



โครงการ

การเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์

ชื่อโครงการ	การสังเคราะห์อนุพันธ์ 1,4-ไดไฮโดรพิรีดีนแบบใหม่ เพื่อพัฒนาระบบตรวจวัดที่มีอนุภาคนาโนซิลเวอร์เป็นตัวช่วยเพิ่มประสิทธิภาพ	
	The synthesis of new 1,4-dihydropyridine derivatives for the development of sensing system with silver nanoparticles as an efficiency enhancer	
ชื่อนิสิต	นางสาวอัจฉริยา แก้วใส	เลขประจำตัว 5933112323
ภาควิชา	เคมี	
ปีการศึกษา	2562	

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การสังเคราะห์อนุพันธ์ 1,4-ไดไฮโดรพิริดีนแบบใหม่ เพื่อพัฒนาระบบตรวจวัดที่มีอนุภาคนาโน
ซิลเวอร์เป็นตัวช่วยเพิ่มประสิทธิภาพ

The synthesis of new 1,4-dihydropyridine derivatives for the development of
sensing system with silver nanoparticles as an efficiency enhancer

โดย

นางสาวอัจฉริยา แก้วใส

รายงานนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2562

โครงการ การสังเคราะห์อนุพันธ์ 1,4-ไดไฮโดรพิริดีนแบบใหม่ เพื่อพัฒนาระบบตรวจวัดที่มี
 อนุภาคนาโนซิลเวอร์เป็นตัวช่วยเพิ่มประสิทธิภาพ

โดย นางสาวอัจฉริยา แก้วใส

ได้รับอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาเคมี
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบโครงการ

- | | |
|--|------------------|
| 1. รองศาสตราจารย์ ดร. อภิชาติ อิ่มยิ้ม | ประธานกรรมการ |
| 2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. บุษยรัตน์ ธรรมพัฒน์กิจ | กรรมการ |
| 3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อนวัช อาชวาคม | อาจารย์ที่ปรึกษา |

รายงานฉบับนี้ได้รับความเห็นชอบและอนุมัติโดยหัวหน้าภาควิชาเคมี

.....


(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อนวัช อาชวาคม)

อาจารย์ที่ปรึกษา

.....


(รองศาสตราจารย์ ดร. วุฒิชัย พาราสุข)

หัวหน้าภาควิชาเคมี

วันที่ 9 เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2563

ชื่อโครงการ การสังเคราะห์อนุพันธ์ 1,4-ไดไฮโดรพิรีดีนแบบใหม่ เพื่อพัฒนาระบบตรวจวัดที่มีอนุภาคนาโนซิลเวอร์เป็นตัวช่วยเพิ่มประสิทธิภาพ

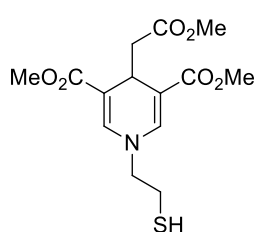
ชื่อนิสิตในโครงการ นางสาวอัจฉริยา แก้วใส เลขประจำตัว 5933112323

ชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อนวัช อาชวาคม

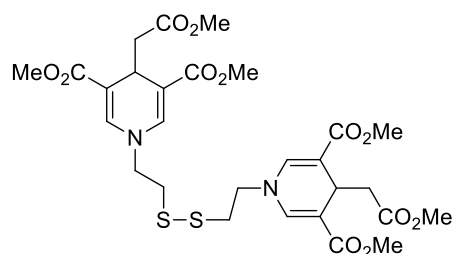
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2562

บทคัดย่อ

ในปัจจุบันการปนเปื้อนของโลหะหนักในสิ่งแวดล้อมส่งผลกระทบต่อสิ่งมีชีวิต เราจึงพัฒนาฟลูออเรสเซนต์เซ็นเซอร์ชนิดใหม่เพื่อใช้ตรวจวัดไอออนโลหะ โดยพัฒนาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 1,4-ไดไฮโดรพิรีดีน (DHP) ให้มีประสิทธิภาพที่สูงขึ้น จากเดิมที่สังเคราะห์ด้วย single component reaction ที่พัฒนาโดยกลุ่มวิจัย ผลิตภัณฑ์ที่ได้เพียงร้อยละ 23 เราสามารถเพิ่มร้อยละของผลิตภัณฑ์ได้เป็นร้อยละ 57 ด้วยการปรับเปลี่ยนสภาวะปฏิกิริยา ตัวอย่างเช่น เปลี่ยนรีเอเจนต์จาก $TiCl_4$ เป็น trimethylsilyl chloride และ 1-methyl piperazine เปลี่ยนตัวทำละลายจาก CH_2Cl_2 เป็น DMSO/น้ำ (1:1) และเปลี่ยนอุณหภูมิปฏิกิริยาจากอุณหภูมิห้องเป็น $120\text{ }^{\circ}C$ จากนั้นนำเอาวิธีที่ปรับปรุงแล้วไปสังเคราะห์ DHP-SH จาก 2-aminoethanethiol และ DHP-SS จาก cystamine จากการทดลองสามารถพิสูจน์โครงสร้างด้วย 1H NMR และ ^{13}C NMR นอกจากนี้ยังมีการสังเคราะห์อนุภาคนาโนซิลเวอร์เพื่อใช้สำหรับเพิ่มประสิทธิภาพในการตรวจวัดของเซ็นเซอร์ โดยคาดว่าปรากฏการณ์ Surface Plasmon Resonance จะก่อให้เกิด plasmonic effect ซึ่งสามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการเรืองแสงของอนุพันธ์ DHP



DHP-SH



DHP-SS

คำสำคัญ: ฟลูออเรสเซนต์, เซ็นเซอร์, 1,4-ไดไฮโดรพิรีดีน, ผลของพลาสมอนิก

Project Title The synthesis of new 1,4-dihydropyridine derivatives for the development of sensing system with silver nanoparticles as an efficiency enhancer

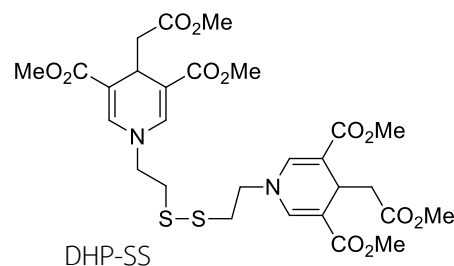
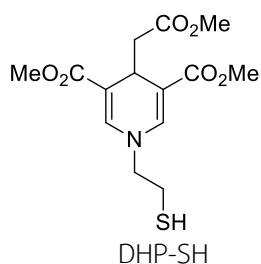
Student Name Miss Atchariya Kaewsai Student ID 5933112323

Advisor Name Assistant Professor Anawat Ajvakom

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

Abstract

Nowadays, heavy metal contamination in the environment is affecting and harmful to living things. Therefore, we developed a new fluorescent sensor to detect metal ions. The synthesis of 1,4-dihydropyridine (DHP) derivatives was improved in order to perform with higher efficiency. By using a single component reaction, the product was originally obtained was only 23 percent. The percentage of the product could be improved upto 57 percent by altering reaction conditions; for instance, changing reagent from TiCl_4 to trimethylsilyl chloride and 1-methyl piperazine, solvent from CH_2Cl_2 to DMSO/water (1:1), and reaction temperature from ambient room to 120 °C. Then the modified method was used to synthesize DHP-SH from 2-aminoethanethiol and DHP-SS from cystamine. According to the experiment, the structures of the obtained products were characterized by ^1H NMR and ^{13}C NMR. In addition, the silver nanoparticles was also synthesized to improve the sensing efficiency of the sensor by speculating that the Surface Plasmon Resonance phenomenon could generate the plasmonic effect which could therefore improve the fluorescing property of the DHP derivatives.



Keywords: fluorescence, sensor, 1,4-dihydropyridine, plasmonic effect

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อนวัช อาชวาคม อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการ ที่ให้ความรู้ คำปรึกษา ข้อคิดเห็น และข้อเสนอแนะต่าง ๆ ที่เป็นประโยชน์ต่อการทำวิจัยและทำให้รายงานเสร็จสิ้นสมบูรณ์ อีกทั้งขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. อภิชาติ อิ่มยิ้ม และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. บุษยรัตน์ ธรรมพัฒน์กิจ ที่ให้คำแนะนำและตรวจสอบแก้ไขรายงานฉบับนี้ให้มีความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณ นายวโรธร ไพรสุวรรณ ที่ให้ความรู้ คำปรึกษา ข้อคิดเห็น ข้อเสนอแนะ แนวทางการแก้ไขปัญหา เทคนิคต่าง ๆ ในการทำวิจัย และสมาชิกในหน่วย MAPS group ทุกท่านที่คอยช่วยเหลือ ให้ความรู้ คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ต่อการทำวิจัย ให้ความอนุเคราะห์ห้องปฏิบัติการเคมี อุปกรณ์ทำการทดลอง เครื่องมือ และสารเคมี

ขอขอบพระคุณ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้มอบทุนโครงการการเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์ เพื่อเป็นค่าใช้จ่ายในการทำงานวิจัยนี้

สุดท้ายนี้ขอขอบพระคุณทุกท่านที่ได้ให้ความช่วยเหลือตลอดระยะเวลาในการทำงานวิจัยนี้

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ (ภาษาไทย)	ง
บทคัดย่อ (ภาษาอังกฤษ)	จ
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
สารบัญรูปประกอบ	ณ
สารบัญตาราง	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ฐ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 มูลเหตุจูงใจ	1
1.2 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง	3
1.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	6
1.4 วัตถุประสงค์และขอบเขตงานวิจัย	10
บทที่ 2 การทดลอง	11
2.1 เครื่องมือและอุปกรณ์	11
2.2 สารเคมี	11
2.3 วิธีการสังเคราะห์	12
บทที่ 3 ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง	16
3.1 การสังเคราะห์ DHP-SH	16
3.2 การทดลองสังเคราะห์ cystamine	24
3.3 การสังเคราะห์ DHP-SS	25

	หน้า
3.4 การสังเคราะห์อนุภาคนาโนซิลเวอร์	25
บทที่ 4 สรุปผลการทดลอง	27
สรุปผลการทดลอง	27
เอกสารอ้างอิง	28
ภาคผนวก	30
ประวัติผู้วิจัย	32

สารบัญรูปประกอบ

	หน้า
รูปที่ 1.1 การ transfer โลหะหนักจากปลาน้ำจืดสู่มนุษย์ในห่วงโซ่อาหาร	1
รูปที่ 1.2 โครงสร้าง RBS	2
รูปที่ 1.3a โครงสร้าง DHP-SH	2
รูปที่ 1.3b โครงสร้าง DHP-SS	2
รูปที่ 1.4 แผนภาพ Jablonski แสดงการเกิดปรากฏการณ์ฟลูออเรสเซนซ์	3
รูปที่ 1.5 กระบวนการเกิด Forster Resonance Energy Transfer (FRET)	4
รูปที่ 1.6 กระบวนการเกิด Photoinduced Electron Transfer (PET)	4
รูปที่ 1.7 กระบวนการเกิด Internal Charge Transfer (ICT)	5
รูปที่ 1.8 การเกิด Surface Plasmon Resonance	6
รูปที่ 1.9a โครงสร้างสาร triacid DHP	6
รูปที่ 1.9b สัญญาณฟลูออเรสเซนซ์เมื่อสารจับกับไอออนโลหะชนิดต่าง ๆ ในสารละลายน้ำ	6
รูปที่ 1.10a กลไกการจับกันระหว่างสารกับ Fe^{3+}	7
รูปที่ 1.10b การเลือกจับจำเพาะของสารต่อ Fe^{3+}	7
รูปที่ 1.11a โครงสร้างสารและกลไกการจับกันระหว่างสารกับ Au^{3+}	8
รูปที่ 1.11b การให้แสงฟลูออเรสเซนซ์ของสารเมื่อเติมไอออนชนิดต่าง ๆ ในสารละลายบัฟเฟอร์ HEPES	8
รูปที่ 1.12a โครงสร้าง RBS และกลไกการจับกันระหว่าง RBS กับ Hg^{2+}	8
รูปที่ 1.12b สาร RBS มีการเลือกจับจำเพาะกับ Hg^{2+} (ในระบบที่ไม่มี AgNPs)	9
รูปที่ 1.12c สาร RBS มีการเลือกจับจำเพาะกับ Hg^{2+} (ในระบบที่มี AgNPs)	9

รูปที่ 1.12d สัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ของ RBS ที่จับกับ Hg^{2+} ในระบบที่ไม่มีและมี AgNPs	9
รูปที่ 1.13 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ DHP ผ่านปฏิกิริยา SCC	10
รูปที่ 1.14 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ DHP ผ่านปฏิกิริยา MMC	10
รูปที่ 3.1 กลไกการเกิดปฏิกิริยา SCC	16
รูปที่ 3.2 กลไกการเกิดปฏิกิริยา MMC	18
รูปที่ 3.3a ผล 1H NMR ของ DHP-SH ที่สังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา MMC	19
รูปที่ 3.3b ผล ^{13}C NMR ของ DHP-SH ที่สังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา MMC	20
รูปที่ 3.4 ผล 1H NMR แบบ stack spectra (1)	21
รูปที่ 3.4a สารตั้งต้น 2-aminoethanethiol	21
รูปที่ 3.4b สาร β -amino acrylates จากการสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา SCC ในขั้นตอนที่ 1	21
รูปที่ 3.4c ผลิตภัณฑ์ DHP-SH จากการสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา SCC	21
รูปที่ 3.4d ผลิตภัณฑ์ DHP-SH จากการสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา MMC	21
รูปที่ 3.5 ผล 1H NMR ของสารตั้งต้น 2-aminoethanethiol	22
รูปที่ 3.6 ผล 1H NMR แบบ stack spectra (2)	23
รูปที่ 3.6a สารตั้งต้น 2-aminoethanethiol	23
รูปที่ 3.6b สารตั้งต้น 2-aminoethanethiol หลังแยกด้วยเทคนิค column chromatography (EtOAc/Hexane = 1:1)	23
รูปที่ 3.7 ผล 1H NMR แบบ stack spectra (3)	24
รูปที่ 3.7a สารตั้งต้น 2-aminoethanethiol	24
รูปที่ 3.7b ออกซิไดซ์ 2-aminoethanethiol ด้วย hydrogen peroxide	24

รูปที่ 3.7c ออกซิไดซ์ 2-aminoethanethiol ด้วย iodine	24
รูปที่ 3.8a ภาพ TEM ของอนุภาคนาโนซัลเฟอร์	25
รูปที่ 3.8b ภาพ TEM ของอนุภาคนาโนซัลเฟอร์ที่สังเคราะห์แล้วทิ้งไว้ 2 สัปดาห์	25
รูปที่ A-1 ผล ^1H NMR ของ DHP-SH ที่สังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา SCC	30
รูปที่ A-2 ผล ^1H NMR ของ 2-aminoethanethiol ที่ถูกออกซิไดซ์ด้วย hydrogen peroxide	30
รูปที่ A-3 ผล ^1H NMR ของ 2-aminoethanethiol ที่ถูกออกซิไดซ์ด้วย iodine	31
รูปที่ A-4 ผล ^{13}C NMR ของ 2-aminoethanethiol ที่ถูกออกซิไดซ์ด้วย iodine	31

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 การหาสภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ β -amino acrylates	16
ตารางที่ 2 การหาสภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ DHP-SH	17
ตารางที่ 3 การสังเคราะห์ DHP-SH ผ่านปฏิกิริยา	19

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

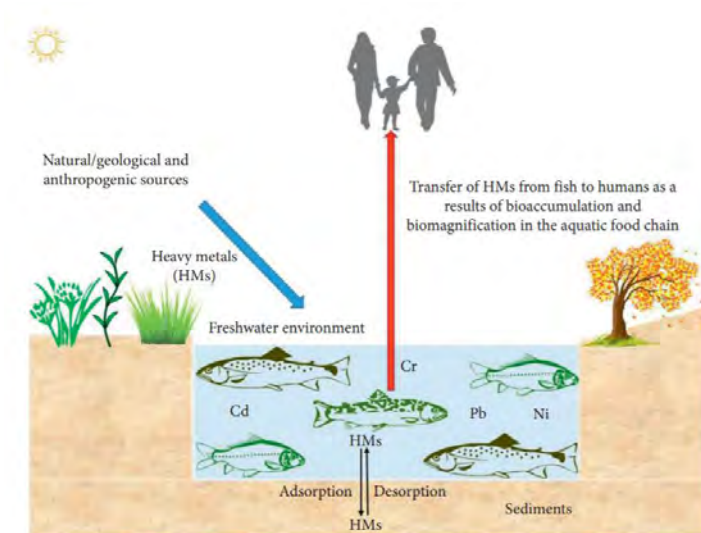
R_f	retardation factor
mL	milliliter
equiv, eq	equivalent
mg	milligram
mmol	millimole
μL	microliter
nm	nanometer
^1H NMR	Proton Nuclear Magnetic Resonance
^{13}C NMR	Carbon Nuclear Magnetic Resonance
MHz	megahertz
δ	chemical shift
J	coupling constant
s	singlet
d	doublet
t	triplet
m	multiplet
λ	wavelength
M	mol/dm^3
mM	milli mol/dm^3
MMC	multi-molecular cascade cyclisation

DHP	dihydropyridine
DCM	dichloromethane
DI	deionize water
THF	tetrahydrofuran
ACN	acetonitrile
SCC	single component cyclisation
DMSO	dimethyl sulfoxide
TMSCl	trimethylsilyl chloride
TEA	triethylamine
TSC	trisodium citrate
AgNPs	silver nanoparticles

บทที่ 1

บทนำ

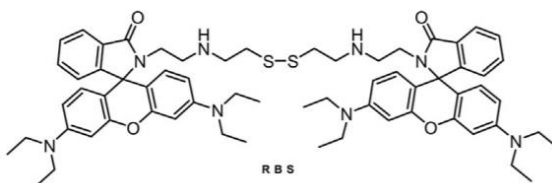
1.1 มลเหตุจูงใจ



รูปที่ 1.1 การ transfer โลหะหนักจากปลาน้ำจืดสู่มนุษย์ในห่วงโซ่อาหาร [1]

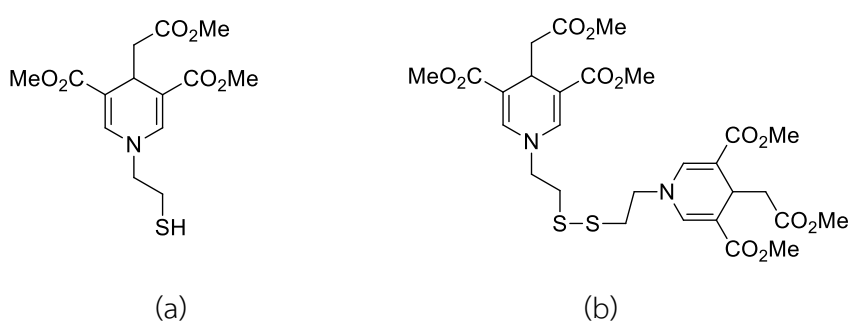
ในปัจจุบันการปนเปื้อนของโลหะหนักในสิ่งแวดล้อมส่งผลกระทบต่อสิ่งมีชีวิต ไม่ว่าจะเป็นพืช สัตว์ หรือแม้กระทั่งมนุษย์ ตัวอย่างเช่นโลหะหนักที่ปนเปื้อนในแหล่งน้ำที่มีสัตว์น้ำอาศัยอยู่ เมื่อสัตว์น้ำกินอาหารที่ปนเปื้อนโลหะหนักในแหล่งน้ำเข้าไปจะเกิดการสะสมในร่างกาย ถ้าหากมนุษย์บริโภคสัตว์น้ำเหล่านั้นก็จะเกิดการสะสมโลหะหนักภายในร่างกาย [1] อาจก่อให้เกิดโรคต่าง ๆ และเป็นอันตรายถึงขั้นเสียชีวิต ซึ่งการตรวจวัดไอออนของโลหะหนักเหล่านี้สามารถทำได้หลายวิธี เช่น เทคนิคอะตอมมิกแอบซอร์บชันสเปกโตรเมตรี (Atomic Absorption Spectrometry, AAS), เทคนิคอินดักทีฟลีคอปเปิลพลาสมาแมสสเปกโตรเมตรี (Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry, ICP-MS) เป็นต้น แต่เทคนิคที่มีความน่าสนใจเป็นอย่างมากคือ ฟลูออโรเมตรี (Fluorometry) เนื่องจากมีสภาพไว (sensitivity) และความเลือกจำเพาะ (selectivity) สูง ทำได้ง่าย ไม่ทำลายสารตัวอย่าง และราคาถูก จากงานวิจัยที่ผ่านมามีสารหลายชนิดที่นิยมนำมาทำเป็นตัวตรวจวัด เช่น โรดามีนบี (rhodamine B) [2], ควิโนลีน (quinoline) [3], แนฟทาลีน (naphthalene) [4] และ 1,4-ไดไฮโดรพิริดีน (1,4-dihydropyridine, 1,4-DHP) [5] ซึ่งเป็นสารอินทรีย์ที่เป็นวงอะโรมาติกและมีธาตุไนโตรเจนเป็นองค์ประกอบ โดยงานวิจัยของ Sirijindalert และคณะ [6] มีการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 1,4-ไดไฮโดรพิริดีน ผ่านปฏิกิริยา Hantzsch

ที่ถูกดัดแปลง นอกจากนี้ในงานวิจัยของ Kraithong และคณะ [7] ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ของโรดามีนบี ที่มีพันธะไดซัลไฟด์ (RBS) (รูปที่ 1.2) และนำไปจับกับอนุภาคนาโนซิลเวอร์ซึ่งช่วยเพิ่มประสิทธิภาพ ฟลูออเรสเซนซ์ด้วย plasmonic effect



รูปที่ 1.2 โครงสร้าง RBS

ผู้วิจัยมีความสนใจที่จะสังเคราะห์อนุพันธ์ 1,4-ไดไฮโดรพิรีดีน ชนิดใหม่ เพื่อนำไปจับกับอนุภาคนาโนโลหะ (metal nanoparticle, MNP) โดยออกแบบให้มีหมู่ไทออลตรงปลายหมู่แอลคิลที่ติดกับอะตอมไนโตรเจน (DHP-SH) ของ 1,4-ไดไฮโดรพิรีดีน เพื่อให้จับกับอนุภาคนาโนซิลเวอร์ได้ดีขึ้น และสังเคราะห์อนุพันธ์ 1,4-ไดไฮโดรพิรีดีนอีกชนิดที่มีพันธะไดซัลไฟด์ (DHP-SS) โดยต่อยอดจากการสังเคราะห์ DHP-SH เนื่องจากสารตั้งต้นที่ใช้ในการสังเคราะห์ DHP-SS ซึ่งก็คือ cystamine สามารถสังเคราะห์ได้จาก 2-amioethanethiol ที่เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ DHP-SH โดยคาดว่า การมีพันธะไดซัลไฟด์อาจช่วยให้ DHP-SS จับกับอนุภาคนาโนซิลเวอร์ได้ดีกว่า DHP-SH ที่มีซัลเฟอร์เพียงอะตอมเดียว และอาจจะตรวจวัดชนิดของไอออนได้แตกต่างจาก DHP-SH



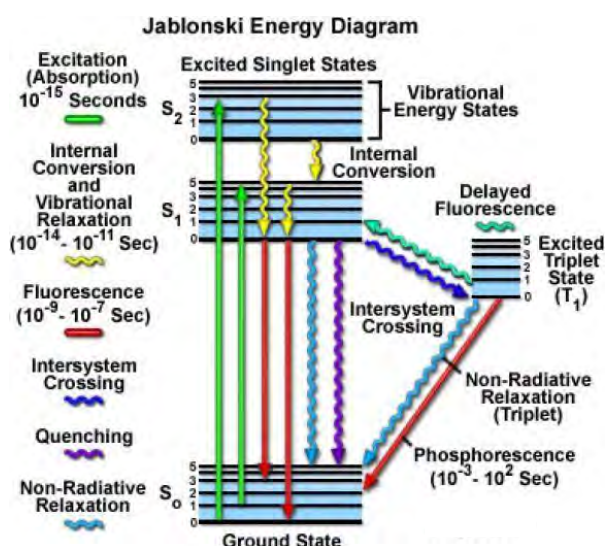
รูปที่ 1.3 (a) โครงสร้าง DHP-SH

(b) โครงสร้าง DHP-SS

1.2 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

1.2.1 ปฏิกิริยาฟลูออเรสเซนซ์

ฟลูออเรสเซนซ์ อธิบายถึงปรากฏการณ์เรืองแสงของอะตอมหรือโมเลกุลที่ปลดปล่อยแสงออกมาหลังจากดูดกลืนแสงหรือรังสีแม่เหล็กไฟฟ้าจากแหล่งอื่น โดยสารเรืองแสงหรือฟลูออโรฟลอร์ (fluorophore) จะต้องเป็นโครงสร้างที่มีระบบคอนจูเกตและมีความแข็งเกร็ง (rigidity) เมื่อสารเรืองแสงดูดกลืนแสงพลังงานสูง อิเล็กตรอนภายในโมเลกุลจะถูกกระตุ้นจากสภาวะพื้น (ground state) ไปยังสภาวะกระตุ้น (excited state) จากนั้นอิเล็กตรอนจะปลดปล่อยพลังงานในรูปโฟตอน (photon) และตกกลับมายังชั้นระดับพลังงานต่ำที่สุดอย่างรวดเร็ว แสงที่ปล่อยออกมานั้นจะมีพลังงานต่ำกว่ารังสีที่ดูดกลืน ซึ่งการคายโฟตอน (emission of photon) จะทำให้เกิดสเปกตรัมในช่วงฟลูออเรสเซนซ์ ณ ค่าพลังงานที่กระตุ้นที่จำเพาะของสารแต่ละชนิด



รูปที่ 1.4 แผนภาพ Jablonski แสดงการเกิดปรากฏการณ์ฟลูออเรสเซนซ์ [8]

จากแผนภาพ Jablonski (รูปที่ 1.4) เมื่อโมเลกุลดูดกลืนแสงจะถูกกระตุ้นจากสภาวะพื้น (S_0) ไปยังสภาวะกระตุ้นที่มีระดับพลังงานสูงขึ้น (S_1 หรือ S_2) แบบ singlet state ที่ระดับพลังงาน S_2 หลังเกิดการผ่อนคลายแบบสั่น (vibrational relaxation) และลดไปอยู่ระดับพลังงานที่ต่ำกว่า (S_1) จากนั้นปลดปล่อยฟลูออเรสเซนซ์ออกมาแล้วตกกลับไปยังสภาวะพื้น (S_0) นอกจากนี้ที่ระดับพลังงาน S_1 ยังสามารถถูกกระตุ้นแบบ triplet state ซึ่งทำให้เกิดปรากฏการณ์เรืองแสงอีกแบบหนึ่งเรียกว่า ฟอสฟอเรสเซนซ์ (phosphorescence) ถ้าหากโมเลกุลในสภาวะกระตุ้น S_1 เกิดการลดระดับพลังงานอันเป็นผลมาจากการแทรกแซงภายในโมเลกุลหรือโมเลกุลแวดล้อม จะทำให้สัญญาณฟลูออ

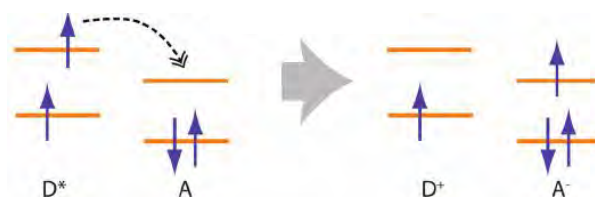
เรสเซนส์ลดลง (fluorescence quenching) โดยกลไกที่แทรกแซงปรากฏการณ์เรืองแสงที่สำคัญได้แก่

1. การถ่ายเทพลังงานภายในโมเลกุลแบบ Forster Resonance Energy Transfer (FRET) เกิดจากการเหนี่ยวนำไดโพลโมเมนต์ของฟลูออโรฟลูออรีนในสถานะกระตุ้น ซึ่งจะทำหน้าที่เป็นตัวให้พลังงาน (energy donor) แก่โมเลกุลข้างเคียงที่ทำหน้าที่เป็นตัวรับพลังงาน (energy acceptor) ซึ่งตัวรับพลังงานจะต้องมีระดับพลังงานสูงสุดที่มีอิเล็กตรอน (HOMO) และระดับพลังงานต่ำสุดที่ไม่มีอิเล็กตรอน (LUMO) อยู่ระหว่างระดับพลังงานสูงสุดที่มีอิเล็กตรอน (HOMO) และระดับพลังงานต่ำสุดที่ไม่มีอิเล็กตรอน LUMO) ของตัวให้พลังงาน โดยประสิทธิภาพในการถ่ายเทพลังงานจะขึ้นอยู่กับระยะห่างระหว่างตัวให้พลังงานกับตัวรับพลังงาน



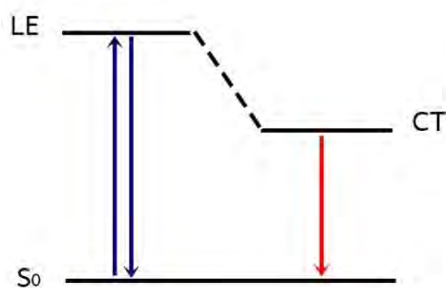
รูปที่ 1.5 กระบวนการเกิด Forster Resonance Energy Transfer (FRET) [9]

2. การถ่ายเทอิเล็กตรอนภายในโมเลกุลแบบ Photoinduced Electron Transfer (PET) จากตัวให้อิเล็กตรอน (electron donor) ในสถานะกระตุ้นไปยังตัวรับอิเล็กตรอน (electron acceptor) ที่มีระดับพลังงานสูงสุดที่มีอิเล็กตรอนหรือระดับพลังงานต่ำสุดที่ไม่มีอิเล็กตรอนต่ำกว่า



รูปที่ 1.6 กระบวนการเกิด Photoinduced Electron Transfer (PET) [9]

3. การถ่ายเทคู่อิเล็กตรอนภายในโมเลกุลหรือ Internal Charge Transfer (ICT) ที่เกิดผ่านระบบพายคอนจูเกต ทำให้ฟลูออโรฟลูออรีนในสถานะกระตุ้นมีระดับพลังงานลดลงที่ระดับการถ่ายเทคู่อิเล็กตรอนในโมเลกุลและสัญญาณฟลูออเรสเซนส์เลื่อนไปทางความยาวคลื่นน้อย (red shift) จากนั้นพลังงานถึงจะตกกลับลงไปที่สถานะพื้น การที่ช่วงเวลาในสถานะถูกกระตุ้นยาวนานขึ้นทำให้ประสิทธิภาพของการเกิดฟลูออเรสเซนส์ลดลง



รูปที่ 1.7 กระบวนการเกิด Internal Charge Transfer (ICT)

4. การเกิดอันตรกิริยาหรือปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลที่ทำให้ระดับพลังงานหรือโครงสร้างเปลี่ยนแปลงจนสูญเสียคุณสมบัติในการเรืองแสง

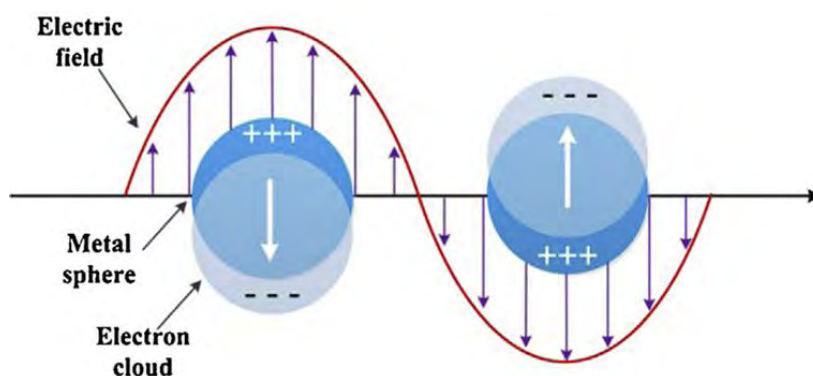
1.2.2 อนุภาคนาโน

อนุภาคนาโน [10] เป็นวัสดุในกลุ่มหนึ่งที่มีขนาดอยู่ในช่วง 1-100 nm ประกอบไปด้วยอะตอมหรือโมเลกุลจำนวนมาก โดยสมบัติทางกายภาพและสมบัติทางเคมีของอนุภาคนาโนจะแตกต่างจากวัสดุขนาดใหญ่ประเภทเดียวกัน ซึ่งอนุภาคนาโนสามารถนำไปใช้งานได้หลากหลายขึ้นอยู่กับสมบัติของอนุภาคนาโนชนิดนั้น ๆ เช่น

1. อนุภาคนาโนของทอง มักใช้ในการทำนาโนเซ็นเซอร์ ใช้เป็นตัวตรวจวัดในอุปกรณ์เซ็นเซอร์ และใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเคมี
2. อนุภาคนาโนของไทเทเนียมไดออกไซด์ เช่น TiO_2 และ ZnO ที่ถูกใช้เป็นส่วนผสมในครีมกันแดด
3. อนุภาคนาโนซิลเวอร์ ซึ่งมีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อโรค จึงมักถูกนำไปใช้ในทางการแพทย์ อุตสาหกรรมเครื่องนุ่งห่ม และเครื่องฟอกอากาศ

1.2.3 ปรากฏการณ์ Surface Plasmon Resonance

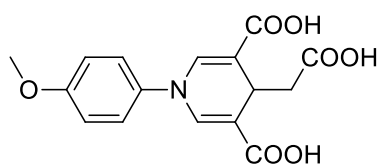
ปรากฏการณ์ทางแสงอีกอย่างหนึ่งที่เรียกว่า Surface Plasmon Resonance หรือ plasmonic effect เป็นปรากฏการณ์ที่เกิดจากอันตรกิริยาระหว่างคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าและอิเล็กตรอนของอนุภาคนาโนโลหะ เมื่อคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าตกกระทบไปยังอนุภาคนาโนโลหะ จะทำให้อิเล็กตรอนบนอนุภาคดังกล่าวเกิดการสั่น ถ้าหากคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้านั้นมีความถี่ตรงกับการสั่นของอิเล็กตรอนจะทำให้เกิดการสั่นพ้อง และเกิดการถ่ายโอนพลังงานจาก Surface Plasmon Resonance ของอนุภาคนาโนโลหะไปยังโมเลกุลที่ให้ออกฤทธิ์



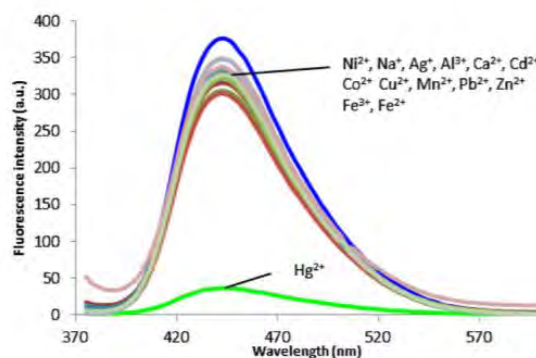
รูปที่ 1.8 การเกิด Surface Plasmon Resonance [11]

1.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในปี ค.ศ. 2013 D. Homrarueng และคณะ [5] ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ของ DHP ด้วยกรรมวิธีที่พัฒนาข้างต้น [6] จากนั้นทำปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสให้ได้ triacid DHP (รูปที่ 1.9a) พบว่าสารดังกล่าวมีความจำเพาะต่อ Hg^{2+} ในสารละลายน้ำและให้สัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ที่ 443 nm (รูปที่ 1.9b) เมื่อสารดังกล่าวจับกับ Hg^{2+} จะให้ค่าสัญญาณลดลงเนื่องจากเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันที่วงของ DHP กลายเป็นวงพิริดิเนียม



(a)



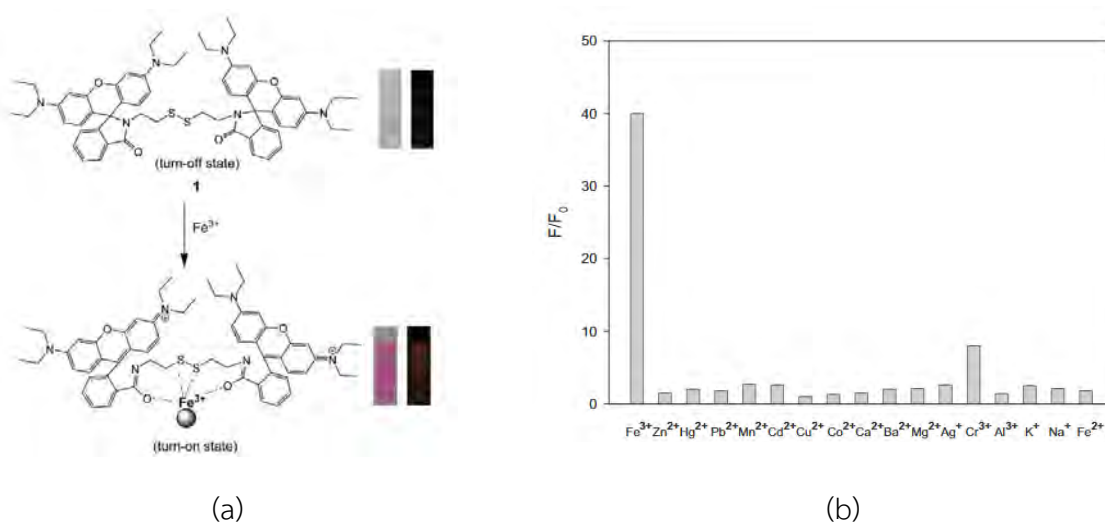
(b)

รูปที่ 1.9 (a) โครงสร้างสาร triacid DHP [5]

(b) สัญญาณฟลูออเรสเซนซ์เมื่อสารจับกับไอออนโลหะชนิดต่าง ๆ ในสารละลายน้ำ

[5]

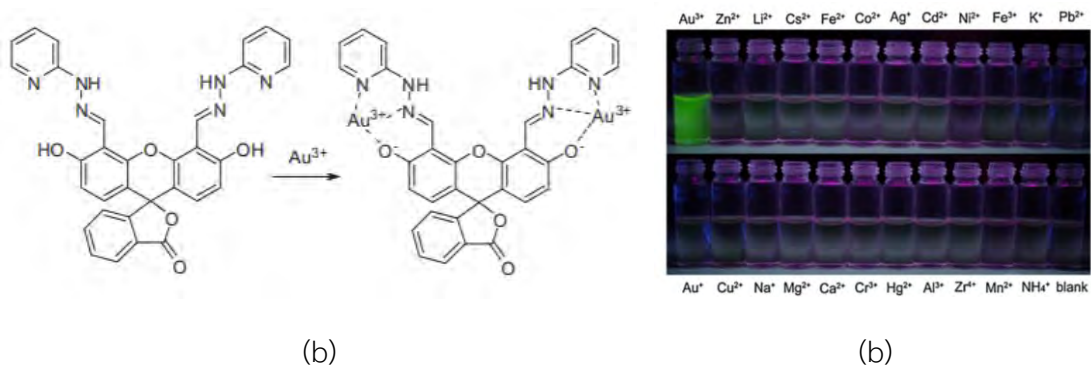
ในปี ค.ศ. 2014 C. Li และคณะ [12] ทำการสังเคราะห์สารที่ประกอบด้วยไดซัลไฟด์ที่มี rhodamine B สองหน่วยเชื่อมต่อกัน พบว่าสารดังกล่าวเลือกจับจำเพาะกับ Fe^{3+} ในสารละลาย $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (99:1, v/v) ที่มีบัฟเฟอร์ (Tris- HNO_3 , pH = 7.0) (λ_{ex} 520 nm) (รูปที่ 1.10b) โดยมีค่า LOD = 1.8×10^{-7} M เมื่อสารจับกับ Fe^{3+} จะสังเกตได้ว่าสารละลายเปลี่ยนจากใสไม่มีสีเป็นสีชมพูภายใต้แสงขาว และให้ฟลูออเรสเซนส์สีแดงภายใต้แสงดำ เนื่องจากเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้าง โดยมีการเปิดวง spirolactam กลายเป็นเอไมด์ (รูปที่ 1.10a)



รูปที่ 1.10 (a) กลไกการจับกันระหว่างสารกับ Fe^{3+} [12]

(b) การเลือกจับจำเพาะของสารต่อ Fe^{3+} [12]

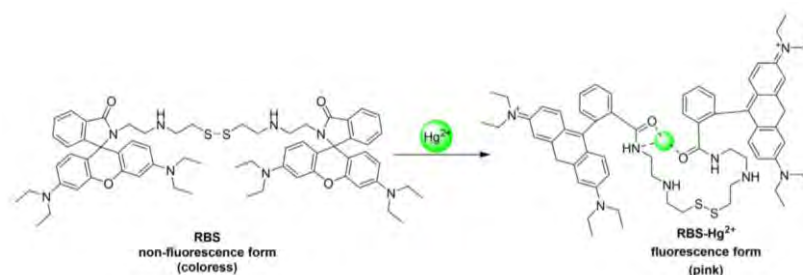
ในปี ค.ศ. 2015 S. Kambam และคณะ [13] ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ของ fluorescein (รูปที่ 1.11a) ซึ่งมีความสามารถในการตรวจวัด Au^{3+} ในสารละลายน้ำ (λ_{ex} 493 nm) เนื่องจากให้สัญญาณฟลูออเรสเซนส์ที่ต่ำและให้แสงฟลูออเรสเซนส์สีเหลืองภายใต้แสงดำ (รูปที่ 1.11b) เกิดจากการที่ Au^{3+} ทำให้โครงสร้างบริเวณพันธะ C=N เกิดการไฮโดรไลซิสแบบผันกลับไม่ได้ (รูปที่ 1.11a) นอกจากนี้ยังคาดว่าอาจสามารถนำไปประยุกต์ใช้ตรวจวัด Au^{3+} ในเซลล์สิ่งมีชีวิตได้ (LOD = $0.07 \mu\text{M}$)



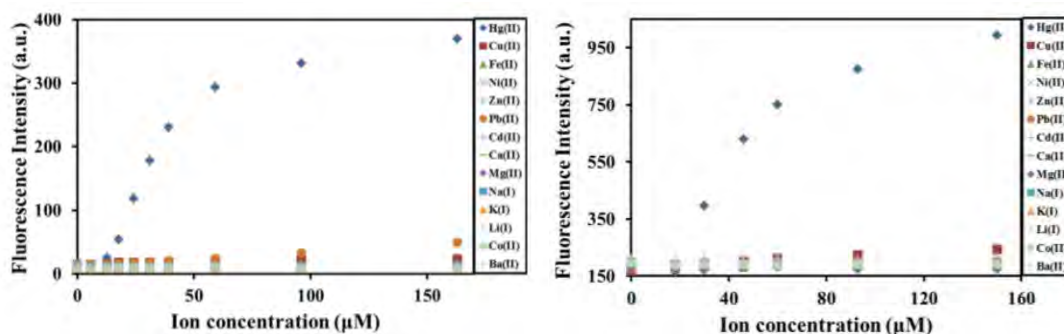
รูปที่ 1.11 (a) โครงสร้างสารและกลไกการจับกันระหว่างสารกับ Au^{3+} [13]

(b) การให้แสงฟลูออเรสเซนซ์ของสารเมื่อเติมไอออนชนิดต่าง ๆ ในสารละลายบัฟเฟอร์ HEPES [13]

ในปี ค.ศ. 2018 S. Kraithong และคณะ [7] ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ของ rhodamine B เรียกว่า RBS (รูปที่ 1.12a) ซึ่งสามารถให้สัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ได้ เมื่อทดลองในสารละลาย 80% aqueous acetonitrile ที่ความยาวคลื่น 594 nm (λ_{ex} 555 nm) โดย RBS มีการเลือกจับจำเพาะกับ Hg^{2+} (รูปที่ 1.12b) ค่า LOD = 12.9 ppb ให้สัญญาณฟลูออเรสเซนซ์แบบ turn-on โดยจะสังเกตได้จากสารละลายจะเปลี่ยนจากใสไม่มีสีเป็นสีชมพูภายใต้แสงขาว เมื่อ RBS จับกับ Hg^{2+} จะเกิดการเปิดวง spirolactam (รูปที่ 1.12a) ที่มีระบบคอนจูเกตและความแข็งเกร็งในระบบเพียงพอที่จะทำให้เกิดฟลูออเรสเซนซ์สีแดงภายใต้แสงดำ เมื่อนำ RBS ใส่ลงไปในระบบที่มี AgNPs พบว่า RBS+AgNPs ยังมีการเลือกจับจำเพาะต่อ Hg^{2+} เช่นเดิม (รูปที่ 1.12c) แต่ในระบบ RBS+AgNPs จะให้สัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ที่สูงกว่าในระบบที่ไม่มี AgNPs (รูปที่ 1.12d) เนื่องจากผลของ plasmonic effect ที่เกิดรอบ ๆ อนุภาคนาโน ซึ่งทำหน้าที่เพิ่มสัญญาณของฟลูออโรฟอร์ได้ ทำให้ในระบบที่มีอนุภาคนาโนมีสัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ที่ดีกว่าระบบที่ไม่มีอนุภาคนาโนและไม่มีผลของ plasmonic effect

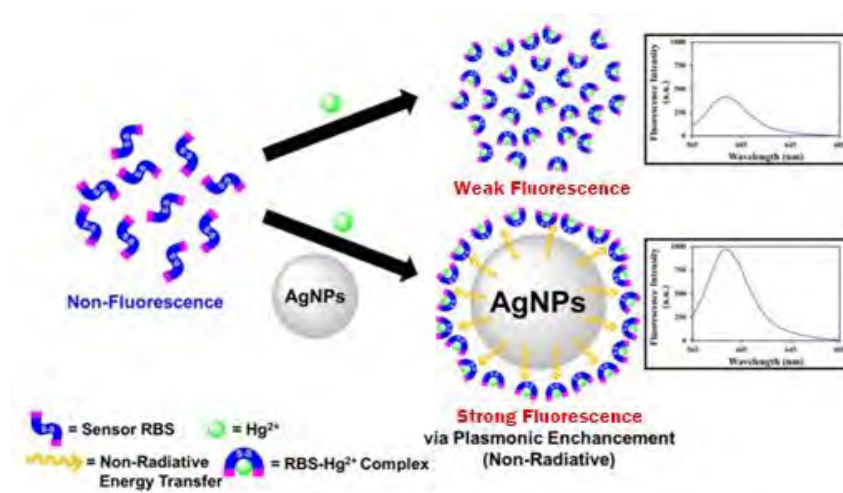


(a)



(b)

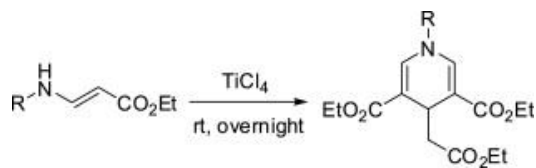
(c)



(d)

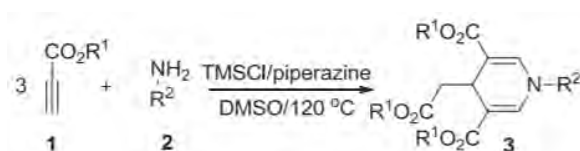
- รูปที่ 1.12 (a) โครงสร้าง RBS และกลไกการจับกันระหว่าง RBS กับ Hg^{2+} [7]
 (b) สาร RBS มีการเลือกจับจำเพาะกับ Hg^{2+} (ในระบบที่ไม่มี AgNPs) [7]
 (c) สาร RBS มีการเลือกจับจำเพาะกับ Hg^{2+} (ในระบบที่มี AgNPs) [7]
 (d) สัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ของ RBS ที่จับกับ Hg^{2+} ในระบบที่ไม่มีและมี AgNPs [7]

ในปี ค.ศ. 2010 T. Sirijindalert และคณะ [6] ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ของ DHP จาก β -amino acrylate ผ่านปฏิกิริยา single component cyclisation (SCC) โดยใช้ TiCl_4 (รูปที่ 1.13) ปฏิกิริยาปัดวงนี้จะใช้สารตั้งต้น β -amino acrylate 3 โมเลกุล เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ 1,4-DHP 1 โมเลกุล ด้วยร้อยละผลิตภัณฑ์ที่สูงถึงสูงมาก



รูปที่ 1.13 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ DHP ผ่านปฏิกิริยา SCC [6]

ในปี ค.ศ.2015 D. Hu และคณะ [14] ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ของ DHP จาก propiolate และ primary amine ผ่านปฏิกิริยา multi-molecular cascade cyclisation (MMC) (รูปที่ 1.14) ซึ่งปฏิกิริยาที่รายงานนี้ ได้มีการปรับปรุงปฏิกิริยาการสังเคราะห์ DHP วิธีเดิม [6] ด้วยการนำเอา trimethylsilyl chloride และ piperazine มาเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาแทน TiCl_4 ที่มีอันตรายมากกว่า แต่ปฏิกิริยานี้ยังมีข้อเสียคือต้องใช้อุณหภูมิสูง และการกำจัดตัวทำละลาย DMSO ที่ยุ่งยาก



รูปที่ 1.14 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ DHP ผ่านปฏิกิริยา MMC [14]

จากงานวิจัยที่ผ่านมา พบว่าฟลูออเรสเซนซ์เซ็นเซอร์คนละชนิด อาจตรวจวัดไอออนโลหะได้ชนิดเดียวกันหรือต่างชนิดกัน และมีค่า LOD ต่างกัน โดยเซ็นเซอร์บางชนิดอาจให้สัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ต่ำ นอกจากนี้ยังมีการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ DHP ในรูป triacid DHP [5] ที่ใช้ตรวจวัด Hg^{2+} ผู้วิจัยจึงต้องการพัฒนาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ DHP เพื่อใช้ตรวจวัดไอออนโลหะชนิดอื่น และเพิ่มประสิทธิภาพของเซ็นเซอร์ด้วยผลของ plasmonic effect โดยคาดว่าจะเกิดการถ่ายโอนพลังงานจาก Surface Plasmon Resonance ของอนุภาคนาโนซิลเวอร์ไปยังโมเลกุลที่ให้ฟลูออเรสเซนซ์ ทำให้ได้สัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ที่ดีขึ้น

1.4 วัตถุประสงค์และขอบเขตงานวิจัย

1. สังเคราะห์ 1,4-DHP ที่มีหมู่ไทออล (thiol) โดยใช้ปฏิกิริยา single component reaction (SCC)
2. พัฒนาสาร DHP เพื่อตรวจวัดไอออนโลหะ
3. สังเคราะห์อนุภาคนาโนซิลเวอร์
4. พัฒนาประสิทธิภาพของการตรวจวัดไอออนโลหะของอนุพันธ์ 1,4-DHP ด้วยอนุภาคนาโนซิลเวอร์

บทที่ 2

การทดลอง

2.1 เครื่องมือและอุปกรณ์

1. เครื่องชั่งไฟฟ้าทศนิยม 4 ตำแหน่ง รุ่น AB204-S (Mettler Toledo, Thailand)
2. แผ่น TLC Silica gel 60 F264 aluminum sheet (MERCK, Germany)

2.2 สารเคมี

1. 2-Aminoethanethiol
2. Methyl propiolate
3. Dichloromethane
4. Tetrahydrofuran
5. Acetonitrile
6. Titanium tetrachloride
7. Ethyl acetate
8. Hexane
9. Chloroform
10. 1-methyl-piperazine
11. Piperazine
12. Trimethylsilyl chloride
13. Dimethyl sulfoxide
14. Hydrogen peroxide

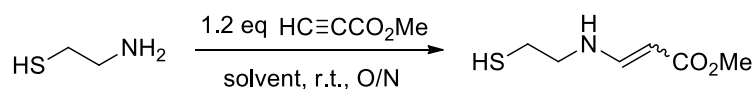
15. Iodine
16. Triethylamine
17. Cystamine
18. Trisodium citrate

2.3 วิธีการสังเคราะห์

2.3.1 การสังเคราะห์ DHP-SH

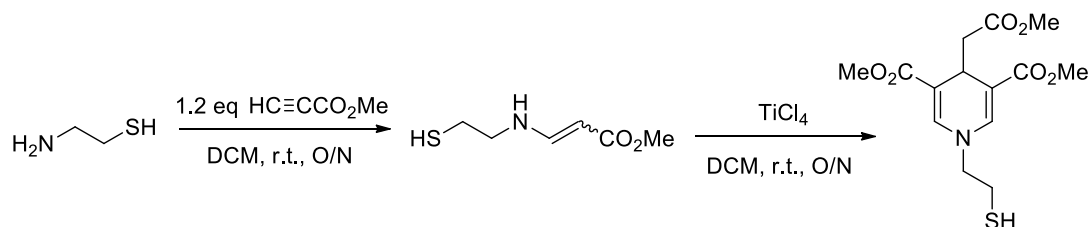
2.3.1.1 การสังเคราะห์ DHP-SH ผ่านปฏิกิริยา single component reaction (SCC) [6]

2.3.1.1.1 การหาสภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ β -amino acrylates



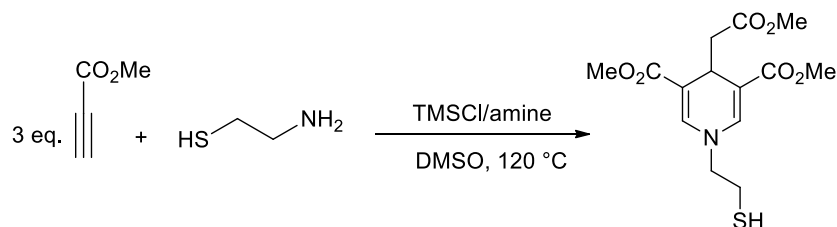
ในสารละลาย 2-aminoethanethiol (100 mg, 1.3 mmol) ใน dichloromethane (DCM) (5 mL, 0.26 M) เติม methyl propiolate (133 μL , 1.6 mmol, 1.2 equiv) อย่างช้า ๆ กวนสารละลายตลอดระยะเวลาที่ตั้งปฏิกิริยาไว้ข้ามคืนที่อุณหภูมิห้อง นำสารละลายไปทำให้แห้งภายใต้ความดันต่ำ เพื่อให้ได้ *N*-aliphatic β -amino acrylates ซึ่งมีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว R_f (50%EtOAc/Hexane) = 0.41; δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 4.58 (1H, t, J 19.7 Hz, HNCHCH), 4.27 (1H, d, J 5.1 Hz, HNCHCH), 3.44 (3H, t, J 19.8 Hz, CHCO_2CH_3), 2.69 (2H, d, J 5.8 Hz, HSCH_2CH_2), 2.55 (2H, d, J 16.9 Hz, HSCH_2CH_2)

2.3.1.1.2 การหาสภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ DHP-SH



ในสารละลาย 2-aminoethanethiol (100 mg, 1.3 mmol) ใน dichloromethane (DCM) (5 mL, 0.26 M) เติม methyl propiolate (133 μL , 1.6 mmol, 1.2 equiv) อย่างช้า ๆ กวนสารละลายตลอดระยะเวลาที่ตั้งปฏิกิริยาไว้ข้ามคืนที่อุณหภูมิห้อง หลังจากนั้นจึงเติม TiCl_4 0.2 equiv (260 μL , 0.26 mmol) หรือ 0.4 equiv (520 μL , 0.52 mmol) อย่างช้า ๆ ตามลำดับ กวนสารละลายตลอดระยะเวลาที่ตั้งปฏิกิริยาไว้ข้ามคืนที่อุณหภูมิห้องภายใต้แก๊สไนโตรเจน จากนั้นเติมน้ำ DI (25 mL) แล้วสกัดด้วย DCM (25 mL) เก็บชั้นอินทรีย์แล้วทำให้เป็นกลางโดยเติมสารละลาย 0.1 M NaHCO_3 ล้างชั้นอินทรีย์ด้วยน้ำ DI (3x25 mL) กำจัดน้ำออกด้วย Na_2SO_4 และระเหยตัวทำละลายให้แห้งภายใต้ความดันต่ำ นำผลิตภัณฑ์ที่ได้มาทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography (EtOAc/Hexane = 1:1) เพื่อให้ได้ DHP-SH ซึ่งมีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลือง (34.1 mg, 0.10 mmol, 23%); R_f (50%EtOAc/Hexane) = 0.35; δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 7.14 (2H, s, CHNCH_2), 4.14 (1H, t, J 5.1 Hz, $\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.73 (6H, s, CCO_2CH_3), 3.71 (3H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.56 (2H, t, J 7.5 Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$), 2.97 (2H, t, J 7.0 Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$), 2.47 (2H, d, J 5.1 Hz, $\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$)

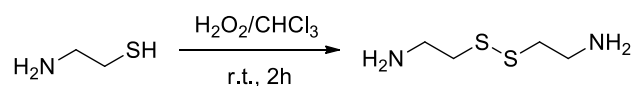
2.3.1.2 การสังเคราะห์ DHP-SH ผ่านปฏิกิริยา multi-molecular cascade cyclisation (MMC)



ในสารละลาย 2-aminoethanethiol (100 mg, 1.3 mmol) ใน DMSO/MilliQ (4.3 mL/4.3 mL, 0.15 M) เติม methyl propiolate (325 μ L, 3.9 mmol, 3 equiv) จากนั้นเติม amine (0.26 mmol, 0.2 equiv) และ trimethylsilyl chloride (33 μ L, 0.26 mmol, 0.2 equiv) กวนสารละลายตลอดระยะเวลาที่ตั้งปฏิกิริยาไว้ข้ามคืนที่อุณหภูมิ 120 °C เติมน้ำ DI 25 mL แล้วนำไปสกัดด้วย ethyl acetate (3x25 mL) เก็บชั้นอินทรีย์และกำจัดน้ำด้วย Na_2SO_4 จากนั้นกรองเอาชั้นอินทรีย์ไประเหยตัวทำละลายให้แห้งภายใต้ความดันต่ำ นำผลิตภัณฑ์ที่ได้มาทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography (EtOAc/Hexane = 1:1) (34.1 mg, 0.25 mmol, 57%); R_f (50%EtOAc/Hexane) = 0.36; δ_H (400 MHz, CDCl_3): 7.13 (2H, s, CHNCH_2), 4.18 (1H, t, J 5.3 Hz, $\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.70 (6H, s, CCO_2CH_3), 3.57 (3H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.03 (2H, t, J 6.8 Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$), 2.96 (2H, t, J 7.0 Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$), 2.45 (2H, d, J 5.5 Hz, $\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$)

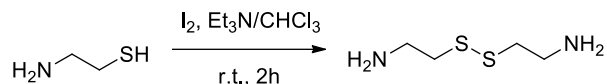
2.3.2 การทดลองสังเคราะห์ cystamine

2.3.2.1 การสังเคราะห์ cystamine ด้วยปฏิกิริยาออกซิเดชันโดยใช้ H_2O_2



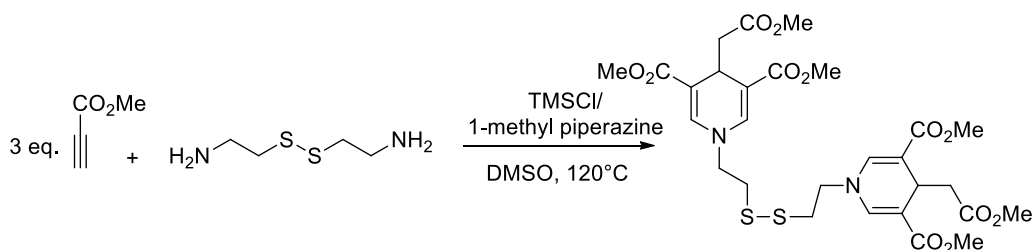
สารละลาย 2-aminoethanethiol ปริมาณเล็กน้อยใน dichloromethane (DCM) 5 mL เติม H_2O_2 ที่ละลายให้เกินพอ ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง แล้วนำไประเหยตัวทำละลายให้แห้งภายใต้ความดันต่ำ

2.3.2.2 การสังเคราะห์ cystamine ด้วยปฏิกิริยาออกซิเดชันโดยใช้ I₂



สารละลาย 2-aminoethanethiol (100 mg, 0.13 M) และ iodine (330 mg, 0.13 M) ใน dichloromethane (DCM) 10 mL เติม triethylamine (362.4 μL , 0.26 M) ที่ละลาย ตั้งปฏิกิริยาทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องภายใต้แก๊สอาร์กอนเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ล้างด้วยสารละลาย Na₂S₂O₃, HCl (0.1 N) และน้ำ DI ตามลำดับ แล้วนำไปประเหยตัวทำละลายออกให้แห้งภายใต้ความดันต่ำ

2.3.3 การสังเคราะห์ DHP-SS จาก cystamine



ในสารละลาย cystamine (100 mg, 0.66 mmol) ใน DMSO/MilliQ (2.2 mL/2.2 mL, 0.15 M) เติม methyl propiolate (330 μL , 3.96 mmol, 6 equiv) จากนั้นเติม 1-methyl piperazine (0.26 mmol, 0.4 equiv) และ trimethylsilyl chloride (33 μL , 0.26 mmol, 0.4 equiv) ตั้งปฏิกิริยาข้ามคืนไว้ที่อุณหภูมิ 120 °C เติมน้ำ DI 25 mL แล้วนำไปสกัดด้วย ethyl acetate (3x25 mL) เก็บชั้นอินทรีย์และกำจัดน้ำด้วย Na₂SO₄ จากนั้นกรองเอาชั้นอินทรีย์ไปประเหยตัวทำละลายให้แห้งภายใต้ความดันต่ำ นำผลิตภัณฑ์ที่ได้มาทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography (EtOAc/Hexane = 1:1)

2.3.2 การสังเคราะห์อนุภาคนาโนซิลเวอร์ (AgNPs)

ในสารละลาย AgNO₃ (0.05 M) 100 μL เติม trisodium citrate (TSC) (75 mM) 1.0 mL และน้ำ DI 48.50 mL จากนั้นกวน 5 นาทีที่อุณหภูมิห้อง แล้วเติม NaBH₄ (100 mM) 500 μL กวนต่ออีก 30 นาที

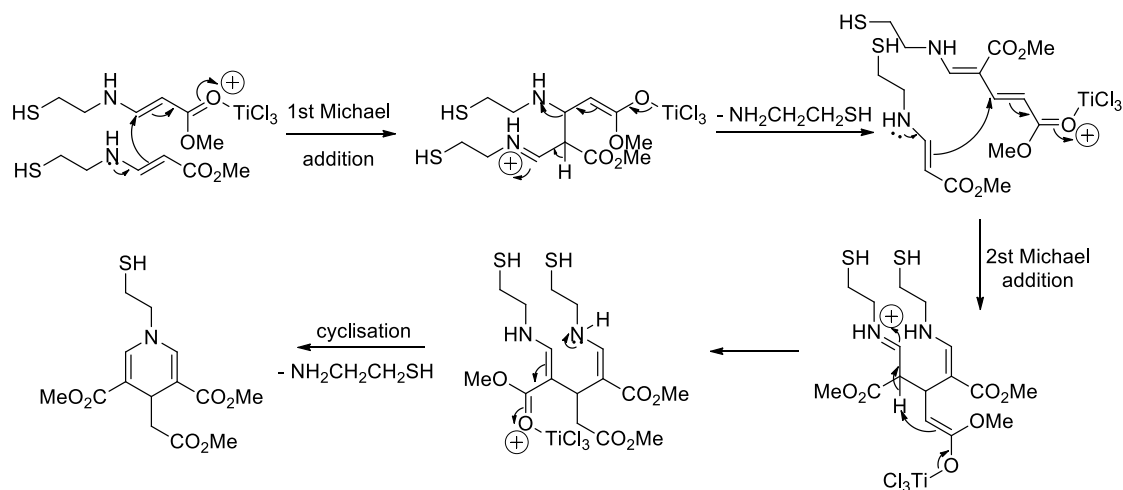
บทที่ 3

ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง

3.1 การสังเคราะห์ DHP-SH

ในการสังเคราะห์ DHP-SH สามารถสังเคราะห์ได้ 2 วิธีคือ

1. สังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา single component cyclisation (SCC) โดยนำ 2-aminoethanethiol ไปทำปฏิกิริยากับ methyl propiolate จากนั้นเติม TiCl_4 ดังกลไกปฏิกิริยาดังแสดงข้างล่าง (รูปที่ 3.1)



รูปที่ 3.1 กลไกการเกิดปฏิกิริยา SCC

โดยรายละเอียดคือ เมื่อ 2-aminoethanethiol ทำปฏิกิริยากับ methyl propiolate จะได้เป็น β -amino acrylates 1 โมเลกุล หลังจากเติม TiCl_4 ซึ่งเป็น Lewis acid โมเลกุลของ β -amino acrylates 3 โมเลกุล จะเกิดปฏิกิริยา Michael addition ครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 และ cyclisation ตามลำดับ ได้เป็นอนุพันธ์ DHP-SH

ตารางที่ 1 การหาสภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ β -amino acrylates

Entry	2-Aminoethanethiol (mg)	Solvent	Temperature (°C)	Time (h)
1	100	DCM	r.t.	16
2	100	THF	r.t.	16
3	100	ACN	r.t.	16

4	100	DCM	r.t.	20
5	100	DCM	r.t.	24
6	100	DCM	r.t.	48

จากการทดลองสังเคราะห์หาสภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ β -amino acrylates ผู้วิจัยไม่ได้ทำการลงคอลัมน์ด้วยเทคนิค column chromatography เพื่อหา isolated yield เนื่องจากผู้วิจัยคิดว่าจะใช้วิธีการหา integration ratio จากผล $^1\text{H NMR}$ เทียบระหว่างผลิตภัณฑ์กับสารตั้งต้นที่เหลือเพื่อดูว่าสภาวะใดเหมาะสมที่สุด แต่จากผล $^1\text{H NMR}$ คาดว่าอาจจะไม่มีสารตั้งต้นหลงเหลืออยู่เลย จึงไม่สามารถหา integration ratio ได้ ผู้วิจัยจึงอ้างอิงสภาวะการสังเคราะห์ในขั้นตอนแรกที่ทำให้ร้อยละผลิตภัณฑ์มากที่สุดจากบทความของ T. Sirijindalert และคณะ [6]

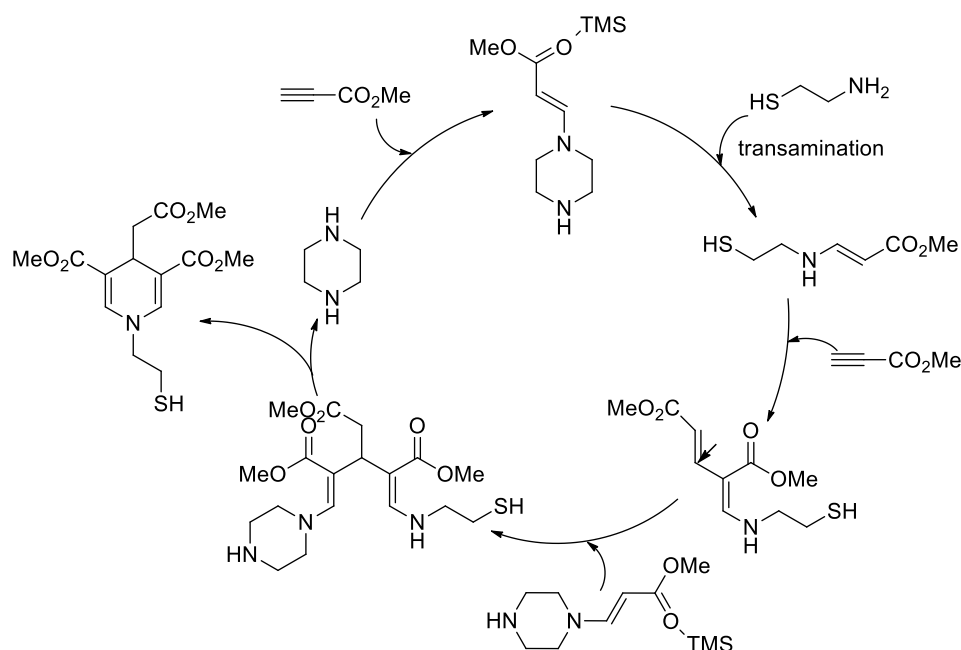
ตารางที่ 2 การหาสภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ DHP-SH

Entry	2-Aminoethanethiol (mg)	TiCl_4 (eq)	Solvent	Temperature ($^\circ\text{C}$)	Time (h)	Yield (%)
7	100	0.2	DCM	r.t.	20	23
8	100	0.4	DCM	r.t.	20	17
9	550	0.2	DCM	r.t.	20	7

จากการทดลองสังเคราะห์ DHP-SH พบว่า เมื่อเพิ่มปริมาณของ TiCl_4 จาก 0.2 equiv เป็น 0.4 equiv ได้ปริมาณสารผลิตภัณฑ์ลดลง จากเดิมที่ได้ร้อยละของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 23 เหลือเพียงร้อยละ 17 โดยคาดว่า TiCl_4 ที่เพิ่มขึ้นอาจส่งผลต่อบริเวณหมู่ไทออล เช่น เกิด cyclisation เป็นรูปแบบอื่น ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้เลือกใช้สภาวะที่ให้ร้อยละผลิตภัณฑ์มากที่สุดคือ ใช้ dichloromethane เป็นตัวทำละลาย ตั้งปฏิกิริยาทิ้งไว้ภายใต้อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 20 ชั่วโมง เติม TiCl_4 เพียง 0.2 equiv แล้วทำการเพิ่มสเกลโดยใช้ปริมาณ 2-aminoethanethiol ขึ้นเพื่อที่จะนำไปใช้ในการทำการทดลองต่อไป แต่หลังจากทำการเพิ่มสเกลพบว่าได้ร้อยละของผลิตภัณฑ์แค่ร้อยละ 7 ซึ่งถือว่าน้อยมาก ๆ และไม่เหมาะที่จะนำไปสังเคราะห์ DHP-SH ที่มีสเกลใหญ่ คาดว่าการเพิ่มปริมาณสารตั้งต้นอาจทำให้เกิดปฏิกิริยาได้ยากขึ้น ผลิตภัณฑ์ที่ได้ส่วนมากอาจเกิดเป็นไดเมอร์ และ

เป็นมอนอเมอร์เพียงเล็กน้อย จึงมีเพียงไดเมอร์บางส่วนที่เกิดปฏิกิริยา Michael addition กับมอนอเมอร์ได้เป็นไตรเมอร์ แล้วเกิด cyclisation

2. สังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา multi-molecular cascade cyclisation (MMC) โดยนำ 2-aminoethanethiol และ methyl propiolate ไปทำปฏิกิริยากับ TMSCl และ piperazine จนเกิดปฏิกิริยา transamination และ Michael addition (รูปที่ 3.2)



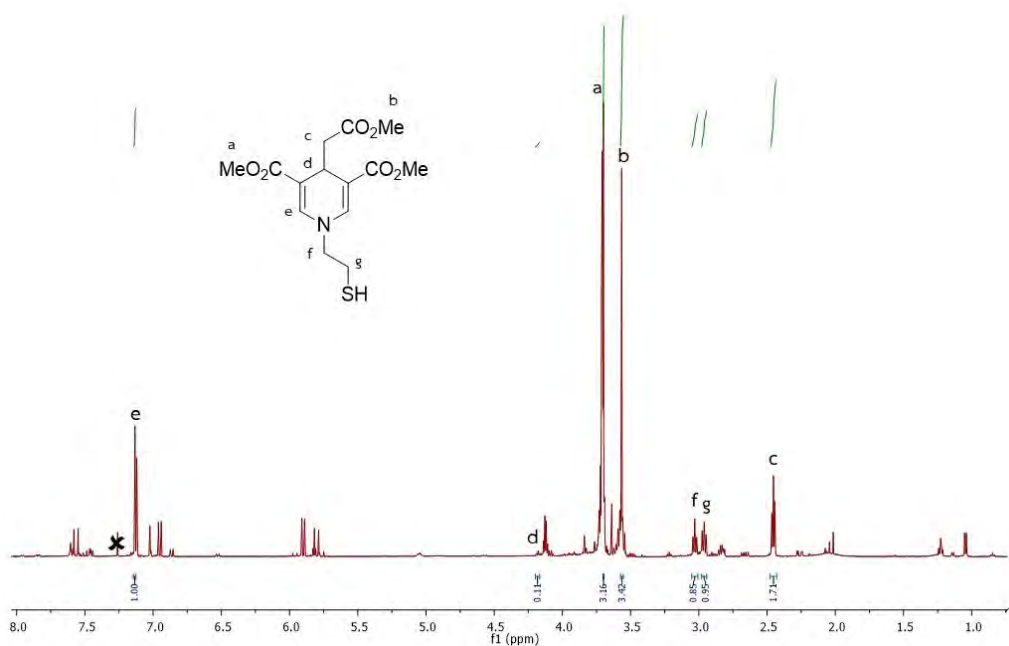
รูปที่ 3.2 กลไกการเกิดปฏิกิริยา MMC

เนื่องจากการสังเคราะห์ DHP-SH ผ่านปฏิกิริยา single component cyclisation (SCC) ได้ร้อยละของผลิตภัณฑ์ค่อนข้างน้อย ผู้วิจัยจึงได้หาวิธีที่จะสังเคราะห์ DHP-SH อีกแบบหนึ่ง โดยเป็นการสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา MMC [14] ซึ่งจะใช้สารตั้งต้นทั้งสองชนิดคือ methyl propiolate 3 โมเลกุลและ 2-aminoethanethiol 1 โมเลกุล โดยมีตัวทำละลายคือ DMSO/H₂O อัตราส่วน 1:1 ใช้ TMSCl ร่วมกับ piperazine เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา และตั้งปฏิกิริยาข้ามคืนด้วยอุณหภูมิ 120 °C

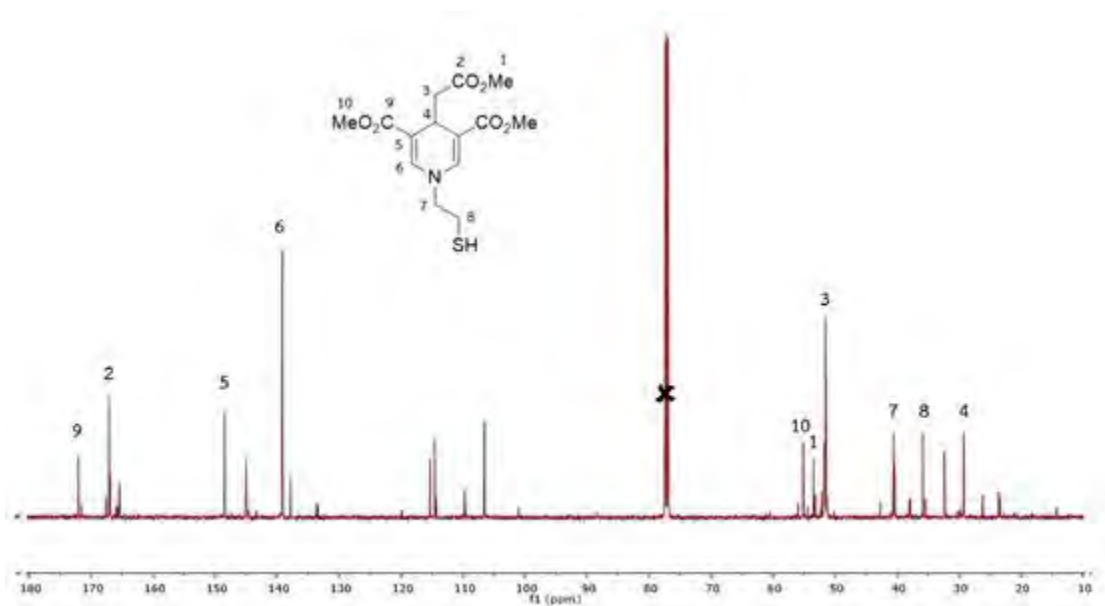
ตารางที่ 3 การสังเคราะห์ DHP-SH ผ่านปฏิกิริยา MMC

Entry	Amine	DMSO/H ₂ O (mL/mL)	Concentration (M)	TMSCL (mmol)	Temperature (°C)	Yield (%)
10	1-methyl piperazine	4.3/4.3	0.15	0.06	120	57
11	piperazine	4.3/4.3	0.15	0.06	120	50

จากผลการสังเคราะห์ DHP-SH ผ่านปฏิกิริยา MMC พบว่าได้อัตราของผลิตภัณฑ์มากกว่าวิธีการสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา SCC เกือบ 2.5 เท่า เมื่อใช้ 1-methyl piperazine เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาคู่กับ TMSCL จะได้ผลิตภัณฑ์ถึงร้อยละ 57 แต่ถ้าใช้ piperazine เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาร่วมกับ TMSCL ตามวิธีสังเคราะห์ของ D. Hu และคณะ [14] จะได้อัตราของผลิตภัณฑ์เพียงร้อยละ 50 โดยข้อดีของการสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา MMC นอกจากจะได้ร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่เพิ่มขึ้นแล้ว ยังมีขั้นตอนในการสังเคราะห์เพียง 1 ขั้นตอน ทำให้ช่วยลดระยะเวลาในการสังเคราะห์จากวิธีเดิม [6] ที่ต้องทำปฏิกิริยาไว้ข้ามคืนทั้ง 2 ขั้นตอน รวมเป็น 2 คืน เหลือเพียง 1 คืน และไม่ต้องใช้ TiCl₄ ซึ่งค่อนข้างอันตราย



(a)



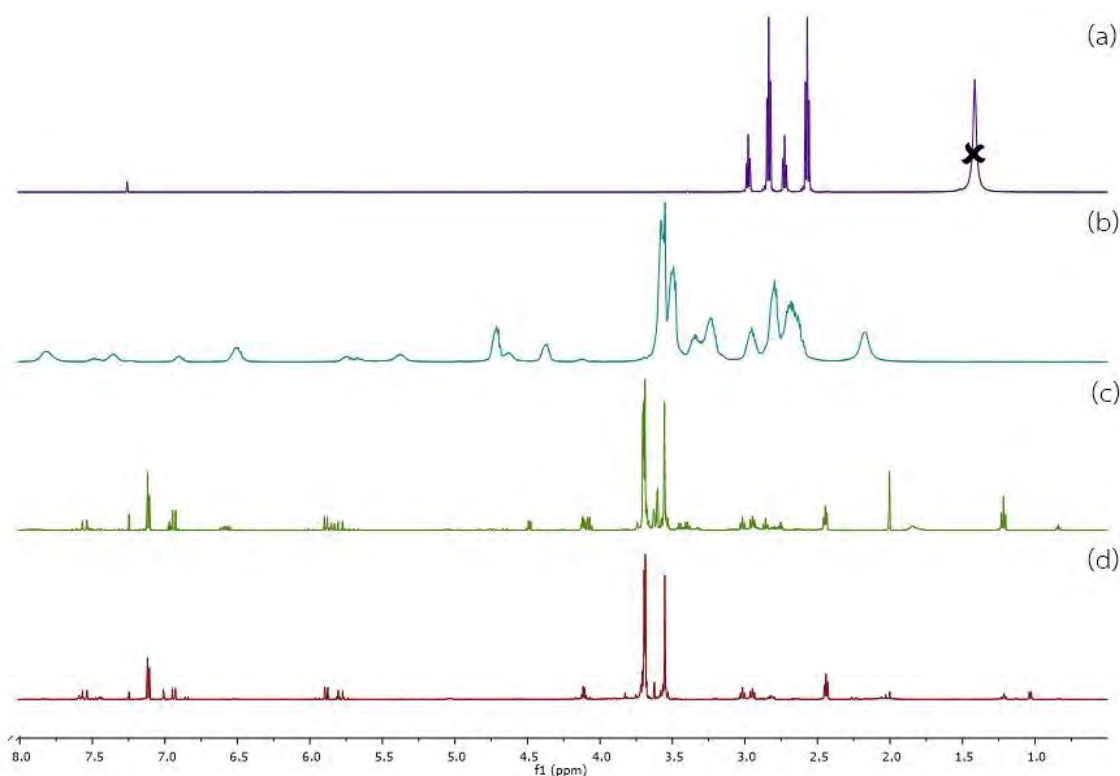
(b)

รูปที่ 3.3 (a) ผล ^1H NMR ของ DHP-SH ที่สังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา MMC

(b) ผล ^{13}C NMR ของ DHP-SH ที่สังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา MMC

ผู้วิจัยได้นำ DHP-SH ที่สังเคราะห์ได้ไปพิสูจน์โครงสร้างด้วย ^1H NMR และ ^{13}C NMR ซึ่งจาก ^1H NMR (รูปที่ 3.3a) พบจำนวนข้อมูล 7 ชุด โดยสัญญาณที่ค่า chemical shift (δ) 7.13 และ 4.18 ppm (e และ d ตามลำดับ) เป็นโปรตอนบนวงอะโรมาติก เนื่องจากโปรตอน e อยู่ใกล้กับอะตอมของไนโตรเจนที่เป็นตัวดึงอิเล็กตรอนจึงทำให้สัญญาณ downfield มากกว่าโปรตอน d ค่าสัญญาณที่ 3.57-3.70 ppm (a และ b) เป็นโปรตอนของเมทิลที่หมู่เอสเทอร์ ซึ่งโปรตอน a อยู่ใกล้กับพันธะคู่และอะตอมไนโตรเจนกว่า สัญญาณจึง downfield มากกว่าโปรตอน b ค่าสัญญาณที่ 2.95-3.04 ppm (f และ g ตามลำดับ) เป็นโปรตอนบนสายไทอล โดยโปรตอน f อยู่ใกล้กับอะตอมไนโตรเจนมากกว่าโปรตอน g จึง downfield มากกว่า ค่าสัญญาณที่ 2.45 ppm l เป็นโปรตอนของเมทิลีน และจาก ^{13}C NMR (รูปที่ 3.3b) พบข้อมูลจำนวน 10 ชุด โดยสัญญาณที่ค่า chemical shift (δ) 172 และ 167 ppm (9 และ 2 ตามลำดับ) เป็นคาร์บอนของเอสเทอร์ แต่คาร์บอน 9 อยู่ติดกับวงอะโรมาติกจึง downfield กว่าคาร์บอน 2 ที่ไม่ได้อยู่ติดกับวงอะโรมาติก ค่าสัญญาณที่ 148 และ 139 ppm (5 และ 6 ตามลำดับ) เป็นคาร์บอนของวงอะโรมาติกที่มีพันธะคู่เช่นเดียวกัน แต่คาร์บอน 5 อยู่ใกล้กับหมู่เอสเทอร์มากกว่า ดังนั้นสัญญาณจึง downfield มากกว่าคาร์บอน 6 ค่าสัญญาณที่ 55 และ 53 ppm (10 และ 1 ตามลำดับ) เป็นคาร์บอนของเมทิลที่ต่อกับหมู่เอสเทอร์ โดยคาร์บอน 10

อยู่ใกล้กับพันธะคู่บนวงอะโรมาติกมากกว่าคาร์บอน 1 สัญญาณจึง downfield มากกว่า ค่าสัญญาณที่ 51 ppm (3) เป็นคาร์บอนของเมทิลีน ค่าสัญญาณที่ 40 และ 36 ppm (7 และ 8 ตามลำดับ) เป็นคาร์บอนของสายไทออล เนื่องจากคาร์บอน 7 อยู่ติดอะตอมของไนโตรเจน สัญญาณจึง downfield มากกว่าคาร์บอน 8 ค่าสัญญาณที่ 29 ppm (4) เป็นคาร์บอนของวงอะโรมาติกที่ไม่ใช่พันธะคู่



รูปที่ 3.4 ผล ^1H NMR แบบ stack spectra (1)

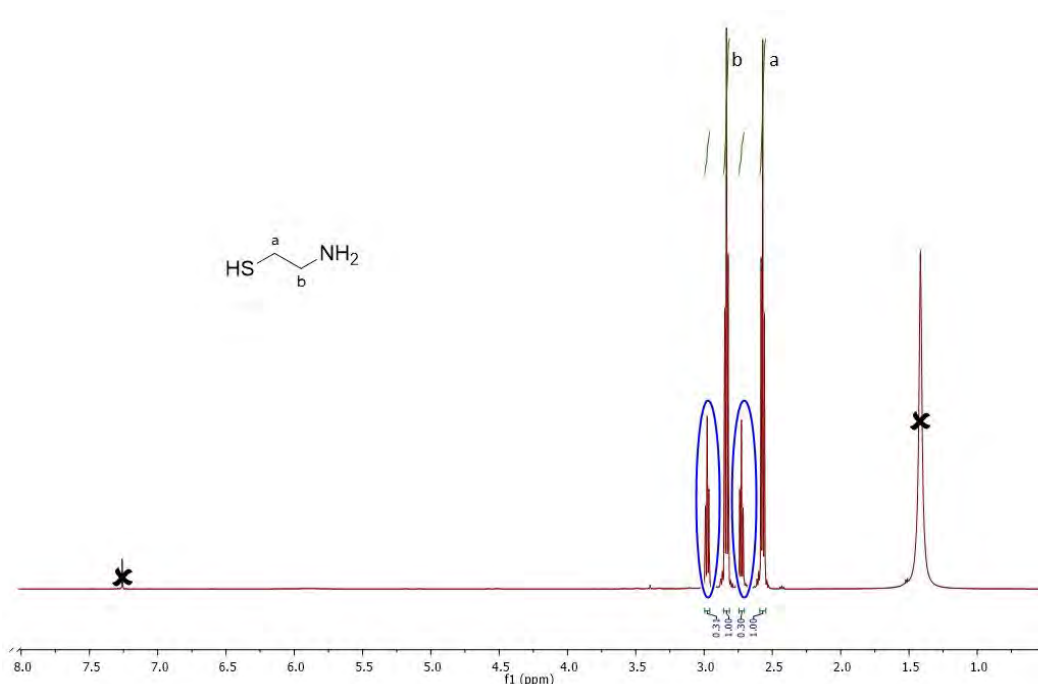
(a) สารตั้งต้น 2-aminoethanethiol

(b) สาร β -amino acrylates จากการสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา SCC ในขั้นตอนที่ 1

(c) ผลิตภัณฑ์ DHP-SH จากการสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา SCC

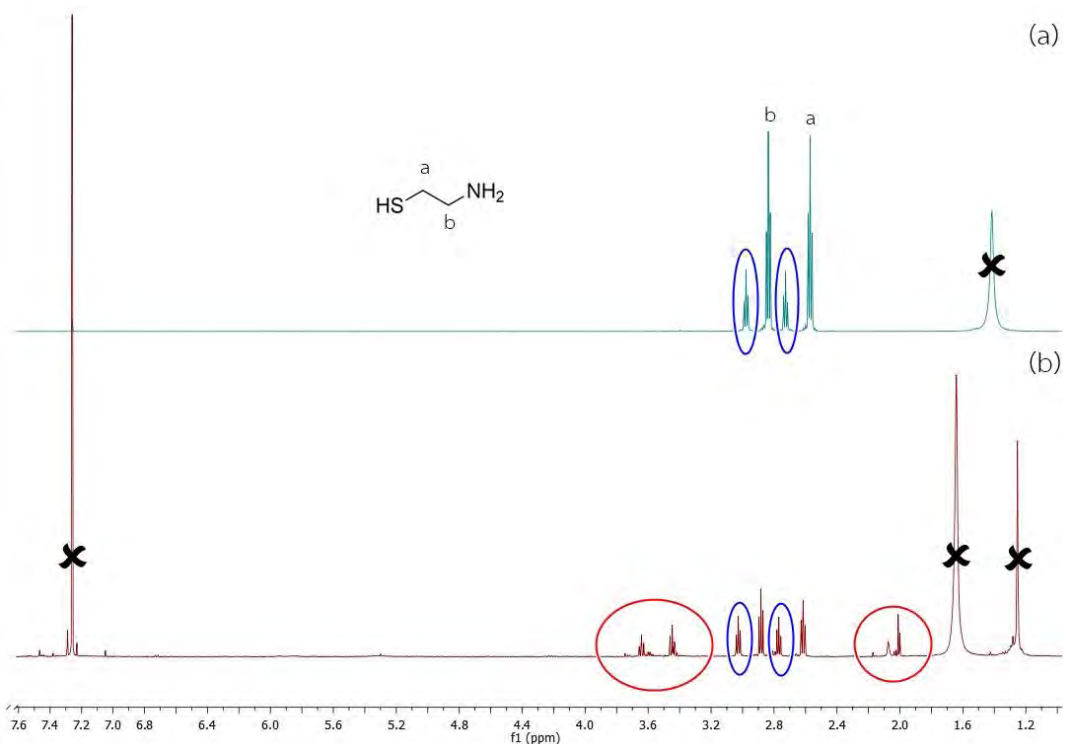
(d) ผลิตภัณฑ์ DHP-SH จากการสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา MMC

จากผล ^1H NMR ของ DHP-SH ทั้งจากการสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา SCC และปฏิกิริยา MMC พบว่ามีพีคอื่นนอกเหนือจากพีคของ DHP-SH ปรากฏขึ้นมาด้วย ในเบื้องต้นคาดว่าอาจมาจากการแยกสารด้วยเทคนิค column chromatography ไม่ดีหรือสารตั้งต้นไม่บริสุทธิ์ จึงได้นำสารตั้งต้นซึ่งเป็น 2-aminoethanethiol ไปทำการพิสูจน์โครงสร้างด้วย ^1H NMR (รูปที่ 3.5)



รูปที่ 3.5 ผล ^1H NMR ของสารตั้งต้น 2-aminoethanethiol

จากรูปที่ 3.5 พบว่า 2-aminoethanethiol ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ DHP-SH ไม่บริสุทธิ์ดังที่ได้คาดการณ์เอาไว้ ซึ่งถ้าหาก 2-aminoethanethiol ไม่มีสารอื่นปนควรจะมีพีคเพียงแค่ 2 จุด คือพีคจุด a และพีคจุด b ไม่ควรจะมีพีคในวงกลมสีน้ำเงินมาปน ที่ 2-aminoethanethiol ไม่บริสุทธิ์ อาจเนื่องจากสารตั้งกล่าวเป็นสารเก่าและถูกเก็บมาเป็นเวลานานทำให้สารเสื่อมสภาพเวลานำมาใช้ในการสังเคราะห์สารแต่ละครั้ง สารอาจถูกออกซิเจนในอากาศออกซิไดซ์จนสารบางส่วนเปลี่ยนเป็น cystamine

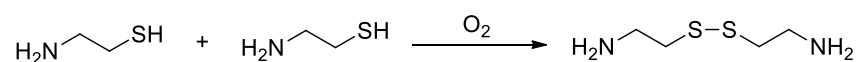


รูปที่ 3.6 ผล ^1H NMR แบบ stack spectra (2)

(a) สารตั้งต้น 2-aminoethanethiol

(b) สารตั้งต้น 2-aminoethanethiol หลังแยกด้วยเทคนิค column chromatography (EtOAc/Hexane = 1:1)

ผู้วิจัยจึงได้นำสารตั้งต้น 2-aminoethanethiol ไปแยกด้วยเทคนิค column chromatography (EtOAc/Hexane = 1:1) แล้วนำสารที่ได้ไประเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำแล้วนำไปพิสูจน์โครงสร้างด้วย ^1H NMR (รูปที่ 3.6b) จากวงกลมสีแดงพบว่า มีสารอื่นปนเปื้อนมากขึ้น และในส่วนของวงกลมสีน้ำเงิน เนื่องจาก 2-aminoethanethiol เป็นสารที่เซนซิทีฟต่ออากาศ จะทำการแยกด้วยเทคนิค column chromatography ได้สัมผัสออกซิเจนในอากาศเป็นเวลานาน อาจทำให้ถูกออกซิไดส์ไปเป็น cystamine ดังสมการ



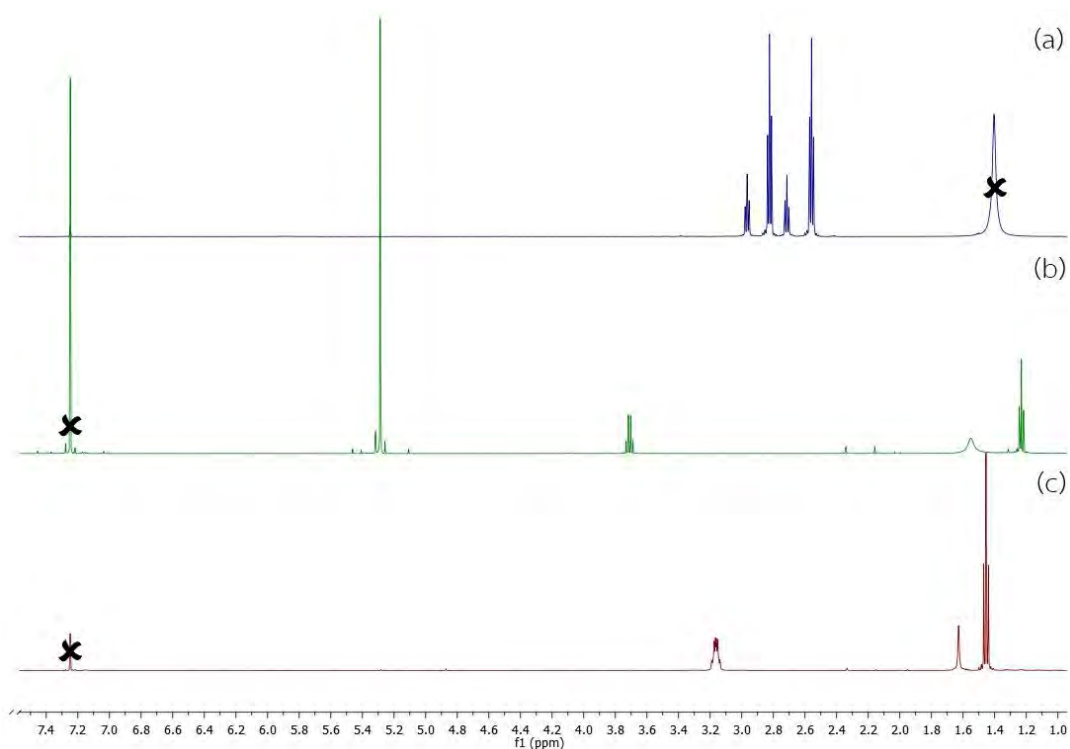
จากปัญหาดังกล่าวที่ 2-aminoethanethiol ซึ่งเป็นสารตั้งต้นไม่บริสุทธิ์ และค่อนข้างเซนซิทีฟ ทำให้ไม่สามารถนำไปสังเคราะห์ DHP-SH เพื่อนำไปทำเป็นเซ็นเซอร์ต่อได้ เนื่องจากสารที่จะ

นำไปทำเป็นเซ็นเซอร์จะต้องมีความบริสุทธิ์เพื่อให้แน่ใจได้ว่า ไอออนที่ตรวจวัดได้ทำอันตรกิริยากับ เซ็นเซอร์ของเราจริง ๆ ไม่ใช่สารอื่นที่ปะปนมา

3.2 การทดลองสังเคราะห์ cystamine

ในการทดลองสังเคราะห์ cystamine จาก 2-aminoethanethiol เพื่อนำ cystamine ไปใช้ในการสังเคราะห์ DHP-SS ผู้วิจัยได้ทดลองสังเคราะห์ 2 วิธี ดังนี้

1. ออกซิไดซ์ด้วย hydrogen peroxide
2. ออกซิไดซ์ด้วย iodine



รูปที่ 3.7 ผล ^1H NMR แบบ stack spectra (3)

(a) สารตั้งต้น 2-aminoethanethiol

(b) ออกซิไดซ์ 2-aminoethanethiol ด้วย hydrogen peroxide

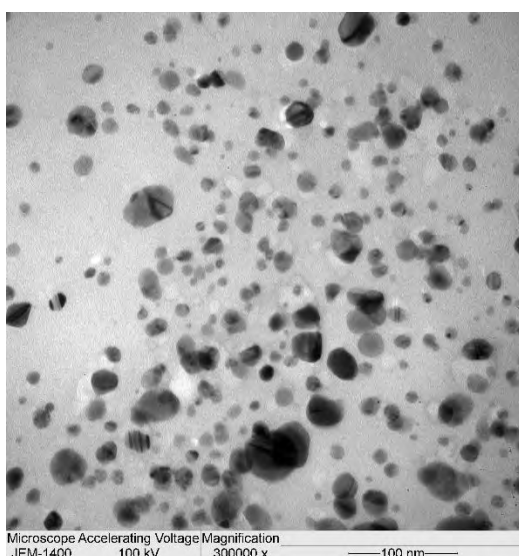
(c) ออกซิไดซ์ 2-aminoethanethiol ด้วย iodine

จากการทดลองออกซิไดซ์ 2-aminoethanethiol ด้วย hydrogen peroxide และ iodine เพื่อให้ได้ cystamine พบว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้ไม่ใช่สารที่ต้องการเมื่อดูจากผล ^1H NMR (รูปที่ 3.7) คาดว่าอาจเกิด over oxidation ไปเป็นสารอื่น เช่น sulfoxide หรือ sulfone ที่ไม่สามารถพิสูจน์โครงสร้างได้ด้วย ^1H NMR และ ^{13}C NMR และผู้วิจัยไม่มีเวลามากพอที่จะพิสูจน์โครงสร้างด้วยเทคนิคอื่น ซึ่งถ้าสามารถออกซิไดซ์ได้เป็น cystamine ตามทฤษฎีน่าจะมีพีคของเอทิลีนขึ้นเป็น triplet 2 ชุดใกล้กัน และพีคของ $-\text{NH}_2$ ขึ้นเป็น singlet 1 ชุด

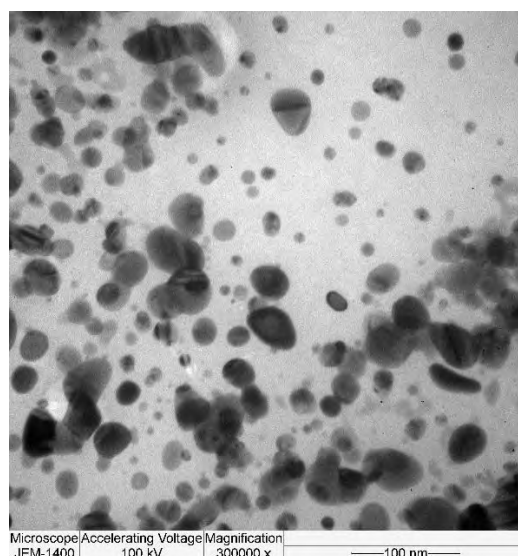
3.3 การสังเคราะห์ DHP-SS

ผู้วิจัยได้พยายามออกซิไดซ์สารตั้งต้น 2-aminoethanethiol ที่คาดว่าจะมี cystamine ปะปนเพื่อให้ได้สารตั้งต้นที่เป็น cystamine ทั้งหมด แต่ไม่สามารถออกซิไดซ์ได้ cystamine ที่เป็นสารตั้งต้นที่ใช้ในการสังเคราะห์ DHP-SS ผู้วิจัยจึงได้ทำการสั่งซื้อ cystamine เพื่อนำมาสังเคราะห์ DHP-SS และวางแผนไว้ว่าเมื่อสังเคราะห์ได้สำเร็จจะนำ DHP-SS บางส่วนไปรีดิวซ์เพื่อให้ได้ DHP-SH แต่เนื่องจากเกิดปัญหาจาก COVID-19 จึงไม่สามารถทำการทดลองสังเคราะห์ DHP-SS ต่อได้

3.4 การสังเคราะห์อนุภาคนาโนซิลเวอร์



(a)



(b)

รูปที่ 3.8 (a) ภาพ TEM ของอนุภาคนาโนซิลเวอร์

(b) ภาพ TEM ของอนุภาคนาโนซิลเวอร์ที่สังเคราะห์แล้วทิ้งไว้ 2 สัปดาห์

เมื่อสังเคราะห์อนุภาคนาโนซิลเวอร์จะได้สารละลายสีเหลืองอ่อน จากภาพ TEM (Transmission Electron Microscope) (รูปที่ 3.8a) จะเห็นว่าอนุภาคนาโนซิลเวอร์มีการกระจายตัวค่อนข้างดีโดยมีขนาดอนุภาคเฉลี่ย 16 nm (คำนวณจาก 20 อนุภาค) เมื่อทิ้งไว้ 2 สัปดาห์สารละลายยังคงเป็นสีเหลืองอ่อนเช่นเดิม แต่จากภาพ TEM (รูปที่ 3.8b) พบว่าอนุภาคนาโนซิลเวอร์มีการกระจายตัวลดลงเนื่องจากบางส่วนเกิดการรวมตัวกัน ทำให้อนุภาคมีขนาดใหญ่ขึ้น โดยมีขนาดของอนุภาคเฉลี่ย 24 nm (คำนวณจาก 20 อนุภาค) ซึ่งมีขนาดไม่ต่างกันมากนักจึงคาดว่าน่าจะไม่มีผลต่อการนำไปใช้งานร่วมกับตัวเซ็นเซอร์

บทที่ 4

สรุปผลการทดลอง

จากการทดลองสังเคราะห์ DHP-SH จาก 2-aminoethanethiol ผ่านปฏิกิริยา SCC สภาวะที่เหมาะสมที่สุดคือใช้ DCM เป็นตัวทำละลาย เติม TiCl_4 0.2 equiv ตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องทิ้งไว้ข้ามคืน 20 ชั่วโมง ได้ผลิตภัณฑ์ร้อยละ 23 ส่วนปฏิกิริยา MMC ได้ผลิตภัณฑ์ร้อยละ 57 โดยใช้ 1-methyl piperazine ร่วมกับ TMSCl เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา สารที่ได้จากการสังเคราะห์ถูกนำไปพิสูจน์โครงสร้างด้วยเทคนิค ^1H NMR และ ^{13}C NMR พบว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้อาจมีสารอื่นปะปนอยู่จึงได้นำ 2-aminoethanethiol ซึ่งเป็นสารตั้งต้นไปพิสูจน์โครงสร้างด้วยเทคนิค ^1H NMR ผลของ ^1H NMR บ่งบอกว่าสารตั้งต้นมีสารอื่นปะปน ซึ่งคาดว่าเป็น cystamine ที่เกิดจากการออกซิไดซ์ของ 2-aminoethanethiol ด้วยออกซิเจนในอากาศ จึงได้นำ 2-aminoethanethiol ไปออกซิไดซ์ด้วย hydrogen peroxide และ iodine เพื่อให้ได้เป็น cystamine ที่จะนำไปใช้สังเคราะห์เป็น DHP-SS แล้วนำ DHP-SS ไปรีดิวซ์ให้ได้ DHP-SH แต่หลังจากนำ 2-aminoethanethiol ไปออกซิไดซ์ ได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารที่ไม่ต้องการเมื่อดูจากผล ^1H NMR ซึ่งคาดว่าน่าจะเกิด over oxidation เป็น sulfoxide หรือ sulfone ในการสังเคราะห์อนุภาคนาโนซิลเวอร์ ได้สารละลายสีเหลืองอ่อน ขนาดอนุภาคเฉลี่ย 16 nm เมื่อทิ้งไว้ 2 สัปดาห์อนุภาคเริ่มรวมตัวกันทำให้มีขนาดอนุภาคเฉลี่ยเพิ่มขึ้นเป็น 24 nm

เอกสารอ้างอิง

- [1] H. Ali, E. Khan, I. Ilahi, Environmental Chemistry and Ecotoxicology of Hazardous Heavy Metals: Environmental Persistence, Toxicity, and Bioaccumulation, *Journal of Chemistry*, **2019**, 2019, 1-14.
- [2] Y. Du, M. Chen, Y. Zhang, F. Luo, C. He, M. Li, X. Chen, Determination of iron(III) based on the fluorescence quenching of rhodamine B derivative, *Talanta*, **2013**, 106, 261-265.
- [3] J. Han, X. Tang, Y. Wang, R. Liu, L. Wang, L. Ni, A quinoline-based fluorescence “on-off-on” probe for relay identification of Cu^{2+} and Cd^{2+} ions, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, **2018**, 205, 597-602.
- [4] N.-N. Li, C.-F. Bi, X. Zhang, C.-G. Xu, C.-B. Fan, W.-S. Gao, Z.-A. Zong, S.-S. Zuo, C.-F. Niu, Y.-H. Fan, A bifunctional probe based on naphthalene derivative for absorbance-ratiometric detection of Ag^+ and fluorescence “turn-on” sensing of Zn^{2+} and its practical application in water samples, walnut and living cells, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, **2020**, 390.
- [5] D. Homrarueng, T. Sirijindalert, L. Dubas, M. Sukwattanasinitt, A. Ajavakom, Selective fluorescent sensor for mercury ions in aqueous media using a 1,4-dihydropyridine derivative, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 1617-1621.
- [6] T. Sirijindalert, K. Hansuthirakul, P. Rashatasakhon, M. Sukwattanasinitt, A. Ajavakom, Novel synthetic route to 1,4-dihydropyridines from β -amino acrylates by using titanium(IV) chloride under facile conditions, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 5161-5167.
- [7] S. Kraithong, J. Sirirak, K. Soisuwan, N. Wanichacheva, P. Swanglap, Enhancing Sensitivity of Novel Hg^{2+} Fluorescent Sensor via Plasmonic Enhancement of Silver Nanoparticles, *Sensors and Actuators B: Chemical*, **2018**, 258, 694-703.

[8] I.D. Johnson, M.W. Davidson, Jablonski Energy Diagram, Retrieved from. <https://www.olympus-lifescience.com/en/microscope-resource/primer/java/jablonski/jabinintro/> (accessed 9 April 2020).

[9] O.V. Mikhnenko, P.W.M. Blom, T.-Q. Nguyen, Exciton diffusion in organic semiconductors, *Energy & Environmental Science*, **2015**, 8, 1867-1888.

[10] ณัฐพันธ์ ศุภกา, วัสดุนาโน, สืบค้นจาก. https://www2.mtec.or.th/th/e-magazine/admin/upload/217_8-11-edit.pdf (สืบค้นเมื่อ 9 เมษายน 2563).

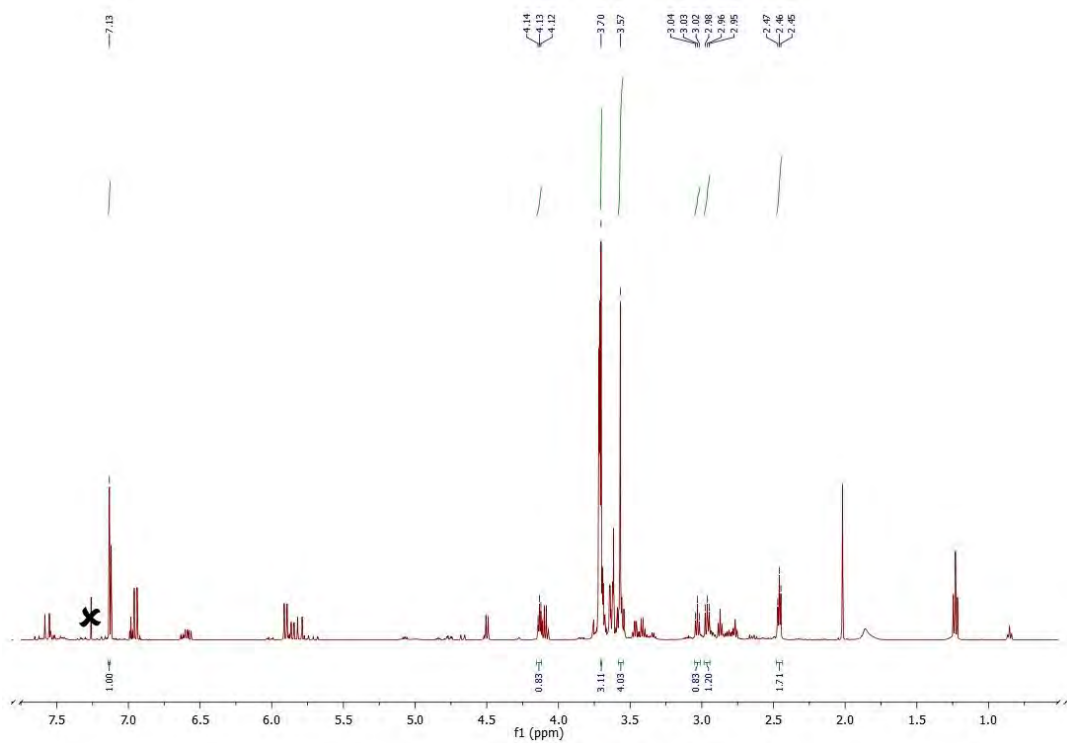
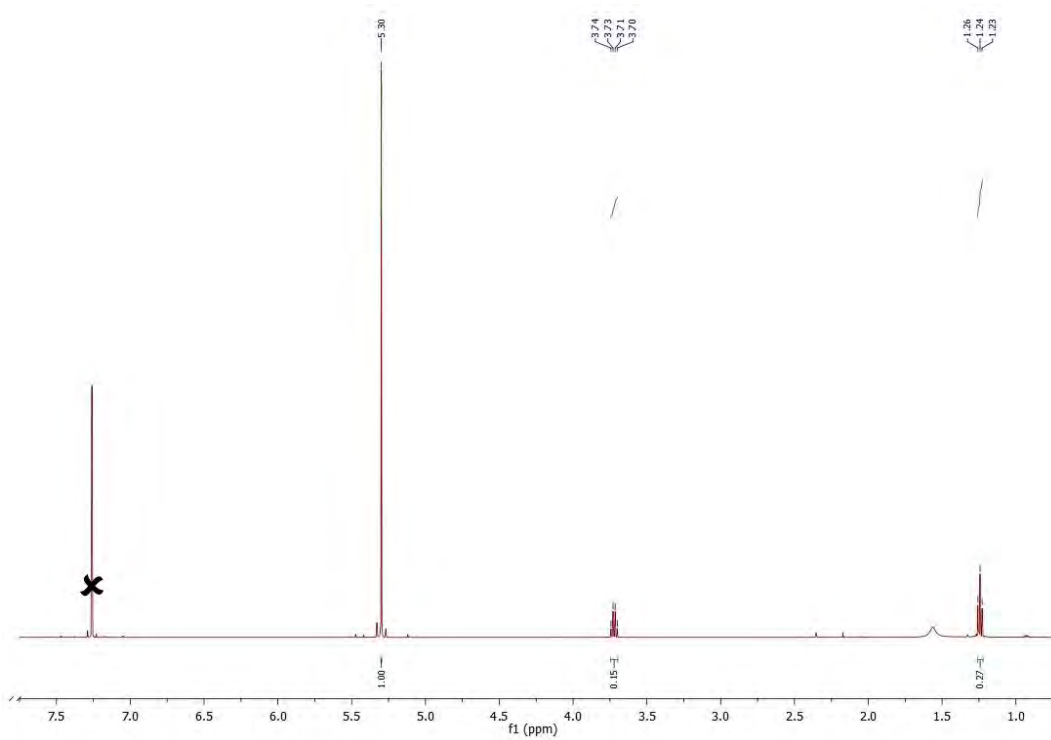
[11] L. Sun, P. Chen, L. Lin, Enhanced Molecular Spectroscopy via Localized Surface Plasmon Resonance, *Applications of Molecular Spectroscopy to Current Research in the Chemical and Biological Sciences*, **2016**, 383-404.

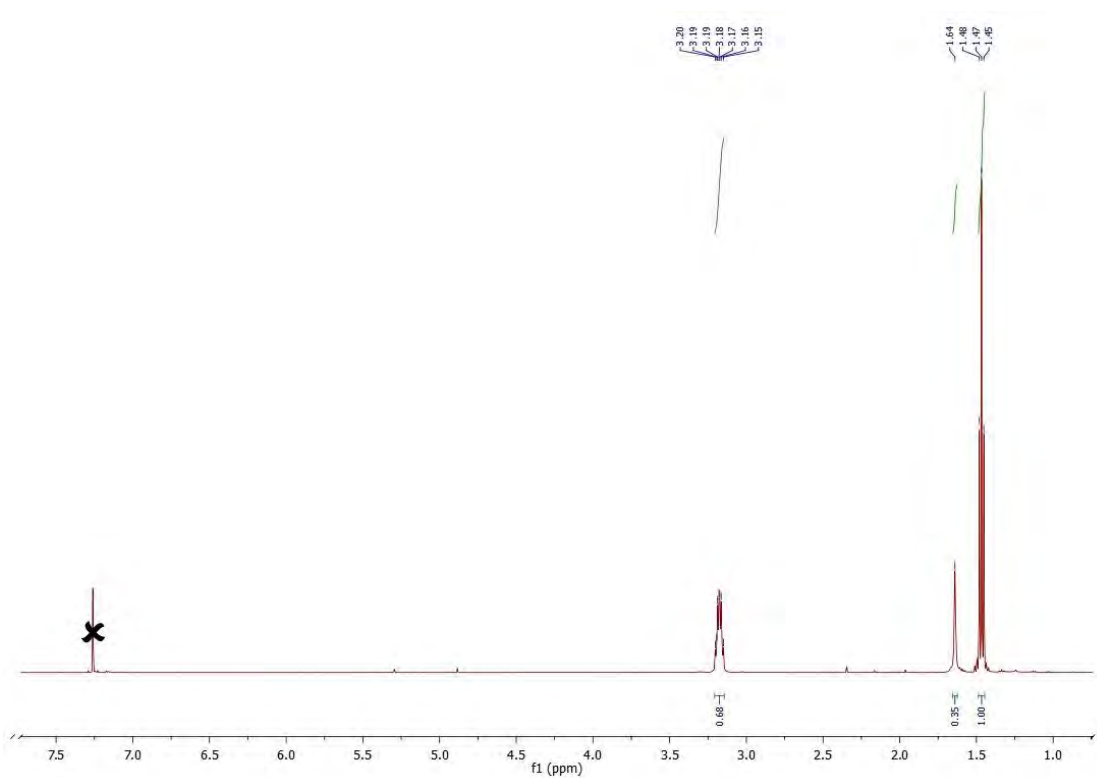
[12] C.-Y. Li, C.-X. Zou, Y.-F. Li, J.-L. Tang, C. Weng, A new rhodamine-based fluorescent chemosensor for Fe³⁺ and its application in living cell imaging, *Dyes and Pigments*, **2014**, 104, 110-115.

[13] S. Kambam, B. Wang, F. Wang, Y. Wang, H. Chen, J. Yin, X. Chen, A highly sensitive and selective fluorescein-based fluorescence probe for Au³⁺ and its application in living cell imaging, *Sensors and Actuators B: Chemical*, **2015**, 209, 1005-1010.

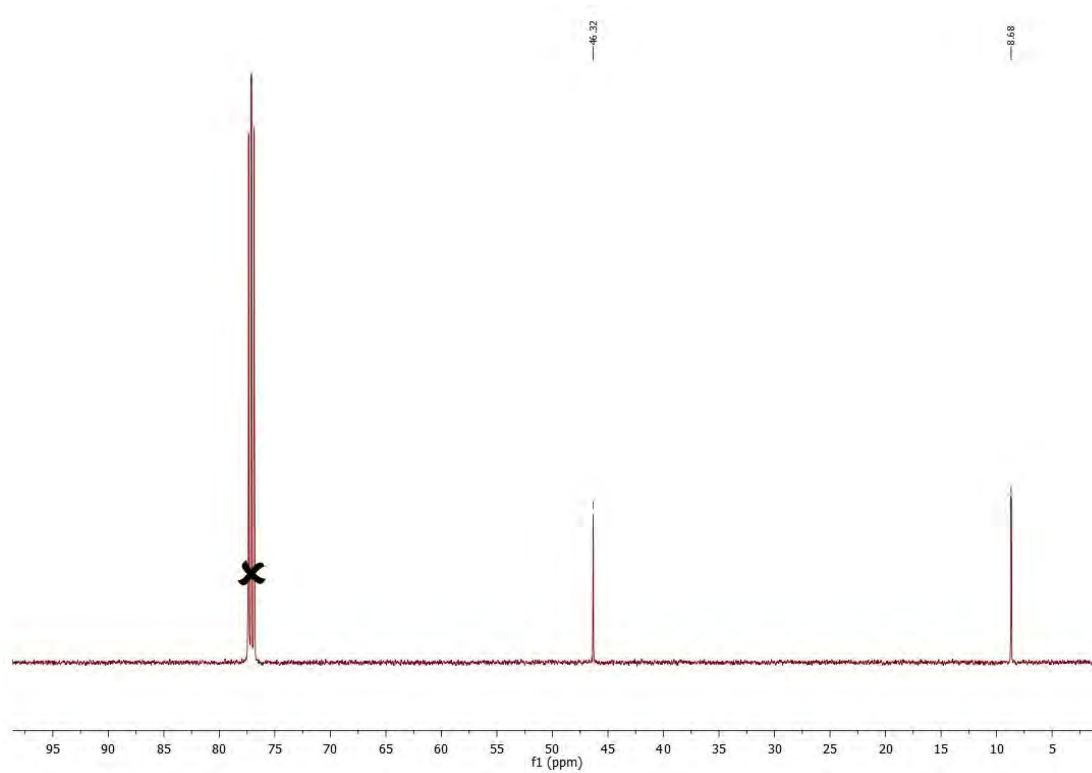
[14] D. Hu, Y. Liu, J.-P. Wan, An organocatalytic multi-molecular cascade reaction for the synthesis of acetate functionalized 1,4-dihydropyridines, *Tetrahedron*, **2015**, 71, 6094-6098.

ภาคผนวก

รูปที่ A-1 ผล ^1H NMR ของ DHP-SH ที่สังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา SCCรูปที่ A-2 ผล ^1H NMR ของ 2-aminoethanethiol ที่ถูกออกซิไดซ์ด้วย hydrogen peroxide



รูปที่ A-3 ผล ^1H NMR ของ 2-aminoethanethiol ที่ถูกออกซิไดซ์ด้วย iodine



รูปที่ A-4 ผล ^{13}C NMR ของ 2-aminoethanethiol ที่ถูกออกซิไดซ์ด้วย iodine

ประวัติผู้วิจัย

นางสาวอัจฉริยา แก้วใส เกิดเมื่อวันที่ 18 เดือน กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2541 ที่จังหวัดหนองคาย สำเร็จการศึกษาชั้นมัธยมตอนปลาย Gifted Program (คณิตศาสตร์) จากโรงเรียนปทุมเทพวิทยาคาร จังหวัดหนองคาย เมื่อปีการศึกษา 2558 และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2559 ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้ บ้านเลขที่ 126 หมู่ 8 (นอกเขต) ตำบลค้ายบกหวาน อำเภอเมือง จังหวัดหนองคาย รหัสไปรษณีย์ 43100 อีเมล ap08451602@gmail.com