



โครงการ  
การเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์

ชื่อโครงการ      ฟลูออเรสเซนซ์เซนเซอร์สำหรับไฮดราซีนจากอนุพันธ์  
                         เอ็น-ฟีนิล-1,8-แนพทาลิไมด์  
                         Fluorescence sensors for hydrazine from  
                         *N*-phenyl-1,8-naphthalimide derivatives

ชื่อนิสิต            นางสาวกฤษรา ศรีमानนท์

ภาควิชา            เคมี

ปีการศึกษา        2560

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ฟลูออเรสเซนซ์เซนเซอร์สำหรับไฮดราซีนจากอนุพันธ์

เอ็น-ฟีนิล-1,8-แนพทาลิไมด์

Fluorescence sensors for hydrazine from

*N*-phenyl-1,8-naphthalimide derivatives

โดย

นางสาวกฤษรา ศรีमानนท์

รายงานนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2560


โครงการ ฟลูออเรสเซนต์เซนเซอร์สำหรับไฮโดรารซินจากอนุพันธ์เอ็น-ฟีนิล-1,8-แนพทาลีไมด์


โดย นางสาวกฤษรา ศรีमानนท์

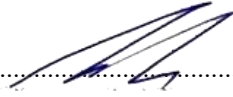
ได้รับอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาเคมี

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบโครงการ

  
..... ประธานกรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.คณศ วงษ์ระวี)

  
..... อาจารย์ที่ปรึกษา  
(รองศาสตราจารย์ ดร.ไพฑูรย์ รัชตะสาคร)

  
..... กรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ ดร. สัมฤทธิ์ วัชรสินธุ์)

รายงานฉบับนี้ได้รับความเห็นชอบและอนุมัติโดยหัวหน้าภาควิชาเคมี

..... หัวหน้าภาควิชาเคมี  
(รองศาสตราจารย์ ดร.วุฒิชัย พาราสุข)

วันที่ ..... เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2561

คุณภาพของการเขียนรายงานเล่มนี้อยู่ในระดับ  ดีมาก  ดี  พอใช้

ชื่อโครงการ ฟลูออเรสเซนต์เซนเซอร์สำหรับไฮดราซีนจากอนุพันธ์เอ็น-ฟีนิล-1,8-แนพทาลีไมด์  
ชื่อนิติในโครงการ นางสาวกฤษรา ศรีमानนท์ เลขประจำตัว 5733056723  
ชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ ดร.ไพฑูรย์ รัชตะสาคร  
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2560

### บทคัดย่อ

อนุพันธ์ของแนพทาลีไมด์ 2 ชนิด ได้ถูกออกแบบและสังเคราะห์ขึ้นเพื่อใช้เป็นฟลูออเรสเซนต์เซนเซอร์สำหรับไฮดราซีน สารทั้งสองมีหมู่ไดไฮยาโนไวนิลที่สามารถเกิดปฏิกิริยากับไฮดราซีนได้อย่างจำเพาะ สารทั้งสองมีความแตกต่างกันตรงส่วนเชื่อมต่อระหว่างหมู่ไดไฮยาโนไวนิลฟีนิล สารที่ถูกออกแบบให้มีหมู่เอไธนอลเป็นส่วนเชื่อมต่อไม่สามารถถูกสังเคราะห์ได้เนื่องจากการสลายตัวภายใต้กระบวนการทำให้บริสุทธิ์บนซิลิกาเจล สารที่มีการเชื่อมต่อโดยตรงระหว่างแนพทาลีไมด์ และไดไฮยาโนไวนิลฟีนิล นั้นสามารถสังเคราะห์ได้ในร้อยละผลได้เท่ากับ 30 สารดังกล่าวมีค่าการดูดกลืนแสงสูงสุด 354 นาโนเมตร ค่าความยาวคลื่นของการคายพลังงานสูงสุด 434 นาโนเมตร การทดสอบเบื้องต้นโดยใช้สารละลายของสารนี้ที่ 1 มิลลิโมลาร์ พบว่าสัญญาณการเรืองแสงถูกดับลงด้วยไฮดราซีน แต่ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนกับเอมีนชนิดต่าง ๆ ผลการทดสอบด้วยเครื่องฟลูออโรมิเตอร์ยืนยันว่าสัญญาณการเรืองแสงของสารนี้ที่ 1 มิลลิโมลาร์ สามารถถูกระงับไปได้ 5 เท่า เมื่อมีการเติมไฮดราซีนจำนวน 1.6 สมมูล

คำสำคัญ: ฟลูออเรสเซนต์เซนเซอร์, แนพทาลีไมด์, ไฮดราซีน

Project Title Fluorescence sensors for hydrazine from *N*-phenyl-1,8-naphthalimide derivatives

Student Name Miss Krisara Srimanon Student ID 5733056723

Advisor Name Assoc. Prof. Paitoon Rashatasakhon, Ph.D.

Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Academic Year 2017

### Abstract

Two derivatives of naphthalimide are designed and synthesized as fluorescence sensor for hydrazine. Both compounds contain a dicyanovinyl group which is known for its selective reaction with hydrazine. The difference between these two compounds is the linker unit between naphthalimide and dicyanovinyl phenyl groups. The compound with an ethynyl linkage cannot be achieved due to a decomposition under purification process on silica gel. The compound which has a direct connection between the two units can be produced in 30% overall yield after two consecutive steps. This compound shows a maximum absorption and emission wavelength at 354 and 434 nm respectively. A preliminary screening using a 1 mM solution of this sensor reveals a selective fluorescence quenching by hydrazine, contrary to the addition of other amines. The experiment on fluorometer also confirms that the fluorescence signal of this compound at 100  $\mu$ M can be quenched 5 folds by hydrazine 1.6 eq (molar)

Keywords : Fluorescence sensors, Naphthalimide, Hydrazine

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยดีเนื่องจากความอนุเคราะห์ของรองศาสตราจารย์ ดร.ไพฑูรย์ รัชตะสาคร อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการ ที่กรุณาเอื้อเฟื้อสถานที่และสารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย ให้ความรู้ คำปรึกษา คำแนะนำต่าง ๆ อีกทั้งยังช่วยแก้ปัญหาที่เกิดขึ้นต่อการดำเนินงานวิจัยนี้ ตลอดจนตรวจทาน แก้ไขข้อบกพร่องด้วยความใส่ใจตั้งแต่เริ่มต้นจนกระทั่งงานวิจัยนี้เสร็จสมบูรณ์ อีกทั้งยังได้ให้ข้อคิดและกำลังใจยามท้อแท้ ผู้วิจัยจึงขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูง

ขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.คณศ วังษ์ระวี และรองศาสตราจารย์ ดร. สัมฤทธิ์ วัชรสินธุ์ ที่สละเวลาให้เกียรติมาเป็นกรรมการสอบการวิจัยและตรวจสอบแก้ไขรายงานให้มีความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณดร. กรรณิการ์ วังษ์นาม นักวิจัยหลังปริญญาเอก และนายวรการ อัครเสรินนท์ นิสิตปริญญาโทในกลุ่มวิจัยของรองศาสตราจารย์ ดร.ไพฑูรย์ รัชตะสาคร

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอขอบพระคุณคณาจารย์ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยทุกท่าน ที่ได้กรุณาถ่ายทอดความรู้ ประสบการณ์ และเทคนิคปฏิบัติการอันเป็นพื้นฐานในการทำงานวิจัยตลอดระยะเวลาที่ผ่านมา และขอระลึกถึงกำลังใจและความช่วยเหลือจากครอบครัวและเพื่อน ๆ รวมถึงบุคคลที่ไม่ได้เอ่ยนามมา ณ ที่นี้ จนสามารถดำเนินงานวิจัยให้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ผู้วิจัย

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ	จ
สารบัญ	ฉ
สารบัญตาราง	ช
สารบัญรูป	ซ
สัญลักษณ์และคำย่อ	ณ
<b>บทที่ 1 บทนำ</b>	<b>1</b>
1.1 ความเป็นมาและมูลเหตุจูงใจในการเสนอโครงการ	1
1.2 วัตถุประสงค์และขอบเขตงานวิจัย	2
1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
1.4 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง	3
1.4.1 หลักการของฟลูออเรสเซนซ์ (principles of fluorescence)	3
1.4.2 Jablonski diagram	3
1.4.3 ฟลูออเรสเซนซ์เซนเซอร์	4
1.4.4 กลไกการเปลี่ยนแปลงสัญญาณฟลูออเรสเซนซ์	5
1.4.4.1 Photoinduced Electron Transfer (PET)	5
1.4.4.2 Photoinduced Electron Transfer (ICT)	6
1.4.5 Quantum yield	7
1.4.6 Temperature and Solvent Effects	7
1.4.7 Fluorescence Instruments	7
1.5 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	8
<b>บทที่ 2 การทดลอง</b>	<b>11</b>
2.1 รายการเครื่องมือ อุปกรณ์	11
2.2 รายการสารเคมี	11
2.3 วิธีการทดลอง	12
2.3.1 วิธีการสังเคราะห์สาร	12
2.3.1.1 การสังเคราะห์สาร 1	12
2.3.1.2 การสังเคราะห์สาร 2	13
2.3.1.3 การสังเคราะห์สาร 3	13

	หน้า
2.3.1.4 การสังเคราะห์สาร 4	14
2.3.1.5 การสังเคราะห์สาร 5	15
2.3.1.6 การสังเคราะห์สาร 6	15
2.3.1.7 การสังเคราะห์สาร 7	16
2.3.1.8 การสังเคราะห์สาร 8	17
2.3.1.9 การสังเคราะห์สาร 9	18
2.3.1.10 การสังเคราะห์สาร 10	19
2.3.1.11 การสังเคราะห์สาร 11	21
2.3.1.12 การสังเคราะห์สาร 12	21
2.3.1.13 การสังเคราะห์สาร 13	22
2.3.1.14 การสังเคราะห์สาร 14	23
2.3.1.15 การสังเคราะห์สาร 15	24
2.3.1.16 การสังเคราะห์สาร 16	24
<b>บทที่ 3 ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง</b>	<b>27</b>
3.1 การสังเคราะห์	27
3.1.1 การสังเคราะห์สารเป้าหมาย 1	27
3.1.2 การสังเคราะห์สารเป้าหมาย 2	29
3.1.3 การสังเคราะห์สารเป้าหมาย 3	31
3.1.4 การสังเคราะห์สารเป้าหมาย 4	36
3.2 การศึกษาสมบัติเชิงแสง	37
3.2.1 การดูดกลืนแสงและการคายแสง	39
3.2.2 การหาความจำเพาะในการตรวจวัดไฮโดรราซีน	40
<b>บทที่ 4 สรุปผลการทดลอง</b>	<b>42</b>
เอกสารอ้างอิง	43
ประวัติผู้วิจัย	45



## สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 1.1 แสดงโครงสร้างของไฮดราซีน	1
รูปที่ 1.2 แสดงการเปรียบเทียบขนาดตลาดไฮดราซีนในสหรัฐอเมริกาจากผู้ใช้ ปี 2015 และปี 2024	1
รูปที่ 1.3 แสดงแผนภาพระดับพลังงานสำหรับ Molecular fluorescent	3
รูปที่ 1.4 แสดงสเปกตรัมของการดูดกลืนและการคายพลังงานสำหรับแอนทราซีน โดยที่ตัวเลข 0, 1, และ 2 หมายถึงระดับพลังงานที่ถูกกระตุ้น	4
รูปที่ 1.5 แสดงการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของเซนเซอร์เรืองแสง	4
รูปที่ 1.6 แสดงโครงสร้างของสารเรืองแสงทั่วไป	5
รูปที่ 1.7 แสดงกลไกของเซนเซอร์ที่เกิดกระบวนการ PET	6
รูปที่ 1.8 แสดงกลไกของเซนเซอร์ที่เกิดกระบวนการ ICT	7
รูปที่ 1.9 แสดงกลไกที่เป็นไปได้ของเซนเซอร์ A และ Hydrazine	9
รูปที่ 1.10 แสดงกลไกที่เป็นไปได้ของเซนเซอร์ B และ Hydrazine	9
รูปที่ 1.11 แสดงโครงสร้างของสารเป้าหมาย 4 ชนิด	10
รูปที่ 2.1 แสดงปฏิกิริยาของการสังเคราะห์สาร 1	12
รูปที่ 2.2 แสดงปฏิกิริยาของการสังเคราะห์สาร 2	13
รูปที่ 2.3 แสดงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 3	13
รูปที่ 2.4 แสดงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 4	14
รูปที่ 2.5 แสดงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 5	15
รูปที่ 2.6 แสดงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 6	15
รูปที่ 2.7 แสดงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 7	16
รูปที่ 2.8 แสดงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 8	17
รูปที่ 2.9 แสดงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 9	18
รูปที่ 2.10 แสดงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 10	19
รูปที่ 2.11 แสดงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 11	21
รูปที่ 2.12 แสดงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 12	21
รูปที่ 2.13 แสดงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 13	22
รูปที่ 2.14 แสดงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 14	23
รูปที่ 2.15 แสดงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 15	24
รูปที่ 2.16 แสดงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 16	24
รูปที่ 3.1 แสดง $^1\text{H-NMR}$ ของสาร 1 ใน $\text{CDCl}_3$	28
รูปที่ 3.2 แสดง $^1\text{H-NMR}$ ของสาร 2 ใน $\text{CDCl}_3$	29

รูปที่ 3.3 แสดง $^1\text{H-NMR}$ ของสาร 3 ใน $\text{CDCl}_3$	30
รูปที่ 3.4 แสดง $^1\text{H-NMR}$ ของสาร 4 ใน $\text{CDCl}_3$	31
รูปที่ 3.5 แสดง $^1\text{H-NMR}$ ของสาร 6 ใน $\text{CDCl}_3$	33
รูปที่ 3.6 แสดง $^1\text{H-NMR}$ ของสาร 8 ใน $\text{CDCl}_3$	34
รูปที่ 3.7 แสดง $^1\text{H-NMR}$ ของสาร 9 ใน $\text{CDCl}_3$	35
รูปที่ 3.8 แสดง $^1\text{H-NMR}$ ของสาร 10 ใน $\text{CDCl}_3$	35
รูปที่ 3.9 แสดง $^1\text{H-NMR}$ ของสาร 12 ใน $\text{CDCl}_3$	37
รูปที่ 3.10 แสดง $^1\text{H-NMR}$ ของสาร 13 ใน $\text{CDCl}_3$	37
รูปที่ 3.11 แสดง $^1\text{H-NMR}$ ของสาร 15 ใน $\text{CDCl}_3$	38
รูปที่ 3.12 แสดง normalized absorption/emission spectra ของสาร 2 ในเตตระไฮโดรฟูแรน	39
รูปที่ 3.13 แสดงแสงฟลูออเรสเซนซ์ของสาร 4 ในเตตระไฮโดรฟูแรนภายใต้หลอดแบล็คไลท์	40
รูปที่ 3.14 แสดงการตรวจวัดของสาร 4 และสารในกลุ่มของเอมีนในเตตระไฮโดรฟูแรน	41
รูปที่ 3.15 แสดงค่าสัญญาณของสาร 4 ก่อนและหลังจับกับไฮดราซีน	41



สารบัญแผนภาพ

	หน้า
แผนภาพที่ 3.1 แสดงวิธีการสังเคราะห์สารเป้าหมายตัวที่ 1 (สาร 2)	27
แผนภาพที่ 3.2 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาของสาร 1	27
แผนภาพที่ 3.3 แสดงวิธีการสังเคราะห์สารเป้าหมายตัวที่ 2 (สาร 5)	29
แผนภาพที่ 3.4 กลไกการเกิดปฏิกิริยาของสาร 11 วิธีที่ 1	32
แผนภาพที่ 3.5 แสดงวิธีการสังเคราะห์สารเป้าหมายตัวที่ 3 (สาร 11) วิธีที่ 1	34
แผนภาพที่ 3.6 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาของสาร 15	36



## สัญลักษณ์และคำย่อ



$\lambda$	wavelength
$^1\text{H-NMR}$	proton Nuclear Magnetic Resonance
TLC	thin Layer Chromatography
UV-vis	ultraviolet-visible spectroscopy
Abs	absorption
Em	emission
HOMO	highest occupied molecular orbital
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
ppm	part per million
Hz	hertz
PET	photoinduced Electron Transfer
ICT	internal Charge Transfer
s	singlet (NMR spectroscopy)
d	doublet (NMR spectroscopy)
dd	doublet of doublet (NMR spectroscopy)
t	triplet (NMR spectroscopy)
m	multiplet (NMR spectroscopy)
J coupling	constant (NMR spectroscopy)

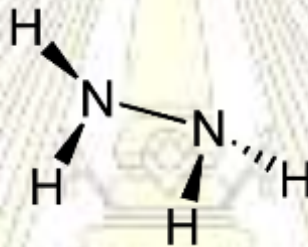
# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความเป็นมาและมูลเหตุจูงใจในการเสนอโครงการ

#### 1.1.1 ไฮโดราซีน

ไฮโดราซีนเป็นสารประกอบอนินทรีย์ เป็นของเหลวที่ไม่มีสี เป็นสารไวไฟ มีสูตรโครงสร้างทางเคมีคือ  $N_2H_4$  หรือเขียนอีกแบบ  $H_2NNH_2$  ในอดีตไฮโดราซีนถูกเรียกว่า diamidogen ซึ่งเป็นโครงสร้างอย่างง่ายของ pnictogen hydride นั่นคือเป็นสารประกอบไบนารีของไฮโดรเจนกับอะตอมของพอลิโทเจนที่มีพันธะโคเวเลนต์เชื่อมต่อกับไฮโดรเจน



รูปที่ 1.1 แสดงโครงสร้างของไฮโดราซีน<sup>1</sup>

#### 1.1.2 การใช้งานและความเป็นพิษของไฮโดราซีน

ไฮโดราซีนมักถูกใช้เป็นเชื้อเพลิงในระบบขับเคลื่อนจรวดและซิพนาอูธ<sup>2</sup> เป็นตัวทำปฏิกิริยาในเชื้อเพลิง<sup>3</sup> เป็นสารช่วยป้องกันความเสียหายจากการกัดกร่อนหม้อไอน้ำและระบบทำความร้อนในภาคอุตสาหกรรม<sup>4</sup> เป็นสารที่สำคัญในการเตรียมยา, ยาฆ่าแมลง, สารเคมีในการถ่ายภาพ และสีย้อมต่าง ๆ ในอุตสาหกรรมเคมี<sup>5</sup> แต่ไฮโดราซีนนั้นมีความเป็นพิษมากและอาจส่งผลกระทบต่อปอด ม้าม และต่อมไทรอยด์ของมนุษย์ อีกทั้งไฮโดราซีนยังสามารถดูดซึมผ่านผิวหนัง ส่งผลต่อการผลิตเลือด ซึ่งนำไปสู่ความเสียหายต่อตับไตและเป็นสารกอมะเร็งอีกด้วย<sup>6</sup> แม้ว่าไฮโดราซีนมีการใช้งานที่แพร่หลายแต่ด้วยความเป็นพิษที่สูงนั้นการค้นคว้าพัฒนาเพื่อตัวตรวจวัดของไฮโดราซีนในสิ่งมีชีวิตและระบบสิ่งแวดล้อมที่มีความสะดวกรวดเร็วและมีความแม่นยำสูงจึงมีความสำคัญอย่างมากในปัจจุบัน

#### 1.1.3 เทคนิคที่ใช้ในการตรวจวัดไฮโดราซีน

ในปัจจุบันมีการวิเคราะห์เพื่อหาปริมาณและสารอนุพันธ์ของไฮโดราซีนด้วยเทคนิคต่าง ๆ อาทิเช่น Electrochemical Analysis<sup>7</sup>, High Performance Liquid Chromatography (HPLC)<sup>8</sup>, Capillary Electrophoresis<sup>9</sup> เป็นต้น เทคนิคเหล่านี้เป็นที่ยอมรับกันอย่างแพร่หลาย เนื่องจากมี sensitivity และ

selectivity ที่ดี อย่างไรก็ตามเทคนิคเหล่านี้ยังมีข้อเสียในเรื่องความยุ่งยากในการตรวจวิเคราะห์ ใช้เครื่องมือขนาดใหญ่ ไม่สามารถนำไปวิเคราะห์นอกห้องปฏิบัติการได้ และยังต้องใช้ผู้เชี่ยวชาญในการวิเคราะห์ อีกทั้งมีขั้นตอนซับซ้อนและใช้เวลาค่อนข้างมาก จึงมีการวิจัยค้นคว้าหาระบบตรวจวัดที่มีประสิทธิภาพสูง มีความไว มีความจำเพาะในการตรวจวัดสูง และสะดวกต่อการใช้งาน ซึ่งเทคนิคการวัดสัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ เป็นเทคนิคหนึ่งที่มีคุณสมบัติดังกล่าว

ในงานวิจัยนี้ได้ออกแบบและสังเคราะห์ฟลูออเรสเซนซ์เซนเซอร์ใหม่ โดยมีแนพทาลิไมด์เป็นหน่วยให้สัญญาณเรืองแสงเพราะมีค่าสัมประสิทธิ์การดูดกลืนแสงสูง ให้สัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ที่ตีความได้ง่าย ละลายได้ดีในตัวทำละลายอินทรีย์ และโครงสร้างสามารถเปลี่ยนแปลงได้ง่าย<sup>10</sup> และมีหน่วยรับเป็น dicyanovinyl ที่สามารถตรวจวัดไฮดราซีนได้อย่างจำเพาะ

## 1.2 วัตถุประสงค์และขอบเขตของการวิจัย

- 1) ออกแบบและสังเคราะห์เซนเซอร์เรืองแสงที่มีเอ็น-ฟีนิล-1,8-แนพทาลิไมด์เป็นองค์ประกอบหลัก
- 2) ศึกษาคุณสมบัติเชิงแสงของสารที่สังเคราะห์ได้
- 3) ศึกษาการตรวจวัดไฮดราซีนด้วยเซนเซอร์เรืองแสงที่สังเคราะห์ขึ้น

## 1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

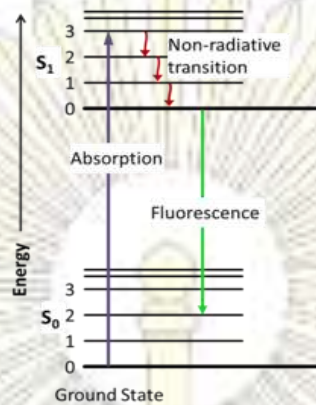
ได้เซนเซอร์เรืองแสงสำหรับไฮดราซีนจากอนุพันธ์เอ็น-ฟีนิล-1,8-แนพทาลิไมด์ เพื่อใช้สำหรับการตรวจวัดไฮดราซีน โดยใช้งานง่าย พกพาได้สะดวกและสามารถนำไปใช้วิเคราะห์นอกห้องปฏิบัติการได้

## 1.4 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

### 1.4.1 หลักการของฟลูออเรสเซนซ์ (principles of fluorescence)

ฟลูออเรสเซนซ์ เป็นปรากฏการณ์เมื่ออิเล็กตรอนในโมเลกุลได้รับพลังงานคลื่นแสงที่เหมาะสมในช่วงอัลตราไวโอเล็ตและวิสิเบิล ส่งผลให้โมเลกุลถูกกระตุ้นจากระดับชั้นพลังงานสถานะพื้น (ground state) ไปสู่ระดับชั้นพลังงานที่สถานะกระตุ้น (excited state) เรียกว่าการดูดกลืนพลังงาน (absorption) โมเลกุลที่มีการเคลื่อนที่ไปอยู่ในระดับของชั้นพลังงานที่สูงจะไม่มีเสถียร จึงมีการปลดปล่อยพลังงานและตกลงมาในชั้นระดับพลังงานที่ต่ำกว่า เรียกว่า การคายพลังงาน (emission) ทำให้เกิดสเปกตรัมในช่วงฟลูออเรสเซนซ์ ณ ค่าพลังงานที่กระตุ้นที่จำเพาะของสารแต่ละชนิด<sup>11</sup> ดังแสดงในรูป 1.4.2

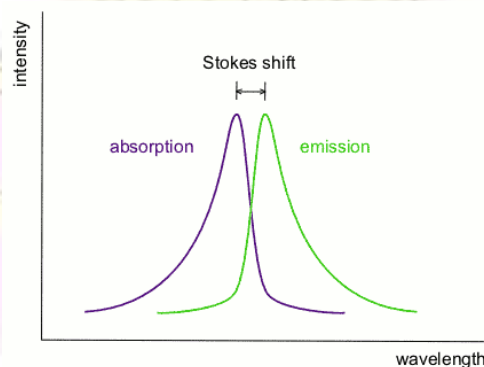
### 1.4.2 Jablonski diagram



ที่มา [https://en.wikipedia.org/wiki/Jablonski\\_diagram](https://en.wikipedia.org/wiki/Jablonski_diagram)

รูปที่ 1.3 แสดงแผนภาพระดับพลังงานสำหรับ Molecular fluorescent

จากแผนภาพแสดงระดับพลังงานของโมเลกุลที่สถานะพื้น ( $S_0$ ) และระดับพลังงานที่สถานะกระตุ้น ( $S_1$  หรือ  $S_2$ ) ภายในแต่ละระดับพลังงานนี้ยังประกอบด้วยระดับพลังงานของการสั่น (vibrational energy level) เมื่อโมเลกุลได้รับพลังงานแสง (absorption) จนสามารถไปสู่สถานะกระตุ้น ( $S_1$  หรือ  $S_2$ ) โมเลกุลจะมีกลไกหลายขั้นตอนที่จะกลับมาสู่สถานะพื้น อาทิเช่นการคายพลังงานโดยการหมุนและการสั่นของโมเลกุล (rotational และ vibrational relaxation) และการชนกันระหว่างโมเลกุลของสารชนิดเดียวกันหรือการชนกับตัวทาละลายซึ่งจะเปลี่ยนพลังงานส่วนเกินไปเป็นพลังงานความร้อน กระบวนการลดระดับพลังงานแบบไม่ให้รังสี (radiationless transition) นี้จะเกิดขึ้นภายในเวลาในระดับ  $10^{-12}$  วินาที และเมื่อโมเลกุลกลับมาอยู่ในสถานะกระตุ้นที่ต่ำที่สุด ( $S_2$ ) แล้วจึงเกิดการคายพลังงานส่วนสุดท้ายในรูปของแสงหรือโฟตอนที่เรียกว่า สัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ (Fluorescent signal) ซึ่งเป็นกระบวนการที่ใช้เวลาประมาณ  $10^{-16}$  วินาที<sup>12</sup> พลังงานแสงส่วนที่โมเลกุลคายออกมาจะมีพลังงานต่ำกว่าพลังงานแสงที่ดูดกลืนไปในขั้นแรก จึงทำให้เกิดความแตกต่างระหว่างความยาวคลื่นของการดูดกลืนแสงสูงสุดกับความยาวคลื่นของการคายพลังงานแสงสูงสุดที่เรียกว่า Stokes shift

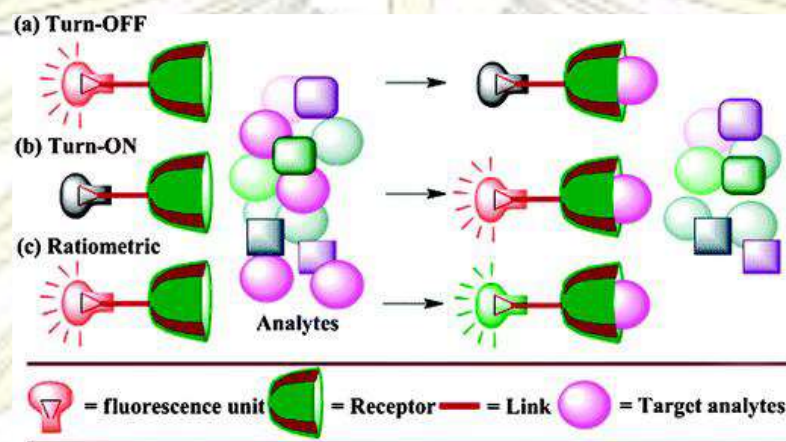


[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Stokes\\_shift.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Stokes_shift.png)

รูปที่ 1.4 แสดงสเปกตรัมของการดูดกลืนและการคายพลังงานสำหรับแอนทราซีน

### 1.4.3 ฟลูออเรสเซนซ์เซนเซอร์

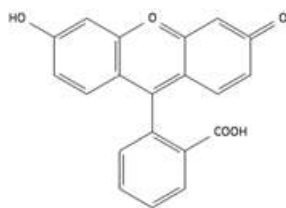
ฟลูออเรสเซนซ์เซนเซอร์ประกอบด้วย 2 ส่วนสำคัญ ได้แก่ หน่วยให้สัญญาณ (signal transducer) หรือ ฟลูออโรฟออร์ (fluorophore) และ หน่วยตรวจจับ (receptor unit) หรือหน่วยรับรู้ (recognition unit) ดังแสดงในรูปที่ 1.5 ซึ่งเป็นหน่วยตรวจจับที่มีความจำเพาะต่อสาร (analyte) จะเกิดอันตรกิริยากับบริเวณหน่วยรับส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติการเรืองแสงของหน่วยให้สัญญาณ ซึ่งสามารถเป็นไปในลักษณะการเพิ่มหรือลดความเข้มของสัญญาณ (turn-on และ turn-off) หรือเกิดการเปลี่ยนความยาวคลื่นของสัญญาณการเรืองแสง (ratiometric) ก็ได้<sup>13</sup>



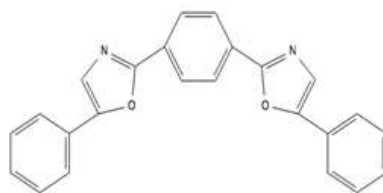
รูปที่ 1.5 แสดงการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของเซนเซอร์เรืองแสง

Fluorescent species (fluorophores) สารประกอบที่ให้ฟลูออเรสเซนซ์ส่วนใหญ่ ได้แก่ สารประกอบอะโรมาติก, และ สารประกอบคาร์บอนิลที่ไม่เป็นวงบางชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมี conjugate double bonds ให้ฟลูออเรสเซนซ์ได้, unsubstituted aromatic hydrocarbons ในสารละลายให้ฟลูออเรสเซนซ์ และ quantum efficiency เพิ่มขึ้นเมื่อจำนวน rings และ degree of condensation เพิ่มขึ้น

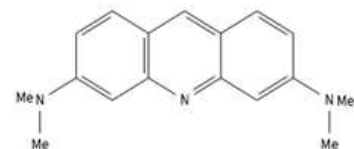
โดยทั่วไปสารประกอบเรืองแสง (fluorophores) ที่ดีควรประกอบด้วยคอนจูเกตของพันธะคู่ที่ยาวหรือมีวงอะโรมาติกมาก ตัวอย่างสารประกอบเรืองแสง แสดงดังรูปที่ 1.6



Fluorescein



POPOP



Acridine Orange

รูปที่ 1.6 แสดงโครงสร้างของสารเรืองแสงทั่วไป<sup>14</sup>

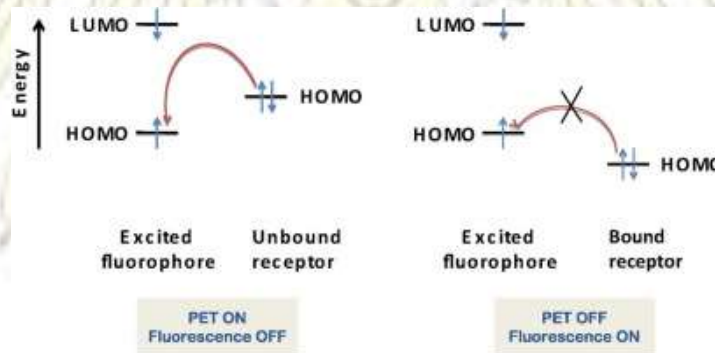


#### 1.4.4 กลไกการเปลี่ยนแปลงสัญญาณฟลูออเรสเซนซ์

กลไกการเปลี่ยนแปลงสัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ของสารมีอยู่หลายรูปแบบ แต่กระบวนการที่นิยมนำไปใช้เพื่อออกแบบฟลูออเรสเซนซ์เซนเซอร์จาก 1,8-แนพทาลิไมด์ ได้แก่ Photoinduced Electron Transfer (PET) และ Internal Charge Transfer (ICT)

##### 1.4.4.1 Photoinduced Electron Transfer (PET)<sup>15</sup>

เมื่อฟลูออโรฟอร์ถูกกระตุ้นอิเล็กตรอนที่อยู่ในระดับพลังงาน HOMO จะย้ายไปอยู่ที่ระดับพลังงาน LUMO เกิดเป็น single-occupied orbitals หากฟลูออโรฟอร์อยู่ตำแหน่งที่เหมาะสมจะสามารถถ่ายเทอิเล็กตรอนผ่านที่ว่าง (space) ไปยัง HOMO ของฟลูออโรฟอร์ที่สภาวะกระตุ้น จากนั้นอิเล็กตรอนที่อยู่ใน LUMO ของฟลูออโรฟอร์ที่สภาวะกระตุ้นจะถูกถ่ายเทไปยังฟลูออโรฟอร์ กระบวนการทั้งหมดนี้จะเป็นการยับยั้งปรากฏการณ์ฟลูออเรสเซนซ์จึงทำให้ไม่เห็นแสงฟลูออเรสเซนซ์ แต่ในกรณีที่มี analyte/guest ที่สามารถเกิดปฏิกิริยาอย่างจำเพาะหน่วยรับรู้ได้ จะทำให้ฟลูออโรฟอร์ไม่สามารถถ่ายเทอิเล็กตรอนไปยังฟลูออโรฟอร์ที่สภาวะกระตุ้นได้ เนื่องจากระดับพลังงาน HOMO ของฟลูออโรฟอร์ต่ำกว่าระดับพลังงาน HOMO ของฟลูออโรฟอร์ ทำให้กระบวนการข้างต้นถูกยับยั้ง เกิดการเพิ่มสัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ (enhanced fluorescence) แสดงกลไกการเกิดกระบวนการ PET ดังรูปที่ 1.7

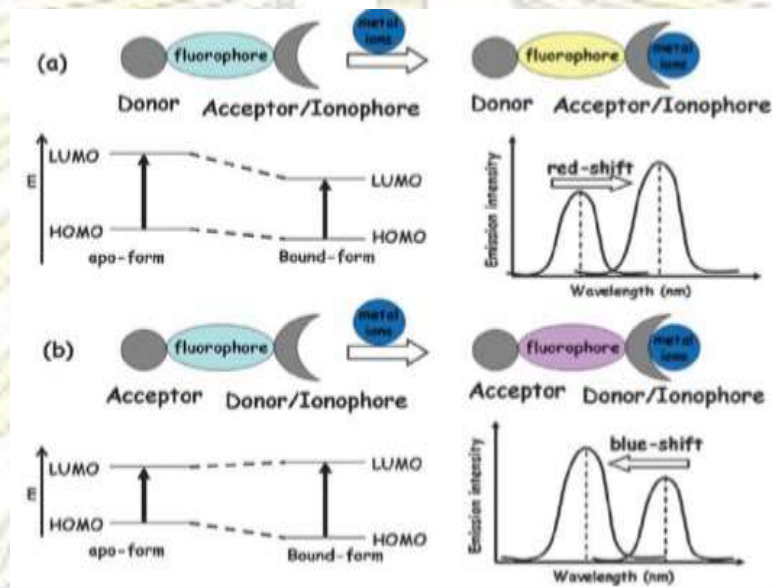


รูปที่ 1.7 แสดงกลไกของเซนเซอร์ที่เกิดกระบวนการ PET<sup>16</sup>

##### 1.4.4.2 Internal Charge Transfer (ICT)<sup>17</sup>

โมเลกุลที่สามารถเกิดกระบวนการ ICT ได้นั้นจะต้องมีหมู่ให้อิเล็กตรอน (electron donating group) และหมู่รับอิเล็กตรอน (electron withdrawing group) ซึ่งถูกเชื่อมด้วยระบบไพคอนจูเกต เมื่อโมเลกุลถูกกระตุ้นด้วยพลังงานแสงหรือฟotonอิเล็กตรอนจะเคลื่อนย้ายจากหมู่ให้ไปยังหมู่รับอิเล็กตรอนผ่านระบบคอนจูเกตเกิดเป็นโครงสร้างที่มีการแยกประจุบวกและลบอย่างชัดเจน ซึ่งหากโครงสร้างนี้มีเสถียรภาพดีจะทำให้เกิดเป็นระดับพลังงานใหม่ที่เรียกว่า ICT state ระดับพลังงานดังกล่าวนี้ต่ำกว่า locally excited state (LE) ดังนั้น

การคายพลังงานส่วนสุดท้ายจาก ICT state กลับสู่สถานะพื้นจะให้ค่าสัญญาณที่ต่ำลงหรือมีค่าความยาวคลื่นที่มากขึ้น ดังนั้นจึงสามารถออกแบบเซนเซอร์ โดยการเปลี่ยนแปลงความสามารถของการได้รับและการสูญเสียอิเล็กตรอนผ่านกระบวนการ ICT หากหมู่ให้อิเล็กตรอนในโมเลกุลถูกใช้เป็นส่วนหนึ่งในการเกิดอันตรกิริยากับ analyte จะทำให้ความสามารถของการเป็นหมู่ให้อิเล็กตรอนลดลง ส่งผลให้ช่องว่างพลังงาน (energy gap) มากขึ้น ทำให้สัญญาณเกิดการเลื่อนไปทางสีน้ำเงิน (blue shift) แต่ในทางตรงกันข้าม หากหมู่รับอิเล็กตรอนของโมเลกุลถูกใช้เป็นส่วนที่เกิดอันตรกิริยากับ analyte จะทำให้ช่องว่างพลังงานลดลง สัญญาณจึงเกิดการเลื่อนไปทางสีแดง (red shift)



รูปที่ 1.8 แสดงกลไกของเซนเซอร์ที่เกิดกระบวนการ ICT<sup>17</sup>

#### 1.4.5 Quantum yield

โมเลกุลจะมีประสิทธิภาพเชิงควอนตัม (quantum efficiency) ในการให้ฟลูออเรสเซนซ์มากน้อยเพียงใด อธิบายได้ด้วยผลได้เชิงควอนตัม (quantum yield) เป็นอัตราส่วนของจำนวนของโฟตอนที่ปล่อยออกมาจากการคายพลังงานเทียบกับจำนวนโฟตอนที่ดูดซึมจากการกระตุ้น โดยที่โมเลกุลที่ให้ฟลูออเรสเซนซ์ได้ดี เช่น ฟลูออเรสซิน (fluorescein) มี quantum yield ใกล้เคียง 1 และสารที่ไม่ให้ฟลูออเรสเซนซ์มี quantum yield = 0

#### 1.4.6 Temperature and Solvent Effects

Quantum efficiency ของฟลูออเรสเซนซ์จะลดลง เมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้น เนื่องจากที่อุณหภูมิ ความถี่ของการชนกันของโมเลกุลจะเพิ่มขึ้น ทำให้เกิด nonradiative relaxation ได้มากขึ้น

### 1.4.7 Fluorescence instruments

fluorescence instrument โดยทั่วไปเป็น double-beam optics เพื่อหักล้างการเปลี่ยนแปลงของ source เมื่อผ่านรังสีไปยังตัวอย่าง เริ่มแรกรังสีจะผ่าน primary excitation filter / monochromator ซึ่งส่งผ่านรังสีที่จะทำให้เกิด excitation แต่แยก emitted radiation ซึ่งมีความยาวคลื่นเท่ากับฟลูออเรสเซนซ์ออกไป fluorescence radiation จะเปล่งออกจากตัวอย่างทุกทิศทาง แต่การวัดทำได้สะดวกที่สุดในแนวตั้งฉากกับ excitation beam ที่มุมอื่น ๆ การกระเจิงแสงที่เกิดจากสารละลายและผนังเซลล์อาจเพิ่มขึ้นทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนในการวัด intensity มากกว่า emitted radiation จะเข้าสู่ photoelectric detector หลังจากผ่าน monochromator ซึ่งแยก fluorescence peak สำหรับการวัด

#### 1.4.7.1 Radiation sources

fluorescence ต้องใช้ source ที่มี intensity สูงกว่า tungsten หรือ hydrogen lamp ที่ใช้วัด absorption fluorescence source ที่ใช้กันทั่วไปได้แก่ mercury arc lamp, xenon arc lamps, xenon-mercury arc lamps, and lasers

#### 1.4.7.2 Wavelength selectors

เครื่องมือที่ wavelength selectors ทั้งสองเป็น filters เรียกว่า fluorometer ถ้า wavelength selectors ทั้งสองเป็น monochromators เรียกว่า spectrofluorometer โดยที่ spectrofluorometer บางชนิดใช้ filter สำหรับเลือกความยาวคลื่นของ excitation radiation และใช้ grating monochromator สำหรับกระจาย fluorescence radiation

#### 1.4.7.3 Cells and cell compartments

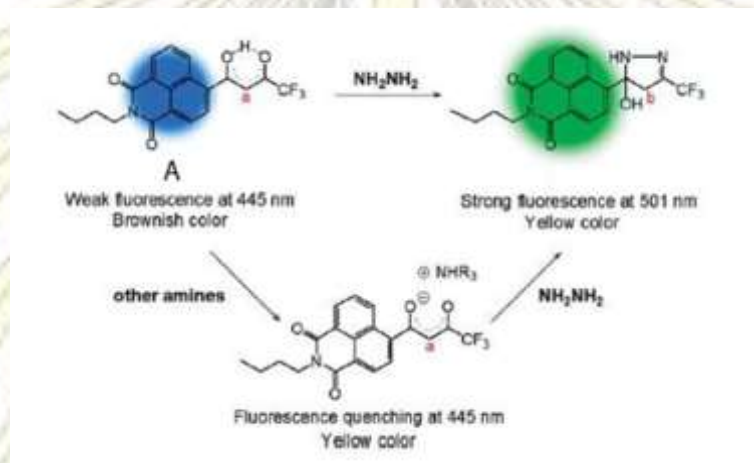
การวัดฟลูออเรสเซนซ์ใช้ cylindrical และ rectangular cells ที่ทำด้วยแก้วหรือซิลิกา การออกแบบ cell compartment ต้องระวังเพื่อลดปริมาณ scattered radiation ที่เข้าสู่ detector จึงมักมี baffles ใน cell compartment

#### 1.4.7.4 Detectors

ส่วนใหญ่ใช้ photomultiplier (PMT) เพราะโดยปกติ fluorescense signal มี intensity ต่ำ จึงต้องการ amplification factors สูง ดังนั้น detectors ที่ได้รับความนิยมกันมากคือ photomultiplier (PMT) และมีการใช้ diode array detectors ใน spectrofluorometer

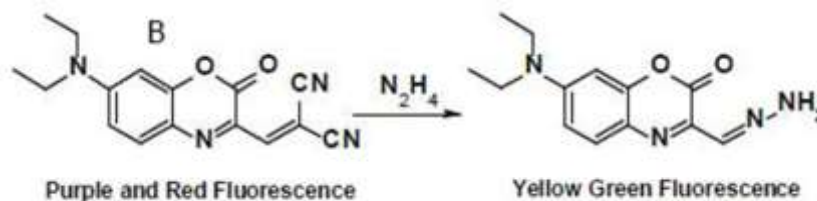
### 1.5 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Kim และคณะ<sup>18</sup> ได้สังเคราะห์เซนเซอร์เรืองแสง **A** ที่มีหน่วยให้สัญญาณเป็นแนพทาลิไมด์และหน่วยรับเป็น trifluoroacetyl acetone ดังรูปที่ 1.9 พบว่า สารดังกล่าวให้สัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ที่มีความยาวคลื่น 501 นาโนเมตร เมื่อได้รับการกระตุ้นที่มีความยาวคลื่น 445 นาโนเมตร และสามารถเกิดการเพิ่มขึ้นของสัญญาณ (turn-on) ได้อย่างจำเพาะเมื่อมีการเติมไฮดราซีนเกิดเป็นวงแหวนห้าเหลี่ยม โดยคาดว่ากลไกการเพิ่มของสัญญาณเกิดจากสารประกอบระหว่าง **A** และไฮดราซีน เกิดจากกระบวนการ PET (Photoinduced electron transfer) จากอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวบนอะตอมไนโตรเจนของไฮดราซีน เกิดการคายพลังงานแสงเมื่อได้รับการกระตุ้น



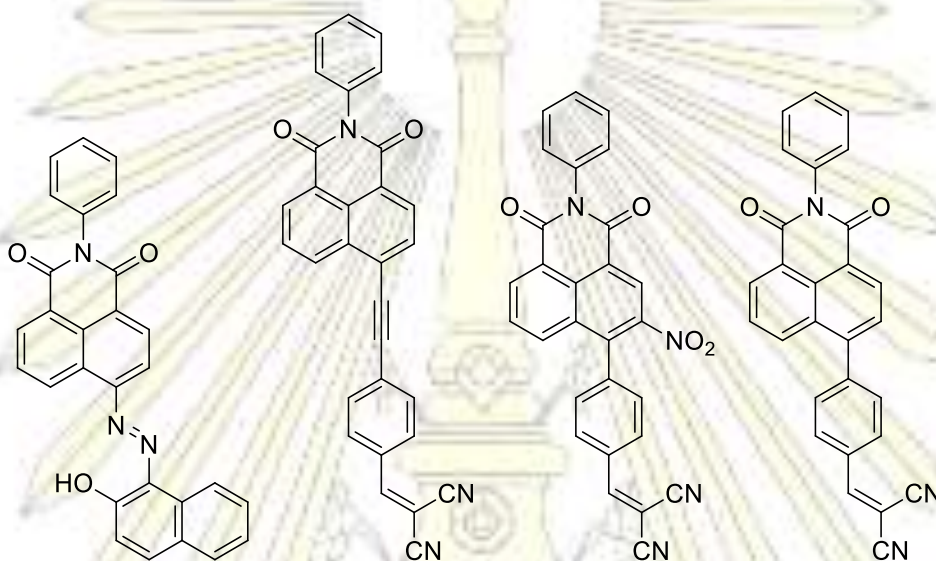
รูปที่ 1.9 แสดงกลไกที่เป็นไปได้ของเซนเซอร์ **A** และ Hydrazine<sup>18</sup>

Zaporozhets และคณะ<sup>19</sup> ได้สังเคราะห์เซนเซอร์เรืองแสง **B** ที่หน่วยรับเป็น dicyanovinyl ดังรูปที่ 1.10 พบว่า สารดังกล่าวสามารถเกิดการเพิ่มขึ้นของสัญญาณ (turn-on) ได้อย่างจำเพาะเมื่อมีการเติมไฮดราซีน ผู้วิจัยอธิบายว่ากลไกการเพิ่มขึ้นของสัญญาณ เกิดจากกระบวนการ ICT (Intramolecular Charge Transfer) ของอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวบนอะตอมไนโตรเจนของไฮดราซีน



รูปที่ 1.10 แสดงกลไกที่เป็นไปได้ของเซนเซอร์ **B** และ Hydrazine<sup>19</sup>

จากงานวิจัยที่ยกตัวอย่างมานี้จะพบว่า โครงสร้างหน่วยรับ (receptor unit) ของเซนเซอร์มีผลต่อความจำเพาะในการตรวจวัดไฮดราซีน และยังส่งผลต่อสัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ในรูปแบบที่แตกต่างกันด้วย ในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยจึงสนใจการสังเคราะห์เซนเซอร์เรืองแสงที่มีโครงสร้างหลักเป็นแนพทาลิไมด์เพราะสามารถสังเคราะห์ได้ง่ายและมีความเสถียรสูง และมีหน่วยรับเป็น dicyanovinyl จำนวน 4 แบบ ดังรูปที่ 1.11 ที่อุณหภูมิต่ำเพื่อศึกษาผลของที่เกิดขึ้นต่อประสิทธิภาพในการตรวจวัดไฮดราซีน โดยจะทำการสังเคราะห์เซนเซอร์เรืองแสงจากการใช้ Suzuki-Miyaura Coupling Reaction<sup>20</sup> และ Sonogashira Coupling Reaction<sup>21</sup> ในการสังเคราะห์สารดังกล่าว ตามลำดับ



รูปที่ 1.11 แสดงโครงสร้างของสารเป้าหมาย 4 ชนิด

## บทที่ 2

### การทดลอง

#### 2.1 รายการเครื่องมือ อุปกรณ์

1. นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรมิเตอร์ (Varian Mercury 400 MHz NMR)
2. นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรมิเตอร์ (Bruker 101 MHz NMR)
3. เครื่องวัดแสงฟลูออเรสเซนซ์ (Agilent Cary Eclipse spectrofluorometer)
4. เครื่องยูวี-วิสิเบิล สเปกโตรโฟโตมิเตอร์ (HP 8453 UV-Vis spectrophotometer)
5. เครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุน (Büchi Rotavapor R-100)
6. เครื่องปั๊มสุญญากาศ (Büchi Vacuum Pump V-700)
7. เครื่องชั่งละเอียด ทศนิยม 4 ตำแหน่ง (Mettler Toledo ML204)
8. หลอดแบล็คไลท์ 365 นาโนเมตร
9. หลอดไฟยูวี 254 นาโนเมตร
10. เครื่องกวนสารแบบให้ความร้อน (Digital WiseStir MSH-20D Hotplate Stirrer)
11. แผ่น TLC silica gel 60 F<sub>254</sub> aluminium Merck

#### 2.2 รายการสารเคมี

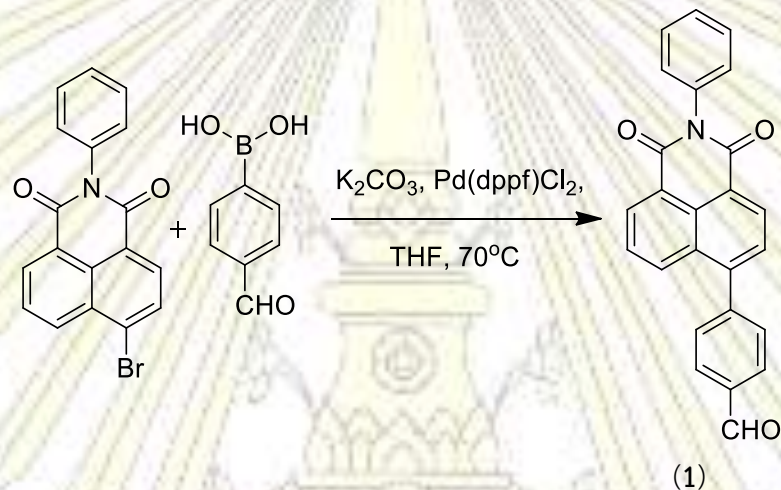
- |  |                                |
|--|--------------------------------|
| 1. 4-bromo-1,8-naphthalic anhydride            | 2. Acetonitrile                |
| 3. Sodium sulfate                              | 4. TMS-acetylene               |
| 5. Tetrakis (triphenylphosphine) palladium (0) | 6. Copper (I) iodide           |
| 7. Triphenylphosphine                          | 8. Triethylamine               |
| 9. Tetrahydrofuran                             | 10. Potassium carbonate        |
| 11. Dichloromethane                            | 12. Ethyl acetate              |
| 13. Methanol                                   | 14. 4-Formylphenylboronic acid |
| 15. Ethanol                                    | 16. Dimethyl formamide         |
| 17. Tin(II) chloride dehydrate                 | 18. Toluene                    |
| 19. Hexane                                     | 20. Aniline                    |
| 21. Acetic acid                                | 22. Silica gel                 |
| 23. Chloroform-d                               | 24. Sulfuric acid              |

- |   |                         |
|---|-------------------------|
| 25. Sodium nitrite  | 26. 2-naphthol          |
| 27. Sodium Hydroxide  | 28. Potassium Hydroxide |
| 29. Fluoroboric acid  | 30. 4-iodobenzaldehyde  |
| 31. Piperidine  | 32. Malononitrile       |
| 33. (1,1'-Bis(diphenylphosphino) ferrocene) palladium (II) dichloride |                         |

## 2.3 วิธีการทดลอง

### 2.3.1 วิธีการสังเคราะห์สาร

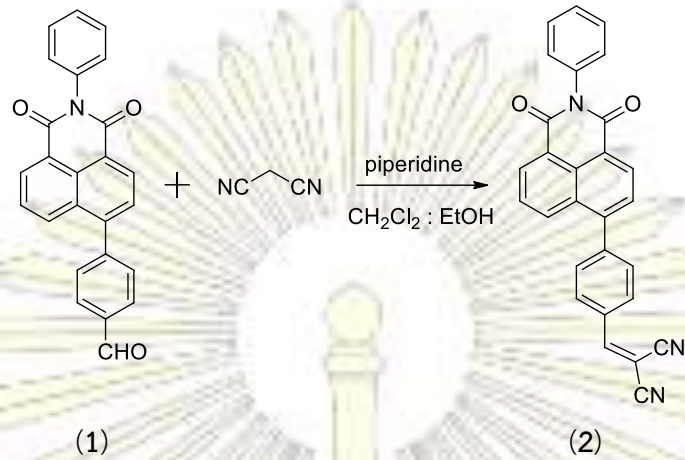
#### 2.3.1.1 การสังเคราะห์สาร 1



รูปที่ 2.1 แสดงปฏิกิริยาของการสังเคราะห์สาร 1

การสังเคราะห์นั้นมีขั้นตอนการสังเคราะห์โดยเริ่มจากซึ่ง *N*-phenyl-1,8-Naphthalimide จำนวน 0.20 กรัม (0.57 มิลลิโมล) ลงในขวดกั่นกลม จากนั้นซึ่ง 4-Formylphenylboronic acid จำนวน 0.13 กรัม (0.85 มิลลิโมล) ลงไปและเติมสารละลายเตตระไฮโดรฟูแรนเป็นตัวทำละลาย จำนวน 5 มิลลิลิตร โดยใช้ตัวเร่งเป็น  $Pd(dppf)Cl_2$  จำนวน 0.02 กรัม (0.05 มิลลิโมล) และทำการเติมโพแทสเซียมคาร์บอเนต จำนวน 0.16 กรัม (1.15 มิลลิโมล) นำไปรีฟลักซ์เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ  $70^\circ C$  จากนั้นนำสารละลายทั้งหมดมาตกตะกอนด้วยน้ำและน้ำแข็ง กรองเฉพาะตะกอนสีเหลือง นั่นคือสาร 1 จำนวน 0.08 กรัม มีร้อยละของผลได้เท่ากับ 38 พบว่า  $^1H-NMR$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 10.16 (s, 1H), 8.70 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.25 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.22 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.70 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.57 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H)

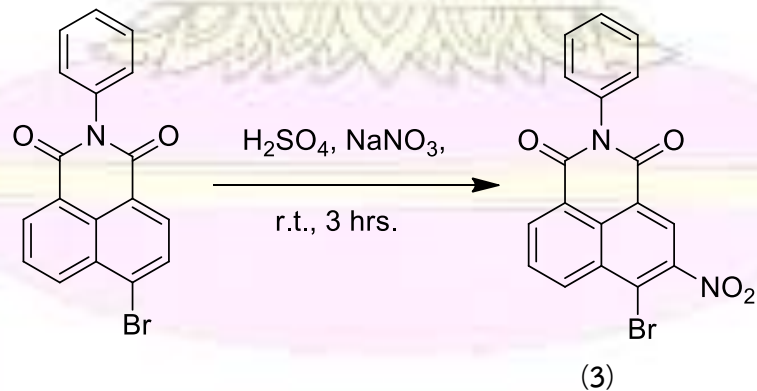
### 2.3.1.2 การสังเคราะห์สาร 2



รูปที่ 2.2 แสดงปฏิกิริยาของการสังเคราะห์สาร 2

นำตะกอนสีเหลืองที่ได้หรือสาร 1 จำนวน 0.08 กรัม (0.22 มิลลิโมล) มาทำปฏิกิริยากับ malononitrile จำนวน 0.02 กรัม (0.22 มิลลิโมล) โดยใช้ตัวทำละลายเป็นไดคลอโรมีเทนกับเอทานอลในอัตราส่วนเป็น 1:1 เติมเบส piperidine ลงไป 5 หยด แล้วรีฟลักซ์เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง จากนั้นตกตะกอนด้วยน้ำและน้ำแข็ง กรองเฉพาะตะกอนออกมา ได้ตะกอนสีน้ำตาลอ่อน จำนวน 0.07 กรัม ผลึกที่ได้อาจทำให้บริสุทธิ์โดยวิธีโครมาโทกราฟีแบบคอลัมน์ที่มีซิลิกาเจลเป็นวัสดุภาคนี้ และใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างเฮกเซนและไดคลอโรมีเทนในอัตราส่วน 1:5 โดยปริมาตรเป็นวัสดุภาคเคลื่อนที่ จากนั้นเพิ่มซ้ำของตัวทำละลายละลายโดยใช้เฮกเซนและไดคลอโรมีเทนในอัตราส่วน 1:7 โดยปริมาตร สารที่ได้จากการทำให้บริสุทธิ์ถูกทำให้แห้งด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุนจะได้สาร 2 (0.07 กรัม, 78 %)  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.74 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 (dd,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.26 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.51 (t, 1H)

### 2.3.1.3 การสังเคราะห์สาร 3

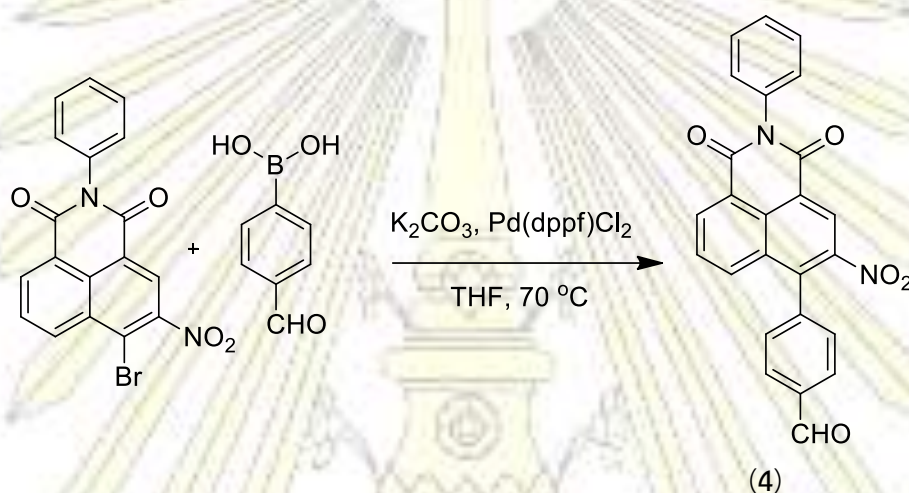


รูปที่ 2.3 แสดงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 3



ซึ่ง *N*-phenyl-1,8-Naphthalimide จำนวน 0.53 กรัม (1.49 มิลลิโมล) ลงในขวดก้นกลม จากนั้นเติมกรดซัลฟิวริกเข้มข้นลงไป 17 มิลลิลิตร และซิงโซเดียมไนเตรทใส่ลงไปเพิ่ม 0.16 กรัม (1.49 มิลลิโมล) รีฟลักซ์เป็นเวลา 3 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง ตกตะกอนด้วยน้ำและน้ำแข็ง และทำการกรองเฉพาะตะกอนออกมาได้ตะกอนสีเหลือง หรือสาร 3 จำนวน 0.42 กรัม มีร้อยละของผลได้เท่ากับ 79 พบว่า  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.69 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.52 - 8.35 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.93 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H)

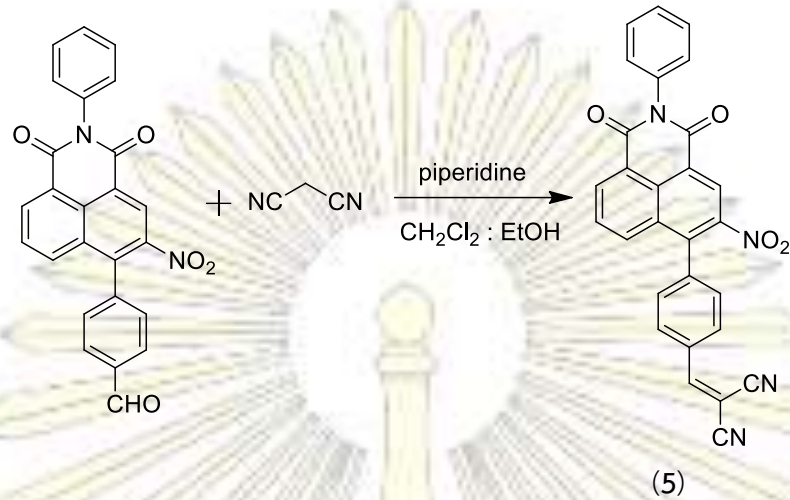
#### 2.3.1.4 การสังเคราะห์สาร 4



รูปที่ 2.4 แสดงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 4

ซึ่งตะกอนสีเหลืองที่ได้หรือสาร 3 จำนวน 0.42 กรัม (1.05 มิลลิโมล) มาทำปฏิกิริยา Suzuki-Miyaura Coupling Reaction กับ 4-Formylphenyl boronic acid จำนวน 0.24 กรัม (1.58 มิลลิโมล) เติมเตตระไฮโดรฟูแรนลงในขวดก้นกลม จำนวน 5 มิลลิลิตร เพื่อเป็นตัวทำละลาย ใช้ตัวเร่งเป็น  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  จำนวน 0.038 กรัม (0.05 มิลลิโมล) และโพแทสเซียมคาร์บอเนต จำนวน 0.29 กรัม (2.10 มิลลิโมล) นำไปรีฟลักซ์เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ  $70^\circ\text{C}$  จากนั้นสกัดโดยชั้นอินทรีย์คือไดคลอโรมีเทนและส่วนชั้นอนินทรีย์คือน้ำ แล้วทำการสกัดซ้ำ 3 ครั้ง เก็บส่วนชั้นอินทรีย์มาระเหยตัวทำละลาย โดยใช้เครื่อง evaporator ได้ตะกอนสีน้ำตาลเข้ม 0.42 กรัม มีร้อยละของผลได้เท่ากับ 79 พบว่า  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 10.17 (s, 1H), 8.75-8.71 (m, 1H), 8.45 (d,  $J = 1.2$  Hz, 2H), 8.43 (d,  $J = 1.0$  Hz, 2H), 8.29 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.73 (t,  $J = 6.9$ , 2H), 7.56 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1 H)

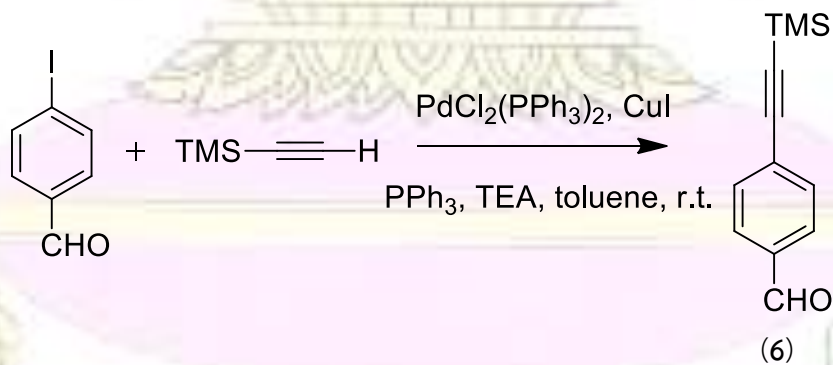
### 2.3.1.5 แสดงการสังเคราะห์สาร 5



รูปที่ 2.5 แสดงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 5

นำตะกอนสีน้ำตาลเข้มที่ได้มาทำปฏิกิริยากับ malononitrile โดยใช้สารละลายผสมระหว่าง ไดคลอโรมีเทนกับเอทานอล สัดส่วน 1:1 และเติมเบส piperidine ลงไป 5 หยด แล้วรีฟลักซ์เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง นำสารที่ทำการสังเคราะห์ข้างต้นมาสกัดโดยในส่วนชั้นอินทรีย์คือไดคลอโรมีเทนและส่วนชั้นอนินทรีย์คือน้ำ ทำการสกัดซ้ำ 3 ครั้ง โดยเก็บในส่วนชั้นอินทรีย์มาทำการระเหยตัวทำละลายออก โดยใช้เครื่อง evaporator จะได้ตะกอนสีแดงเข้ม ผลิตภัณฑ์ที่ได้ถูกทำให้บริสุทธิ์โดยวิธีโครมาโทกราฟีแบบคอลัมน์ที่มีซิลิกาเจลเป็นวัฏภาคหนึ่ง และใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างเฮกเซนและไดคลอโรมีเทน ในอัตราส่วน 1:9 โดยปริมาตร เป็นวัฏภาคเคลื่อนที่ จากนั้นเพิ่มหัวของตัวทำละลายละลายโดยใช้ไดคลอโรมีเทนเพียงอย่างเดียว สารที่ได้จากการทำให้บริสุทธิ์ถูกทำให้แห้งด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุน ได้ของแข็งสีแดงเข้ม แต่เมื่อตรวจสอบด้วย  $^1\text{H-NMR}$  แล้วไม่เห็นสัญญาณของสารเป้าหมายของสารที่ต้องการ

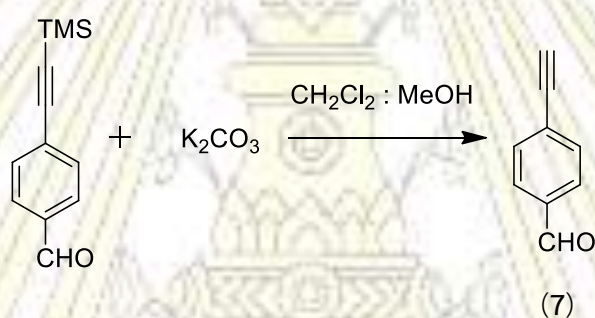
### 2.3.1.6 การสังเคราะห์สาร 6



รูปที่ 2.6 แสดงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 6

ซึ่ง 4-iodobenzaldehyde จำนวน 1.00 กรัม (4.39 มิลลิโมล) ลงในขวดก้นกลม จากนั้นซึ่ง คอปเปอร์ไอโอไดด์ 0.08 กรัม (0.43 มิลลิโมล), และไตรฟีนิลฟอสฟีน 0.11 กรัม (0.43 มิลลิโมล) โดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาเป็น  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  จำนวน 0.15 กรัม (0.22 มิลลิโมล) และเติมไตรเอทิลเอมีน จำนวน 5 มิลลิลิตร นำไปรีฟลักซ์เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง นำสารที่ได้ไปสกัดโดยใช้ส่วนอินทรีย์เป็นไดคลอโรมีเทนและส่วนอนินทรีย์เป็นสารละลายอิมตัวของแอมโมเนียมคลอไรด์ ทำการสกัดซ้ำ 3 ครั้ง แล้วนำชั้นอินทรีย์ไปทำให้แห้งโดยใช้ evaporator ได้สารออกมาเป็นของแข็งสีน้ำตาลดำ ผลิตภัณฑ์ที่ได้ถูกทำให้บริสุทธิ์โดยวิธีโครมาโทกราฟีแบบคอลัมน์ที่มีซิลิกาเจลเป็นตัววัสดุภาคหนึ่ง และใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างเฮกเซนและไดคลอโรมีเทน ในอัตราส่วน 1:3 โดยปริมาตร เป็นวัฏภาคเคลื่อนที่ สารที่ได้จากการทำให้บริสุทธิ์ถูกทำให้แห้งด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุน จะได้สารเป็นของแข็งสีเหลืองขาว จำนวน 0.25 กรัม มีร้อยละของผลได้เท่ากับ 29  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 9.73 (s, 1H), 7.55 (d,  $J = 7.6$ , 2H), 7.33 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)

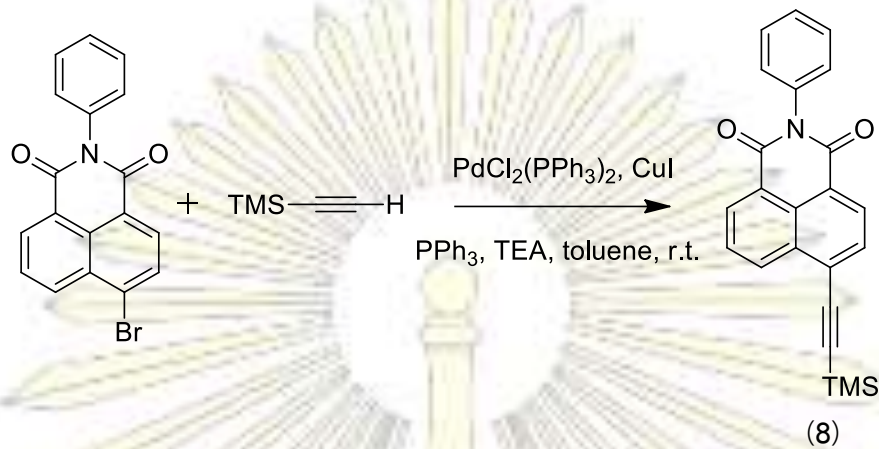
### 2.3.1.7 การสังเคราะห์สาร 7



รูปที่ 2.7 แสดงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 7

นำผลิตภัณฑ์ของแข็งสีเหลืองขาวที่ได้หรือสาร 6 จำนวน 0.25 กรัม (1.23 มิลลิโมล) มาทำปฏิกิริยาต่อกับโพแทสเซียมคาร์บอเนต จำนวน 0.68 กรัม (4.92 มิลลิโมล) เพื่อทำการตัดหมู่ TMS ออก โดยทำปฏิกิริยาในสารละลายไดคลอโรมีเทนกับเมทานอลในสัดส่วน 1:1 ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 24 ชั่วโมง นำสารที่ได้ไปทำการสกัดโดยใช้ส่วนอินทรีย์เป็นไดคลอโรมีเทนและส่วนอนินทรีย์เป็นน้ำ ทำการสกัดซ้ำ 3 ครั้ง แล้วนำชั้นอินทรีย์ไปทำให้แห้งโดยใช้ evaporator ได้สารออกมาเป็นของแข็งสีเหลือง ผลิตภัณฑ์ที่ได้ถูกทำให้บริสุทธิ์โดยวิธีโครมาโทกราฟีแบบคอลัมน์ที่มีซิลิกาเจลเป็นตัววัสดุภาคหนึ่ง และใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างเฮกเซนและไดคลอโรมีเทน ในอัตราส่วน 1:3 โดยปริมาตร เป็นวัฏภาคเคลื่อนที่ สารที่ได้จากการทำให้บริสุทธิ์ถูกทำให้แห้งด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุน จะได้สารเป็นของแข็งสีขาวขุ่นและมีกลิ่นหอม จำนวน 0.11 กรัม มีร้อยละของผลได้เท่ากับ 21 นำไปตรวจสอบด้วย  $^1\text{H-NMR}$  พบว่าสารที่ได้ยังไม่บริสุทธิ์และมีสารตั้งต้นปะปนอยู่และมีร้อยละของผลได้ที่น้อยมาก

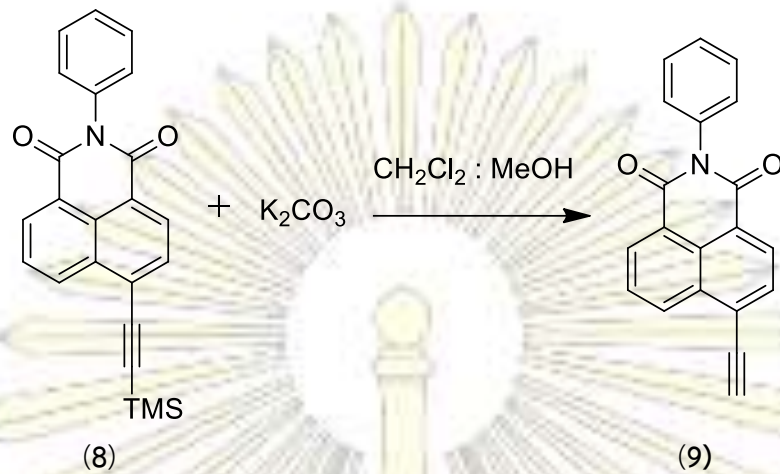
### 2.3.1.8 การสังเคราะห์สาร 8



รูปที่ 2.8 แสดงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 8

ซึ่ง *N*-phenyl-1,8-Naphthalimide จำนวน 0.5 กรัม (1.42 มิลลิโมล) ลงในขวดก้นกลม จากนั้นซึ่ง คอปเปอร์ไอโอดีด 0.03 กรัม (0.14 มิลลิโมล), และไตรฟีนิลฟอสฟีน 0.04 กรัม (0.14 มิลลิโมล) โดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาเป็น  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  จำนวน 0.05 กรัม (0.07 มิลลิโมล) และทำการเติมเบสไตรเอทิลเอมีน จำนวน 5 มิลลิลิตร แล้วนำไปรีฟลักซ์เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง นำสารที่ได้ไปสกัดโดยใช้ส่วนอินทรีย์เป็น ไดคลอโรมีเทนและส่วนอนินทรีย์เป็นสารละลายอิมตัวของแอมโมเนียมคลอไรด์ ทำการสกัดซ้ำ 3 ครั้ง แล้วนำชั้นอินทรีย์ไปทำให้แห้งโดยใช้ evaporator ได้สารออกมาเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน ผลิตภัณฑ์ที่ได้ถูกทำให้บริสุทธิ์โดยวิธีโครมาโทกราฟีแบบคอลัมน์ที่มีซิลิกาเจลเป็นวัสดุภาคนี้ และใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างเฮกเซนและเอทิลอะซิเตท ในอัตราส่วน 3:1 โดยปริมาตร เป็นวัสดุภาคเคลื่อนที่ สารที่ได้จากการทำให้บริสุทธิ์ถูกทำให้แห้งด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุน จะได้สารเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน จำนวน 0.45 กรัม มีร้อยละของผลได้เท่ากับ 86 และตรวจสอบด้วยเทคนิค  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.33 (d,  $J = 6.8$ , 1H), 8.18 (d,  $J = 6.2$ , 1H), 7.55 (d,  $J = 6.8$ , 1H), 7.49 (d,  $J = 13.3$ , 1H), 7.12 (d,  $J = 5.1$ , 1H), 6.94 (t,  $J = 6.2$ , 1H), 6.88 (d,  $J = 7.3$ , 1H), 0.00 (s, 9H)

## 2.3.1.9 การสังเคราะห์สาร 9

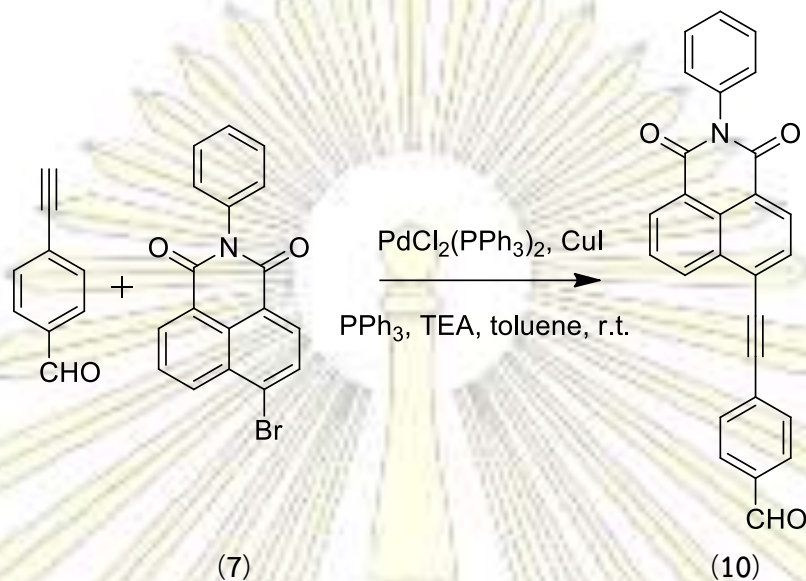


รูปที่ 2.9 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 9

ซึ่งผลิตภัณฑ์ของแข็งสีเหลืองอ่อนที่ได้หรือสาร 8 จำนวน 0.45 กรัม (1.22 มิลลิโมล) มาทำปฏิกิริยากับโพแทสเซียมคาร์บอเนตจำนวน 0.68 กรัม (4.89 มิลลิโมล) เพื่อทำการตัดหมู่ TMS ออก โดยทำปฏิกิริยาในสารละลายไดคลอโรมีเทนกับเมทานอลในสัดส่วน 1:1 ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง นำสารที่ได้ไปทำการสกัดโดยใช้ส่วนอินทรีย์เป็นไดคลอโรมีเทนและส่วนอนินทรีย์เป็นน้ำ ทำการสกัดซ้ำ 3 ครั้ง แล้วนำชั้นอินทรีย์ไปทำให้แห้งโดยใช้ evaporator ได้สารออกมาเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน ผลิตภัณฑ์ที่ได้ถูกทำให้บริสุทธิ์โดยวิธีโครมาโทกราฟีแบบคอลัมน์ที่มีซิลิกาเจลเป็นวัสดุภาคหนึ่ง และใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างเฮกเซนและเอทิลอะซิเตท ในอัตราส่วน 3:1 โดยปริมาตร เป็นวัฏภาคเคลื่อนที่ สารที่ได้จากการทำให้บริสุทธิ์ถูกทำให้แห้งด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุน จะได้สารเป็นของแข็งสีเหลือง หรือสาร 9 จำนวน 0.23 กรัม มีร้อยละของผลได้เท่ากับ 63 และพบว่า  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 9.30 (d, 1H), 9.28 (d, 1H), 9.23 (d, 1H), 8.68 (d, 2H), 8.51 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.13 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 8.05 (m, 3H)

## 2.3.1.10 การสังเคราะห์สาร 10

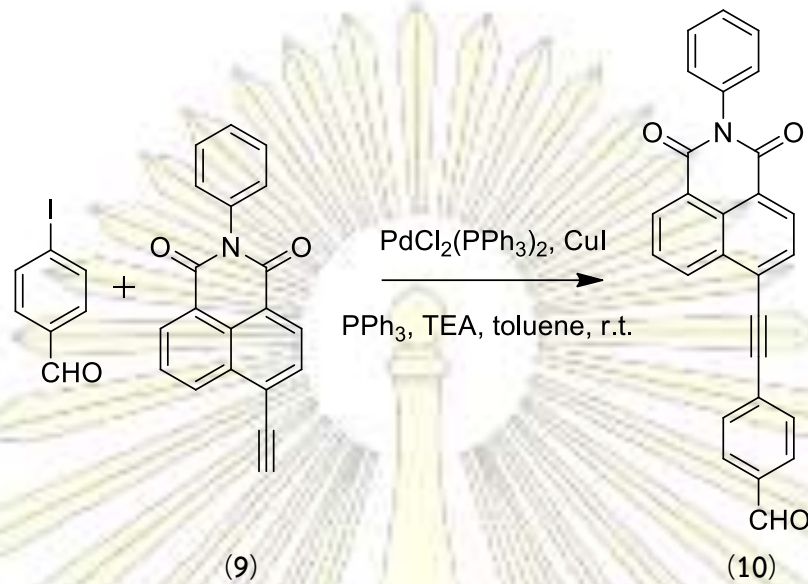
## วิธีที่ 1



รูปที่ 2.10 แสดงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 10 วิธีที่ 1

นำสารที่ 7 มาทำปฏิกิริยา Sonogashira Coupling Reaction กับ *N*-phenyl-1,8-Naphthalimide โดยเริ่มจากการซึ่งผลิตภัณฑ์ที่ได้มาจำนวน 0.11 กรัม (0.09 มิลลิโมล) ใส่ขวดก้นกลม จากนั้นทำการซึ่ง *N*-phenyl-1,8-Naphthalimide จำนวน 0.20 กรัม (0.57 มิลลิโมล), คอปเปอร์ไอโอดัด 0.01 กรัม (0.06 มิลลิโมล), และไตรฟีนิลฟอสฟีน 0.02 กรัม (0.06 มิลลิโมล) โดยใช้ตัวเร่งเป็น  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  จำนวน 0.02 กรัม (0.03 มิลลิโมล) และทำการเติมเบสไตรเอทิลเอมีน 5 มิลลิลิตรแล้วนำไปรีฟลักซ์เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค TLC พบว่าได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารผสมจำนวน 3 ชนิด นำสารที่ได้ไปทำการสกัดโดยใช้ส่วนอินทรีย์เป็นไดคลอโรมีเทนและส่วนอนินทรีย์เป็นสารละลายอิมตัวของ แอมโมเนียมคลอไรด์ ทำการสกัดซ้ำ 3 ครั้ง แล้วนำส่วนอินทรีย์ไปมาเติมโซเดียมซัลเฟตเพื่อทำให้ปราศจากน้ำก่อนทำให้แห้งโดยใช้เครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุน แต่เมื่อตรวจสอบด้วย  $^1\text{H-NMR}$  แล้วไม่เห็นสัญญาณของสารเป้าหมายของสารที่ต้องการ

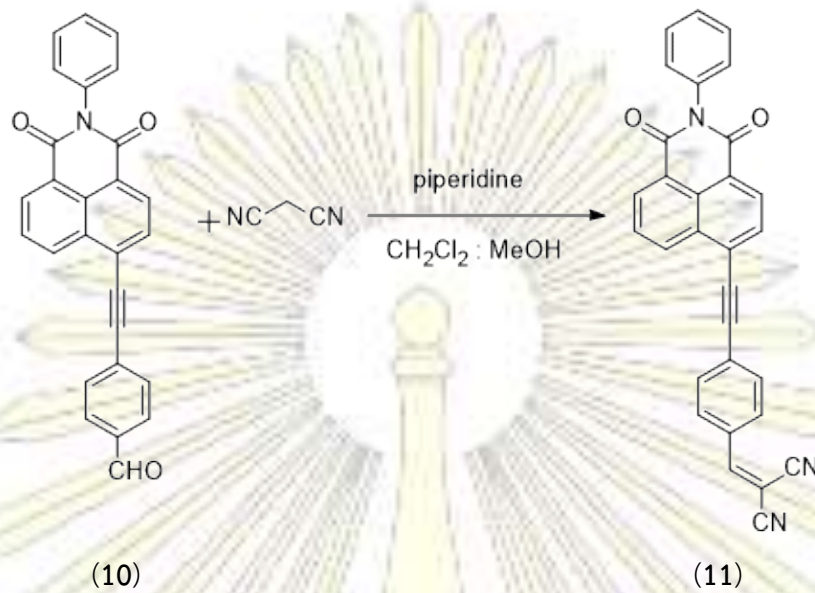
## วิธีที่ 2



รูปที่ 2.11 ปฏิกริยาการสังเคราะห์สาร 10 วิธีที่ 2

นำสารผลิตภัณฑ์ของแข็งสีเหลืองอ่อนที่ได้ จำนวน 0.07 กรัม (0.23 มิลลิโมล) มาทำปฏิกิริยาต่อกับ 4-iodobenzaldehyde จำนวน 0.04 กรัม (0.19 มิลลิโมล) โดยทำปฏิกิริยาในสารละลายโทลูอีน จำนวน 5 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง นำสารที่ได้ไปทำการสกัดโดยใช้ส่วนอินทรีย์เป็นไดคลอโรมีเทน และส่วนอนินทรีย์เป็นสารละลายอิ่มตัวของแอมโมเนียมคลอไรด์ ทำการสกัดซ้ำ 3 ครั้ง แล้วนำส่วนอินทรีย์ไปทำให้แห้งโดยใช้ evaporator ได้สารออกมาเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน ผลิตภัณฑ์ที่ได้ถูกทำให้บริสุทธิ์โดยวิธีโครมาโทกราฟีแบบคอลัมน์ที่มีซิลิกาเจลเป็นวัฏภาคนิ่ง และใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างเฮกเซนและเอทิลอะซิเตท ในอัตราส่วน 3:1 โดยปริมาตร เป็นวัฏภาคเคลื่อนที่ สารที่ได้จากการทำให้บริสุทธิ์ถูกทำให้แห้งด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุน จะได้สารเป็นของแข็งสีเหลือง จำนวน 0.7 มิลลิกรัม มีร้อยละของผลได้เท่ากับ 0.92 และ  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 10.07 (s, 1H), 8.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.70 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 8.62 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.93 – 7.88 (m, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.56 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H)

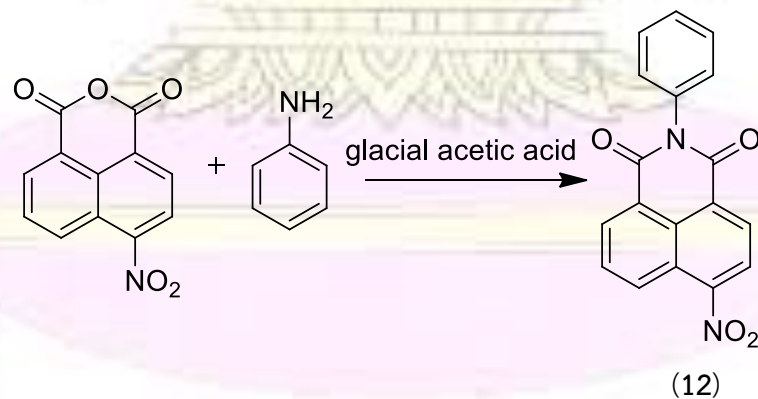
### 2.3.1.11 การสังเคราะห์สาร 11



รูปที่ 2.12 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 11

นำผลิตภัณฑ์ที่ได้มาทำปฏิกิริยากับ malononitrile โดยใช้สารละลายเป็นไดคลอโรมีเทนกับเอทานอล สัดส่วน 1:1 และเติมเบส piperidine ลงไป 5 หยด แล้วรีฟลักซ์เป็นเวลา 1 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง จะได้สาร 11 ผลิตภัณฑ์ที่ได้ถูกทำให้บริสุทธิ์โดยวิธีโครมาโทกราฟีแบบคอลัมน์ที่มีซิลิกาเจลเป็นวัฏภาคหนึ่ง และใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างเฮกเซนและไดคลอโรมีเทน ในอัตราส่วน 1:5 โดยปริมาตร เป็นวัฏภาคเคลื่อนที่ จากนั้นจึงเพิ่มส่วนของตัวทำละลายละลายโดยใช้เฮกเซนและเอทิลอะซิเตทในอัตราส่วน 1:10 โดยปริมาตร สารที่ได้จากการทำให้บริสุทธิ์ถูกทำให้แห้งด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุน จากนั้นนำสารผลิตภัณฑ์มาพิสูจน์โครงสร้างทางเคมีด้วยเทคนิค  $^1\text{H-NMR}$  พบว่าสารที่ได้ 11 ไม่ใช่สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

### 2.3.1.12 การสังเคราะห์สาร 12

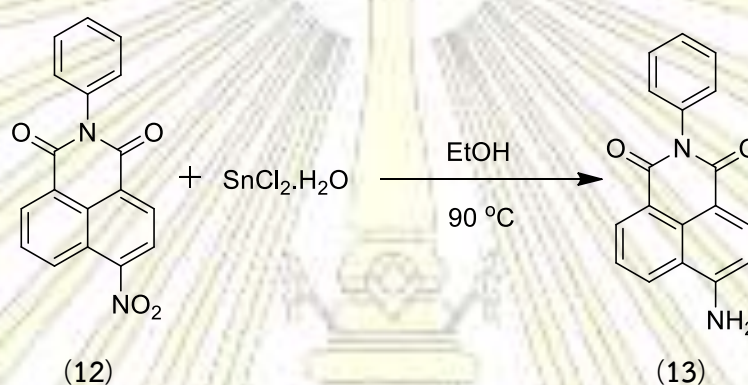


รูปที่ 2.13 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 12



ซึ่ง 4-Nitro-1,8-naphthalic anhydride จำนวน 1.00 กรัม (3.44 มิลลิโมล) มาเติมด้วย aniline 0.4 มิลลิลิตร โดยใช้สารละลายเป็น glacial acetic acid แล้วนำไปรีฟลักซ์ 24 ชั่วโมง ที่ 130°C จากนั้นนำสารที่ได้มาทำการตกตะกอนในน้ำและน้ำแข็ง แล้วทำการกรองตะกอนออกมา จะได้เป็นตะกอนสีน้ำตาลอ่อน 1.28 กรัม มีร้อยละของผลได้เท่ากับ 95 และ  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.72 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.47 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.93 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.11 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.69 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H)

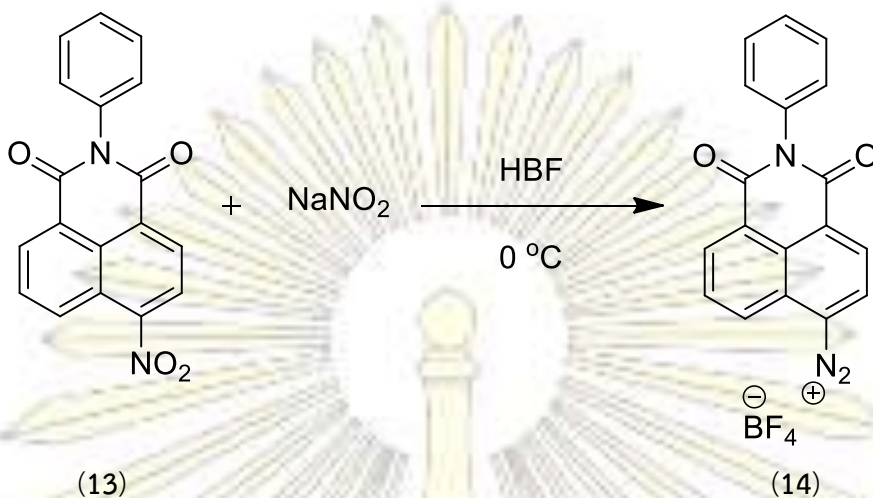
### 2.3.1.13 การสังเคราะห์สาร 13



รูปที่ 2.14 แสดงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 13

ซึ่งตะกอนสีน้ำตาลอ่อนหรือสาร 12 จำนวน 1.28 กรัม (4.02 มิลลิโมล) ที่ได้มาทำปฏิกิริยาต่อ โดยนำผลิตภัณฑ์ที่ได้มาทำการรีดิวซ์ โดยการเติม  $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  ลงไปจำนวน 8.16 กรัม (36.18 มิลลิโมล) ในสารละลายเอทานอล แล้วทำการรีฟลักซ์ที่ 90°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นนำสารที่ได้มาทำการตกตะกอนในน้ำและน้ำแข็ง แล้วทำการกรองตะกอนออกมา จะได้เป็นตะกอนสีเหลืองอ่อน 0.95 กรัม มีร้อยละของผลได้เท่ากับ 74 พบว่า  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.72 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.47 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.89 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.11 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.69 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H)

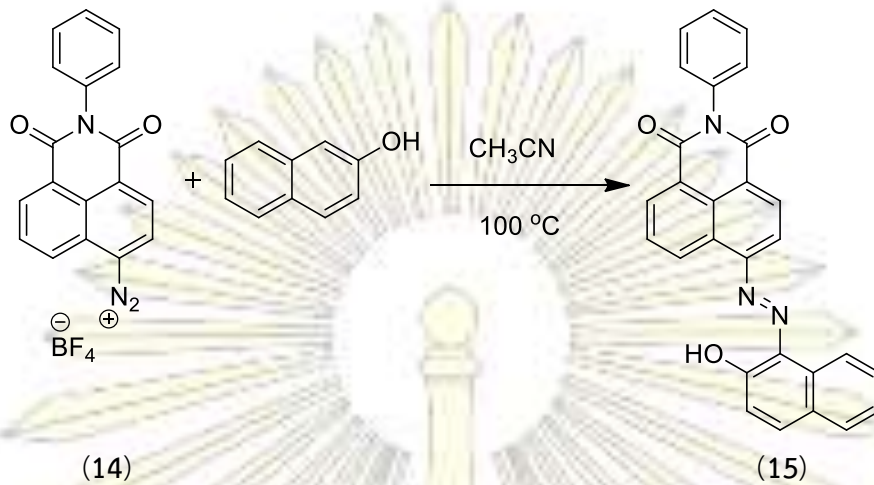
## 2.3.1.14 การสังเคราะห์สาร 14



รูปที่ 2.15 ปฏิกริยาการสังเคราะห์สาร 14

ซังตะกอนสีเหลืองอ่อนที่ได้หรือสาร 13 จำนวน 0.5 กรัม (1.74 มิลลิโมล) มาทำปฏิกิริยา diazotization โดยการเติมโซเดียมไนเตรสจำนวน 0.15 กรัม (2.09 มิลลิโมล) กับกรดฟลูออโรโบरिकจำนวน 6 มิลลิลิตร ลงไปและตั้งปฏิกิริยาประมาณ 2 ชั่วโมง ทำในอ่างน้ำแข็ง ที่ 0°C จากนั้นนำสารที่ได้มาทำการกรองตะกอน ล้างตะกอนด้วยน้ำเย็น ตามด้วยไดเอทิลอีเทอร์ และนำตะกอนที่ได้มาทำการตกลึกใหม่เพื่อเพิ่มความบริสุทธิ์ของสารที่ต้องการสังเคราะห์ โดยทำการละลายสารด้วยอะซิโตน จากนั้นทำการตกตะกอนกลับด้วยการเติมเฮกเซนลงไปในการละลายที่ละลายอย่างช้า ๆ จากนั้นตั้งทิ้งไว้สักพักและนำไปแช่ต่อในอ่างน้ำแข็ง เมื่อทิ้งไว้ประมาณ 5-10 นาทีแล้วนั้น ทำการกรองตะกอน diazonium salt ที่ได้อีกครั้ง และทำการล้างตะกอนด้วยไดเอทิลอีเทอร์ มีร้อยละของผลได้เท่ากับ 14 และพบว่า  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 9.63 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.72 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.47 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.89 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.11 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.69 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H)

### 2.3.1.15 การสังเคราะห์สาร 15

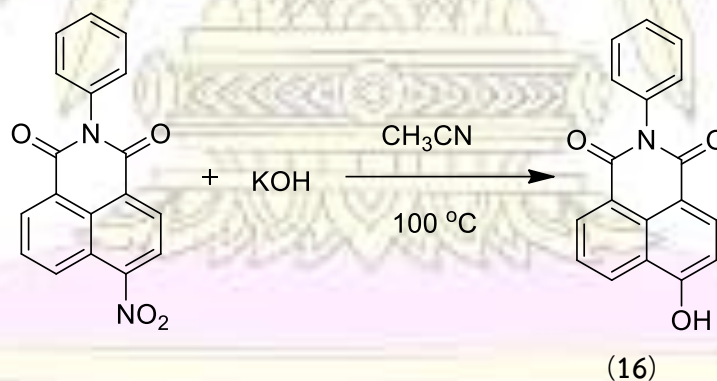


รูปที่ 2.16 แสดงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 15

ซึ่ง diazonium salt ที่ได้หรือสาร 14 จำนวน 0.09 (0.27 มิลลิโมล) มาทำการ coupling ต่อกับ 2-naphthol จำนวน 0.04 กรัม (0.27 มิลลิโมล) โดยใช้สารละลายเป็นอะซิโตไนไตรล์และทำการรีฟลักซ์เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง นำสารที่ทำการสังเคราะห์ข้างต้นมาทำการตกตะกอนด้วยน้ำและน้ำแข็ง แล้วกรองเฉพาะตะกอนออกมา จากนั้นนำสารผลิตภัณฑ์มาพิสูจน์โครงสร้างทางเคมีด้วยเทคนิค  $^1\text{H-NMR}$  พบว่าสารที่ได้ ไม่ใช่สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

### 2.3.1.16 การสังเคราะห์สาร 16

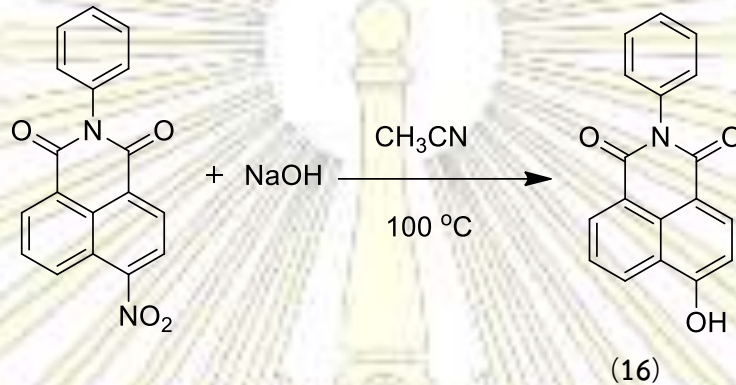
#### วิธีที่ 1



รูปที่ 2.17 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 16 วิธีที่ 1

ซึ่ง *N*-phenyl-1,8-Naphthalimide จำนวน 0.2 กรัม (0.57 มิลลิโมล) โดยใช้สารละลายเป็นอะซิโตน ไนไตรล์จำนวน 10 มิลลิลิตร จากนั้นเติมโพแทสเซียมไฮดรอกไซด์ จำนวน 0.16 กรัม (2.84 มิลลิโมล) นำไปรีฟลักซ์เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 120°C ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค TLC โดยใช้ตัวทำละลายเป็นเฮกเซนและเอทิลอะซิเตท ในอัตราส่วน 1:3 ปริมาตร พบว่าไม่เกิดปฏิกิริยาขึ้น

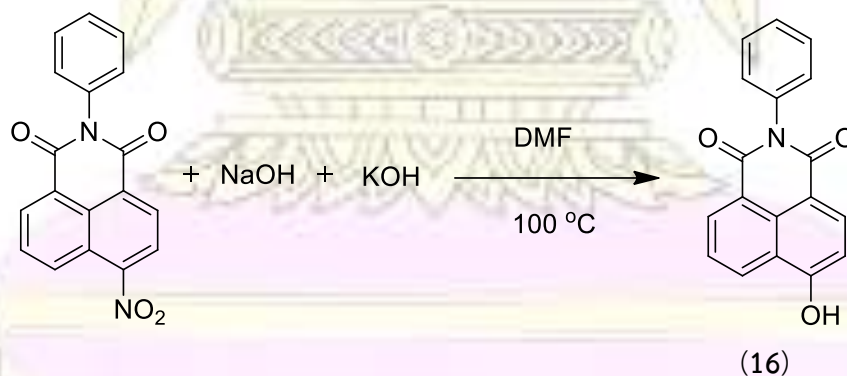
### วิธีที่ 2



รูปที่ 2.18 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 16 วิธีที่ 2

ซึ่ง *N*-phenyl-1,8-Naphthalimide จำนวน 0.2 กรัม (0.57 มิลลิโมล) โดยใช้สารละลายเป็นอะซิโตน ไนไตรล์จำนวน 10 มิลลิลิตร จากนั้นเติมโซเดียมไฮดรอกไซด์ จำนวน 0.11 กรัม (2.84 มิลลิโมล) นำไปรีฟลักซ์เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 120°C ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค TLC โดยใช้ตัวทำละลายเป็นเฮกเซนและเอทิลอะซิเตท ในอัตราส่วน 1:3 ปริมาตร พบว่าไม่เกิดปฏิกิริยาขึ้น

### วิธีที่ 3



รูปที่ 2.19 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร 16 วิธีที่ 3

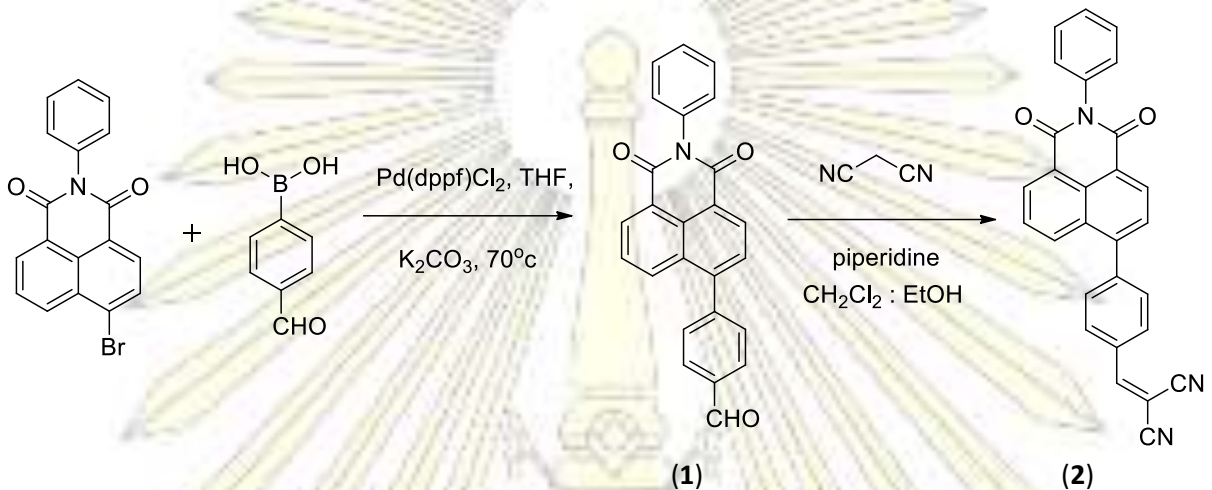
ซึ่ง *N*-phenyl-1,8-Naphthalimide 1.20 กรัม (3.41 มิลลิโมล) มาละลายในไดเมทิลฟอร์มาไมด์ จำนวน 10 มิลลิลิตร จากนั้นเติมโซเดียมไฮดรอกไซด์ จำนวน 0.70 กรัม (17.05 มิลลิโมล) และโพแทสเซียมไฮดรอกไซด์ จำนวน 1.00 กรัม (17.05 มิลลิโมล) สารผสมถูกนำไปกวนด้วยแท่งแม่เหล็กและให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 120°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค TLC โดยใช้ตัวทาละลายเป็น เฮกเซนและเอทิลอะซิเตท ในอัตราส่วน 1:3 ปริมาตร พบว่าจุดของสารตั้งต้นที่เรืองภายใต้หลอดยูวีหายไป แต่ปรากฏจุดสว่างสีเหลืองที่เรืองแสงภายใต้หลอดแบล็คไลท์ (365 นาโนเมตร) แทน นำของผสมมาเติมน้ำและสกัดด้วยเอทิลอะซิเตท จำนวน 3 ครั้ง ครั้งละ 15 มิลลิลิตร ชั้นอินทรีย์ถูกทำให้ปราศจากน้ำด้วยโซเดียมซัลเฟต และถูกทำให้แห้งด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุน ผลิตภัณฑ์ที่ได้ถูกทำให้บริสุทธิ์โดยวิธีโครมาโทกราฟีแบบคอลัมน์ที่มีซิลิกาเจลเป็นวัฏภาคหนึ่ง และใช้ตัวทาละลายเช่นเดียวกับการทำ TLC สารที่ได้จากการทำให้บริสุทธิ์ถูกทำให้แห้งด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุนจะได้สาร **16** จำนวน 0.81 กรัม มีร้อยละของผลได้เท่ากับ 82 และพบว่า  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.61 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.51 (m, 2H), 7.70 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.54 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.46 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H)

### บทที่ 3

#### ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง

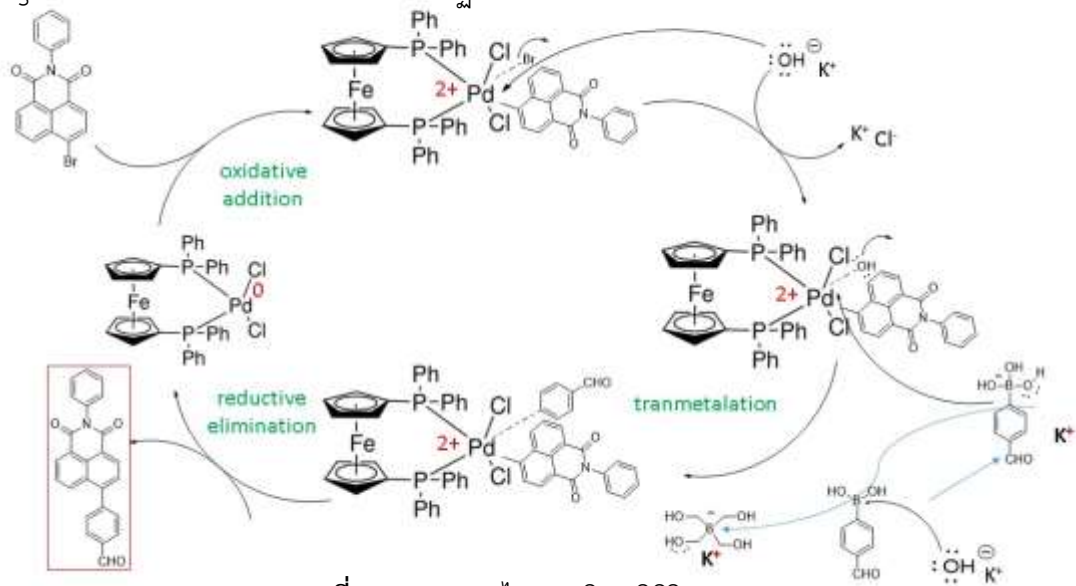
#### 3.1 การสังเคราะห์

##### 3.1.1 การสังเคราะห์สารเป้าหมายตัวที่ 1 (สาร 2)



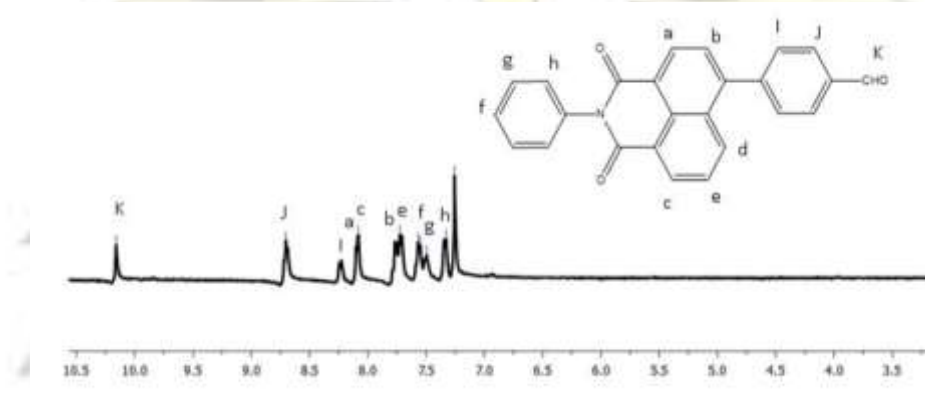
แผนภาพที่ 3.1 แสดงวิธีการสังเคราะห์สารเป้าหมายตัวที่ 1 (สาร 2)

กระบวนการสังเคราะห์เริ่มต้นจากการการสังเคราะห์สารจำพวก conjugated materials ผ่านปฏิกิริยาของ Suzuki-Miyaura coupling reaction ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่เริ่มจาก aryl halide กับ boronic acid ในงานวิจัยนี้ได้นำอนุพันธ์เอ็น-ฟีนิล-1,8-แนพทาลิไมด์ มาทำปฏิกิริยากับ 4-formyl boronic acid ดังแผนภาพที่ 3.1 เกิดปฏิกิริยา reductive elimination และใช้  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  เป็นตัวเร่งผ่าน Pd-catalyzed cross-coupling reaction ที่มีกลไกการเกิดกลไกของปฏิกิริยาดังแสดง



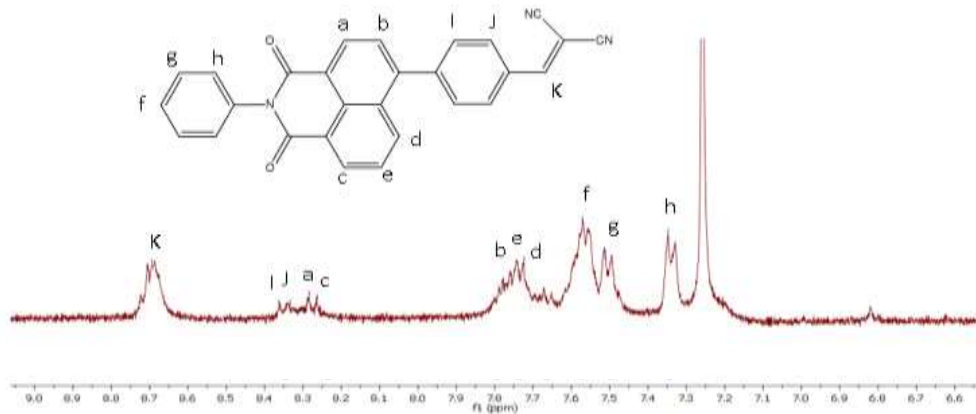
แผนภาพที่ 3.2 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาของสาร 1

โดยใช้ตัวทำละลายเป็นเตตระไฮโดรฟูแรน จากนั้นทำการตกตะกอนด้วยน้ำกับน้ำแข็ง จะได้ผลิตภัณฑ์ออกมาเป็นของแข็ง จากนั้นนำผลิตภัณฑ์ที่ได้ไปทำปฏิกิริยากับ malononitrile เพื่อทำการแทนที่หมู่แอลดีไฮด์ด้วย dicyanovinyl group จากนั้นนำผลิตภัณฑ์ที่ได้ไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีที่มีซิลิกาเจลเป็นเป็นวัฏภาคหนึ่ง โดยใช้ตัวทำละลายคือเฮกเซนและเอทิลอะซิเตทในอัตราส่วน 3:1 โดยปริมาตร ได้ของแข็งสีเหลืองอ่อนในร้อยละของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 38 นำไปตรวจสอบด้วยเทคนิค  $^1\text{H-NMR}$  พบว่าได้สเปกตรัมของสารผลิตภัณฑ์เป้าหมาย ดังแสดงในรูปที่ 3.1



รูปที่ 3.1 แสดง  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร 1 ใน  $\text{CDCl}_3$

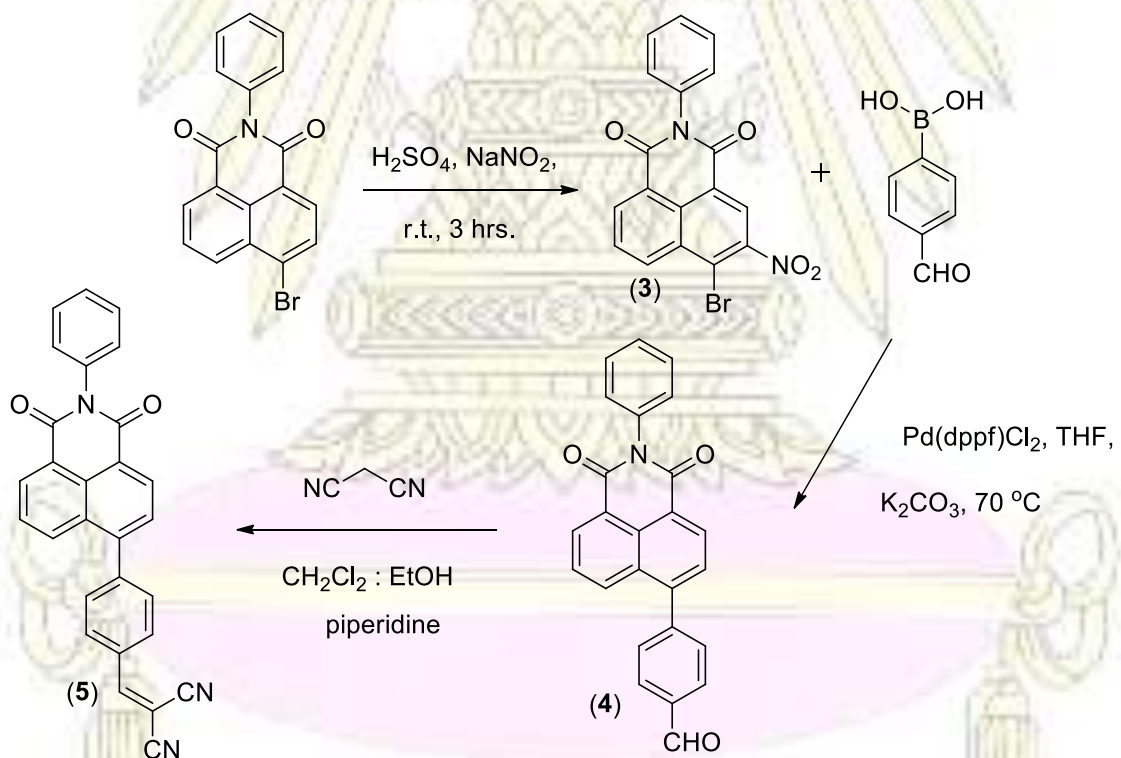
จากสเปกตรัม  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร 1 ที่ได้ พบว่าสัญญาณ chemical shift ที่ตำแหน่ง 10.16 มีลักษณะเป็น single เป็นโปรตอนที่ถูก deshield อย่างมากจากหมู่ของแอลดีไฮด์ในโครงสร้าง และที่ตำแหน่ง 8.70 8.25 และ 7.76 ppm มีลักษณะเป็น doublet เป็นของโปรตอนที่ถูก deshield เนื่องจากหมู่ตั้งอิเล็กตรอนของอิมิดส์องอทธิพลในตำแหน่งออร์โธและพาราบนวงแนพทาลิไมด์ ส่วนที่ตำแหน่งเมตาจะปรากฏสัญญาณที่ 7.70 ppm โดยมีลักษณะเป็น triplet ตำแหน่ง 8.70 ppm จะเป็นโปรตอนที่อยู่บนอะตอมคาร์บอนที่ติดกับหมู่เบนซาลดีไฮด์ซึ่งเป็นหมู่ที่ตั้งอิเล็กตรอน และที่สัญญาณ 7.57 7.50 และ 7.33 ppm เป็นของโปรตอนในวงฟีนิลทั้งหมด 5 ตัว จากนั้นนำตะกอนสีเหลืองที่ได้หรือสาร 1 มาทำปฏิกิริยาการแทนที่หมู่แอลดีไฮด์ด้วยหมู่ dicyanovinyl โดยมี piperidine เป็นเบสในปฏิกิริยา จากนั้นนำผลิตภัณฑ์ที่ได้ไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีที่มีซิลิกาเจลเป็นวัฏภาคหนึ่ง โดยใช้ตัวทำละลายคือเฮกเซนและเอทิลอะซิเตทในอัตราส่วน 3:1 โดยปริมาตร ได้ของแข็งสีน้ำตาลในร้อยละของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 78 และนำไปตรวจสอบด้วยเทคนิค  $^1\text{H-NMR}$  พบว่าได้สเปกตรัมของสารผลิตภัณฑ์เป้าหมาย ดังแสดงในรูปที่ 3.2



รูปที่ 3.2 แสดง  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร 2 ใน  $\text{CDCl}_3$

จากสเปกตรัม  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร 2 ที่ได้ พบว่าสัญญาณ chemical shift ที่ตำแหน่ง 8.7 มีลักษณะเป็น multiplet เป็นโปรตอนที่ถูก deshield อย่างมากจาก dicyanyl group ในโครงสร้าง และที่ตำแหน่ง 8.36 8.33 8.28 และ 8.26 ppm มีลักษณะเป็น doublet ตำแหน่ง 7.78 7.74 7.72 ppm จะเป็นโปรตอนที่มีลักษณะที่เป็น multiplet และที่สัญญาณ 7.57 7.51 และ 7.35 ppm เป็นของโปรตอนในวงฟีนิลทั้งหมด 5 ตัว

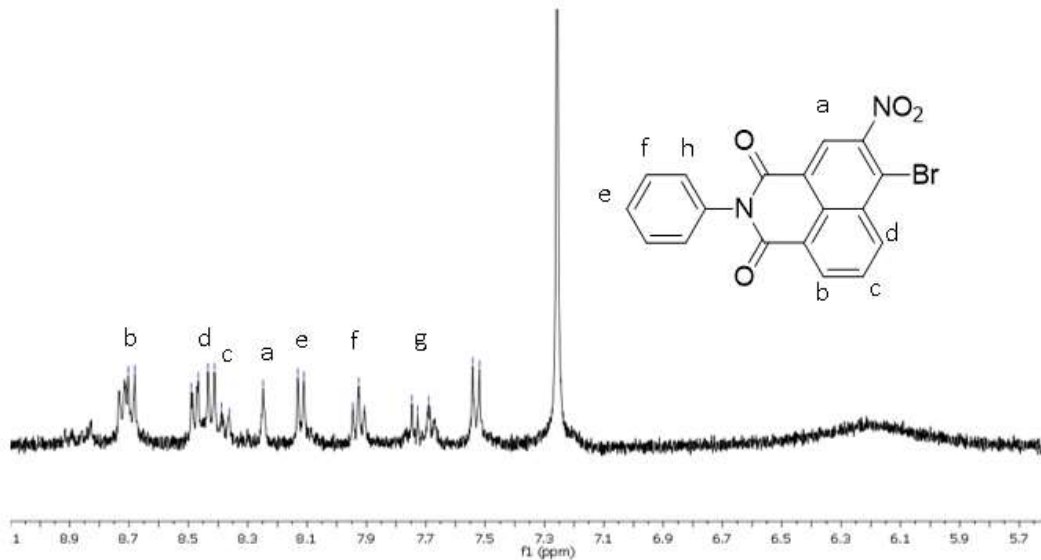
### 3.1.2 การสังเคราะห์สารเป้าหมายตัวที่ 2 (สาร 5)



แผนภาพที่ 3.3 แสดงวิธีการสังเคราะห์สารเป้าหมายตัวที่ 2 (สาร 5)

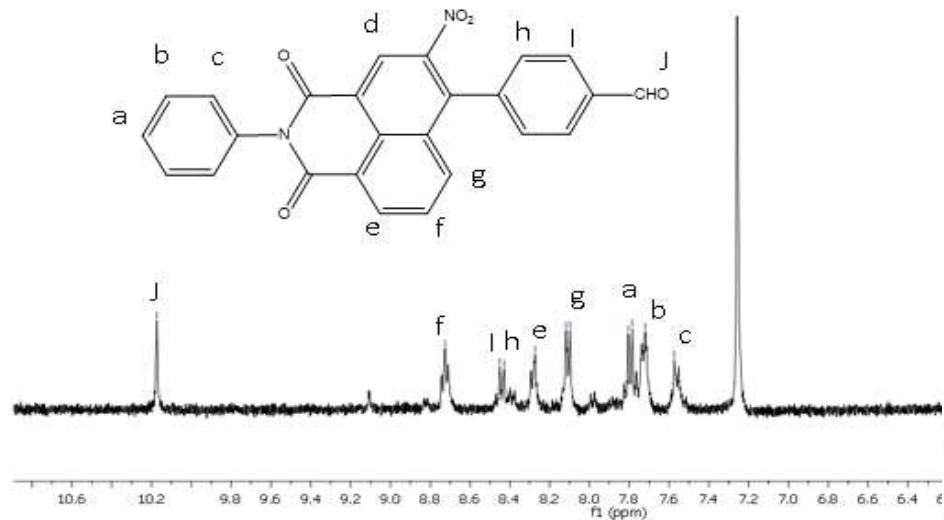


กระบวนการสังเคราะห์เริ่มต้นจากนำ *N*-phenyl-1,8-Naphthalimide ไปทำปฏิกิริยา nitration ซึ่งเป็นปฏิกิริยาการแทนที่ของ nitro-group โดยใช้ตัวทำละลายเป็นกรดซัลฟิวริกเข้มข้น จากนั้นทำการตกตะกอนด้วยน้ำกับน้ำแข็ง จะได้ผลิตภัณฑ์ออกมาเป็นของแข็งสีเหลือง นำไปตรวจสอบด้วยเทคนิค  $^1\text{H-NMR}$  พบว่าได้สเปกตรัมของสารผลิตภัณฑ์เป้าหมาย ดังแสดงในรูปที่ 3.3



รูปที่ 3.3 แสดง  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร 3 ใน  $\text{CDCl}_3$

จากสเปกตรัม  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร 3 ที่ได้ พบว่าสัญญาณ chemical shift ที่ตำแหน่ง 8.25 มีลักษณะเป็น singlet คือโปรตอนที่ถูก deshield อย่างมากจากหมู่ไนโตรในโครงสร้าง และที่ตำแหน่ง 8.12 7.73 และ 7.72 ppm มีลักษณะเป็น doublet ตำแหน่ง 7.93 ppm เป็นโปรตอนที่มีลักษณะที่เป็น triplet และที่สัญญาณตำแหน่ง 8.69 มีลักษณะเป็น doublet ตำแหน่ง 8.52 – 8.35 มีลักษณะเป็น multiplet เป็นของโปรตอนในวงฟีนิลทั้งหมด 5 ตัว จากนั้นนำผลิตภัณฑ์ที่ได้ไปทำปฏิกิริยาต่อกับ 4-formyl boronic acid ซึ่งเกิดปฏิกิริยา reductive elimination และใช้โลหะพาลาเดียมเป็นตัวเร่งผ่าน Pd-catalyzed cross-coupling reaction ซึ่งมีกลไกการเกิดปฏิกิริยาเช่นเดียวกันการสังเคราะห์สาร 2 ที่ได้อธิบายในแผนภาพที่ 3.2 ข้างต้น นำไปตรวจสอบด้วยเทคนิค  $^1\text{H-NMR}$  พบว่าได้สเปกตรัมของสารผลิตภัณฑ์เป้าหมาย ดังแสดงในรูปที่ 3.4

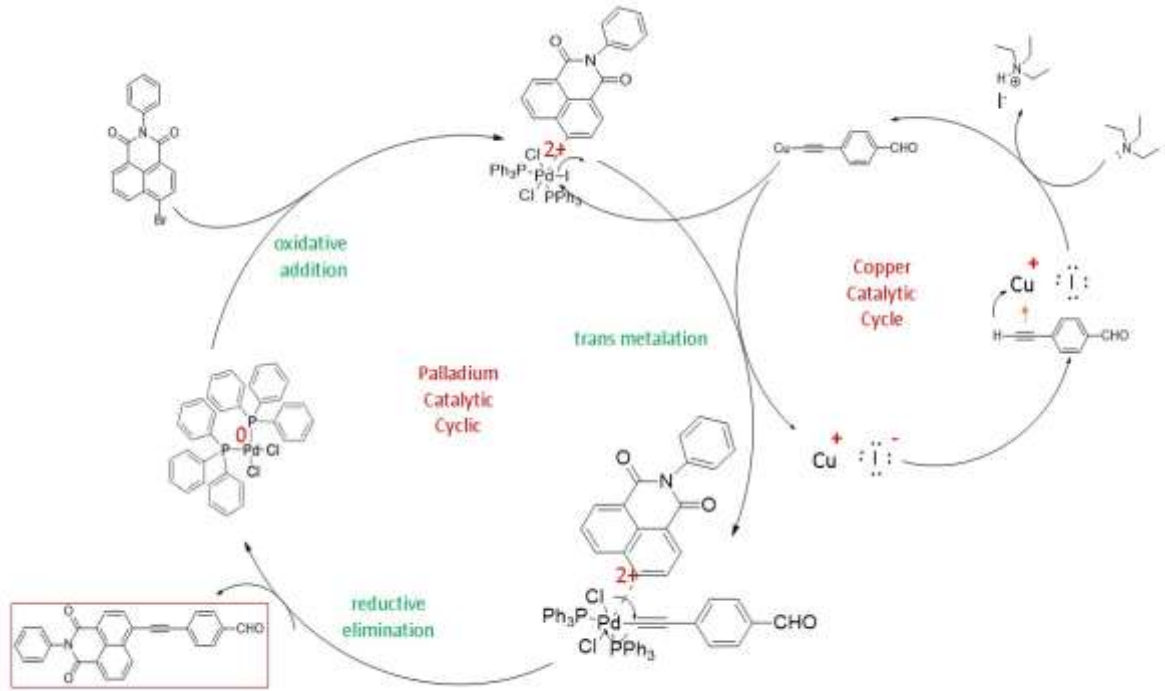


รูปที่ 3.4 แสดง  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร 4 ใน  $\text{CDCl}_3$

จากสเปกตรัม  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร 4 ที่ได้ พบว่าสัญญาณ chemical shift ที่ตำแหน่ง 10.17 มีลักษณะเป็น singlet คือโปรตอนที่ถูก deshield อย่างมากจากหมู่แอลดีไฮด์ในโครงสร้าง ตำแหน่ง 8.27 มีลักษณะเป็น singlet ตำแหน่ง 8.29 และ 8.11 ppm มีลักษณะเป็น doublet ตำแหน่ง 8.75-8.71 ppm เป็นโปรตอนที่มีลักษณะที่เป็น multiplet ตำแหน่ง 8.45 และ 8.43 มีลักษณะเป็น doublet และที่สัญญาณ ตำแหน่ง 7.79 7.73 และ 7.57 เป็นของโปรตอนในวงฟีนิลทั้งหมด 5 ตัว จากนั้นทำการแทนที่หมู่แอลดีไฮด์ด้วยหมู่ dicyanovinyl โดยมี piperidine เป็นเบสในปฏิกิริยา จากนั้นนำผลิตภัณฑ์ที่ได้ไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีที่มีซิลิกาเจลเป็นวัสดุภาคนี้ เมื่อตรวจสอบด้วย  $^1\text{H-NMR}$  พบว่า สารเกิดการสลายตัวระหว่างการทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี

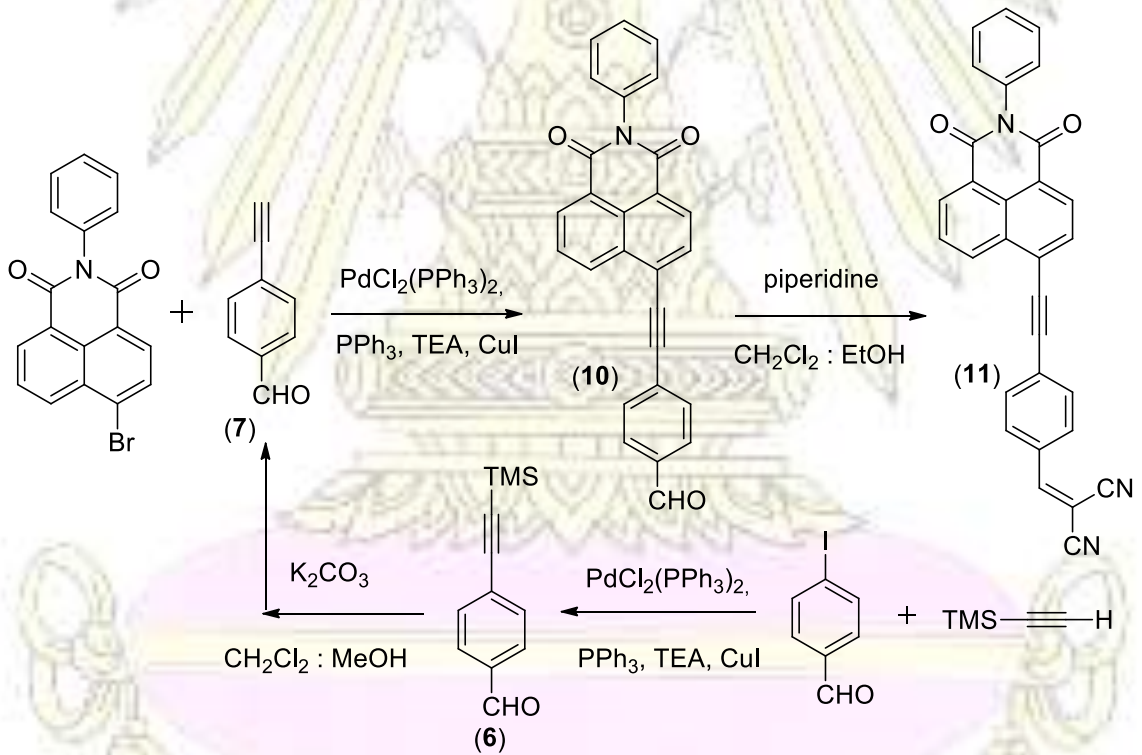
### 3.1.3 การสังเคราะห์สารเป้าหมายตัวที่ 3 (สาร 11)

การสังเคราะห์สาร 10 มี 2 วิธี ซึ่งทั้งสองวิธีนั้นมีหลักการเกิดปฏิกิริยาที่เหมือนกัน นั่นคือเกิดผ่าน Sonogashira coupling reaction โดยเริ่มปฏิกิริยาจากสารตั้งต้นสองชนิดคือ terminal alkyne กับ aryl halide โดยที่นี้ทำปฏิกิริยาระหว่างอนุพันธ์ *N*-phenyl-1,8-Naphthalimide กับ formyl aryl halide โดยการเปลี่ยนให้สารตั้งต้นถูกแทนที่เป็น terminal alkyne จากนั้นจะเกิดการ coupling reaction ได้เป็นสารผลิตภัณฑ์หรือสาร 9 ดังแสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยา ดังแผนภาพที่ 3.4



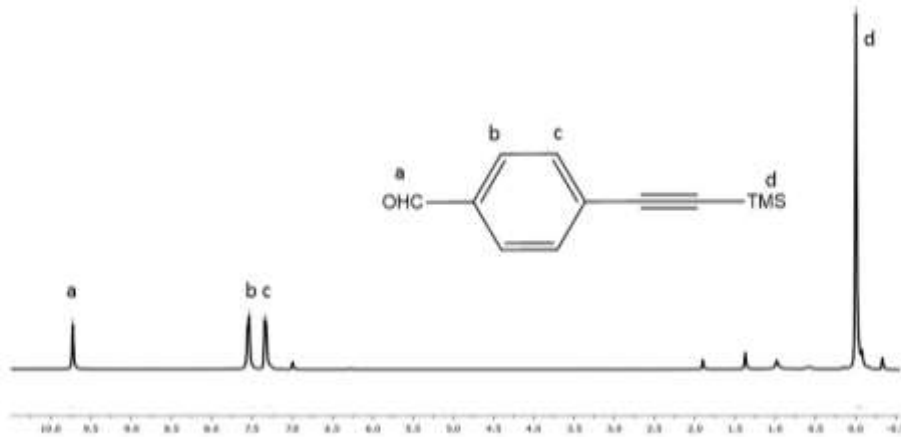
แผนภาพที่ 3.4 กลไกการเกิดปฏิกิริยาของสาร 11 วิธีที่ 1

วิธีที่ 1



แผนภาพที่ 3.5 แสดงวิธีการสังเคราะห์สารเป้าหมายตัวที่ 3 (สาร 11) วิธีที่ 1

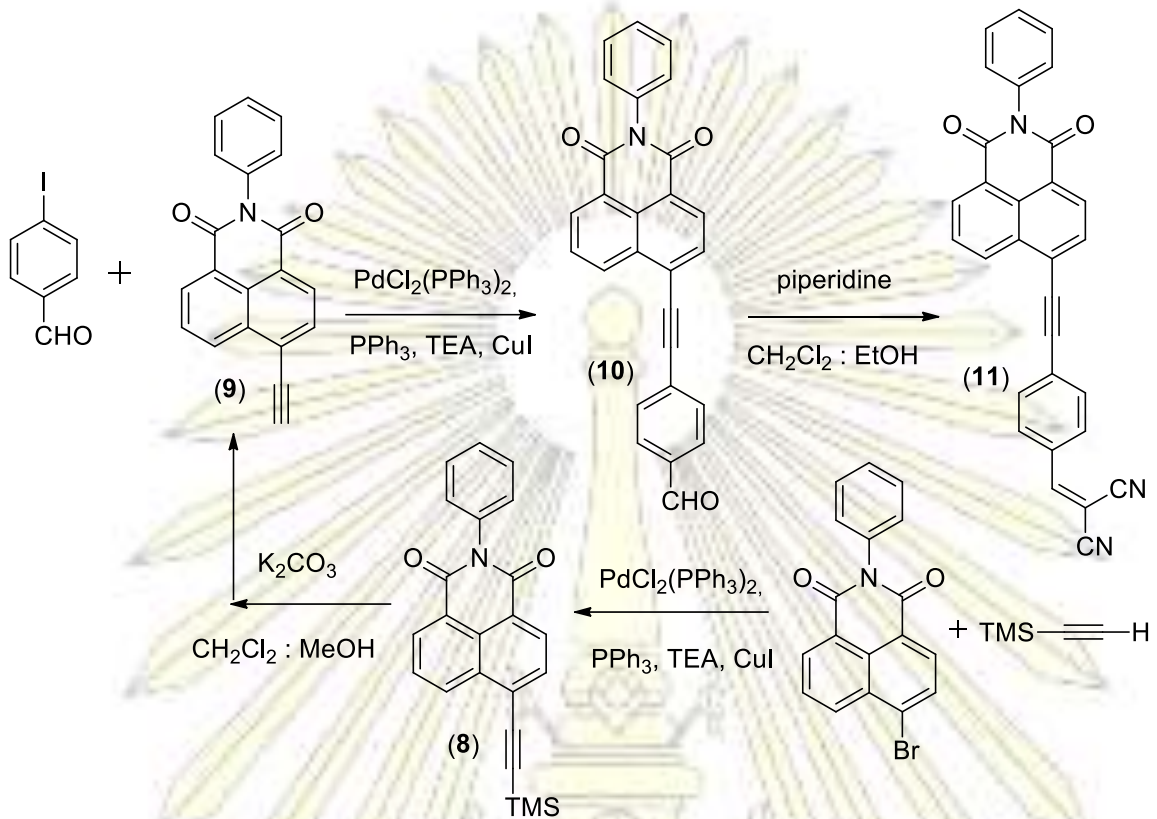
เริ่มต้นจากการนำไอโอดobenซาลไฮด์มาทำการแทนที่ไอโอดีนด้วย TMS-acetylene จะได้เป็นสาร **6** แล้วนำผลิตภัณฑ์ที่ได้ไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีที่มีซิลิกาเจลเป็นเป็นวัฏภาคหนึ่ง โดยใช้ตัวทำละลายคือเฮกเซนและไดคลอโรมีเทนในอัตราส่วน 1:3 โดยปริมาตร ได้ของแข็งสีเหลืองขาว มีร้อยละของผลได้เท่ากับ 29 จากนั้นนำสารผลิตภัณฑ์มาพิสูจน์โครงสร้างทางเคมีด้วยเทคนิค  $^1\text{H-NMR}$  พบว่า



รูปที่ 3.5 แสดง  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร **6** ใน  $\text{CDCl}_3$

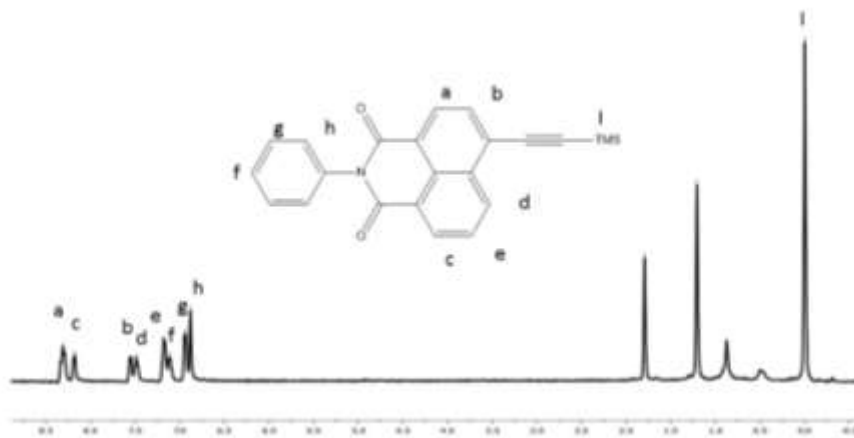
จากสเปกตรัม  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร **1** ที่ได้ พบว่าสัญญาณ chemical shift ที่ตำแหน่ง 9.73 ppm มีลักษณะเป็น singlet เป็นของโปรตอนที่ถูก deshield เนื่องจากหมู่แอลดีไฮด์ ที่ตำแหน่ง 7.54 และ 7.45 มีลักษณะเป็น doublet เป็นโปรตอนที่ถูก deshield จากหมู่ดิงอิเล็กตรอนของแอลดีไฮด์ส่งอิทธิพลในตำแหน่งออร์โธและเมตาบนวงแหวนอะโรมาติกตามลำดับ จากนั้นนำสาร **6** มาทำการปลดหมู่ TMS ออก จะได้เป็น terminal alkyne แล้วนำผลิตภัณฑ์ที่ได้ไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีที่มีซิลิกาเจลเป็นวัฏภาคหนึ่ง โดยใช้ตัวทำละลายคือเฮกเซนและไดคลอโรมีเทนในอัตราส่วน 1:3 โดยปริมาตร เป็นวัฏภาคเคลื่อนที่ ได้ของแข็งจะได้สารเป็นของแข็งสีขาวขุ่นและมีกลิ่นหอม มีร้อยละของผลได้เท่ากับ 21 จากนั้นนำสารผลิตภัณฑ์มาพิสูจน์โครงสร้างทางเคมีด้วยเทคนิค  $^1\text{H-NMR}$  พบว่าสารที่ได้มีร้อยละของผลได้ที่มีค่าน้อยมาก ๆ และยังมีสารปนของสารตั้งต้น ผลิตภัณฑ์ที่ได้จึงไม่บริสุทธิ์ และวิธีการค่อนข้างมีหลายขั้นตอนในการสังเคราะห์ ผู้วิจัยจึงได้เปลี่ยนมาทำการสังเคราะห์สาร **11** โดยใช้วิธีที่ 2 แทน เนื่องจากการสังเคราะห์ที่ง่ายและสะดวกกว่า อีกทั้งยังมีร้อยละของผลได้ของแต่ละขั้นปฏิกิริยาที่มากกว่าอย่างเห็นได้ชัดด้วย

## วิธีที่ 2



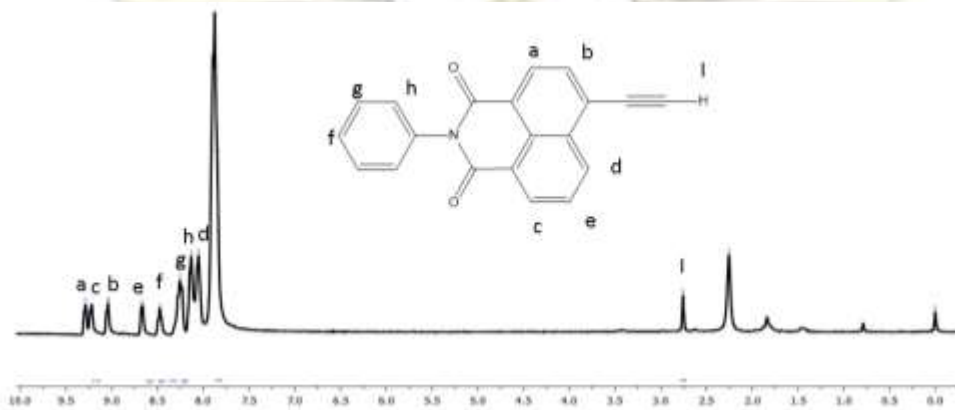
แผนภาพที่ 3.5 แสดงวิธีการสังเคราะห์สารเป้าหมายตัวที่ 3 (สาร 11) วิธีที่ 2

เริ่มต้นจากการนำ *N*-phenyl-1,8-Naphthalimide มาทำการแทนที่โบรมไนด์ด้วย TMS-acetylene จะได้เป็นสาร 8 แล้วนำผลิตภัณฑ์ที่ได้ไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีที่มีซิลิกาเจลเป็น วัสดุภาคนิ่ง โดยใช้ตัวทำละลายคือเฮกเซนและเอทิลอะซิเตทในอัตราส่วน 3:1 โดยปริมาตร ได้ของแข็งสีเหลือง มีร้อยละของผลได้เท่ากับ 86 จากนั้นนำสารผลิตภัณฑ์มาพิสูจน์โครงสร้างทางเคมีด้วยเทคนิค  $^1H-NMR$



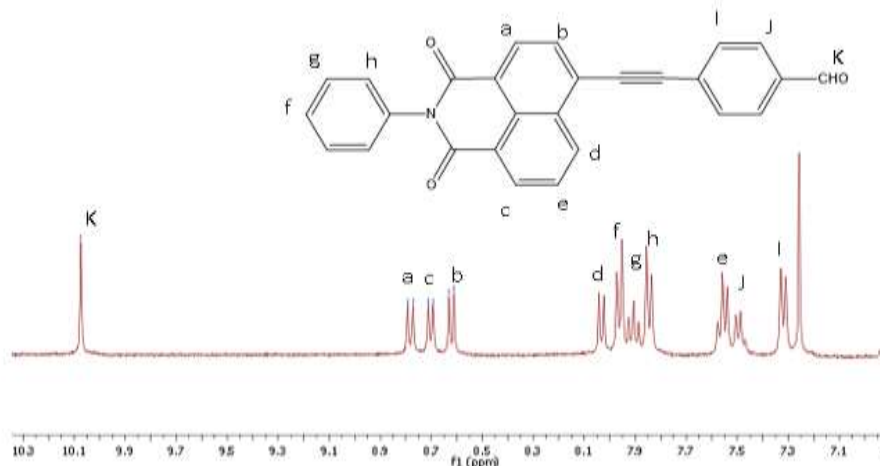
รูปที่ 3.6 แสดง  $^1H-NMR$  ของสาร 8 ใน  $CDCl_3$

เมื่อนำสารผลิตภัณฑ์มาพิสูจน์โครงสร้างทางเคมีด้วยเทคนิค  $^1\text{H-NMR}$  พบว่าสารที่ได้มีสารปนเปื้อนอื่น ผลิตภัณฑ์ที่ได้จึงไม่บริสุทธิ์ แต่ก็ยังมีสารที่ต้องการหรือสาร **8** ที่เป็น terminal alkyne อยู่ ผู้วิจัยจึงตัดสินใจทำการนำสารที่ได้มาทำการตั้งปฏิกิริยาต่อโดยนำสาร **8** มาทำการปลดหมู่ TMS ออก จะได้เป็น terminal alkyne แล้วนำผลิตภัณฑ์ที่ได้หรือสาร **9** ไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีที่มีซิลิกาเจลเป็นวัฏภาคหนึ่ง โดยใช้ตัวทำละลายคือเฮกเซนและเอทิลอะซิเตทในอัตราส่วน 3:1 โดยปริมาตร เป็นวัฏภาคเคลื่อนที่ได้ของแข็งสีเหลือง จากนั้นนำสารผลิตภัณฑ์มาพิสูจน์โครงสร้างทางเคมีด้วยเทคนิค  $^1\text{H-NMR}$  พบว่า



รูปที่ 3.7 แสดง  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร **9** ใน  $\text{CDCl}_3$

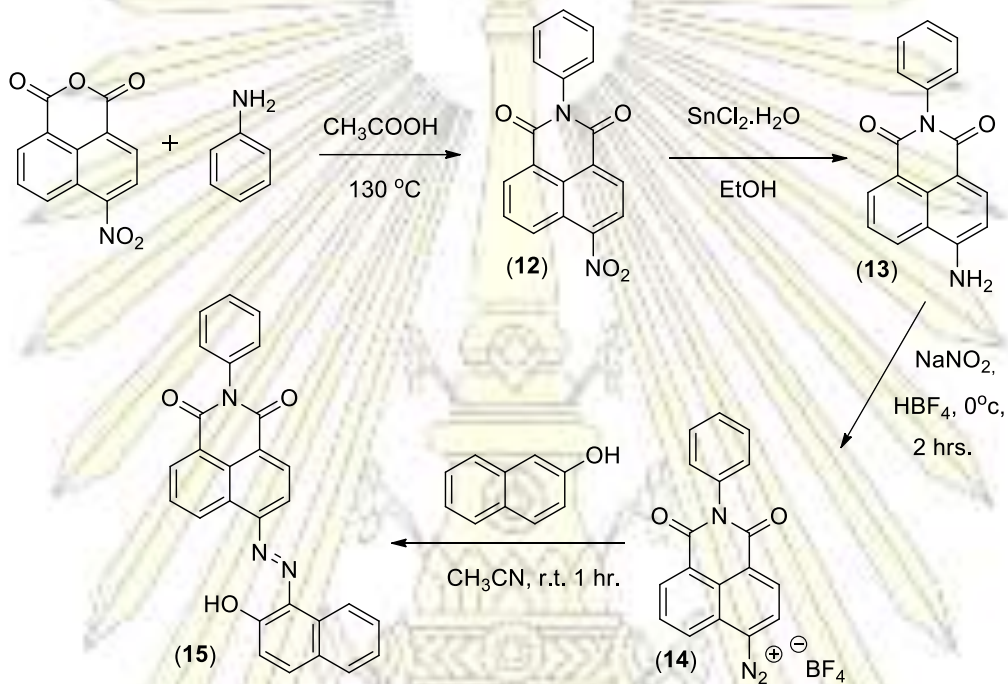
จากนั้นนำผลิตภัณฑ์ที่ได้ไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีที่มีซิลิกาเจลเป็นวัฏภาคหนึ่ง โดยใช้ตัวทำละลายคือเฮกเซนและเอทิลอะซิเตทในอัตราส่วน 3:1 โดยปริมาตร เป็นวัฏภาคเคลื่อนที่ได้ของแข็งสีเหลือง แล้วนำมาทำปฏิกิริยาต่อกับไอโอดобенซาดีไฮด์ จากนั้นนำสารผลิตภัณฑ์มาพิสูจน์โครงสร้างทางเคมีด้วยเทคนิค  $^1\text{H-NMR}$  พบว่า



รูปที่ 3.8 แสดง  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร **10** ใน  $\text{CDCl}_3$

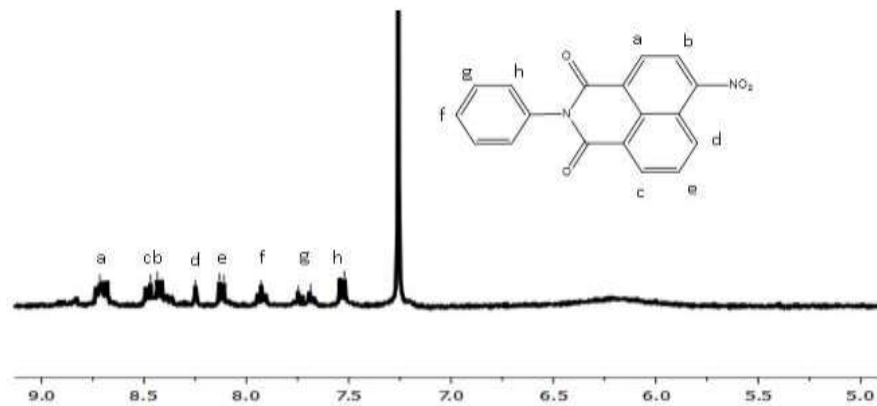
ซึ่งผลิตภัณฑ์ที่ได้นั้นมีปริมาณร้อยละของผลได้ที่มีค่าน้อยมาก คาดว่าเป็นเพราะปฏิกิริยาดังกล่าวเกิดได้ไม่ดี และไปเกิดปฏิกิริยาค้างเคียงคืออนุพันธ์ของแนพทาลิไมด์ที่เป็น terminal alkyne ที่ทำปฏิกิริยากันเองเป็นการเกิด homo coupling ของ terminal naphthalimide ได้ดีกว่า เพราะระหว่างการทำปฏิกิริยามีออกซิเจนอยู่ จึงทำให้ผู้วิจัยไม่สามารถทำขั้นตอนต่อไปในการแทนที่แอลดีไฮด์ด้วย dicyanyl เพื่อเป็นสาร 11 ที่เป็นสารเป้าหมายได้

### 3.1.3 การสังเคราะห์สารเป้าหมายตัวที่ 4 (สาร 15)



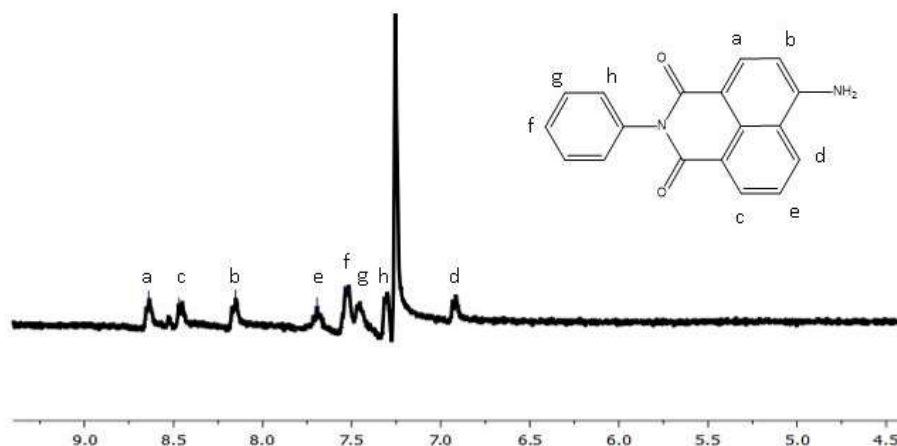
แผนภาพที่ 3.6 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาของสาร 15

กระบวนการสังเคราะห์สาร 14 เริ่มต้นจากนำ 4-ไนโตร-1,8-แนพทาลิกแอนไฮไดรด์ ไปทำปฏิกิริยาควบแน่น (condensation reaction) กับอะนิลีนโดยมีกรดอะซิติกเป็นตัวทำละลาย โดยกลไกการเกิดปฏิกิริยาจะเริ่มจากการ protonation ของหมู่คาร์บอนิลของแนพทาลิกแอนไฮไดรด์ด้วยกรดอะซิติกเพื่อกระตุ้นให้อะตอมคาร์บอนบนหมู่แอนไฮไดรด์เป็นอิเล็กโตรไฟล์ที่ดีขึ้น จากนั้นหมู่เอมีนของอะนิลีนจะเข้าชนที่อะตอมคาร์บอนบนหมู่แอนไฮไดรด์ ตามด้วยการเกิด deprotonation ของเอมีน และเกิดการหลุดของหมู่หลุดออก (leaving group) กลายเป็นเอมิคแอซิด (amic acid) หมู่คาร์บอกซิลิกและหมู่เอไมด์ที่เกิดขึ้นจะทำปฏิกิริยาควบแน่น (condensation reaction) จนได้ผลิตภัณฑ์ที่มีหมู่ 1,8-แนพทาลิไมด์ จากนั้นหาผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีที่มีซิลิกาเจลเป็นวัสดุภาคหนึ่ง โดยใช้ตัวทำละลายคือเฮกเซนและเอทิลอะซิเตท ในอัตราส่วน 3:1 โดยปริมาตร ได้ของแข็งสีเหลืองอ่อนในร้อยละของผลได้เท่ากับ 95 นำไปตรวจสอบด้วยเทคนิค  $^1\text{H-NMR}$  พบว่าได้สเปกตรัมของสาร 11 ดังแสดงในรูปที่ 3.9



รูปที่ 3.9 แสดง  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร 12 ใน  $\text{CDCl}_3$

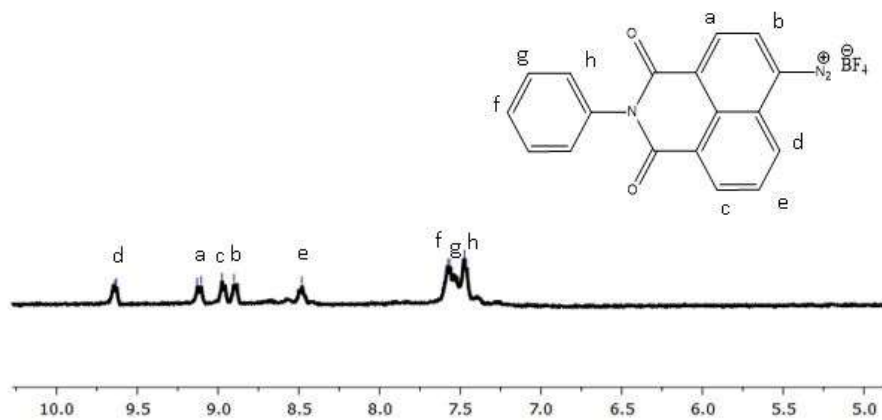
จากสเปกตรัม  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร 12 ที่ได้ พบว่าสัญญาณ chemical shift ที่ตำแหน่ง 8.72, 8.64 และ 8.47 ppm มีลักษณะเป็น doublet เป็นของโปรตอนที่ถูก deshield เนื่องจากหมู่ดึงอิเล็กตรอนของไนโตรเจนในตำแหน่งออร์โธและพาราบนวงแนพทาลิไมด์ ส่วนที่ตำแหน่งเมตาจะปรากฏสัญญาณที่ 7.93 ppm โดยมีลักษณะเป็น triplet ตำแหน่ง 8.11 ppm จะเป็นโปรตอนที่อยู่บนอะตอมคาร์บอนที่ติดกับหมู่ไนโตรเจนซึ่งเป็นหมู่ที่มีอิเล็กโตรเนกาติวิตีสูง และที่สัญญาณ 7.75 7.69 และ 7.52 ppm เป็นของโปรตอนในวงฟีนิลทั้งหมด 5 ตัว จากนั้นนำสารที่ได้มาทำปฏิกิริยาต่อ โดยนำผลิตภัณฑ์ที่ได้มาทำการรีดิวซ์ในสารละลายเอทานอลจะได้เป็นตะกอนสีเหลืองอ่อน 0.948 กรัม มีร้อยละของผลได้เท่ากับ 74 นำไปตรวจสอบด้วยเทคนิค  $^1\text{H-NMR}$  พบว่าได้



รูปที่ 3.10 แสดง  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร 13 ใน  $\text{CDCl}_3$

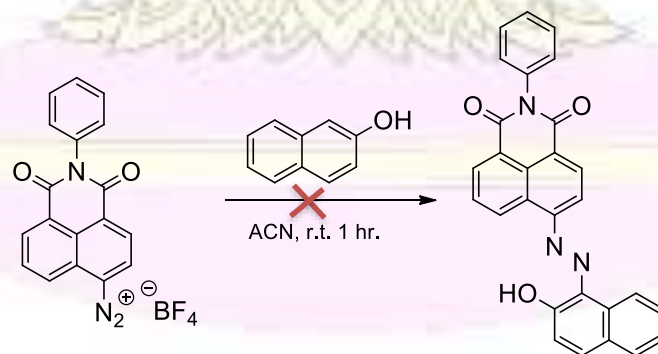


จากสเปกตรัม  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร **14** จะพบว่ามีลักษณะคล้ายกับสเปกตรัม  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร **13** แต่สัญญาณของโปรตอนตำแหน่ง d ที่เคยปรากฏที่ 7.93 ppm ในสาร **1** จะปรากฏที่ 6.89 ppm ในสาร **13** เนื่องจากหมู่อะมิโนเป็นหมู่ให้อิเล็กตรอนที่ดีกว่าโบรมีน จากนั้นนำตะกอนสีเหลืองอ่อนที่ได้หรือสาร **14** มาทำปฏิกิริยา diazotization แล้วทำการกรองตะกอนสีม่วงแดง (diazonium salt) sinvki 13 ที่ได้ 0.948 กรัม มีร้อยละของผลได้เท่ากับ 74 นำไปตรวจสอบด้วยเทคนิค  $^1\text{H-NMR}$  พบว่าได้



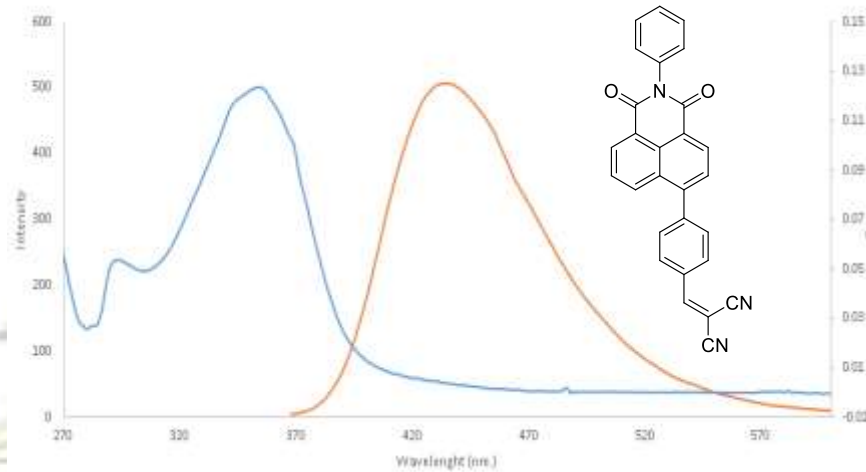
รูปที่ 3.11 แสดง  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร **15** ใน  $\text{CDCl}_3$

จากสเปกตรัม  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร **15** จะพบว่ามีลักษณะคล้ายกับสเปกตรัม  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร **14** แต่สัญญาณของโปรตอนตำแหน่ง d จะปรากฏที่ 9.63 ppm ในสาร **15** เนื่องจากหมู่ azo เป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอนที่มากแล้วนำ diazonium salt ที่ได้หรือสาร **15** มาทำการ coupling ต่อกับ 2-naphthol โดยใช้สารละลายเป็นอะซิโตไนไตรล์ จากนั้นนำสารผลิตภัณฑ์มาพิสูจน์โครงสร้างทางเคมีด้วยเทคนิค  $^1\text{H-NMR}$  พบว่าสารที่ได้ ไม่ใช่สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ เนื่องจากคาดว่า diazonium salt ที่สังเคราะห์ได้ (สาร **15**) นั้นเกิดการสลายตัวขณะการทำปฏิกิริยาดังแสดง



## 3.2 การศึกษาสมบัติเชิงแสง

### 3.2.1 การดูดกลืนแสงและการคายแสง



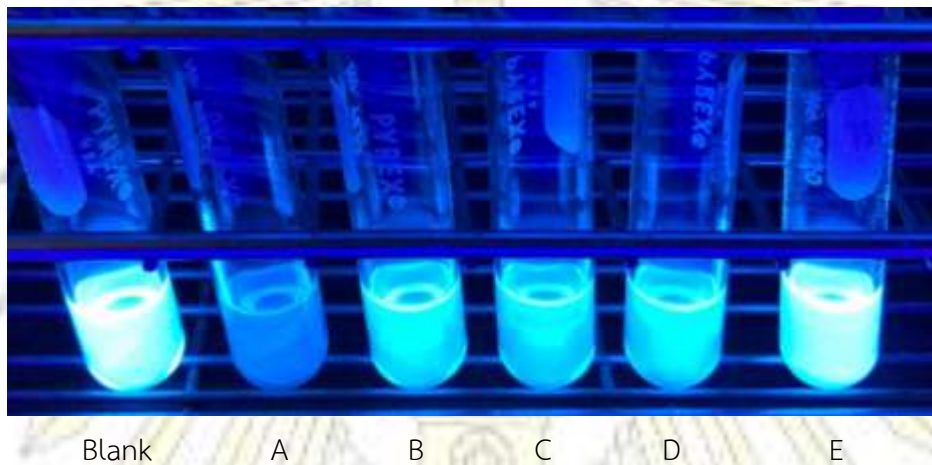
รูปที่ 3.12 แสดง normalized absorption/emission spectra ของสาร 2 ในเตตระไฮโดรฟูแรน

จากผลการทดลองจะเห็นได้ว่าสาร 2 จะให้ค่าการดูดกลืนแสงมากที่สุด ( $\lambda_{\max}$ ) ที่ความยาวคลื่น 354 นาโนเมตร โดยสภาวะแสงปกติจึงเห็นสารละลายใสไม่มีสี และเมื่อทำการวัดค่าการคายแสงของสาร 2 พบว่า ให้ค่าการคายแสงมากที่สุด ( $\lambda_{\max}$ ) ที่ความยาวคลื่น 434 นาโนเมตร จะเห็นได้ว่าค่าการคายแสงของสาร 2 มีความยาวคลื่นที่มากกว่าการดูดกลืนแสง เป็นเพราะเมื่อโมเลกุลถูกกระตุ้นด้วยแสง เกิด electronic transition ขึ้นไปที่สภาวะกระตุ้น โมเลกุลจะเกิดการปรับเปลี่ยนโครงสร้างจากการเกิด vibration relaxation และ rotation relaxation ลงมายังระดับพลังงานต่ำสุดของสภาวะกระตุ้น แล้วปลดปล่อยพลังงานออกมาในรูปความร้อน จากนั้นโมเลกุลจะตกกลับจากสภาวะกระตุ้นกลับลงมายังสภาวะพื้น และปลดปล่อยพลังงานออกมาในรูปของแสงหรือเกิดคายแสงนั่นเอง ซึ่งการเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวส่งผลให้ระยะห่างระหว่าง HOMO และ LUMO นั้นแคบลง นั่นคือพลังงานที่คายออกมาในรูปของแสงนั้นลดลง ส่งผลให้ค่าความยาวคลื่นมีค่ามากขึ้น (red shift) โดยค่าความต่างระหว่างค่าการดูดกลืนแสงและการคายแสง ก็คือ ค่า stock shift จะได้ว่าสาร 2 มีค่า stock shift เท่ากับ 80 นาโนเมตร ซึ่งค่าจะมากหรือน้อยเพียงใดขึ้นกับระยะเวลาการเกิด relaxation ของโมเลกุล ซึ่งในส่วนของสาร 2 นั้นจะเป็นการเกิดกระบวนการ internal charge transfer (ICT) ภายในโมเลกุลนั่นเอง

### 3.2.2 การหาความจำเพาะในการตรวจวัดไฮโดรราซีน

เมื่อได้ผลค่าการดูดกลืนแสงและค่าการคายพลังงานแสงแล้ว จากนั้นจะนำสาร 2 มาศึกษาอิทธิพลของสารในกลุ่มเอมีนต่อสัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ โดยใช้สาร 4 ความเข้มข้น 10 ไมโครโมลาร์ และความเข้มข้นของสารในกลุ่มเอมีน 100 ไมโครโมลาร์ (10 เท่า)

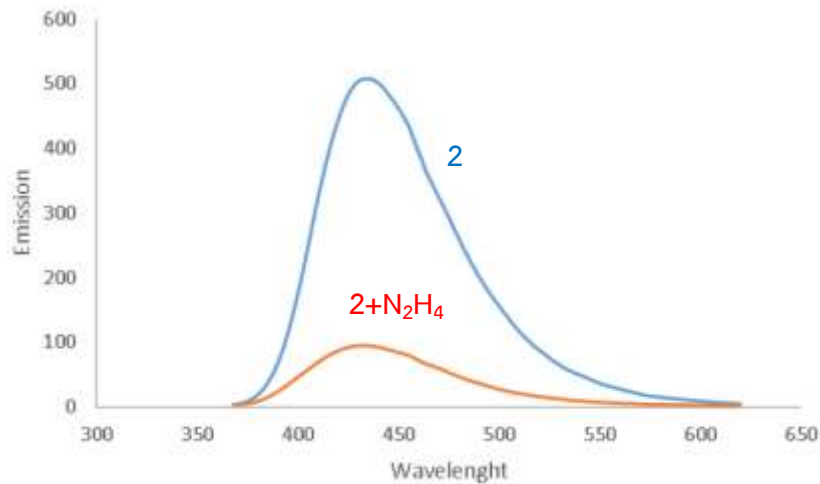
เริ่มจากการตรวจวัดเบื้องต้นโดยทำการ screening test อิทธิพลของสารในกลุ่มเอมีนต่อการจับกับสาร 2 โดยสารในกลุ่มเอมีนที่นำมาทำการทดสอบเบื้องต้นได้แก่ ไฮโดรราซีน (A), เอทานอลเอมีน (B), ไดเอทานอลเอมีน (C), ไตรเอทานอลเอมีน (D), และเมลามีน (E) ให้ผลการเปลี่ยนแปลงการเรืองแสง ดังรูปที่ 3.14



รูปที่ 3.14 แสดงการตรวจวัดของสาร 2 และสารในกลุ่มเอมีนในแตตระไฮโดรฟูแรน

จากการทดลองพบว่าสาร 2 สามารถเกิดการลดการเรืองแสงเมื่อเทียบกับ blank ได้ดีที่สุดในเมื่อตรวจวัดกับไฮโดรราซีน (A) ส่วนในการตรวจวัดกับสารตัวอื่น ๆ ในกลุ่มเอมีนเช่นเดียวกันนั้นเกิดการเปลี่ยนแปลงของการเรืองแสงที่น้อยมาก

จะเห็นได้ว่าสาร 2 สามารถจับกับไฮโดรราซีนได้อย่างจำเพาะ เนื่องจากเกิดการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณที่ค่อนข้างชัดเจน คือเกิดการลดหรือดับลงของสัญญาณ (quenching) ผู้วิจัยจึงนำไปวิเคราะห์เพิ่มเติมโดยใช้เครื่องมือ fluorescence spectrometry ได้ผลดังรูป



รูปที่ 3.15 แสดงค่าสัญญาณการคายแสงของสาร 2 ก่อนและหลังเติมไฮโดรราซีน

จากผลการทดลองจะเห็นว่าเมื่อสาร 2 จัดกับไฮโดรราซีนจะเกิดการลดลงของสัญญาณอย่างชัดเจน จะได้ว่าสาร 2 เป็นฟลูออเรสเซนซ์เซ็นเซอร์แบบปิด (turn-off) เมื่อจับกับไฮโดรราซีน ซึ่งปรากฏการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้นเพราะเกิดกระบวนการ PET ขึ้นเมื่อสาร 2 และตัวไฮโดรราซีนเกิดการจับกัน ทำให้เกิดการระงับสัญญาณขึ้น สัญญาณการเรืองแสงของสารนี้ที่ 1 มิลลิโมลาร์ สามารถถูกระงับไปได้ 5 เท่า เมื่อมีการเติมไฮโดรราซีนจำนวน 1.6 สมมูล

## บทที่ 4

### สรุปผลการทดลอง

งานวิจัยนี้ได้ทำการสังเคราะห์ฟลูออเรสเซนต์เซ็นเซอร์ที่มีแนพทาลิไมด์เป็นหน่วยให้สัญญาณ (signaling unit) และมีหน่วยรับ (receptor unit) แบ่งเป็นสองกลุ่ม คือ dicyanovinyl และ diazo โดยจะทำการสังเคราะห์ฟลูออเรสเซนต์เซ็นเซอร์ดังกล่าว จากการใช้ปฏิกิริยาหลักคือ Suzuki-Miyaura Coupling Reaction และ Sonogashira Coupling Reaction โดยสารเป้าหมายที่ต้องการสังเคราะห์นั้นมี 4 ชนิด คือ สาร 2, สาร 5, สาร 11, และสาร 15 ซึ่งผู้วิจัยได้ทำการสังเคราะห์สาร 5 ได้สำเร็จ เป็นฟลูออเรสเซนต์เซ็นเซอร์ในกลุ่มที่มีหน่วยรับเป็น dicyanovinyl มีร้อยละของผลได้เท่ากับ 30 เมื่อนำไปตรวจจัดกับสารกลุ่มเอมีนพบว่าสามารถตรวจวัดได้อย่างจำเพาะอย่างมากกับไฮดราซีน คือเมื่อสาร 5 จับกับไฮดราซีนจะเกิดการดับหรือลดลงของสัญญาณแสง (quenching) ได้อย่างชัดเจน แต่สาร 2, 11, และ 15 นั้น ไม่สามารถสังเคราะห์จนสำเร็จลุล่วงได้เพราะมีขั้นที่ซับซ้อน แต่ละขั้นตอนมีร้อยละของผลได้น้อยมาก อีกทั้งยังสลายตัวเมื่อทำปฏิกิริยาในสถานะที่ผู้วิจัยได้ทำการทดลองอีกด้วย



### บรรณานุกรม

1. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hydrazine-2D-B1.png> (accessed Mar 24, 2018)
2. Kroschwitz, J. I., Seidel, A., Eds.; Wiley: NewYork, B. Hydrazine and Its Derivatives. In Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. *Electroanalysis* **2000**, *12*, 48-54.
3. Serov, A.; Kwak, C. Applied Catalysis B: Environmental. *Appl. Catal. B-Environ.* **2010**, *98*, 19.
4. Vieira, I. C.; Lupetti, K. O.; *Fatibello-Filho*, O. *Anal. Lett.* **2002**, *35*, 2221-2231.
5. Garrod, S.; Bollard, M. E.; Nicholls, A. W.; Connor, S. C.; Connelly, J.; Nicholson, J. K.; Holmes, E. *Chem. Res. Toxicol.* **2005**, *18*, 115-122.
6. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, IARC, Lyon, France, **1985**, 36.
7. Batchelor-McAuley, C.; Banks, C. E.; Simm, A. O.; Jones, T. G. J.; Compton, R. G. *Analyst* **2006**, *131*, 106-110.
8. Elder, D. P.; Snodin, D.; Teasdale, A. J. *Pharm. Biomed. Anal.*, **2011**, *54*, 900-910.
9. Liu, J.; Zhou, W.; You, T.; Li, F.; Wang, E.; Dong, S. *Anal. Chem.* **1996**, *68*, 3350-3353.
10. Jin, W.; Jiang, J.; Wang, X.; Zhu, X.; Wang, G.; Song, Y.; Bai, C. Continuous intra-arterial blood pH monitoring in rabbits with acid-base disorders. *Respiratory Physiology & Neurobiology* **2011**, *177*, 183-188.
11. Bakera, A.; Gentyb, D., Fluorescence wavelength and intensity variations of cave waters. *J. hydrol.* **1999**, *217*, 19-34.
12. Podam, N. Using of Synchronous Fluorescence Technique in to Determine Organic Pollutants From Industrial Wastewater in Surface Water. PhD Thesis. Prince of Songkla University, 2007.

13. Zhu, H.; Fan, J.; Wang, B.; Peng, X., Fluorescent, MRI, and Colorimetric Chemical Sensors for the First-row D-Block Metal Ions. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44 (13), 4337-4366.
14. Lakowicz R. L. Principles of Fluorescence Spectroscopy. Springer **2010**, 1-961
15. Liu, Z.; He, W.; Guo, Z. Metal coordination in photoluminescent sensing. *Chem. Sov.Rev.* **2013**, 42 (4), 1568-1600.
16. Kar S.; Guchhait N.; Ghosh S.; Ganguly A. Selective fluorescence sensing of Cu(II) and Zn(II) using a simple Schiff base ligand: Naked eye detection and elucidation of photoinduced electron transfer (PET) mechanism. *Science Direct* **2015**, 143, 72-80.
17. Li, M. Novel Sensors for the Detection of Biologically Important Species. PhD Thesis, University of Bath, **2015**.
18. Yoon,B.; Kim, J.; Sessler, J. Naphthalimide trifluoroacetyl acetate: a hydrazineselective chemodosimetric sensor Cite this: *Chem. Sci.*, **2013**, 4, 4121-4126.
19. Afsharasl, A.; Tsyrlneva, L.; Zaporozhets, O. Spectroscopic, Visual Test Techniques and Optical Sensors for Determination of Hydrazine and Its Derivatives Methods and objects of chemical analysis, **2015**, 3, 97-107.
20. Lipshutz, B.; Petersen, T.; Abela, A. Room-Temperature Suzuki-Miyaura Couplings in Water Facilitated by Nonionic Amphiphiles. *Organic letters*, **2008**, 7, 1333-1336.
21. Mino, T.; Suzuki, S.; Hirai, K.; Sakamoto, M.; Fujita, T. Hydrazone-Promoted Sonogashira Coupling Reaction with Aryl Bromides at Low Palladium Loadings *Synlett*, **2011**, 1277-1280.

## ประวัติผู้วิจัย

นางสาวกฤษรา ศรีमानนท์ เกิดเมื่อวันที่ 27 เดือน พฤศจิกายน พ.ศ. 2538 ที่จังหวัด กรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาชั้นมัธยมศึกษาตอนปลายจากโรงเรียน นวมินทราชินูทิศ บดินทรเดชา จังหวัด กรุงเทพมหานคร เมื่อปีการศึกษา 2556 เข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2557 ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้ บ้านเลขที่ 26 ตำบล/แขวง คลองเจ้า คุณสิงห์ อำเภอ/เขต วังทองกลาง จังหวัด กรุงเทพมหานคร รหัสไปรษณีย์ 10310 อีเมล cartoonbaboo@gmail.com

