



โครงการ

การเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์

ชื่อโครงการ การสังเคราะห์เซนเซอร์ฐานไบฟีนิลสำหรับการตรวจวัดไซยาไนด์ไอออน
Synthesis of biphenyl-based sensors for cyanide ion detection

ชื่อนิสิต	นายธนวัฒน์ สุขการคำ	เลขประจำตัว	5933049523
ภาควิชา	เคมี		
ปีการศึกษา	2562		

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การสังเคราะห์เซนเซอร์ฐานไบฟีนิลสำหรับการตรวจวัด
ไซยาไนด์ไอออน

Synthesis of biphenyl-based sensors for cyanide ion detection

โดย

นายธนวัฒน์ ศุขการคำ

รายงานนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2562

โครงการ การสังเคราะห์เซนเซอร์ฐานไบโอฟินิลสำหรับการตรวจวัดไซยาไนด์ไอออน

โดย นายธนวัฒน์ ศุขการคำ

ได้รับอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาเคมี

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบโครงการ

- | | |
|----------------------------------------|------------------|
| 1. รองศาสตราจารย์ ดร. นवलพรรณ จันทศิริ | ประธานกรรมการ |
| 2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. พรรณี สีลาดี | กรรมการ |
| 3. ศาสตราจารย์ ดร. ธวัชชัย ดันทุลานี | อาจารย์ที่ปรึกษา |

รายงานฉบับนี้ได้รับความเห็นชอบและอนุมัติโดยหัวหน้าภาควิชาเคมี

ธวัชชัย ดันทุลานี

(ศาสตราจารย์ ดร.ธวัชชัย ดันทุลานี)

อาจารย์ที่ปรึกษา

วุฒิชัย พาราสุข

(รองศาสตราจารย์ ดร.วุฒิชัย พาราสุข)

หัวหน้าภาควิชาเคมี

วันที่ 25 เดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2563

ชื่อโครงการ การสังเคราะห์เซนเซอร์ฐานไบโไฟนัลสำหรับการตรวจวัดไซยาไนด์ไอออน

ชื่อนิสิตในโครงการ นายธนวัฒน์ สุขการค้า เลขประจำตัว 5933049523

ชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ศาสตราจารย์ ดร.ธวัชชัย ต้นขูลานี

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2562

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ในการสังเคราะห์สารเชิงซ้อนระหว่างไอออนโลหะทองแดงและอนุพันธ์ของไดไพโคลิลเอมีน และสังเคราะห์โมเลกุลอนุพันธ์ของแอมิโนโพนีลบอร์อนิคแอซิด โดยมีหมู่ไบโไฟนัลเป็นโมเลกุลสารเรืองแสงให้สัญญาณฟลูออเรสเซนส์ เพื่อเป็นสารตรวจวัดไซยาไนด์ไอออน โดยอนุพันธ์ทั้งสองชนิดมีโครงสร้างฐานคือไบโไฟนัลโมเลกุลมาจาก 3,3'-ไบโไฟนัลไดคาร์บอกซาลดีไฮด์ สามารถสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาชูชูกิ คัปปลิง โดยมีร้อยละของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 72 สังเคราะห์ไดไพโคลิลเอมีนได้จากปฏิกิริยาเอมีน-แอลดีไฮด์คอนเดนเซชัน ได้ร้อยละของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 77 สามารถสังเคราะห์บล็อกบอร์อนิคได้จากปฏิกิริยาแอลกอฮอล์คอนเดนเซชัน โดยมีร้อยละของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 100 ผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้ทั้งหมดสามารถพิสูจน์เอกลักษณ์โดยเทคนิคโปรตอนเอ็นเอ็มอาร์ และแมสสเปกโตรเมทรี แต่พบว่าไม่สามารถสังเคราะห์อนุพันธ์ของไดไพโคลิลเอมีนจากปฏิกิริยาเอมีน-แอลดีไฮด์ คอนเดนเซชัน ได้เพียงแต่อนุพันธ์ที่มีไดไพโคลิลเอมีนข้างเดียว และไม่สามารถสังเคราะห์อนุพันธ์ของแอมิโนโพนีลบอร์อนิคแอซิด จากปฏิกิริยาเอมีน-แอลดีไฮด์คอนเดนเซชัน เนื่องจากหมู่บอร์อนิคแอซิดของ 3-แอมิโนโพนีลบอร์อนิคแอซิด ส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาข้างเคียง ดังนั้นจึงนำบล็อกบอร์อนิคแอซิดมาใช้ในการสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ และพบว่าสามารถสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ได้จากผลการวิเคราะห์ด้วยเทคนิคแมสสเปกโตรเมทรี แต่ไม่สามารถแยกและทำให้บริสุทธิ์ได้จากเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี เนื่องจากสภาวะความเป็นกรดของซิลิกาเจลทำให้เกิดการสลายตัวกลายเป็นสารตั้งต้น

คำสำคัญ: ไซยาไนด์ไอออน ปฏิกิริยาเอมีน-แอลดีไฮด์ คอนเดนเซชัน ชูชูกิ คัปปลิง บอร์อนิคแอซิด

Project Title Synthesis of biphenyl-based sensors for cyanide ion detection

Student Name Mr. Thanawat Sookkanka Student ID 5933049523

Advisor Name Professor Dr. Thawatchai Tuntulani

Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Academic Year 2019

Abstract

The objective of this project is to design and synthesize molecular sensor copper(II) complex with dipicolylamine derivative and aminophenylboronic acid derivative containing biphenyl as fluorophore for the detection of cyanide ions. Both molecules also have biphenyl group as building block which is synthesized from 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde in 72% yield by using Suzuki coupling reaction. Dipicolylamine was synthesized in 77% yield by using amine-aldehyde condensation. Blocked boronic was synthesized in 100% yield by using alcohol condensation. All products were characterized by $^1\text{H-NMR}$ and mass spectrometry. However, synthesis of dipicolylamine derivative by amine-aldehyde condensation was not successful but a mono-substituted dipicolylamine derivative was obtained. Similarly, the unsuccessful attempt to synthesize aminophenylboronic acid derivative by amine-aldehyde condensation was a result of side reaction with 3-aminophenylboronic acid. Therefore, blocked boronic was used to synthesize the product. It was found that the product occurred as detected by mass spectrometry. However, the product cannot be separated and purified by column chromatography due to acid properties of the silica gel causing decomposition of the product.

Keywords: cyanide ion, amine-aldehyde condensation reaction, Suzuki coupling reaction, boronic acid

กิตติกรรมประกาศ

โครงการทำวิจัยในครั้งนี้มีวัตถุประสงค์ในการสังเคราะห์สารเชิงซ้อนระหว่างไอออนโลหะทองแดงและอนุพันธ์ของไดฟีโคลิลเอมีน และสังเคราะห์โมเลกุลอนุพันธ์ของเอมิโนฟีนิลบอโรนิกแอซิด เพื่อเป็นสารตรวจจับไซยาไนด์ไอออน โดยผู้วิจัยได้สังเคราะห์ ศึกษาและวิเคราะห์ข้อมูลที่เกี่ยวข้อง และจัดทำรายงานฉบับนี้เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้อ่านและผู้ที่จะทำงานวิจัยต่อไป งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากได้รับความอนุเคราะห์จากบุคคลหลายท่าน ดังนี้

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ ดร.ธวัชชัย ต้นตุลानी อาจารย์ที่ปรึกษางานวิจัยนี้เป็นอย่างสูงที่ได้กรุณาให้ความรู้ คำแนะนำต่างๆ รวมทั้งความช่วยเหลือในการแก้ปัญหาและความช่วยเหลือด้านต่างๆมาโดยตลอด ตลอดจนการเขียนรายงานฉบับนี้

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. นवलพรรณ จันทร์ศิริ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พรรณี ลีลาดี ที่ให้เกียรติมาเป็นประธานกรรมการและกรรมการสอบโครงการนี้ รวมทั้งคำแนะนำที่เป็นประโยชน์ในการปรับปรุงแก้ไขให้รายงานฉบับนี้มีความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

สุดท้ายนี้ ขอขอบคุณพี่ๆในห้องปฏิบัติการ SCRU ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สำหรับการให้ความรู้และคำแนะนำในการใช้อุปกรณ์และเครื่องมือต่างๆ ในห้องปฏิบัติการ รวมถึงเพื่อนๆ และผู้มีส่วนเกี่ยวข้องสำหรับการช่วยเหลือในทุกๆเรื่อง ผู้วิจัยขอระลึกในความกรุณาของท่านที่ได้กล่าวมาข้างต้น ตลอดจนบุคคลที่มีได้เอ่ยนามไว้ ณ ที่นี้

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ	จ
สารบัญ	ฉ
สารบัญรูป	ช
สัญลักษณ์และคำย่อ	ญ
บทที่ 1 บทนำและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง	1
1.1 บทนำ	1
1.2 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง	2
1.2.1 เคมีซูพราโมเลคิวลาร์ (supramolecular chemistry)	2
1.2.2 เซนเซอร์ทางเคมี (chemical sensor)	3
1.2.3 ไฮยาไนด์ไอออน (cyanide ion)	4
1.2.4 หมู่บอโรนิกและหมู่บอโรนิกแอซิด (boronic group and boronic acid group)	4
1.2.5 การตรวจวัดไฮยาไนด์ไอออน (cyanide ion detection)	6
1.3 วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย	9
บทที่ 2 วิธีการทดลอง	11
2.1 สารเคมี	11
2.2 เครื่องมือและอุปกรณ์	11
2.3 การสังเคราะห์	12
2.3.1 การสังเคราะห์ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde	12
2.3.2 การสังเคราะห์ 2,2'-dipicolylamine (DPA)	13
2.3.3 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของไดพีโคลิลเอมีน	14
2.3.4 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของแอมิโนฟีนิลบอโรนิกแอซิด	15
2.3.4.1 สังเคราะห์โดยใช้ 3-aminophenylboronic acid	16
2.3.4.2 สังเคราะห์โดยใช้ 3-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)aniline (blocked boronic)	17

บทที่ 3 ผลการทดลองและวิเคราะห์ผลการทดลอง	20
3.1 การออกแบบการสังเคราะห์โมเลกุลเป้าหมาย	20
3.2 การสังเคราะห์โมเลกุล 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde	23
3.3 การสังเคราะห์โมเลกุลอนุพันธ์ของไดฟีนิลเอมีน	26
3.4 การสังเคราะห์โมเลกุลอนุพันธ์ของเอมีโนฟีนิลบอโรนิกแอซิด	35
บทที่ 4 สรุปผลการทดลอง	45
เอกสารอ้างอิง	48
ภาคผนวก	51
ประวัติผู้วิจัย	55

สารบัญรูป

รูปที่	หน้า
รูปที่ 1.1 การเลือกจับแบบจำเพาะระหว่างโฮสต์และเกสต์	2
รูปที่ 1.2 อันตรกิริยาระหว่างโมเลกุล (a) ion-dipole interaction (b) pi-pi stacking interaction (c) hydrogen bonding (d) electrostatic interaction	3
รูปที่ 1.3 หลักการทำงานของตัวให้สัญญาณของเซนเซอร์ทางเคมี	3
รูปที่ 1.4 การเข้าทำปฏิกิริยาของนิวคลีโอไฟล์บนออร์บิทัลที่ว่างอยู่บนหมู่บอร์อนิค	4
รูปที่ 1.8 โครงสร้างโมเลกุล DSPBA เมื่อทำปฏิกิริยากับไซยาไนด์ไอออน	7
รูปที่ 1.9 โครงสร้างของโมเลกุลที่ใช้ตรวจวัดไซยาไนด์ไอออน	7
รูปที่ 1.10 ปฏิกิริยาการตรวจจับไอออนของโลหะทองแดง	8
รูปที่ 1.11 ปฏิกิริยาการตรวจจับไซยาไนด์ไอออนของสารเชิงซ้อนของไอออนโลหะทองแดง	8
รูปที่ 1.12 โครงสร้างของสารเชิงซ้อนระหว่างไอออนโลหะทองแดงกับโมเลกุลที่มีองค์ประกอบชนิด benzimidazole ²¹	9
รูปที่ 1.13 โครงสร้างสารเชิงซ้อนระหว่างไอออนโลหะทองแดงและโมเลกุลอนุพันธ์ของไดฟีโคลิลแอมีน	10
รูปที่ 1.14 โครงสร้างของโมเลกุลอนุพันธ์ของแอมิโนฟีนิลบอร์อนิคแอซิด	10
รูปที่ 2.1 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์โมเลกุลอนุพันธ์ของไดฟีโคลิลแอมีน	15
รูปที่ 2.2 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์โมเลกุลอนุพันธ์ของแอมิโนฟีนิลบอร์อนิคแอซิด	16
รูปที่ 2.3 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์โมเลกุลอนุพันธ์ของแอมิโนฟีนิลบอร์อนิคแอซิดจาก blocked boronic	18
รูปที่ 3.1 โครงสร้างโมเลกุลเป้าหมาย	20
รูปที่ 3.2 ขั้นตอนการสังเคราะห์โมเลกุลอนุพันธ์ของไดฟีโคลิลแอมีน	21
รูปที่ 3.3 โครงสร้างโมเลกุลเป้าหมาย	22
รูปที่ 3.4 ขั้นตอนการสังเคราะห์โมเลกุลอนุพันธ์ของแอมิโนฟีนิลบอร์อนิคแอซิด	22
รูปที่ 3.5 กลไกปฏิกิริยา Suzuki coupling ในการสังเคราะห์สาร 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde	24
รูปที่ 3.6 ¹ H-NMR spectrum ของสาร 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde	25
รูปที่ 3.7 กลไกปฏิกิริยาการสังเคราะห์สารประกอบ imine	27
รูปที่ 3.8 กลไกปฏิกิริยาการ reduction ของสารประกอบ imine	27
รูปที่ 3.9 ¹ H-NMR spectrum ของสาร DPA	28
รูปที่ 3.10 โมเลกุลที่คาดว่าจะได้จากผลการวิเคราะห์ด้วย mass spectrometry มีมวลเท่ากับ 392.043 m/	31

รูปที่ 3.12 โมเลกุลที่คาดว่าจะได้จากผลการวิเคราะห์ด้วย mass spectrometry มีมวลเท่ากับ 574.280 m/z	32
รูปที่ 3.13 โมเลกุลที่คาดว่าจะได้จากผลการวิเคราะห์ด้วย mass spectrometry มีมวลเท่ากับ 394.115 m/z	32
รูปที่ 3.14 โมเลกุลที่คาดว่าจะได้จากผลการวิเคราะห์ด้วย mass spectrometry มีมวลเท่ากับ 575.349 m/z	32
รูปที่ 3.16 กลไกปฏิกิริยาการ reduction ของสารประกอบ iminium ion	34
รูปที่ 3.17 โมเลกุลที่คาดว่าจะได้จากผลการวิเคราะห์ด้วย mass spectrometry มีมวลเท่ากับ 330.071 m/z	36
รูปที่ 3.18 โมเลกุลที่คาดว่าจะได้จากผลการวิเคราะห์ด้วย mass spectrometry มีมวลเท่ากับ 448.180 m/z	37
รูปที่ 3.19 กลไกการเกิดปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร blocked boronic	38
รูปที่ 3.20 ¹ H-NMR spectrum ของสาร blocked boronic	39
รูปที่ 3.21 โมเลกุลที่คาดว่าจะได้จากผลการวิเคราะห์ด้วย mass spectrometry มีมวลเท่ากับ 398.050 m/z	42
รูปที่ 3.22 โมเลกุลที่คาดว่าจะได้จากผลการวิเคราะห์ด้วย mass spectrometry มีมวลเท่ากับ 585.259 m/z	42
รูปที่ 3.23 กลไกการเกิดปฏิกิริยาการสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์โดยใช้ blocked boronic	43
รูปที่ 4.1 ขั้นตอนการสังเคราะห์โมเลกุลอนุพันธ์ของไดฟีโคลิลเอมีน	46
รูปที่ 4.2 ขั้นตอนการสังเคราะห์โมเลกุลอนุพันธ์ของเอมีโนฟีนิลบอร์อนิคแอซิด	46
รูปที่ 1 mass spectrum ของปฏิกิริยาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของไดฟีโคลิลเอมีน โดยใช้ CH ₃ OH เป็นตัวทำละลาย	52
รูปที่ 2 mass spectrum ของปฏิกิริยาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของไดฟีโคลิลเอมีน โดยใช้ C ₂ H ₄ Cl ₂ เป็นตัวทำละลาย	52
รูปที่ 3 mass spectrum ของปฏิกิริยาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของไดฟีโคลิลเอมีน โดยใช้ CH ₃ CN เป็นตัวทำละลาย	53
รูปที่ 4 mass spectrum ของปฏิกิริยาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของบอร์อนิคแอซิด	53
รูปที่ 3.5 mass spectrum ของปฏิกิริยาการสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ โดยใช้ blocked boronic	54

สัญลักษณ์และคำย่อ

δ	chemical shift
J	coupling constant
$^{\circ}\text{C}$	degree of Celsius
d	doublet
EtOAc	ethyl acetate
g	gram
Hz	hertz
MALDI	matrix-assisted laser desorption ionization
m/z	mass per charge
MS	mass spectrometry
MHz	mega Hertz
mg	milligram
mL	milliliter
mmol	millimole
m	multiplet
nm	nanometer
ppm	part per million
$^1\text{H-NMR}$	proton nuclear magnetic resonance
rt	room temperature
s	singlet
THF	tetrahydrofuran
TOF	time of flight
t	triplet
% yield	ร้อยละผลได้

บทที่ 1

บทนำและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

1.1 บทนำ

ในปัจจุบันนี้โลกได้ประสบปัญหามลพิษทางสิ่งแวดล้อมส่งผลกระทบต่อร่างกายมนุษย์และสิ่งมีชีวิตต่างๆอย่างมาก โดยเฉพาะมลพิษทางน้ำ ซึ่งจะมีการปนเปื้อนและสะสมสารพิษจำนวนมากในแหล่งน้ำต่างๆ เช่น แม่น้ำ ลำคลอง บ่อน้ำ และทะเล ต้นกำเนิดสารพิษอันตรายมาจากกิจกรรมของมนุษย์เป็นส่วนใหญ่ โดยเฉพาะกิจกรรมในโรงงานอุตสาหกรรมที่ผลิตสารเคมีเป็นจำนวนมาก ซึ่งทำให้มีปริมาณของเสียเกิดขึ้นจำนวนมากเช่นกัน วิธีที่โรงงานอุตสาหกรรมส่วนใหญ่ปฏิบัติคือ การปล่อยของเสียเหล่านั้นลงไปสู่แหล่งน้ำต่างๆ สิ่งมีชีวิตในแหล่งน้ำจึงได้รับการปนเปื้อนและสะสมสารพิษ มนุษย์นำน้ำหรือสัตว์น้ำไปใช้ในการอุปโภคและบริโภคในชีวิตประจำวัน ทำให้สารพิษสามารถเข้าไปสะสมในร่างกายได้ จึงส่งผลให้มนุษย์มีสุขภาพที่ไม่ดี เจ็บป่วยบ่อย และบางครั้งอาจอันตรายถึงชีวิตได้ โดยสารพิษประเภทแอนไอออน เป็นสารพิษชนิดหนึ่งที่มีความอันตรายและมีจำนวนมากในชีวิตประจำวัน เช่น ฟลูออไรด์ไอออน (F⁻) ที่ทำให้เกิดโรคความผิดปกติของกระดูก (skeleton fluorosis) และทำให้ระบบการทำงานของต่อมไทรอยด์ผิดปกติ¹ ไนเตรตไอออน (NO₃⁻) ทำให้หัวใจเต้นเร็วและหมดสติในที่สุด² โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ไซยาไนต์ไอออน (CN⁻) ซึ่งเป็นแอนไอออนชนิดหนึ่งที่มีความอันตรายมากที่สุดแม้ได้รับในปริมาณที่เพียงเล็กน้อย มีฤทธิ์ทำให้ปวดศีรษะอย่างรุนแรง กล้ามเนื้อต่างๆ อ่อนแรง และส่งผลทำให้เสียชีวิต³ โดยจะส่งผลความรุนแรงมากยิ่งขึ้นถ้ามีการได้รับปริมาณจำนวนมาก ดังนั้นการตรวจสอบปริมาณสารพิษไซยาไนต์ไอออนในแหล่งน้ำอย่างสม่ำเสมอจึงเป็นสิ่งจำเป็น โดยวิธีการตรวจสอบปริมาณไซยาไนต์ไอออนที่ได้ผลรวดเร็วและใช้งานง่าย คือการใช้สารตรวจจับที่ให้สัญญาณฟลูออเรสเซนส์หรือมีการเปลี่ยนแปลงสีเมื่อเกิดอันตรกิริยากับไซยาไนต์

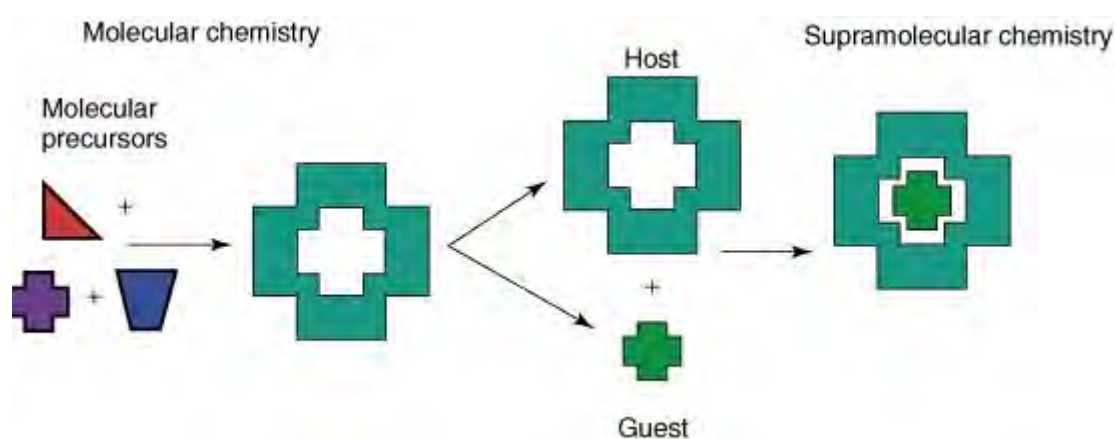
สารประกอบทางเคมีที่ใช้ในการตรวจจับไซยาไนต์ไอออน มีหลายชนิด เช่น IR-786⁴ , poly(9,9'-(6''-p-dimesitylboranephenolhexyl)fluorene-co-alt-1,4-phenylene)⁵ หรือ [1,3]oxazine⁶ แต่ข้อจำกัดของสารเหล่านี้คือ ละลายน้ำได้น้อย ทำให้ไม่สามารถนำมาเป็นสารตรวจวัดในการตรวจสอบแหล่งน้ำได้⁷ การแก้ไขในการเลือกสารตรวจวัด ทำได้โดยการเลือกใช้สารที่ละลายน้ำได้ ได้แก่ สารประกอบชนิด boronic acid และสารเชิงซ้อนระหว่างไอออนของโลหะกับลิแกนด์ชนิดต่างๆ การเลือกไอออนของโลหะเพื่อการสังเคราะห์สารเชิงซ้อน ต้องเลือกไอออนของโลหะที่สามารถจับกับไซยาไนต์ไอออนได้ดี ไอออนของโลหะทองแดงจึงถูกเลือกนำมาใช้ จากคุณสมบัติที่ไซยาไนต์ไอออนสามารถทำปฏิกิริยากับไอออนของโลหะทองแดงได้ผลิตภัณฑ์ที่มีความเสถียรอย่างมาก

การออกแบบโครงสร้างของสารตรวจจับไซยาไนด์เป็นหนึ่งในปัจจัยที่สำคัญมาก โครงสร้างของสารมีผลต่อความสามารถในการตรวจจับแอนไอออนได้ โดยโครงสร้างต้องมีความเหมาะสมกับขนาดแอนไอออน ขนาดของลิแกนด์ต้องมีความพอดีกับไอออนของโลหะ เพื่อให้สารเชิงซ้อนมีประสิทธิภาพในการจับกับแอนไอออนได้ดี สารประกอบอีกชนิดหนึ่งซึ่งสามารถทำอันตรกิริยากับไซยาไนด์ไอออนได้ คือสารประกอบที่เป็นอนุพันธ์ของฟีนิลบอโรนิกแอซิด^{8,9,10,11} ดังนั้นงานวิจัยนี้ได้ทำการออกแบบสารตรวจจับทั้งหมด 2 ชนิด ได้แก่ สารเชิงซ้อนระหว่างไอออนของโลหะทองแดงกับอนุพันธ์ของไดฟิโคลิลแอมีน และอนุพันธ์ของเอมีโนฟีนิลบอโรนิกแอซิด

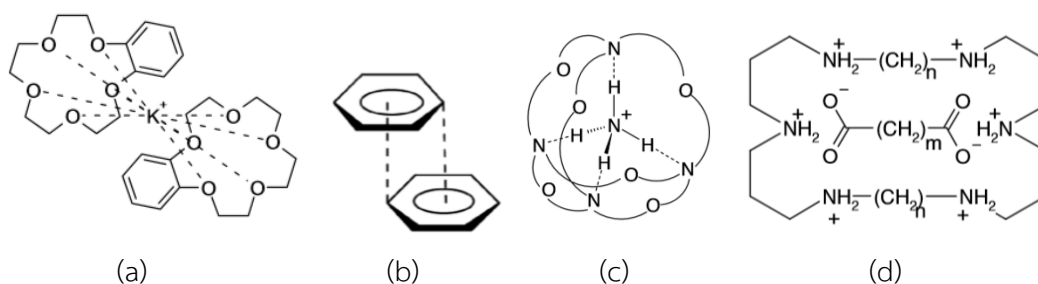
1.2 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

1.2.1 เคมีซูพราโมเลคิวลาร์ (supramolecular chemistry)

เคมีซูพราโมเลคิวลาร์ (supramolecular chemistry) ถูกนิยามว่าเป็นศาสตร์ที่ศึกษาการรวมกันของโมเลกุลหรือไอออนตั้งแต่ 2 โมเลกุลหรือไอออนขึ้นไปด้วยอันตรกิริยาระหว่างโมเลกุลแบบนอนโคเวเลนต์ (non-covalent) ระหว่างโมเลกุลที่มีความสามารถในการเลือกจับหรือโฮสต์ (host) และโมเลกุลที่สนใจหรือเกสต์ (guest) ได้อย่างจำเพาะ ดังรูปที่ 1.1¹² โดยใช้อันตรกิริยาไดโพล (dipole-dipole interaction) อันตรกิริยาแบบไอออน-ไดโพล (ion-dipole interaction) พันธะไฮโดรเจน (hydrogen bonding) แรงดึงดูดทางไฟฟ้า (electrostatic interaction) อันตรกิริยาแบบแคทไอออน-พาย (cation-pi interaction) อันตรกิริยาแบบแอนไอออน-พาย (anion-pi interaction) และอันตรกิริยาพาย-พาย (pi-pi stacking interaction) บางส่วนแสดงดังรูปที่ 1.2



รูปที่ 1.1 การเลือกจับแบบจำเพาะระหว่างโฮสต์และเกสต์¹²

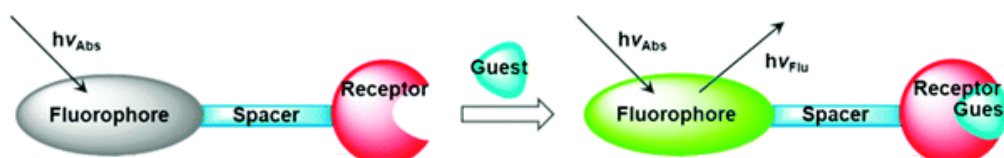


รูปที่ 1.2 อันตรกิริยาระหว่างโมเลกุล (a) ion-dipole interaction (b) pi-pi stacking interaction (c) hydrogen bonding (d) electrostatic interaction¹³

ในปัจจุบันเคมีซูปราโมเลคูลาร์ยังครอบคลุมถึงการศึกษาการจดจำของโมเลกุล (molecular recognition) การเกิดเซลฟ์แอสเซมบลี (self-assembly) การออกแบบเครื่องมือระดับโมเลกุล (molecular device) การศึกษาตัวเร่งปฏิกิริยาเชิงซูปราโมเลคูลาร์ (supramolecular catalysis) การศึกษาพอลิเมอร์เชิงซูปราโมเลคูลาร์ (supramolecular polymer) และเคมีระดับนาโน (nanotechnology) ซึ่งได้รับความสนใจเป็นอย่างมากเพราะสามารถนำความรู้ดังกล่าวไปประยุกต์ใช้ได้หลายหลายเช่น การพัฒนาตัวเร่งปฏิกิริยา การพัฒนาเซนเซอร์ทางเคมี¹³ เป็นต้น

1.2.2 เซนเซอร์ทางเคมี (chemical sensor)

เซนเซอร์ทางเคมีคือ สารที่สังเคราะห์ขึ้นเพื่อใช้ในการตรวจวัดโมเลกุลหรือไอออนที่ต้องการ โมเลกุลที่นำมาใช้เป็นเซนเซอร์ทางเคมีจะประกอบด้วยสองส่วนที่สำคัญคือ ส่วนที่ทำหน้าที่เป็นตัวรับ (receptor unit) จะเป็นส่วนที่ทำหน้าที่ในการเลือกจับโมเลกุลหรือเกสต์ที่เราสนใจซึ่งมีความจำเพาะสูง และส่วนที่ทำหน้าที่เป็นตัวให้สัญญาณ (sensory unit) จะเป็นส่วนที่แสดงการเปลี่ยนแปลงสัญญาณด้วยสมบัติทางเคมีที่เปลี่ยนแปลงไป อาจสามารถด้วยวัดได้ด้วยเทคนิคทางเคมีวิเคราะห์ เช่น โครโมฟอร์ (chromophore) จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงสีซึ่งสามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่าหรือตรวจวัดได้ด้วยเทคนิค fluorescence spectroscopy หรือโมเลกุลที่สามารถเกิดการเปลี่ยนแปลงสมบัติทางเคมีไฟฟ้า ดังรูปที่ 1.3^{14,15}



รูปที่ 1.3 หลักการทำงานของตัวให้สัญญาณของเซนเซอร์ทางเคมี¹⁵

1.2.3 ไซยาไนต์ไอออน (cyanide ion)

ไซยาไนต์ไอออน เป็นสารประกอบเคมีจำพวกอนินทรีย์อยู่ในรูปประจุลบ (CN^-) มีองค์ประกอบเป็นอะตอมคาร์บอน และอะตอมไนโตรเจนที่เชื่อมกันด้วยพันธะสาม (triple bond) โดยทั่วไปมักพบเห็นในสารประกอบ hydrogen cyanide, sodium cyanide และ potassium cyanide

ไซยาไนต์ไอออนส่วนใหญ่เกิดมาจากแหล่งผลิตธรรมชาติ คือ แบคทีเรีย, พังไจ และสาหร่าย ซึ่งถูกผลิตมาแล้วปะปนอยู่ในพืชและอาหารต่างๆ เช่น แอลมอนด์, ถั่วลิมา, ถั่วเหลือง, ผักขม, ต้นไผ่ และ มันสำปะหลัง¹⁶ ไซยาไนต์ไอออนเป็นหนึ่งในสารเคมีที่มีความอันตรายมากที่สุด เมื่อได้รับปริมาณเพียงเล็กน้อย ก็สามารถแสดงความอันตรายได้มากมาย โดยมีระดับความอันตรายต่อมนุษย์ที่ขึ้นอยู่กับปริมาณสารที่ได้รับเข้าไป คือ

1. ระดับ 20-40 mg/m^3 , 50-60 mg/m^3 ใช้เวลาในการแสดงผลข้างเคียงประมาณ 20 นาที ถึง 1 ชั่วโมง
2. ระดับ 120-150 mg/m^3 สามารถทำให้ตายได้ภายใน 30 นาที ถึง 1 ชั่วโมง
3. ระดับ 150 mg/m^3 สามารถทำให้ตายได้ภายใน 1 ชั่วโมง
4. ระดับ 200 mg/m^3 สามารถทำให้ตายได้ภายใน 10 นาที
5. ระดับ 300 mg/m^3 สามารถทำให้ตายได้ทันที¹⁷

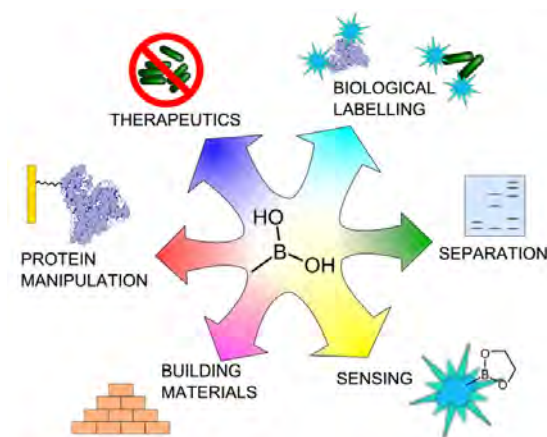
1.2.4 หมู่บอโรนิกและหมู่บอโรนิกแอซิด (boronic group and boronic acid group)

หมู่บอโรนิก (boronic group, $-\text{BR}_3$) เป็นหมู่ที่มีอะตอมโบรอนแบบ sp^2 และมีรูปร่างโมเลกุลแบบสามเหลี่ยมแบนราบ (trigonal planar) ที่มีออร์บิทัล p วางอยู่ ต่ออยู่กับหมู่แทนที่ 3 หมู่ ดังรูปที่ 1.4 เนื่องจากมีออร์บิทัลดังกล่าววางอยู่ นิวคลีโอไฟล์จึงสามารถเข้าทำปฏิกิริยาตำแหน่งที่ว่างนี้ได้โดยการให้อิเล็กตรอนและเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างโมเลกุลและชนิดของไฮบริดเซชัน (hybridization) เป็นแบบ sp^3 และมีรูปร่างโมเลกุลแบบทรงสี่หน้า (tetrahedral) ของ boronate anion ซึ่งถูกเสนอโดย Lorand และ Edwards ในปี ค.ศ. 1959¹⁸



รูปที่ 1.4 การเข้าทำปฏิกิริยาของนิวคลีโอไฟล์บนออร์บิทัลที่ว่างอยู่บนหมู่บอโรนิก¹⁸

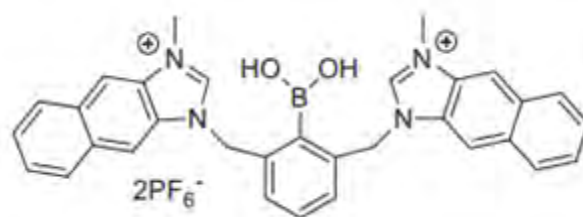
หมู่บอร์อนิกแอซิด (boronic acid group) เป็นหมู่บอร์อนิกที่มีหมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl group) 2 หมู่เป็นหมู่แทนที่ ถูกนำมาใช้ประโยชน์ได้หลากหลาย ดังรูปที่ 1.5¹⁹



รูปที่ 1.5 การนำไปใช้ประโยชน์ของหมู่บอร์อนิกแอซิด¹⁹

ในช่วงหลายปีที่ผ่านมา มีงานวิจัยจำนวนมากที่ใช้หมู่บอร์อนิกแอซิด (boronic acid) เป็นตัวตรวจวัดโมเลกุลหรือไอออนต่างๆ ดังนี้

Eun และคณะ⁸ ได้สังเคราะห์ตัวตรวจวัดที่มีโครงสร้างดังรูป 1.6 โดยมีหมู่บอร์อนิก 1 หมู่และหมู่ imidazolium 2 หมู่เป็นตัวตรวจจับ F^- เกิดเป็น B-F complex ที่ช่วยรักษาความเสถียรแรงกระทำระหว่าง F^- และหมู่ imidazolium (ionic hydrogen bond) และชักนำให้เกิดการตอบสนองของสัญญาณฟลูออเรสเซนส์แบบสัดส่วน (ratiometric fluorescence)

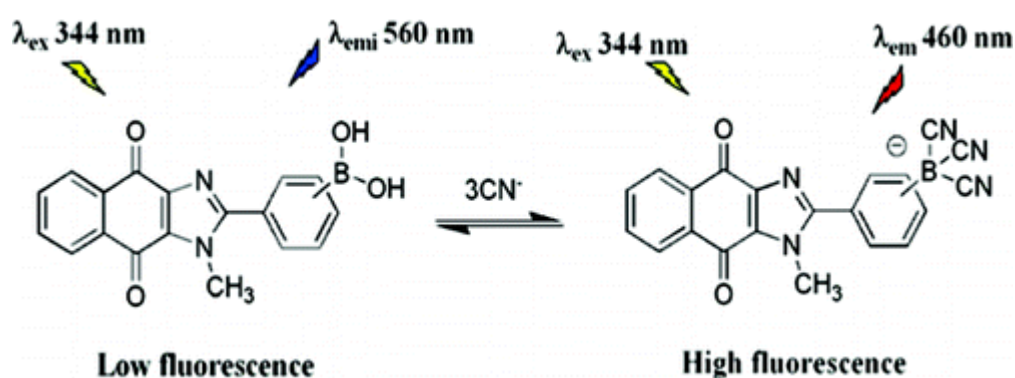


รูปที่ 1.6 โครงสร้างของเซนเซอร์ทางเคมีที่มีหมู่บอร์อนิกเป็นตัวตรวจจับเพื่อใช้ในการตรวจวัด F^- ⁸

1.2.5 การตรวจวัดไซยาไนด์ไอออน (cyanide ion detection)

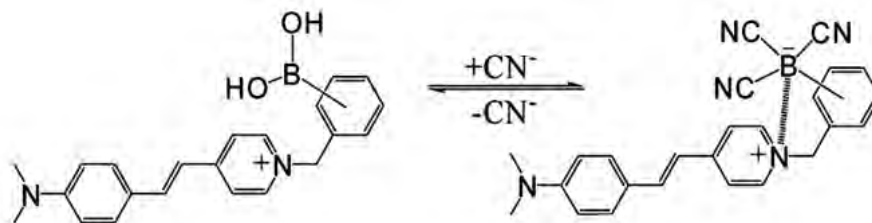
จากงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่ามีสารเรืองแสง (fluorophore) และตัวตรวจจับ (receptor) ต่างๆ ที่ให้การเปลี่ยนแปลงของสัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ เมื่อทำการทำปฏิกิริยากับไซยาไนด์ไอออน

Jamkratoke และคณะ⁹ ได้สังเคราะห์สารประกอบเคมี naphthoimidazolidione ที่มีหมู่บอโรนิกแอซิด มีโครงสร้างดังรูปที่ 1.7 ในการตรวจวัดไซยาไนด์ไอออนในน้ำ โดยหมู่บอโรนิกทำหน้าที่เป็นตัวตรวจจับและมีองค์ประกอบของ naphthoquinone ที่เชื่อมกับ imidazole เป็นโมเลกุลสารเรืองแสง เมื่อหมู่บอโรนิกทำปฏิกิริยากับไซยาไนด์ไอออน จะเกิดการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งของสัญญาณฟลูออเรสเซนส์



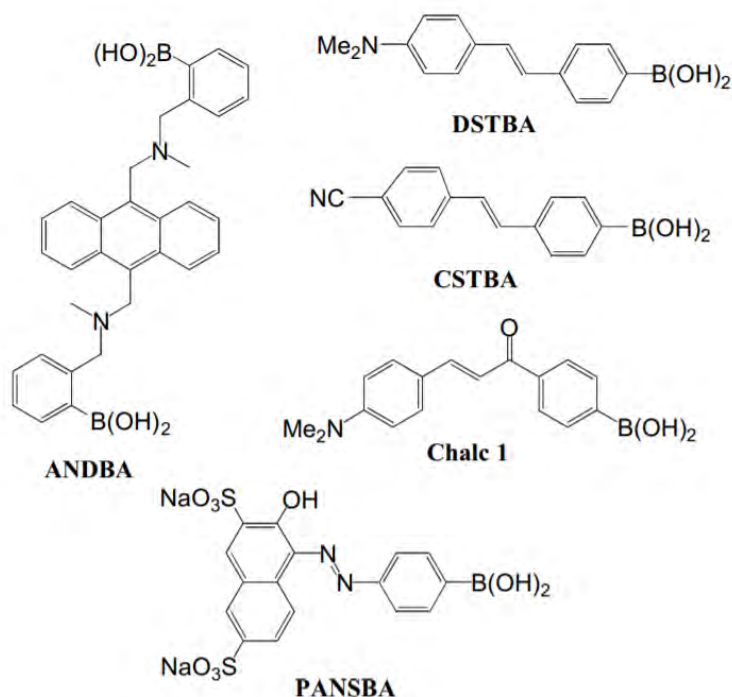
รูปที่ 1.7 โครงสร้างของโมเลกุล Naphthoimidazolidione ที่มีหมู่บอโรนิกที่ใช้ในการตรวจวัดไซยาไนด์ไอออน⁹

Badugu และคณะ¹⁰ ได้สังเคราะห์สารตรวจวัดไซยาไนด์ไอออน โดยมีโมเลกุลที่ทำหน้าที่ตรวจจับไซยาไนด์ไอออน คือ 4-[4-(N,N-dimethylamino)styryl]-1-(x-boronobenzyl) pyridinium bromide (DSPBA) โดยที่ x คือตำแหน่งของหมู่บอโรนิกแอซิด ได้แก่ 2, 3, และ 4 หมายถึงตำแหน่ง ortho-, meta-, และ para ตามลำดับ มีโครงสร้างโมเลกุลดังรูปที่ 1.8 ทำการทดลองในระบบที่มีคลอไรด์ไอออนเป็นตัวรบกวนและทำการทดลองด้วยเทคนิค fluorescence spectroscopy พบว่า เครื่องตรวจวัดสามารถตรวจจับไซยาไนด์ไอออนที่มีความเข้มข้น 1-30 μ M ในระบบที่มีองค์ประกอบของคลอไรด์ไอออนทำหน้าที่เป็นตัวรบกวน



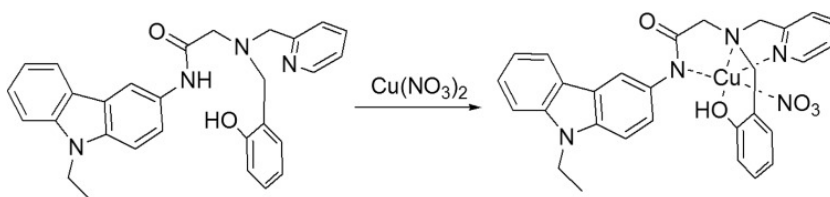
รูปที่ 1.8 โครงสร้างโมเลกุล DSPBA เมื่อทำปฏิกิริยากับไซยาไนด์ไอออน¹⁰

Badugu และคณะ¹¹ ได้ศึกษากลไกปฏิกิริยาการเปลี่ยนแปลงสัญญาณสเปกตรัมจากเทคนิค fluorescence spectroscopy ของโมเลกุลจำนวน 5 โมเลกุล ได้แก่ DSTBA, ANDBA, CSTBA, Chalc 1 และ PANSBA ดังรูปที่ 1.9 เพื่อเป็นสารตรวจวัดไซยาไนด์ไอออน พบว่า โมเลกุลทั้ง 5 โมเลกุล เมื่อทำปฏิกิริยากับไซยาไนด์ไอออน จะให้การตอบสนองของสัญญาณสเปกตรัมที่มีกลไกต่างกัน

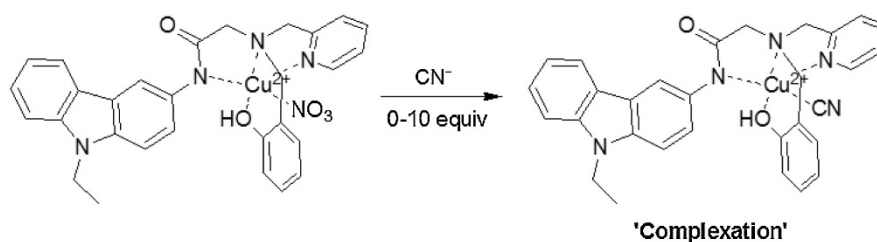


รูปที่ 1.9 โครงสร้างของโมเลกุลที่ใช้ตรวจวัดไซยาไนด์ไอออน¹¹

Park และคณะ²⁰ ได้สังเคราะห์โมเลกุล (E)-4-((2-((2-hydroxynaphthalen-1-yl)methylene)amino)phenyl-amino)-3-nitro-2H-chromen-2-one ที่มีโครงสร้างดังรูปที่ 1.10 มีองค์ประกอบเป็นสารชนิด coumarin และ naphthol ในการตรวจจับไอออนของโลหะทองแดง ซึ่งสามารถสังเกตการเปลี่ยนแปลงได้จากการเปลี่ยนสีของสารละลายจากสีเหลืองเป็นสีส้ม และงานวิจัยนี้นำสารเชิงซ้อนของไอออนโลหะทองแดงกับโมเลกุลดังกล่าวที่ทำหน้าที่เป็นลิแกนด์ที่มีโครงสร้างดังรูปที่ 1.11 เพื่อทำหน้าที่เป็นสารตรวจจับแอนไอออน งานวิจัยนี้ได้ทดสอบความจำเพาะในการตรวจวัดแอนไอออนชนิดต่างๆ เมื่อนำสารเชิงซ้อนชนิดนี้ทำปฏิกิริยากับแอนไอออนดังต่อไปนี้ F^- , Br^- , Cl^- , I^- , CN^- , SCN^- , BzO^- , N_3^- , AcO^- , $H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} , HSO_4^- , SO_4^{2-} , NO_3^- , ClO_4^- และ S^{2-} แล้วทำการทดสอบกับเทคนิค fluorescence spectroscopy พบว่าสารเชิงซ้อนชนิดดังกล่าวให้การเปลี่ยนแปลงสัญญาณมากที่สุดหลังจากทำการเติมไซยาไนด์ไอออนลงไปในระบบ ซึ่งสามารถสังเกตการเปลี่ยนแปลงได้จากสีของสารละลายที่เปลี่ยนจากสีส้มเป็นสีเหลือง แสดงว่าสารเชิงซ้อนดังกล่าวมีความจำเพาะในการตรวจวัดไซยาไนด์ไอออน

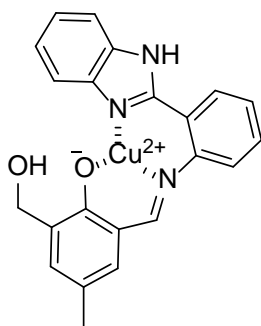


รูปที่ 1.10 ปฏิกิริยาการตรวจจับไอออนของโลหะทองแดง²⁰



รูปที่ 1.11 ปฏิกิริยาการตรวจจับไซยาไนด์ไอออนของสารเชิงซ้อนของไอออนโลหะทองแดง²⁰

Tang และ Cai²¹ ได้สังเคราะห์โมเลกุลที่มีองค์ประกอบของสารชนิด benzimidazole เพื่อเป็นสารตรวจจับ (sensor) ไอออนของโลหะ พบว่าโมเลกุลนี้มีความจำเพาะกับไอออนของโลหะทองแดงมากกว่าไอออนของโลหะอื่นๆ มีโครงสร้างดังรูปที่ 1.12 ซึ่งสามารถทดสอบด้วยเทคนิค fluorescence spectroscopy และงานวิจัยนี้นำสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างไอออนของโลหะทองแดงกับโมเลกุลดังกล่าวมาทดสอบการตรวจจับกับแอนไอออนต่างๆด้วยเทคนิค fluorescence spectroscopy พบว่า สารเชิงซ้อนดังกล่าวนี้มีความจำเพาะกับไซยาไนด์ไอออนอย่างมาก

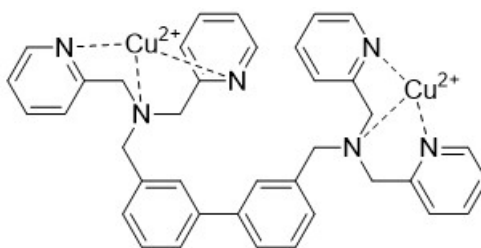


รูปที่ 1.12 โครงสร้างของสารเชิงซ้อนระหว่างไอออนโลหะทองแดงกับโมเลกุลที่มีองค์ประกอบชนิด benzimidazole²¹

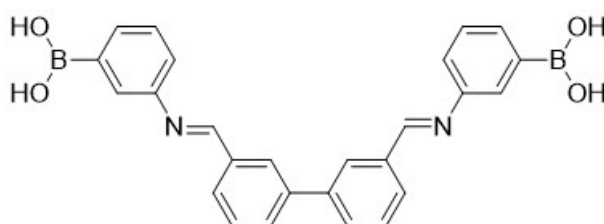
จากงานวิจัยที่ผ่านมา พบว่า โมเลกุลที่ใช้เป็นเซนเซอร์ที่กล่าวมาข้างต้น โมเลกุลที่ทำหน้าที่เป็นตัวตรวจจับไซยาไนด์ไอออนได้ ได้แก่โมเลกุลที่มีองค์ประกอบของหมู่บอร์อนิก และโมเลกุลของสารเชิงซ้อนของไอออนโลหะทองแดง

1.3 วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ที่จะสังเคราะห์สารเชิงซ้อนระหว่างไอออนโลหะทองแดงและโมเลกุลอนุพันธ์ของไดพีโคลิลแอมีน ผ่านปฏิกิริยาแอมีน-แอลดีไฮด์ คอนเดนเซชัน (amine-aldehyde condensation) และสังเคราะห์โมเลกุลอนุพันธ์ของแอมิโนฟีนิลบอร์อนิกแอซิด ผ่านปฏิกิริยาแอมีน-แอลดีไฮด์ คอนเดนเซชัน (amine-aldehyde condensation) โดยมีหมู่ไบฟีนิล (biphenyl) เป็นโมเลกุลสารเรืองแสงให้สัญญาณฟลูออเรสเซนส์ เพื่อเป็นสารตรวจจับไซยาไนด์ไอออน ดังรูปที่ 1.13 และรูปที่ 1.14



รูปที่ 1.13 โครงสร้างสารเชิงซ้อนระหว่างไอออนโลหะทองแดงและโมเลกุลอนุพันธ์ของไดพีโคลิลแอมีน



รูปที่ 1.14 โครงสร้างของโมเลกุลอนุพันธ์ของแอมิโนฟีนิลบอโรนิกแอซิด

บทที่ 2

วิธีการทดลอง

2.1 สารเคมี

สารเคมีที่ใช้ในการสังเคราะห์ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde คือ 3-iodobenzaldehyde (C_7H_5IO), 3-formylphenylboronic acid ($C_7H_7O_3B$), bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) และ potassium carbonate (K_2CO_3) และตัวทำละลายที่ใช้ในการสังเคราะห์ เป็น ตัวทำละลายผสมระหว่าง tetrahydrofuran (C_4H_8O) และ deionized water (H_2O) อัตราส่วน 5:2

สารเคมีที่ใช้ในการสังเคราะห์อนุพันธ์ของไดไพโคลิลเอมีน คือ 2-(aminomethyl)pyridine ($C_6H_8N_2$), 2-pyridinecarboxaldehyde (C_6H_5NO), 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde ($C_{14}H_{10}O_2$), sodium borohydride ($NaBH_4$), acetic acid ($C_2H_4O_2$) และ anhydrous magnesium sulfate ($MgSO_4$) และตัวทำละลายที่ใช้ในการสังเคราะห์ ได้แก่ dichloromethane (CH_2Cl_2), ethanol (C_2H_5OH) และ acetonitrile (CH_3CN)

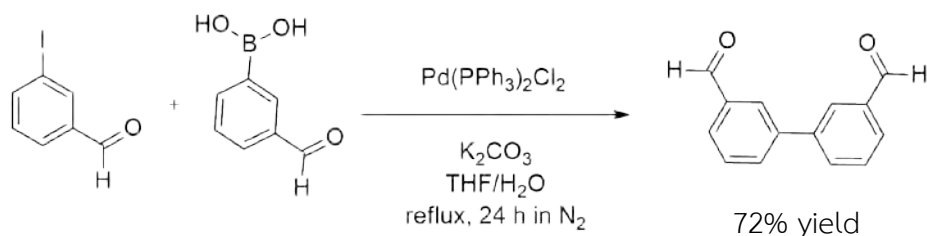
สารเคมีที่ใช้ในการสังเคราะห์อนุพันธ์ของอะมิโนฟีนิลบอโรนิกเอซิด คือ 3-aminophenyl boronic acid monohydrate ($C_6H_{10}BNO_3$), 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde ($C_{14}H_{10}O_2$), 2,2-dimethyl-1,3-propanediol ($C_5H_{12}O_2$), anhydrous sodium sulphate (Na_2SO_4), acetic acid ($C_2H_4O_2$) และ anhydrous magnesium sulfate ($MgSO_4$) โดยใช้ acetonitrile (CH_3CN) เป็นตัวทำละลาย

2.2 เครื่องมือและอุปกรณ์

การติดตามปฏิกิริยาและตรวจสอบสารที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography (TLC) ใช้แผ่นอะลูมิเนียมที่เคลือบด้วยซิลิกาเจล (Silica gel 60 F₂₅₄, Merck) การแยกสารและการทำให้สารบริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography (Kieselgel 60, 0.063-0.200 mm, Merck) การกำจัดตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุน ยี่ห้อ BUCHI rotavapor รุ่น R-3 การพิสูจน์เอกลักษณ์โครงสร้างของสารด้วยเทคนิค ¹H-NMR บันทึกด้วยเครื่อง JEOL 500 MHz NMR spectrometer โดยตำแหน่งสัญญาณของโปรตอนบันทึกในหน่วย part per million (ppm) ใช้ chloroform-d ($CDCl_3$) และ methanol-d₄ (CD_3OD) เป็นตัวทำละลาย และการพิสูจน์มวลโมเลกุลของสารด้วยเทคนิค MALDI-TOF mass spectrometry บันทึกด้วยเครื่อง Biflex Bruker mass spectrometer โดยใช้ 2-cyano-4-hydroxycinnamic acid (CCA) เป็นเมทริกซ์

2.3 การสังเคราะห์

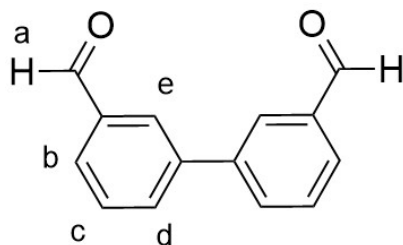
2.3.1 การสังเคราะห์ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde



3,3'-biphenyldicarboxaldehyde

วิธีการสังเคราะห์ที่ดัดแปลงจากงานวิจัยของ Wang และคณะ²² ซึ่ง 3-iodobenzaldehyde (0.200 g, 0.862 mmol) ลงในขวดสองคอ ละลายด้วยตัวทำละลายผสมระหว่าง THF และ DI water ในอัตราส่วน 5:2 ปริมาตร 10 ml จากนั้นชั่งสาร 3-formylphenylboronic acid (0.200 g, 1.33 mmol) ลงในปิกเกอร์ เติมตัวทำละลายดังกล่าว ปริมาตร 10 ml แล้วค่อยๆเติมลงในขวดสองคอ เติม K₂CO₃ (0.300 g, 2.17 mmol) คนสารละลายภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 10 นาที ทำการเติมตัวเร่งปฏิกิริยา Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.03 g, 0.043 mmol) สังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงของสารละลายทันทีที่เติมเป็นสารละลายสีเหลือง จากนั้นให้ความร้อนโดยการ reflux เป็นเวลา 24 ชั่วโมง สังเกตเห็นสารละลายเป็นสีน้ำตาลเข้ม จากนั้นกรองสารละลายผ่านกระดาษกรองและล้างด้วยตัวทำละลายผสมระหว่าง THF และ DI water ในอัตราส่วน 5:2 ก่อนจะระเหยตัวทำละลายภายใต้สุญญากาศได้ขอเหลวสีน้ำตาลเข้ม จากนั้นละลายสารดังกล่าวด้วยน้ำ DI ทำการสกัดด้วย CH₂Cl₂ สังเกตเห็นชั้น CH₂Cl₂ สารละลายมีสีน้ำตาล ส่วนชั้นน้ำสารละลายใส เก็บชั้น CH₂Cl₂ และนำชั้นน้ำมาสกัดด้วย CH₂Cl₂ 3 ครั้ง เก็บชั้น CH₂Cl₂ จากนั้นกำจัดน้ำในชั้น CH₂Cl₂ ด้วย anhydrous Na₂SO₄ กรองด้วยสำลีและกำจัดตัวทำละลายออก จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น crude product สีน้ำตาล จากนั้นนำสารที่ได้ทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี โดยใช้ซิลิกาเจลเป็นเฟสคงที่และใช้เฟสเคลื่อนที่เป็น CH₂Cl₂ เก็บแถบสารแรก ซึ่งมีค่า R_f เท่ากับ 0.81 นำไประเหยตัวทำละลายได้ขอแข็งสีขาว 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde (0.130 g, 72% yield) จากนั้นนำมาพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิค ¹H-NMR และ mass spectrometry

พิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde

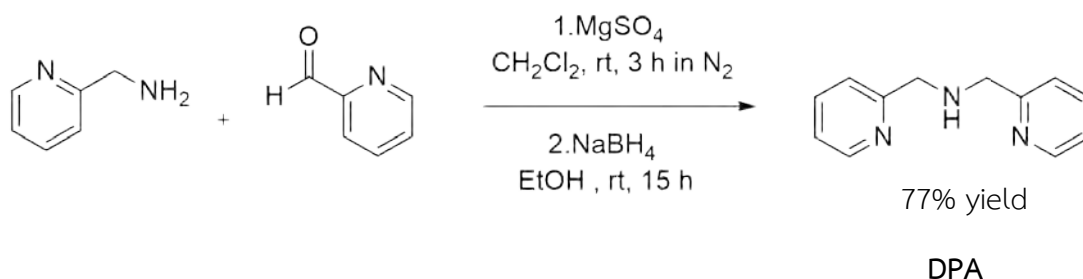


3,3'-biphenyldicarboxaldehyde

$^1\text{H-NMR}$: δ_{H} (500 MHz, CDCl_3 , ppm) 7.65 (t, $J=7.67$ Hz, H_c , 2H), 7.90 (m, H_d , H_b , 4H), 8.13 (s, H_e , 2H), 10.10 (s, H_a , 2H)

Mass spectrometry (MALDI-TOF) : $[\text{M}+1]^+ = 211.730$ m/z

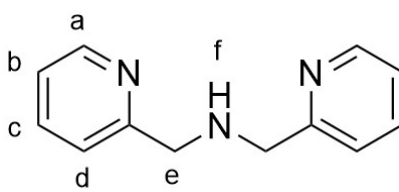
2.3.2 การสังเคราะห์ 2,2'-dipicolylamine (DPA)



วิธีการสังเคราะห์ดัดแปลงจากงานวิจัยของ Wong และคณะ²³ ซึ่งนำหนัก 2-(aminomethyl) pyridine (0.500 g, 4.62 mmol) ลงในขวดสองคอ เติมตัวทำละลาย CH_2Cl_2 ที่ผ่านการกำจัดน้ำด้วย molecular sieve เป็นเวลา 24 ชั่วโมงปริมาตร 20 ml จากนั้นเติม anhydrous MgSO_4 (2.77 g, 4.62 mmol) และหยดสารละลาย 2-pyridinecarboxaldehyde (0.500 g, 4.67 mmol) ลงไป คนสารละลายภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 3 ชั่วโมง จากนั้นกรองสารละลายผ่านกระดาษกรองและล้างด้วยตัวทำละลาย CH_2Cl_2 ก่อนจะระเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุน ได้ crude product สีเหลืองอ่อน จากนั้นทำปฏิกิริยารีดักชันของหมู่ imine โดยทำการละลายของเหลวดังกล่าวด้วย $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ นำสารละลายไปแช่ในอ่างน้ำแข็งที่อุณหภูมิ -5°C จากนั้นเติม CH_3COOH เข้มข้น 4 หยด (pH=3) ลงไปอย่างช้าๆ และเติม NaBH_4 (0.175 g, 4.62 mmol) ที่ละลายด้วย $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ลงไปที่ละหยด คนสารละลายที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 15 ชั่วโมง จากนั้นกรองสารละลายผ่านกระดาษกรองและล้างด้วยตัวทำ

ละลาย ethanol ก่อนจะระเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุนได้ crude product สีเหลือง จากนั้นละลายสารดังกล่าวด้วยน้ำ DI เติม Na_2CO_3 จนกว่าสารละลายจะมี $\text{pH}=7$ ทำการสกัดด้วย CH_2Cl_2 สังเกตเห็นชั้น CH_2Cl_2 สารละลายมีสีเหลืองอ่อน ส่วนชั้นน้ำ สารละลายใส เก็บชั้น CH_2Cl_2 และนำชั้นน้ำมาสกัดด้วย CH_2Cl_2 จำนวน 3 ครั้ง เก็บชั้น CH_2Cl_2 จากนั้นกำจัดน้ำในชั้น CH_2Cl_2 ด้วย anhydrous Na_2SO_4 กรองสารละลายด้วยสำลีและกำจัดตัวทำละลายออก จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น crude product สีเหลืองเข้ม จากนั้นนำสารที่ได้ทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี โดยใช้ซิลิกาเจลเป็นเฟสคงที่ และใช้เฟสเคลื่อนที่เป็นระบบ gradient จาก CH_2Cl_2 100% ไปถึง $\text{EtOAc} : \text{CH}_3\text{OH} (20:1)$ เก็บแถบสารสุดท้ายซึ่งมีค่า R_f เท่ากับ 0.21 เมื่อทดสอบด้วยเทคนิค TLC จากนั้นนำไประเหยตัวทำละลายได้ของเหลวสีเหลือง DPA (0.709 g, 77% yield) จากนั้นนำมาพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิค $^1\text{H-NMR}$ และ mass spectrometry

พิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ DPA



DPA

$^1\text{H-NMR}$: δ_{H} (500 MHz, CDCl_3 , ppm) 2.98 (s, H_f , 1H), 3.81 (s, H_e , 4H), 6.97 (t, $J=7.52$ Hz, H_c , 2H), 7.19 (d, $J=7.79$ Hz, H_d , 2H), 7.46 (t, $J=7.65$ Hz, H_b , 2H) และ 8.39 (d, $J=4.97$ Hz, H_a , 2H)

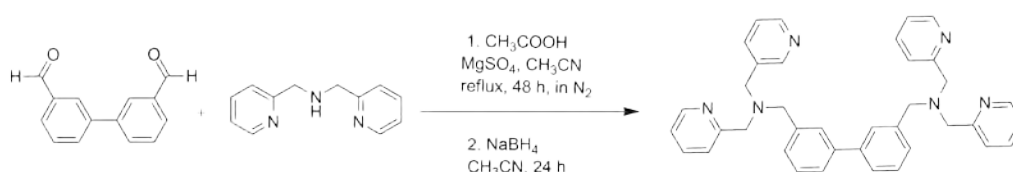
Mass spectrometry (MALDI-TOF) : $[\text{M}+1]^+ = 199.774$ m/z

2.3.3 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของไดพิโคลิลเอมีน

ในเบื้องต้นผู้วิจัยได้ทำการทดลองโดยเปลี่ยนตัวทำละลายในการตั้งปฏิกิริยาการสังเคราะห์ เพื่อหาตัวทำละลายที่เหมาะสม โดยตัวทำละลายที่ใช้ในการทดลอง ได้แก่ CH_2Cl_2 , CH_3OH , $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ และ CH_3CN

วิธีการสังเคราะห์อนุพันธ์ของไดพิโคลิลเอมีนโดยใช้ CH_3CN เป็นตัวทำละลาย ดังรูปที่ 2.1 คือ ซิ่ง 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde (0.050 g, 0.238 mmol) ลงในขวดสองคอ เติมตัวทำละลาย CH_3CN 15 ml หยด CH_3COOH เข้มข้น 4 หยด ($\text{pH}=3$) ลงไปสารละลาย คนสารละลายด้วยแท่งแม่เหล็กกวนสารประมาณ 15 นาที ซิ่ง DPA (0.104 g, 0.523 mmol) ลงในบีกเกอร์ขนาด 50 ml ละลาย DPA ด้วยตัวทำละลาย CH_3CN เช่นเดียวกัน จากนั้นค่อยๆเติมสารละลาย DPA ผสมลงในขวดสองคอ เติม anhydrous MgSO_4

(0.063 g, 0.523 mmol) ลงไป คนสารละลายให้ความร้อนโดยทำการ reflux ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนเป็นเวลา 48 ชั่วโมง จากนั้นซ้ NaBH₄ (0.020 g, 0.523 mmol) ลงในบีกเกอร์ขนาด 50 ml ละลายสารด้วยตัวทำละลาย CH₃CN ปริมาตร 5 ml จากนั้นเติมสารละลาย NaBH₄ ที่ละลายลงในขวดสองคอ ตั้งปฏิกิริยาเป็นเวลา 24 ชั่วโมง สังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงเป็นสารละลายสีส้มอ่อน จากนั้นนำสารละลายไปกรองผ่านกระดาษกรองแล้วนำสารละลายที่ได้มากำจัดตัวทำละลาย จากนั้นละลายสารด้วยน้ำ DI แล้วเติม Na₂CO₃ จนกว่าสารละลายจะมี pH=7 นำสารละลายมาสกัดด้วย CH₂Cl₂ ซ้ำ CH₂Cl₂ สารละลายมีสีส้มอ่อน ส่วนชั้นน้ำมีสีใส เก็บชั้น CH₂Cl₂ และนำชั้นน้ำมาสกัดด้วย CH₂Cl₂ 3 ครั้ง เก็บชั้น CH₂Cl₂ จากนั้นกำจัดน้ำในชั้น CH₂Cl₂ ด้วย anhydrous Na₂SO₄ กรองด้วยสำลีและกำจัดตัวทำละลายออกได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวสีส้ม



รูปที่ 2.1 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์โมเลกุลอนุพันธ์ของไดพิโคลิลเอมีน

การสังเคราะห์โดยใช้ตัวทำละลายอื่นๆ ได้แก่ CH₂Cl₂, CH₃OH และ C₂H₄Cl₂ ผู้วิจัยทำตามขั้นตอนเช่นเดียวกับการใช้ CH₃CN ผลการสังเกตการเปลี่ยนแปลงของสารหลังจากทำการสกัดและระเหยตัวทำละลายคือ เมื่อใช้ CH₂Cl₂ พบว่าเป็นของเหลวสีเหลืองอ่อน เมื่อใช้ CH₃OH พบว่าเป็นของเหลวสีส้มอ่อน และ เมื่อใช้ C₂H₄Cl₂ พบว่าเป็นของเหลวลักษณะหนืดสีแดงเข้มผสมกับของเหลวลักษณะหนืดสีดำ

ขั้นตอนต่อไปผู้วิจัยได้นำของเหลวของสารที่สังเคราะห์ได้แต่ละชนิดของการเลือกใช้ตัวทำละลายไปตรวจสอบมวล โดยเทคนิค MALDI-TOF mass spectrometry โดยใช้ 2-cyano-4-hydroxycinnamic acid (CCA) เป็นเมทริกซ์ ซึ่งผลการทดลองพบว่าสัญญาณพีคมวล 575.349 m/z คือมวลของอนุพันธ์ของไดพิโคลิลเอมีน มี intensity น้อย ผู้วิจัยจึงไม่ได้ทำการทดลองทำให้สารบริสุทธิ์

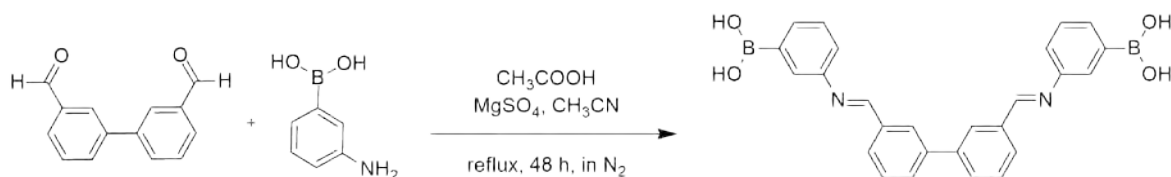
2.3.4 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของเอมิโนฟีนิลบอโรนิกแอซิด

ผู้วิจัยทำการทดลองสังเคราะห์อนุพันธ์ของเอมิโนฟีนิลบอโรนิกแอซิด 2 วิธี คือ การสังเคราะห์โดยใช้ 3-aminophenylboronic acid และการสังเคราะห์โดยใช้ 3-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)aniline (blocked boronic)

2.3.4.1 สังเคราะห์โดยใช้ 3-aminophenylboronic acid

วิธีการสังเคราะห์อนุพันธ์ของแอมิโนฟีนิลบอโรนิกแอซิด โดยใช้ CH_3CN เป็นตัวทำละลาย ดังรูปที่ 2.2 คือ ซังสาร 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde (0.050 g, 0.238 mmol) ลงในขวดสองคอขนาด 100 ml เติมตัวทำละลาย CH_3CN ปริมาตร 10 ml หยด CH_3COOH เข้มข้น 4 หยด (pH=3) ลงไปสารละลาย คนสารละลายด้วยแท่งแม่เหล็กจนสารประมาณ 15 นาที ซังสาร 3-aminophenylboronic acid (0.081 g, 0.595 mmol) ลงในบีกเกอร์ขนาด 50 ml ละลายสารด้วยตัวทำละลาย CH_3CN ปริมาตร 5 ml จากนั้นค่อยๆ เติมสารละลาย 3-aminophenylboronic acid ผสมลงไปขวดสองคอ เติม anhydrous MgSO_4 (0.072 g, 0.595 mmol) ลงไป คนสารละลาย ให้ความร้อนโดยทำการ reflux ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนเป็นเวลา 48 ชั่วโมง สังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงเป็นสารละลายสีเหลืองอ่อน จากนั้นนำสารละลายไปกรองผ่านกระดาษกรองแล้วนำสารละลายที่ได้มากำจัดตัวทำละลาย จากนั้นละลายสารด้วยน้ำ DI แล้วเติม Na_2CO_3 จนกว่าสารละลายจะมี pH=7 นำสารละลายมาสกัดด้วย EtOAc ชั้น EtOAc สารละลายมีสีเหลืองอ่อน ส่วนชั้นน้ำมีสีใส เก็บชั้น EtOAc และนำชั้นน้ำมาสกัดด้วย EtOAc 3 ครั้ง เก็บชั้น EtOAc จากนั้นกำจัดน้ำในชั้น EtOAc ด้วย anhydrous Na_2SO_4 กรองด้วยสำลีและกำจัดตัวทำละลายออก จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีไม่มีสีเจือปนกับแผ่นของแข็งสีน้ำตาลอ่อนเกาะบนผิวรอบขวดก้นกลม เมื่อนำสารดังกล่าวมาทดสอบการละลายกับตัวทำละลายต่างๆ ได้แก่ CH_3CN , EtOAc, CH_3OH และ $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ พบว่าละลายได้ดีใน $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ในขณะที่ร้อนได้สารละลายสีน้ำตาลอ่อน

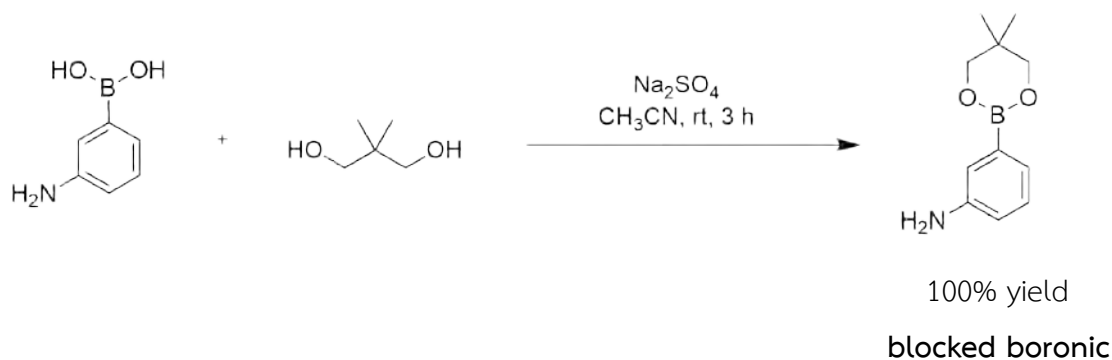
จากนั้นนำสารละลายมาทดสอบด้วยเทคนิค TLC พบว่ามีจุดบนแผ่น TLC 4 จุด ได้แก่ $R_{f1} = 0.54$, $R_{f2} = 0.41$, $R_{f3} = 0.35$ และ $R_{f4} = 0.18$ จากนั้นนำสารที่ได้ทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี โดยใช้ซิลิกาเจลเป็นเฟสคงที่และใช้เฟสเคลื่อนที่เป็นระบบ gradient จาก CH_2Cl_2 100% ไปถึง EtOAc : CH_3OH (20:1) นำสารที่แยกได้ไปทดสอบมวลด้วยเทคนิค MALDI-TOF mass spectrometry โดยใช้ 2-cyano-4-hydroxycinnamic acid (CCA) เป็นเมทริกซ์



รูปที่ 2.2 ปฏิกริยาการสังเคราะห์โพลีเมอร์อนุพันธ์ของแอมิโนฟีนิลบอโรนิกแอซิด

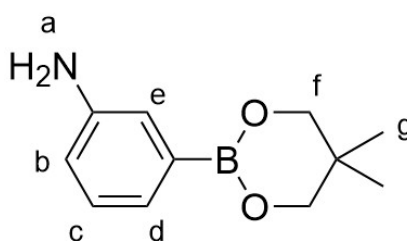
2.3.4.2 สังเคราะห์โดยใช้ 3-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)aniline (blocked boronic)

ขั้นตอนแรกการสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ คือ การสังเคราะห์ 3-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)aniline (blocked boronic)



วิธีการสังเคราะห์ที่ดัดแปลงจากงานวิจัยของ Sharik และคณะ²⁴ ซึ่ง 3-aminophenylboronic acid (0.100 g, 0.730 mmol) และ 2,2-dimethyl-1,3-propanediol (0.076 g, 0.730 mmol) ผสมลงในขวดก้นกลมขนาด 250 mL เติมตัวทำละลาย CH_3CN ปริมาตร 20 mL และเติมของแข็ง anhydrous Na_2SO_4 (0.104 g, 0.730 mmol) คนสารละลายเป็นเวลา 3 ชั่วโมง สังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงเป็นสารละลายสีเหลืองอ่อน ขั้นตอนต่อไปกรองสารละลายผ่านสำลีแล้วนำไประเหยตัวทำละลาย ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน blocked boronic (0.150, 100% yield) จากนั้นนำมาพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิค $^1\text{H-NMR}$ และ mass spectrometry

พิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ blocked boronic

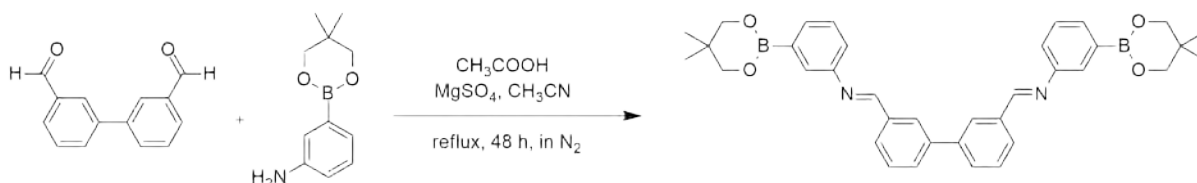


blocked boronic

$^1\text{H-NMR}$: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3 , ppm) 0.90 (s, H_g , 6H), 3.67 (s, H_f , 4H), 4.89 (s, H_a , 2H), 6.57 (d, $J=7.99$ Hz, H_d , 1H), 6.87 (d, $J=7.03$ Hz, H_b , 1H) และ 6.94 (m, H_c , H_e , 2H)

Mass spectrometry (MALDI-TOF) : $[\text{M}+1]^+ = 205.730$ m/z

จากนั้นนำของแข็งสีเหลืองอ่อน blocked boronic มาสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ตามปฏิกิริยาดังรูปที่ 2.3 โดยการซึ่ง 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde (0.050 g, 0.238 mmol) ลงในขวดสองคอขนาด 100 ml เติมหตัวทำละลาย CH₃CN ปริมาตร 10 ml หยด CH₃COOH เข้มข้น 4 หยด (pH=3) ลงไปสารละลาย คนสารละลายด้วยแท่งแม่เหล็กกวนสารประมาณ 15 นาที ซึ่ง blocked boronic (0.122 g, 0.595 mmol) ลงในบีกเกอร์ขนาด 50 ml ละลายสารด้วยตัวทำละลาย CH₃CN ปริมาตร 5 ml จากนั้นค่อยๆเติมสารละลาย 3-aminophenylboronic acid ผสมลงไปขวดสองคอ เติมห anhydrous MgSO₄ (0.072 g, 0.595 mmol) ลงไป คนสารละลาย ให้ความร้อนโดยทำการ reflux ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนเป็นเวลา 48 ชั่วโมง สังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงเป็นสารละลายสีเหลืองอ่อน จากนั้นนำสารละลายไปกรองผ่านกระดาษกรองแล้วนำสารละลายที่ได้มากำจัดตัวทำละลาย จากนั้นละลายสารด้วยน้ำ DI แล้วเติม Na₂CO₃ จนกว่าสารละลายจะมี pH=7 นำสารละลายมาสกัดด้วย CH₂Cl₂ ซ้ำ CH₂Cl₂ สารละลายมีสีเหลืองอ่อน ส่วนชั้นน้ำมีสีใส เก็บชั้น CH₂Cl₂ และนำชั้นน้ำมาสกัดด้วย CH₂Cl₂ 3 ครั้ง เก็บชั้น CH₂Cl₂ จากนั้นกำจัดน้ำในชั้น CH₂Cl₂ ด้วย anhydrous Na₂SO₄ กรองด้วยสำลีและกำจัดตัวทำละลายออก จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน ผสมกับของแข็งมีลักษณะเป็นแผ่นบางใสไม่มีสี



รูปที่ 2.3 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์โมเลกุลอนุพันธ์ของแอมิโนฟีนิลบอโรนิกแอซิดจาก blocked boronic

ผู้วิจัยทำการทดลองทำให้บริสุทธิ์ 2 วิธี คือ วิธีการตกผลึก และเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี โดยวิธีการตกผลึก ผู้วิจัยได้ทำการทดลอง 2 รูปแบบ ได้แก่ ใช้วิธีการตกผลึกแบบตัวทำละลายผสม ได้แก่ CH₂Cl₂ คู่กับ C₆H₁₄, EtOAc คู่กับ C₆H₁₄ และใช้วิธีการตกผลึกแบบตัวทำละลายเดี่ยวโดยใช้ C₂H₅OH วิธีการตกผลึกแบบตัวทำละลายผสม CH₂Cl₂ คู่กับ C₆H₁₄ ทำได้โดยการเติมตัวทำละลาย CH₂Cl₂ ลงไปในขวดก้นกลมที่บรรจุสารที่สังเคราะห์ได้ เทสารละลายลงในขวดรูปชมพู่ เติมหตัวทำละลายจนกว่าสารละลายทั้งหมด จากนั้นเติม C₆H₁₄ ลงไปในปริมาณที่เยอะกว่าปริมาณ C₆H₁₄ ขั้นตอนต่อไปนำกระดาษที่ซุ่มมาปิด ตั้งทิ้งไว้เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ขั้นตอนการตกผลึกโดยใช้ EtOAc คู่กับ C₆H₁₄ ใช้วิธีเช่นเดียวกับ CH₂Cl₂ คู่กับ C₆H₁₄ ซึ่งไม่สังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงของสารละลาย และวิธีการตกผลึกแบบตัวทำละลายเดี่ยว ทำได้โดยเติมตัวทำละลาย C₂H₅OH ลงไปในขวดรูปชมพู่ที่บรรจุสาร เติมหสารละลายให้สารละลายทั้งหมด จากนั้นนำสารละลายไปให้ความร้อนที่อุณหภูมิประมาณ 80 องศาเซลเซียส รอจนกว่าสารละลายจะเดือด จากนั้นตัวทำละลาย C₂H₅OH ที่มีอุณหภูมิ

ประมาณ 80 องศาเซลเซียสเช่นเดียวกันลงในสารละลายลงไปเล็กน้อย รอจนกว่าสารละลายมีลักษณะขุ่น จากนั้นนำสารละลายมาตั้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง ไม่สังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงของสารละลาย วิธีการทำให้สารบริสุทธิ์ด้วยเทคนิคโครมาโตกราฟี ทำได้โดยใช้ซิลิกาเจลเป็นเฟสคงที่และใช้เฟสเคลื่อนที่เป็นระบบ gradient จาก CH_2Cl_2 100% ไปถึง EtOAc 100% สามารถเก็บแถบสารมีค่า R_f เท่ากับ 0.54 เมื่อทดสอบด้วยเทคนิค TLC ได้เท่านั้น ไม่มีแถบสารอื่นออกมาจากคอลัมน์ จากนั้นนำสารที่แยกได้ไปทดสอบมวลด้วยเทคนิค MALDI-TOF mass spectrometry โดยใช้ 2-cyano-4-hydroxycinnamic acid (CCA) เป็นเมทริกซ์

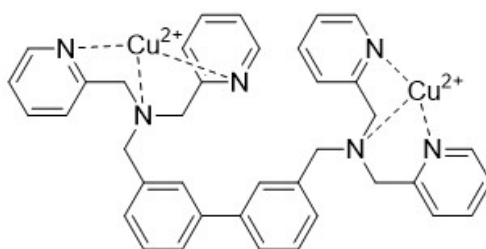
บทที่ 3

ผลการทดลองและวิเคราะห์ผลการทดลอง

3.1 การออกแบบการสังเคราะห์โมเลกุลเป้าหมาย

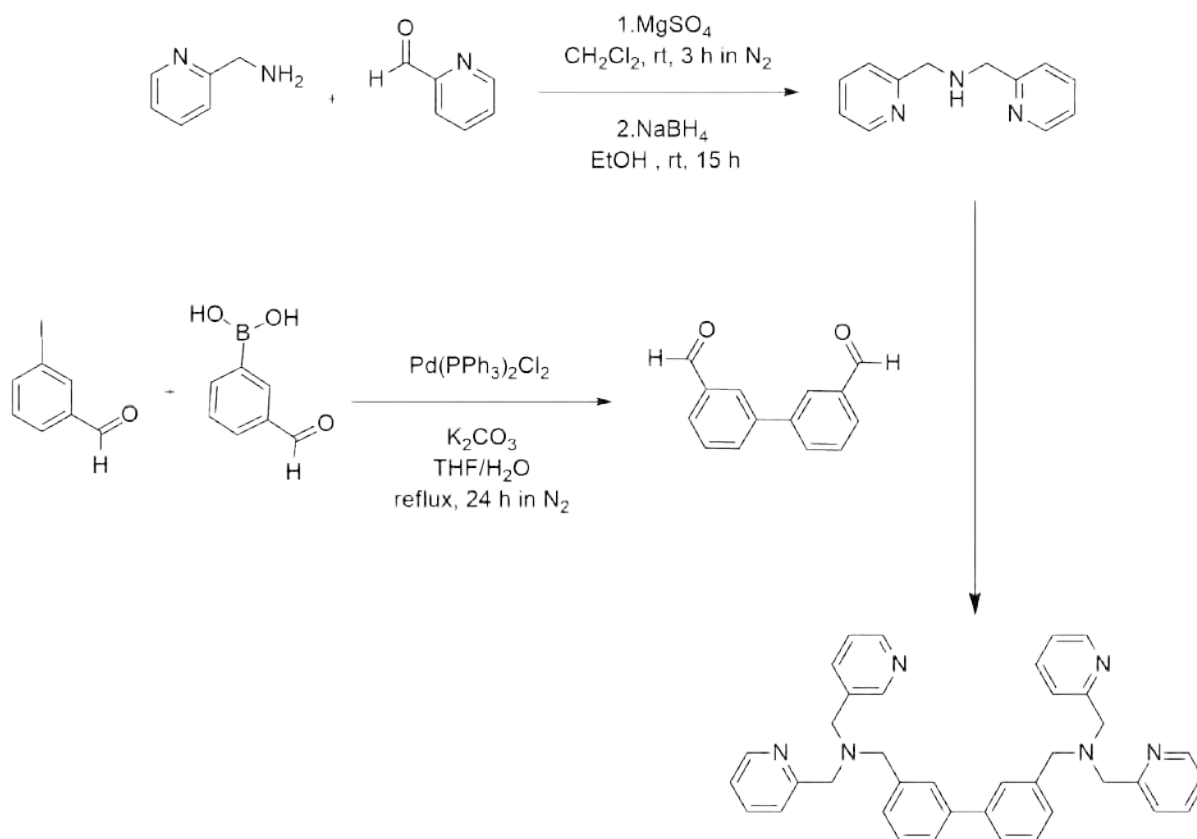
การออกแบบการสังเคราะห์สารเชิงซ้อนระหว่างไอออนโลหะทองแดงและโมเลกุลอนุพันธ์ของไดพิโคลิลเอมีน

โครงสร้างเป้าหมายของสารเชิงซ้อนระหว่างไอออนโลหะทองแดงและโมเลกุลอนุพันธ์ของไดพิโคลิลเอมีน แสดงดังรูปที่ 3.1 ประกอบไปด้วยไอออนโลหะทองแดงและลิแกนด์ชนิดอนุพันธ์ของไดพิโคลิลเอมีน ซึ่งโมเลกุลลิแกนด์นี้ประกอบไปด้วย 2,2'-dipicolylamine (DPA) จำนวน 2 โมเลกุล และโมเลกุลไบฟีนิลจากสารตั้งต้น 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde จำนวน 1 โมเลกุล โดยวิธีการสังเคราะห์ทำได้โดยผ่านปฏิกิริยาเอมีน-แอลดีไฮด์ คอนเดนเซชัน (amine-aldehyde condensation) เป็นปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบเอมีนชนิดทุติยภูมิ (secondary amine) กับสารประกอบแอลดีไฮด์ เพื่อสร้างพันธะระหว่างคาร์บอนจากหมู่แอลดีไฮด์กับไนโตรเจนจากหมู่เอมีนขึ้นมา



รูปที่ 3.1 โครงสร้างโมเลกุลเป้าหมาย

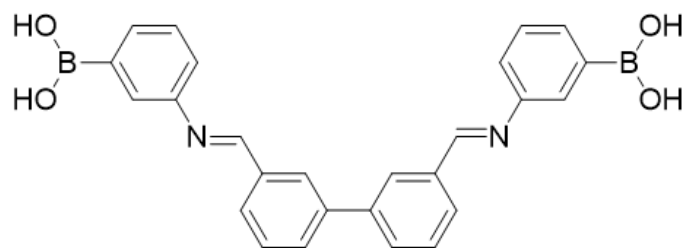
การสังเคราะห์โมเลกุลอนุพันธ์ของไดพิโคลิลเอมีน สามารถทำได้ผ่านปฏิกิริยา 3 ขั้นตอน เขียนได้ดังแสดงรูปที่ 3.2



รูปที่ 3.2 ขั้นตอนการสังเคราะห์โมเลกุลอนุพันธ์ของไดพีโคลิลเอมีน

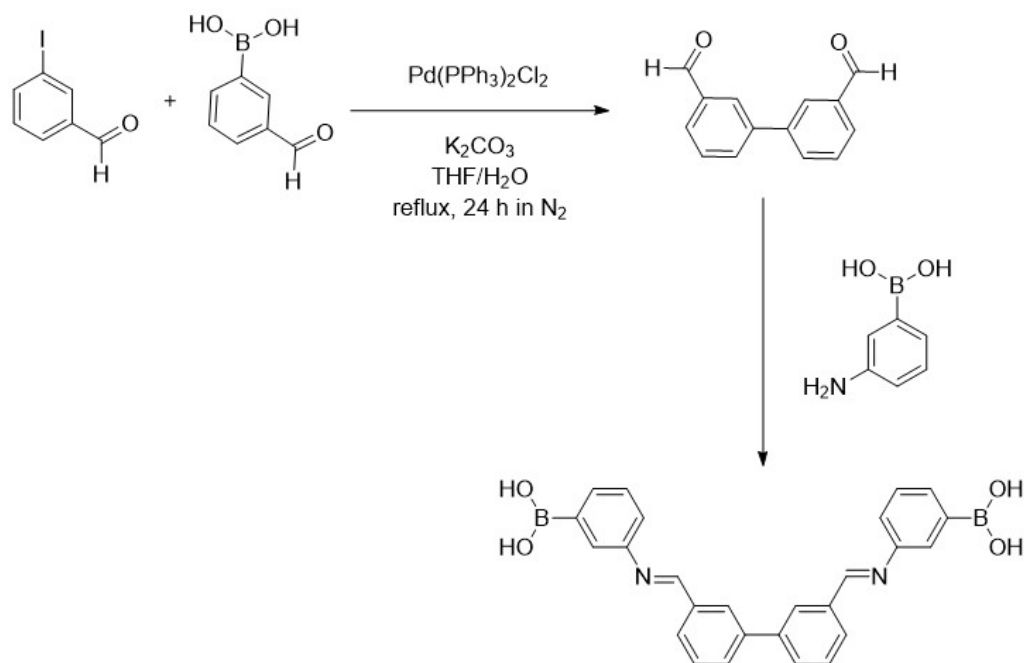
การออกแบบการสังเคราะห์โมเลกุลอนุพันธ์ของเอมิโนฟีนิลบอร์อนิกแอซิด

โครงสร้างโมเลกุลอนุพันธ์ของเอมิโนฟีนิลบอร์อนิกแอซิด แสดงดังรูปที่ 3.3 ประกอบไปด้วยโมเลกุล 3-aminophenylboronic acid จำนวน 2 โมเลกุล ซึ่งมีหมู่ฟังก์ชันบอร์อนิกแอซิดส่วนที่ทำหน้าที่เป็นตัวรับ (receptor unit) จะเป็นส่วนที่ทำหน้าที่ในการเลือกจับไซยาไนด์ไอออน และโมเลกุลไบฟีนิลจาก 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde ทำหน้าที่เป็นตัวให้สัญญาณ (sensory unit) จะเป็นส่วนที่แสดงการเปลี่ยนแปลงสัญญาณเมื่อสมบัติทางเคมีของโมเลกุลนี้เกิดการเปลี่ยนแปลง และพันธะคู่ระหว่างอะตอมคาร์บอนและอะตอมไนโตรเจนสามารถสร้างระบบ conjugation ของโมเลกุลเป้าหมายได้ เพื่อเพิ่มความสามารถต่อการเปลี่ยนแปลงสัญญาณได้ โดยวิธีการสังเคราะห์ทำได้โดยผ่านปฏิกิริยาเอมีน-แอลดีไฮด์คอนเดนเซชัน เป็นปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบเอมีนชนิดปฐมภูมิ (primary amine) กับสารประกอบแอลดีไฮด์ เพื่อสร้างพันธะระหว่างคาร์บอนจากหมู่แอลดีไฮด์กับไนโตรเจนจากหมู่เอมีนขึ้นมา



รูปที่ 3.3 โครงสร้างโมเลกุลเป้าหมาย

การสังเคราะห์โมเลกุลอนุพันธ์ของเอมีโนฟีนิลบอโรนิกแอซิด สามารถทำได้ผ่านปฏิกิริยา 2 ขั้นตอนเขียนได้ดังแสดงรูปที่ 3.4



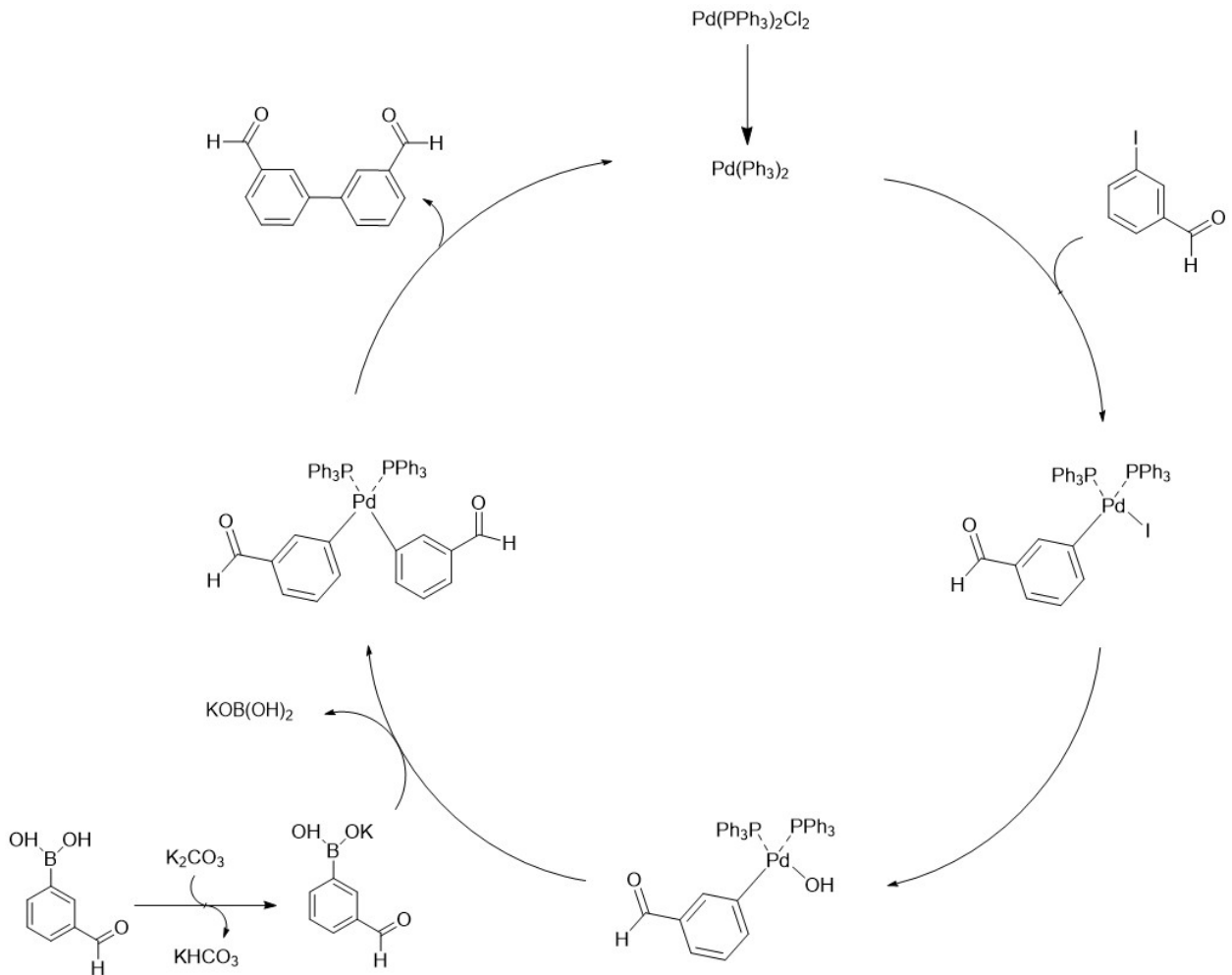
รูปที่ 3.4 ขั้นตอนการสังเคราะห์โมเลกุลอนุพันธ์ของเอมีโนฟีนิลบอโรนิกแอซิด

3.2 การสังเคราะห์โมเลกุล 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde

การสังเคราะห์โมเลกุล 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde สังเคราะห์โดยผ่านปฏิกิริยา Suzuki coupling ซึ่งเป็นการทำปฏิกิริยาระหว่าง 3-iodobenzaldehyde กับ 3-formylphenylboronic acid โดยใช้ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ใช้ Na_2CO_3 ทำหน้าที่เป็นเบส และตัวทำละลายที่ใช้ คือ THF ผสมกับ H_2O อัตราส่วน 5:2 ทำปฏิกิริยาภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนและรีฟลักซ์เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นทำสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยการสกัดและการแยกด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟี ได้สารผลิตภัณฑ์ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde เป็นของแข็งสีขาว คิดเป็น 72% สาเหตุของการสูญเสีย yield ของสารเกิดขึ้นจากขั้นตอนการสกัด อาจมีสารผลิตภัณฑ์บางส่วนเจือปนอยู่กับชั้นน้ำ ทำการสกัดสารออกมาไม่หมด และเกิดจากขั้นตอนการทำให้บริสุทธิ์ผ่านเทคนิคการแยกด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟี พบว่าในช่วงแรกผลิตภัณฑ์บางส่วนออกมาเจือปนกับสารอื่น ทำให้ในช่วงแรกผลิตภัณฑ์ที่ได้ไม่บริสุทธิ์ สังเกตได้จากสารละลายที่ออกมามีสีส้มเข้ม ทำให้เป็นสาเหตุของการสูญเสียผลิตภัณฑ์ไปบางส่วน

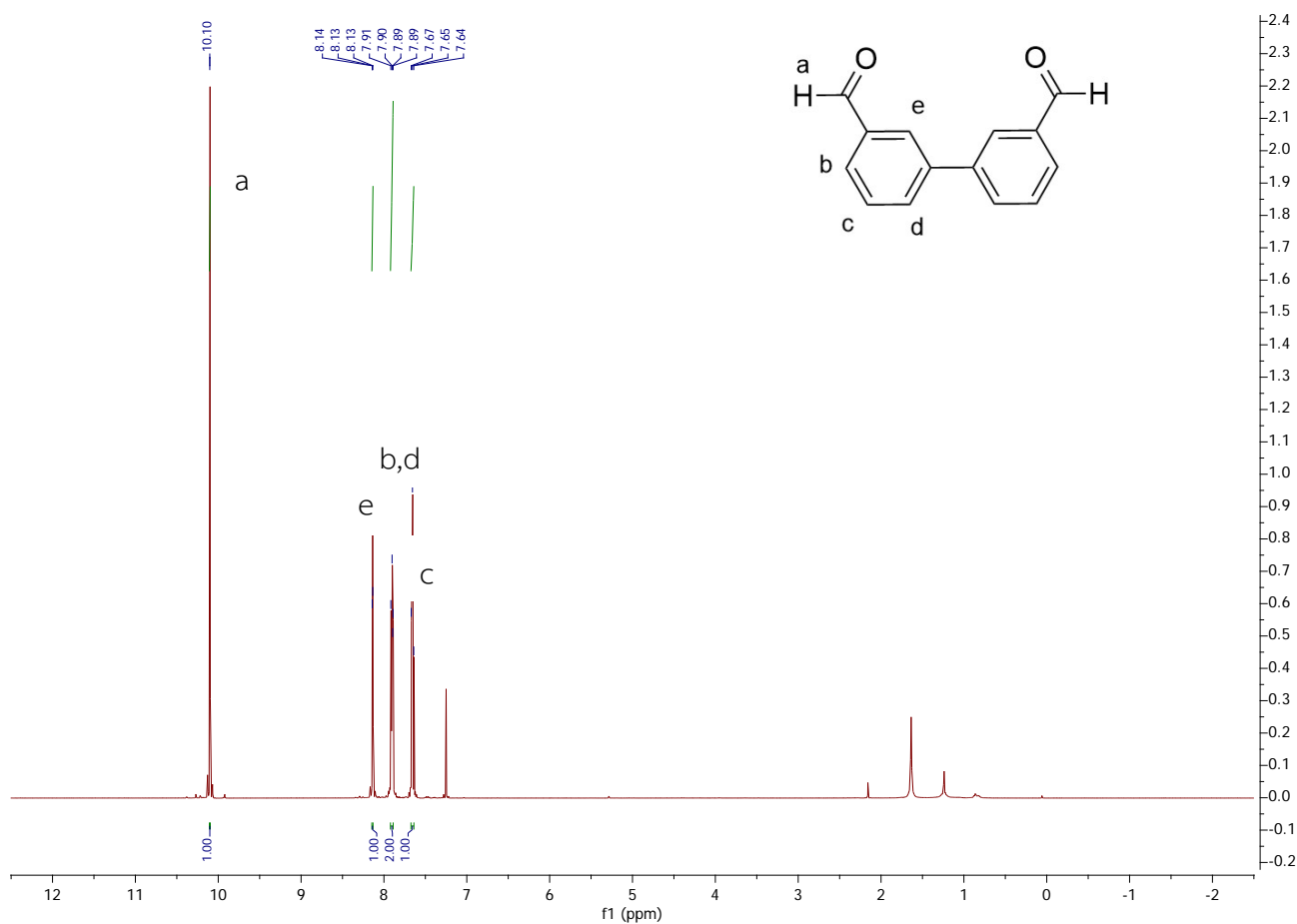
กลไกการเกิดปฏิกิริยาของการสังเคราะห์โมเลกุล 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde สามารถแสดงได้ดังรูปที่ 3.5 สารประกอบเชิงซ้อนของ palladium (II) ซึ่งมีลิแกนด์ฟอสฟินและลิแกนด์คลอโรอย่างละสองหมู่ และอะตอมของโลหะมีจำนวนอิเล็กตรอนเท่ากับ 18 ตาม 18-electron rule จำเป็นต้องลดจำนวนอิเล็กตรอนลงให้เหลือ 16 ตัวก่อนเกิดปฏิกิริยาโดยลิแกนด์คลอโรทั้งสองซึ่งเป็นหมู่ผลออก (leaving group) ที่ดีจึงหลุดออกและเปลี่ยนเลขออกซิเดชันของอะตอมกลางเป็น palladium (0) จากนั้นสารประกอบของ palladium (0) จะเกิดปฏิกิริยา oxidative addition กับสารประกอบ 3-iodobenzaldehyde ผ่านกลไก nucleophilic displacement เนื่องจาก 3-iodobenzaldehyde เป็นสารที่มีขั้ว เกิดเป็นสารเชิงซ้อนของ palladium (II) ที่มีรูปร่างเป็นสี่เหลี่ยมแบนราบ (square planar) หลังจากนั้น K_2CO_3 ทำหน้าที่เป็นเบส โดยการทำปฏิกิริยากับ H_2O แยกตัวให้ hydroxide ion (OH^-) เพื่อแลกเปลี่ยนลิแกนด์ของสารเชิงซ้อน คือ iodide ion (I^-) ให้ hydroxide ion เข้าไปทำหน้าที่เป็นลิแกนด์ ขณะเดียวกัน 3-formylphenylboronic acid ทำปฏิกิริยากับ K_2CO_3 เกิดเป็นสารประกอบ potassium boronate เพื่อทำปฏิกิริยา transmetallation กับสารประกอบของ palladium (II) เพื่อแลกเปลี่ยนลิแกนด์กัน กลายเป็นสารประกอบชนิด organopalladium และในขั้นตอนสุดท้าย สารประกอบของ palladium (II) จะเกิดปฏิกิริยา reductive elimination เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ และสารประกอบเชิงซ้อนของ palladium (0) ออกมา

กลไกปฏิกิริยา Suzuki coupling ในการสังเคราะห์โมเลกุล 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde แสดงได้ดังรูปที่ 3.5



รูปที่ 3.5 กลไกปฏิกิริยา Suzuki coupling ในการสังเคราะห์สาร 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde

จากนั้นพิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde ด้วยเทคนิค $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy พบว่า มีสัญญาณของโปรตอนทั้งหมด 4 ชนิด แสดงได้ดังรูปที่ 3.6 ดังนี้



รูปที่ 3.6 $^1\text{H-NMR}$ spectrum ของสาร 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde

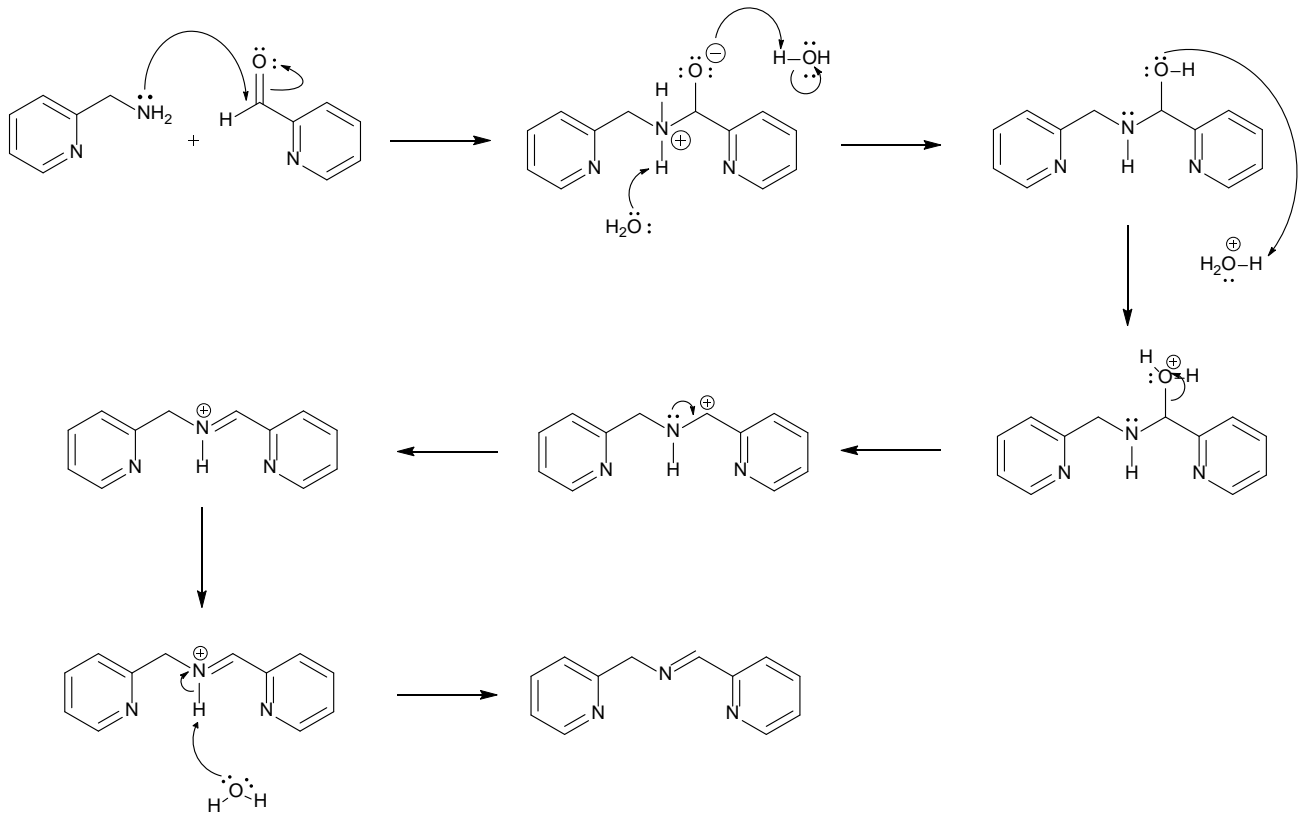
จากสารตั้งต้นปฏิกิริยา 3-iodobenzaldehyde มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว ปฏิกิริยากับ 3-formyl-phenylboronic acid มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว พบว่าได้ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde เนื่องจาก $^1\text{H-NMR}$ พบสัญญาณที่ 10.10 ppm มีลักษณะเป็น singlet แสดงว่าโครงสร้างของโมเลกุลมีหมู่ฟังก์ชันแอลดีไฮด์ พบสัญญาณที่ 7.65 ppm (H_c) มีลักษณะเป็น triplet เนื่องจากโปรตอนตำแหน่งนี้เกิดการคู่ควบ (coupling) กับโปรตอนที่อยู่ข้างเคียงกับคาร์บอนทั้งสองข้าง จากโครงสร้างค่าสัญญาณนี้จึงเป็นของโปรตอนตำแหน่ง c สัญญาณที่ 7.90 ppm (H_b และ H_d) มีลักษณะเป็น multiplet เนื่องจากโปรตอนทั้ง 2 ตำแหน่งนี้ขึ้นค่า chemical shift ใกล้กัน ทำให้พิกมีลักษณะซ้อนกัน และสัญญาณที่ 8.13 (H_e) มีลักษณะเป็น singlet เนื่องจากไม่มีโปรตอนข้างเคียง สัญญาณของโปรตอนตำแหน่งนี้มีค่า chemical shift มากที่สุดในกลุ่มโปรตอนบนวงแอรอมาติก เนื่องจากอยู่ติดกับหมู่ดึงอิเล็กตรอนทั้ง 2 ข้าง ได้แก่ หมู่แอลดีไฮด์กับหมู่แอรอมาติก โปรตอนตำแหน่งนี้จึงมีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนน้อย ทำให้ค่าสัญญาณมีค่ามากที่สุด หรือเกิด downfield มากที่สุด และผลการทดลองจากเทคนิค mass spectrometry พบมวลเท่ากับ 211.730 m/z

3.3 การสังเคราะห์โมเลกุลอนุพันธ์ของไดพิโคลิลแอมีน

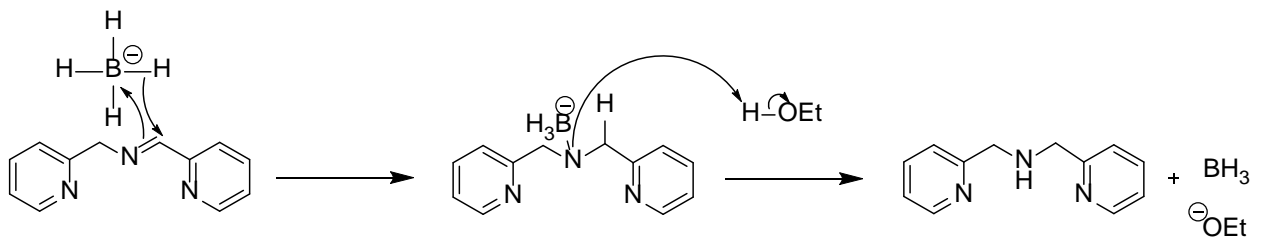
การสังเคราะห์โมเลกุลอนุพันธ์ของไดพิโคลิลแอมีน เริ่มต้นด้วยการสังเคราะห์โมเลกุล DPA ผ่านปฏิกิริยา แอมีน-แอลดีไฮด์ คอนเดนเซชัน ซึ่งเป็นการทำปฏิกิริยาระหว่าง 2-(aminomethyl)pyridine และ 2-pyridinecarboxaldehyde โดยใช้ CH_2Cl_2 ทำหน้าที่เป็นตัวทำละลาย และใช้ anhydrous MgSO_4 เป็นสารดูดน้ำ โดยทำปฏิกิริยาภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 3 ชั่วโมง ได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารประกอบ iminium ion จากนั้นเติม NaBH_4 เพื่อเกิดปฏิกิริยา reduction reaction กับสารประกอบ iminium ion ในตัวละลาย $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน เป็นเวลา 15 ชั่วโมง จากนั้นทำสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยการสกัดและการแยกด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟี ได้สารผลิตภัณฑ์ DPA มีลักษณะเป็นน้ำมันสีเหลือง คิดเป็น %yield เท่ากับ 77 ทั้งนี้สาเหตุในการสูญเสีย yield ของสารดังกล่าวเกิดขึ้นจากกระบวนการทำสารให้บริสุทธิ์ผ่านเทคนิคการแยกด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟี เนื่องจากสารบางส่วนสามารถเกิดอันตรกิริยากับซิลิกาซึ่งเป็นเฟสคงที่ทำให้สารติดอยู่ภายในคอลัมน์ สังเกตได้จากสีของซิลิกาด้านบนภายในคอลัมน์มีลักษณะมีเหลืองอ่อน ทำให้มีการสูญเสียสารผลิตภัณฑ์ DPA ไปบางส่วน

กลไกการเกิดปฏิกิริยาของการสังเคราะห์โมเลกุล DPA มี 2 ขั้นตอน คือ ขั้นตอนปฏิกิริยาการเกิดสารประกอบ imine และขั้นตอนการเกิดปฏิกิริยา reduction ของสารประกอบ imine สามารถแสดงได้ดังรูปที่ 3.7 และ 3.8 กล่าวคือ 2-(aminomethyl)pyridine มีหมู่ฟังก์ชันแอมีน ทำหน้าที่เป็น nucleophile เข้าไปชนกับหมู่คาร์บอนิลของหมู่แอลดีไฮด์จาก 2-pyridinecarboxaldehyde ซึ่งทำหน้าที่เป็น electrophile เพื่อสร้างพันธะระหว่างคาร์บอนกับไนโตรเจน (C-N bond) เกิดเป็นสารตัวกลางชนิด dipolar intermediate แล้วทำการรับโปรตรอนจากโมเลกุลน้ำเกิดการถ่ายเทโปรตรอนสู่โมเลกุลเกิดเป็นสารประกอบชนิด hemiaminal และ hydronium ion จากนั้นโมเลกุลชนิดนี้ทำการรับโปรตรอนจาก hydronium ion แล้วทำการปล่อยโมเลกุลน้ำออกมาเกิดเป็นสารประกอบชนิด nitrogen-stabilized carbocation ซึ่งทำปฏิกิริยาถ่ายโอนโปรตรอนจากโมเลกุลน้ำเกิดเป็นสารประกอบชนิด imine เกิดขึ้น และทำปฏิกิริยา reduction เป็นขั้นตอนสุดท้าย โดยใช้ NaBH_4 เป็น reducing agent ซึ่งเป็นแหล่งกำเนิด hydride (H^-) ในการทำหน้าที่เป็น nucleophile เข้าทำปฏิกิริยากับคาร์บอนที่สร้างพันธะคู่กับไนโตรเจน (C=N bond) จากการทำหน้าที่เป็น electrophile กลายเป็นคาร์บอนสร้างพันธะเดียวกับไนโตรเจน (C-N bond) จึงเกิดเป็นโมเลกุล DPA

กลไกการเกิดปฏิกิริยาของการสังเคราะห์โมเลกุล DPA สามารถแสดงได้ดังรูปที่ 3.7 และ 3.8

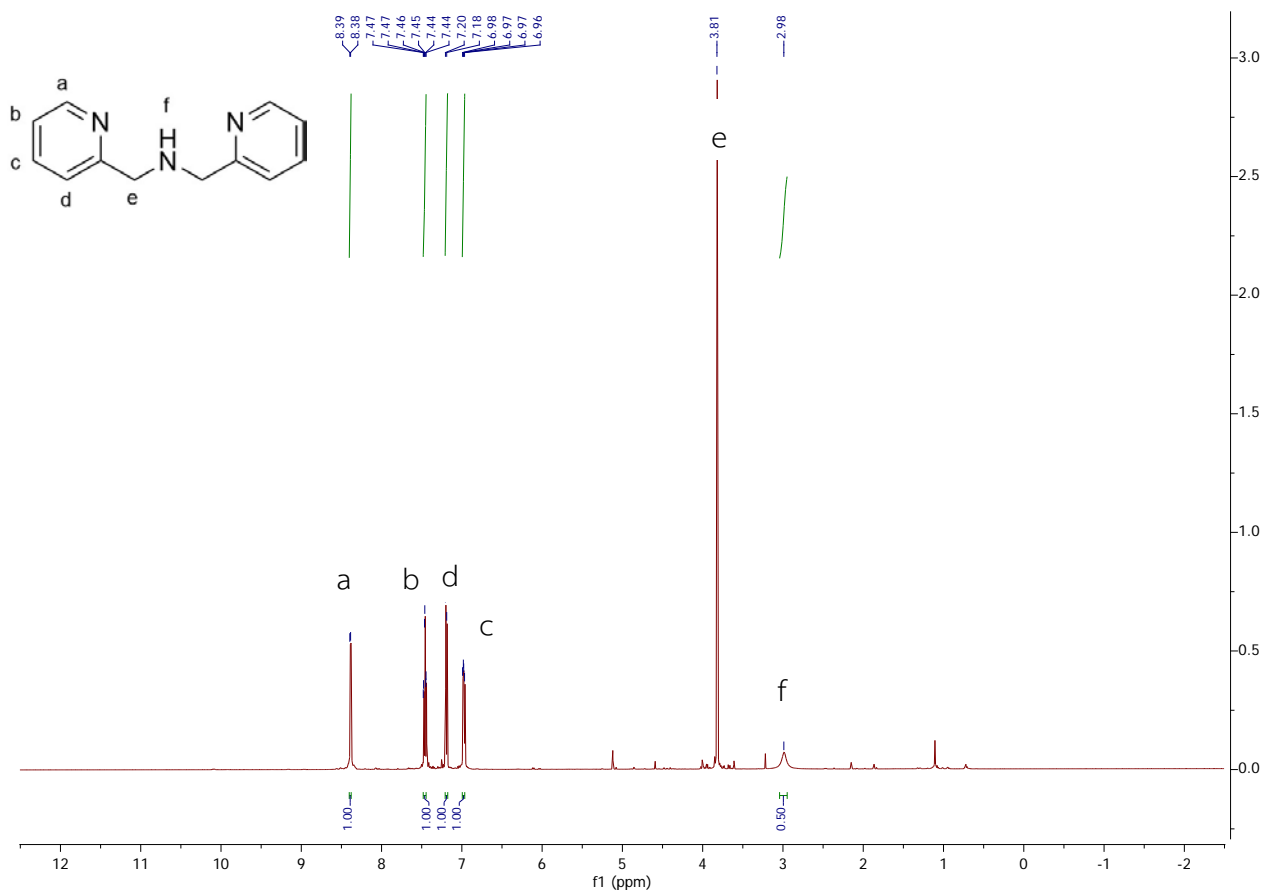


รูปที่ 3.7 กลไกปฏิกิริยาการสังเคราะห์สารประกอบ imine



รูปที่ 3.8 กลไกปฏิกิริยาการ reduction ของสารประกอบ imine

จากนั้นพิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ DPA ด้วยเทคนิค $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy พบว่า มีสัญญาณของโปรตอนทั้งหมด 6 ชนิด แสดงได้ดังรูปที่ 3.9 ดังนี้



รูปที่ 3.9 $^1\text{H-NMR}$ spectrum ของสาร DPA

จากสารตั้งต้นของปฏิกิริยา 2-(aminomethyl)pyridine มีลักษณะเป็นของเหลวสีเหลือง ทำปฏิกิริยากับ 2-pyridinecarboxaldehyde มีลักษณะเป็นของเหลวสีใส พบว่าได้ DPA เนื่องจาก $^1\text{H-NMR}$ ไม่พบสัญญาณโปรตอนของหมู่แอลดีไฮด์ ที่ 10.10 ppm แสดงว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้ไม่มีหมู่ฟังก์ชันแอลดีไฮด์เป็นองค์ประกอบ พบสัญญาณโปรตอนตำแหน่ง 3.81 ppm ของหมู่ $-\text{CH}_2$ มีลักษณะเป็น singlet แสดงว่าโปรตอนไม่เกิดการคู่ควบ (decoupling) กับโปรตอนของไนโตรเจน ซึ่งอาจเกิดจากผลของอัตราการแลกเปลี่ยนโปรตอนของโปรตอนบนไนโตรเจน²⁵ ค่าสัญญาณโปรตอนตำแหน่งนี้มีค่าแตกต่างกับตำแหน่งโปรตอนของหมู่ $-\text{CH}_2$ ของ 2-(aminomethyl)pyridine ที่มีค่า 3.84 ppm เนื่องจากโครงสร้างของโมเลกุลแตกต่างกัน ส่งผลให้ความหนาแน่นของอิเล็กตรอนของไฮโดรเจนที่ตำแหน่งนี้เปลี่ยนแปลง ค่าสัญญาณของ $-\text{CH}_2$ ของ DPA จึงมีค่าเปลี่ยนแปลงไป สัญญาณที่ 6.97, 7.19, 7.46 และ 8.39 ppm เป็นสัญญาณของโปรตอนบนวงไพริดีน โดยสัญญาณที่ 6.97 ppm (H_c) และ 7.46 ppm (H_b) มีลักษณะเป็น triplet เนื่องจากโปรตอนตำแหน่งนี้เกิดการคู่ควบ (coupling) กับโปรตอนทั้งสองข้างของโมเลกุล สัญญาณที่ 7.19 ppm และ 8.39 ppm (H_d) มีลักษณะเป็น doublet เนื่องจากอยู่ติดกับโปรตอนข้างเคียงหนึ่งตัวบนวงไพริดีน โดยสัญญาณของโปรตอนตำแหน่ง a (H_a) มีค่าสัญญาณมากที่สุด (downfield) เนื่องจากอะตอมข้างเคียงเป็น

อะตอมไนโตรเจน ซึ่งมีค่า electronegativity สูง จึงมีแรงดึงดูดอิเล็กตรอนจากบริเวณโปรตอนตำแหน่ง a ไปสู่บริเวณอะตอมไนโตรเจน จึงส่งผลให้อิเล็กตรอนของบริเวณโปรตอนตำแหน่ง a มีความหนาแน่นลดลง จึงส่งผลให้มีค่า chemical shift มากที่สุดในโมเลกุลนี้ และผลการทดลองจากเทคนิค mass spectrometry พบมวลเท่ากับ 199.774 m/z

ขั้นตอนต่อไป สังเคราะห์อนุพันธ์ของไดฟีนิลคาร์บอกซิลิกแอมีน จาก 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว กับ DPA มีลักษณะเป็นของเหลวสีเหลือง ผ่านปฏิกิริยาเอมีน-แอลดีไฮด์ คอนเดนเซชัน ในการทดลองขั้นตอนนี้ผู้วิจัยได้ทำการทดลองเปลี่ยนตัวทำละลายที่ใช้ในปฏิกิริยา ได้แก่ CH_2Cl_2 , CH_3OH , $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ และ CH_3CN ในแต่ละครั้งในการเลือกตัวทำละลายแต่ละชนิดมาใช้ ผู้วิจัยได้ทำการทดลองสังเคราะห์ที่มีขั้นตอนเหมือนกัน คือ นำตัวทำละลายมาละลาย 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde มีลักษณะเป็นสารละลายใส เติม CH_3COOH เข้มข้น จำนวน 4 หยด ให้มี pH=3 แล้วคนสารละลายด้วยแท่งแม่เหล็กกวนสารประมาณ 15 นาที ทำให้หมู่คาร์บอนิลรับโปรตอน (protonation) จาก CH_3COOH เพื่อเพิ่มความเป็น electrophile ที่ตำแหน่งคาร์บอนของหมู่คาร์บอนิล หลังจากนั้นค่อยๆหยดสารละลาย DPA จำนวน 2.2 equivalent ลงไป เติม anhydrous MgSO_4 ลงไปเพื่อเป็นสารดูดน้ำที่เกิดขึ้น เพื่อให้สมดุลของปฏิกิริยาไปทางผลิตภัณฑ์มากขึ้น ให้ความร้อนแก่ปฏิกิริยาด้วยการ reflux เพื่อเพิ่มอัตราการเกิดปฏิกิริยา ทำปฏิกิริยาภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน เพื่อไม่ให้มีไอน้ำในระบบปฏิกิริยา เนื่องจากไอน้ำสามารถทำให้ปฏิกิริยาย้อนกลับเป็นสารตั้งต้นได้ ผู้วิจัยได้ติดตามปฏิกิริยาโดยใช้เทคนิค TLC พบว่า จุดของสาร 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde มีความเข้มข้นน้อยที่สุดเมื่อตั้งปฏิกิริยาไป 48 ชั่วโมง จากนั้นทำปฏิกิริยารีดักชัน โดยการเติม NaBH_4 ในสารละลาย $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง

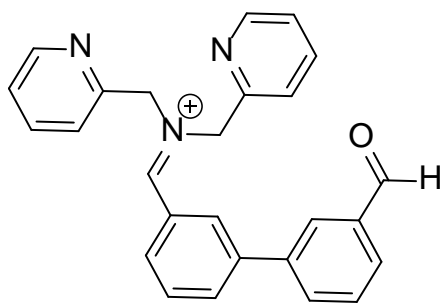
จากการทดลองเปลี่ยนตัวทำละลาย พบว่า เมื่อใช้ CH_2Cl_2 เป็นตัวทำละลาย ปรากฏว่าเป็นตัวทำละลายที่ไม่เหมาะสมกับปฏิกิริยา เนื่องจาก CH_2Cl_2 มีจุดเดือดประมาณ 39.6 องศาเซลเซียส ซึ่งเป็นอุณหภูมิที่น้อยเกินไปสำหรับการให้ความร้อนในปฏิกิริยา สังเกตได้ว่าเมื่อตั้งปฏิกิริยาผ่านไปประมาณ 6 ชั่วโมง ปริมาตร CH_2Cl_2 ลดลงอย่างเห็นได้ชัด จึงต้องเติม CH_2Cl_2 อยู่บ่อยครั้ง ทำให้อุณหภูมิของสารละลายไม่คงที่อาจส่งผลให้ปฏิกิริยาเกิดได้ไม่ดี เมื่อใช้ CH_3OH เป็นตัวทำละลาย พบว่า ปฏิกิริยาเกิดได้ไม่ดี สังเกตได้จากเทคนิค TLC จุดของสารตั้งต้น คือ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde และ DPA มีความเข้มข้นมาก ไม่เห็นจุดสารผลิตภัณฑ์เกิดขึ้น และเมื่อนำสารละลายของปฏิกิริยาไปทดสอบเทคนิค MALDI-TOF mass spectrometry ปรากฏว่าพบมวลโมเลกุลของผลิตภัณฑ์จำนวนน้อย แสดงว่าสารตั้งต้นทั้งสองตัวทำปฏิกิริยากันได้น้อย เนื่องจาก DPA เป็นโมเลกุลที่มีหมู่ฟังก์ชันเอมีนชนิดทุติยภูมิ (secondary amine) ที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนกับ CH_3OH ที่ทำหน้าที่เป็นตัวทำละลาย อาจทำให้ DPA ถูกล้อมรอบด้วย CH_3OH แล้วส่งผลให้ DPA มีความสามารถเข้าไปเกิดปฏิกิริยากับ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde ได้น้อยลง ผลิตภัณฑ์จึงเกิดได้น้อยลง ดังนั้น CH_3OH จึงไม่เหมาะสมกับการเป็นตัวทำละลายในปฏิกิริยานี้ เมื่อใช้ $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ เป็นตัวทำละลาย พบว่า ลักษณะสารละลายในปฏิกิริยาก่อนทำปฏิกิริยารีดักชัน มีสีแดงเข้มปนสีดำ เมื่อทดลองด้วยเทคนิค TLC พบว่า เห็นจุดของสารตั้งต้นทั้งสองสาร และระหว่างจุดทั้งสองมีลักษณะเป็นแถบสารที่ลากตั้งแต่จุดสารตั้งต้น DPA

ไปถึง 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde เมื่อนำสารละลายนี้ไปทดสอบด้วยเทคนิค MALDI-TOF mass spectrometry พบว่ามีมวล 392.043 m/z ซึ่งเป็นมวลโมเลกุลของผลิตภัณฑ์ที่ DPA ทำปฏิกิริยากับหมู่แอลดีไฮด์ของ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde เพียง 1 ตำแหน่งในโมเลกุลเท่านั้น เกิดเป็นสารชนิด iminium ion ดังรูปที่ 3.10 ไม่พบมวล 574.280 m/z ซึ่งเป็นมวลโมเลกุลอนุพันธ์ของไดฟีโคลิลเอมีนที่มีหมู่ฟังก์ชันเป็น iminium ion ดังรูปที่ 3.11 และในผลการทดลองยังพบมวลอื่นๆ เป็นจำนวนมาก แสดงว่ามีสารอื่นที่ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์เป็นองค์ประกอบด้วย (impurities) ซึ่งการเจือปนสารอื่นเป็นจำนวนมาก อาจส่งผลให้มีลักษณะสารละลายของปฏิกิริยามีสีแดงเข้มปนสีดำได้ ดังนั้น $C_2H_4Cl_2$ ไม่เหมาะสมกับการเป็นตัวทำละลายในปฏิกิริยานี้ และเมื่อใช้ CH_3CN เป็นตัวทำละลาย สังเกตได้ว่าสารละลายของปฏิกิริยานี้มีสีส้ม เมื่อทดสอบการติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิค TLC พบว่าในแผ่น TLC มีเพียงแค่สองจุด ได้แก่จุดสารตั้งต้นทั้งสองชนิด เมื่อเวลาผ่านไป 48 ชั่วโมง จึงทำปฏิกิริยา reduction เมื่อนำมาทดสอบด้วยเทคนิค TLC อีกครั้ง ผลการทดลองในแผ่น TLC เป็นเช่นเดิม จากนั้นนำสารละลายไปทดสอบด้วยเทคนิค MALDI-TOF mass spectrometry พบว่ามีมวล 286.896 m/z, 575.349 m/z และ 394.115 m/z ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับมวลโมเลกุลของผลิตภัณฑ์ที่ DPA ทำปฏิกิริยากับหมู่แอลดีไฮด์ของ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde เพียง 1 ตำแหน่งในโมเลกุล และอนุพันธ์ของไดฟีโคลิลเอมีน ดังรูปที่ 3.11, 3.12 และ 3.13 ตามลำดับ แสดงว่าผลการทดลองเทคนิค TLC จุดสารจุดแรกที่พบอาจเป็นโมเลกุลของผลิตภัณฑ์ที่ DPA ทำปฏิกิริยากับหมู่แอลดีไฮด์ของ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde เพียง 1 ตำแหน่งในโมเลกุล เนื่องจากโมเลกุลผลิตภัณฑ์ดังกล่าว และ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde มีสภาพขั้วเท่ากัน ส่งผลให้เมื่อทดสอบด้วยเทคนิค TLC จึงแสดงตำแหน่งเดียวกันบนแผ่น TLC แต่จากผลการทดลองนี้ ในแผ่น TLC ไม่พบจุดผลิตภัณฑ์อนุพันธ์ของไดฟีโคลิลเอมีน อาจเกิดจากการมีปริมาณสารที่น้อยเกินไป สังเกตได้จาก ผลการทดลอง mass spectrometry พบว่า intensity ของพีคที่มวล 286.896 m/z และ 575.349 m/z มี intensity ที่น้อยกว่าพีคที่มวล 394.115 m/z อย่างมาก แสดงว่าในปฏิกิริยาเกิดผลิตภัณฑ์ดังกล่าวปริมาณน้อย แล้วส่งผลให้ไม่ขึ้นจุดบนแผ่น TLC และจากผลการทดลอง mass spectrometry พบว่า intensity ของสารอื่นๆ ที่ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์มีปริมาณน้อย แสดงว่าในปฏิกิริยานี้มีสารอื่นๆเจือปนปริมาณน้อย จึงกล่าวได้ว่า CH_3CN เป็นตัวทำละลายที่เหมาะสมสำหรับปฏิกิริยานี้

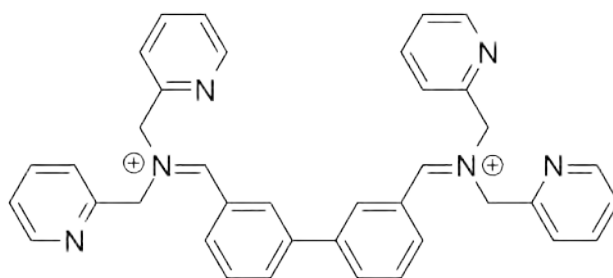
จากผลการทดลอง mass spectrometry ที่กล่าวมาข้างต้น จะเห็นได้ว่าในปฏิกิริยานี้ เกิดผลิตภัณฑ์ที่ DPA ทำปฏิกิริยากับหมู่แอลดีไฮด์ของ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde เพียง 1 ตำแหน่งในโมเลกุลมากกว่าอนุพันธ์ของไดฟีโคลิลเอมีน เกิดจากความเกะกะของโมเลกุล (steric effect) เมื่อหมู่ฟังก์ชันเอมีนของ DPA ทำปฏิกิริยากับหมู่ฟังก์ชันแอลดีไฮด์ของ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde โมเลกุล DPA จะทำปฏิกิริยาที่ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งของหมู่แอลดีไฮด์ในโมเลกุลก่อน เกิดเป็นผลิตภัณฑ์ตามรูปที่ 3.10 สังเกตได้ว่าองค์ประกอบของโมเลกุล DPA ในผลิตภัณฑ์มีลักษณะที่ค่อนข้างยาวและยื่นออกมาใกล้กับหมู่ฟังก์ชันแอลดีไฮด์อีกตำแหน่งในโมเลกุล เมื่อ DPA อีกหนึ่งโมเลกุลจะมาทำปฏิกิริยากับหมู่ฟังก์ชันแอลดีไฮด์ที่เหลือนี้ บางส่วนของโมเลกุล DPA ที่จะเข้าทำปฏิกิริยาจะชนกับองค์ประกอบบางส่วนของ DPA ที่อยู่ใน

โมเลกุลผลิตภัณฑ์ ทำให้ปฏิกิริยาเกิดได้ค่อนข้างยาก ส่งผลให้ DPA เลือกทำปฏิกิริยากับตำแหน่งหมู่ฟังก์ชันแอลดีไฮด์เพียงหนึ่งตำแหน่งก่อนของแต่ละโมเลกุล 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde แล้วมาทำปฏิกิริยากับตำแหน่งหมู่ฟังก์ชันแอลดีไฮด์ที่เหลือในภายหลัง จึงสังเกตได้ว่า พีคที่มีมวล 394.115 m/z มี intensity สูง แต่การทำปฏิกิริยาอีกตำแหน่งของโมเลกุลดังกล่าวเป็นไปได้ยาก จึงมีปริมาณผลิตภัณฑ์อนุพันธ์ของไดพิโคลิลเอมีนจำนวนน้อย สังเกตได้จากพีคที่มีมวล 575.349 m/z มี intensity ค่อนข้างน้อย

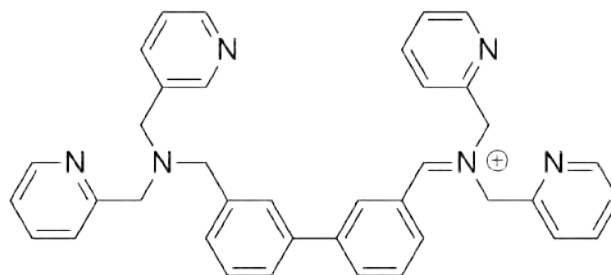
จากที่กล่าวมาข้างต้นนักวิจัยสามารถสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ที่ DPA ทำปฏิกิริยากับหมู่แอลดีไฮด์ของ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde เพียง 1 ตำแหน่งในโมเลกุลได้มากกว่าอนุพันธ์ของไดพิโคลิลเอมีน จึงทำให้นักวิจัยไม่สามารถนำอนุพันธ์ของไดพิโคลิลเอมีนไปสังเคราะห์สารเชิงซ้อนระหว่างไอออนโลหะทองแดงและโมเลกุลอนุพันธ์ของไดพิโคลิลเอมีน เพื่อเป็นสารตรวจจับไซยาไนด์ไอออนได้



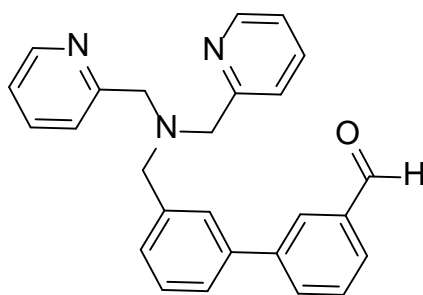
รูปที่ 3.10 โมเลกุลที่คาดว่าจะได้จากผลการวิเคราะห์ด้วย mass spectrometry
มีมวลเท่ากับ 392.043 m/z



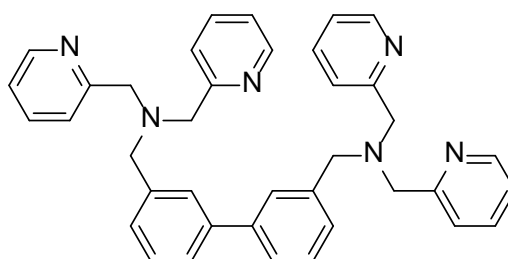
รูปที่ 3.11 โมเลกุลที่คาดว่าจะได้จากผลการวิเคราะห์ด้วย mass spectrometry
มีมวลเท่ากับ 286.896 m/z



รูปที่ 3.12 โมเลกุลที่คาดว่าจะได้จากผลการวิเคราะห์ด้วย mass spectrometry
มีมวลเท่ากับ 574.280 m/z



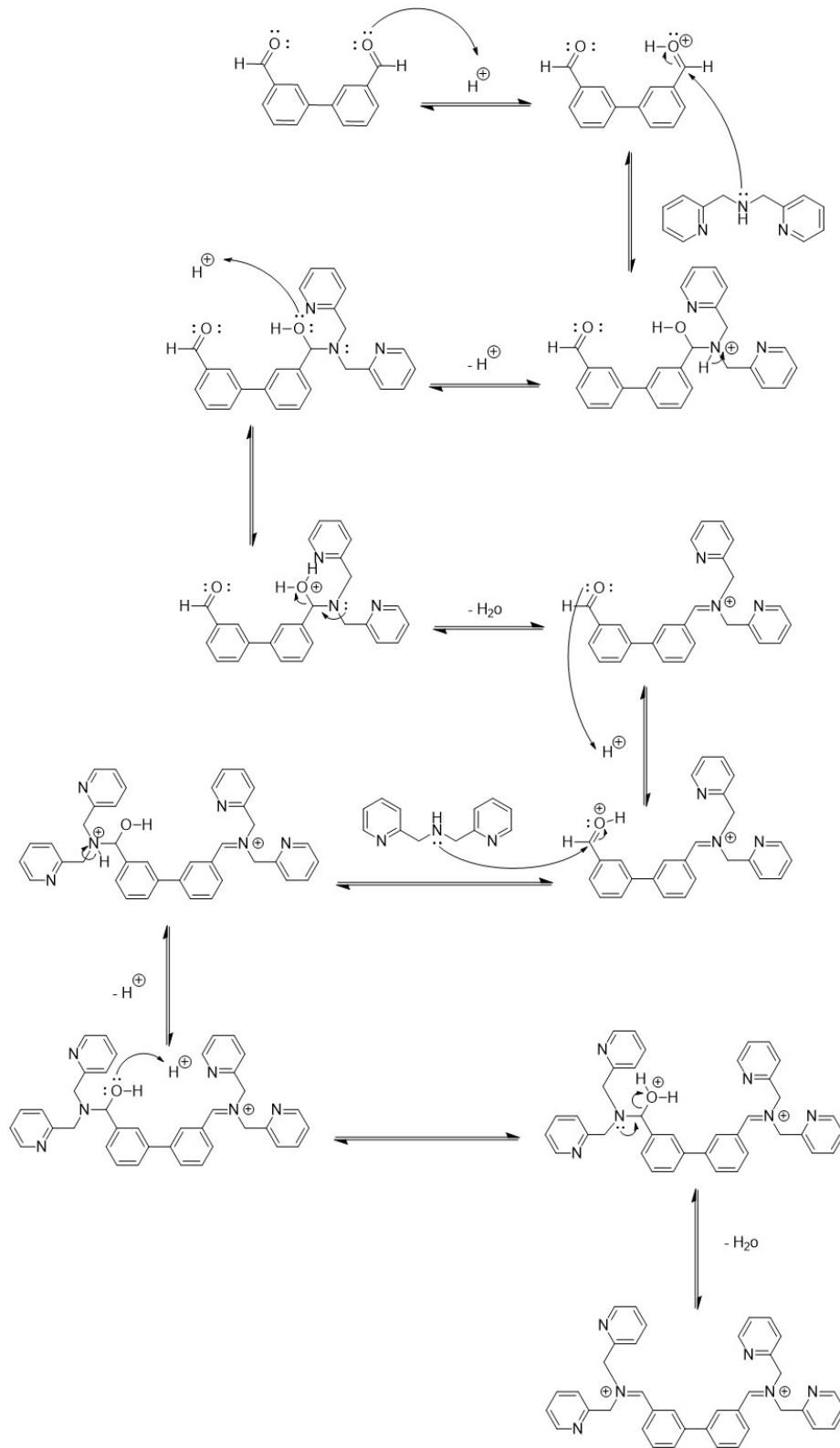
รูปที่ 3.13 โมเลกุลที่คาดว่าจะได้จากผลการวิเคราะห์ด้วย mass spectrometry
มีมวลเท่ากับ 394.115 m/z



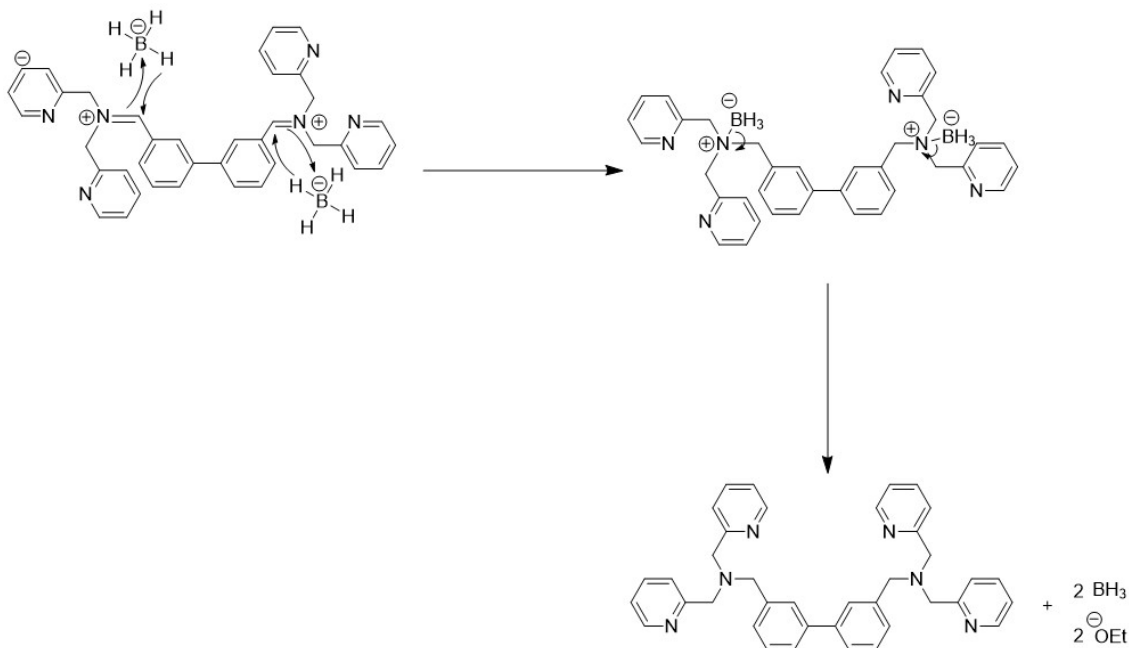
รูปที่ 3.14 โมเลกุลที่คาดว่าจะได้จากผลการวิเคราะห์ด้วย mass spectrometry
มีมวลเท่ากับ 575.349 m/z

กลไกการเกิดปฏิกิริยาของการสังเคราะห์ห่อนุพันธ์ของไดฟีโคลิลเอมีน สามารถแสดงได้ดังรูปที่ 3.15

และ 3.16



รูปที่ 3.15 กลไกปฏิกิริยาการสังเคราะห์สารประกอบ iminium ion ของอนุพันธ์ของไดฟีโคลิลเอมีน



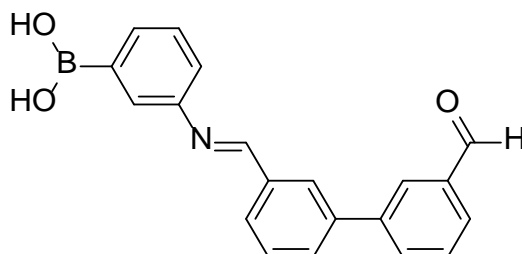
รูปที่ 3.16 กลไกปฏิกิริยาการ reduction ของสารประกอบ iminium ion

กลไกการเกิดปฏิกิริยาของการสังเคราะห์โมเลกุลอนุพันธ์ของไดพิโคลิลเอมีน มี 2 ขั้นตอน คือ ขั้นตอนปฏิกิริยาการเกิดสารประกอบ iminium ion และขั้นตอนการเกิดปฏิกิริยา reduction ของสารประกอบ iminium ion สามารถแสดงได้ดังรูปที่ 3.15 และ 3.16 กล่าวคือ อะตอมออกซิเจนจากหมู่แอลดีไฮด์ 1 ตำแหน่งของโมเลกุล 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde ทำหน้าที่เป็น nucleophile เข้าไปชนกับโปรตอนจากกรด CH_3COOH ทำให้อะตอมคาร์บอนมีความเป็น electrophile มากขึ้น จากนั้น DPA ซึ่งมีหมู่ฟังก์ชันแอมีน ทำหน้าที่เป็น nucleophile เข้าไปชนกับหมู่คาร์บอนิลของหมู่แอลดีไฮด์จาก 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde เพื่อสร้างพันธะระหว่างคาร์บอนกับไนโตรเจน (C-N bond) แล้วทำให้เกิดการถ่ายเทโปรตอนเกิดเป็นสารประกอบชนิด hemiaminal และ hydronium ion จากนั้นโมเลกุลชนิดนี้ทำการรับโปรตอนจาก hydronium ion แล้วทำการปล่อยโมเลกุลน้ำออกมาเกิดเป็นสารประกอบชนิด iminium ion เกิดขึ้น จากนั้นทำปฏิกิริยาเช่นเดียวกับกับหมู่แอลดีไฮด์อีก 1 ตำแหน่งของโมเลกุล และขั้นตอนสุดท้ายทำปฏิกิริยา reduction โดยใช้ NaBH_4 เป็น reducing agent ซึ่งเป็นแหล่งกำเนิด hydride (H^-) ในการทำหน้าที่เป็น nucleophile เข้าทำปฏิกิริยากับคาร์บอนที่สร้างพันธะคู่กับไนโตรเจน ($\text{C}=\text{N}$ bond) จากการทำหน้าที่เป็น electrophile กลายเป็นคาร์บอนสร้างพันธะเดียวกับไนโตรเจน (C-N bond) จึงเกิดเป็นโมเลกุลอนุพันธ์

3.4 การสังเคราะห์โมเลกุลอนุพันธ์ของแอมิโนฟีนิลบอโรนิกแอซิด

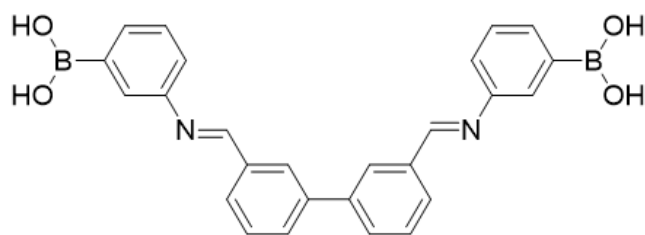
อนุพันธ์ของแอมิโนฟีนิลบอโรนิกแอซิด สามารถสังเคราะห์ได้จาก 3-aminophenylboronic acid มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลือง และ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว ผ่านปฏิกิริยา การเกิดสารประกอบ imine (imine formation) โดยใช้ CH_3CN เป็นตัวทำละลาย โดยนำตัวทำละลายมาละลาย 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde มีลักษณะเป็นสารละลายใส เติม CH_3COOH เข้มข้นจำนวน 4 หยด ให้มี pH=3 แล้วคนสารละลายด้วยแท่งแม่เหล็กกวนสารประมาณ 15 นาที ทำให้หมู่คาร์บอนิลรับโปรตอน (protonation) จาก CH_3COOH เพื่อเพิ่มความเป็น electrophile ที่ตำแหน่งคาร์บอนของหมู่คาร์บอนิล หลังจากนั้นค่อยๆหยดสารละลาย 3-aminophenylboronic acid จำนวน 2.5 equivalent ลงไป เติม anhydrous MgSO_4 ลงไปเพื่อเป็นสารดูดน้ำที่เกิดขึ้นเพื่อให้สมดุลของปฏิกิริยาไปทางผลิตภัณฑ์มากขึ้น ให้ความร้อนแก่ปฏิกิริยาด้วยการ reflux เพื่อเพิ่มอัตราการเกิดปฏิกิริยา ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน เพื่อไม่ให้มีไอน้ำในระบบปฏิกิริยา เนื่องจากไอน้ำสามารถทำให้ปฏิกิริยาย้อนกลับเป็นสารตั้งต้นได้ ผู้วิจัยได้ติดตามปฏิกิริยาโดยใช้เทคนิค TLC พบว่า เวลาที่ 1 ชั่วโมงหลังจากเริ่มปฏิกิริยา สังเกตได้ว่าแผ่น TLC มีลักษณะเป็นแถบ (tailing) ระหว่างสารตั้งต้น 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde และ 3-aminophenylboronic acid ผู้วิจัยจึงทดลองนำสารตั้งต้นทั้งสองชนิดมาทดลองในเทคนิค TLC เช่นกัน พบว่ามีสองจุดในแผ่น TLC โดยจุดบน คือ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde จุดล่าง คือ 3-aminophenylboronic acid และไม่เกิดแถบระหว่างสารตั้งต้นทั้งสอง แสดงว่าผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นมีผลทำให้เกิดแถบในแผ่น TLC จากการเกิดแถบบนแผ่น TLC ทำให้เป็นข้อจำกัดอย่างมากในการติดตามปฏิกิริยา ผู้วิจัยจึงดูการเปลี่ยนแปลงของความเข้มจุดของ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde ที่อาจบ่งบอกปริมาณสารที่ใช้ไปในปฏิกิริยา พบว่า ตั้งปฏิกิริยาเป็นเวลา 48 ชั่วโมง ความเข้มจุดของสารน้อยที่สุด จึงหยุดการตั้งปฏิกิริยา สังเกตได้ว่าลักษณะสารเป็นสารละลายสีเหลืองอ่อน เมื่อนำสารละลายไปทดสอบ mass spectrometry พบมวล 330.071 m/z ซึ่งตรงกับมวลโมเลกุลของผลิตภัณฑ์ 3-aminophenylboronic acid ทำปฏิกิริยากับหมู่แอลดีไฮด์ของ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde เพียง 1 ตำแหน่งในโมเลกุล ตามรูปที่ 3.17 ไม่พบมวล 448.180 m/z ซึ่งเป็นอนุพันธ์แอมิโนฟีนิลบอโรนิกแอซิด ดังแสดงในรูปที่ 3.18 แสดงว่าหมู่ฟังก์ชันแอมีนชนิดปฐมภูมิของโมเลกุล 3-aminophenylboronic acid ไปทำปฏิกิริยากับหมู่แอลดีไฮด์ของ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde 1 ตำแหน่งเกิดเป็นผลิตภัณฑ์ตามรูปที่ 3.17 แต่เนื่องจากโมเลกุล 3-aminophenylboronic acid อาจมีความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาก่อนข้างน้อย สังเกตได้จากระยะเวลาในการเกิดปฏิกิริยาใช้เวลาประมาณ 48 ชั่วโมง ทั้งที่สารตั้งต้นดังกล่าวเป็นสารชนิดแอมีนปฐมภูมิ (primary amine) ซึ่งมีความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยามากกว่าชนิดทุติยภูมิเช่นเดียวกับโมเลกุล DPA ของปฏิกิริยาการเกิดอนุพันธ์ไดพีโคลิลแอมีน แต่ปฏิกิริยานี้ใช้ระยะเวลา 48 ชั่วโมงเท่ากับปฏิกิริยาของอนุพันธ์ไดพีโคลิลแอมีน ซึ่งพบมวลของอนุพันธ์ของไดพีโคลิลแอมีน (DPA สามารถทำปฏิกิริยากับตำแหน่งแอลดีไฮด์ที่เหลือได้บางส่วน) จึงอาจกล่าวได้ว่าโมเลกุล 3-aminophenylboronic acid อาจมีความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาก่อนข้างน้อย เนื่องจากโมเลกุลนี้มีองค์ประกอบของหมู่ฟังก์ชันบอโรนิกแอซิด (boronic acid) ซึ่งเป็นหมู่ตั้งอิเล็กตรอน²⁶ อาจส่งผลให้ความ

หนาแน่นของอิเล็กตรอนของหมู่แอมีนลดลง จึงทำให้แอมีนมีความสามารถเข้าปฏิกิริยาได้ลดลง ปฏิกิริยาจึงเกิดได้ช้า ทำให้ไม่เกิดผลิตภัณฑ์อนุพันธ์ของแอมิโนฟีนิลบอโรนิกแอซิดภายในระยะเวลา 48 ชั่วโมง จากนั้นเมื่อนำสารละลายของปฏิกิริยาไปประเหยตัวทำละลายออกให้หมด พบว่าสารมีลักษณะเป็นแผ่นของแข็งสีใสเจือปนกับแผ่นของแข็งสีน้ำตาลอ่อนเกาะบนผิวรอบขวดก้นกลม จากนั้นนำสารมาทดสอบการละลายเพื่อทำให้สารบริสุทธิ์ด้วยเทคนิคการแยกด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟี ชั้นแรกทดลองการละลายด้วย CH_3CN ปรากฏว่าละลายสารได้ไม่หมดจึงนำไปประเหยแห้งอีกครั้งแล้วนำมาละลายด้วย EtOAc ปรากฏว่าละลายสารได้หมด จากนั้นนำไปประเหยแห้งแล้วนำมาละลายด้วย EtOAc อีกครั้ง ปรากฏว่าละลายสารไม่หมด ผู้วิจัยจึงเปลี่ยนตัวทำละลายเป็น CH_3OH พบว่าละลายสารได้หมด และเมื่อนำมาละลายด้วย CH_3OH อีกครั้ง ปรากฏว่าละลายสารได้ไม่หมด แสดงว่าสารมีคุณสมบัติเปลี่ยนไปในตัวทำละลายต่างกัน จึงนำสารมาละลายด้วย $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ขณะร้อน ปรากฏว่าละลายสารได้หมด ละลายสารได้เป็นละลายน้ำตาลอ่อน แล้วนำไปแยกด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟี ขณะนำสารที่ละลายใส่ลงไปในคอลัมน์แยก พบว่าขวดก้นกลมมีสารสีใสลักษณะหนืดติดอยู่ ซึ่งไม่สามารถละลายตัวทำละลายได้ ผู้วิจัยจึงนำไปแช่ในสารละลายกรดไนตริกประมาณ 3 วัน แล้วชั่งตวง และผลการทดลองการแยกด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟีและนำไปทดสอบด้วยเทคนิค mass spectrometry ไม่พบมวลที่ 330.071 m/z ซึ่งเป็นมวลของผลิตภัณฑ์ตามรูปที่ 3.17 จึงกล่าวได้ว่าสารอาจมีความไม่เสถียร จึงเกิดสลายตัวได้และส่งผลกระทบต่อคุณสมบัติของสารได้ ดังนั้นการสังเคราะห์ด้วยขั้นตอนดังกล่าวนี้จึงไม่เหมาะสม



รูปที่ 3.17 โมเลกุลที่คาดว่าจะได้จากผลการวิเคราะห์ด้วย mass spectrometry

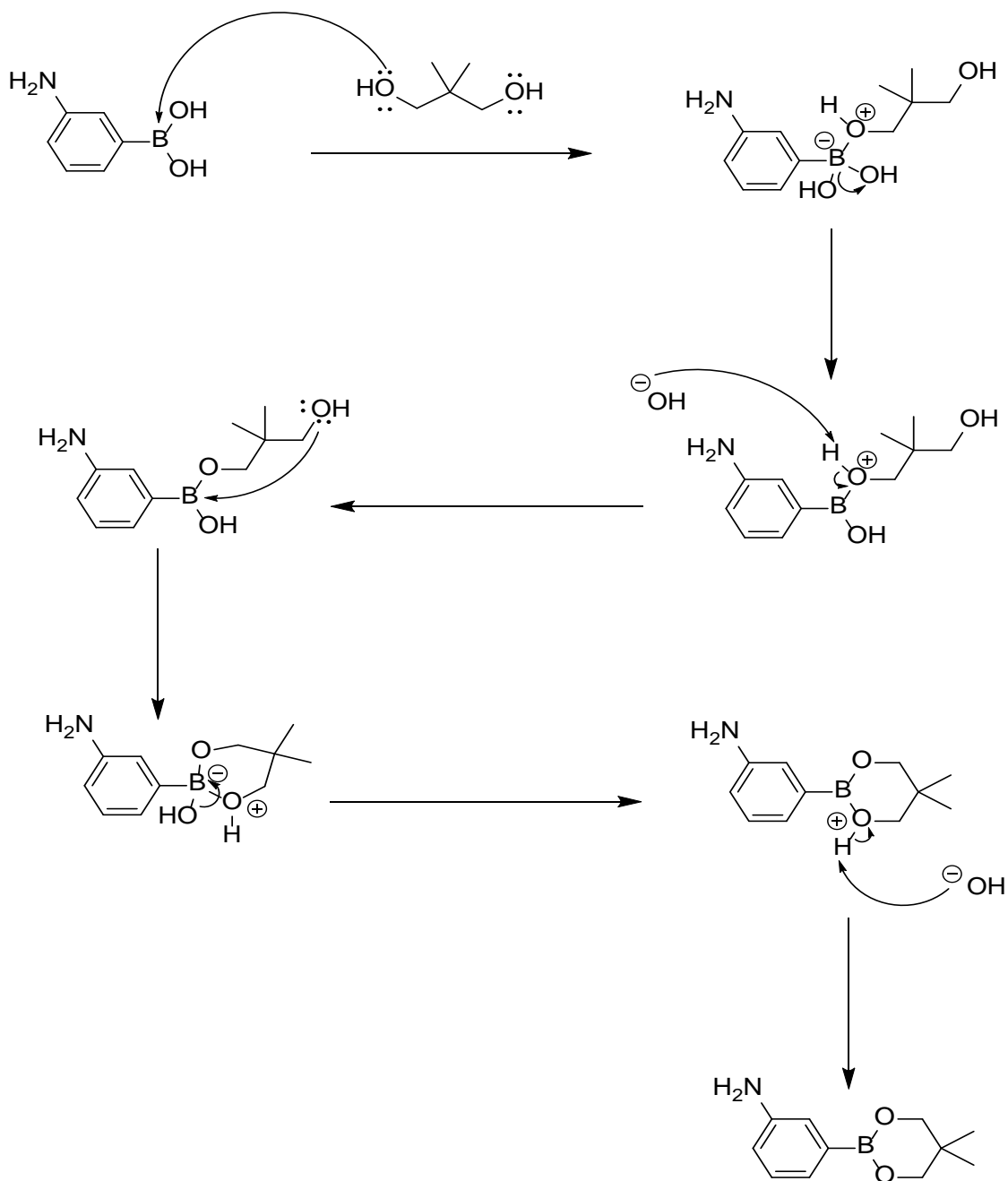
มีมวลเท่ากับ 330.071 m/z



รูปที่ 3.18 โมเลกุลที่คาดว่าจะได้จากผลการวิเคราะห์ด้วย mass spectrometry
มีมวลเท่ากับ 448.180 m/z

ผู้วิจัยจึงแก้ปัญหาการสังเคราะห์ข้างต้นโดยการลดความสามารถในการดึงอิเล็กตรอนของหมู่บอร์อนิกแอซิด ทำได้ด้วยการป้องกันหมู่บอร์อนิกแอซิดก่อนทำปฏิกิริยาให้เป็นหมู่ boronate ester สามารถเตรียมได้ผ่านปฏิกิริยา protection of boronic acid ซึ่งเป็นปฏิกิริยาการเกิดสารประกอบ boronate ester ระหว่าง 3-aminophenylboronic acid และ 2,2-dimethyl-1,3-propanediol โดยใช้ CH_3CN เป็นตัวทำละลาย และ anhydrous Na_2SO_4 เป็นตัวดูดน้ำที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาเพื่อให้สมดุลเลื่อนมาทางผลิตภัณฑ์มากขึ้น คนสารละลายที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 3 ชั่วโมง นำมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยการกรองผ่านสำลี ได้ผลิตภัณฑ์ blocked boronic เป็นของแข็งเหลืองอ่อน คิดเป็น % yield เท่ากับ 100

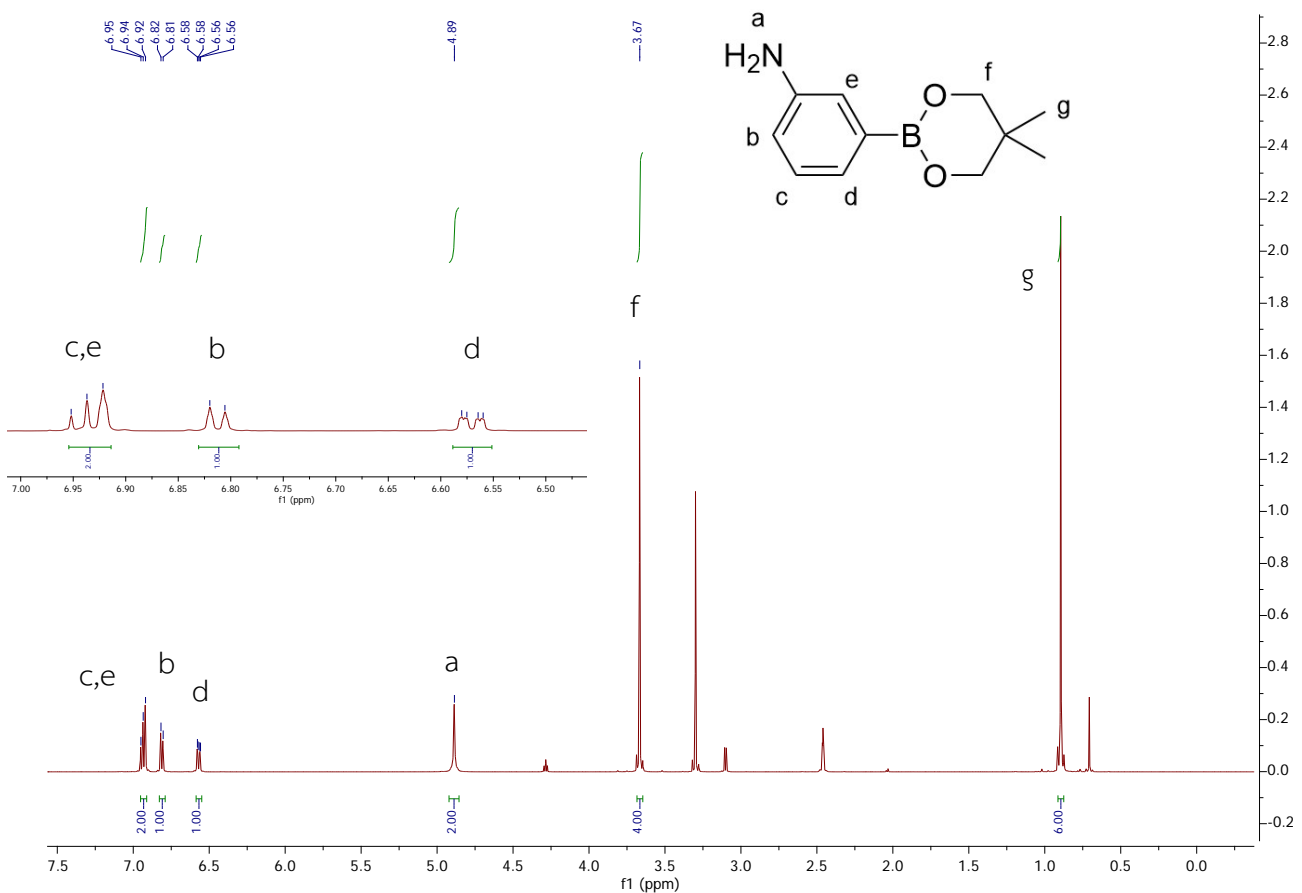
กลไกการเกิดปฏิกิริยาของการสังเคราะห์โม่เลกุล blocked boronic สามารถแสดงได้ดังรูปที่ 3.19



รูปที่ 3.19 กลไกการเกิดปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร blocked boronic

จากกลไกการเกิดปฏิกิริยา หมูไฮดรอกซิลของโมเลกุล 2,2-dimethyl-1,3-propanediol จะทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าทำปฏิกิริยาที่ออร์บิทัล p ที่ว่างอยู่บนอะตอมโบรอนเกิดเป็น tetrahedral intermediate และอะตอมโบรอนมีประจุเป็นลบ จากนั้นหมูไฮดรอกซิลบนอะตอมโบรอนจึงหลุดออกเพื่อให้อะตอมโบรอนกลับมาเป็นกลาง จากนั้นไฮดรอกไซด์ไอออนที่หลุดออกไปจะเข้ามาตั้งโปรตอนบนอะตอมออกซิเจนที่มีประจุบวกให้กลับมาเป็นกลาง จากนั้นหมูไฮดรอกซิลอีกข้างหนึ่งของโมเลกุลดังกล่าวจะเข้าทำปฏิกิริยาในลักษณะเดียวกัน จะได้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายเป็นโมเลกุล blocked boronic

จากนั้นพิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ blocked boronic ด้วยเทคนิค $^1\text{H-NMR}$ พบว่า จากการทำ $^1\text{H-NMR}$ พบสัญญาณของโปรตอนทั้งหมด 6 ชนิด แสดงได้ดังรูปที่ 3.20 ดังนี้



รูปที่ 3.20 $^1\text{H-NMR}$ spectrum ของสาร blocked boronic

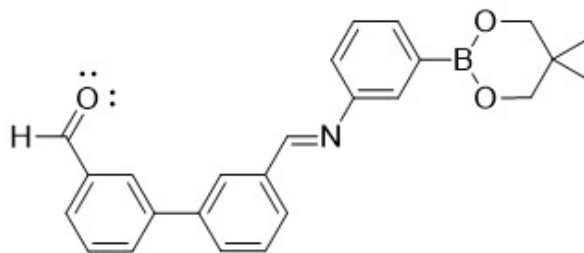
จากสารตั้งต้นของปฏิกิริยา 3-aminophenylboronic acid มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน ทำปฏิกิริยากับ 2,2-dimethyl-1,3-propanediol มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว สังเคราะห์ได้ blocked boronic เนื่องจาก $^1\text{H-NMR}$ พบสัญญาณที่ 0.90 ppm (H_g) และ 3.67 ppm (H_f) ซึ่งเป็นตำแหน่งเอกลักษณ์ของหมู่ boronate ester ชนิดนี้ โดยสัญญาณที่ 0.90 ppm (H_g) เป็นโปรตอนของหมู่ $-\text{CH}_3$ จำนวน 2 ชุด แสดงว่ามีจำนวนโปรตอนเท่ากับ 6 ตัว ทำให้มีค่า integration เท่ากับ 6 และลักษณะพีคเป็น singlet แสดงว่าไม่มีโปรตอนอยู่ตำแหน่งข้างเคียง สัญญาณที่ 3.67 ppm (H_f) มีลักษณะเป็น singlet เป็นโปรตอนของหมู่ $-\text{CH}_2$ จำนวน 2 ชุด แสดงว่ามีจำนวนโปรตอนเท่ากับ 4 ตัว ทำให้มีค่า integration เท่ากับ 4 ลักษณะพีคเป็น singlet แสดงว่าไม่มีโปรตอนอยู่ตำแหน่งข้างเคียง และการที่ค่าสัญญาณมีค่าเท่ากับ 3.67 เนื่องจากหมู่ดังกล่าวมีอะตอมข้างเคียงเป็นอะตอมออกซิเจน ซึ่งมีค่า electronegativity สูง จึงมีแรงดึงดูดอิเล็กตรอนจากบริเวณโปรตอนตำแหน่งดังกล่าวไปสู่บริเวณอะตอมออกซิเจน จึงส่งผลให้อิเล็กตรอนของบริเวณโปรตอนตำแหน่ง f มีความหนาแน่นลดลง จึงส่งผลให้มีค่า chemical shift มีค่าสูงขึ้น สัญญาณที่ 4.89 ppm (H_a) เป็นโปรตรอนของหมู่แอมีน ($-\text{NH}_2$) จากวงแอมโรมาติก เนื่องจากพีคมีลักษณะกว้าง (broad) และมีลักษณะเป็น singlet โดยมีจำนวนโปรตอน 2 ตัว ทำให้มีค่า integration เท่ากับ 2 และพบสัญญาณที่ 6.57, 6.87 และ 6.94 ppm เป็นโปรตอนบนวงแอมโรมาติก สัญญาณที่ 6.57 ppm (H_d) และ 6.87 ppm (H_b) มีลักษณะพีคเป็น doublet เนื่องจากมีโปรตรอนข้างเคียงจำนวน 1 ตัวในตำแหน่ง c แต่ค่า chemical shift ของโปรตรอนตำแหน่ง b มีค่าสูงกว่าเกิดจากอยู่ใกล้กับหมู่แอมีน ซึ่งมีอะตอมไนโตรเจนที่มีค่า electronegativity สูงเป็นองค์ประกอบ และสัญญาณที่ 6.94 ppm (H_c และ H_e) มีลักษณะเป็น multiplet เนื่องจากโปรตรอนทั้งสองตำแหน่งนี้ขึ้นพีคที่สัญญาณใกล้เคียงกัน ทำให้ค่าสัญญาณซ้อนกัน และผลการทดลองจากเทคนิค mass spectrometry พบมวลเท่ากับ 205.730 m/z

ขั้นตอนต่อไป สังเคราะห์อนุพันธ์ของแอมิโนฟีนิลบอโรนิกแอซิด นำ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว ทำปฏิกิริยา imine formation โดยละลายด้วย CH_3CN ทำหน้าที่เป็นตัวทำละลายของปฏิกิริยา เติม CH_3COOH เข้มข้น จำนวน 4 หยด ให้มี pH=3 แล้วคนสารละลายด้วยแท่งแม่เหล็กกวนสารประมาณ 15 นาที ทำให้หมู่คาร์บอนิลรับโปรตอน (protonation) จาก CH_3COOH เพื่อเพิ่มความเป็น electrophile ที่ตำแหน่งคาร์บอนของหมู่คาร์บอนิลหลังจากนั้นค่อยๆหยดสารละลาย blocked boronic จำนวน 2.5 equivalent ลงไป เติม anhydrous MgSO_4 ลงไปเพื่อเป็นสารดูดน้ำที่เกิดขึ้น เพื่อให้สมดุลของปฏิกิริยาไปทางผลิตภัณฑ์มากขึ้น ให้ความร้อนแก่ปฏิกิริยาด้วยการ reflux เพื่อเพิ่มอัตราการเกิดปฏิกิริยา ทำปฏิกิริยาภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนเพื่อไม่ให้มีไอน้ำในระบบปฏิกิริยา เนื่องจากไอน้ำสามารถทำให้ปฏิกิริยาย้อนกลับเป็นสารตั้งต้นได้ ผู้วิจัยได้ติดตามปฏิกิริยาโดยใช้เทคนิค TLC เนื่องจากแผ่น TLC มีลักษณะเป็นแถบระหว่างสารตั้งต้นทั้งสองชนิด แต่แถบที่เกิดขึ้นมีลักษณะสีอ่อนกว่าปฏิกิริยาที่ผ่านมา ทำให้การติดตามปฏิกิริยาเป็นไปได้ยาก เมื่อเวลาผ่านไป 48 ชั่วโมง พบว่า มีจุดผลิตภัณฑ์ ที่ค่า R_f เท่ากับ 0.42 อยู่ใกล้กับจุดของ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde ซึ่งมีค่า R_f เท่ากับ 0.54 ผู้วิจัยจึงนำสารละลายของปฏิกิริยาไปทดสอบด้วยเทคนิค mass spectrometry พบมวลที่ 398.050 m/z ซึ่งมีค่าเท่ากับมวลโมเลกุลของ

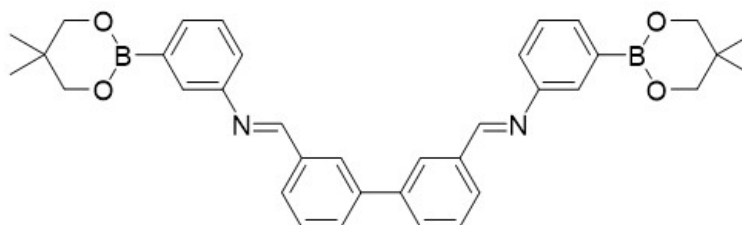
ผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาของ blocked boronic ทำปฏิกิริยากับหมู่แอลดีไฮด์เพียง 1 ตำแหน่ง ดังรูปที่ 3.21 และมวลที่ 585.259 m/z ตรงกับมวลโมเลกุลของผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาของ blocked boronic ทำปฏิกิริยากับหมู่แอลดีไฮด์ 2 ตำแหน่งในโมเลกุลของ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde ดังรูปที่ 3.22 ซึ่งการเกิดผลิตภัณฑ์ที่มวล 585.259 m/z มีค่า intensity สูง แสดงว่าการใช้ blocked boronic มีความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยามากกว่า 3-aminophenylboronic acid เนื่องจากการปกป้องหมู่บอโรนิกแอซิดให้เป็นหมู่ boronate ester ส่งผลให้ความสามารถในการดึงอิเล็กตรอนลดลง²⁷ จึงทำให้หมู่แอมินในโมเลกุลสามารถทำหน้าที่เป็น nucleophile ได้มากขึ้น จึงมีความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยามากขึ้น จากนั้นนำสารละลายไปกรองแล้วระเหยตัวทำละลาย สังเกตได้ว่าสารมีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อนติดอยู่รอบขวดก้นกลม ผู้วิจัยจึงทำการทดลองทำให้สารผลิตภัณฑ์บริสุทธิ์ด้วยวิธีการตกผลึก โดยใช้วิธีการตกผลึกแบบตัวทำละลายผสม ได้แก่ CH_2Cl_2 คู่กับ C_6H_{14} , EtOAc คู่กับ C_6H_{14} และใช้วิธีการตกผลึกแบบตัวทำละลายเดียวโดยใช้ $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ เป็นตัวทำละลาย พบว่าสารไม่ตกผลึก เนื่องจากผลการทดลองจากเทคนิค mass spectrometry พบว่าสารละลายมีองค์ประกอบของสารอยู่จำนวนมากอาจส่งผลให้สารไม่สามารถตกผลึกออกมาได้

ผู้วิจัยแก้ปัญหาดังกล่าวทำได้โดยการทดลองทำให้สารผลิตภัณฑ์บริสุทธิ์ด้วยการสกัดและการแยกด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟี โดยมี mobile phase เป็น CH_2Cl_2 พบว่า สารที่ออกมาจากคอลัมน์มีแต่สารตั้งต้น 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde สังเกตได้จากการทดลองด้วยเทคนิค TLC พบว่า ค่า R_f มีค่า 0.54 ซึ่งเท่ากับสาร 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde ผู้วิจัยจึงได้เพิ่มขั้วของ mobile phase โดยใช้ EtOAc พบว่าเมื่อเพิ่มขั้วของ mobile phase ไปถึงการใช้ EtOAc 100% มีแต่สารตั้งต้นออกมาจากคอลัมน์ ไม่พบสารที่มีค่า R_f เท่ากับ 0.42 ออกมาจากคอลัมน์ แสดงว่าสารดังกล่าวอาจเกิดการสลายตัวภายในคอลัมน์ เนื่องจาก stationary phase ของคอลัมน์เป็นชนิดซิลิกาเจล²⁹ มีอะตอมซิลิกอนและออกซิเจนเป็องค์ประกอบหลัก ตามคุณสมบัติทางตารางธาตุสารประกอบออกไซด์ของโลหะมีคุณสมบัติเป็นกรด เมื่อสารละลายผลิตภัณฑ์ที่มีองค์ประกอบของ ผ่านเข้ามาสู่วัฏภาคนิ่ง ทำให้หมู่ฟังก์ชัน imine สารเหล่านี้เกิดปฏิกิริยา hydrolysis²⁸ กลับไปเป็นสารตั้งต้นอีกครั้ง ดังนั้นวิธีการแยกสารให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟีนี้จึงไม่เหมาะสมกับสารที่มีหมู่ฟังก์ชัน imine เป็นองค์ประกอบในโมเลกุล ผู้วิจัยจึงไม่สามารถแยกสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นได้จากปฏิกิริยาได้

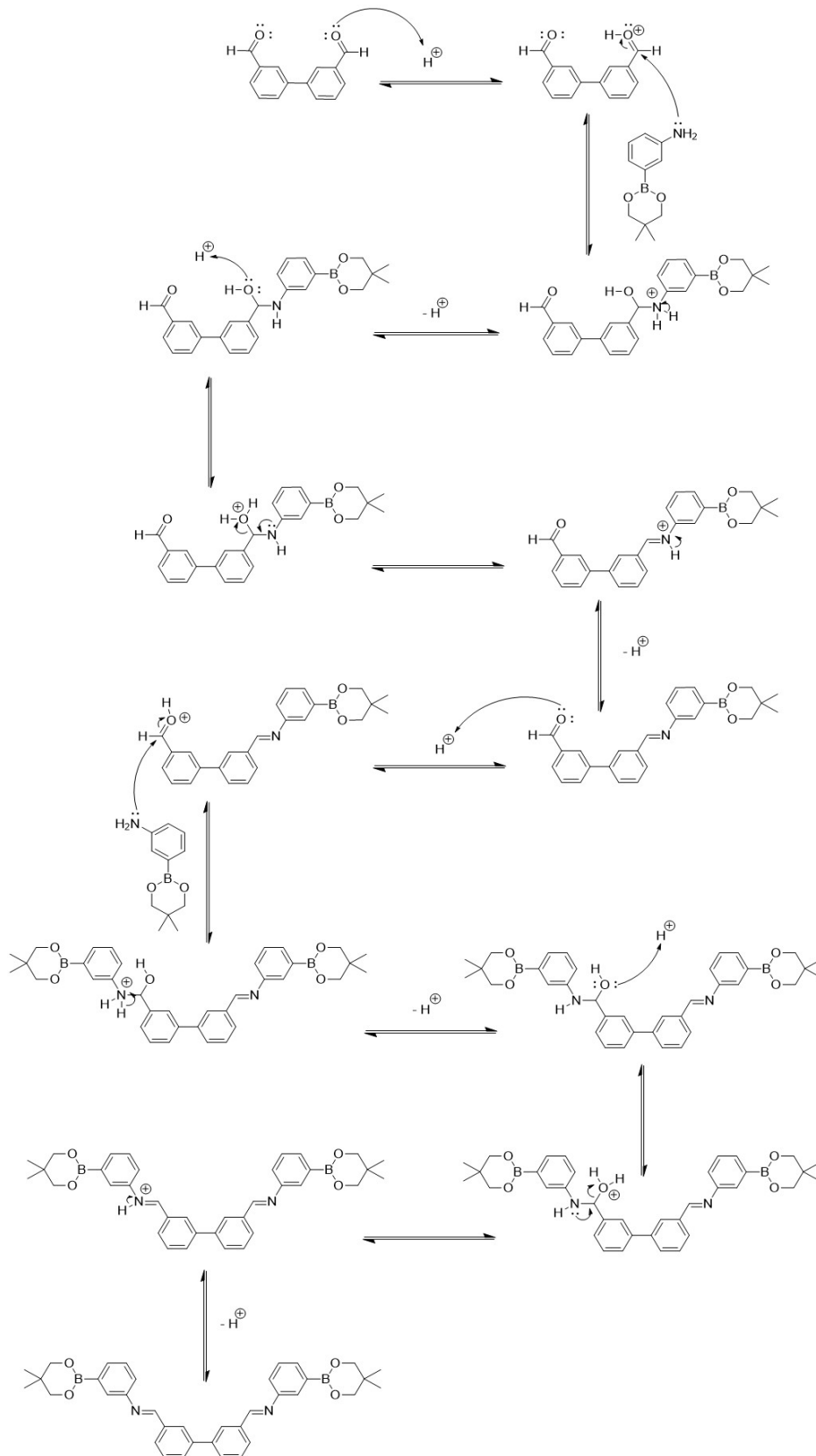
จากการทดลองการติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิค TLC ทั้งสองปฏิกิริยาพบว่า เกิดแถบ (tailing) ระหว่างจุดสารตั้งต้น อาจเกิดจากการสลายตัวของสารเมื่ออยู่บนแผ่น TLC เนื่องจาก stationary phase ของแผ่น TLC เป็นซิลิกาเจลเช่นเดียวกับคอลัมน์ จากคุณสมบัติความเป็นกรดของซิลิกาเจลทำให้เกิดปฏิกิริยา hydrolysis ส่งผลให้สารที่มีหมู่ฟังก์ชัน imine เกิดการสลายตัวทำให้แผ่น TLC เกิดแถบ (tailing)³⁰



รูปที่ 3.21 โมเลกุลที่คาดว่าจะได้จากผลการวิเคราะห์ด้วย mass spectrometry
มีมวลเท่ากับ 398.050 m/z



รูปที่ 3.22 โมเลกุลที่คาดว่าจะได้จากผลการวิเคราะห์ด้วย mass spectrometry
มีมวลเท่ากับ 585.259 m/z



รูปที่ 3.23 กลไกการเกิดปฏิกิริยาการสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์โดยใช้ blocked boronic

กลไกการเกิดปฏิกิริยาของการสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์โดยใช้ blocked boronic สามารถแสดงได้ดังรูปที่ 3.23 กล่าวคือ อะตอมออกซิเจนจากหมู่แอลดีไฮด์ 1 ตำแหน่งของโมเลกุล 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde ทำหน้าที่เป็น nucleophile เข้าไปชนกับโปรตอนจากกรด CH_3COOH ทำให้อะตอมคาร์บอนมีความเป็น electrophile มากขึ้น จากนั้น blocked boronic ซึ่งมีหมู่ฟังก์ชันแอมีน ทำหน้าที่เป็น nucleophile เข้าไปชนกับหมู่คาร์บอนิลของหมู่แอลดีไฮด์จาก 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde เพื่อสร้างพันธะระหว่างคาร์บอนกับไนโตรเจน (C-N bond) แล้วทำให้เกิดการถ่ายเทโปรตอนเกิดเป็นสารประกอบชนิด hemiaminal และ hydronium ion จากนั้นโมเลกุลชนิดนี้ทำการรับโปรตรอนจาก hydronium ion แล้วทำการปล่อยโมเลกุลน้ำออกมาเกิดเป็นสารประกอบชนิด imine เกิดขึ้น จากนั้นทำปฏิกิริยาเช่นเดียวกันกับหมู่แอลดีไฮด์อีก 1 ตำแหน่งของโมเลกุล

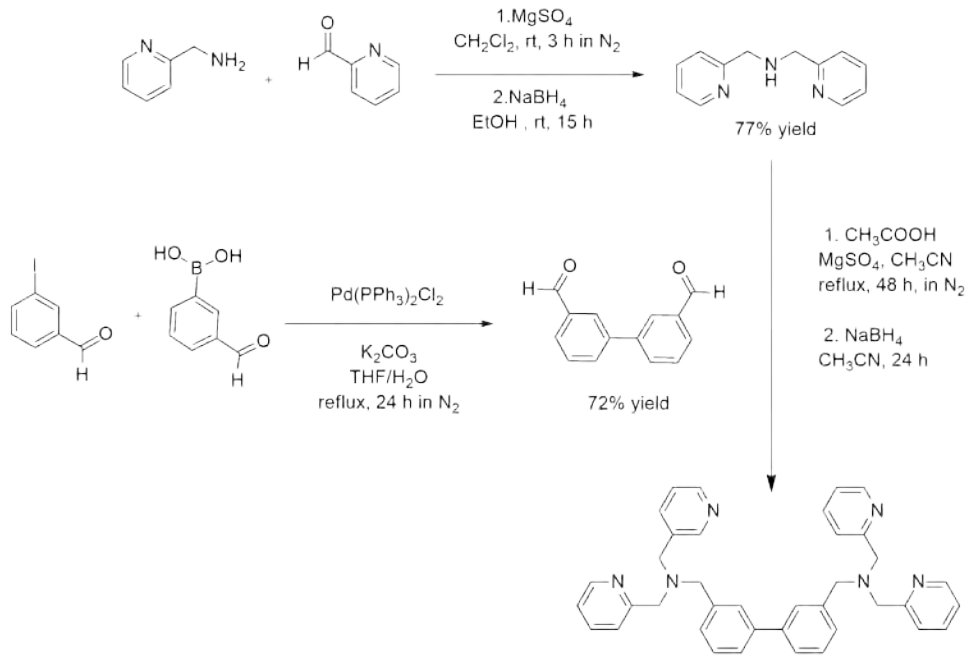
บทที่ 4

สรุปผลการทดลอง

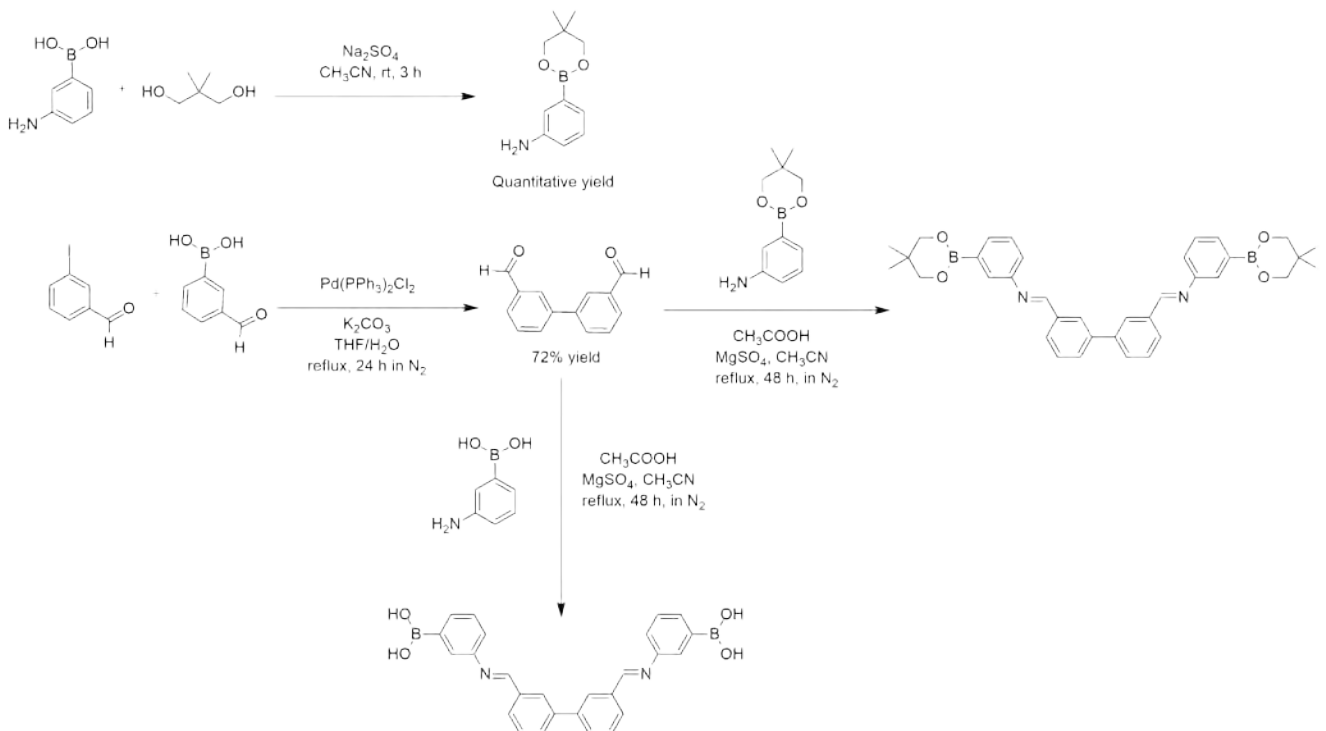
การสังเคราะห์อนุพันธ์ของไดฟีโคลิลแอมีนและอนุพันธ์ของแอมิโนฟีนิลบอโรนิกแอซิด ตามขั้นตอนดังรูปที่ 4.1 และ 4.2 ตามลำดับ สามารถสังเคราะห์ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde ซึ่งเป็นโครงสร้างฐาน (building block) ได้จากปฏิกิริยา Suzuki coupling ระหว่าง 3-iodobenzaldehyde กับ 3-formyl-phenylboronic acid มีร้อยละของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 72 สามารถสังเคราะห์ DPA ได้จากปฏิกิริยาแอมิน-แอลดีไฮด์ คอนเดนเซชัน ระหว่าง 2-(aminomethyl) pyridine และ 2-pyridinecarboxaldehyde มีร้อยละของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 77 และสามารถสังเคราะห์ blocked boronic ได้จากปฏิกิริยา protection of boronic acid ระหว่าง 3-aminophenylboronic acid และ 2,2-dimethyl-1,3-propanediol มีร้อยละของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 100

ไม่สามารถสังเคราะห์อนุพันธ์ของไดฟีโคลิลแอมีนจากปฏิกิริยาแอมิน-แอลดีไฮด์ คอนเดนเซชัน ระหว่าง 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde และ DPA เนื่องจากความเกะกะ (steric effect) ของโมเลกุลผลิตภัณฑ์ที่ DPA ทำปฏิกิริยากับหมู่แอลดีไฮด์ของ 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde เพียง 1 ตำแหน่งในโมเลกุล (จากผลการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค mass spectrometry พบมวล 394.115 m/z) ทำให้การเกิดอนุพันธ์ของไดฟีโคลิลแอมีนเป็นไปได้ยาก

ไม่สามารถสังเคราะห์อนุพันธ์ของแอมิโนฟีนิลบอโรนิกแอซิด จากปฏิกิริยาแอมิน-แอลดีไฮด์ คอนเดนเซชัน ระหว่าง 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde และ 3-aminophenylboronic acid แต่ปฏิกิริยาระหว่าง 3,3'-biphenyldicarboxaldehyde และ blocked boronic จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค mass spectrometry พบว่ามีมวล 585.259 m/z สามารถสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ได้แต่ไม่สามารถทำให้สารบริสุทธิ์ได้จากเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี เนื่องจากหมู่ฟังก์ชัน imine ที่ประกอบในโมเลกุลผลิตภัณฑ์ไม่สามารถทนสภาวะความเป็นกรดของ stationary phase ที่เป็นซิลิกาเจลในเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี ส่งผลให้เกิดการสลายตัวกลายเป็นสารตั้งต้น



รูปที่ 4.1 ขั้นตอนการสังเคราะห์โมเลกุลอนุพันธ์ของไดพีโคลิลเอมีน



รูปที่ 4.2 ขั้นตอนการสังเคราะห์โมเลกุลอนุพันธ์ของเอมีโนฟีนิลบอโรนิกแอซิด

ข้อเสนอแนะการทดลอง

ในการแก้ปัญหาที่เกิดขึ้นจากการทดลองข้างต้น ผู้วิจัยเสนอว่าควรทำการเปลี่ยนชนิดวัฏภาคนิ่ง (stationary phase) ของเทคนิคโครมาโตกราฟี โดยทำการเปลี่ยนจากชนิดซิลิกาเจล (silica gel) เป็นอะลูมินา (alumina) เนื่องจากมีฤทธิ์เป็นกลาง ($\text{pH} = 7.5$) จึงไม่ส่งผลในการสลายตัวของสารประกอบชนิด imine และสามารถแยกสารผลิตภัณฑ์โดยใช้เทคนิคดังกล่าวได้

เอกสารอ้างอิง

1. Shahab, S.; Mustafa, A. M.; Khan, I.; Zahid, M.; Yasinzai, M.; Ameer, N.; Asghar, N.; Ullah I.; Nadhman, A.; Ahmed, A.; Munir, I.; Mujagid, A.; Hussain, T.; Ahmad, M. N.; Ahmad, S. S. Effects of fluoride ion toxicity on animals plants and soil health. *Research review Fluoride* **2017**, *50*, 393-408.
2. Likens, J. Nitrate toxicity <http://www.addl.purdue.edu/newsletters/2002/fall/nitrate.shtml> (accessed Mar 09, 2018).
3. Helmenstine, A. E. How Does Cyanide Kill? <https://www.thoughtco.com/overview-of-cyanide-poison-609287> (accessed Mar 09, 2018).
4. Barare, B.; Babahan, I.; Hijji, M. Y.; Bonyi, E.; Tadese, S.; Aslan, K. A Highly Selective Sensor for Cyanide in Organic Media and on Solid Surfaces. *Sensor* **2016**, *16*, 271.
5. Chakraborty, C.; Bera M.; Samanta, P.; Malik, S. Selective detection of cyanide by a polyfluorene-based organoboron fluorescent chemodosimeter. *New Journal of Chemistry* **2013**, *37*, 3222.
6. Tomasulo, M.; Raymo, M. F. Colorimetric Detection of Cyanide with a Chromogenic Oxazine. *Organic Letters* **2005**, *7*, 4633-4636.
7. Xu, F. J.; Chen, H. H.; Chen, Z. Y.; Wu, Z. L.; Tung, H. C.; Yang, Z. Q. A colorimetric and fluorometric dual-modal chemosensor for cyanide in water. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2012**, *168*, 14-19.
8. Eun, J. J.; Zhaochao, X.; Minji, L.; Juyoung, Y. A Ratiometric Fluorescent Probe for Fluoride Ion with a Tridentate Receptor of Boronic Acid and Imidazolium. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 2755-2758.
9. Jamkratoke, M.; Ruangpornvisuti, V.; Tumcharern, G.; Tuntulani, T.; Tomapatanaget, B. A-D-A Sensors Based on Naphthoimidazoledione and Boronic Acid as Turn-On Cyanide Probes in Water. *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74* (10), 3919-3922.
10. Badugu, R.; Lakowicz, R. J.; Geddes, D. C. Enhanced Fluorescence Cyanide Detection at Physiologically Lethal Levels: Reduced ICT-Based Signal Transduction. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 3635-3641.
11. Badugu, R.; Lakowicz, R. J.; Geddes, D. C. Cyanide-sensitive fluorescent probes. *Dyes and Pigments* **2005**, *64*, 49-55.
12. Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry*, 1st ed.; VCH: Weinheim, 1995.

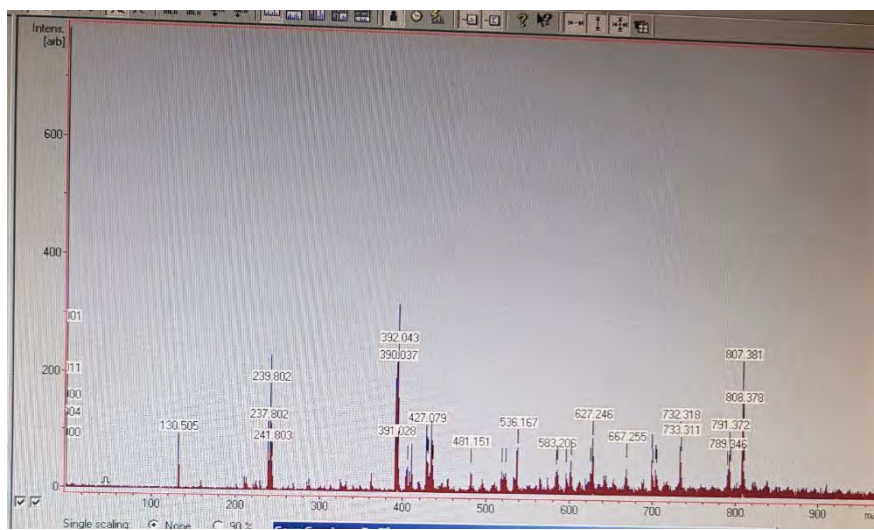
13. Steed J. W., Atwood J. L. *Supramolecular Chemistry*, 2nd ed.; Wiley: New York, 2009.
14. Beer, P. D.; Gale, P. A., & Chen, G. Z. Mechanisms of electrochemical recognition of cations, anions and neutral guest species by redox-active receptor molecules. *Coordination Chemistry Reviews* **1999**, *185-186*, 3-36.
15. Jung, H. S.; Verwilst, P.; Kim W. Y.; Kim J. S. Fluorescent and colorimetric sensors for the detection of humidity or water content. *Chemical Society Reviews* **2016**, *45*, 1242-1256.
16. PubChem. Cyanide ion (Compound) <https://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cyanide-ion> (accessed Feb 29, 2020).
17. World Health Organization. Hydrogen Cyanide and Cyanides: Human Health Aspects <https://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad61.pdf> (accessed Feb 29, 2020).
18. Nishiyabu, R.; Kubo, Y.; James, T. D.; Fossey, J. S. Boronic Acid Building Blocks: Tools for Sensing and Separation. *Chemical Communications* **2011**, *47*, 1106-1123.
19. Lacina, K.; Skladal, P.; James, T. D. Boronic Acids for Sensing and Other Applications – a Mini-review of Papers Published in 2003. *Chemistry Central Journal* **2014**, *8*, 60.
20. Park, J. G.; You, R. G.; Choi, W. Y.; Kim, C. A naked-eye chemosensor for simultaneous detection of iron and copper ions and its copper complex for colorimetric/fluorescentsensing of cyanide. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2016**, *229*, 257-271.
21. Tang, L.; Cai, M. A highly selective and sensitive fluorescent sensor for Cu²⁺ and its complex for successive sensing of cyanide via Cu²⁺ displacement approach. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2012**, *173*, 862-867.
22. Wang, Z.; Feng, Y.; Li, H.; Gao, Z.; Zhang, X.; Lu, P.; Chen, P.; Ma, Y.; Liu, S. Dimeric phenanthroimidazole for blue electroluminescent materials: the effect of substituted position attached to biphenyl center. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2014**, *16*, 10837.
23. Wong, L. Y.; Mak, Y. C.; Kwan, S. H.; Lee, K. H. Mononuclear iron(III) complexes supported by tripodal N3O ligands: Synthesis, structure and reactivity towards DNA cleavage. *Inorganica Chimica Acta* **2010**, *363*, 1246-1253.
24. Shariki, S.; Cox, L. T. O.; Tickell, A. D.; M, P.; Elsen, J.; James, D. T.; Dale, C. E. S.; Bending, S.; Marken, F. Coil-by-coil assembly of poly[acrylamide-co-3-(methacryl-amido)-phenylboronic acid] with polydiallyldimethyl-ammonium to give alizarin red S responsive films. *Journal of Materials Chemistry* **2012**, *22*, 1899.

25. Silverstein, M. R.; Webster, X F.; Kiemle, J. David. Spectrometric Identification of Organic Compounds, 7th ed.; John Wiley & Sons Inc: United States of America, 2005.
26. Ni, W.; Fang, H.; Springsteen, G.; Wang, B. The Design of Boronic Acid Spectroscopic Reporter Compounds by Taking Advantage of the pKa-Lowering Effect of Diol Binding: Nitrophenol-Based Color Reporters for Diols. *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69*, 1999-2007.
27. Hall, G. D. Structure, Properties, and Preparation of Boronic Acid Derivatives.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2011.
28. Dash, C. A.; Dash, B.; Praharaj, S. Hydrolysis of imines: kinetics and mechanism of spontaneous acid-, base-, and metal ion-induced hydrolysis of N-salicylidene-2-aminothiazole. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **1981**, 2063-2069.
29. Smith, J. F.; Braithwaite A. Chromatographic Methods, 5 th ed.; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, Netherlands, 1999.
30. Kumar, K. The basics of thin layer chromatography [https://madhavuniversity.edu.in / basics-of-layer-chromatography.html](https://madhavuniversity.edu.in/basics-of-layer-chromatography.html) (accessed Mar 1, 2020).

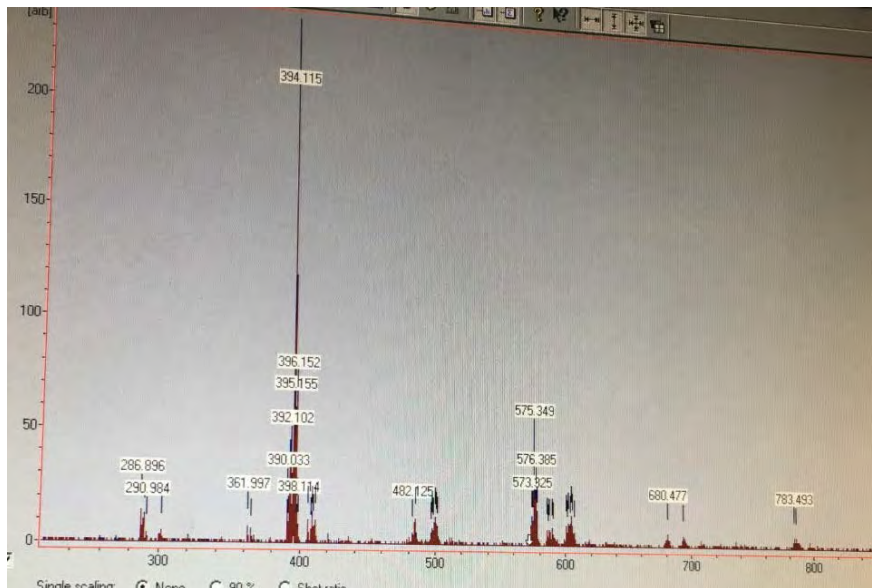
ภาคผนวก



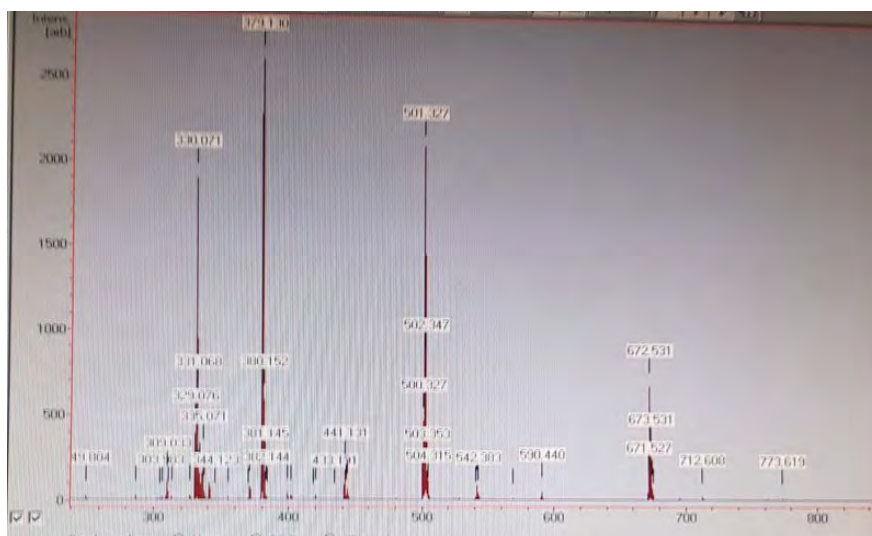
รูปที่ 1 mass spectrum ของปฏิกิริยาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของไดเอทิลเอมีน โดยใช้ CH_3OH เป็นตัวทำละลาย



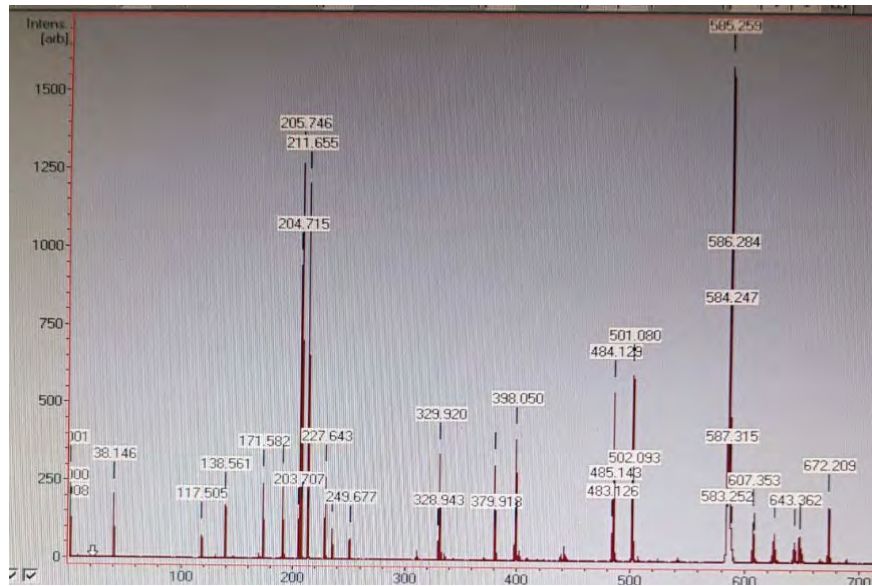
รูปที่ 2 mass spectrum ของปฏิกิริยาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของไดเอทิลเอมีน โดยใช้ $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ เป็นตัวทำละลาย



รูปที่ 3 mass spectrum ของปฏิกิริยาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของไดพีโคลิลเอมีน โดยใช้ CH_3CN เป็นตัวทำละลาย



รูปที่ 4 mass spectrum ของปฏิกิริยาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของบอโรนิกแอซิด



รูปที่ 3.5 mass spectrum ของปฏิกิริยาการสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ โดยใช้ blocked boronic

ประวัติผู้วิจัย

นายธนวัฒน์ สุขการคำ เกิดเมื่อวันที่ 24 เดือน ตุลาคม พ.ศ. 2540 ที่จังหวัดสระบุรี สำเร็จการศึกษา
ชั้นมัธยมศึกษาตอนปลายจากโรงเรียนเสนาให้ “วิมลวิทยานุกูล” จังหวัดสระบุรี เมื่อปีการศึกษา 2558 เข้า
ศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปี
การศึกษา 2559 เคยได้รับตำแหน่งอุปนายกคนที่ 2 สโมสรนิสิตคณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปี
การศึกษา 2562 ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้ บ้านเลขที่ 82 หมู่ 5 ตำบลเสนาให้ อำเภอสนาให้ จังหวัดสระบุรี
รหัสไปรษณีย์ 18160 อีเมล Thanawat.Sookkanka@gmail.com