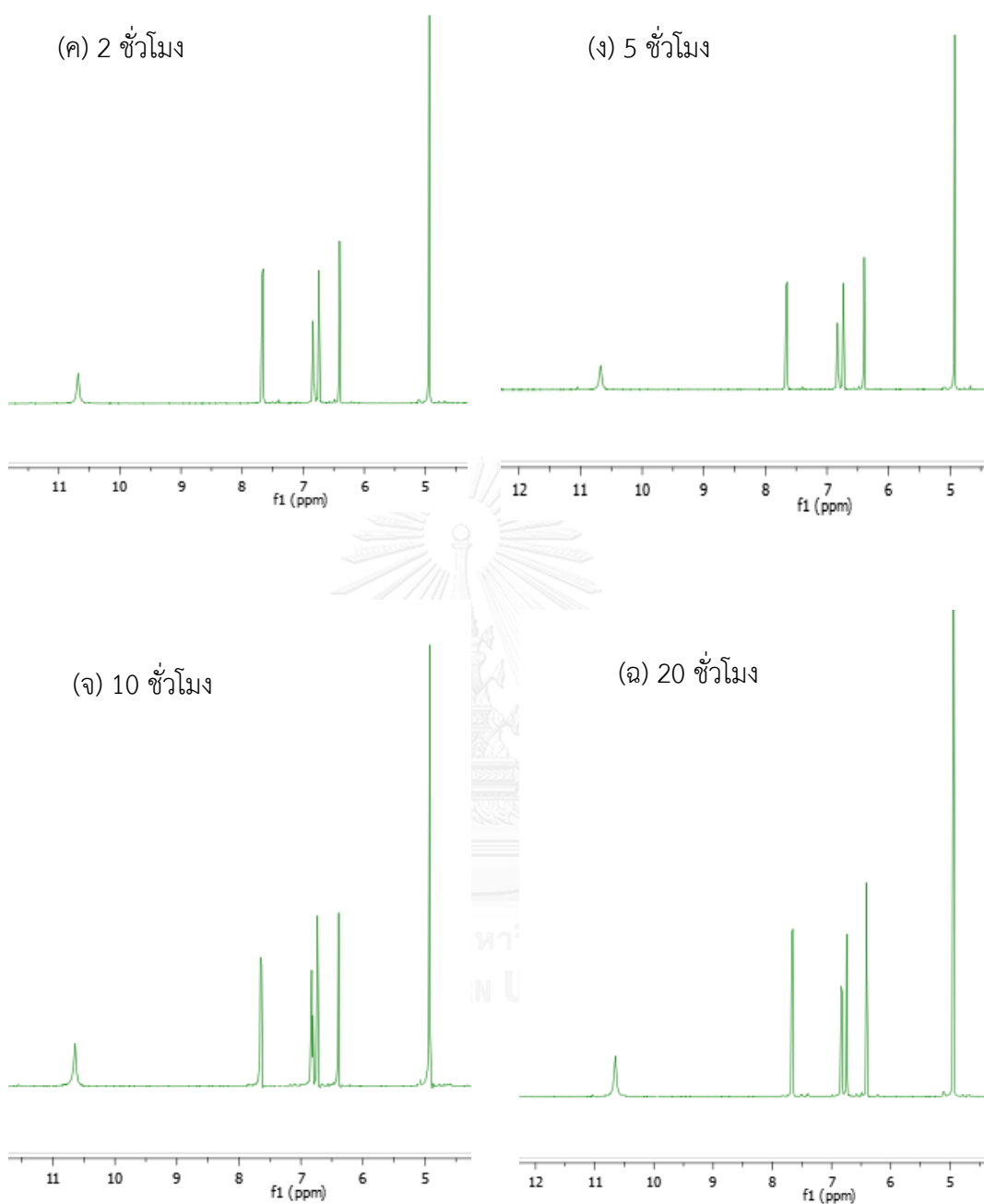
จากการศึกษาการทดลองหาเวลาสำหรับทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ที่เหมาะสมอยู่ที่ 2 ชั่วโมง เนื่องจากเมื่อเพิ่มเวลาขึ้นเป็น 5 ชั่วโมงให้ค่าร้อยละผลได้เพิ่มขึ้นเพียง 1% ซึ่งถือว่าน้อยมากเมื่อเทียบกับการต้องทำปฏิกิริยาต่ออีก 3 ชม. ดังนั้นผู้ทดลองจึงเลือกเวลาที่เหมาะสมสำหรับทำปฏิกิริยา คือ 2 ชม. ซึ่งให้ร้อยละผลได้อยู่ที่ 72%±1.53



รูปที่ 64 กราฟแสดงผลระหว่างเวลาในการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ในช่วงเวลา 40 นาที-20 ชั่วโมง กับร้อยละผลได้ของ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98% H_2SO_4 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 0 องศาเซลเซียส)



รูปที่ 65 เปรียบเทียบผล 1H NMR ของเวลาในการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ในช่วง 40 นาที-20 ชั่วโมง (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98% H_2SO_4 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 0 องศาเซลเซียส)



รูปที่ 65(ต่อ) เปรียบเทียบผล ^1H NMR ของเวลาในการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ในช่วง 40 นาที-20 ชั่วโมง (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98% H_2SO_4 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 0 องศาเซลเซียส)

จากผล $^1\text{H-NMR}$ จะเห็นว่าเวลาในการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ในช่วง 40 นาที-20 ชั่วโมง ให้ความบริสุทธิ์ของสาร 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin เหมือนกันโดยดูจากตำแหน่งพีคและอัตราส่วนพื้นที่ใต้พีคเมื่อเทียบกับพีคที่3 จากรูปที่65 โดยเป็นไปตามตารางที่12

ตารางที่12 สรุปผล $^1\text{H-NMR}$ ของเวลาในการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ในช่วงเวลา 40 นาที-20 ชั่วโมง (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98% H_2SO_4 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 0 องศาเซลเซียส)

พีค	ตำแหน่งพีค		อัตราส่วนพื้นที่ใต้พีค(เทียบกับพีคที่3)						
			Ref.*	Result					
	Ref.*	Result			(ก) 40นาที	(ข) 1ชม.	(ค) 2ชม.	(ง) 5ชม.	(จ) 10ชม.
14	10.6	10.6	1	1	1	1	1	1	1
10	7.7	7.7	1	1	1	1	1	1	1
9	6.8	6.8	1	1	1	1	1	1	1
7	6.7	6.7	1	1	1	1	1	1	1
3	6.4	6.4	1	1	1	1	1	1	1
12	4.9	4.9	2	2	2	2	2	2	2

*อ้างอิงตามตารางที่7

4.1.5 ผลของลำดับในการเติมสารตั้งต้นที่เหมาะสมสำหรับการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin

ในการทดลองหาลำดับในการเติมสารตั้งต้นที่เหมาะสมสำหรับการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin โดยมีสารตั้งต้นคือรีโซซินอล 10 กรัม (1.2eq.mol) ทำปฏิกิริยากับเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะซิเตรต 9.54 มิลลิลิตร(1eq.mol.) โดยมีกรดซัลฟิวริกเข้มข้น 98%โดยมวล 77 มิลลิลิตร (1.18M) ทำหน้าที่เป็นตัวทำละลายและตัวเร่งปฏิกิริยา ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 200 มิลลิลิตร พร้อมปั่นกวนด้วยเครื่องกวนสารละลาย(Magnetic stirrer) อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 0 องศาเซลเซียส เวลาในการทำปฏิกิริยา 2 ชั่วโมง อุณหภูมิของน้ำที่ใช้ในการตกตะกอนคือที่ 0-15 องศาเซลเซียส

จากผลการทดลองพบว่าเมื่อใส่สารตั้งต้นทั้งสามชนิด คือ กรดซัลฟิวริก รีโซซินอล และเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะซิเตรตลงไปพร้อมกัน จะให้ค่าร้อยละผลได้อยู่ที่ $72\% \pm 1.53$ และเมื่อใส่กรดซัลฟิวริกและเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะซิเตรตลงไปพร้อมกัน จากนั้นรอ 40 นาที จึงเติมรีโซซินอลลงไป จะให้ร้อยละผลได้อยู่ที่ $71\% \pm 2.12$ ใกล้เคียงกันกับแบบแรก แต่เมื่อเปลี่ยนวิธีการใส่โดยใส่กรดซัลฟิวริกและรีโซซินอล ลงไปพร้อมกัน จากนั้นรอ 40 นาที จึงเติมเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะซิเตรตลงไป จะให้ค่าร้อยละผลได้ลดลงคือเท่ากับ $67\% \pm 2.10$ ดังแสดงในตารางที่13

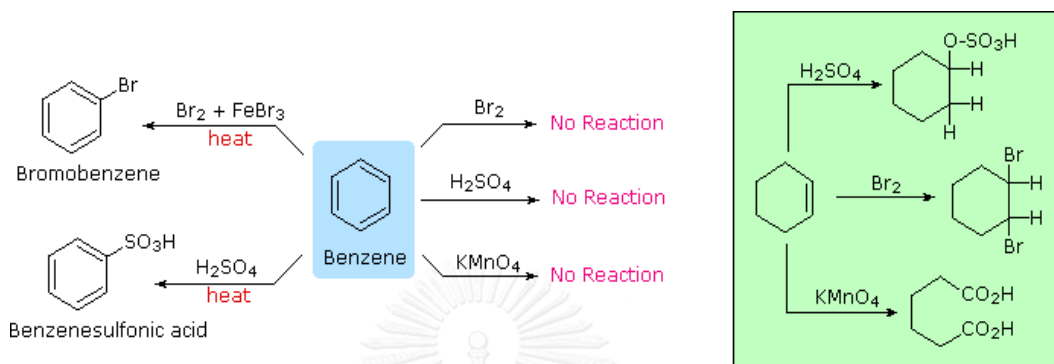
ตารางที่13 ผลของลำดับในการเติมสารตั้งต้นที่เหมาะสมสำหรับการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin(resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98% H_2SO_4 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 0 องศาเซลเซียส,เวลาในการทำปฏิกิริยา 2 ชม.)

ลำดับในการเติมสารตั้งต้น	ร้อยละผลได้
ใส่กรดซัลฟิวริก รีโซซินอล และเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะซิเตรตลงไปพร้อมกัน	$72\% \pm 1.53$
ใส่กรดซัลฟิวริกและเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะซิเตรตลงไปพร้อมกัน จากนั้นรอ 40 นาที จึงเติมรีโซซินอลลงไป	$71\% \pm 2.12$
ใส่กรดซัลฟิวริกและรีโซซินอล ลงไปพร้อมกัน จากนั้นรอ 40 นาที จึงเติมเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะซิเตรตลงไป	$67\% \pm 2.10$

จากผลการทดลองดังกล่าวทำให้เราทราบว่ากรดซัลฟิวริกและรีโซซินอล นอกจากจะทำให้เกิดการละลายแล้ว ยังสามารถทำปฏิกิริยากันเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงเกิดขึ้นได้ ดังรูปที่66-67 ซึ่งปฏิกิริยาข้างเคียงดังกล่าวสามารถเกิดได้เมื่อมีอุณหภูมิสูงเนื่องจากเมื่อปล่อยให้กรดซัลฟิวริกละลายของแข็งรีโซซินอลซึ่งเป็นการละลายแบบคายความร้อน ดังนั้นเมื่อปล่อยให้ละลายจนหมดภายใน 40 นาทีแล้วจึงค่อยเติมเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรตลงไป จึงทำให้ร้อยละผลได้ของการเติมเช่นนี้มีค่าลดลงตามตารางที่13 เนื่องจากเป็นการเพิ่มโอกาสให้เกิดปฏิกิริยาข้างเคียงมากยิ่งขึ้นเมื่อเทียบกับการเติมแบบสองแบบแรกที่ใส่รีโซซินอลลงไปโดยมีเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรตอยู่ด้วยแล้วนั่นเอง และจากการทดลองในครั้งนี้ยังสามารถทำให้ทราบอีกว่าปฏิกิริยาข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin เป็นผลมาจากการทำปฏิกิริยากันระหว่างกรดซัลฟิวริกและรีโซซินอลซึ่งเป็นปฏิกิริยาข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้ดีเมื่อมีอุณหภูมิสูงดังรูปที่67 ซึ่งเราสามารถลดการเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงดังกล่าวได้โดยลดอุณหภูมิการเกิดปฏิกิริยา ซึ่งเป็นเหตุผลที่สอดคล้องกับการทดลองก่อนหน้าในหัวข้อที่4.1.3 ที่กล่าวว่าอุณหภูมิที่เหมาะสมสำหรับการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ควรเกิดที่อุณหภูมิต่ำเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงและหากเกิดที่อุณหภูมิสูงจะทำให้เกิดปฏิกิริยาข้างเคียงมากยิ่งขึ้นและส่งผลให้ร้อยละผลได้มีค่าลดลง(รูปที่61)นั่นเอง

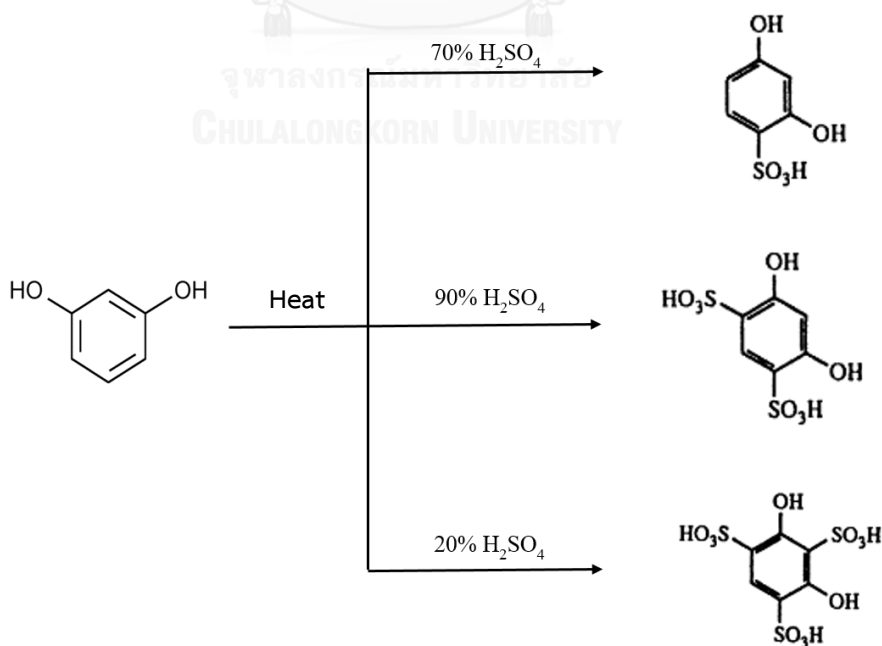
และจากการวิเคราะห์ผล $^1\text{H NMR}$ ดังรูปที่68 จะเห็นว่าลำดับการเติมสารที่แตกต่างกันไม่ส่งผลต่อความบริสุทธิ์ของสารแต่อย่างใดเนื่องจากให้ผล $^1\text{H NMR}$ ที่เหมือนกัน เนื่องจากผลิตภัณฑ์ข้างเคียงที่เกิดขึ้น เป็นสารที่สามารถละลายน้ำได้(สารประกอบรีโซซินอลซัลโฟนิค,รูปที่67) ทำให้สามารถแยกสารที่เกิดจากปฏิกิริยาข้างเคียงกับผลิตภัณฑ์ที่ต้องการซึ่งเป็นสารที่ไม่ละลายน้ำ(7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin)ออกจากกันได้ในช่วงขั้นตอนการตกตะกอนด้วยน้ำ จึงทำให้ได้ผลิตภัณฑ์7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ที่มีความบริสุทธิ์สูง แสดงว่าผลิตภัณฑ์ข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่ได้ส่งผลต่อความบริสุทธิ์ของสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการแต่อย่างใด

โดยจากการค้นคว้าพบว่าสารประกอบเบนซีน หรือฟีนอลเมื่อทำปฏิกิริยากับกรด ไม่สามารถเกิดปฏิกิริยาได้ แต่สามารถเกิดได้ดีเมื่อมีอุณหภูมิสูง จึงเป็นได้ว่าในปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin อาจเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงจากการที่กรดเข้มข้นที่มีหมู่ซัลโฟนิคทำปฏิกิริยากับหมู่ฟีนอลเกิดเป็นผลิตภัณฑ์ข้างเคียงได้อีกด้วย[30, 31] ดังรูปที่66

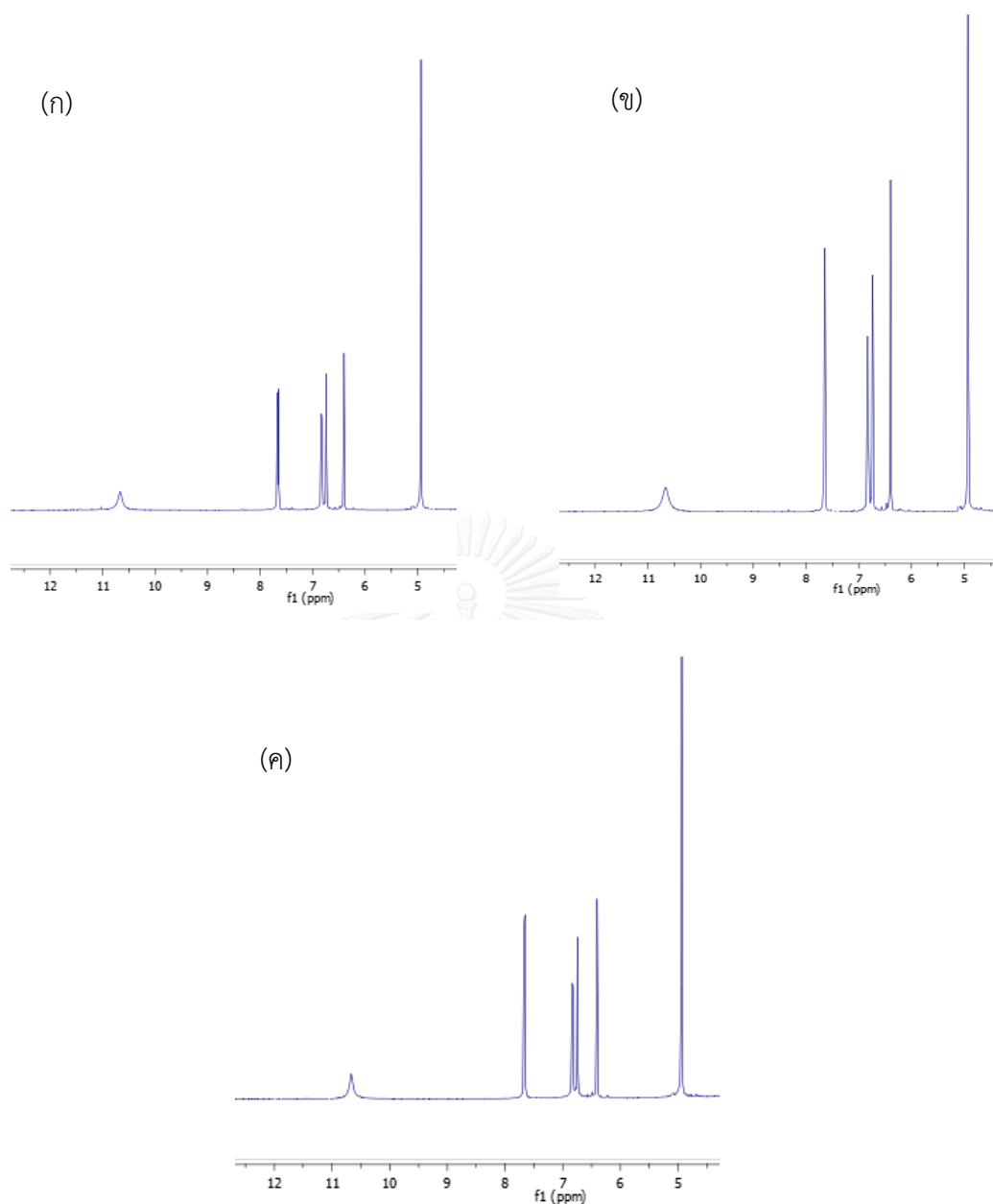


รูปที่ 66 สมการปฏิกิริยาการแทนที่ของอนุพันธ์เบนซีน[30]

โดยจากการค้นคว้าพบว่าเมื่อรีโซซินอลทำปฏิกิริยากับกรดซัลฟิวริกที่อุณหภูมิสูง สามารถเกิดปฏิกิริยาเป็นสารประกอบรีโซซินอลซัลโฟนิคได้อีกด้วย[31] ดังรูปที่67



รูปที่ 67 สมการปฏิกิริยารีโซซินอลเมื่อทำปฏิกิริยากับกรดซัลฟิวริกที่อุณหภูมิต่างๆ[31]



รูปที่ 68 เปรียบเทียบผล ¹H NMR ของลำดับในการเติมสารตั้งต้นของปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin (ก)ใส่กรดซัลฟิวริก รีโซซินอล และเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะไซเตรดลงไปพร้อมกัน (ข)ใส่กรดซัลฟิวริกและเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะไซเตรดลงไปพร้อมกัน จากนั้นรอ 40 นาที จึงเติมรีโซซินอลลงไป (ค)ใส่กรดซัลฟิวริกและรีโซซินอล ลงไปพร้อมกัน จากนั้นรอ 40 นาที จึงเติมเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะไซเตรดลงไป (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98% H_2SO_4 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส, เวลา 2 ชม.)

จากผล $^1\text{H-NMR}$ จะเห็นว่าของลำดับในการเติมสารตั้งต้นที่แตกต่างกัน ให้ความบริสุทธิ์ของสาร 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin เหมือนกันโดยดูจากตำแหน่งพีคและอัตราส่วนพื้นที่ใต้พีคเมื่อเทียบกับพีคที่ 3 จากรูปที่ 68 โดยเป็นไปตามตารางที่ 14

ตารางที่ 14 สรุปผล $^1\text{H-NMR}$ ของลำดับในการเติมสารตั้งต้นที่แตกต่างกัน ในปฏิบัติการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 98% H_2SO_4 77 มิลลิลิตร (1.18M), ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส, เวลา 2 ชม.)

พีค	ตำแหน่งพีค		อัตราส่วนพื้นที่ใต้พีค(เทียบกับพีคที่ 3)			
			Ref.*	Result		
	Ref.*	Result		(ก)	(ข)	(ค)
14	10.6	10.6	1	1	1	1
10	7.7	7.7	1	1	1	1
9	6.8	6.8	1	1	1	1
7	6.7	6.7	1	1	1	1
3	6.4	6.4	1	1	1	1
12	4.9	4.9	2	2	2	2

*อ้างอิงตามตารางที่ 7

จากการศึกษาการทดลองหาลำดับในการเติมสารตั้งต้นที่แตกต่างกัน สำหรับทำปฏิบัติการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ที่เหมาะสมคือใส่กรดซัลฟิวริก ริโซซินอล และเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรตลงไปด้วยพร้อมกัน เนื่องจากเป็นวิธีที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาข้างเคียงน้อยที่สุด รวมถึงใช้ระยะเวลาในการเติมสารน้อยที่สุดและให้ค่าร้อยละผลได้สูงที่สุดถึง $72\% \pm 1.53$

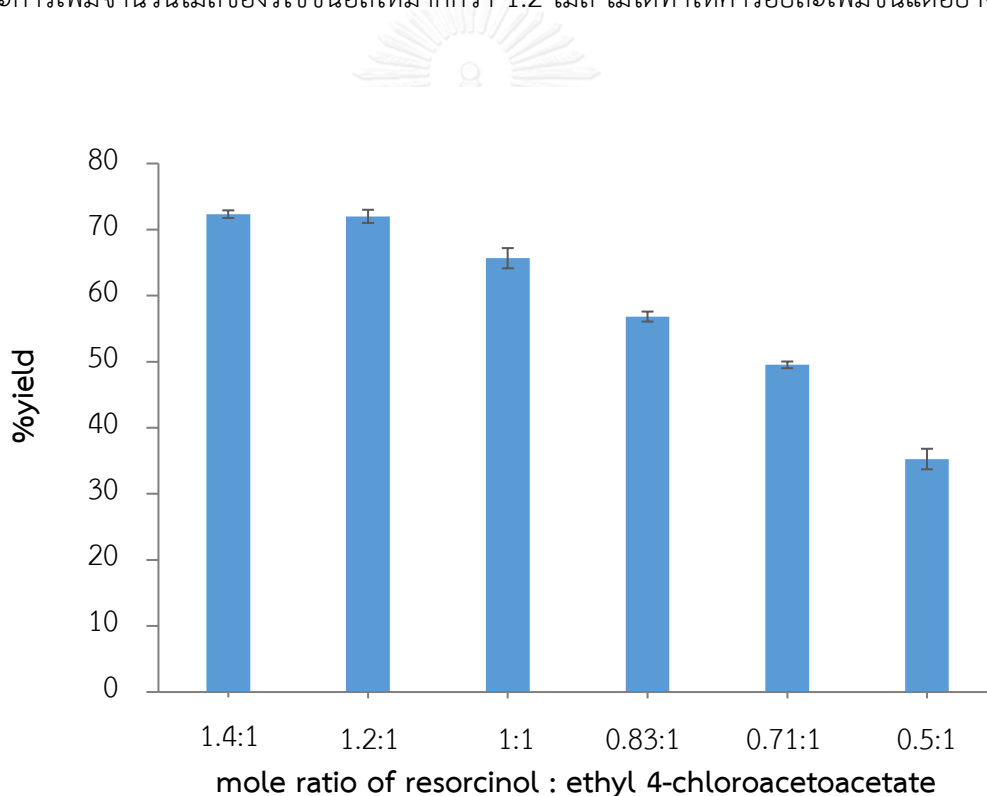
4.1.6 ผลของสัดส่วนจำนวนโมลของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตตที่เหมาะสมสำหรับการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin

ในการทดลองหาสัดส่วนจำนวนโมลของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตตที่เหมาะสมสำหรับการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin โดยมีสารตั้งต้นคือรีโซซินอล 10 กรัม(1.2eq.mol) ทำปฏิกิริยากับเอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตรต 9.54 มิลลิลิตร(1eq.mol.) โดยมีกรดซัลฟิวริกเข้มข้น 98%โดยมวล 77 มิลลิลิตร (1.18M) ทำหน้าที่เป็นตัวทำละลายและตัวเร่งปฏิกิริยา ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 200 มิลลิลิตร พร้อมปั่นกวนด้วยเครื่องกวนสารละลาย(Magnetic stirrer) อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 0 องศาเซลเซียส เวลาในการทำปฏิกิริยา 2 ชั่วโมง อุณหภูมิของน้ำที่ใช้ในการตกตะกอนคือที่ 0-15 องศาเซลเซียส โดยวิธีการเติมสารคือ ใส่กรดซัลฟิวริก รีโซซินอล และเอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตรตลงไปพร้อมกัน

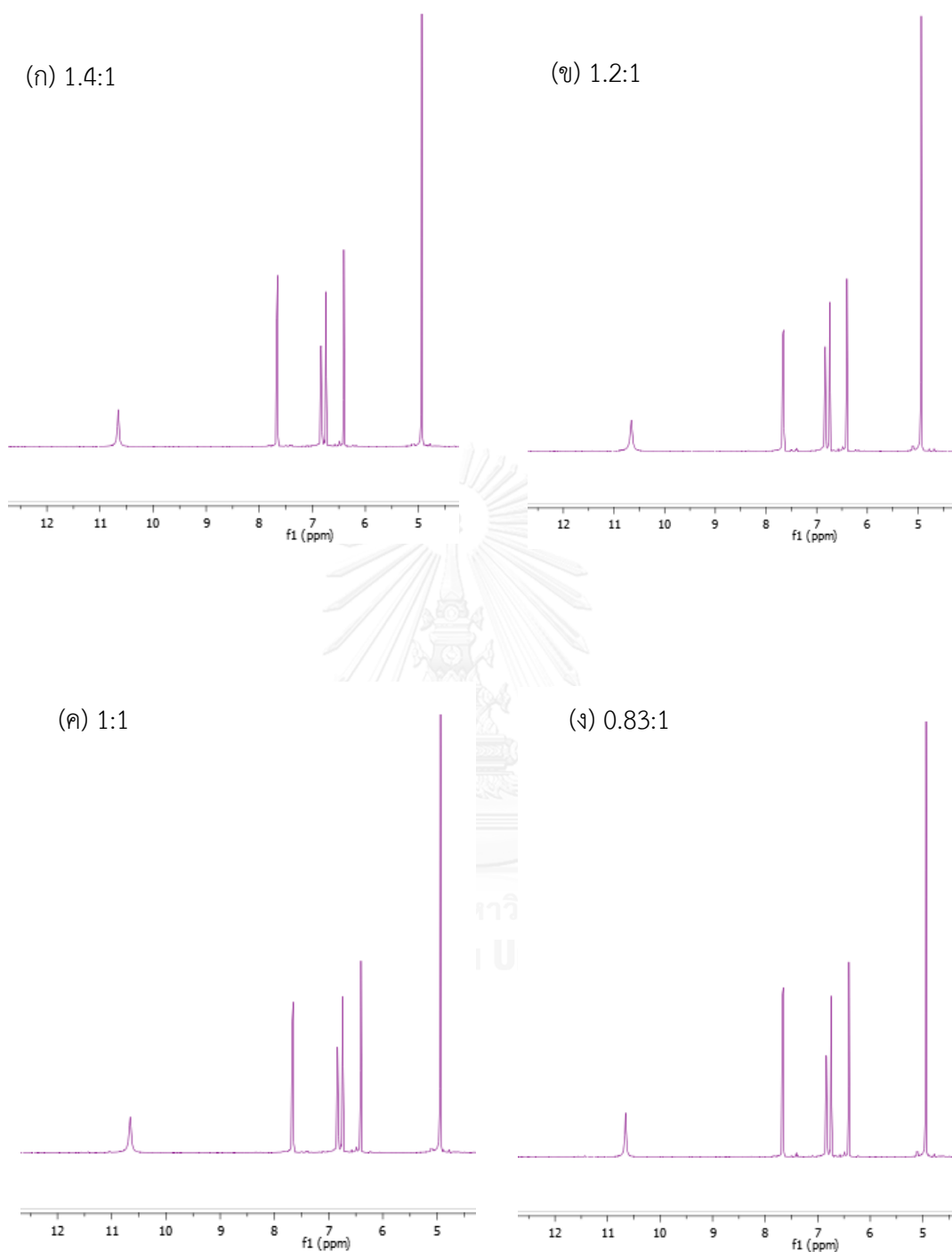
จากผลการทดลองตามรูปที่69 พบว่าที่สัดส่วนจำนวนโมลของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตรต เป็น 1.4ต่อ1 และ 1.2ต่อ1 ให้อัตราผลได้เท่ากับ $72\% \pm 1.53$ ที่สัดส่วนจำนวนโมลของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตรต เป็น 1ต่อ1 ให้อัตราผลได้เท่ากับ $66\% \pm 1.53$ ที่สัดส่วนจำนวนโมลของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตรต เป็น 0.83ต่อ1, 0.71ต่อ1 และ 0.5ต่อ1 ให้อัตราผลได้เท่ากับ $57\% \pm 0.76$ $50\% \pm 0.50$ และ $35\% \pm 1.55$ โดยมีแนวโน้มลดลงตามลำดับ

จากสมการปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin สัดส่วนจำนวนโมลสัดส่วนจำนวนโมลของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตรตตามสมการเคมี(stoichiometry) คือ 1 ต่อ 1 (ดังรูปที่37-38) แต่จากผลการทดลองเมื่อเพิ่มจำนวนโมลของรีโซซินอลมากยิ่งขึ้นทำให้อัตราผลได้มีค่าเพิ่มขึ้น และจากกราฟผลการทดลองพบว่าเมื่อถึงจุดหนึ่งการเพิ่มจำนวนโมลของรีโซซินอล ไม่ได้ทำให้ค่าอัตราผลได้มีการเพิ่มขึ้นแต่อย่างใด เนื่องจากตัวสารที่เป็นตัวกำหนดปฏิกิริยา(limiting reactant)ถูกทำปฏิกิริยาไปจนหมด ทำให้ค่าอัตราผลได้มีการเพิ่มขึ้นที่น้อยมากหรือแทบจะคงที่นั่นเอง ซึ่งในที่นี่ตัวกำหนดปฏิกิริยาที่อัตราส่วนจำนวนโมล 1.2ต่อ1 คือ เอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตรต(limiting reactant) แต่เนื่องจากที่ปฏิกิริยาไม่ได้ให้ค่าอัตราผลได้ถึง100 ทั้งๆที่เราเติมจำนวนโมลรีโซซินอลมากขึ้นเพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาข้างเคียง จากการที่รีโซซินอลทำปฏิกิริยากับHกรดซัลฟิวริก(รูปที่67) แสดงว่าปฏิกิริยาข้างเคียงต้องเกิดขึ้นในช่วงระหว่างกระบวนการในการเกิดปฏิกิริยาหลักในรูปที่72 ก่อนที่จะได้เป็นผลิตภัณฑ์7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin

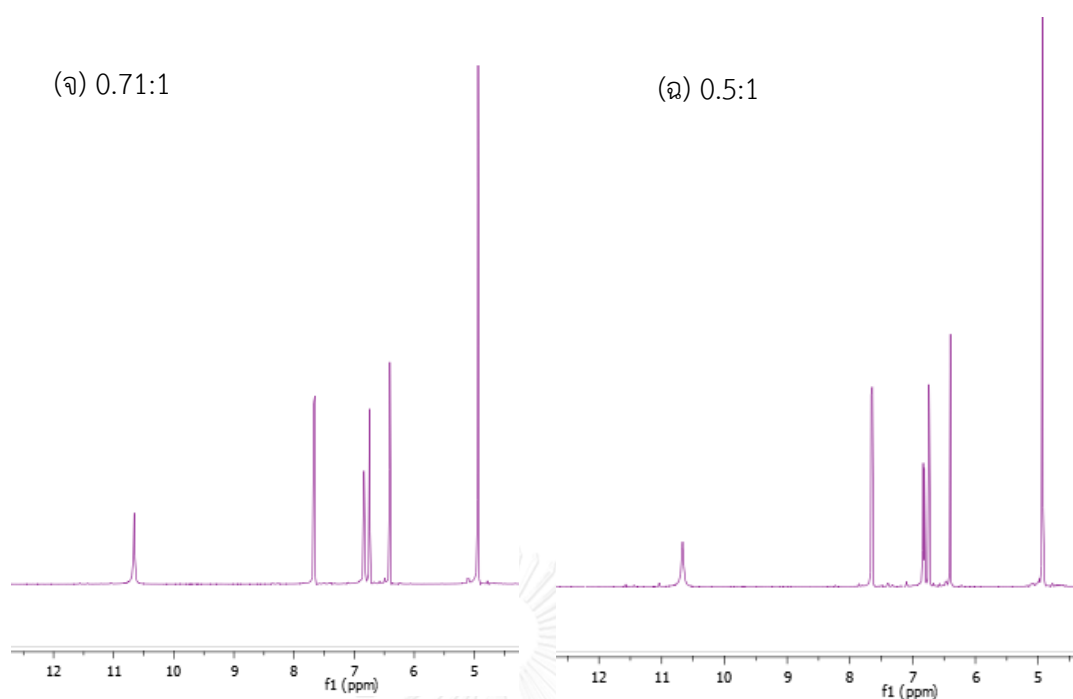
จากการวิเคราะห์ผล $^1\text{H-NMR}$ ดังรูปที่ 70 จะเห็นว่าสัดส่วนจำนวนโมลของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตตที่แตกต่างกันไม่ส่งผลต่อความบริสุทธิ์ของสารแต่อย่างใดเนื่องจากให้ผล $^1\text{H-NMR}$ ที่เหมือนกัน ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือกให้เอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตต เป็นตัวกำหนดปฏิกิริยา (limiting reactant) และให้รีโซซินอลเป็นตัวทำปฏิกิริยาเกินพอ (excess reactant) โดยทำที่อัตราส่วนจำนวนโมลของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตต เป็น 1.2 ต่อ 1 เนื่องจากให้ค่าร้อยละผลได้อยู่ที่ $72\% \pm 1.53$ โดยการเลือกอัตราส่วนจำนวนโมลของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตตที่ 1.2 ต่อ 1 นอกจากจะให้ค่าร้อยละผลได้มากกว่าแล้วยังถือว่าเป็นผลดีทางด้านเศรษฐกิจเนื่องจากราคาของรีโซซินอลมีราคาถูกกว่าราคาของเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตตอีกด้วย และการเพิ่มจำนวนโมลของรีโซซินอลให้มากกว่า 1.2 โมล ไม่ได้ทำให้ค่าร้อยละเพิ่มขึ้นแต่อย่างใด



รูปที่ 69 กราฟแสดงผลสัดส่วนจำนวนโมลของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตต ในการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์กับร้อยละผลได้ของ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin (อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 0 องศาเซลเซียส, เวลาในการทำปฏิกิริยา 2 ชม.)



รูปที่ 70 เปรียบเทียบผล ^1H NMR ของสัดส่วนจำนวนโมลของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตอ์ของปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin (ก)1.4:1 (ข) 1.2:1 (ค)1:1 (ง)0.83:1 (จ)0.71:1 (ฉ)0.5:1 (อุณหภูมิตั้งในการทำปฏิกิริยา 0 องศาเซลเซียส, เวลา 2 ชม.)



รูปที่ 70(ต่อ) เปรียบเทียบผล ^1H NMR ของสัดส่วนจำนวนโมลของริโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะซิเตรตของปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin (ก)1.4:1 (ข) 1.2:1 (ค)1:1 (ง)0.83:1 (จ)0.71:1 (ฉ)0.5:1 (อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 0 องศาเซลเซียส, 2 ชม.)

จากผล ^1H NMR จะเห็นว่าสัดส่วนจำนวนโมลของริโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะซิเตรตที่แตกต่างกัน ให้ความบริสุทธิ์ของสาร 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin เหมือนกันโดยดูจากตำแหน่งพีคและอัตราส่วนพื้นที่ใต้พีคเมื่อเทียบกับพีคที่ 3 จากรูปที่ 70 โดยเป็นไปตามตารางที่ 15

ตารางที่ 15 สรุปผล ^1H NMR ของสัดส่วนจำนวนโมลของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตรตที่แตกต่างกันในปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin (อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 0 องศาเซลเซียส, เวลาในการทำปฏิกิริยา 2 ชม.)

พีค	ตำแหน่งพีค		อัตราส่วนพื้นที่ใต้พีค(เทียบกับพีคที่3)						
			Result						
	Ref.*	Result	Ref.*	(ก) 1.4:1	(ข) 1.2:1	(ค) 1:1	(ง) 0.83:1	(จ) 0.71:1	(ฉ) 0.5:1
14	10.6	10.6	1	1	1	1	1	1	1
10	7.7	7.7	1	1	1	1	1	1	1
9	6.8	6.8	1	1	1	1	1	1	1
7	6.7	6.7	1	1	1	1	1	1	1
3	6.4	6.4	1	1	1	1	1	1	1
12	4.9	4.9	2	2	2	2	2	2	2

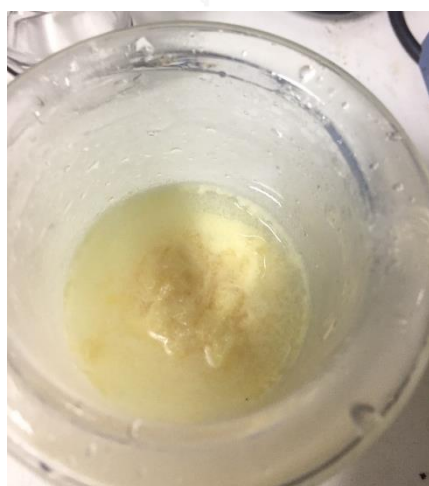
*อ้างอิงตามตารางที่7

จากการศึกษาการทดลองหาสัดส่วนจำนวนโมลของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตรต สำหรับทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ที่เหมาะสมโดยทำที่อัตราส่วนจำนวนโมลของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตรต เป็น 1.2 ต่อ 1 เนื่องจากให้ค่าร้อยละผลได้สูงสุดอยู่ที่ $72\% \pm 1.53$

4.1.7 ผลของความเข้มข้นของตัวทำละลายกรดที่เหมาะสมสำหรับการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin

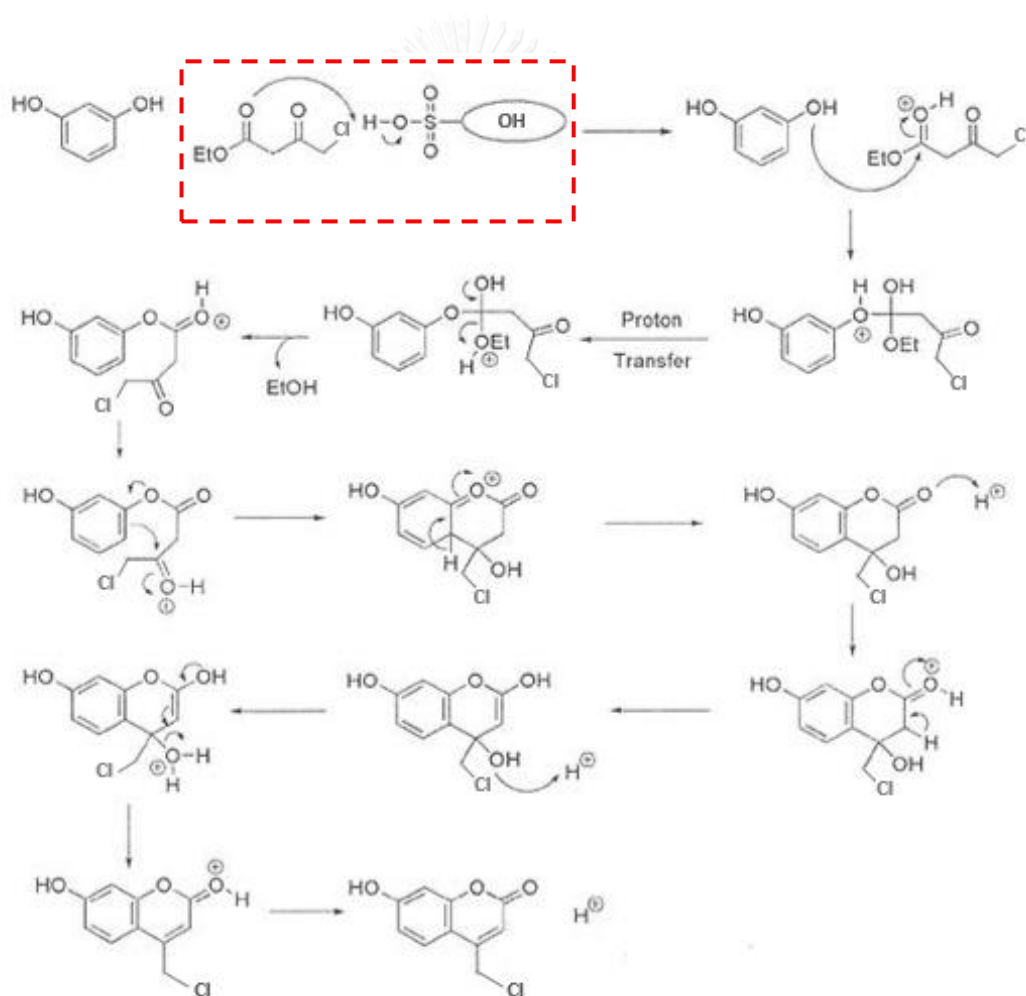
ในการทดลองหาความเข้มข้นของตัวทำละลายกรดที่เหมาะสมสำหรับการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin โดยมีสารตั้งต้นคือริโซซินอล 10 กรัม (1.2eq.mol) ทำปฏิกิริยากับเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรต 9.54 มิลลิลิตร(1eq.mol.) โดยมีกรดซัลฟิวริก ทำหน้าที่เป็นตัวทำละลายริโซซินอลและตัวเร่งปฏิกิริยา ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 200 มิลลิลิตร พร้อมปั่นกวนด้วยเครื่องกวนสารละลาย(Magnetic stirrer) อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 0 องศาเซลเซียส เวลาในการทำปฏิกิริยา 2 ชั่วโมง อุณหภูมิของน้ำที่ใช้ในการตกตะกอนคือที่ 0-15 องศาเซลเซียส โดยวิธีการเติมสารคือ ใส่กรดซัลฟิวริก ริโซซินอล และเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรต ลงไปพร้อมกัน

ในปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin เป็นปฏิกิริยาที่ค่อนข้างอันตรายเนื่องจากใช้กรดซัลฟิวริกเข้มข้น 98% โดยมีผล เป็นตัวทำละลายของแข็งริโซซินอล และเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาถึงการลดความเข้มข้นของกรดซัลฟิวริกที่ใช้โดยใช้น้ำเจือจางกรดซัลฟิวริกลงให้ความเข้มข้นอยู่ที่ 50% โดยมีผล ปรากฏว่าริโซซินอลละลายได้เพียงเล็กน้อยและส่วนที่ไม่ละลายจับตัวกันเป็นก้อนๆดังรูปที่71 หลังจากทำปฏิกิริยานำผลิตภัณฑ์ของแข็งที่ได้จากการตกตะกอนและกรองมาคิดร้อยละผลได้อยู่ที่ 14 ± 3.62 ดังรูปที่70และเมื่อนำผลิตภัณฑ์มาตรวจความบริสุทธิ์ของสารด้วย $^1\text{H-NMR}$ พบว่าไม่ได้เกิดเป็น 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ดังแสดงในรูปที่73

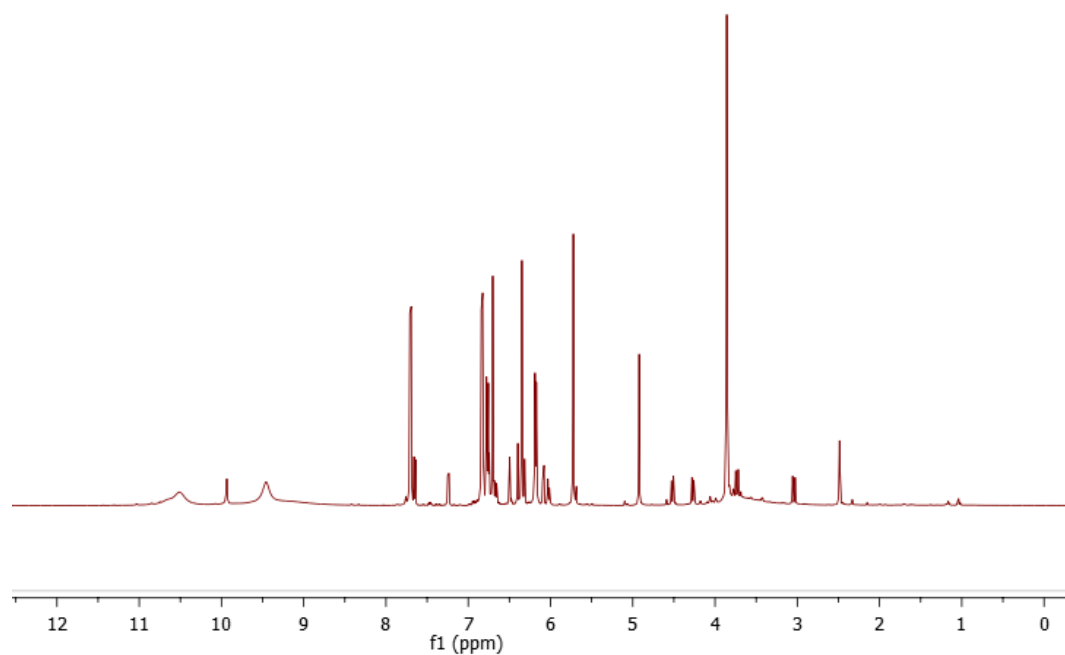


รูปที่ 71 การสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 200 ml โดยให้ความเข้มข้นของกรดซัลฟิวริกอยู่ที่ 50% โดยมีผล

จากผลการทดลองสามารถสรุปได้ว่าการใช้กรดซัลฟิวริกเจือจางเพื่อลดอันตรายจากความ เป็นกรดของระบบส่งผลให้รีโซซินอลละลายได้น้อย ใด้ร้อยละผลได้(yield)และความบริสุทธิ์ของสาร (purity)ต่ำ เกิดปฏิกิริยาข้างเคียงทำให้เกิดเป็นผลิตภัณฑ์อื่น แสดงว่าปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin จำเป็นต้องทำในระบบที่มีสถานะเป็นกรดเข้มข้นเนื่องจาก ในสถานะที่เป็นกรดมาก ทำให้โปรตอน(H^+)ที่ได้จากกรดซัลฟิวริก ทำปฏิกิริยากับหมู่คาร์บอนิล(เอทิล 4-คลอโรอะซีโตะอะซีเตต) เข้าชนได้เร็วขึ้น เป็นการทำให้ปฏิกิริยาเกิดความ active มากยิ่งขึ้นตามรูป ที่ 72 ซึ่งสอดคล้องกับปฏิกิริยาคอนเดนเซชันแบบเพคแมนน์ (Pechmann condensation) ที่กล่าวว่า ต้องทำในสถานะที่เป็นกรด[14, 29, 48] และการลดความเข้มข้นของกรดซัลฟิวริกลง ส่งผลต่อการ ละลายของรีโซซินอลและทำให้เกิดเป็นปฏิกิริยาอื่นทำให้เกิดเป็นผลิตภัณฑ์อื่น



รูปที่ 72 กลไกการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin[29]



รูปที่ 73 ผล ^1H NMR ในการใช้กรดซัลฟิวริกเข้มข้น 50% โดยมวล (resorcinol 10 กรัม (1.2eq.mol), 50% H_2SO_4 77 มิลลิลิตร, ethyl 4-chloroacetoacetate 9.54 มิลลิลิตร (1eq.mol.), อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา 0 องศาเซลเซียส, เวลา 2 ชม.)

จากการศึกษาการทดลองลดความเข้มข้นของกรดซัลฟิวริก (ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวทำละลาย และตัวเร่งปฏิกิริยา) สำหรับทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ส่งผลต่อการละลายและความบริสุทธิ์ของสาร (purity) ที่ต่ำลง ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความจำเป็นที่จะต้องเลือกใช้ กรดซัลฟิวริกเข้มข้น 98% โดยมวลดังเดิม

4.1.8 สรุปสถานะที่เหมาะสมสำหรับการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร

การสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร โดยตัวแปรที่ศึกษาได้แก่ ชนิดของตัวทำละลาย อุณหภูมิที่ใช้ในการตกตะกอน อุณหภูมิที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา เวลาที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา ลำดับของการเติมสารตั้งต้น อัตราส่วนจำนวนโมลที่เหมาะสมของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซีโตะอะซีเตรต และความเข้มข้นของตัวทำละลายกรดที่เหมาะสม

จากการศึกษาชนิดของตัวทำละลายที่แตกต่างกันระหว่างกรดซัลฟิวริกกับกรดมีเทนซัลโฟนิก เปรียบเทียบกันทำให้ผู้วิจัยเลือกวิธีการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin โดยเลือกใช้กรดซัลฟิวริกเป็นตัวทำละลายในปฏิกิริยา เนื่องจากได้ผลิตภัณฑ์ที่มีความบริสุทธิ์สูงกว่า และยังให้ค่าร้อยละผลได้ที่สูงกว่าอีกด้วย

จากการศึกษาการทดลองหาอุณหภูมิของน้ำปราศจากไอออน (DI water) ที่เหมาะสมในการตกตะกอน (Precipitation temperature) พบว่าอุณหภูมิของน้ำที่เหมาะสมที่จะใช้ในการตกตะกอนคือที่ 0-15 องศาเซลเซียส เนื่องจากเป็นอุณหภูมิที่ต่ำที่สุดของน้ำที่เป็นไปได้ในสถานะของเหลว เพื่อลดค่าอุณหภูมิการคายความร้อนของระบบในขั้นตอนการตกตะกอนสำหรับการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin แต่อุณหภูมิของการตกตะกอนไม่ได้ส่งผลให้ค่าความบริสุทธิ์ของสารและร้อยละผลได้ที่ต่ำลงแต่อย่างใด เพียงแต่เป็นการช่วยลดการคายความร้อนของระบบ ในขั้นตอนการตกตะกอนเท่านั้น

จากการศึกษาการทดลองหาอุณหภูมิสำหรับทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ที่เหมาะสมอยู่ที่ 0 องศาเซลเซียส เนื่องจากเป็นอุณหภูมิต่ำที่สุดให้ค่าร้อยละผลได้ที่สูงถึง $73\% \pm 0.57$ และปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเป็นปฏิกิริยาชนิดคายความร้อนในช่วงแรก (exothermic reaction) และให้ยังคงให้ค่าความบริสุทธิ์ของสารสูงเช่นเคย

จากการศึกษาการทดลองหาเวลาสำหรับทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ที่เหมาะสมอยู่ที่ 2 ชั่วโมง เนื่องจากเมื่อเพิ่มเวลาขึ้นเป็น 5 ชั่วโมงให้ค่าร้อยละผลได้ที่เพิ่มขึ้นเพียง 1% ซึ่งถือว่าน้อยมากเมื่อเทียบกับการต้องทำปฏิกิริยาต่ออีก 3 ชม. ดังนั้นผู้ทดลองจึงเลือกเวลาที่เหมาะสมสำหรับทำปฏิกิริยา คือ 2 ชม. ซึ่งให้ร้อยละผลได้ที่ $72\% \pm 1.53$ มีขั้นตอนการละลายของรีโซซินอลเป็น limiting step

จากการศึกษาการทดลองหาลำดับในการเติมสารตั้งต้นที่แตกต่างกัน สำหรับทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ที่เหมาะสมคือใส่กรดซัลฟิวริก ริโซซินอล และเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรตลงไปพร้อมกัน เนื่องจากเป็นวิธีที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาข้างเคียงน้อยที่สุด รวมถึงใช้ระยะเวลาในการเติมสารน้อยที่สุดและให้ค่าร้อยละผลได้สูงที่สุด

จากการศึกษาการทดลองหาสัดส่วนจำนวนโมลของริโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรต สำหรับทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ที่เหมาะสมโดยทำที่อัตราส่วนจำนวนโมลของริโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรต เป็น 1.2 ต่อ 1 เนื่องจากให้ค่าร้อยละผลได้สูงที่สุด มีเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรตเป็นตัวกำหนดปฏิกิริยา(limiting reactant)

จากการศึกษาการทดลองลดความเข้มข้นของกรดซัลฟิวริก(ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวทำละลายและตัวเร่งปฏิกิริยา) สำหรับทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ส่งผลต่อการละลายและความบริสุทธิ์ของสาร(purity)ที่ต่ำลง ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความจำเป็นที่จะต้องเลือกใช้กรดซัลฟิวริกเข้มข้น98%โดยมวลดั้งเดิม

ดังนั้นสภาวะที่เหมาะสมที่สุดที่จะนำไปใช้เป็นสภาวะเพื่อศึกษาต่อในส่วนของคุณภาพและตัวแปรที่ใช้ในการขยายขนาด ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร และ 10 ลิตร คือ ใช้ตัวทำละลายชนิดกรดซัลฟิวริกเข้มข้น98% (1.18M) ที่อัตราส่วนจำนวนโมลของริโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรต เป็น 1.2 ต่อ 1 โดยใส่สารตั้งต้นพร้อมกัน อุณหภูมิสำหรับทำปฏิกิริยาที่ 0 องศาเซลเซียส เวลาสำหรับทำปฏิกิริยา คือ 2 ชั่วโมง อุณหภูมิของน้ำที่เหมาะสมที่จะใช้ในการตกตะกอนคือที่ 0-15 องศาเซลเซียส ให้ค่าร้อยละผลได้อยู่ที่ $72\% \pm 1.53$ โดยปฏิกิริยาเป็นแบบคายความร้อน มีเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรตเป็นตัวกำหนดปฏิกิริยา(limiting reactant) และมีขั้นตอนการละลายของริโซซินอลเป็น limiting step

4.2 การสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร

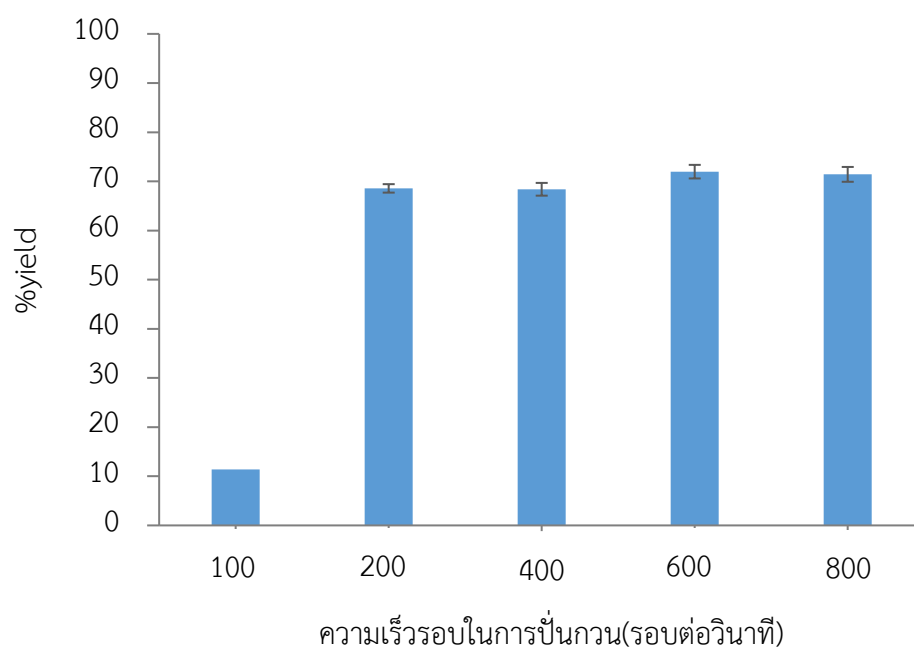
การสังเคราะห์เพื่อขยายขนาด 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกววนขนาด 2 ลิตร เพื่อศึกษาตัวแปรในส่วนของความเร็วรอบที่เหมาะสมสำหรับการปั่นกววน เนื่องจากในการทดลองที่ผ่านมาในห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร เป็นเพียงการศึกษาตัวแปรทางด้านจลศาสตร์เคมี (Chemical Kinetic) เพื่อให้สามารถควบคุมปฏิกิริยาให้เกิดขึ้นได้ตามความต้องการ ทำให้สามารถเพิ่มค่าร้อยละผลได้และความบริสุทธิ์ของสาร ซึ่งเป็นประโยชน์ในทางอุตสาหกรรมเป็นอย่างมาก เนื่องจากในห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร ทำในปริมาณที่น้อยจึงไม่มีผลของการถ่ายเทมวลสาร(mass transfer)เข้ามาเกี่ยวข้องในการเกิดปฏิกิริยา เราจึงสามารถหาสถานะที่เหมาะสมได้โดยมีจลศาสตร์เคมีเป็นตัวควบคุมปฏิกิริยา(kinetic control) แต่หากนำไปขยายขนาดใหญ่ขึ้นในสภาวะระบบที่มีของแข็งความเร็วรอบในการปั่นกววนจะเป็นอีกปัจจัยสำคัญหนึ่ง เนื่องจากหากค่าความเร็วรอบที่ใช้ในการปั่นกววนไม่เหมาะสมอาจส่งผลให้ของแข็งไม่ละลาย ละลายช้า หรืออาจทำให้เกิดกระแสไหลวน(Vortex)เกิดขึ้นในถังปฏิกรณ์ ซึ่งทำให้การดำเนินไปของปฏิกิริยาไม่เป็นไปตามที่ต้องการส่งผลให้ค่าร้อยละผลได้ต่ำ โดยค่าความเร็วรอบที่ศึกษาในส่วนของในเครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกววนขนาด 2 ลิตร ได้แก่ 100, 200, 400, 600, 800 รอบต่อนาที โดยอ้างอิงสภาวะที่เหมาะสมจากการศึกษาในห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร คือ ใช้ตัวทำละลายชนิดกรดซัลฟิวริก เข้มข้น 98% (1.18M) ที่อัตราส่วนจำนวนโมลของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรต เป็น 1.2 ต่อ 1 โดยใส่สารตั้งต้นพร้อมกัน อุณหภูมิสำหรับทำปฏิกิริยาที่ 0 องศาเซลเซียส เวลาสำหรับทำปฏิกิริยา คือ 2 ชั่วโมง ให้ค่าร้อยละผลได้อยู่ที่ $72\% \pm 1.53$ โดยหาค่าความเร็วรอบที่เหมาะสมที่ให้ค่าร้อยละผลได้เท่ากับห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร และให้ค่าการกระจายตัวของสารที่ใกล้เคียงกันในถังปฏิกรณ์โดยวัดจากค่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์

4.2.1 ผลของความเร็รรอบในการปั่นกวนที่เหมาะสมสำหรับการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin

การสังเคราะห์เพื่อขยายขนาด 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกวนขนาด 2 ลิตร เพื่อศึกษาตัวแปรในส่วนของความเร็รรอบที่เหมาะสมสำหรับการปั่นกวน โดยค่าความเร็รรอบที่ศึกษา ได้แก่ 100, 200, 400, 600, 800 รอบต่อนาที โดยอ้างอิงสภาวะที่เหมาะสมจากการศึกษาในห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร คือ ใช้ตัวทำละลายชนิดกรดซัลฟิวริกเข้มข้น 98% (1.18M) ที่อัตราส่วนจำนวนโมลของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตรต เป็น 1.2 ต่อ 1 โดยใส่สารตั้งต้นพร้อมกัน อุณหภูมิสำหรับทำปฏิกิริยาที่ 0 องศาเซลเซียส เวลาสำหรับทำปฏิกิริยาคือ 2 ชั่วโมง อุณหภูมิของน้ำที่เหมาะสมที่จะใช้ในการตกตะกอนคือที่ 0-15 องศาเซลเซียส โดยหาค่าความเร็รรอบที่เหมาะสมที่ให้ค่าร้อยละผลได้เท่ากับห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตรซึ่งเท่ากับ $72\% \pm 1.53$

จากผลการทดลองดังรูปที่ 74 พบว่าที่ความเร็รรอบ 100, 200, 400 รอบต่อนาที ส่งผลให้รีโซซินอลที่มีสถานะเป็นของแข็งในระบบละลายไม่หมด (ดังรูปที่ 75) ให้ค่าร้อยละผลได้เท่ากับ $11, 69 \pm 0.86, 68 \pm 1.29$ ตามลำดับ ซึ่งส่งผลให้ไม่ได้ค่าร้อยละผลได้ตามที่ต้องการ ส่วนที่ความเร็รรอบ 600, 800 รอบต่อนาที รีโซซินอลละลายหมดและให้ค่าร้อยละผลได้เท่ากับ $72\% \pm 1.51$ จากผลการทดลองสามารถสรุปได้ว่าค่าความเร็รรอบที่น้อยที่สุดที่ทำให้ได้ค่าร้อยละผลได้สูงสุดคือ 600 รอบต่อนาที เป็นค่าความเร็รรอบที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาขึ้นอย่างสมบูรณ์ และให้ค่าร้อยละผลได้เท่ากับห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตรซึ่งเท่ากับ $72\% \pm 1.51$ และจากผล $^1\text{H NMR}$ ตามรูปที่ 76 จะเห็นว่าความเร็รรอบ 100, 200, 400, 600, 800 รอบต่อนาที ให้ความบริสุทธิ์ของสาร 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin เหมือนกัน

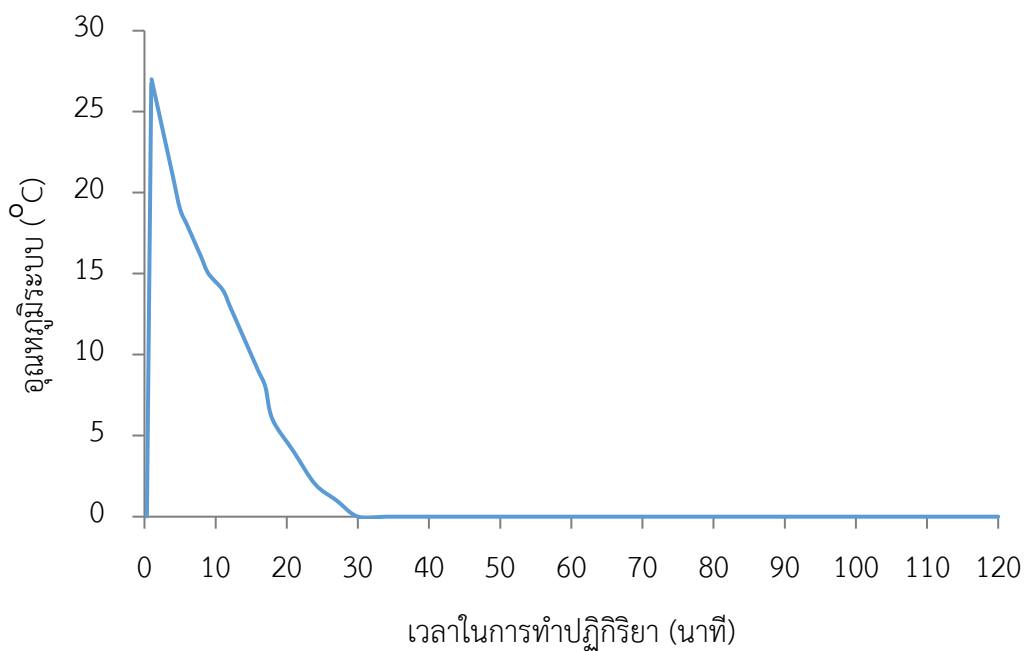
จากการทดลองในห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร พบว่าอุณหภูมิที่สูงมีผลทำให้ร้อยละผลได้ลดลง ดังนั้นผู้วิจัยจึงจำเป็นต้องคำนึงถึงอุณหภูมิที่เกิดขึ้นภายในระบบด้วย จากการวิเคราะห์ผลของอุณหภูมิที่เกิดขึ้นจากการทำปฏิกิริยาเมื่อเวลาเปลี่ยนแปลงไปของความเร็รรอบในการปั่นกวน 600 รอบต่อนาที พบว่าอุณหภูมิสูงสุดที่เกิดขึ้นจากการคายความร้อนในช่วงแรกของปฏิกิริยาเกิดขึ้นสูงสุด 27 องศาเซลเซียสเพียงช่วงระยะเวลา 1-2 นาทีแรกเท่านั้น จากนั้นระบบจะเริ่มลดอุณหภูมิลงจนกระทั่ง 0 องศาเซลเซียส ภายในเวลาประมาณครึ่งชั่วโมงดังรูปที่ 76 เมื่อเทียบกับกราฟอุณหภูมิของระบบเมื่อเวลาผ่านไปของห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร (รูปที่ 62) ที่การคายความร้อนของปฏิกิริยาเกิดขึ้นสูงสุด 26 องศาเซลเซียส และเข้าสู่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส ภายในเวลา 20 นาที ซึ่งถือว่าระบบมีประสิทธิภาพในการดึงความร้อนที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาได้ใกล้เคียงกันกับห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร ทำให้ร้อยละผลได้มีค่าเท่ากับห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร



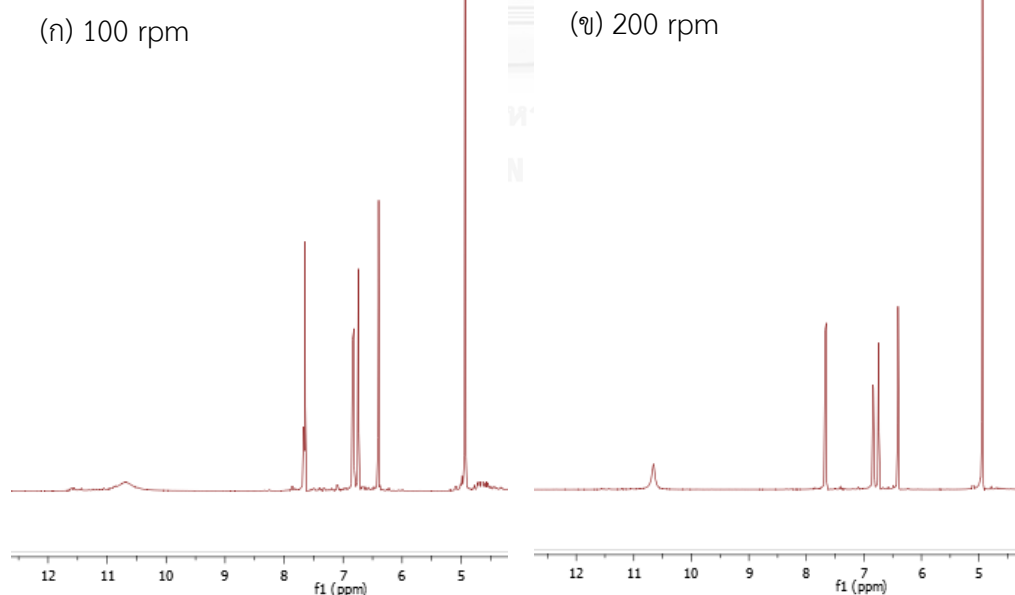
รูปที่ 74 กราฟแสดงผลความเร็วรอบ 100, 200, 400, 600, 800 รอบต่อนาที ที่เหมาะสม สำหรับการปั่นกวนในเครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกวนขนาด 2 ลิตร



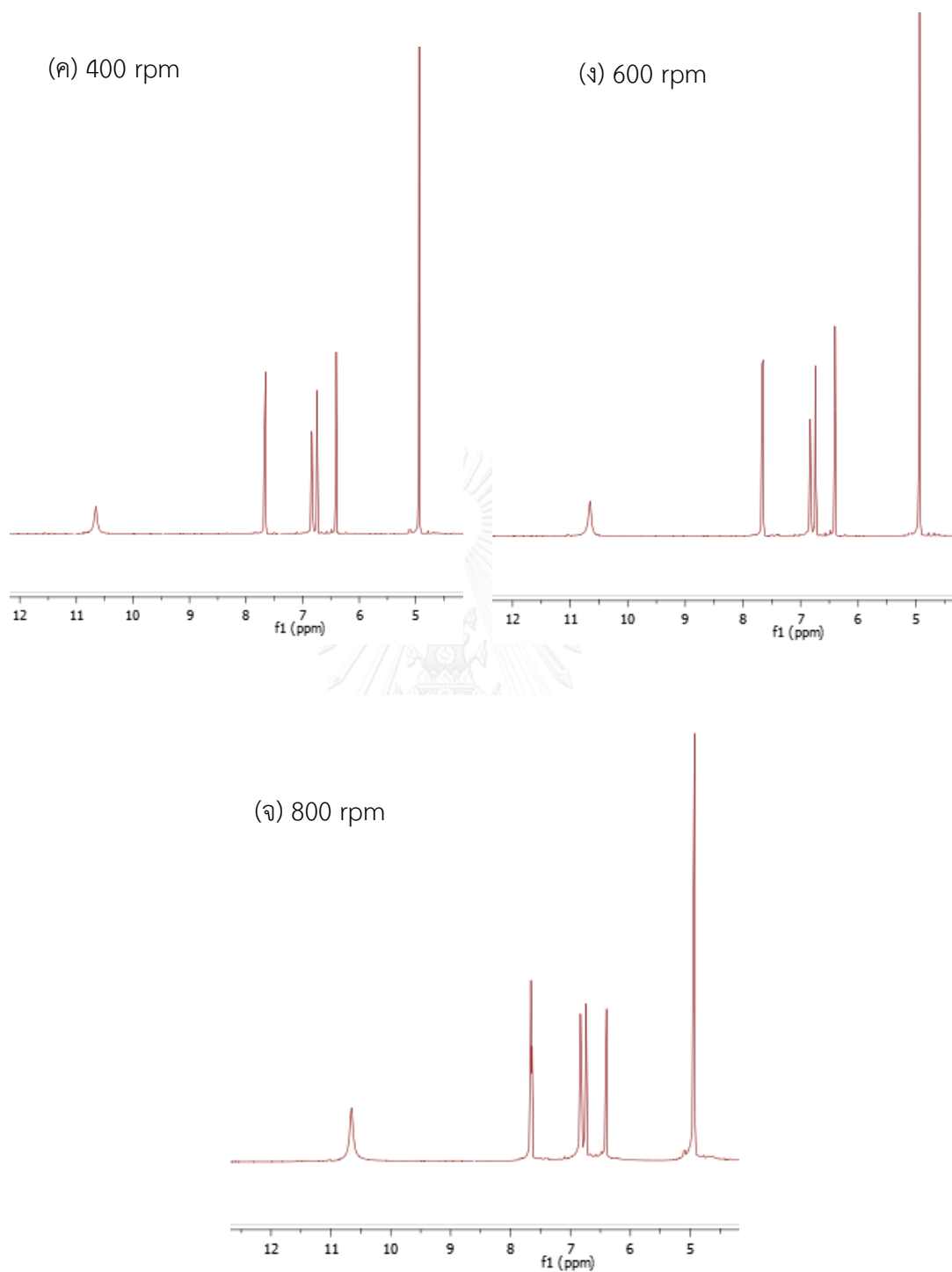
รูปที่ 75 รีโซซินอลละลายไม่หมดที่ความเร็วรอบ 100, 200, 400 รอบต่อนาที



รูปที่ 76 กราฟแสดงผลระหว่างอุณหภูมิในระบบของการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ที่ 0 องศาเซลเซียส ที่รอบการปั่นกวน 600 รอบต่อนาที เทียบกับเวลาในการทำปฏิกิริยา 2 ชั่วโมง ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร



รูปที่ 77 เปรียบเทียบผล ^1H NMR ความเร็วรอบ (ก)100 (ข)200 (ค)400 (ง)600 (จ)800 รอบต่อ นาที ที่เหมาะสมสำหรับการปั่นกวนในเครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกวนขนาด 2 ลิตร



รูปที่ 77(ต่อ) เปรียบเทียบผล ^1H NMR ความเร็วรอบ (ก)100 (ข)200 (ค)400 (ง)600 (จ)800 รอบต่อนาที ที่เหมาะสมสำหรับการปั่นกวนในเครื่องปฏิบัติการแบบปั่นกวนขนาด 2 ลิตร

จากผล $^1\text{H-NMR}$ จะเห็นว่าความเร็วรอบ 100, 200, 400, 600, 800 รอบต่อนาที ที่เหมาะสมสำหรับการปั่นกวนในเครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกวนขนาด 2 ลิตร ให้ความบริสุทธิ์ของสาร 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin เหมือนกันโดยดูจากตำแหน่งพีคและอัตราส่วนพื้นที่ใต้พีคเมื่อเทียบกับพีคที่3 จากรูปที่77 โดยเป็นไปตามตารางที่16

ตารางที่16 สรุปผล $^1\text{H-NMR}$ ความเร็วรอบ 100, 200, 400, 600, 800 รอบต่อนาที ที่เหมาะสมสำหรับการปั่นกวนในเครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกวนขนาด 2 ลิตร

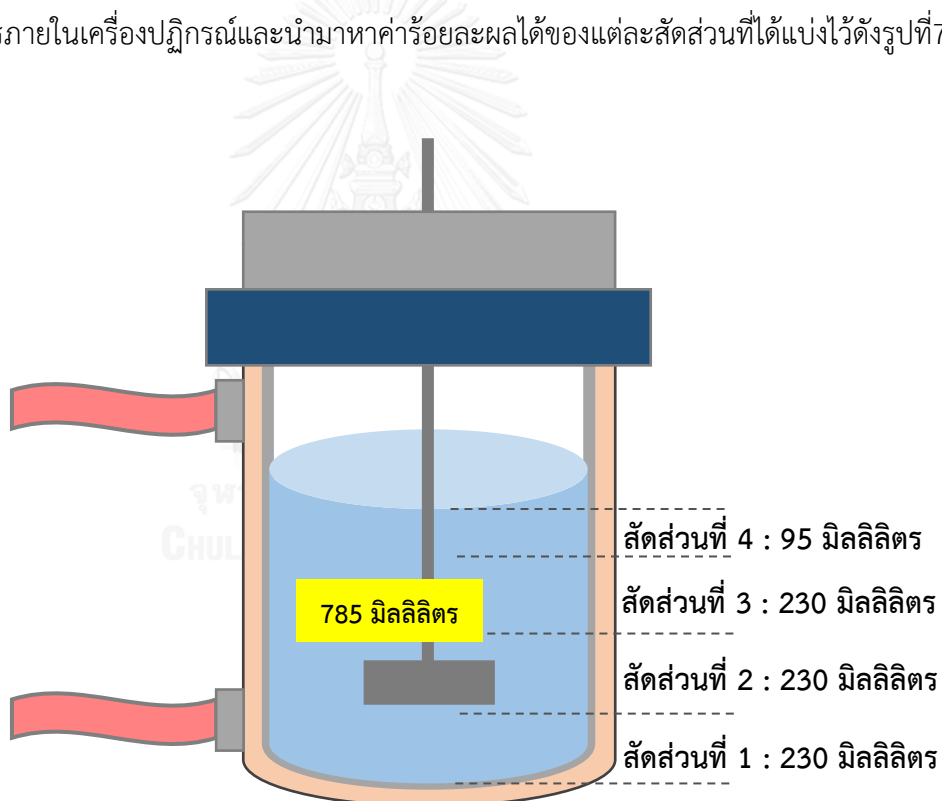
พีค	ตำแหน่งพีค		อัตราส่วนพื้นที่ใต้พีค(เทียบกับพีคที่3)					
			Result					
	Ref.*	Result	Ref.*	(ก) 100rpm	(ข) 200rpm	(ค) 400rpm	(ง) 600rpm	(จ) 800rpm
14	10.6	10.6	1	1	1	1	1	1
10	7.7	7.7	1	1	1	1	1	1
9	6.8	6.8	1	1	1	1	1	1
7	6.7	6.7	1	1	1	1	1	1
3	6.4	6.4	1	1	1	1	1	1
12	4.9	4.9	2	2	2	2	2	2

*อ้างอิงตามตารางที่7

จากการศึกษาการทดลองหาความเร็วรอบที่เหมาะสมสำหรับการปั่นกวนเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร โดยอ้างอิงสภาวะที่เหมาะสมสำหรับทำปฏิกิริยาจากห้องปฏิบัติการ 200 มิลลิลิตร พบว่าที่การปั่นกวน 600 รอบต่อนาทีเป็นความเร็วรอบที่เหมาะสมเนื่องจากให้ร้อยละผลได้เท่ากับห้องปฏิบัติการ และการเพิ่มความเร็วรอบให้มากกว่า 600 รอบต่อนาที ไม่ได้ส่งผลให้ค่าร้อยละผลได้เพิ่มขึ้นแต่อย่างใด แสดงว่าการถ่ายเทมวล(mass transfer)เพื่อเข้าทำปฏิกิริยาของสารในระบบ เริ่มคงที่ที่ความเร็วรอบ 600 รอบต่อนาที ต่อมาผู้วิจัยจะทำการศึกษาเพื่อทดสอบว่าที่ความเร็วรอบ 600 รอบต่อนาที ให้ค่าการกระจายตัวของสารที่ใกล้เคียงกันในถังปฏิกรณ์โดยวัดจากค่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ในการทดลองหัวข้อต่อไปนั่นเอง

4.2.2 ผลของการกระจายตัวของโมลสารผลิตภัณฑ์ภายในถังปฏิกรณ์สำหรับการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin

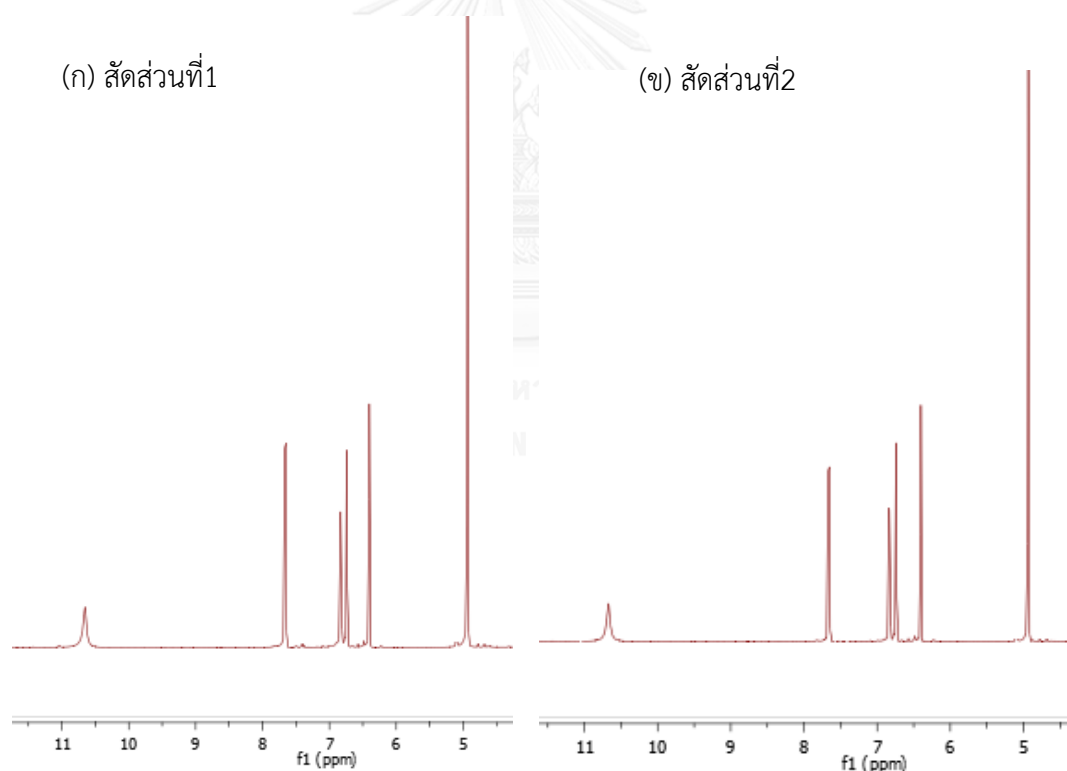
จากการศึกษาการทดลองหาความเร็วรอบที่เหมาะสมสำหรับการปั่นกวนเครื่องปฏิกรณ์ ขนาด 2 ลิตร โดยอ้างอิงสถานะที่เหมาะสมสำหรับทำปฏิกิริยาจากห้องปฏิบัติการ 200 มิลลิลิตร พบว่าที่การปั่นกวน 600 รอบต่อนาทีเป็นความเร็วรอบที่เหมาะสมเนื่องจากให้ร้อยละผลได้เท่ากับห้องปฏิบัติการ และการเพิ่มความเร็วรอบให้มากกว่า 600 รอบต่อนาที ไม่ได้ส่งผลให้ค่าร้อยละผลได้เพิ่มขึ้นแต่อย่างใด ในหัวข้อนี้ผู้วิจัยจะทำการศึกษาเพื่อทดสอบว่าที่ความเร็วรอบ 600 รอบต่อนาที ให้ค่าการกระจายตัวของสารผลิตภัณฑ์ที่ใกล้เคียงกัน(well mixed, symmetry) ภายในถังปฏิกรณ์ โดยวัดจากค่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ โดยเมื่อปล่อยให้ทำปฏิกิริยาจนครบ 2 ชั่วโมง ผู้วิจัยจะทำการแบ่งสารภายในเครื่องปฏิกรณ์และนำมาหาค่าร้อยละผลได้ของแต่ละสัดส่วนที่ได้แบ่งไว้ดังรูปที่ 78



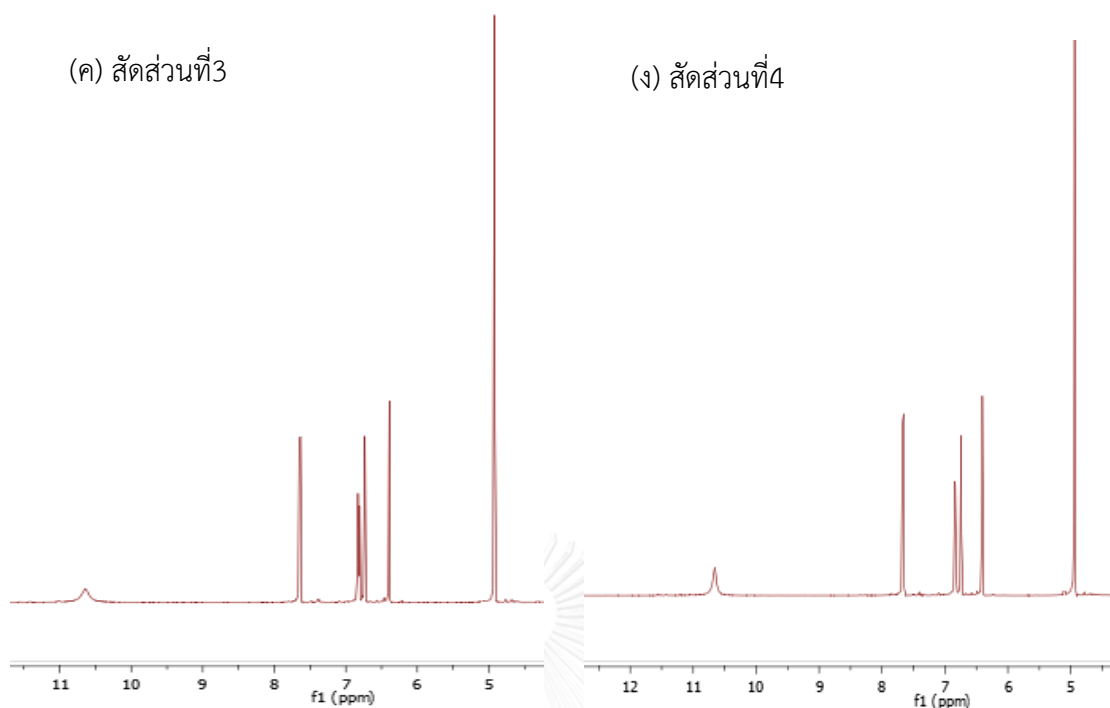
รูปที่ 78 การทดลองเพื่อทดสอบความเร็วรอบ 600 รอบต่อนาที เพื่อทดสอบว่าให้ค่าการกระจายตัวของสารที่ใกล้เคียงกัน(well mixed, symmetry) ภายในถังปฏิกรณ์ โดยวัดจากค่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ สำหรับการปั่นกวนเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร

ตารางที่17 สรุปผลการทดสอบความเร็วรอบ 600 รอบต่อนาที เพื่อทดสอบว่าให้ค่าการกระจายตัวของสารที่ใกล้เคียงกัน(well mixed, symmetry) ภายในในถังปฏิกรณ์ โดยวัดจากค่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ สำหรับการปั่นกวนเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร

สัดส่วน	ปริมาณ(มิลลิลิตร)	%Yield
สัดส่วนที่ 1	230	21.41
สัดส่วนที่ 2	230	20.73
สัดส่วนที่ 3	230	21.11
สัดส่วนที่ 4	95	8.97
รวม	785	72.22



รูปที่ 79 เปรียบเทียบผล ^1H NMR การทดสอบความเร็วรอบ 600 รอบต่อนาที (ก)สัดส่วนที่1, (ข)สัดส่วนที่2, (ค)สัดส่วนที่3, (ง)สัดส่วนที่4 ให้ค่าการกระจายตัวของสารที่ใกล้เคียงกัน(well mixed, symmetry) ภายในในถังปฏิกรณ์โดยวัดจากค่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ สำหรับการปั่นกวนเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร



รูปที่ 79(ต่อ) เปรียบเทียบผล ^1H NMR การทดสอบความเร็วรอบ 600 รอบต่อนาที , (ข) สัดส่วนที่2, (ค)สัดส่วนที่3, (ง)สัดส่วนที่4 ให้ค่าการกระจายตัวของสารที่ใกล้เคียงกัน(well mixed, symmetry) ภายในในถังปฏิกรณ์โดยวัดจากค่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ สำหรับการปั่นกวนเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จากผล ^1H NMR จะเห็น จากการทดสอบความเร็วรอบ 600 รอบต่อนาที ให้ความบริสุทธิ์ของสาร 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin เหมือนกันโดยดูจากตำแหน่งพีคและอัตราส่วนพื้นที่ใต้พีคเมื่อเทียบกับพีคที่3 จากรูปที่79 โดยเป็นไปตามตารางที่18

ตารางที่18 สรุปผล ^1H NMR การทดสอบความเร็วรอบ 600 รอบต่อนาที ให้ค่าการกระจายตัวของสารที่ใกล้เคียงกัน(well mixed, symmetry) ภายในในถังปฏิกรณ์โดยวัดจากค่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ สำหรับการปั่นกวนเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร

พีค	ตำแหน่งพีค		อัตราส่วนพื้นที่ใต้พีค(เทียบกับพีคที่3)				
			Result				
	Ref.*	Result	Ref.*	(ก) สัดส่วน1	(ข) สัดส่วน2	(ค) สัดส่วน3	(ง) สัดส่วน4
14	10.6	10.6	1	1	1	1	1
10	7.7	7.7	1	1	1	1	1
9	6.8	6.8	1	1	1	1	1
7	6.7	6.7	1	1	1	1	1
3	6.4	6.4	1	1	1	1	1
12	4.9	4.9	2	2	2	2	2

*อ้างอิงตามตารางที่7

จากผลการทดลองพบว่าที่ความเร็วรอบ 600 รอบต่อนาที ให้ค่าการกระจายตัวของสารผลิตภัณฑ์ที่เท่ากัน(well mixed, symmetry) เนื่องจากในปริมาณสารที่เท่ากันให้ค่าร้อยละผลได้ที่ใกล้เคียงกัน แสดงว่าในเครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกวนขนาด 2 ลิตร ที่ความเร็วรอบ 600 รอบต่อนาที นอกจากจะเป็นความเร็วรอบที่ต่ำที่สุดที่ให้ค่าร้อยละผลได้มากที่สุดถึง $72\% \pm 1.38$ อีกทั้งยังเป็นความเร็วรอบที่ทำให้ระบบในการปั่นกวนเป็นไปอย่างสมบูรณ์อีกด้วย ดังแสดงในตารางที่17ดังนั้นในขั้นตอนการตกตะกอนและกรองเราจึงไม่จำเป็นต้องตกตะกอนและกรองหมด แต่สามารถแบ่งตัวอย่างออกมาเพื่อหาร้อยละผลได้

ผู้วิจัยจึงเลือกความเร็วรอบ 600 รอบต่อนาที สภาวะที่ใช้คือ ใช้ตัวทำละลายชนิดกรดซัลฟิวริกเข้มข้น98% (1.18M) ที่อัตราส่วนจำนวนโมลของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตรต เป็น 1.2 ต่อ 1 โดยใส่สารตั้งต้นพร้อมกัน อุณหภูมิสำหรับทำปฏิกิริยาที่ 0 องศาเซลเซียส เวลาสำหรับทำปฏิกิริยาคือ 2 ชั่วโมง อุณหภูมิของน้ำที่เหมาะสมที่จะใช้ในการตกตะกอนคือที่ 0-15 องศาเซลเซียส ให้ค่าร้อยละผลได้อยู่ที่ $72\% \pm 1.38$ นำไปศึกษาต่อในส่วนของตัวแปรที่ใช้ในการขยายขนาดในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตรต่อไป

4.3 การขยายขนาดสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์ ขนาด 10 ลิตร

จากการทดลองเพื่อหาความเร็วรอบที่เหมาะสมสำหรับการปั่นกวนเครื่องปฏิกรณ์ ขนาด 2 ลิตร พบว่าความเร็วรอบ 600 รอบต่อนาที ที่สภาวะอ้างอิงจากห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร เป็นความเร็วรอบที่ต่ำที่สุดที่ให้ค่าร้อยละผลได้มากที่สุดถึง $72\% \pm 1.38$ อีกทั้งยังเป็นความเร็วรอบที่ทำให้ระบบในการปั่นกวนเป็นไปอย่างสมบูรณ์ให้ค่าการกระจายตัวของสารผลิตภัณฑ์ที่เท่ากัน (well mixed, symmetry) อีกด้วย จึงนำค่าความเร็วรอบ 600 รอบต่อนาที มาคำนวณหาความสัมพันธ์ของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร และ 10 ลิตรตามตารางที่ 19

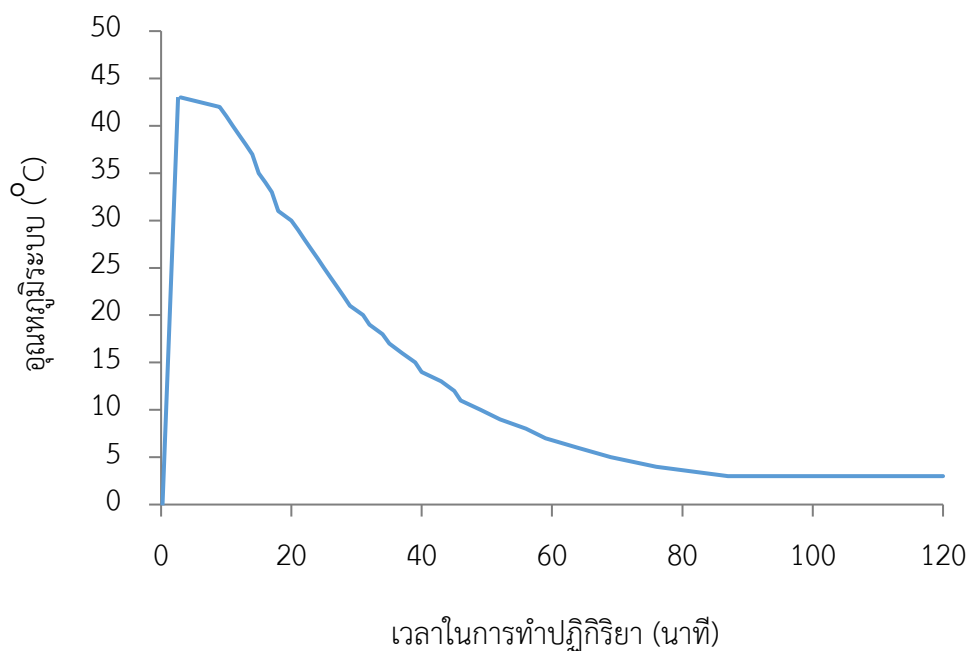
ตารางที่ 19 แสดงความสัมพันธ์ของความเร็วรอบระหว่างเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร และ 10 ลิตร

อัตราส่วนการขยายขนาด	n	N ₂ (rpm)
1. ค่าตัวเลขเรย์โนลด์์เท่ากัน	2	150
2. ความเร็วการหมุนปลายใบกวนเท่ากัน	1	300
3. การกระจายตัวของของแข็งเท่ากัน	3/4	357
4. กำลังต่อปริมาตรของถังกวน หรืออัตราการถ่ายเทมวลเท่ากัน	2/3	378
5.สัมประสิทธิ์การถ่ายเทความร้อนของถังกวนเท่ากัน	1/2	424
6. เวลาของการปั่นกวนเท่ากัน	0	600
7. อัตราการถ่ายเทความร้อนต่อปริมาตรของถังกวนเท่ากัน	-1	1200

4.3.1 ผลของความเร็รรอบในการปั่นกวนเพื่อหาความสัมพันธ์ของตัวแปรในการขยายสำหรับการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin

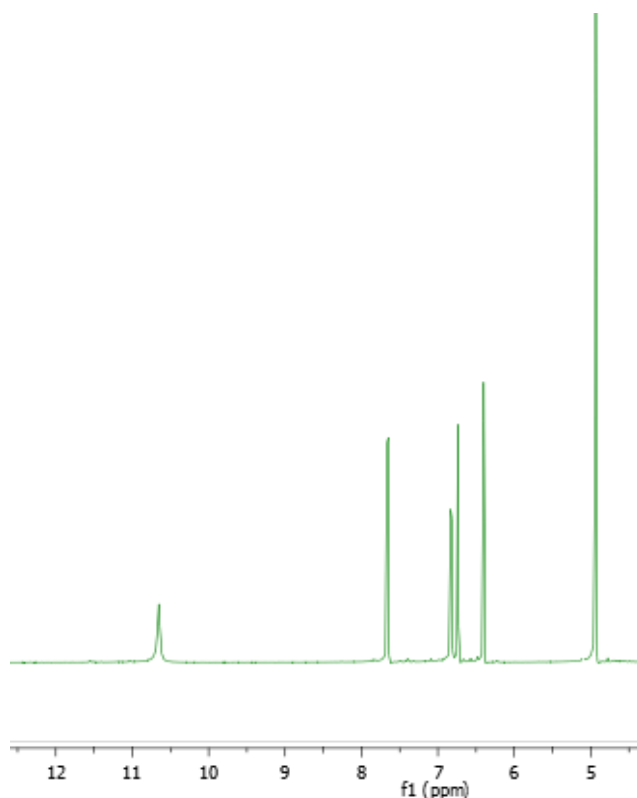
จากการหาความเร็รรอบที่เหมาะสมสำหรับการปั่นกวนเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร พบว่าความเร็รรอบ 600 รอบต่อนาที ที่สภาวะอ้างอิงจากห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร ให้ค่าการกระจายตัวของสารผลิตภัณฑ์ที่เท่ากัน (well mixed, symmetry) และเป็นความเร็รรอบที่ต่ำที่สุดที่ให้ค่าร้อยละผลได้มากที่สุดถึง $72\% \pm 1.38$ เป็นความเร็รรอบที่ทำให้ระบบในการปั่นกวนเป็นไปอย่างสมบูรณ์อีกด้วย แต่เนื่องจากการทดลองที่ผ่านมาผู้วิจัยเห็นแล้วว่า ขั้นตอนการละลายเนื่องจากการละลายของรีโซซินอลเป็นไปอย่างช้าๆ ใช้เวลานาน และหากรีโซซินอลไม่เกิดการละลายหรือละลายไม่หมด จะส่งผลให้ร้อยละผลได้ต่ำลง ดังนั้นการกระจายตัวของของแข็งในระบบในที่นี้คือรีโซซินอลจึงถูกนำมาวิเคราะห์เป็นตัวแปรแรกในการสเกลอัพ ผู้วิจัยจึงเลือกใช้ตัวแปรการกระจายตัวของของแข็งเท่ากัน นั่นคือ รีโซซินอลที่มีสภาวะเป็นของแข็งมีสัดส่วนการกระจายตัวของรีโซซินอลภายในเครื่องปฏิกรณ์คล้ายคลึงกันกับเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร เพื่อให้การละลายของรีโซซินอลใช้เวลาพอๆกันกับเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร หากควบคุมให้เป็นเช่นนี้น่าจะส่งผลให้ปฏิกิริยาดำเนินไปอย่างสมบูรณ์และให้ค่าร้อยละผลได้เท่ากับเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร คือ 72% ดังนั้นหากผู้วิจัยสนใจศึกษาตัวแปรการกระจายตัวของของแข็งเท่ากันค่าความเร็รรอบที่นำไปปั่นกวนในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร คือ 357 รอบต่อนาที ตามตารางที่ 19

จากผลการทดลองเมื่อนำค่าความเร็รรอบ 357 รอบต่อนาที ไปปั่นกวนในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร พบว่าให้ค่าร้อยละผลได้เพียงแค่ 48% และเมื่อวิเคราะห์ผลของอุณหภูมิที่เกิดขึ้นในระบบในระยะเวลาทำปฏิกิริยา 2 ชั่วโมงพบว่าในช่วงแรกที่ปฏิกิริยาคายความร้อนวัดอุณหภูมิได้สูงถึง 43 องศาเซลเซียส และเมื่อปฏิกิริยาดำเนินไปประมาณครึ่งชั่วโมง พบว่าความร้อนที่เกิดขึ้นในระบบสูงถึง 20 องศาเซลเซียส ดังรูปที่ 80 ซึ่งเมื่อเทียบกับกราฟอุณหภูมิของระบบเมื่อเวลาผ่านไปของห้องปฏิบัติการขนาด 2 ลิตร (รูปที่ 75) ที่การคายความร้อนของปฏิกิริยาเกิดขึ้นสูงสุด 27 องศาเซลเซียส และเข้าสู่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส ภายในเวลาครึ่งชั่วโมง แสดงว่าระบบมีประสิทธิภาพในการดึงความร้อนออกจากระบบต่ำกว่าระบบเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร และจากการวิเคราะห์ผลร่วมกับการทดลองในห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตรที่ผ่านมาพบว่าเมื่อทำปฏิกิริยาที่ 30-40 องศาเซลเซียส ได้ค่าร้อยละผลได้เพียง $7-59\%$ (รูปที่ 61) ด้วยเหตุผลนี้อาจเป็นปัจจัยที่ส่งผลให้ค่าร้อยละผลได้จากการศึกษาตัวแปรการกระจายตัวของของแข็งที่เท่ากันจากความเร็รรอบ 357 รอบต่อนาที ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร มีค่าไม่ถึง $72\% \pm 1.53$ ตามที่คาดการณ์ไว้ หรืออาจเป็นไปได้ว่าตัวแปรการกระจายตัวของของแข็งที่เท่ากันไม่ใช่ตัวแปรที่ใช้ในการขยายขนาดนั่นเอง



รูปที่ 80 กราฟแสดงผลระหว่างอุณหภูมิในระบบของการทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์ที่ 0 องศาเซลเซียส ที่รอบการปั่นกววน 357 รอบต่อนาที(เพื่อศึกษาตัวแปรการกระจายตัวของของแข็งที่เท่ากัน) เทียบกับเวลาในการทำปฏิกิริยา 2 ชั่วโมง ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร โดยใส่สารพร้อมกันหมด

จากการวิเคราะห์ผล $^1\text{H-NMR}$ จะเห็นว่าความเร็วรอบการปั่นกววน 357 รอบต่อนาที(เพื่อศึกษาตัวแปรการกระจายตัวของของแข็งที่เท่ากัน)ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร โดยใส่สารพร้อมกันหมด เวลาในการทำปฏิกิริยา 2 ชั่วโมง ที่ 0 องศาเซลเซียส ให้ความบริสุทธิ์ของสาร 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin สูงเหมือนกับการทดลองในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร และห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร โดยดูจากตำแหน่งพีคและอัตราส่วนพื้นที่ใต้พีคเมื่อเทียบกับพีคที่ 3 จากรูปที่ 81 โดยเป็นไปตามตารางที่ 20



รูปที่ 81 ผล ^1H NMR ที่รอบการปั่นกววน 357 รอบต่อนาที(เพื่อศึกษาตัวแปรการกระจายตัวของของแข็งที่เท่ากัน)ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร โดยใส่สารตั้งต้นพร้อมกันหมด เวลาในการทำปฏิกิริยา 2 ชั่วโมง ที่ 0 องศาเซลเซียส

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

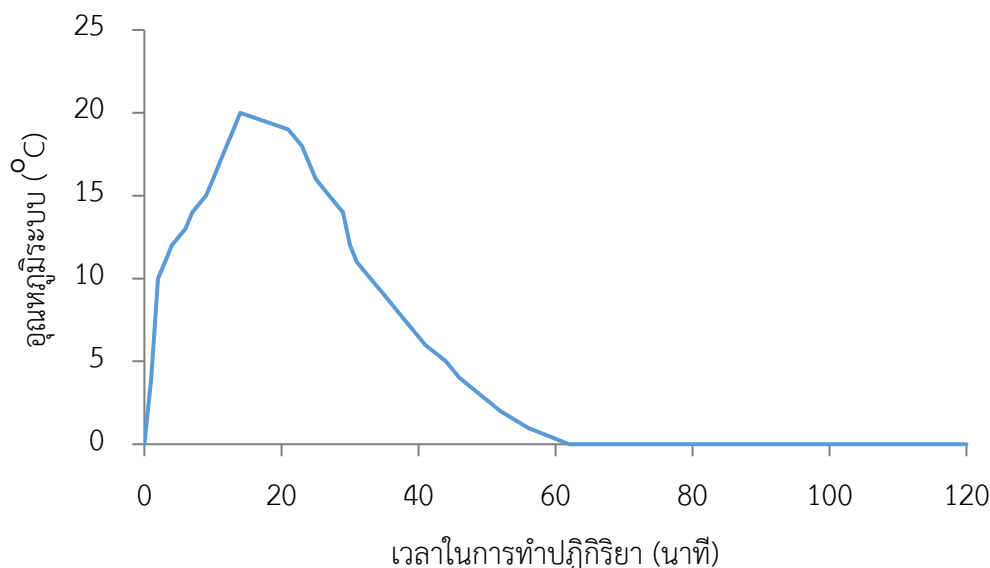
ตารางที่20 สรุปผล ^1H NMR ที่รอบการปั่นกววน 357 รอบต่อนาที(เพื่อศึกษาตัวแปรการกระจายตัวของของแข็งที่เท่ากัน)ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร โดยใส่สารตั้งต้นพร้อมกันหมด

พีค	ตำแหน่งพีค		อัตราส่วนพื้นที่ใต้พีค(เทียบกับพีคที่3)	
	Ref.*	Result	Ref.*	Result
14	10.6	10.6	1	1
10	7.7	7.7	1	1
9	6.8	6.8	1	1
7	6.7	6.7	1	1
3	6.4	6.4	1	1
12	4.9	4.9	2	2

*อ้างอิงตามตารางที่7

จากปัญหาดังกล่าวทำให้ผู้วิจัยพยายามควบคุมอุณหภูมิไม่ให้เกิน 27 องศาเซลเซียส ในช่วงแรกรวมถึงถึงความร้อนออกจากระบบภายในครึ่งชั่วโมงแรกของการเกิดปฏิกิริยา และหลังจากนั้นจึงควบคุมอุณหภูมิของระบบที่เกิดไม่ให้อุณหภูมิสูงไปจาก 0 องศาเซลเซียสมากนัก

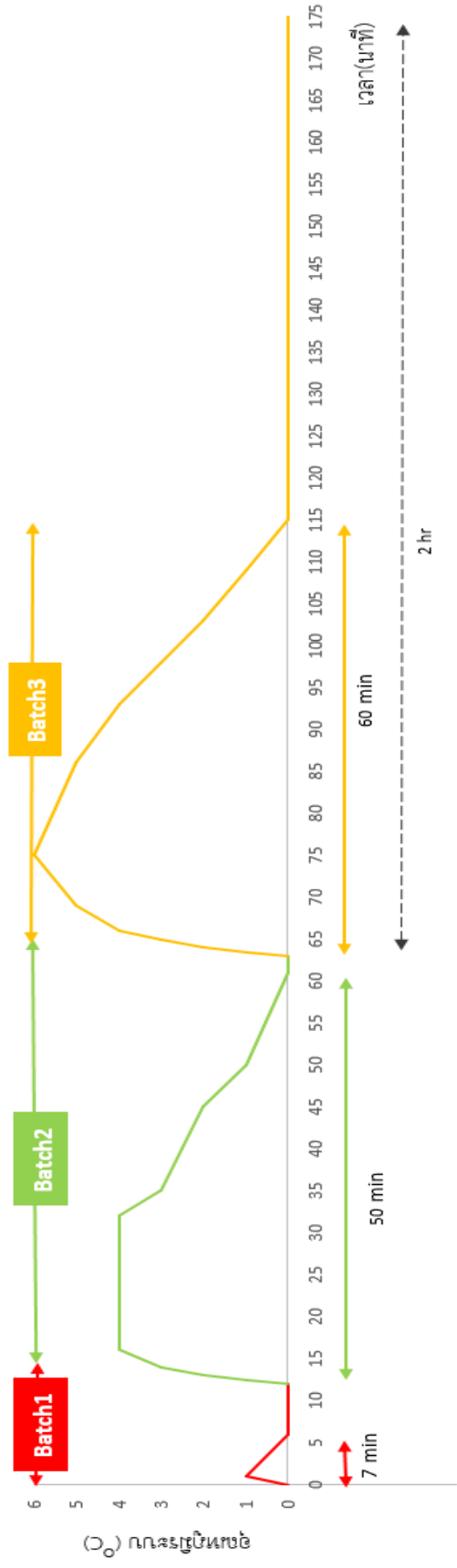
ผู้วิจัยจึงพยายามลดอุณหภูมิของระบบเกิดจากการคายความร้อนของปฏิกิริยาโดยการใส่กรดซัลฟิวริกซึ่งเป็นสารตั้งต้นที่ใช้เป็นปริมาณมากที่สุดลงไปก่อน รอจนกว่าอุณหภูมิระบบจะเท่ากับ 0 องศาจึงจะใส่สารตั้งต้นอีกสองตัวลงไป (รีโซซินอลกับเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรต) โดยศึกษาตัวแปรเดิมคือตัวแปรการกระจายตัวของของแข็งที่เท่ากัน ปั่นกวนที่ 357 รอบต่อนาที ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร พบว่าให้ค่าร้อยละผลได้เท่ากับ $72\% \pm 1.64$ และเมื่อวิเคราะห์ผลของอุณหภูมิที่เกิดขึ้นในระบบ ภายในระยะเวลาทำปฏิกิริยา 2 ชั่วโมง พบว่าในช่วงแรกที่ปฏิกิริยาคายความร้อนวัดอุณหภูมิได้สูงสุด 20 องศาเซลเซียส แต่เมื่อปฏิกิริยาดำเนินไปประมาณครึ่งชั่วโมง พบว่าอุณหภูมิที่เกิดขึ้นในระบบเป็น 12 องศาเซลเซียส (เป็นค่าที่ห่างจาก 0 องศาเซลเซียสมากพอสมควร) และจะเข้าใกล้ศูนย์องศา เมื่อเวลาผ่านไป 1 ชั่วโมง ดังรูปที่ 82 ซึ่งยังคงถือว่าระบบมีประสิทธิภาพในการดึงความร้อนที่ต่ำอยู่เมื่อเทียบกับการทดลองในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร (รูปที่ 76) และห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร (รูปที่ 62)



รูปที่ 82 กราฟแสดงผลระหว่างอุณหภูมิที่รอบการปั่นกวน 357 รอบต่อนาที (เพื่อศึกษาตัวแปรการกระจายตัวของของแข็งที่เท่ากัน) เทียบกับเวลาในการทำปฏิกิริยา 2 ชั่วโมง ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร โดยใส่กรดซัลฟิวริกลงไปก่อน รอจนกว่าอุณหภูมิระบบจะเท่ากับ 0 องศาเซลเซียส จึงจะใส่สารตั้งต้นอีกสองตัวลงไป

จากการทดลองความเร็วรอบการปั่นกวน 357 รอบต่อนาที(เพื่อศึกษาตัวแปรการกระจายตัวของของแข็งที่เท่ากัน)ในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร โดยใส่กรดซัลฟิวริกลงไปก่อนจากนั้นรอนกว่าอุณหภูมิระบบจะเท่ากับ 0 องศาจึงจะใส่สารตั้งต้นอีกสองตัวลงไป แม้ว่าจะได้ค่าร้อยละผลได้ของสารผลิตภัณฑ์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin เท่ากันกับการทดลองในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตรและห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร แล้วก็ตาม แต่การดึงความร้อนออกจากระบบยังคงมีประสิทธิภาพที่ต่ำอยู่ ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้พยายามลดอุณหภูมิของระบบเกิดจากการคายความร้อนของปฏิกิริยาโดยการใส่กรดซัลฟิวริกลงไปก่อนจากนั้นรอนกว่าอุณหภูมิระบบจะเท่ากับ 0 องศาจึงจะใส่สารตั้งต้นอีกสองตัวลงไปแต่ใส่แบบกึ่งกะ(semi-batch) โดยแบ่งการใส่เป็น 3 กะ ในปริมาณสารที่เท่ากัน โดยแต่ละกะจะใส่สัดส่วนของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรต เป็น 1.2 ต่อ 1 ดังเดิม (แต่ละกะใส่รีโซซินอล 222 กรัม เอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรต 212 มิลลิลิตร) โดยรอให้อุณหภูมิของระบบเป็น 0 องศาเซลเซียสจึงจะใส่กะต่อไปจนกระทั่งครบทั้งสามกะ จึงจะปล่อยให้ปฏิกิริยาดำเนินไปจนครบ 2 ชั่วโมงตามที่ผ่านมา

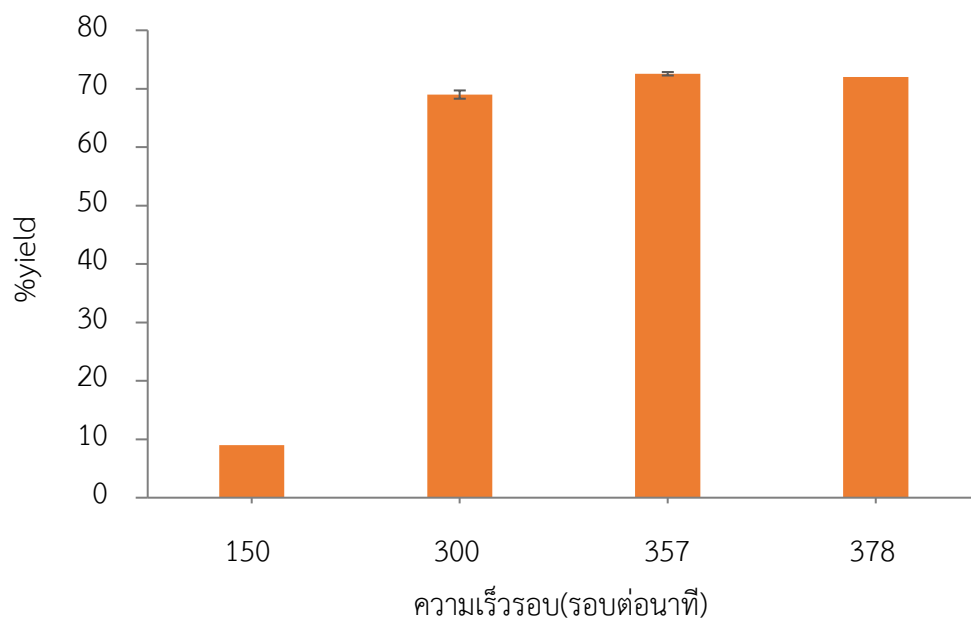
และเมื่อวิเคราะห์ผลของอุณหภูมิที่เกิดขึ้นในระบบภายในระยะเวลาทำปฏิกิริยา 2 ชั่วโมงพบว่าในช่วงแรกที่ปฏิกิริยาคายความร้อนวัดอุณหภูมิได้สูงสุดของกะที่หนึ่ง สอง และ สาม เท่ากับ 1, 4, 6 องศาเซลเซียสตามลำดับ และเมื่อปฏิกิริยาดำเนินไปประมาณครึ่งชั่วโมง พบว่าอุณหภูมิที่เกิดขึ้นในระบบเพียง 5 องศาเซลเซียส ซึ่งเป็นค่าอุณหภูมิที่ไม่ต่างจาก 0 องศาเซลเซียสมากนัก และจะเข้าใกล้ศูนย์องศาเมื่อเวลาผ่านไป 1 ชั่วโมงดังรูปที่83 จากผลการทดลองพบว่าการใช้แบบ กึ่งกะ(semi-batch)ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการดึงความร้อนที่เกิดจากการคายความร้อนของปฏิกิริยาเป็นอย่างดี โดยให้ค่าร้อยละผลได้เท่ากับ $72\% \pm 0.3$ ดังเดิม ซึ่งถือว่าระบบมีประสิทธิภาพในการดึงความร้อนที่สูงเนื่องจากให้ค่าอุณหภูมิที่สูงที่สุดเพียงแค่ 6 องศาเซลเซียส ซึ่งแตกต่างกับการทดลองในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร(รูปที่76)และห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร(รูปที่62) ที่ให้ค่าอุณหภูมิที่สูงที่สุดถึง 26-27 องศาเซลเซียส ถึงแม้ว่าในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร ระบบจะเข้าสู่ 0 องศาเซลเซียส ในระยะเวลาที่ช้ากว่าในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร(รูปที่76)และห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร(รูปที่62)ที่ระบบจะเข้าสู่ 0 องศาเซลเซียสภายในช่วงระยะเวลา 20-30 นาที แต่เมื่อวิเคราะห์ที่ระยะเวลา 30 นาทีในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร พบว่าอุณหภูมิมียค่าใกล้เคียงศูนย์องศาเซลเซียสมากแล้วนั่นเอง



รูปที่ 83 กราฟแสดงผลระหว่างอุณหภูมิที่รอบการปั่นการ 357 รอบต่อนาที(เพื่อศึกษาตัวแปรการกระจายตัวของแข็งที่เท่ากัน) เทียบกับเวลาในการทำปฏิกิริยา 2 ชั่วโมง ในเครื่องปฏิบัติการขนาด 10 ลิตร โดยใส่กรดซัลฟิวริกลงไปก่อน รองนกว่าอุณหภูมิระบบจะเท่ากับ 0 องศาเซลเซียส จึงจะใส่สารตั้งต้นอีกสองตัวลงไป โดยใส่แบบกึ่งกะ(semi-batch)

จากการทดลองพบว่าตัวแปรการกระจายตัวของของแข็งที่เท่ากันให้ค่าร้อยละผลได้ในเครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกววน 10 ลิตร และความบริสุทธิ์ของสารเท่ากันกับการทดลองในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร และห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร แต่ผู้วิจัยยังไม่สามารถสรุปได้อย่างสมบูรณ์ว่าตัวแปรดังกล่าวเป็นตัวแปรที่ใช้ในการขยายขนาด เนื่องจากยังไม่แน่ใจว่าที่ความเร็วรอบ 357 รอบต่อนาที(ตัวแปรการกระจายตัวของของแข็งที่เท่ากัน) เป็นความเร็วรอบที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ค่าร้อยละผลได้ในเครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกววน 10 ลิตร เท่ากันกับการทดลองในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร และห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร ผู้ทดลองจึงได้ทำการศึกษาตัวแปรอื่นๆที่ใช้ในการขยายขนาด ที่ให้ค่าความเร็วรอบที่ต่ำกว่า 357 รอบต่อนาที ซึ่งจากตารางที่ 19 ตัวแปรดังกล่าวได้แก่ ความเร็วการหมุนปลายใบกววน(ที่ความเร็วรอบ 300 รอบต่อนาที) และค่าตัวเลขเรย์โนลด์(ที่ความเร็วรอบ 150 รอบต่อนาที) อีกทั้งยังไม่แน่ใจว่าที่ความเร็วรอบ 357 รอบต่อนาที(ตัวแปรการกระจายตัวของของแข็งที่เท่ากัน) เป็นความเร็วรอบที่ให้ค่าร้อยละผลได้มากที่สุดแล้วหรือยัง หรือการเพิ่มความเร็วรอบให้มากกว่า 357 รอบต่อนาทีอาจส่งผลให้ค่าร้อยละผลได้เพิ่มขึ้นมากกว่า $72\% \pm 0.3$ หรือไม่ ผู้ทดลองจึงได้ทำการศึกษาตัวแปรกำลังต่อปริมาตรของถังกววน(ที่ความเร็วรอบ 378 รอบต่อนาที) เพิ่มเติมนั่นเองเพื่อให้เป็นการแน่ใจว่าปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ให้ค่าร้อยละผลได้มากที่สุดที่ $72\% \pm 1.53$ ตามการทดลองในเครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกววน 2 ลิตร และห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตรดังที่ได้ทำการทดลองที่ผ่านมา โดยผู้วิจัยสังเกตเห็นว่าหากเพิ่มความเร็วรอบให้มากกว่า 378 คือที่ความเร็วรอบ 424 600 1200 รอบต่อนาทีจะส่งผลให้เกิดกระแสไหลวน(Vortex)ขึ้นในถังปฏิกรณ์ ซึ่งจะทำให้ค่าร้อยละผลได้ลดต่าลงนั่นเอง ด้วยเหตุนี้ผู้ทดลองจึงไม่ได้ทำการศึกษาที่ความเร็วรอบดังกล่าว โดยความเร็วรอบที่จะศึกษาต่อมาจะใช้การใส่สารแบบกึ่งตามที่ได้เคยทำในการทดลอง 357 รอบต่อนาที เพื่อเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพการดึงความร้อนของระบบที่เกิดจากการคายความร้อนของปฏิกิริยา

จากผลการศึกษาตัวแปรความเร็วการหมุนปลายใบกววน(ที่ความเร็วรอบ 300 รอบต่อนาที) ค่าตัวเลขเรย์โนลด์(ที่ความเร็วรอบ 150 รอบต่อนาที) และกำลังต่อปริมาตรของถังกววน(ที่ความเร็วรอบ 378 รอบต่อนาที) พบว่า ที่ความเร็วรอบ 150, 300, 378 รอบต่อนาที ให้ค่าร้อยละผลได้เท่ากับ 9%, $69\% \pm 0.71$ และ 72% ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 84 และเมื่อดูผลของอุณหภูมิที่เกิดขึ้นในระบบภายในระยะเวลาทำปฏิกิริยา 2 ชั่วโมง พบว่ามีความใกล้เคียงกันกับที่ความเร็วรอบ 357 รอบต่อนาที(รูปที่ 83) จากผลที่ความเร็วรอบ 150 รอบต่อนาที ให้ค่าร้อยละผลได้ที่ต่ำมากเนื่องจากรีไซเคิลนอลที่เป็นของแข็งในระบบละลายได้เพียงบางส่วนและจับตัวกันเป็นก้อน ทำให้เกิดปฏิกิริยาไม่สมบูรณ์ ส่งผลให้ค่าร้อยละผลได้มีค่าเพียง 9%เท่านั้นตามรูปที่ 85

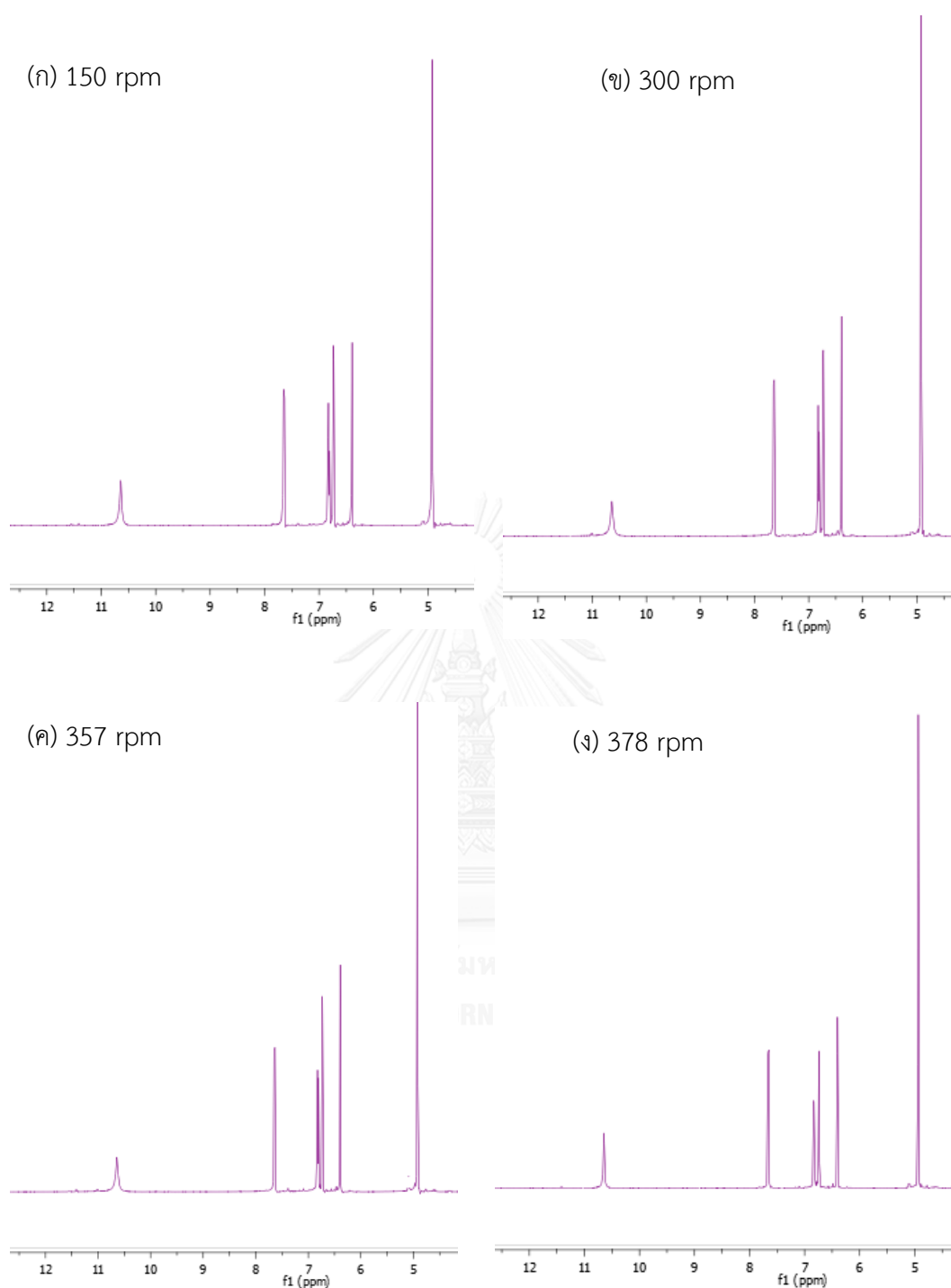


รูปที่ 84 กราฟแสดงผลของความสัมพันธ์ของความเร็วรอบระหว่างเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตรและ 10 ลิตร ได้แก่ ความเร็วรอบ 150, 300, 357, 378 รอบต่อนาที เพื่อศึกษาตัวแปร ค่าตัวเลข เรย์โนลด์ ความเร็วการหมุนปลายใบกวน การกระจายตัวของของแข็ง กำลังต่อปริมาตรของถังกวน ที่ เท่ากันตามลำดับ



รูปที่ 85 รีโซซินอลละลายไม่หมด ลอยอยู่เหนือภาชนะ ที่ความเร็วรอบ 150 รอบต่อนาที ในเครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกวานขนาด 10 ลิตร ส่งผลให้ค่าร้อยละผลได้ต่ำ

จากผล $^1\text{H-NMR}$ จะเห็นว่าความเร็วรอบ 150, 300, 357, 378 รอบต่อนาที สำหรับการปั่นกวานในเครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกวานขนาด 10 ลิตร ให้ความบริสุทธิ์ของสาร 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin เหมือนกันโดยดูจากตำแหน่งพีคและอัตราส่วนพื้นที่ใต้พีคเมื่อเทียบกับพีคที่3 จากรูปที่86 โดยเป็นไปตามตารางที่21



รูปที่ 86 เปรียบเทียบผล ^1H NMR ความเร็วรอบ (ก)150 (ข)300 (ค)357 (ง)378 รอบต่อนาที เพื่อศึกษาตัวแปรในการขยายขนาดในเครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกววนขนาด 10 ลิตรโดยใช้สารตั้งต้นแบบ กึ่งกะ(semi-batch)

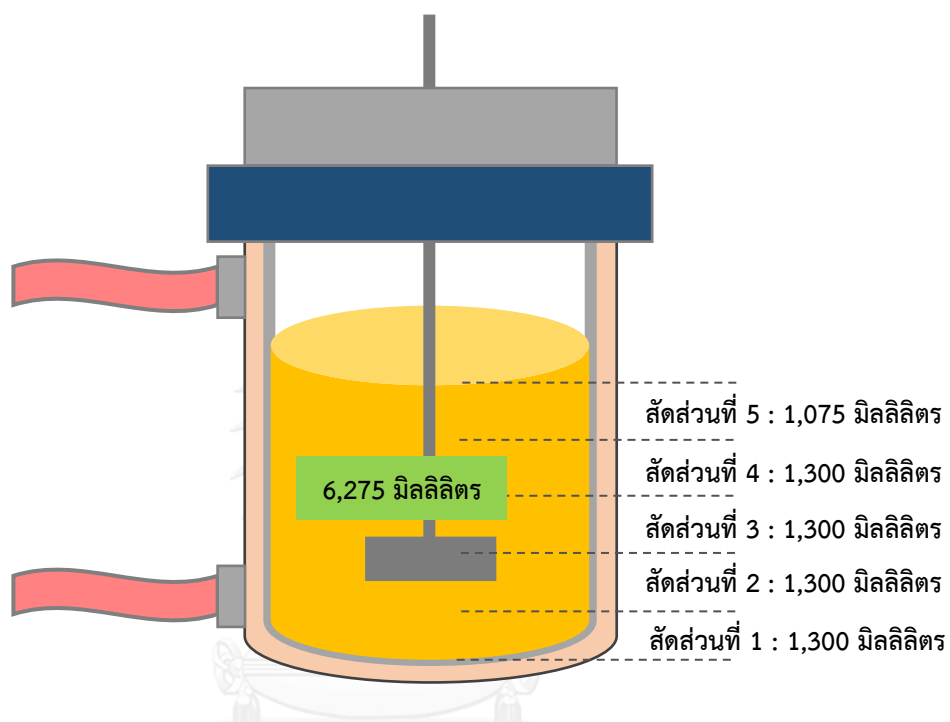
ตารางที่21 สรุปผล ^1H NMR ความเร็วรอบ (ก)150 (ข)300 (ค)357 (ง)378 รอบต่อนาที เพื่อศึกษาตัวแปรในการขยายขนาดในเครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกววนขนาด 10 ลิตร

พีค	ตำแหน่งพีค		อัตราส่วนพื้นที่ใต้พีค(เทียบกับพีคที่3)				
			Ref.*	Result			
	Ref.*	Result		(ก) 150 rpm	(ข) 300 rpm	(ค) 357 rpm	(ง) 378 rpm
14	10.6	10.6	1	1	1	1	1
10	7.7	7.7	1	1	1	1	1
9	6.8	6.8	1	1	1	1	1
7	6.7	6.7	1	1	1	1	1
3	6.4	6.4	1	1	1	1	1
12	4.9	4.9	2	2	2	2	2

*อ้างอิงตามตารางที่7

จากการวิเคราะห์ผลสามารถสรุปได้ว่าตัวแปรที่ใช้ในการขยายขนาดการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในเครื่องปฏิกรณ์แบบปั่นกววน คือการกระจายตัวของแข็งที่เท่ากันในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร และ 10 ลิตร เนื่องจากเป็นค่าความเร็วรอบที่ต่ำที่สุดที่ให้ค่าร้อยละผลได้คือ $72\% \pm 0.30$ เท่ากันกับเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร และห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร และการเพิ่มความเร็วยิ่งมากขึ้นไม่ได้ส่งผลให้ร้อยละผลได้มีค่าเพิ่มขึ้นแต่อย่างใด จึงอาจกล่าวได้ว่า ในปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ให้ค่าร้อยละผลได้สูงสุดไม่เกิน $72\% \pm 0.30$ ภายในระยะเวลา 2 ชั่วโมง ซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร และห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร

ต่อมาผู้วิจัยได้ทำการศึกษาเพื่อทดสอบว่าที่ความเร็วรอบ 357 รอบต่อนาที ให้ค่าการกระจายตัวของสารผลิตภัณฑ์ที่ใกล้เคียงกัน(well mixed, symmetry) ภายในถังปฏิกรณ์โดยวัดจากค่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ โดยเมื่อปล่อยให้ทำปฏิกิริยาจนครบ 2 ชั่วโมง ผู้วิจัยจะทำการแบ่งสารภายในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร และหาค่าร้อยละผลได้ของแต่ละสัดส่วนที่ได้แบ่งไว้ดังรูปที่ 87

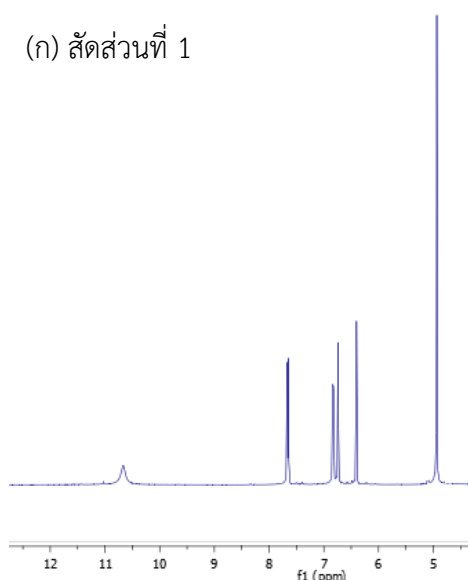


รูปที่ 87 การทดลองเพื่อทดสอบความเร็วรอบ 357 รอบต่อนาที เพื่อทดสอบว่าให้ค่าการกระจายตัวของสารผลิตภัณฑ์ที่ใกล้เคียงกัน(well mixed, symmetry) ภายในถังปฏิกรณ์ โดยวัดจากค่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ สำหรับการปั่นกวนเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร

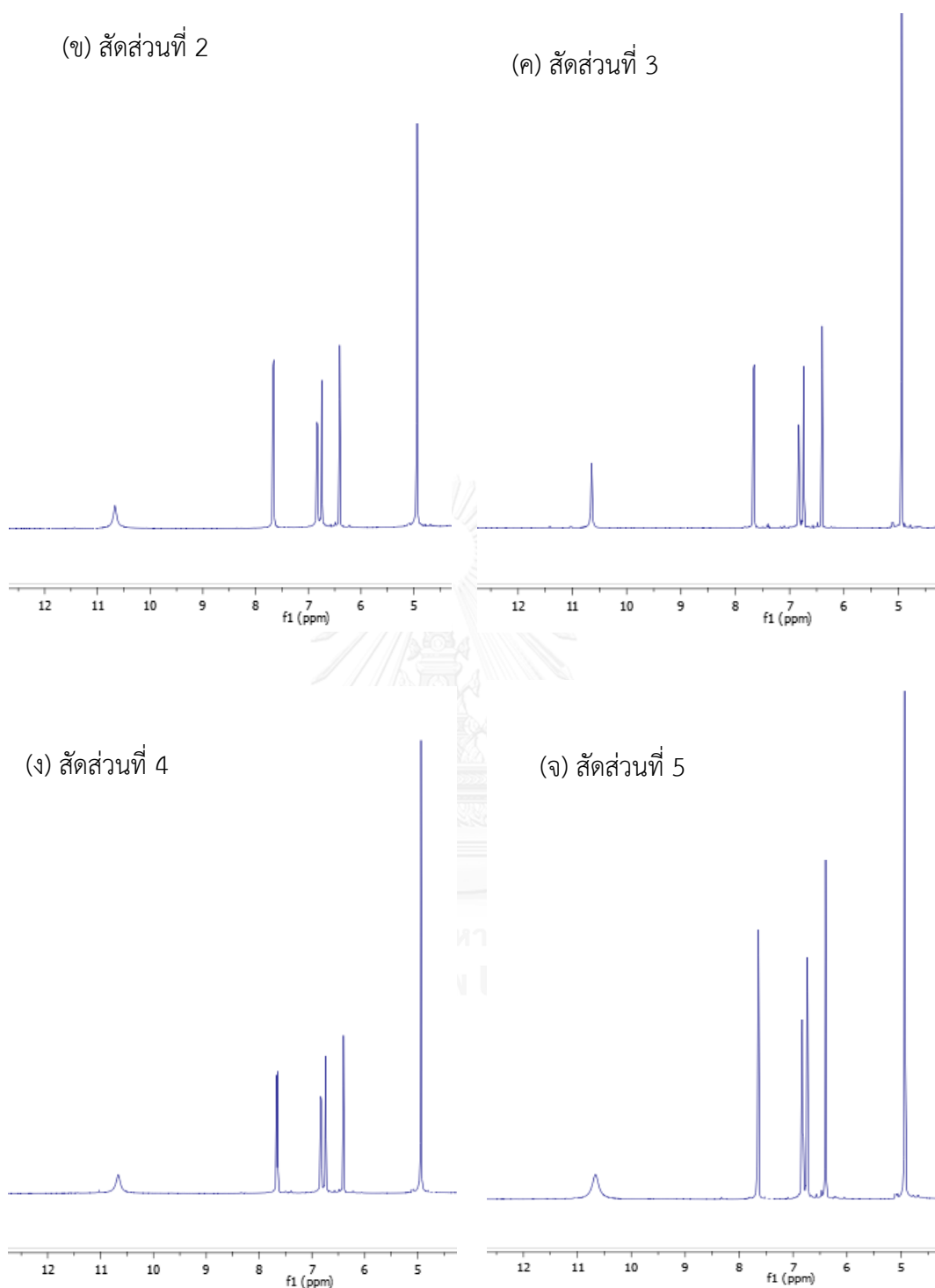
ตารางที่ 22 สรุปผลการทดสอบความเร็วรอบ 357 รอบต่อนาที ให้ค่าการกระจายตัวของสารผลิตภัณฑ์ที่ใกล้เคียงกัน(well mixed, symmetry) ภายในในถังปฏิกรณ์โดยวัดจากค่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ สำหรับการปั่นกวนเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร

สัดส่วน	ปริมาณ(มิลลิลิตร)	%Yield
สัดส่วนที่ 1	1300	14.45
สัดส่วนที่ 2	1300	15.10
สัดส่วนที่ 3	1300	14.56
สัดส่วนที่ 4	1300	15.32
สัดส่วนที่ 5	1075	12.38
รวม	6,275	71.81

(ก) สัดส่วนที่ 1



รูปที่ 88 ผล ^1H NMR การทดสอบความเร็วรอบ 357 รอบต่อนาที (ก)สัดส่วนที่1, (ข)สัดส่วนที่ 2, (ค)สัดส่วนที่3, (ง)สัดส่วนที่4, (จ)สัดส่วนที่5 ให้ค่าการกระจายตัวของสารผลิตภัณฑ์ที่ใกล้เคียงกัน (well mixed, symmetry) ภายในในถังปฏิกรณ์โดยวัดจากค่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ สำหรับการปั่นกวนเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร



รูปที่ 88(ต่อ) ผล ^1H NMR การทดสอบความเร็วรอบ 357 รอบต่อนาที (ก)สัดส่วนที่1, (ข) สัดส่วนที่2, (ค)สัดส่วนที่3, (ง)สัดส่วนที่4, (จ)สัดส่วนที่5 ให้ค่าการกระจายตัวของสารผลิตภัณฑ์ที่ใกล้เคียงกัน(well mixed, symmetry) ภายในในถังปฏิกรณ์โดยวัดจากค่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ สำหรับการปั่นกวนเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร

จากผล $^1\text{H-NMR}$ จะเห็น จากการทดสอบความเร็วรอบ 357 รอบต่อนาที ให้ความบริสุทธิ์ของสาร 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin เหมือนกันโดยดูจากตำแหน่งพีคและอัตราส่วนพื้นที่ใต้พีคเมื่อเทียบกับพีคที่3 จากรูปที่88 โดยเป็นไปตามตารางที่23

ตารางที่23 สรุปผล $^1\text{H-NMR}$ การทดสอบความเร็วรอบ 357 รอบต่อนาที ให้ค่าการกระจายตัวของสารผลิตภัณฑ์ที่ใกล้เคียงกัน(well mixed, symmetry) ภายในในถังปฏิกรณ์โดยวัดจากค่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ สำหรับการปั่นกวนเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร

พีค	ตำแหน่งพีค		อัตราส่วนพื้นที่ใต้พีค(เทียบกับพีคที่3)					
			Ref.*	Result				
	Ref.*	Result		(ก) สัดส่วน1	(ข) สัดส่วน2	(ค) สัดส่วน3	(ง) สัดส่วน4	(จ) สัดส่วน5
14	10.6	10.6	1	1	1	1	1	1
10	7.7	7.7	1	1	1	1	1	1
9	6.8	6.8	1	1	1	1	1	1
7	6.7	6.7	1	1	1	1	1	1
3	6.4	6.4	1	1	1	1	1	1
12	4.9	4.9	2	2	2	2	2	2

*อ้างอิงตามตารางที่7

จากผลการทดลองพบว่าที่ความเร็วรอบ 357 รอบต่อนาที ให้ค่าการกระจายตัวของสารผลิตภัณฑ์ที่ใกล้เคียงกัน(well mixed, symmetry) เนื่องจากในปริมาณสารที่เท่ากันให้ค่าร้อยละผลได้ที่ใกล้เคียงกันตามตารางที่22 ดังนั้นในขั้นตอนการตกตะกอนและกรองเราจึงไม่จำเป็นต้องตกตะกอนและกรองหมด แต่สามารถแบ่งตัวอย่างออกมาเพื่อหาร้อยละผลได้

บทที่ 5

สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการทดลอง

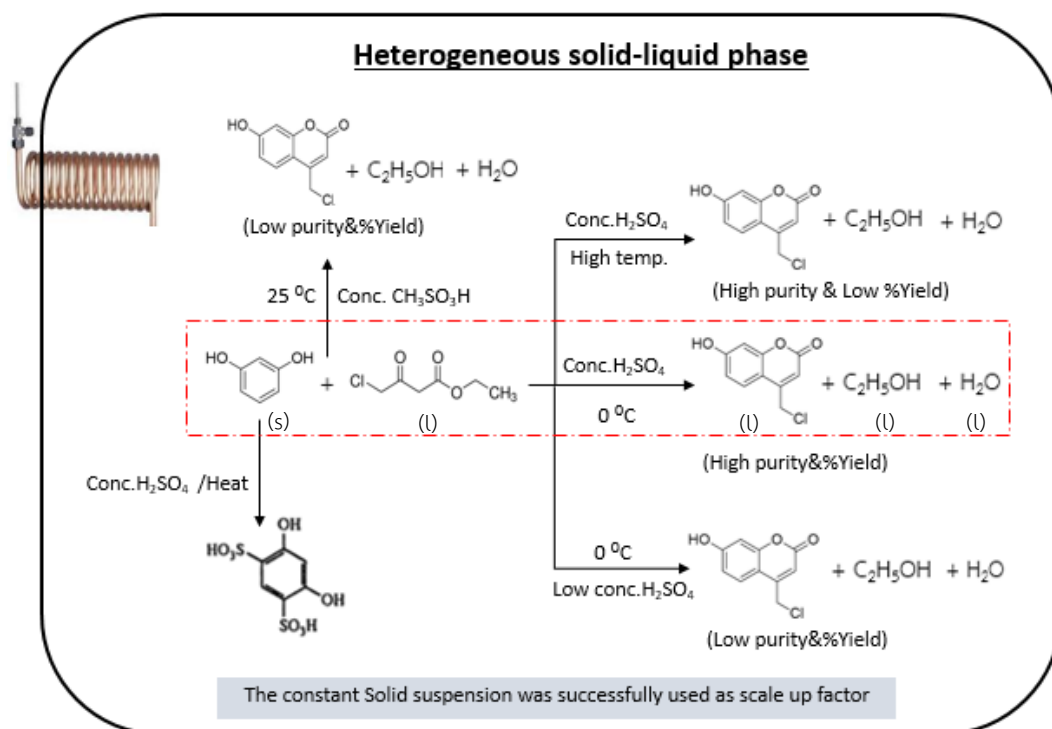
การสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin ในห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตรเพื่อหาสภาวะที่เหมาะสม โดยตัวแปรที่ศึกษาได้แก่ ชนิดของตัวทำละลาย อุณหภูมิที่ใช้ในการตกตะกอน อุณหภูมิที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา เวลาที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา ลำดับของการเติมสารตั้งต้น อัตราส่วนจำนวนโมลที่เหมาะสมของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรต และความเข้มข้นของตัวทำละลายกรดที่เหมาะสม พบว่าชนิดของตัวทำละลายที่เหมาะสมได้แก่กรดซัลฟิวริก เนื่องจากให้ค่าร้อยละผลได้และผลิตภัณฑ์ที่มีความบริสุทธิ์สูง อุณหภูมิของน้ำปราศจากไอออน(DI water) ที่เหมาะสมในการตกตะกอน(Precipitation temperature)คือที่ 0-15 องศาเซลเซียส เนื่องจากเป็นอุณหภูมิที่ต่ำที่สุดของน้ำที่เป็นไปได้ในสถานะของเหลว เพื่อลดค่าอุณหภูมิการคายความร้อนของระบบในขั้นตอนการตกตะกอน อุณหภูมิสำหรับทำปฏิกิริยาที่เหมาะสมอยู่ที่ 0 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 2 ชั่วโมง และพบว่าปฏิกิริยาเป็นปฏิกิริยาแบบคายความร้อนในช่วงแรก โดยการทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิสูงเกิน 27 องศาเซลเซียส มีผลให้ร้อยละผลได้ลดลงต่ำกว่า 70% ลำดับของการเติมสารตั้งต้นคือเติมพร้อมกันจึงจะเป็นการช่วยลดการเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงได้ ที่อัตราส่วนจำนวนโมลของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรต เป็น 1.2 ต่อ 1 จากการศึกษาการทดลองลดความเข้มข้นของกรดซัลฟิวริกลงโดยการเจือจางด้วยน้ำ ส่งผลต่อการละลายและความบริสุทธิ์ของสาร(purity)ที่ต่ำลงเนื่องมาจากการมีน้ำเข้าไปในระบบ ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความจำเป็นที่จะต้องเลือกใช้กรดซัลฟิวริกเข้มข้น 98%โดยมวลดั้งเดิม จากสภาวะที่เหมาะสมดังกล่าวส่งผลให้ได้ค่าร้อยละผลได้ของ7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin สูงถึง $72\% \pm 1.53$

จากการศึกษาหาความเร็วรอบที่เหมาะสมสำหรับการปั่นกวนเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร โดยอ้างอิงสภาวะที่เหมาะสมสำหรับทำปฏิกิริยาจากห้องปฏิบัติการ 200 มิลลิลิตร พบว่าที่การปั่นกวน 600 รอบต่อนาทีเป็นความเร็วรอบที่เหมาะสมเนื่องจากเป็นค่าความเร็วรอบที่ต่ำที่สุดที่ให้ค่าร้อยละผลได้เท่ากับห้องปฏิบัติการคือ $72\% \pm 0.38$ และการเพิ่มความเร็วรอบให้มากกว่า 600 รอบต่อนาที ไม่ได้ส่งผลให้ค่าร้อยละผลได้เพิ่มขึ้นแต่อย่างใด อีกทั้งยังให้ค่าการกระจายตัวของสารผลิตภัณฑ์ที่เท่ากัน(well mixed, symmetry)ภายในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตรอีกด้วย

จากการศึกษาหาตัวแปรที่ใช้ในการขยายขนาดการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin โดยอ้างอิงสภาวะที่เหมาะสมสำหรับทำปฏิกิริยาจากห้องปฏิบัติการ 200 มิลลิลิตร และความเร็วรอบที่เหมาะสมที่ได้จากเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร พบว่าตัวแปรที่ใช้ในการขยายคือการกระจายตัวของของแข็งที่เท่ากันคือที่ความเร็วรอบ 357 รอบต่อนาที เนื่องจากเป็นค่าความเร็วรอบที่ต่ำที่สุดที่ให้ค่าร้อยละผลได้คือ $72\% \pm 0.30$ เท่ากันกับเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร และห้องปฏิบัติการขนาด 200 มิลลิลิตร อีกทั้งยังให้ค่าการกระจายตัวของสารผลิตภัณฑ์ที่เท่ากัน (well mixed, symmetry) ภายในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตรอีกด้วย

จากผลการทดลองเนื่องจากการละลายของของแข็งรีโซซินอลในระบบเป็นไปอย่างช้าๆ และใช้เวลา ขั้นตอนการละลายของของแข็งรีโซซินอลจึงเป็น limiting step โดยหากเราทำให้การกระจายตัวของรีโซซินอลภายในเครื่องปฏิกรณ์ กระจายตัวในสัดส่วนที่เท่าๆกัน และเท่ากันกับเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร ก็จะทำให้การละลายของรีโซซินอลใช้เวลาเท่ากับกับเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร ภายใต้เวลาในการทำปฏิกิริยา 2 ชั่วโมงเท่ากัน จึงมีช่วงระยะเวลาในการเกิดปฏิกิริยา หรือ reaction step ที่เท่ากัน ทำให้เกิดปฏิกิริยาอย่างสมบูรณ์ ส่งผลให้ได้ค่าร้อยละผลได้ที่เท่ากันด้วย ดังนั้นตัวแปรที่ใช้ในการขยายขนาดจึงเป็นการกระจายตัวที่เท่ากันของของแข็งภายในเครื่องปฏิกรณ์

ทั้งนี้ผู้วิจัยได้ทำการสรุปปัจจัยที่มีผลกระทบต่อค่าร้อยละผลได้และความบริสุทธิ์ของสาร ในปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl (Reaction picture) ดังรูปที่ 89



รูปที่ 89 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl (Reaction picture)

5.2 ข้อเสนอแนะ

ปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 7-hydroxy-4-chloromethyl coumarin เป็นปฏิกิริยาที่ต้องระมัดระวังเรื่องการควบคุมอุณหภูมิของระบบ เนื่องจากอุณหภูมิที่สูงส่งผลให้ค่าร้อยละผลได้ต่ำ โดยอุณหภูมิของระบบในช่วงแรกจะมีค่าค่อนข้างสูงเนื่องจากเป็นปฏิกิริยาที่คายความร้อนในช่วงแรก ดังนั้นผู้ทดลองควรควบคุมอุณหภูมิในช่วงแรกไม่ควรเกิน 27 องศาเซลเซียส และพยายามควบคุมให้อุณหภูมิเข้าใกล้ศูนย์องศาเซลเซียสภายในช่วงระยะเวลาประมาณครึ่งชั่วโมงแรกของการทำปฏิกิริยา ซึ่งใช้วิธีการเติมสารได้โดยใส่กรดซัลฟิวริกลงไปก่อนจากนั้นรอกจนกว่าอุณหภูมิต่ำกว่า 0 องศาเซลเซียส จึงจะใส่สารตั้งต้นอีกสองตัวลงไปแต่ใส่แบบกึ่งกะ(semi-batch) โดยแต่ละกะจะใส่สัดส่วนของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรต เป็น 1.2 ต่อ 1 ดังเดิม



รายการอ้างอิง



1. เยาวรัตน์ สุระโคตร, ท.ส., ทวีศักดิ์ สุดยอดสุข, ทินกร แก้วอินทร์, สายันต์ แสงสุวรรณ, การศึกษาเชิงทฤษฎีของสารอนุพันธ์ของเอ็น-คูมาริน ที่ใช้เป็นสารเรืองแสงสำหรับเป็น สารเรืองแสงในไดโอดเรืองอินทรีย์โดยการคำนวณแบบ ทีด-ดีเอฟที. ววารสารวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี, 2553. 3: p. 14-22.
2. Gohy, O.B.a.J.-F., *Photo-responsive polymers: synthesis and applications*. Polymer Chemistry, 2016.
3. Murthy V. S. N. Maddipatla, D.W., Chuan Tang, Weizheng Fan, Moses O. Oyewumi, Toshikazu Miyoshi, and Abraham Joy, *Photoresponsive Coumarin Polyesters That Exhibit Cross-Linking and Chain Scission Properties*. Macromolecules, 2013.
4. Alina Y.Rweia, W., Daniel S.Kohanea, *Photoresponsive nanoparticles for drug delivery*. ScienceDirect, 2015. 10: p. 451-467.
5. Weidong Ji, N.L., Dongyun Chen,^a Xiuxiu Qi,^a Wenwei Sha,^a Yang Jiao,^b Qingfeng Xu^c and Jianmei Lu, *Coumarin-containing photo-responsive nanocomposites for NIR light-triggered controlled drug release via a two-photon process*. Materials Chemistry, 2013.
6. Suttisintong, K., Synthesis and nanoencapsulation of coumarin-based photo-responsive materials for agricultural applications, NANOTEC, 2558.
7. Taves, R.H.G.a.C., *The Effect of Coumarin Derivatives on the Growth of Avena Roots*. American Journal of Botany, 1950. 37: p. 224-231.
8. Manuel Campos-Toimil, F.O., a Lourdes Santanab and Eugenio Uriarte^b, *Synthesis and Vasorelaxant Activity of New Coumarin and Furocoumarin Derivatives*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2002. 12(2012): p. 783-786.
9. Joshi, P.K.J.a.H., *Coumarin: Chemical and Pharmacological Profile* Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2012. 06(2012): p. 236-240.
10. Mohd. Zaheen Hassan, H.O., Mohamed Ashraf Ali, Mohamed Jawed Ahsan *Therapeutic potential of coumarins as antiviral agents*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2016. 123(2016): p. 236-255.

11. สุดตา, พ., การใช้ประโยชน์ทางยาพื้นบ้าน สารพฤกษเคมี และฤทธิ์ทางชีวภาพของมะขวง. วารสารวิทยาศาสตร์บูรพา, 2558. 1: p. 236-250.
12. Radwan El-Haggar, R.I., Al-Wabli *Anti-Inflammatory Screening and Molecular Modeling of Some Novel Coumarin Derivatives*. *Molecules*, 2015. 20: p. 5374-5391.
13. Masoumeh Alipour, M.K., Alireza Moradi, Hamid Nadri, Farshad Homayouni Moghadam, Saeed Emami, Zeinab Hasanpour, Alireza Foroumadi, Abbas Shafiee, , *Synthesis and anti-cholinesterase activity of new 7-hydroxycoumarin derivatives*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014. 82: p. 536-544.
14. Krešimir Benci, L.M., Tomislav Suhina, Mirela Sedić, Marko Klobučar, and K.P. Sandra Kraljević Pavelić, Karlo Wittine and Mladen Mintas, *Novel Coumarin Derivatives Containing 1,2,4-Triazole, 4,5-Dicyanoimidazole and Purine Moieties: Synthesis and Evaluation of Their Cytostatic Activity*. *molecules*, 2012.
15. ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับสมุนไพร. 2012; Available from: <http://www.thaikasetsart.com/%E0%B8%AA%E0%B8%A1%E0%B8%B8%E0%B8%99%E0%B9%84%E0%B8%9E%E0%B8%A3/>.
16. *Tonka bean*. Available from: https://www.clarins.co.th/Tonka-bean/dipteryx_odorata,th_TH,pg.html.
17. *Lolita Lempicka eau de parfum by Lolita Lempicka: fragrance review*. 2016; Available from: <http://perfumeshrine.blogspot.com/2011/02/perfumery-materials-coumarin-tonka-bean.html>.
18. James. *What makes a good leaving group?* ; Available from: <http://www.masterorganicchemistry.com/2011/04/12/what-makes-a-good-leaving-group/>.
19. Fan, W., *Development of photoreponsive polymers and polymer/inorganic composite materials based on the coumarin chromophore*. 2013, The University of Akron.
20. Xinyi Xu, X.H.a.J.W., *A new synthetic protocol for coumarin amino acid*. *Beilstein J. Org. Chem*, 2013. 9: p. 254-259.

21. *Coumarin*. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Coumarin>.
22. *Coumarin derivatives structures*. Available from:
https://www.google.co.th/search?q=coumarin+anticoagulant&biw=1366&bih=651&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjs4tbWsZvQAhUQT48KHVpvA04Q_AUIBigB#tbn=isch&q=coumarin+&imgc=0RJhjNTz1bCw3M%3A.
23. *Coumarins*. Available from:
https://www.google.co.th/search?q=coumarin+anticoagulant&biw=1366&bih=651&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjs4tbWsZvQAhUQT48KHVpvA04Q_AUIBigB#imgc=1oyMEziVPANfCM%3A.
24. Tianzhi Yu, P.Z., Yuling Zhao, Hui Zhang, Jing Meng, Duowang Fan *Synthesis, characterization and high-efficiency blue electroluminescence based on coumarin derivatives of 7-diethylamino-coumarin-3-carboxamide*. *Organic Electronics*, 2009. 10: p. 653-660.
25. ศิริเลิศมุกกุล, ก. *พอลิเมอร์กับระบบนำส่งยา*. Available from:
<http://www.material.chula.ac.th/RADIO45/February/radio2-4.htm>.
26. Arun Parikh, H.P.a.K.P., *Name Reactions in Organic Synthesis*. 2006: p. 583-585.
27. Weiyang Lin, L.L., Jianbo Feng, Bin Wang, and Cancheng Guo, *Synthesis of meso-Coumarin-Conjugated Porphyrins and Investigation of Their Luminescence Properties*. *Eur.J.Org.Chem.*, 2007.
28. Stirling, J.a.D.a.A.a., *Mechanism of the Pechmann Reaction: A Theoretical Study*. *The journal of organic chemistry*, 2011: p. 8749-8755.
29. Douglas M. Young, J.J.C.W., and Kenneth M. Doxsee, *Green synthesis of a fluorescent natural product*. *J. Chem. Educ*, 2011. 88: p. 319-321.
30. *Aromatic Substitution Reactions*. Available from:
<https://www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/virttxtjml/benzrx1.htm>.
31. dressler, H., *Resorcinol: Its Uses and Derivatives*. 1994, Newyork: Plenum Press. 13.
32. พันธุมนาวิณ, ธ.ว.แ.ว., *นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ สเปกโตรสโคปี*. 2548: ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.
33. *Resorcinol*. Available from:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/resorcinol#section=Top>.

34. *Resorcinol structure*. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Resorcinol>.
35. *Ethyl 4-chloroacetoacetate*. Available from:
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/180769?lang=en®ion=TH>.
36. *Sulfuric acid*. Available from:
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/435589?lang=en®ion=TH>.
37. *Sulfuric acid structure*. Available from:
<https://www.google.co.th/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&ved=0ahUKEwikLOPj2qnUAhXKO48KHa-DDzcQjhwIBQ&url=https%3A%2F%2Fwww.restauero-online.com%2FSulfuric-acid-95-pure-H2SO4&psig=AFQjCNENrTKKvZuGcnBk4-UvPZ1XA&ust=1496855329905864&cad=rjt>.
38. *Batch reactor*. Available from:
https://www.google.co.th/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwit5JjA8prQAhVCTy8KHQlcC0kQjRwlBw&url=https://www.sulzer.com/sk/Products-and-Services/Agitators-Dynamic-and-Submersible-Mixers/Agitators-Dynamic-Mixers/SALOMIX-L-Top-Mounted-Vertical-Agitators&bvm=bv.138169073,d.c2l&psig=AFQjCNG8XFz4SXu_fRVsS2QOxvSLWk7hmA&ust=1478753770432593.
39. Tatterson, G.B., *Geometric Similarity. Process Scaleup and Design*. 2002: North Carolina: North Carolina A&T State University.
40. ชนิดของใบกวน. Available from: <http://www.wellmix.net/wellmix/>.
41. ใบพัดชนิดต่างๆ. Available from: <http://www.npcommercials.com/>.
42. Couper, J.R., *Chemical Process Equipment Selection and Design*. Third ed. 2012: Elsevier Inc.
43. Imamoglu, E., Sukan, F.V., *Scale-up and kinetic modeling for bioethanol production*. Bioresource Technology, 2013. 144: p. 311-320.
44. อีรพงศ์, การขยายขนาดเครื่องปฏิกรณ์ถังกวนสำหรับการสังเคราะห์พาราโทลูอินซิลโฟนิลไซโคลเด็กซ์ทริน. 2557, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.
45. นารินทร์, การขยายขนาดการสังเคราะห์ไซโคลเด็กซ์ทรินเชื่อมกับโคโคซาน. 2558, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

46. jaisat, l., *scale-up of the synthesis quaternized cyclodextrin grafted with chitosan*, in *chemical engineering*. 2016, chulalongkorn university.
47. *Atlas Potassium*. . 2016; Available from:
<http://syrris.com/batch-products/atlas-jacketed-reactors/atlas-potassium#Specification-and-Parts>.
48. Tangpasuthadol, A.P.D.V. *Aldehyde-Ketone*. Available from:
http://www.chemistry.sc.chula.ac.th/course_info/2302262/1Present_Aldehyde-Ketone54_HO.pdf.



ภาคผนวก



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก.

ปริมาณสารที่ใช้

มวลโมเลกุลของสาร

$$\text{รีโซซินอล} = 110.111 \text{ กรัมต่อโมล}$$

$$\text{เอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรต} = 164.587 \text{ กรัมต่อโมล}$$

$$\text{กรดซัลฟิวริก} = 98.08 \text{ กรัมต่อโมล}$$

ความหนาแน่น

$$\text{รีโซซินอล} = 1.28 \text{ กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร}$$

$$\text{เอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรต} = 1.305 \text{ กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร}$$

$$\text{กรดซัลฟิวริก} = 1.84 \text{ กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร}$$

เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 200 มิลลิลิตร

ตัวอย่าง เตรียมรีโซซินอล 10 กรัม โดยมีสัดส่วนจำนวนโมลของรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรตเป็น 1.2 ต่อ 1 รีโซซินอลละลายในในกรดซัลฟิวริก 1.18M

$$\begin{aligned} \text{วิธีคำนวณ} \quad \text{รีโซซินอล 10 กรัม} &= \frac{10}{110.111} \text{ โมล} \\ &= 90.8174 \text{ มิลลิโมล} \end{aligned}$$

โมลรีโซซินอลต่อโมลเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรตเป็น 1.2 ต่อ 1

$$\begin{aligned} \text{โมลเอทิล 4-คลอโรอะซิโตะอะซิเตรต} &= \frac{90.8174}{1.2} \text{ มิลลิโมล} \\ &= 75.6812 \text{ มิลลิโมล} \\ &= 75.6812 * 164.587 \text{ มิลลิกรัม} \\ &= 12,456.14 \text{ มิลลิกรัม} \\ &= 12.46 \text{ กรัม} \\ &= \frac{12.46}{1.305} \text{ มิลลิลิตร} \\ &= 9.55 \text{ มิลลิลิตร} \end{aligned}$$

รีโซซินอลละลายในในกรดซัลฟิวริก 1.18M (1.18 โมลต่อลิตร)

$$\begin{aligned} \text{กรดซัลฟิวริก} &= 90.8174/1.18 \text{ มิลลิลิตร} \\ &= 77 \text{ มิลลิลิตร} \end{aligned}$$

เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร

ปริมาตรสารละลายที่ใช้	= 785 มิลลิลิตร
ปริมาณรีโซซินอล	= 65 มิลลิลิตร
	= 83.2 กรัม (0.756 mol)
ปริมาณเอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตรต	= 80 มิลลิลิตร
	= 104.4 กรัม (0.63 mol)
ปริมาณกรดซัลฟูริก (1.18M)	= 640 มิลลิลิตร

เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร

ปริมาตรสารละลายที่ใช้	= 6,275 มิลลิลิตร
ปริมาณรีโซซินอล	= 520 มิลลิลิตร
	= 665.3 กรัม (6.042 mol)
ปริมาณเอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตรต	= 635 มิลลิลิตร
	= 828.675 กรัม (5.035 mol)
ปริมาณกรดซัลฟูริก (1.18M)	= 5,120 มิลลิลิตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

การเตรียมความเข้มข้นของกรดซัลฟูริก

จาก 98%โดยมวล 77 มิลลิลิตร ให้กลายเป็น 50%โดยมวล

$$N_1V_1 = N_2V_2$$

$$98 * 77 = 50 * V_2$$

$$V_2 = 151 \text{ มิลลิลิตร}$$

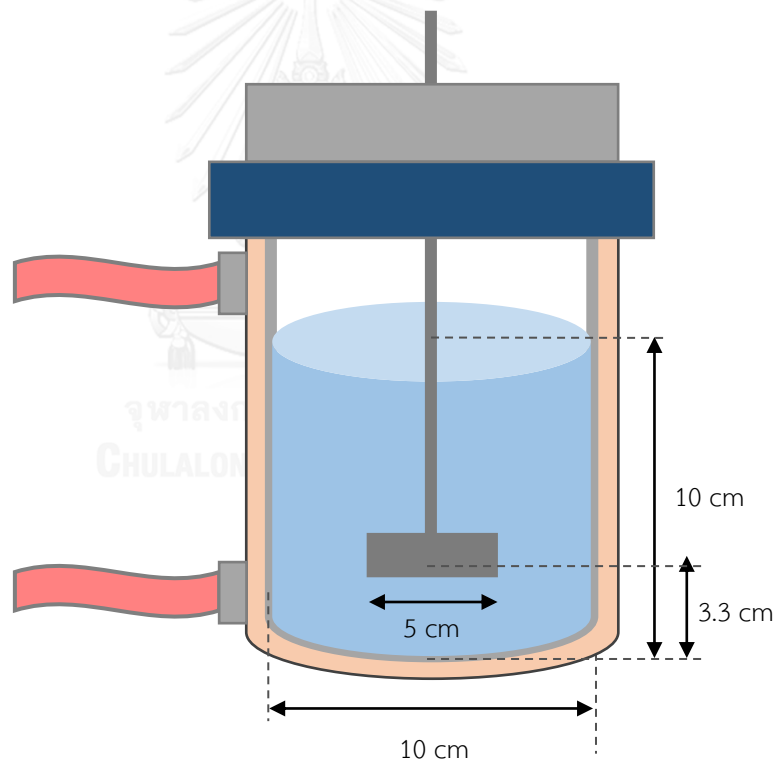
ดังนั้นต้องเติมน้ำอีก $151 - 77 = 74$ มิลลิลิตร

ภาคผนวก ข.ขนาดและสัดส่วนของเครื่องปฏิกรณ์

ข. 1 เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร

เครื่องปฏิกรณ์ที่ใช้เป็นแบบถังกวนประกอบด้วย jacket reactor ขนาด 2 ลิตร และอ่างน้ำมันร้อน (circulating bath) เป็นส่วนควบคุมอุณหภูมิ ถังกวนมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางภายใน 10 เซนติเมตร ใบกวนมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 5 เซนติเมตร ความเร็วรอบในการปั่นการสามารถที่ควบคุมได้อยู่ในช่วง 0-800 รอบต่อนาที

$$\begin{aligned} \text{ปริมาตรของสารในระบบที่ใช้} &= \left(\frac{\pi D^3}{4}\right) \\ &= \left(\frac{\pi(10)^3}{4}\right) \\ &= 785 \text{ มิลลิลิตร} \\ &= 0.785 \text{ ลิตร} \approx 0.8 \text{ ลิตร} \end{aligned}$$

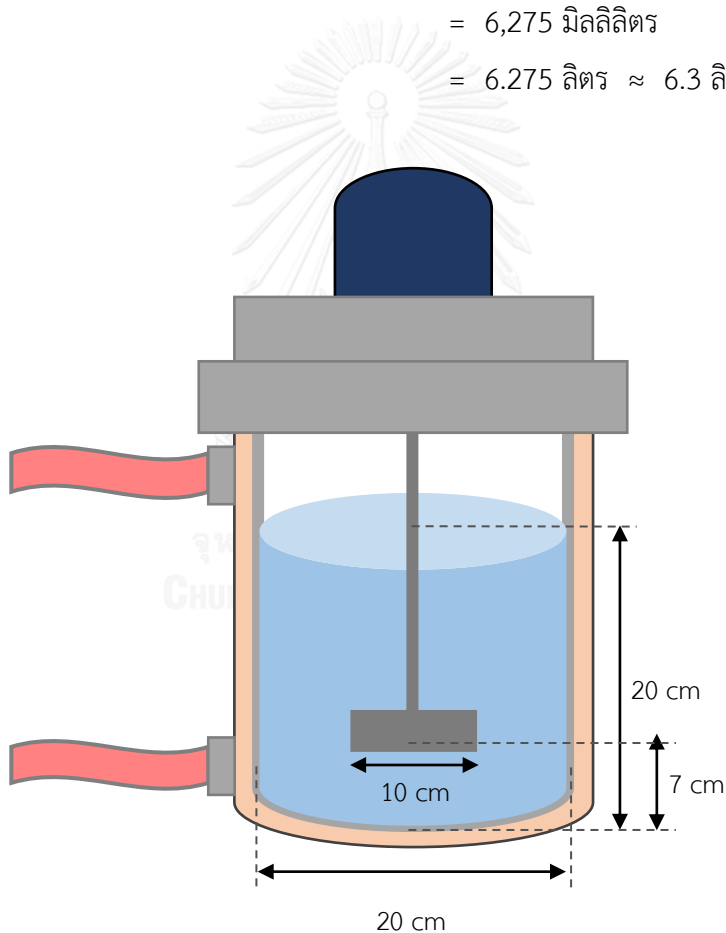


รูปที่ข.1 ขนาดและสัดส่วนของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร

ข. 2 เครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร

เครื่องปฏิกรณ์ที่ใช้เป็นแบบถังกวนขนาด 10 ลิตร ทำจากเครื่องแก้ว (ชนิด Bolosilicate glass 3.3 ทนความร้อนได้ไม่เกิน 500 องศาเซลเซียส) ควบคุมอุณหภูมิน้ำมันร้อนแบบไหลเวียน ถึงกวนมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางภายใน 20 เซนติเมตร ใบกวนมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 10 เซนติเมตร ความเร็วรอบในการปั่นการสามารถที่ควบคุมได้อยู่ในช่วง 0-1300 รอบต่อนาที

$$\begin{aligned}
 \text{ปริมาตรของสารในระบบที่ใช้} &= \left(\frac{\pi D^3}{4} \right) \\
 &= \left(\frac{\pi (20)^3}{4} \right) \\
 &= 6,275 \text{ มิลลิลิตร} \\
 &= 6.275 \text{ ลิตร} \approx 6.3 \text{ ลิตร}
 \end{aligned}$$



รูปที่ข.2 ขนาดและสัดส่วนของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร

ภาคผนวก ค.

การคำนวณความเร็วรอบในการปั่นกวนในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร

การคำนวณความเร็วรอบในการปั่นกวนในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร อ้างอิงจากความเร็วรอบที่เหมาะสมที่ได้จากการทดลองในเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร คือที่ความเร็วรอบ 600 รอบต่อนาที สามารถคำนวณได้จากสมการดังต่อไปนี้

$$\frac{N_2}{N_1} = \left(\frac{D_1}{D_2}\right)^n$$

- โดยที่ N_1 คือ ความเร็วรอบของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร ซึ่งมีค่าเท่ากับ 600 รอบต่อนาที
 N_2 คือ ความเร็วรอบของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร (รอบต่อนาที)
 D_1 คือ เส้นผ่านศูนย์กลางกลางของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 2 ลิตร มีค่าเท่ากับ 10 เซนติเมตร
 D_2 คือ เส้นผ่านศูนย์กลางกลางของเครื่องปฏิกรณ์ขนาด 10 ลิตร มีค่าเท่ากับ 20 เซนติเมตร
 n คือ ค่าเอ็มพีริคัลและค่าเชิงทฤษฎี

ตารางที่ค.1 ค่าเชิงทฤษฎี (n) ระหว่างความสัมพันธ์ของความเร็วรอบในการปั่นกวนกับเส้นผ่านศูนย์กลางของใบกวนในกรณีต่างๆ

อัตราส่วนการขยายขนาด	n	N_2 (rpm)
1. ค่าตัวเลขเรย์โนลด์สเท่ากัน	2	150
2. ความเร็วการหมุนปลายใบกวนเท่ากัน	1	300
3. เวลาของการปั่นกวนเท่ากัน	0	600
4. อัตราการถ่ายเทความร้อนต่อปริมาตรของถังกวนเท่ากัน	-1	1200
5. สัมประสิทธิ์การถ่ายเทความร้อนของถังกวนเท่ากัน	1/2	424
6. กำลังต่อปริมาตรของถังกวน หรืออัตราการถ่ายเทมวลเท่ากัน	2/3	378
7. การกระจายตัวของของแข็งเท่ากัน	3/4	357

ภาคผนวก ง.

การคำนวณร้อยละผลได้

การคำนวณหาร้อยละผลได้ (%yield) ของ 7-ไฮดรอกซี-4-คลอโรเมทิลคูมาริน

$$\text{ร้อยละผลได้} = \frac{\text{โมลของผลิตภัณฑ์ 7-ไฮดรอกซี-4-คลอโรเมทิลคูมาริน}}{\text{โมลของเอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตรต}} \times 100\%$$

มวลโมเลกุลของสาร

รีโซซินอล	= 110.111 กรัมต่อโมล
เอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตรต	= 164.587 กรัมต่อโมล
7-ไฮดรอกซี-4-คลอโรเมทิลคูมาริน	= 210.614 กรัมต่อโมล

ตัวอย่าง

ทำปฏิกิริยาโดยใช้รีโซซินอล 10 กรัม เอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตรต 9.54 มิลลิลิตร ในกรดซัลฟิวริกเข้มข้น 98%โดยมวล ได้ผลิตภัณฑ์ 7-ไฮดรอกซี-4-คลอโรเมทิลคูมาริน 11.19 กรัม

วิธีคำนวณ รีโซซินอล 10 กรัม = 90.8174 มิลลิโมล

เอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตรต 9.54 มิลลิลิตร = 75.6812 มิลลิโมล

คิดเป็นสัดส่วนโมลรีโซซินอลต่อเอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตรต คือ 1.2:1

แต่ตามสมการเคมีทำปฏิกิริยากันที่ 1:1

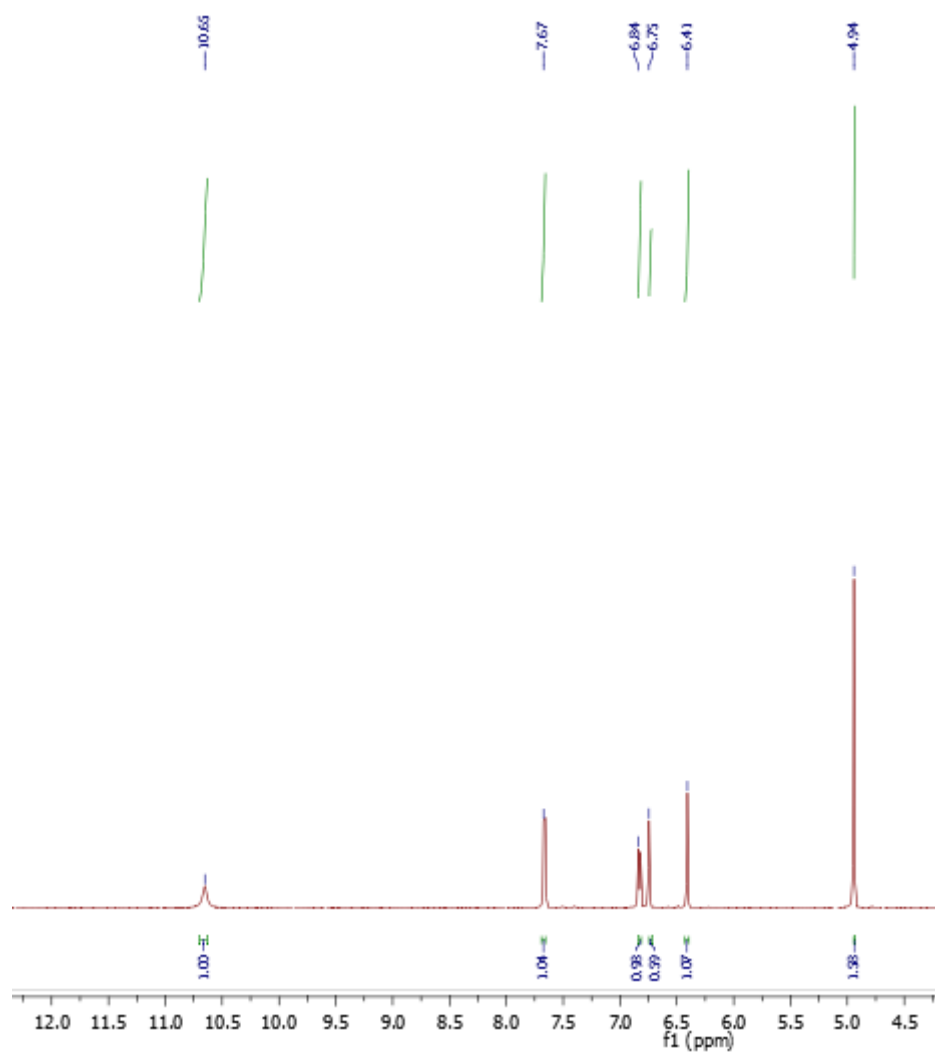
ดังนั้นตัวกำหนดปฏิกิริยา(limiting reactant) คือ เอทิล 4-คลอโรอะซิโตอะซิเตรต

$$\begin{aligned}\text{ร้อยละผลได้} &= \frac{(11.19/210.614)}{0.0756812} \times 100\% \\ &= 70.20\%\end{aligned}$$

ภาคผนวก จ.

การหาดำแหน่งพิกและพื้นที่ใต้กราฟ

ในการหาดำแหน่งพิกและพื้นที่ใต้กราฟผู้วิจัยใช้โปรแกรม Mest ReNova 6.0 ในการคำนวณหาดำแหน่งของพิกและพื้นที่ใต้พิก



รูปที่จ.1 ตำแหน่งของพิกและพื้นที่ใต้พิกที่ได้จากโปรแกรม Mest ReNova ของสาร 7-ไฮดรอกซี-4-คลอโรเมทิลคูมาริน

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวภารดา จิงสุระ เกิดเมื่อวันที่ 6 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2534 สำเร็จการศึกษาระดับมัธยมปลายจากโรงเรียนธัญบุรี สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรีวิศวกรรมศาสตรบัณฑิต สาขาวิศวกรรมเคมี มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าพระนครเหนือ ในปีการศึกษา 2556 และเข้าศึกษาต่อในระดับปริญญาโทบริหารบัณฑิต ในสาขาวิศวกรรมเคมี คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในภาคการศึกษาต้น ปีการศึกษา 2558



