โครงการ
การเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์

ชื่อโครงการ การสังเคราะห์อนุพันธ์บอโรนิกแอซิดของโมเลกุลสารเรืองแสงเพื่อใช้เป็นเซ็นเซอร์สำหรับไซยาไนด์

Synthesis of Boronic Acid Derivatives of Fluorescent Molecules for Cyanide Sensing

ชื่อนิสิต นางสาวณัฐธิดา วินิจ

ภาควิชา เคมี

ปีการศึกษา 2559

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การสังเคราะห์อนุพันธ์บอโรนิกแอซิดของโมเลกุลสารเรืองแสง
เพื่อใช้เป็นเซ็นเซอร์สำหรับไซยาไนด์

Synthesis of Boronic Acid Derivatives of Fluorescent Molecules
for Cyanide Sensing

โดย

นางสาวณัฐธิดา วินิจ

รายงานนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2559

โครงการ การสังเคราะห์อนุพันธ์บอโรนิกแอซิดของโมเลกุลสารเรืองแสงเพื่อใช้เป็นเซ็นเซอร์สำหรับไซยาไนด์

โดย นางสาวณัฐธิดา วินิจ

ได้รับอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาเคมี ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบโครงการ

นวลพรรณ จันทรศิริ ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร.นวลพรรณ จันทรศิริ)

ธวัชชัย ตันฑุลานิ อาจารย์ที่ปรึกษา
(ศาสตราจารย์ ดร.ธวัชชัย ตันฑุลานิ)

พรรณี ลีลาดี กรรมการ
(อาจารย์ ดร.พรรณี ลีลาดี)

รายงานฉบับนี้ได้รับความเห็นชอบและอนุมัติโดยหัวหน้าภาควิชาเคมี

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

วันที่................ เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2560

คุณภาพของการเขียนรายงานเล่มนี้อยู่ในระดับ ☑ ดีมาก ☐ ดี ☐ พอใช้

ชื่อโครงการ การสังเคราะห์อนุพันธ์บอโรนิกแอซิดของโมเลกุลสารเรืองแสงเพื่อใช้เป็นเซ็นเซอร์สำหรับไซยาไนด์

ชื่อนิสิตในโครงการ นางสาวณัฐธิดา วินิจ เลขประจำตัว 5633074923

ชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ศาสตราจารย์ ดร.ธวัชชัย ตันฑุลานิ

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2559

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ในการออกแบบและสังเคราะห์โมเลกุลเซ็นเซอร์ 9-(ethynylphenyl boronic)anthracene (**A3**) สำหรับใช้ในการตรวจวัดไซยาไนด์ไอออน โมเลกุล **A3** มีหมู่ให้สัญญาณเป็นแอนทราซีนเชื่อมต่อกับตัวตรวจจับที่เป็นกรดบอโรนิกด้วยแอริลอีไทน์ ได้พยายามสังเคราะห์สาร **A3** โดยใช้ปฏิกิริยาคู่ควบโซโนกาชิระเป็นปฏิกิริยาหลัก ซึ่งมี $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ และ CuI เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาและใช้ NEt_3 เป็นเบส ทำปฏิกิริยาภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน ปฏิกิริยาคู่ควบโซโนกาชิระระหว่างโบรโมแอนทราซีนกับไตรเมทิลไซเลน ได้ผลิตภัณฑ์คือ trimethylanthracenylethynyl silane (**A1**) ในปริมาณ 76% จากนั้นทำปฏิกิริยา desilylation ด้วย KOH และ เมทานอล จะได้ 9-ethynylanthracene (**A2**) ในปริมาณ 52% ปฏิกิริยาคู่ควบโซโนกาชิระระหว่าง **A2** กับ 5,5-dimethyl-2-(4-iodophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (**B1**) ไม่ให้โมเลกุลเป้าหมาย **A3** คาดว่าเกิดปฏิกิริยา protodeboronation ได้เป็น 9-(phenylethynyl)anthracene (**A4**) แทน

คำสำคัญ : แอนทราซีน, กรดบอโรนิก, ตัวตรวจวัดไซยาไนด์ไอออน และปฏิกิริยาคู่ควบโซโนกาชิระ

Project title Synthesis of Boronic Acid Derivatives of Fluorescent Molecules for Cyanide Sensing

Student name Miss Natthida Winit Student ID 5633074923

Advisor name Professor Dr.Thawatchai Tuntulani

Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Academic year 2016

Abstract

The objective of this project is to design and synthesize molecular sensor 9-(ethynyl phenylboronic) anthracene **(A3)** for detection of cyanide ion. The signaling unit and receptor unit of **A3**, anthracene and boronic acid, respectively were connected through aryl ethyne moiety. Attempts to synthesized **A3** were carried out by using Sonogashira-cross coupling as main reaction. The catalysts in this reaction were $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ and CuI as transition metal catalysts, and NEt_3 was used as base. The reaction was carried out under nitrogen atmosphere. The Sonogashira coupling between bromoanthracene and trimethylsilane gave trimethyl anthracenyl ethynylsilane (**A1**) in 76% yield. Desilylation of **A1** with KOH and MeOH resulted in 9-ethynyl anthracene (**A2**) in 52% yield. The Sonogashira coupling between **A2** and 5,5-dimethyl-2-(4-iodophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (**B1**) did not give **A3**, but gave 9-(phenylethynyl) anthracene (**A4**), a protodeboronation product, instead.

Keywords : anthracene, boronic acid, cyanide sensor, Sonogashira-cross coupling

กิตติกรรมประกาศ

โครงการทำวิจัยครั้งนี้ได้สังเคราะห์อนุพันธ์กรดบอโรนิกของโมเลกุลสารเรืองแสงเพื่อใช้เป็นเซ็นเซอร์สำหรับไซยาไนด์ โดยผู้วิจัยได้ศึกษา สังเคราะห์ วิเคราะห์ข้อมูลที่เกี่ยวข้อง และจัดทำรายงานฉบับนี้เพื่อให้เกิดประโยชน์แก่ผู้อ่านและผู้ที่จะทำงานวิจัยต่อไป ซึ่งงานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากได้รับความอนุเคราะห์จากบุคคลหลายท่าน ดังนี้

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ ดร.ธวัชชัย ตันฑุลานิ อาจารย์ที่ปรึกษางานวิจัยนี้เป็นอย่างสูง ที่ได้กรุณาให้ความรู้ คำปรึกษา คำแนะนำ ตั้งแต่เริ่มค้นคว้าข้อมูล วิธีการทดลอง อีกทั้งสละเวลาให้ความช่วยเหลือในการแก้ปัญหาและความช่วยเหลือด้านต่างๆ มาโดยตลอดเป็นอย่างดียิ่ง ตลอดจนการเขียนงานวิจัยฉบับนี้ให้สมบูรณ์ ซึ่งโครงการนี้จะเกิดขึ้นและสำเร็จไม่ได้หากไม่มีท่าน

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.นวลพรรณ จันทรศิริ และอาจารย์ ดร.พรรณี ลีลาดี ที่ให้ความกรุณาสละเวลาอันมีค่าให้เกียรติมาเป็นประธานกรรมการและกรรมการสอบโครงการนี้ รวมทั้งคำแนะนำที่เป็นประโยชน์ในการปรับปรุงแก้ไขข้อผิดพลาด จนรายงานฉบับนี้มีความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

ขอขอบคุณพี่ๆในห้องปฏิบัติการ SCRU ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ทุกคนสำหรับการให้ความรู้และคำแนะนำในการปฏิบัติตนในห้องปฏิบัติการ รวมถึงเพื่อนๆและผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องทุกคนสำหรับความช่วยเหลือในทุกๆเรื่อง

ผู้วิจัยขอขอบคุณโครงการการเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์ของภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประจำปีการศึกษา 2559 ที่ได้มอบโอกาสและความรู้ต่างๆ อันมีค่าแก่ผู้วิจัยได้มีประสบการณ์และสามารถนำความรู้เหล่านั้นมาปรับใช้ในงานวิจัยครั้งนี้

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอขอบคุณกำลังใจและครอบครัวที่ได้มอบความรัก ความเข้าใจ รวมถึงคำปรึกษาและคำแนะนำต่างๆ ซึ่งเป็นกำลังใจที่สำคัญสำหรับผู้วิจัยเป็นอย่างมาก ทำให้ผู้วิจัยสามารถผ่านพ้นอุปสรรคต่างๆ จนงานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ผู้วิจัยขอระลึกในความกรุณาของทุกท่านที่ได้กล่าวมาข้างต้น ตลอดจนบุคคลที่มิได้เอ่ยนามไว้ ณ ที่นี้

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ	จ
สารบัญ	ฉ
สารบัญรูปประกอบ	ซ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ญ
บทที่ 1 บทนำ	
1.1 เคมีซุปราโมเลคิวลาร์ (Supramolecular chemistry)	1
1.2 เซ็นเซอร์ทางเคมี (Chemical sensor)	3
1.3 ไซยาไนด์ (Cyanide)	4
1.3.1 ชนิดของไซยาไนด์	4
1.4 เซ็นเซอร์สำหรับตรวจวัดไซยาไนด์	5
1.5 เซ็นเซอร์สำหรับตรวจวัดไซยาไนด์ที่มีโบรอนและกรดบอโรนิกเป็นตัวตรวจจับ	9
1.6 แอนทราซีน (Anthracene)	13
1.7 ปฏิกิริยาโซโนกาชิระ (Sonogashira reaction)	14
1.8 วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย	17
บทที่ 2 วิธีการทดลอง	
2.1 สารเคมี	18
2.2 เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลอง	18
2.3 การสังเคราะห์	19
2.3.1 การสังเคราะห์ trimethyl anthracenylethynylsilane (**A1**)	19
2.3.2 การสังเคราะห์ 9-ethynylanthracene (**A2**)	21
2.3.3 ความพยายามในการสังเคราะห์ 9-Ethynylanthracene phenylboronic acid (**A3**)	23

สารบัญ (ต่อ)

เรื่อง หน้า

บทที่ 2 วิธีการทดลอง (ต่อ)

2.3.3.1 การสังเคราะห์ 5,5-dimethyl-2-(4-iodophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (**B1**) 24

2.3.3.2 ความพยายามในการสังเคราะห์ 9-Ethynylanthracenephenyl boronic acid (**A3**) ด้วย protected 4-phenylboronic acid 25

บทที่ 3 ผลการทดลองและวิเคราะห์ผลการทดลอง

3.1 การออกแบบโมเลกุลเป้าหมาย **A3** 28

3.2 การสังเคราะห์โมเลกุลเป้าหมาย **A3** 29

3.3 ปฏิกิริยาที่คาดว่าเกิดขึ้นในการสังเคราะห์โมเลกุลเป้าหมาย **A3** 42

บทที่ 4 สรุปผลการทดลอง

4.1 สรุปผลการทดลอง 44

4.2 งานวิจัยที่จะทำต่อในอนาคต 45

บรรณานุกรม 46

ภาคผนวก 49

ประวัติผู้วิจัย 60

สารบัญรูปประกอบ

รูปที่ หน้า

รูปที่		หน้า
1.1	ตัวอย่างการเกิดอันตรกิริยาของเคมีซุปราโมเลคิวลาร์	1
1.2	คำจำกัดความของเคมีซุปราโมเลคิวลาร์	2
1.3	แนวคิดของเซ็นเซอร์ทางเคมี	3
1.4	โครงสร้างของ luminescent rhenium(I) polypyridyl (1)	6
1.5	ก.) โครงสร้างของ Ru(II) metal complex และ 2,3-di- (1*H*-2-pyrrolyl) quinoxaline receptor (2) ข.) การเปลี่ยนแปลงสเปกตรัมการดูดกลืนแสงของเซนเซอร์ (9.04 μM ใน CH_2Cl_2 / CH_3CN (98: 2)) เมื่อเติมไซยาไนด์ (0-49.02 μM)	7
1.6	ก.) โครงสร้างของ azo-phenylthiourea compounds สาร 3 และ 4 ข.) สเปกตรัมการดูดกลืนแสงของฟิล์มที่ความเข้มข้น 5 mM ของแอนไอออนต่างๆ	8
1.7	โครงสร้างของอนุพันธ์ของฟีนิลบอโรนิกแอซิด (5)	9
1.8	การเปลี่ยนแปลงรูปร่างโมเลกุลของโบรอนเมื่อออบิทัล p ที่ว่างมีนิวคลีโอไฟด์มาเข้าชน	9
1.9	การเปลี่ยนแปลงภายในโมเลกุล (6) เมื่อมีไซยาไนด์ไอออน	10
1.10	ปฏิกิริยาที่สมดุลระหว่างไซยาไนด์ไอออนกับอนุพันธ์กรดบอโรนิก	10
1.11	การเตรียมเกลือacridinium (7) จาก Acridine Orange	11
1.12	กระบวนการเกิดปฏิกิริยาเมื่อใช้ตรวจจับไซยาไนด์	11
1.13	การสังเคราะห์โมเลกุลของสาร 8a, 8b และ 8c	12
1.14	การเปลี่ยนแปลงเมื่อมีการแทนที่ไซยาไนด์ในโมเลกุลของสาร 8a, 8b และ 8c	13
1.15	โครงสร้างของแอนทราซีน	13
1.16	การเกิดปฏิกิริยา Sonogashira cross-coupling	14
1.17	โมเลกุลตัวอย่างที่ได้จากการสังเคราะห์ด้วยปฏิกิริยา Sonogashira cross-coupling	15
1.18	วัฏจักรแพลลาเดียมและวัฏจักรคอปเปอร์ในปฏิกิริยา Sonogashira cross-coupling	16
1.19	โครงสร้างของรีเซ็ปเตอร์ **A3**	17

สารบัญรูปประกอบ (ต่อ)

รูปที่		หน้า
3.1	โครงสร้างของโมเลกุลเป้ามหมาย **A3**	28
3.2	การสังเคราะห์ย้อนกลับของโมเลกุล **A3**	29
3.3	แผนการสังเคราะห์โมเลกุลเป้าหมาย **A3**	30
3.4	การสังเคราะห์สาร **A1**	31
3.5	กลไกการเกิดปฏิกิริยาในการเกิดผลิตภัณฑ์ **A1**	33
3.6	การสังเคราะห์สาร **A2**	34
3.7	กลไกการเกิดปฏิกิริยาในการเกิดผลิตภัณฑ์ **A2**	35
3.8	การสังเคราะห์สาร **A3**	36
3.9	กลไกการเกิดปฏิกิริยาโซโนกาชิระที่คาดว่าจะเกิดผลิตภัณฑ์ **A3**	37
3.10	กลไกการเกิดปฏิกิริยาในการเกิดผลิตภัณฑ์ **B1**	38
3.11	กลไกการเกิดปฏิกิริยาของผลิตภัณฑ์ **B1**	39
3.12	กลไกการเกิดปฏิกิริยาโซโนกาชิระที่คาดว่าจะเกิดผลิตภัณฑ์ **A5**	41
3.13	กลไกการเกิดปฏิกิริยา protodeboronation ของสาร **A4** ในสภาวะเบส	42
3.14	กลไกการเกิดปฏิกิริยา protodeboronation ของสาร **A4** ในสภาวะกรด	43
4.1	โครงสร้างโมเลกุลของสาร **A3, A4** และ **A5**	44
4.2	แผนการสังเคราะห์สาร **A3** ในอนาคต	45
1	^{1}H-NMR สเปกตรัม ของ **A1**	50
2	^{13}C-NMR สเปกตรัม ของ **A1**	51
3	^{1}H-NMR สเปกตรัมของสาร **A2**	52
4	^{13}C-NMR สเปกตรัมของสาร **A2**	53
5	^{1}H-NMR สเปกตรัมของสาร **B1**	54
6	^{13}C-NMR สเปกตรัมของสาร **B1**	55
7	^{1}H-NMR สเปกตรัมของสาร **A4**	56
8	^{13}C-NMR สเปกตรัมของสาร **A4**	57
9	^{1}H-NMR สเปกตรัมของสาร **A5**	58
10	^{13}C-NMR สเปกตรัมของสาร **A5**	59

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

% yield	ร้อยละของน้ำหนักผลิตภัณฑ์ต่อสารตั้งต้นทั้งหมด
°C	degree Celsius
δ	chemical shift
2D NMR	two-dimensional nuclear magnetic resonance
Ant	anthracene
Ar	aromatic
CH_2Cl_2	dichloromethane
^{13}C-NMR	carbon 13 nuclear magnetic resonance
g	gram
^{1}H-NMR	proton nuclear magnetic resonance
Hz	Hertz
J	coupling constant
M	molar
m/z	mass per charge ratio
mmol	millimole
mL	milliliter
MeOH	methanol

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ (ต่อ)

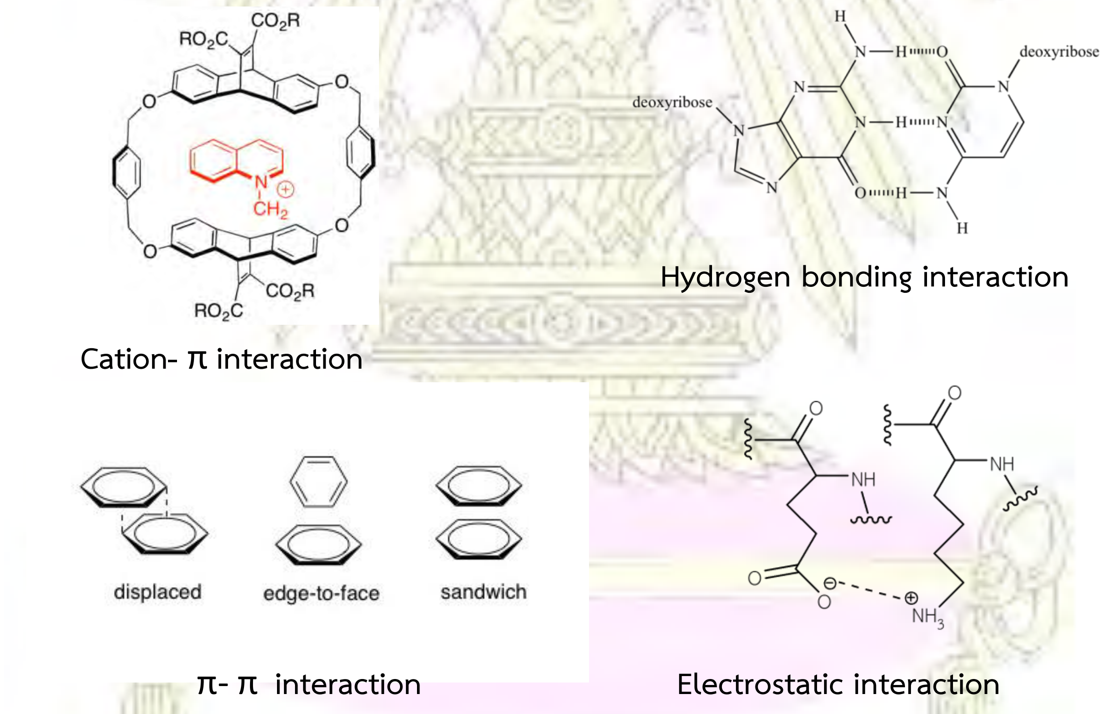
NEt_3	triethylamine
ppm	part per million
rt.	room temperature
s, d, t, m	splitting pattern ของ ^{1}H-NMR (singlet, doublet, triplet, multiplet)
THF	tetrahydrofuran
TLC	ทินแลร์โครมาโตกราฟี

บทที่1

บทนำ

1.1 เคมีซุปราโมเลคิวลาร์ (Supramolecular chemistry)

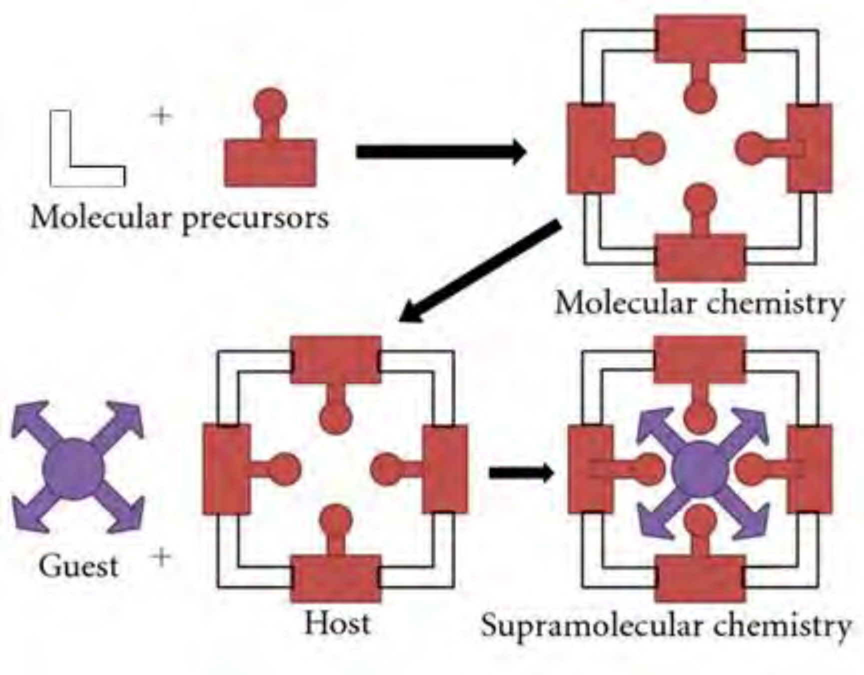
วิชาเคมีเป็นศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับสสารและการเปลี่ยนแปลงตั้งแต่ระดับอะตอมขึ้นไปจนถึงระดับโมเลกุล เคมีซุปราโมเลคิวลาร์ เป็นศาสตร์ที่ทำการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างโมเลกุลที่มีความจำเพาะซึ่งกันและกัน เป็นวิทยาศาสตร์แขนงหนึ่งที่เป็นที่สนใจและมีการศึกษากันอย่างแพร่หลายโดยมีการพัฒนามาจากโมเลกุลพื้นฐานอย่างง่ายที่เลียนแบบธรรมชาติ และได้พัฒนาต่อมาเรื่อย ๆ จนเป็นโมเลกุลที่ซับซ้อนยิ่งขึ้น องค์ความรู้ทางด้านเคมีซุปราโมเลคิวลาร์สามารถนำมาประยุกต์ ทั้งในด้านสิ่งแวดล้อม และทางการแพทย์ หลักการของเคมีซุปราโมเลคิวลาร์ เป็นการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลผ่านอันตรกิริยาแบบนอน-โควาเลนท์ (non-covalent) เช่น พันธะไฮโดรเจน (hydrogen bonding) อันตรกิริยาอิเล็ก โทรสแตติค (electrostatic interaction) อันตรกิริยาแคตไอออน-ไพ (cation-π interaction) และอันตรกิริยาไพ-ไพ (π-π- interaction) เป็นต้น[1] ดังแสดงในรูปที่ 1.1



รูปที่ 1.1ตัวอย่างการเกิดอันตรกิริยาของเคมีซุปราโมเลคิวลาร์

ปัจจุบันมีการพัฒนาเทคโนโลยีทางการวิเคราะห์ให้สามารถใช้เป็นเครื่องมือทางด้านเคมีเซ็นเซอร์ เพื่อนำมาประยุกต์ใช้ในหลายๆ ด้าน เช่น การศึกษากระบวนการทางชีววิทยา การพัฒนายารักษาโรค การพัฒนาตัวเร่งปฏิกิริยา[2] และการพัฒนาเซ็นเซอร์ทางเคมี ได้มีการออกแบบและสังเคราะห์โมเลกุลเพื่อตรวจวัดแคตไอออน (cation) แอนไอออน (anion) และสวิตเตอร์ไอออน (zwitter ion) ให้มีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น[3] ดังนั้นการสร้างเครื่องมือตรวจวัดหรือเซ็นเซอร์ให้สามารถตรวจวัดได้อย่างเลือกจำเพาะและถูกต้องแม่นยำ มีประสิทธิภาพตรวจวัดไอออนได้ในปริมาณน้อยจึงมีความสำคัญเป็นอย่างมาก ถึงแม้อันตรกิริยาที่ใช้จะเป็นแรงกระทำที่เกิดขึ้นอย่างอ่อนแต่ก็มีความจำเพาะเจาะจงในการเลือกจับกับเกสต์

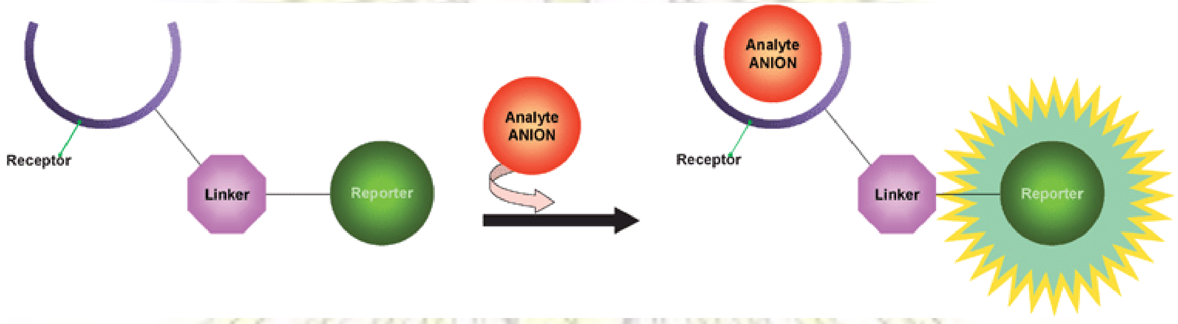
ในการศึกษาเคมีซุปราโมเลคิวลาร์โมเลกุลนั้นต้องมีตัวรับ (receptor) ซึ่งทำหน้าที่เป็นโฮสต์ (host) และโมเลกุลเกสต์ (guest) โดยอาศัยหลักการเดียวกับการทำงานของแม่กุญแจและลูกกุญแจ (lock and key principle) คือ โมเลกุลที่เป็นโฮสต์ต้องมีความจำเพาะเจาะจงกับเกสต์ หรือเลือกที่จะจับกับเกสต์ชนิดใดชนิดหนึ่ง ซึ่งอาจกล่าวได้ว่าโมเลกุลโฮสต์และเกสต์นั้นต้องเป็นส่วนที่เติมเต็มซึ่งกันและกัน (complementary) ดังนั้นจึงอาจเรียกเคมีซุปราโมเลคิวลาร์ได้อีกชื่อหนึ่งว่า เคมี โฮสต์ – เกสต์ (host-guest chemistry)[4]



รูปที่ 1.2 คำจำกัดความของเคมีซุปราโมเลคิวลาร์

1.2 เซ็นเซอร์ทางเคมี (Chemical sensor)

เซ็นเซอร์ทางเคมีเป็นเครื่องมือตรวจวัดไอออนหรือสารประกอบอินทรีย์ โดยสัญญาณที่แสดงผลอาจเป็นสัญญาณทางเคมีไฟฟ้า หรือสีที่เปลี่ยนไป การเปลี่ยนแปลงของสัญญาณสามารถตรวจวัดได้โดยเทคนิคทางเคมีวิเคราะห์ เช่น เคมีไฟฟ้า หรือสเปกโทรโฟโตเมตรี เป็นต้น การตรวจวัดอาจจะเป็นไปได้ทั้งเชิงปริมาณ (quantitative) และเชิงคุณภาพวิเคราะห์ (qualitative)[5] โดยเซ็นเซอร์ทางเคมีจะประกอบไปด้วยส่วนประกอบพื้นฐาน 2 ส่วน (ดังแสดงในรูปที่ 1.3) คือ



รูปที่ 1.3 แนวคิดของเซ็นเซอร์ทางเคมี

1.2.1 ตัวจับโมเลกุล (receptor) คือโมเลกุลโฮสต์ ทั้งนี้โมเลกุลโฮสต์จะมีความจำเพาะเจาะจง (selective) ต่อสารที่ต้องการตรวจจับ

1.2.2 ตัวให้สัญญาณ (reporter) ซึ่งจะแปลงสัญญาณการเปลี่ยนแปลงทางเคมีของการจับกันของโมเลกุลโฮสต์กับสารที่ต้องการตรวจจับ (analyte) ให้เป็นสัญญาณที่สามารถตรวจวัดได้ด้วยเครื่องมือทางวิทยาศาสตร์ เช่น UV-Vis หรือ fluorescence spectrophotometer เป็นต้น

การออกแบบโมเลกุลของโฮสต์ให้มีความสามารถในการจับเกสต์ได้อย่างจำเพาะเจาะจงนั้นจะต้องพิจารณาความเหมาะสมทั้งในด้านสเตียริก (steric effect) และอิเล็กโทรนิก (electronic effect) โดยสิ่งสำคัญที่มีผลต่อการจับได้แก่ ขนาดและรูปร่างของเกสต์ ขนาดโพรงของโฮสต์ ทิศทางของโมเลกุลในการจัดเรียงตัวเพื่อจับกับเกสต์โดยมีการเปลี่ยนแปลงน้อยที่สุดหลังจับกับเกสต์ (preorganization) อะตอมที่ทำหน้าที่ทำให้เกิดอันตรกิริยา และตัวทำละลาย เป็นต้น

1.3 ไซยาไนด์ (Cyanide)

ไซยาไนด์เป็นพิษต่อสิ่งแวดล้อมและสิ่งมีชีวิต โดยทั่วไปพบการปนเปื้อนไซยาไนด์ในแหล่งน้ำ ควันไฟที่เกิดจากการเผาไหม้ในกระบวนการผลิตจากโรงงานอุตสาหกรรม ในอาหาร และในพืช[6] ไซยาไนด์ หมายถึง หมู่ของไซยาไนด์ไอออน (CN^-) ทั้งหมด มักพบในรูปของสารประกอบโลหะอัลคาไลเป็นของแข็งสีขาว และสารประกอบโลหะหนัก พบได้มากในพืชในรูปของกรดไฮโดรไซยานิก สามารถละลายน้ำได้ดี หากมีการแพร่กระจายของไซยาไนด์ลงสู่สิ่งแวดล้อมย่อมก่อให้เกิดผลกระทบต่อระบบนิเวศน์และหากได้รับหรือสูดดมหรือสัมผัสย่อมก่อให้เกิดอันตรายต่อมนุษย์ โดยไซยาไนด์มีฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการหายใจในระดับเซลล์ โดยไซยาไนด์ไอออนจะจับกับเหล็ก (Fe) ใน cytochrome-c oxidase ยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์และการส่งผ่านอิเล็กตรอนไปที่ไมโทรคอนเดีย ทำให้เซลล์ต่าง ๆ เช่น สมอง หัวใจ และปอด ต้องการออกซิเจนในปริมาณมากขึ้น[7] นอกจากนี้การได้รับไซยาไนด์ที่ความเข้มข้นสูงอาจทำให้เสียชีวิตได้ในระยะเวลาเพียงไม่กี่วินาที ดังนั้นกรมควบคุมมลพิษจึงได้มีการกำหนดปริมาณไซยาไนด์สูงสุดที่ยอมรับได้และไม่ส่งผลต่อมนุษย์และระบบนิเวศน์ในระยะเวลาอันสั้น[8] แต่ถึงอย่างไรก็ตามการใช้ไซยาไนด์ยังมีความสำคัญอย่างมากในภาคอุตสาหกรรม เนื่องจากมีการใช้ไซยาไนด์เป็นสารเร่งปฏิกิริยาในกระบวนการผลิต[9] เช่น อุตสาหกรรมอิเล็กทรอนิกส์ การชุบโลหะ การผลิตพลาสติก อุตสาหกรรมปิโตรเคมี และการผลิตยาฆ่าแมลง เป็นต้น

1.3.1 ชนิดของไซยาไนด์[10]

1.3.1.1 ไซยาไนด์อิสระ (free cyanide) หมายถึง ไซยาไนด์ในรูปของก๊าซไฮโดรเจนไซยาไนด์ หรือกรดไซยานิก (HCN) และ ไซยาไนด์ไอออน (CN^-) สัดส่วนของกรดไซยานิกต่อไซยาไนด์ไอออน ขึ้นอยู่กับค่าพีเอช และค่าคงที่การแตกตัวของกรด ในธรรมชาติจึงมักพบอยู่ในรูปไฮโดรเจนไซยาไนด์ $HCN \rightleftharpoons H^+ + CN^-$

1.3.1.2 ไซยาไนด์กับโลหะอัลคาไล เป็นไซยาไนด์ที่รวมกับโลหะอัลคาไล เช่น โพแทส เซียมไซยาไนด์ (KCN), ไทโอไซยาเนต (SCN^-) และแอมโมเนียมไซยาไนด์ (NH_4CN) เป็นต้น

มีสูตรทั่วไป คือ $A(CN)_x$ เมื่อ A = โลหะอัลคาไล X = จำนวนของไซยาไนด์ไอออนสารประกอบไซยาไนด์กับโลหะอัลคาไลมักไม่เสถียร ระเหยตัวง่าย เป็นของแข็งละลายน้ำได้ดี เมื่อละลายน้ำจะแตกตัวให้ไซยาไนด์ไอออน (CN^-) ซึ่งมีความเป็นพิษสูง มีกลิ่นคล้ายอัลมอนด์

1.3.1.3 ไซยาไนด์กับโลหะหนัก เป็นสารประกอบไซยาไนด์กับโลหะหนักชนิดต่างๆ โดยไม่มีโลหะอัลคาไลเป็นส่วนประกอบ เช่น คอปเปอร์ (II) ไซยาไนด์ ($Cu(CN)_2$) ซิลเวอร์ไซยาไนด์ (AgCN) และซิงค์ไซยาไนด์ ($Zn(CN)_2$)

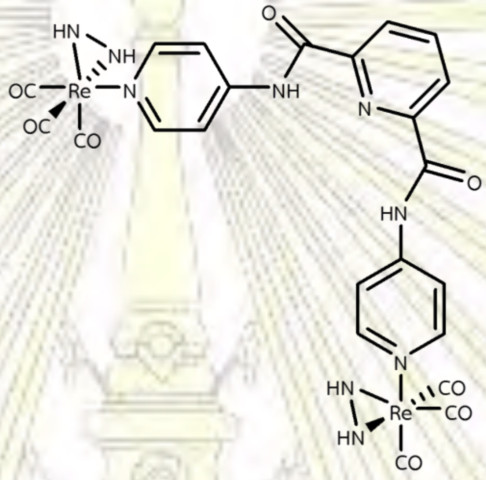
1.3.1.4 ไซยาไนด์เชิงซ้อน เป็นสารประกอบของไซยาไนด์ที่รวมกับโลหะอัลคาไลและโลหะหนักในโมเลกุล เช่น โพแทสเซียมเฟอโรไซยาเนต ($K_4Fe(CN)_6$) และโพแทสเซียมโคบอลโตไซยาเนต ($K_3Co(CN)_6$) เป็นต้น สารประกอบเหล่านี้ละลายน้ำได้ดี มีสูตรทั่วไป คือ $A_yM(CN)_x$ เมื่อ A = โลหะอัลคาไล y = จำนวนโลหะอัลคาไลที่มีในสารประกอบ

จากความเป็นพิษและปัญหาที่ส่งผลต่อระบบนิเวศน์และมนุษย์จึงทำให้มีการศึกษาและพัฒนาวิธีตรวจวัดไซยาไนด์อย่างแพร่หลาย การตรวจวัดไซยาไนด์สามารถทำได้หลายวิธี เช่น วิธีทางเคมีไฟฟ้า โวลแทมเมตรี โพเทนชิโอเมตรี และไอออนเอ็กซ์เชนจ์ โครมาโทกราฟี ซึ่งวิธีตรวจวัดดังกล่าวมีข้อจำกัดในการวิเคราะห์เนื่องจากบางวิธีใช้เครื่องมือที่มีความซับซ้อนสูง ใช้เวลาในการวิเคราะห์นาน และมีขีดจำกัดในการตรวจพบไซยาไนด์มากหรือสภาพไว (sensitivity) ต่ำ ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการวิเคราะห์ไซยาไนด์ที่ผ่านมาส่วนใหญ่ได้มีการพัฒนาวิธีการตรวจวัดไซยาไนด์โดยใช้เทคนิคการเรืองแสงหรือการเปลี่ยนสีของสาร (fluorescence หรือ colorimetric sensors) ซึ่งเป็นเทคนิคที่ไม่ซับซ้อน ราคาไม่แพง ใช้เวลาในการวิเคราะห์สั้น และสามารถสังเกตการเปลี่ยนแปลงได้ด้วยตาเปล่า โดยใช้หลักการปลดปล่อยพลังงานของสารออกมาในรูปของความยาวคลื่นเมื่อมีการให้พลังงานกระตุ้นเข้าไป

1.4 เซ็นเซอร์สำหรับตรวจวัดไซยาไนด์

จากงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่ามีการเลือกใช้โมเลกุลสารเรืองแสง (fluorophore) และตัวตรวจจับ (receptor) ต่าง ๆ ที่ให้สัญญาณกับไซยาไนด์อย่างกว้างขวาง

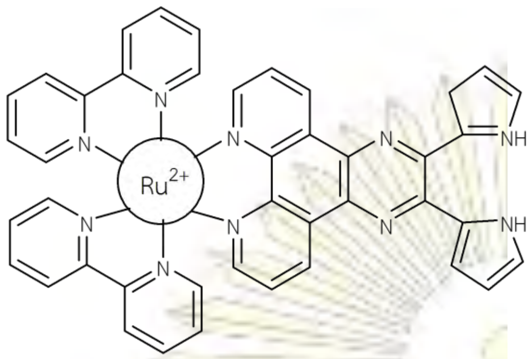
Lees และ Sun[11] ได้ออกแบบและสังเคราะห์สาร luminescent rhenium(I) polypyridyl (1) แสดงในรูปที่ 1.4 เป็นตัวตรวจจับแอนไอออน ให้ค่าคงที่การจับ (binding constant) กับไซยาไนด์ เฮไลด์ และ CH_3COO^- สูง ได้ค่าคงที่การจับกันระหว่างแอนไอออนและตัวตรวจจับแอนไอออนอยู่ในช่วง 10^4 - 10^5 M^{-1} และสามารถตรวจจับแอนไอออนได้ที่ความเข้มข้นต่ำสุด 10^{-8} M ในสารละลาย CH_2Cl_2 แต่มีแนวโน้มความสัมพันธ์ที่ได้ไม่ชัดเจนขึ้นอยู่กับความแข็งแรงของพันธะไฮโดรเจน และความเกะกะของโมเลกุล ที่ส่งผลต่อการจับกันระหว่างตัวรับและแอนไอออน



1

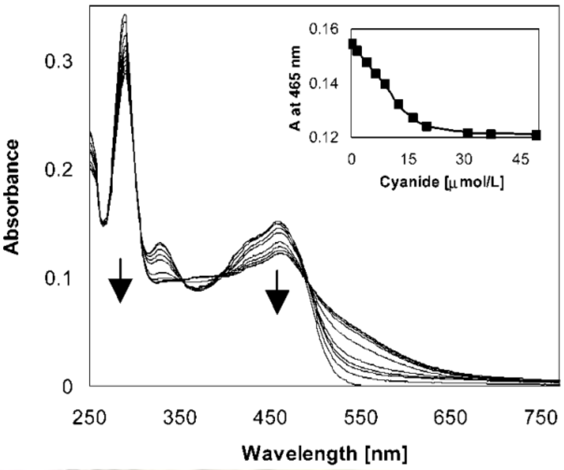
รูปที่ 1.4 โครงสร้างของ luminescent rhenium(I) polypyridyl (1)

Anzenbacher และคณะ[12] ได้ออกแบบตัวตรวจวัดไซยาไนด์ (2) แสดงในรูปที่ 1.5 โดยใช้การเหนี่ยวนำของไอออนลบทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงลักษณะการเรืองแสง และเมื่อเพิ่มปริมาณไซยาไนด์พบว่าให้ค่าการเรืองแสงเป็นการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่โมเลกุลที่สังเคราะห์ได้สามารถที่จะจับกับฟลูออไรด์ไอออนและฟอสเฟตไอออนได้เช่นกัน



2

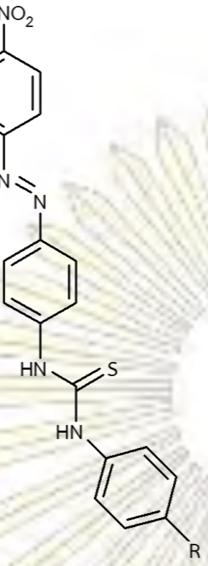
ก.



ข.

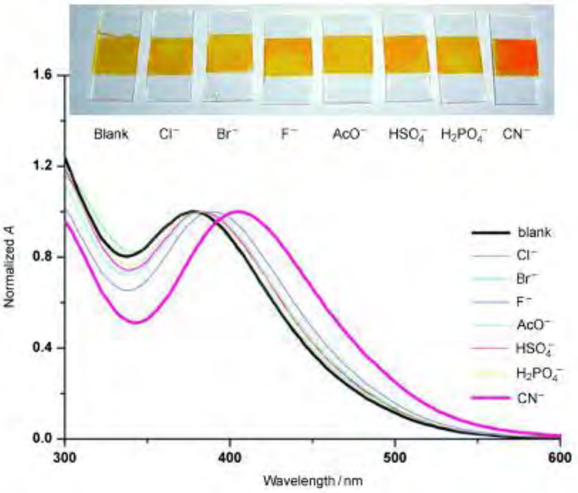
รูปที่ 1.5 ก.) โครงสร้างของ Ru(II) metal complex และ 2,3-di- (1*H*-2-pyrrolyl)quinoxaline receptor (2) ข.) การเปลี่ยนแปลงสเปกตรัมการดูดกลืนแสงของเซนเซอร์ (9.04 μM ใน CH_2Cl_2 / CH_3CN (98: 2)) เมื่อเติมไซยาไนด์ (0-49.02 μM)[12]

Gimeno และคณะ[13] ได้ใช้ azo-phenylthiourea compounds สาร **3** และสาร **4** แสดงในรูปที่ 1.6 เป็นตัวตรวจวัดไซยาไนด์ ในเมทานอล เมื่อจับกับไซยาไนด์สารละลายจะเปลี่ยนจากสีส้มเป็นสีแดง สามารถตรวจวัดได้ปริมาณ 8 ppm ใน DMSO เมื่อจับกับไซยาไนด์จะเปลี่ยนเป็นสีม่วงเข้ม เมื่อจับกับฟลูออไรด์จะเปลี่ยนเป็นสีฟ้า ในขณะที่แอนไอออนชนิดอื่น เช่น $CH_3CO_2^-$ และ $H_2PO_4^-$ จะเปลี่ยนแปลงสีได้เช่นเดียวกัน ซึ่งอธิบายว่าการเปลี่ยนแปลงสีนั้นไม่ได้เกิดจากปฏิสัมพันธ์ของพันธะไฮโดรเจนเพียงอย่างเดียว แต่เกิดจากการเหนี่ยวนำให้เกิดการดึงโปรตอนออกจากโมเลกุลของ thiourea NH groups ซึ่งสมบัติทางแสงที่เกิดขึ้นของสารประกอบ 3 ได้ถูกนำมาใช้ในฟิล์มอนุภาคนาโน Al_2O_3 และสารละลายไซยาไนด์จะเปลี่ยนสีของฟิล์ม และสามารถตรวจวัดได้ที่ความเข้มข้น 2.6 ppm



3 : R = COOH
4 : R = H

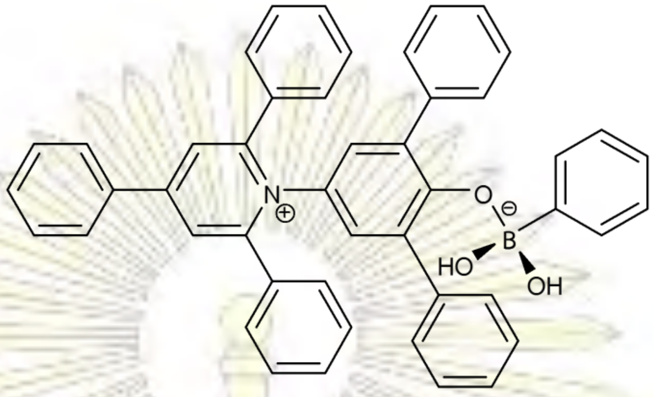
ก.



ข.

รูปที่ 1.6 ก.) โครงสร้างของ azo-phenylthiourea compounds (สาร 3 และ 4) ข.) สเปกตรัมการดูดกลืนแสงของฟิล์มที่ความเข้มข้น 5 mM ของแอนไอออนต่างๆ[13]

จากงานวิจัยพบว่าโมเลกุลที่ใช้เป็นเซ็นเซอร์ที่กล่าวมาข้างต้นไม่ได้เลือกจำเพาะต่อไซยาไนด์เพียงอย่างเดียว ยังมีการเลือกจับไอออนชนิดอื่น ๆ ทำให้เกิดการบดบังการให้สัญญาณฟลูออเรสเซนต์ของสาร Zimmermann และคณะ[14] ได้สังเคราะห์กรดฟีนิลบอโรนิก (5) ดังแสดงในรูปที่ 1.7 สำหรับตรวจวัดไซยาไนด์ พบว่าอนุพันธ์ของกรดบอโรนิกสามารถเลือกจับกับไซยาไนด์ได้อย่างจำเพาะ และมีสภาพไว ทำให้ไม่เกิดการบดบังการให้สัญญาณที่เกิดจากไอออนชนิดอื่น

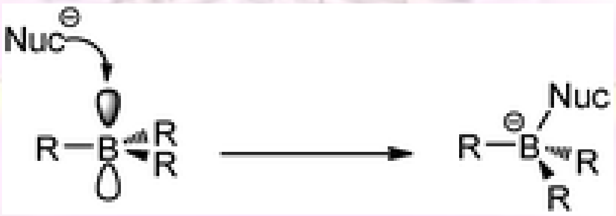


5

รูปที่ 1.7 โครงสร้างของอนุพันธ์ของกรดฟีนิลบอโรนิก (5)

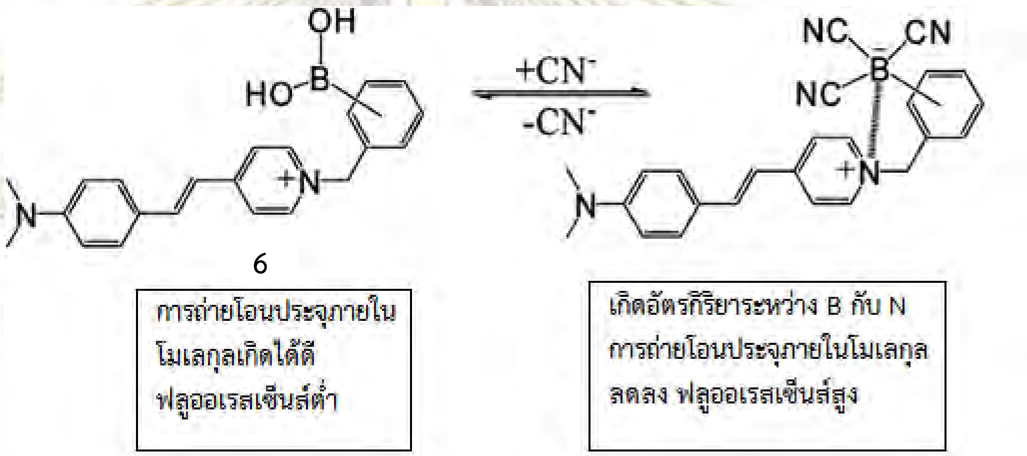
1.5 เซ็นเซอร์สำหรับตรวจวัดไซยาไนด์ที่มีโบรอนและกรดบอโรนิกเป็นตัวตรวจจับ

อะตอมโบรอนที่มีหมู่แทนที่ 3 หมู่ (trisubstituted) มีรูปร่างโมเลกุลเป็น sp^2 แบบสามเหลี่ยมแบนราบ (trigonal planar) ที่มี p ออบิทัลว่างอยู่ 1 ตำแหน่ง ในทิศทางที่ตั้งฉากกับระนาบของโมเลกุลของสามเหลี่ยมแบนราบ จึงทำให้โมเลกุลหรือไอออนที่มีความเป็นนิวคลีโอไฟด์สามารถที่จะทำปฏิกิริยาเข้าชนหรือให้อิเล็กตรอนกับโบรอนที่ตำแหน่งนี้ได้ ส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างโมเลกุลจากเดิม sp^2 แบบสามเหลี่ยมแบนราบ เป็น sp^3 แบบพีระมิดฐานสามเหลี่ยม[15] แสดงในรูปที่ 1.8 ทำให้มีการสังเคราะห์โมเลกุลที่มีโบรอนเป็นตัวรีเซ็ปเตอร์ทางเคมีในการตรวจจับแอนไอออนเป็นจำนวนมาก เนื่องจากอะตอมโบรอนจะประพฤติตัวเป็นกรดตามทฤษฎีของลิวอิส (Lewis acid) การศึกษาปฏิสัมพันธ์ระหว่างบอโรนิกแอซิดกับแอนไอออนได้เริ่มมีการรายงานในปี 1959 โดย Lorand และ Edwards[16]

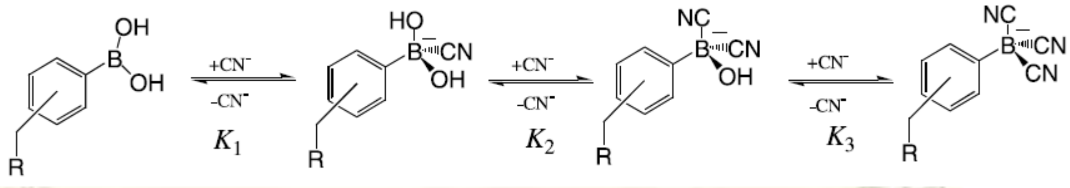


รูปที่ 1.8 การเปลี่ยนแปลงรูปร่างโมเลกุลของโบรอนเมื่อออบิทัล p ที่ว่างมีนิวคลีโอไฟด์มาเข้าชน

Badugu และคณะ[17] ได้พัฒนาและออกแบบโมเลกุลสารเรืองแสง (6) ที่ใช้ในการตรวจจับไซยาไนด์ที่สามารถละลายน้ำได้ โดยโมเลกุลสารเรืองแสงนี้ออกแบบโดยอาศัยความสามารถในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน ระหว่างไซยาไนด์ไอออนกับโมเลกุลสารเรืองแสง โดยเริ่มจากโมเลกุลสารเรืองแสงที่มีจำนวนอิเล็กตรอนหนาแน่นต่ำคือไม่มีไซยาไนด์ไอออนในโมเลกุล ไปสู่โมเลกุลสารเรืองแสงที่มีอิเล็กตรอนหนาแน่นสูงเมื่อเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับไซยาไนด์ ดังแสดงในรูปที่ 1.9 การเปลี่ยนแปลงจำนวนอิเล็กตรอนในโมเลกุลของสารเรืองแสง (electronic properties) ส่งผลให้สารสามารถให้ฟลูออเรสเซ็นส์ได้สูงขึ้น ซึ่งแปรผันโดยตรงกับความเข้มข้นของสารละลายไซยาไนด์ที่เพิ่มขึ้น

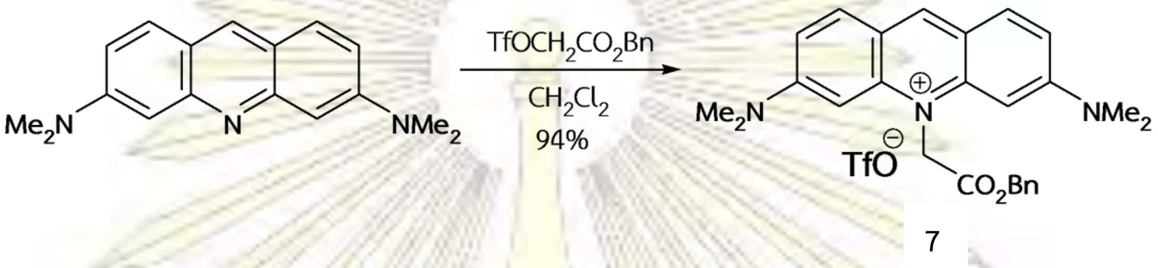


รูปที่ 1.9 การเปลี่ยนแปลงภายในโมเลกุล (6) เมื่อมีไซยาไนด์ไอออน[17]



รูปที่ 1.10 สมดุลระหว่างไซยาไนด์ไอออนกับอนุพันธ์กรดบอโรนิก[17]

Yang และคณะ[18] ได้ออกแบบและสังเคราะห์โมเลกุลเรืองแสงใหม่ ที่พัฒนาเพื่อให้มีความจำเพาะในการตรวจจับไซยาไนด์ในน้ำในระดับความเข้มข้นไมโครโมลาร์ ดังแสดงในรูปที่ 1.11 เกลือ acridinium สาร 7 ที่ใช้เป็นเซ็นเซอร์นี้เตรียมได้จากปฏิกิริยาขั้นตอนเดียวของ acridine orange

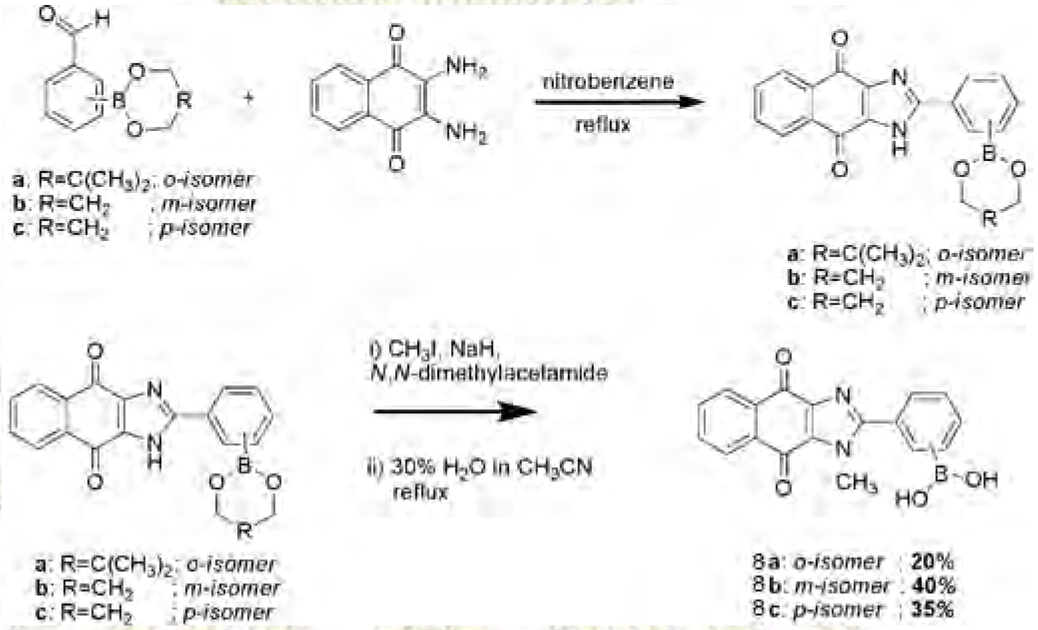


รูปที่ 1.11 การเตรียมเกลือ acridinium (7) จาก acridine orange

เมื่อนำเกลือ acridinium ไปตรวจจับไซยาไนด์จะสามารถทำปฏิกิริยากับไซยาไนด์ได้ในอัตราส่วน 1:1 และโมเลกุลนี้ไม่สามารถนำกลับมาใช้ตรวจซ้ำใหม่ได้ (irreversible) โดยจะเกิดปฏิกิริยาการชนของไซยาไนด์ที่ ตำแหน่งที่ 9 ของไอออน acridinium ดังแสดงในรูปที่ 1.12 กระบวนการนี้ทำให้ความเข้มของฟลูออเรสเซ็นส์เกิดการลดลงและมีการเปลี่ยนแปลงสีเกิดขึ้นจากสีส้มเป็นสีฟ้า โดยโมเลกุลนี้สามารถทำปฏิกิริยาได้อย่างจำเพาะเจาะจงกับไซยาไนด์ไอออนมากกว่าไอออนชนิดอื่น ๆ ในระบบตัวทำละลายที่เป็นน้ำ และนอกจากนี้ยังให้ความไวในการตรวจวัดที่ดีทั้งในการให้ฟลูออเรสเซ็นส์และการเปลี่ยนแปลงสีของสารในระดับความเข้มข้น 1.9 ไมโครโมลาร์ ซึ่งเป็นค่าสูงสุดของความเข้มข้นของไซยาไนด์ไอออนในน้ำดื่มที่องค์การอนามัยโลกกำหนดไว้

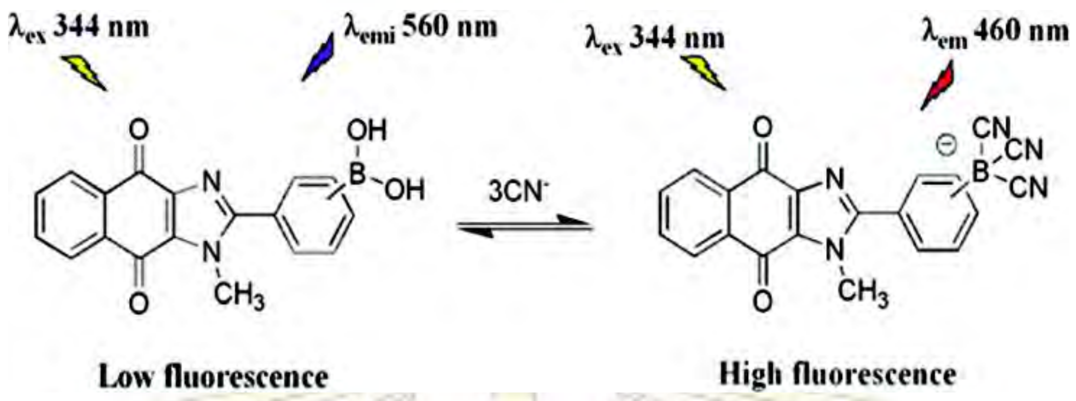
รูปที่ 1.12 กระบวนการเกิดปฏิกิริยาเมื่อใช้ตรวจจับไซยาไนด์[18]

Jamkratoke และคณะ[19] ได้มีการออกแบบและสังเคราะห์ฟลูออเรสเซ็นเซ็นเซอร์ 3 โมเลกุล ที่ประกอบไปด้วย naphthoquinoneimidazole และกรดบอโรนิก ในระบบ ผู้ให้ - ผู้รับ – ผู้ให้ (acceptor-donor –acceptor, A-D-A system) ของสาร 8a, 8b และ 8c ดังแสดงในรูปที่ 1.13



รูปที่ 1.13 การสังเคราะห์โมเลกุลของสาร 8a, 8b และ 8c[19]

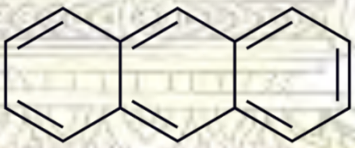
โดยพัฒนาให้มีความไวในการวัดค่าการเรืองแสงและการตอบสนองของเซ็นเซอร์ที่สูงโดยใช้ระบบ acceptor-donor–acceptor จะมีหมู่ napthoqinone และ imidazole เป็นกลุ่มที่เป็น donor–acceptor หลักที่จะมีการเปลี่ยนสภาพขั้วเมื่อมีการกระตุ้นด้วยแสง โดยพบว่าโมเลกุล 8b และ 8c จะเลือกจับกับไซยาไนด์ไอออนในน้ำได้อย่างจำเพาะเจาะจง จะทำให้เกิดการเรืองแสงจากเดิมที่ 560 นาโนเมตร เปลี่ยนเป็นที่ 460 นาโนเมตรขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 1.14 เมื่อมีไซยาไนด์ไอออนมาแทนที่ในโมเลกุล



รูปที่ 1.14 การเปลี่ยนแปลงเมื่อมีการแทนที่ไซยาไนด์ในโมเลกุลของสาร 8a, 8b และ 8c[19]

1.6 แอนทราซีน (Anthracene)

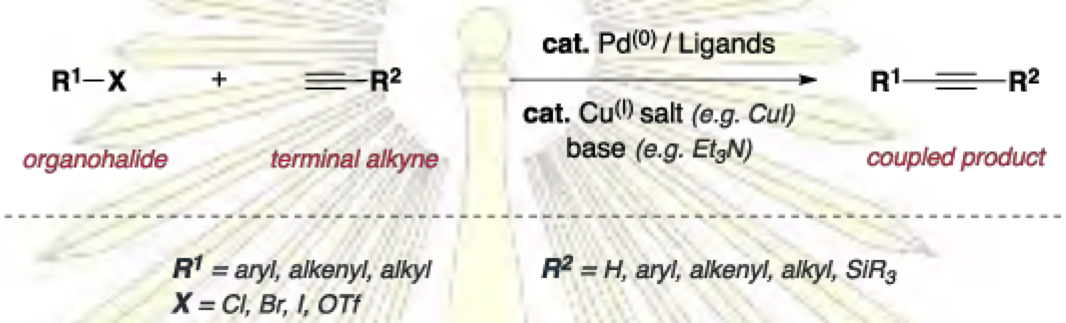
แอนทราซีน เป็นสารประกอบโพลีไซคลิกอะโรมาติกไฮโดรคาร์บอน (polycyclic aromatic hydrocarbon หรือ PAH) มีลักษณะเป็นของแข็ง ประกอบด้วยวงเบนซีน 3 วง ต่อกันในแนวเส้นตรง มีสูตรโมเลกุลเป็น $C_{14}H_{10}$ ได้มาจากน้ำมันดินหรือการสลายตัวด้วยความร้อนอื่นๆ มักใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตสี alizarin ใช้ในการรักษาเนื้อไม้ ยาฆ่าแมลง และสารเคลือบ เป็นสารไม่มีสีแต่จะให้สีน้ำเงิน (400-500 nm) ภายใต้รังสีอัลตราไวโอเลต และสามารถเกิดปฏิกิริยาโฟโตไดเมอไรเซชัน(photodimerization) ได้เองเมื่อโดนแสงแดด



รูปที่ 1.15 โครงสร้างของแอนทราซีน

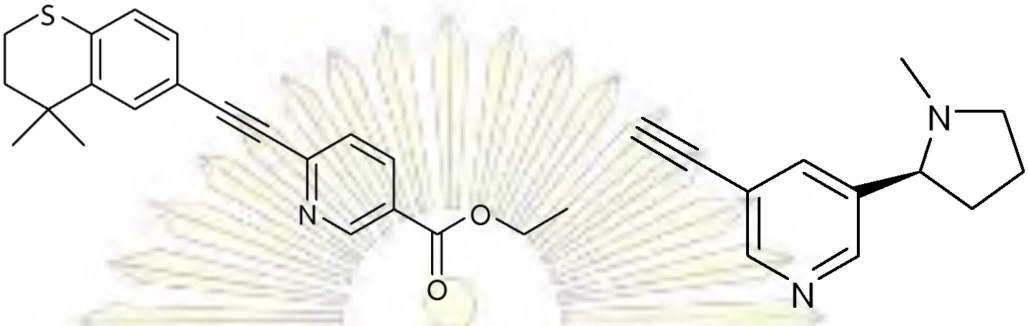
1.7 ปฏิกิริยาโซโนกาชิระ (Sonogashira reaction)

ปฏิกิริยาโซโนกาชิระ[20] (Sonogashira) เป็นปฏิกิริยาแบบ cross-coupling ที่ใช้ในการสังเคราะห์สารอินทรีย์เพื่อให้เกิดพันธะระหว่างคาร์บอนและคาร์บอน โดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาเป็นแพลลาเดียม ในการสร้างพันธะระหว่างเทอร์มินอลแอลไคน์ (terminal alkyne) และ แอริลหรือไวนิล เฮไลด์ (aryl/vinyl halide) ดังแสดงในรูปที่ 1.16



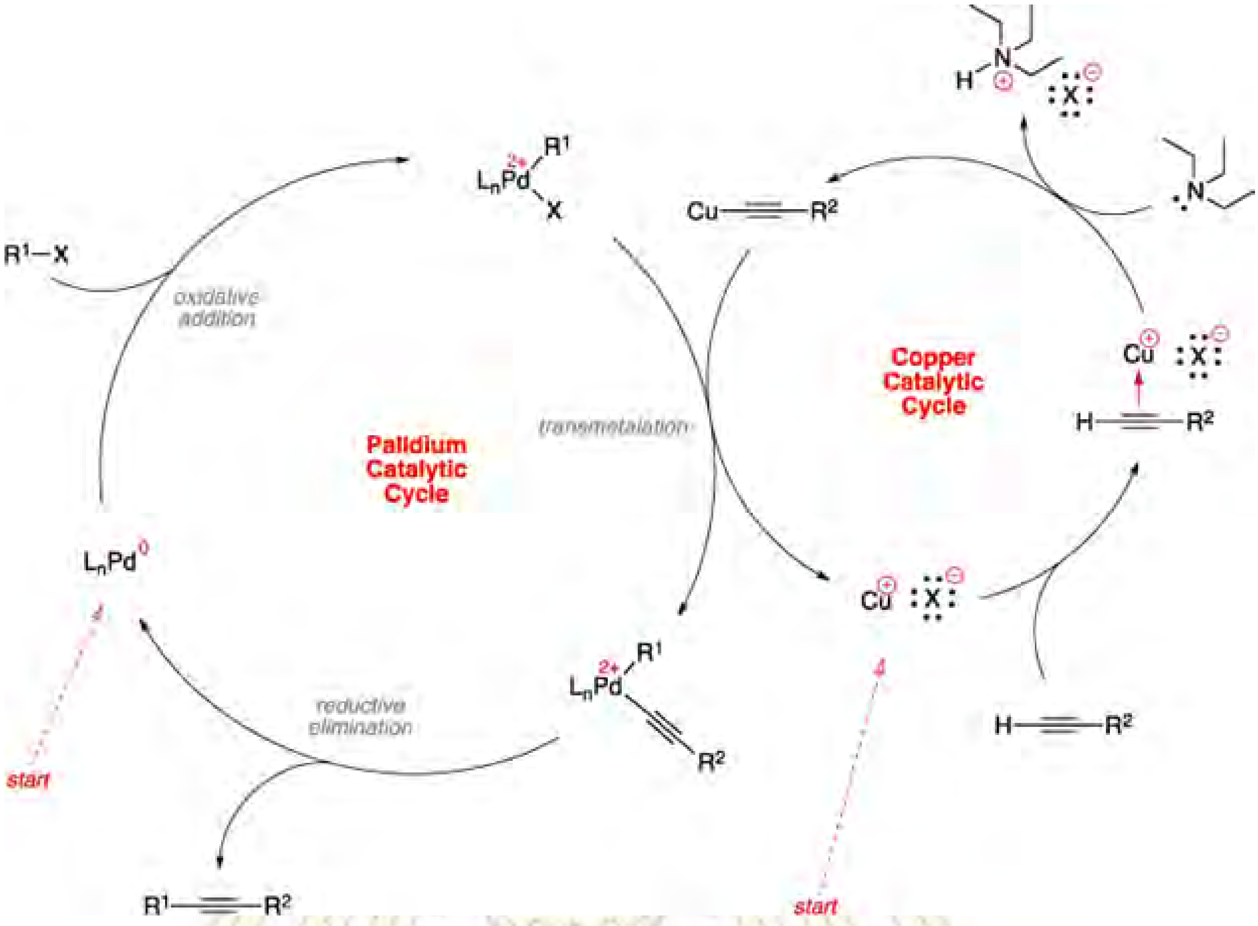
รูปที่ 1.16 การเกิดปฏิกิริยา Sonogashira cross-coupling

ปฏิกิริยา Sonogashira cross-coupling นิยมใช้อย่างแพร่หลายเนื่องจากเป็นปฏิกิริยาที่ไม่รุนแรงและสามารถควบคุมปฏิกิริยาได้ ปฏิกิริยา Sonogashira cross-coupling นิยมใช้ในการสังเคราะห์โมเลกุลที่มีความซับซ้อน เช่น การสังเคราะห์ยา ผลิตภัณฑ์ทางธรรมชาติ สารประกอบอินทรีย์ รวมถึงวัสดุระดับนาโนเมตร เช่น การสังเคราะห์ทาร์ซาโรทีน[21] (tazarotene) ที่ใช้ในการรักษาโรคสะเก็ดเงินและสิว นอกจากนี้ยังสามารถนำมาเตรียม อัลธินิคลีน (altinicline) ซึ่งเป็นสารที่ใช้ในการรักษาโรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) อัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) อาการจิตเสื่อม รวมไปถึงกลุ่มอาการ ADHD[22] (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)



รูปที่ 1.17 โมเลกุลตัวอย่างที่ได้จากการสังเคราะห์ด้วยปฏิกิริยา Sonogashira cross-coupling

ปฏิกิริยา Sonogashira cross-coupling ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ.1975 โดย Kenkichi Sonogashira, Yasuo Tohda และ Nobue Hagihara[23] เป็นปฏิกิริยาการควบแน่นคาร์บอนไม่อิ่มตัวกับคาร์บอนเฮไลด์เข้าด้วยกันจนเกิดเป็นพันธะคาร์บอนกับคาร์บอนใหม่ และใช้ตัวเร่งเป็นแพลลาเดียมร่วมกับทองแดงทำให้ปฏิกิริยาเกิดได้ที่อุณหภูมิห้อง เมื่อมีเบสเข้าร่วมในปฏิกิริยา เบสที่นิยมใช้ส่วนใหญ่จะเป็นเบสเอมีน เช่น ไตรเอทิลแอมีน เนื่องจากเบสแอมีน จะทำหน้าที่เป็นตัวทำละลายในปฏิกิริยาด้วย นอกจากนี้ยังมีเบสอื่นๆ เช่น K_2CO_3 และ Cs_2CO_3 แต่จะใช้ในบางปฏิกิริยาเท่านั้น ตัวเร่งแพลลาเดียมจะไม่เสถียรเมื่ออยู่ภายใต้บรรยากาศออกซิเจน เพราะฉะนั้นปฏิกิริยาโซโนกาชิระจะเกิดได้ดีเมื่อไม่มีอากาศ หรือเกิดปฏิกิริยาได้ดีภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน มีกลไกการเกิดปฏิกิริยา ดังแสดงในรูปที่ 1.18

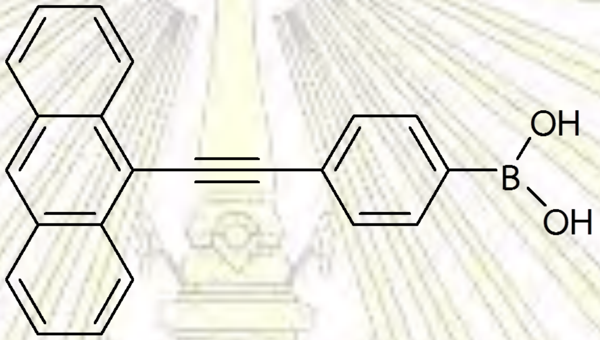


รูปที่ 1.18 วัฏจักรแพลลาเดียมและวัฏจักรคอปเปอร์ในปฏิกิริยา Sonogashira cross-coupling[23]

ปฏิกิริยาเริ่มจากการเติมสารประกอบเชิงซ้อนของแพลลาเดียม (0) และคอปเปอร์ไอโอไดด์ลงในสารละลาย สารประกอบเชิงซ้อนของแพลลาเดียม (0) ทำปฏิกิริยากับ แอริลหรือไวนิล เฮไลด์ในปฏิกิริยา oxidative addition เพื่อสร้างสารประกอบเชิงซ้อนของแพลลาเดียม (II) คอปเปอร์ไอโอไดด์จะไปสร้างพันธะที่ตำแหน่ง pi-alkyne แล้วปล่อยไอโอไดด์ออกไป จะทำให้โปรตอนที่ตำแหน่งปลายมีความเป็นกรดมากขึ้นรับคู่อิเล็กตรอนจากเบสเกิดเป็นสารประกอบของคอปเปอร์ จากนั้นสารประกอบเชิงซ้อนของแพลลาเดียม (II) และสารประกอบของคอปเปอร์จะเกิดปฏิกิริยาทรานซ์-เมทัลเลชัน ซึ่งเป็นขั้นกำหนดปฏิกิริยา เพื่อแลกเปลี่ยนลิแกนด์ต่อกัน ได้คอปปเปอร์ไอโอไดด์กลับคืนมา ส่วนสารประกอบเชิงซ้อนของแพลลาเดียม (II) ที่มีการแลกเปลี่ยนลิแกนด์แล้วจะเกิดปฏิกิริยา reductive elimination จะได้สารประกอบซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ของปฏิกิริยา cross coupling หลุดออกมา พร้อมกับแพลลาเดียม (II) กลับไปเป็น แพลลาเดียม (0) เช่นเดิม

1.8 วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

โครงการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ที่จะสังเคราะห์รีเซ็ปเตอร์ **A3** ที่ใช้จับกับไซยาไนด์ไอออนแล้วแสดงผลโดยเปลี่ยนแปลงการเรืองแสงของสารซึ่งโมเลกุลจะประกอบด้วยแอนทราซีน (anthracene) เป็นโมเลกุลสารเรืองแสงให้สัญญาณฟลูออเรสเซนส์ และกรดบอโรนิกเป็นตัวตรวจจับไซยาไนด์ ดังแสดงในรูปที่ 1.19 โดยใช้ปฏิกิริยา Sonogashira-cross coupling เป็นปฏิกิริยาหลักในการสังเคราะห์ โดยสารที่สังเคราะห์ได้จะมีระบบอิเล็กตรอนคอนจูเกต ส่งผลให้อิเล็กตรอนสามารถเคลื่อนย้ายตำแหน่งภายในโมเลกุลได้ดี ทำให้โมเลกุลที่สังเคราะห์ได้สามารถเกิดการเรืองแสงได้ดีขึ้น



A3

รูปที่ 1.19 โครงสร้างของรีเซ็ปเตอร์ A3

บทที่ 2

วิธีการทดลอง

2.1 สารเคมี

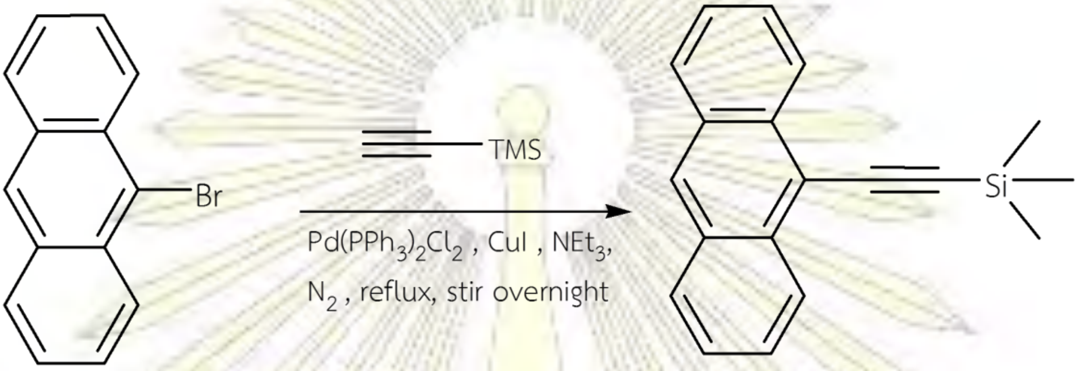
สารเคมีที่ใช้ในการสังเคราะห์ โมเลกุลเป้าหมาย **A3** คือ 9-bromoanthracene ($C_{14}H_9Br$), bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$), 4-iodophenylboronic acid ($C_6H_6BIO_2$), copper iodide (CuI), ethynyltrimethylsilane ($C_2HSi(CH_3)_3$), triethylamine ($N(C_2H_5)_3$) และ 2,2-dimethyl-1,3-propanediol ($C_5H_{12}O_2$) โดยสารเคมีและตัวทำละลายทั้งหมดที่ใช้ เป็นเกรดที่ใช้ในการวิเคราะห์ (analytical grade) ซื้อมาจากบริษัท Merck, Sigma-Aldrich, Carlo Erba, Lab Scan และ Fluka ซึ่งนำมาใช้โดยตรง ไม่ได้ผ่านการทำให้สารบริสุทธิ์เพิ่มขึ้นอีก ตัวทำละลาย toluene และ tetrahydrofuran ต้องทำการกลั่นให้บริสุทธิ์ก่อนนำมาใช้ โดย tetrahydrofuran กลั่นภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน ใช้ sodium และ benzophenone เป็นตัวทำลายน้ำ และ toluene กลั่นภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน โดยใช้ calcium hydride เป็นตัวทำลายน้ำ

2.2 เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลอง

ตรวจสอบสารประกอบที่เกิดขึ้นในปฏิกิริยาด้วยทินแลร์โครมาโตกราฟี (TLC) ใช้แผ่นอะลูมิเนียมที่เคลือบด้วยซิลิกาเจล (Kieselgel 60, F_{254}, Merck) หรือแผ่นอะลูมิเนียมที่เคลือบด้วยอะลูมิเนียมออกไซด์ (aluminiumoxide 60, F_{254}, neutral, Merck) ทำให้สารบริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟี ใช้ตัวดูดซับเป็นซิลิกาเจล (Kieselgel 60, 0.063 – 0.200 mm, Merck) หรืออะลูมิเนียมออกไซด์ (aluminiumoxide 90 standardized, Merck) กำจัดตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุน ยี่ห้อ BUCHI rotavapor รุ่น R-3 ^{1}H-NMR และ ^{13}C-NMR สเปกตรัมบันทึกด้วยเครื่อง Bruker Advance II 400 MHz spectrometer และ Varian model Mercury +400 spectrometer โดยตำแหน่งสัญญาณของโปรตอนและคาร์บอนบันทึกในหน่วย part per million (ppm) ใช้ chloroform-d ($CDCl_3$) เป็นตัวทำละลาย และ MALDI–TOF mass spectra สเปกตรัมบันทึกด้วยเครื่อง Biflex Bruker mass spectrometer ใช้ 2–cyano–4–hydroxycinnamic acid (CCA) เป็นเมทริกซ์

2.3 การสังเคราะห์

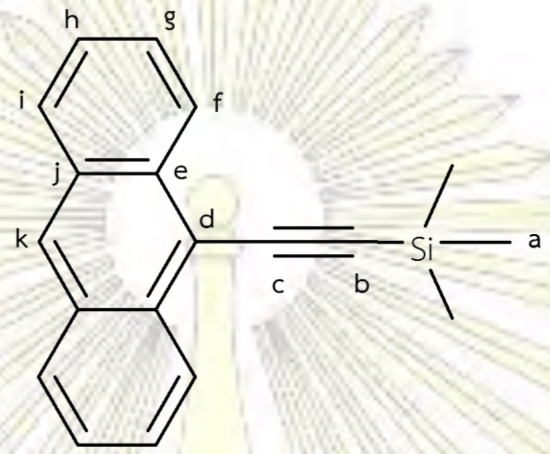
2.3.1 การสังเคราะห์ trimethyl anthracenylethynylsilane (A1)



A1

วิธีการสังเคราะห์ดัดแปลงจากงานวิจัยของ Zdobinsky และคณะ[24] โดยชั่ง 9-bromo anthracene (0.138 g, 0.54 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.026 g, 0.037 mmol), CuI (0.007 g, 0.037 mmol) ผสมลงในขวดสองคอขนาด 100 mL เติม NEt_3 ปริมาตร 20 mL ทำปฏิกิริยาภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน คนสารละลายเพื่อให้สารผสมกันเป็นเวลา 1 ชั่วโมง และให้ความร้อนกับสารละลายเพื่อให้สารละลายได้ดียิ่งขึ้น สังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงของสารละลายเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาล ขั้นต่อไปเติม trimethylsilane (TMSA) (0.13 mL, 0.90 mmol) สังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงสารละลายเปลี่ยนเป็นสีดำ รีฟลักซ์ที่อุณหภูมิ 90 °C คนสารละลายทิ้งปฏิกิริยาข้ามคืนภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน ขั้นต่อไปกำจัดตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุน เจือจางสารด้วย CH_2Cl_2 สกัดสารด้วยน้ำเกลืออิ่มตัว 3 ครั้ง และเก็บชั้น CH_2Cl_2 กำจัดน้ำในชั้น CH_2Cl_2 ด้วย Na_2SO_4 แอนไฮดรัส กรองด้วยสำลี และกำจัดตัวทำละลายออก จะได้สารลักษณะเป็น crude product นำมาเจือจางด้วย CH_2Cl_2 และเติมซิลิกาประมาณ 3 ช้อนชา ลงไปผสมกับ crude product กำจัดตัวทำละลาย จะได้ของผสมมีลักษณะร่วน ขั้นต่อไปนำของผสมไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟฟี โดยใช้ซิลิกาเจลเป็นเฟสคงที่ และตัวทำละลาย hexane เป็นเฟสเคลื่อนที่ สังเกตเห็นสารตั้งต้นสีเหลืองออกมาลำดับแรก ตามด้วยผลิตภัณฑ์สีส้มสังเกตเห็นการเรืองแสงของผลิตภัณฑ์ กำจัดตัวทำละลายออก ได้ผลิตภัณฑ์ **A1** เป็นผลึกของแข็งสีส้ม (0.113 g, 76% yield)

พิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ A1



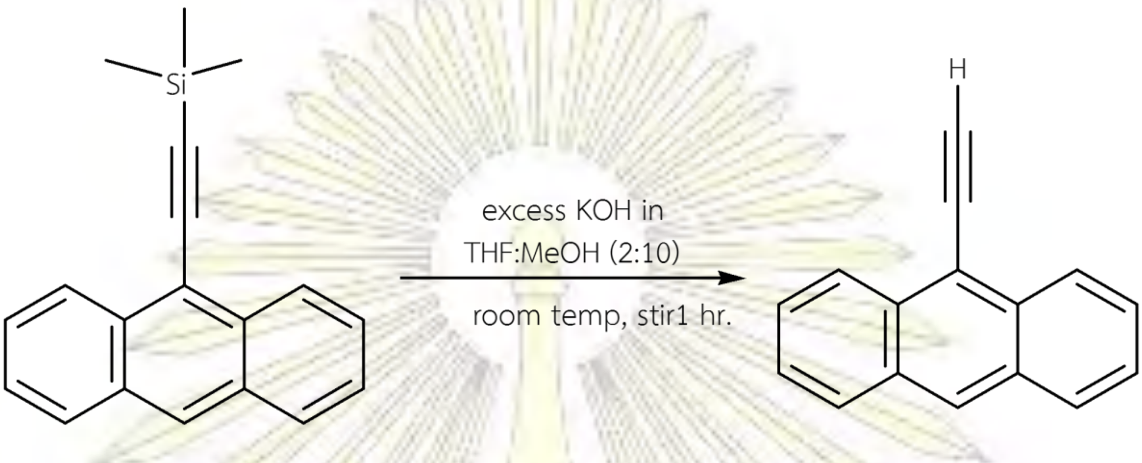
A1

^{1}H-NMR : δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) 0.42 (s, Si-CH_{a3}, 9H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, Ant-H_h, 2H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, Ant-H_g, 2H), (d, J = 8.0 Hz, Ant-H_i, 2H), (s, Ant-H_k, 1H) และ 8.55 (d, J = 8.0 Hz, Ant-H_f, 2H)

^{13}C-NMR : δ_C (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) 0.00 (C_a), 101.36 (C_b), 105.85 (C_c), 116.80 (C_d), 125.28 (C_g), 126.35 (C_f), 126.43 (C_h), 127.56 (C_k), 128.31 (C_i), 130.74 (C_j) และ 132.59 (C_e)

Mass spectrometry (MALDI-TOF) : $[M]^+$ m/z คำนวณ $[M]^+$ = 274.4 พบ $[M]^+$ = 273.06 และ $[M]^+$= 274.09

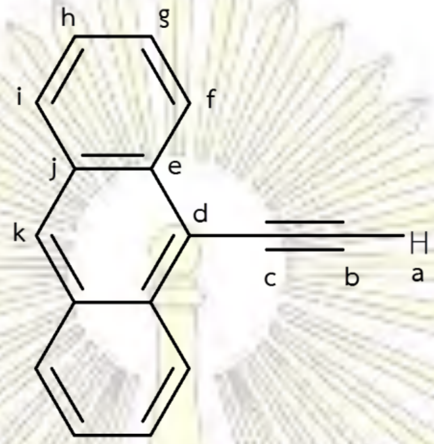
2.3.2 การสังเคราะห์ 9-ethynylanthracene (A2)



A1 **A2**

วิธีการสังเคราะห์ดัดแปลงจากงานวิจัยของ Nagarjuna และคณะ[25] โดยนำผลิตภัณฑ์ **A1** (0.113 g, 0.41 mmol) ที่สังเคราะห์ได้ ละลายด้วย tetrahydrofuran (THF) บริสุทธิ์ ปริมาตร 2 mL. เติม KOH ที่ละลายด้วย MeOH 10 mL ลงไป คนของผสมเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง กำจัดตัวทำละลายออกด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุน เจือจางด้วย CH_2Cl_2 และนำมาสกัดด้วย NH_4Cl อิ่มตัว 3 ครั้ง และเก็บชั้น CH_2Cl_2 กำจัดน้ำในชั้น CH_2Cl_2 ด้วย Na_2SO_4 แอนไฮดรัส กรองด้วยสำลี กำจัดตัวทำละลายออก นำสารที่ได้เจือจางด้วย CH_2Cl_2 เติมซิลิกาประมาณ 3 ช้อนชาลงไปผสมกับสาร กำจัดตัวทำละลาย จะได้ของผสมมีลักษณะร่วน ขั้นต่อไปนำของผสมไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค plug คอลัมน์โครมาโตกราฟฟี โดยใช้ซิลิกาเจลเป็นเฟสคงที่ และตัวทำละลาย hexane เป็นเฟสเคลื่อนที่ ได้ผลิตภัณฑ์ **A2** เป็นของแข็งสีเหลืองส้ม (0.043g, 52% yield)

พิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ A2



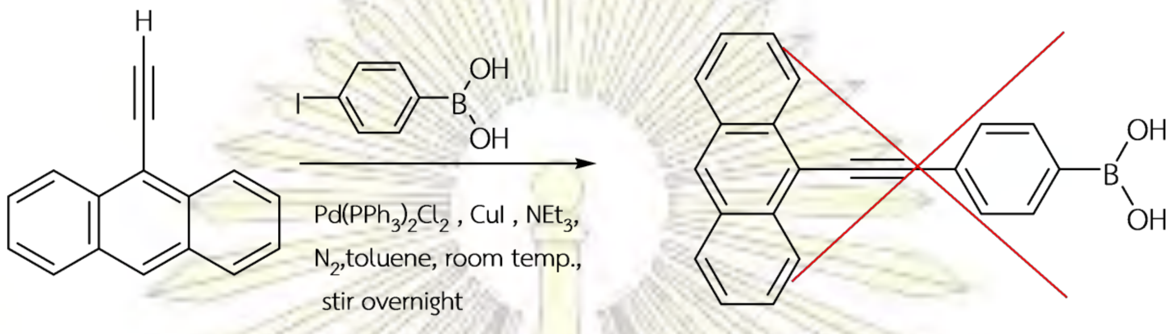
A2

^{1}H-NMR : δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) 3.97 (s, $C\text{-}H_a$, H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, Ant-H_h, 2H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, Ant-H_g, 2H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, Ant-H_i, 2H), 8.44 (s, Ant-H_k, 1H) และ 8.57 (d, J = 8.0 Hz, Ant-H_f, 2H)

^{13}C-NMR : δ_C (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) 80.32 (C_c), 88.07 (C_b), 115.99 (C_d), 125.58 (C_g), 126.44 (C_h), 126.73 (C_f), 128.13 (C_k), 128.57 (C_i), 131.05 (C_e) และ 133.10 (C_j)

Mass spectrometry (MALDI-TOF) : $[M]^+$ m/z คำนวณ $[M]^+$ = 202.3 พบ $[M]^+$ = 201.15 และ $[M]^+$= 202.14

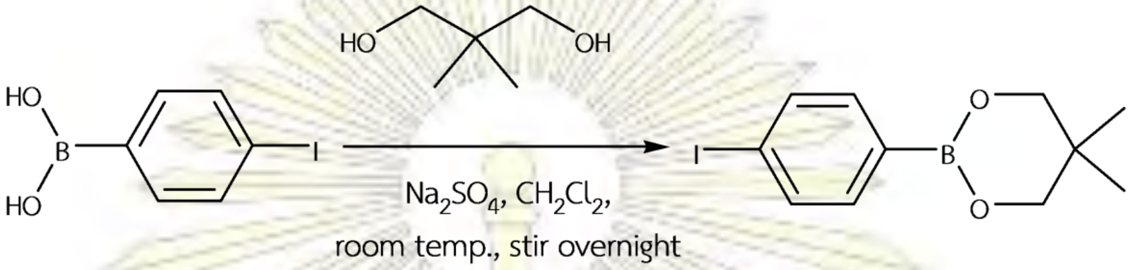
2.3.3 ความพยายามในการสังเคราะห์ 9-ethynylanthracene phenylboronic acid (A3)



A2 A3

นำผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้ **A2** ละลายด้วย toluene บริสุทธิ์ ปริมาตร 3 mL คนสารละลายไว้ เตรียมขวดสองคอ เติม $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, CuI และ 4-iodoboronic acid ผสมลงในขวดสองคอขนาด 100 mL เติม toluene ปริมาตร 5 mL trimethylamine ปริมาตร 2 mL ทำปฏิกิริยาภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน คนสารละลายเป็นเวลา 60 นาที ขั้นต่อไปผสมสารทั้งหมดในขวดสองคอ ชะด้วย toluene บริสุทธิ์ ปริมาตร 5 mL คนสารละลาย ทำปฏิกิริยาข้ามคืนที่อุณหภูมิห้อง ตรวจสอบสารที่ได้ด้วย TLC กำจัดตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุน จะได้สารลักษณะเป็น crude product นำมาเจือจางด้วย CH_2Cl_2 และเติมอะลูมินาประมาณ 3 ช้อนชา ลงไปผสมกับ crude product กำจัดตัวทำละลาย จะได้ของผสมมีลักษณะร่วน ขั้นต่อไปนำของผสมไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี โดยใช้อะลูมินาเป็นเฟสคงที่ และตัวทำละลาย hexane เป็นเฟสเคลื่อนที่ สังเกตเห็นสารตั้งต้นสีส้มแดงออกมาลำดับแรก เพิ่มขั้วของตัวทำละลายด้วย CH_2Cl_2 สังเกตเห็นการเรืองแสงของผลิตภัณฑ์สีฟ้าเขียว กำจัดตัวทำละลายออก ได้ผลิตภัณฑ์ **A4** (9-(phenylethynyl)anthracene) เป็นผลึกของแข็งสีเหลืองเขียว และผลิตภัณฑ์ **A5** (anthracene, 9,9'-(1,3-butadiyne-1,4-diyl)bis-) เป็นผลึกของแข็งสีส้ม

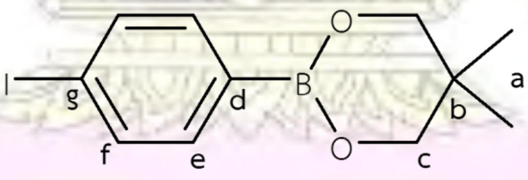
2.3.3.1 การสังเคราะห์ 5,5-dimethyl-2-(4-iodophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (B1)



B1

วิธีการสังเคราะห์ดัดแปลงจากงานวิจัยของ Takaya และคณะ[26] โดยชั่ง 4-iodophenylboronic acid (0.3 g, 1.20 mmol), 2,2-dimethylpropane-1,3-diol (0.15 g, 1.44 mmol) ผสมลงในขวดสองคอขนาด 100 mL เติม Na_2SO_4 ประมาณ 4-5 ช้อน และเติมตัวทำละลาย CH_2Cl_2 ปริมาตร 10 mL ลงไปในขวดสองคอ คนสารละลายเพื่อให้สารผสมกัน ทำปฏิกิริยาข้ามคืนที่อุณหภูมิห้องขั้นต่อไปนำสารที่ได้มากรองด้วยสำลี ชะด้วย hexane กำจัดตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุน เจือจางสารด้วย hexane สกัดสารด้วยน้ำ 3 ครั้ง และเก็บชั้น hexane กำจัดน้ำในชั้น hexane ด้วย Na_2SO_4 แอนไฮดรัส กรองด้วยสำลี และกำจัดตัวทำละลายออก ได้ผลิตภัณฑ์ **B1** เป็นผลึกของแข็งสีขาว (0.26 g, 68% yield)

พิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ B1



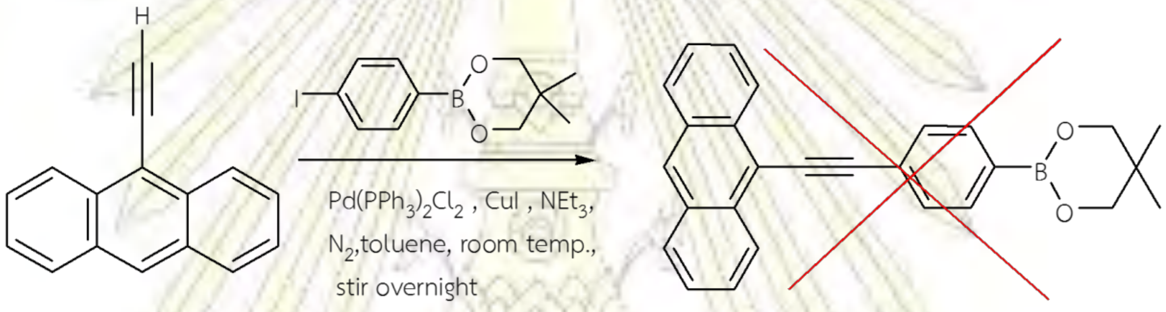
B1

[1]H-NMR : δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) 1.01 (s, *C-CH$_{a3}$*, 6H), 3.75 (s, C-C*H$_{c2}$*, 4H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, Ar-*H$_e$*, 2H) และ 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, Ar-*H$_f$*, 2H)

[13]C-NMR : δ_C (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) 21.81 (C_a), 31.87 (C_b), 72.33 (C_c), 98.10 (C_g), 135.52 (C_e), 136.75 (C_f) และไม่พบ C_d

Mass spectrometry (MALDI-TOF) : $[M]^+$ *m/z* คำนวณ $[M]^+$ = 316.01 พบ $[M+Na]^+$ = 339.41

2.3.3.2 ความพยายามในการสังเคราะห์ 9-ethynylanthracene phenylboronic acid (A3) ด้วย protected 4-phenylboronic acid



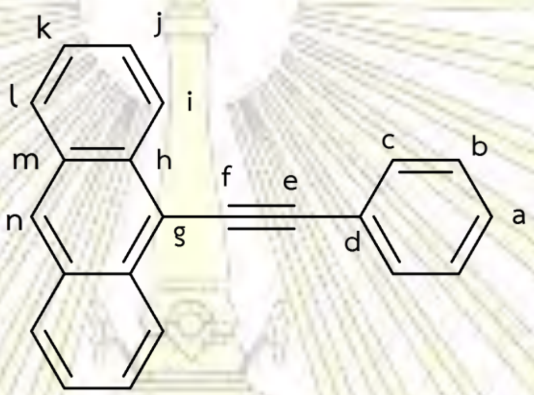
A2

นำผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้ **A2** ละลายด้วย toluene บริสุทธิ์ ปริมาตร 3 mL คนสารละลายไว้ เตรียมขวดสองคอ เติม $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, CuI และ **B1** ผสมลงในขวดสองคอขนาด 100 mL เติม toluene ปริมาตร 5 mL trimethylamine ปริมาตร 2 mL ทำปฏิกิริยาภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน คนสารละลายเป็นเวลา 60 นาที ขั้นต่อไปผสมสารทั้งหมดในขวดสองคอ ชะด้วย toluene บริสุทธิ์ ปริมาตร 5 mL คนสารละลาย ทำปฏิกิริยาข้ามคืนที่อุณหภูมิห้อง ตรวจสอบสารที่ได้ด้วย TLC กำจัดตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุน จะได้สารลักษณะเป็น crude product นำมาเจือจางด้วย CH_2Cl_2 และเติมอะลูมินาประมาณ 3 ช้อนชา ลงไปผสมกับ crude product กำจัดตัวทำละลาย จะได้ของผสมมีลักษณะร่วน ขั้นต่อไปนำของผสมไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี โดยใช้อะลูมินาเป็นเฟสคงที่ และตัวทำละลาย hexane เป็นเฟสเคลื่อนที่ สังเกตเห็นสารตั้งต้นสีส้มแดงออกมาลำดับแรก เพิ่มขั้วของตัวทำละลายด้วย CH_2Cl_2 สังเกตเห็นการเรืองแสงของผลิตภัณฑ์สีฟ้าเขียว กำจัดตัวทำละลายออก ได้ผลิตภัณฑ์ **A4** เป็นผลึก

ของแข็งสีเหลืองเขียว และผลิตภัณฑ์ **A5** เป็นผลึกของแข็งสีส้มและทดลองสังเคราะห์ซ้ำโดยเปลี่ยนตัวทำละลายจาก toluene เป็น THF พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ **A4** เป็นผลึกของแข็งสีเหลืองเขียวและผลิตภัณฑ์ **A5** เป็นผลึกของแข็งสีส้ม เช่นเดิม

พิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ที่ได้

พิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ A4



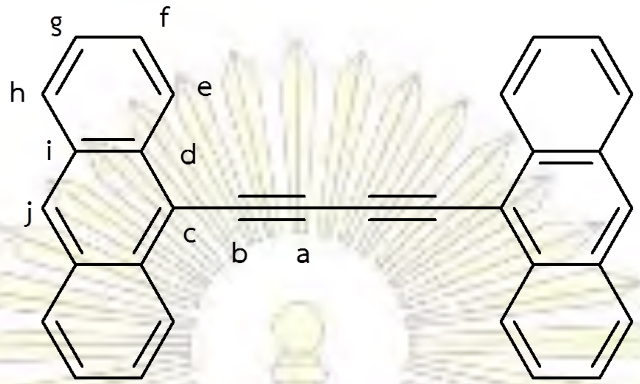
A4

^{1}H-NMR : δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) 7.41-7.47 (m, Ar-H_a, Ar-H_b, 3H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, Ant-H_k, 2H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, Ant-H_j, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, Ar-H_c, 2H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, Ant-H_l, 2H), 8.45 (s, Ant-H_n, 1H), 8.66 (d, J = 8.0 Hz, Ant-H_i, 2H)

^{13}C-NMR : δ_C (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) 87.35 (C_e), 100.87 (C_f), 117.34 (C_g), 123.67 (C_d), 125.69 (C_j), 125.74 (C_k), 126.79 (C_i, C_c), 128.53 (C_n), 128.78 (C_l, C_a, C_b), 128.88 (C_h) และ 131.67 (C_m)

Mass spectrometry (MALDI-TOF) : $[M]^+$ m/z คำนวณ $[M]^+$ = 278.35 พบ $[M]^+$ = 276.99 และ $[M]^+$= 277.99

พิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ A5



A5

^{1}H-NMR : δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) 7.55 (t, J = 8.0 Hz, Ant-H_f, 4H), 7.67 (t, J = 8.0 Hz, Ar-H_g, 4H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, Ant-H_h, 4H), 8.50 (s, Ant-H_j, 2H), 8.71 (d, J = 8.0 Hz, Ant-H_e, 4H)

^{13}C-NMR : δ_C (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) 81.70 (C_b), 85.13 (C_a), 115.87 (C_c), 125.95 (C_f, C_g), 126.71 (C_e), 127.29 (C_j), 128.92 (C_h), 131.21 (C_d) และ 134.14 (C_i)

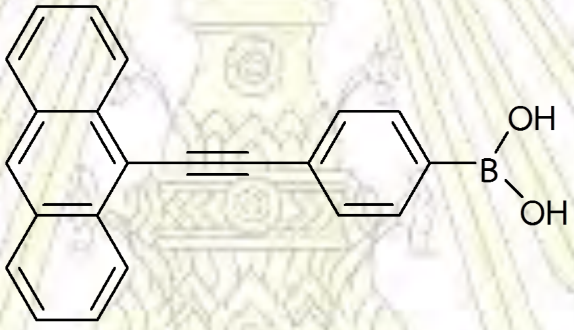
Mass spectrometry (MALDI-TOF) : $[M]^+$ *m/z* คำนวณ $[M]^+$ = 402.50 พบ $[M]^+$ = 401.70

บทที่ 3

ผลการทดลองและวิเคราะห์ผลการทดลอง

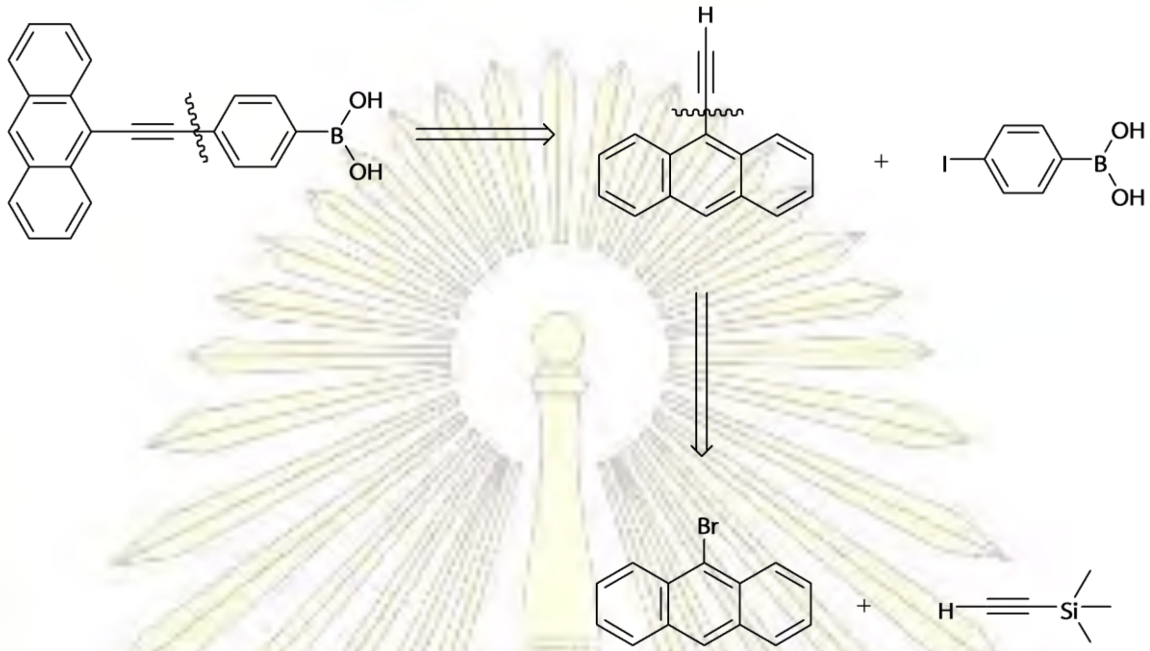
3.1 การออกแบบโมเลกุลเป้าหมาย A3

โมเลกุลเป้าหมาย **A3** ดังแสดงในรูปที่ 3.1 ทำหน้าที่ใช้จับกับไซยาไนด์ไอออนแล้วคาดว่าจะแสดงผลโดยการเปลี่ยนแปลงการเรืองแสงของสาร โดยโมเลกุลจะประกอบด้วยแอนทราซีนเป็นโมเลกุลสารเรืองแสงให้สัญญาณฟลูออเรสเซนส์ และกรดบอโรนิกเป็นตัวตรวจจับไซยาไนด์ ซึ่งโมเลกุลดังกล่าวคาดว่าจะสังเคราะห์ได้โดยใช้ปฏิกิริยาคู่ควบโซโนกาชิระเป็นหลัก การสังเคราะห์ย้อนกลับของสาร **A3** แสดงดังรูปที่ 3.2



A3

รูปที่ 3.1 โครงสร้างของโมเลกุลเป้าหมาย A3

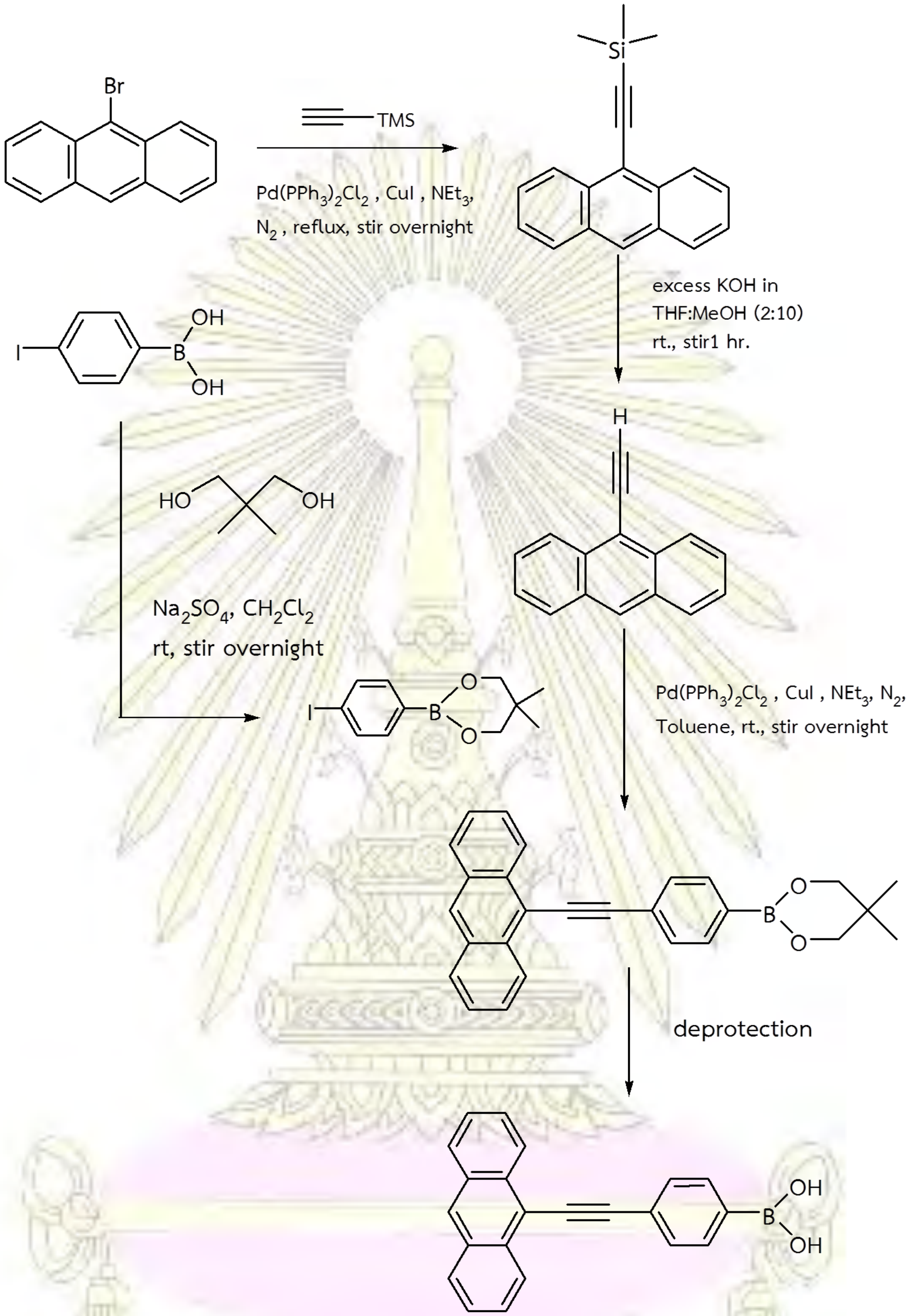


รูปที่ 3.2 การสังเคราะห์ย้อนกลับของโมเลกุล **A3**

จากแผนแสดงการสังเคราะห์แบบย้อนกลับของโมเลกุล **A3** พบว่า สามารถสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาคู่ควบโซโนกาชิระ ระหว่าง ethynylanthracene กับ 4-iodophenylboronic acid โดยมีตัวเร่งปฏิกิริยาเป็นแพลลาเดียม ทองแดง และมีเบสเข้าร่วมในปฏิกิริยา โดย ethynylanthracene สามารถสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาคู่ควบโซโนกาชิระ ระหว่าง 9-bromoanthracene กับ ethynyl trimethylsilane ปลายที่ต่อกับ trimethylsilane เพื่อป้องกันให้ปฏิกิริยาเกิดในตำแหน่งที่ต้องการเพียงด้านเดียว และทำปฏิกิริยา desilylation ในเบส เพื่อปลดปลาย trimethylsilane ออก จะได้ผลิตภัณฑ์เป็น ethynylanthracene

3.2 การสังเคราะห์โมเลกุลเป้าหมาย A3

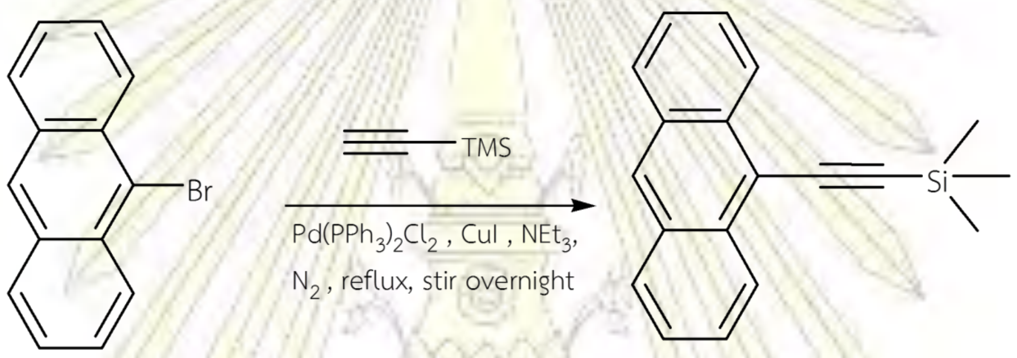
แผนการสังเคราะห์โมเลกุลเป้าหมาย **A3** จะสามารถสังเคราะห์ได้โดยใช้ปฏิกิริยาคู่ควบโซโนกาชิระเป็นหลัก ดังแสดงในรูปที่ 3.3



A3

รูปที่ 3.3 แผนการสังเคราะห์โมเลกุลเป้าหมาย A3

การสังเคราะห์โมเลกุลเป้าหมาย **A3** คาดว่าสามารถสังเคราะห์ได้ผ่าน 5 ขั้นตอน เริ่มจากการสังเคราะห์สาร **A1** โดยใช้ปฏิกิริยาคู่ควบโซโนกาชิระ ทำปฏิกิริยาระหว่าง 9-bromoanthracene กับ trimethylsilylacetylene ใช้ $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ และ CuI เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ทำปฏิกิริยาภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน ใช้ NEt_3 เป็นเบสในการเป็นตัวเร่งและใช้เป็นตัวทำละลายในปฏิกิริยาได้ ได้สารผลิตภัณฑ์ **A1** เป็นของแข็งสีส้ม 76% yield ดังแสดงในรูปที่ 3.4 ซึ่งถือเป็น % yield ที่ค่อนข้างดี สาเหตุในการสูญเสีย yield ของสารไปเกิดจากการแยกด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี เนื่องจากสารบางส่วนเกิดอันตรกิริยากับซิลิกาซึ่งเป็นเฟสคงที่ทำให้สารติดอยู่ภายในคอลัมน์ และในบางครั้งผลิตภัณฑ์ยังไม่สามารถแยกออกจากกันได้จากการทำคอลัมน์โครมาโตกราฟฟีในครั้งแรก จึงต้องทำการแยกสารอีกครั้ง ทำให้มีการสูญเสียผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ (**A1**) บางส่วนไป



A1, 76% yield

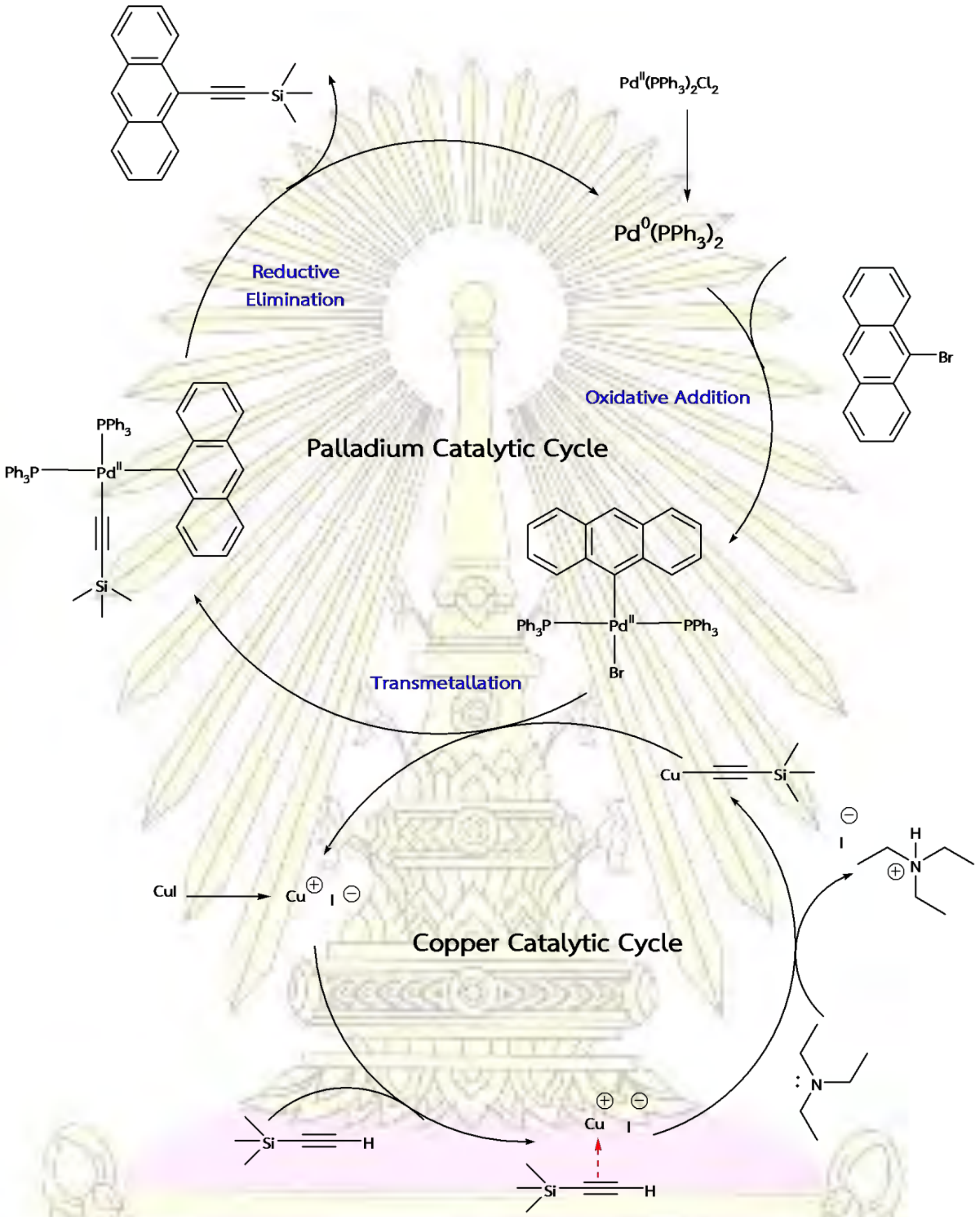
รูปที่ 3.4 การสังเคราะห์สาร **A1**

กลไกการเกิดปฏิกิริยาของการสังเคราะห์สาร **A1** เป็นไปดังรูปที่ 3.5 โดยปฏิกิริยาเริ่มจากการเติมสารประกอบเชิงซ้อนของแพลลาเดียม (0) และคอปเปอร์ไอโอไดด์ลงในสารละลายสารประกอบเชิงซ้อนของแพลลาเดียม (0) ทำปฏิกิริยากับ 9-bromoanthracene ในปฏิกิริยา oxidative addition เพื่อสร้างสารประกอบเชิงซ้อนของแพลลาเดียม (II) คอปเปอร์ไอโอไดด์จะไปสร้างพันธะที่ตำแหน่ง pi-alkyne ของโมเลกุล trimethylsilylacetylene แล้วปล่อยไอโอไดด์ออกไป จะทำให้โปรตอนที่ตำแหน่งปลายมีความเป็นกรดมากขึ้นจึงรับคู่อิเล็กตรอนจากเบส NEt_3 เกิดเป็นสารประกอบของคอปเปอร์กับtrimethylsilylacetylene จากนั้นสารประกอบเชิงซ้อนของแพลลาเดียม (II) และสารประกอบของคอปเปอร์จะเกิดปฏิกิริยาทรานซ์-เมทัลเลชัน เพื่อแลกเปลี่ยนลิแกนด์ต่อกันได้คอปปเปอร์ไอโอไดด์กลับคืนมา ส่วนสารประกอบเชิงซ้อนของแพลลาเดียม (II) ที่มีการแลกเปลี่ยนลิแกนด์แล้วจะเกิดปฏิกิริยา reductive

elimination จะทำให้สารประกอบที่เป็นผลิตภัณฑ์ของ cross coupling หลุดออก พร้อมกับแพลลาเดียม (II) กลับไปเป็น แพลลาเดียม (0) เช่นเดิม และได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ (**A1**)

สามารถพิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ **A1** ได้โดย ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, COSY, HSQC, HMBC และ mass spectrometry จากการทำ ^{1}H-NMR สามารถแบ่งกลุ่มของโปรตอนที่พบได้เป็น 2 กลุ่ม ดังนี้ สัญญาณที่ 0.42 ppm ขึ้นเป็น singlet ของโปรตอนที่ตำแหน่ง a ที่มีหมู่ methyl 3 หมู่ต่ออยู่กับ Si มีอินทิเกรชันเท่ากับ 9 โปรตอน และ สัญญาณที่ 7.43, 7.54, 7.90, 8.30 และ 8.55 ppm เป็นของโปรตอนบนวงแอนทราซีน โดย สัญญาณที่ 8.30 ppm ขึ้นเป็น singlet ของโปรตอนที่ตำแหน่ง k ที่ต่ออยู่บนวงแอนทราซีนในตำแหน่งที่ 10 มีอินทิเกรชันเท่ากับ 1 โปรตอน จาก ^{13}C- NMR สามารถแบ่งกลุ่มคาร์บอนที่พบได้เป็น 3 กลุ่ม ดังนี้ สัญญาณที่ 0.00 ppm เป็นของคาร์บอนที่ตำแหน่ง a ที่ต่ออยู่กับ Si สัญญาณที่ 101.36, 105.85 ppm เป็นของคาร์บอนที่ตำแหน่ง c และ b ที่สร้างพันธะสามโดยอีกฝั่งต่ออยู่กับวงแอนทราซีนที่ตำแหน่งที่ 9 และอีกฝั่งต่อกับหมู่ Si และ สัญญาณที่ 116.80, 125.28, 126.35, 126.43 , 127.56, 128.31, 130.74 และ 132.59 ppm เป็นของคาร์บอนบนวงแอนทราซีน สามารถระบุตำแหน่งของโปรตอนและคาร์บอนบนโมเลกุลได้โดยเทคนิค COSY, HSQC และ HMBC

COSY แสดงความสัมพันธ์ระหว่างโปรตอนกับโปรตอนที่อยู่ข้างเคียงกัน HSQC spectrum (Heteronuclear Single Quantum Coherence) แสดงความสัมพันธ์ระหว่างโปรตอนที่ต่ออยู่กับคาร์บอนบนโมเลกุลเดียวกัน HMBC spectrum (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) แสดงความสัมพันธ์ระหว่างโปรตอนที่อยู่ห่าง 2-4 พันธะกับคาร์บอน ซึ่งจากเทคนิคดังกล่าวสามารถระบุตำแหน่งของโปรตอนและคาร์บอนที่ตำแหน่ง d, e, f, g, h, i และ j ได้ และจากการทำ MALDI-TOF mass spectroscopy พบพีคที่ $[M]^{+}$ = 273.06 และ 274.09 m/z ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับมวลโมเลกุลของสาร **A1** ที่คำนวณได้



รูปที่ 3.5 กลไกการเกิดปฏิกิริยาในการเกิดผลิตภัณฑ์ A1

การสังเคราะห์สาร **A2** จากสาร **A1** ทำปฏิกิริยา desilylation โดยใช้ KOH เป็นเบส ในตัวทำละลาย tetrahydrofuran และเมทานอล ได้สารผลิตภัณฑ์ **A2** เป็นของแข็งสีเหลืองส้ม 52% yield ดังแสดงในรูปที่ 3.6 ซึ่งถือเป็น % yield ที่ค่อนข้างต่ำ สาเหตุในการสูญเสีย yield ของสารไปเกิดจากการเกิดปฏิกิริยาที่ไม่สมบูรณ์ โดยทดสอบจากแผ่น TLC ยังคงปรากฏจุดของสาร **A1** อยู่ และจากการทำซิลิกา plug คอลัมน์ ในการทำให้สารบริสุทธิ์เป็นการทำคอลัมน์แบบรวดเร็ว เนื่องจากความไม่เสถียรของสารและป้องกันไม่ให้สารเกิดอันตรกิริยากับซิลิกาที่เป็นเฟสคงที่ ทำให้สารติดอยู่ภายในคอลัมน์ และในบางครั้งผลิตภัณฑ์ยังไม่สามารถแยกออกจากกันได้จากการทำคอลัมน์โครมาโตกราฟฟีในครั้งแรก ทำให้มีการสูญเสียสารบางส่วนไปและไม่สามารถนำมาแยกซ้ำได้ ทำให้มีการสูญเสียผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ (**A2**) บางส่วนไป

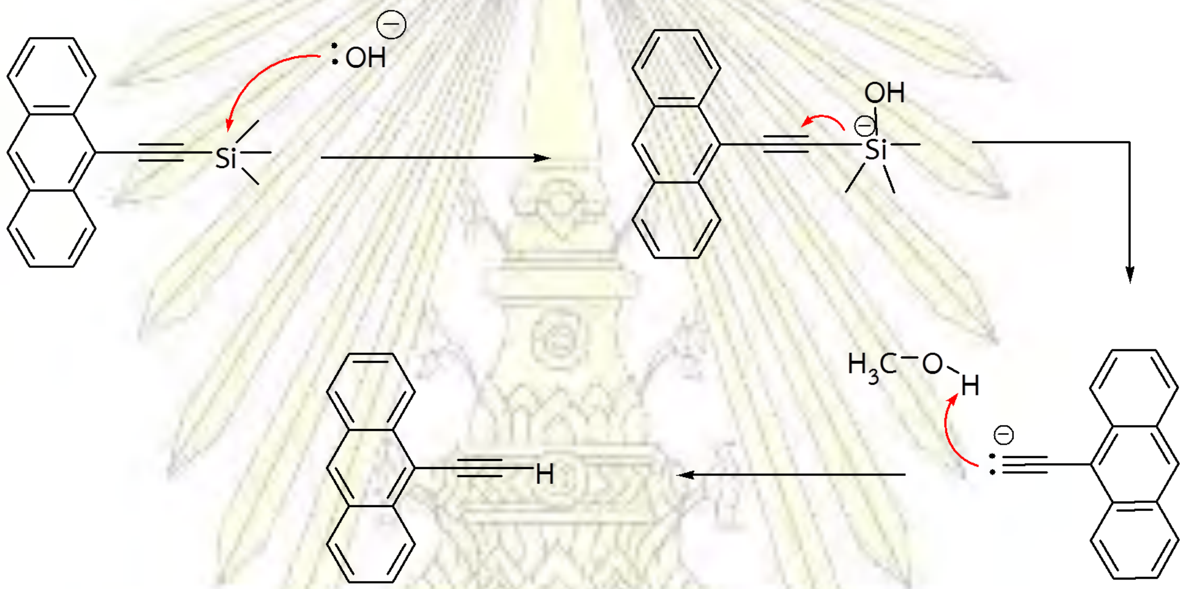
A1 **A2, 52% yield**

รูปที่ 3.6 การสังเคราะห์สาร **A2**

กลไกการเกิดปฏิกิริยา desilylation[27] ในการสังเคราะห์สาร **A2** เป็นไปดังรูปที่ 3.7 โดยปฏิกิริยาเริ่มจากการเติมสาร **A1** ลงในสารละลายเบส KOH ที่มากเกินพอ OH^- จากเบสจะเข้าไปทำปฏิกิริยากับอะตอม Si ทำให้ Si มีอิเล็กตรอนรอบตัวเกิน ติดประจุลบ และเกิดการแตกของพันธะ Si กับ C ของอีไทน์ พันธะที่แข็งแรงระหว่าง Si-O ทำให้เกิด trimethylsilanol ที่เป็น leaving group ที่ดีหลุดออกมา จากนั้นสารตัวกลางจะเกิดประจุลบที่ปลายของอีไทน์ และดึงโปรตอนจากเมทานอลในระบบ ได้เป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ **A2**

สามารถพิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ **A2** ได้โดย ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, COSY, HSQC, HMBC และ mass spectrometry จากการทำ ^{1}H-NMR สามารถแบ่งกลุ่มของโปรตอนที่พบได้เป็น 2 กลุ่ม ดังนี้ สัญญาณที่ 3.97 ppm ขึ้นเป็น singlet ของโปรตอนที่ตำแหน่ง a ที่ต่ออยู่ปลายของคาร์บอนที่สร้างพันธะสาม มีอินทิเกรชันเท่ากับ 1 โปรตอน และสัญญาณที่ 7.49, 7.58, 7.99, 8.44 และ 8.57 ppm เป็นของโปรตอนบนวงแอนทราซีน โดยสัญญาณที่ 8.44 ppm ขึ้นเป็น singlet

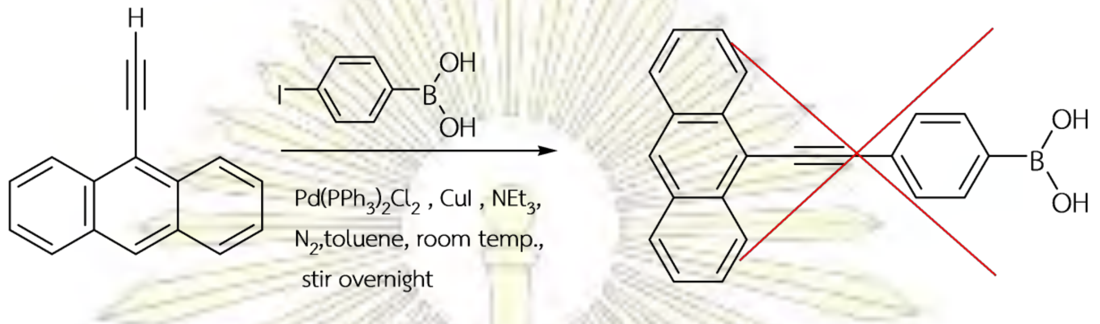
ของโปรตอนที่ตำแหน่ง k ที่ต่ออยู่บนวงแอนทราซีนในตำแหน่งที่ 10 มีอินทิเกรชันเท่ากับ 1 โปรตอน จาก ^{13}C- NMR สามารถแบ่งกลุ่มคาร์บอนที่พบได้เป็น 2 กลุ่ม ดังนี้สัญญาณที่ 80.27 และ 88.07 ppm เป็นของคาร์บอนที่ตำแหน่ง c และ b ที่สร้างพันธะสามโดยอีกฝั่งต่ออยู่กับวงแอนทราซีนที่ตำแหน่งที่ 9 และอีกฝั่งต่อกับโปรตอน และสัญญาณที่ 115.95, 125.84, 126.48, 126.73, 128.13, 128.57, 130.96 และ 133.10 ppm เป็นของคาร์บอนบนวงแอนทราซีน สามารถระบุตำแหน่งของโปรตอนและคาร์บอนบนโมเลกุลได้โดยเทคนิค COSY, HSQC และ HMBC ซึ่งจากเทคนิคดังกล่าวสามารถระบุตำแหน่งของโปรตอนและคาร์บอนที่ตำแหน่ง d, e, f, g, h, i และ j ได้ และจากการทำ MALDI-TOF mass spectroscopy พบพีคที่ $[M]^+$ = 201.15 และ 202.14 m/z ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับมวลโมเลกุลของสาร **A2** ที่คำนวณได้



รูปที่ 3.7 กลไกการเกิดปฏิกิริยาในการเกิดผลิตภัณฑ์ **A2**

ได้พยายามสังเคราะห์สาร **A3** จากสาร **A2** โดยทำปฏิกิริยาคู่ควบโซโนกาชิระ กับ 4-iodo phenylboronic acid ใช้ $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ และ CuI เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ใช้ NEt_3 เป็นเบสในการเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาร่วม ในตัวทำละลาย toluene ที่กลั่นให้บริสุทธิ์ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน และมี calcium hydride เป็นตัวทำลายน้ำในปฏิกิริยา ดังแสดงในรูปที่ 3.8 แต่ไม่เกิดผลิตภัณฑ์ **A3**

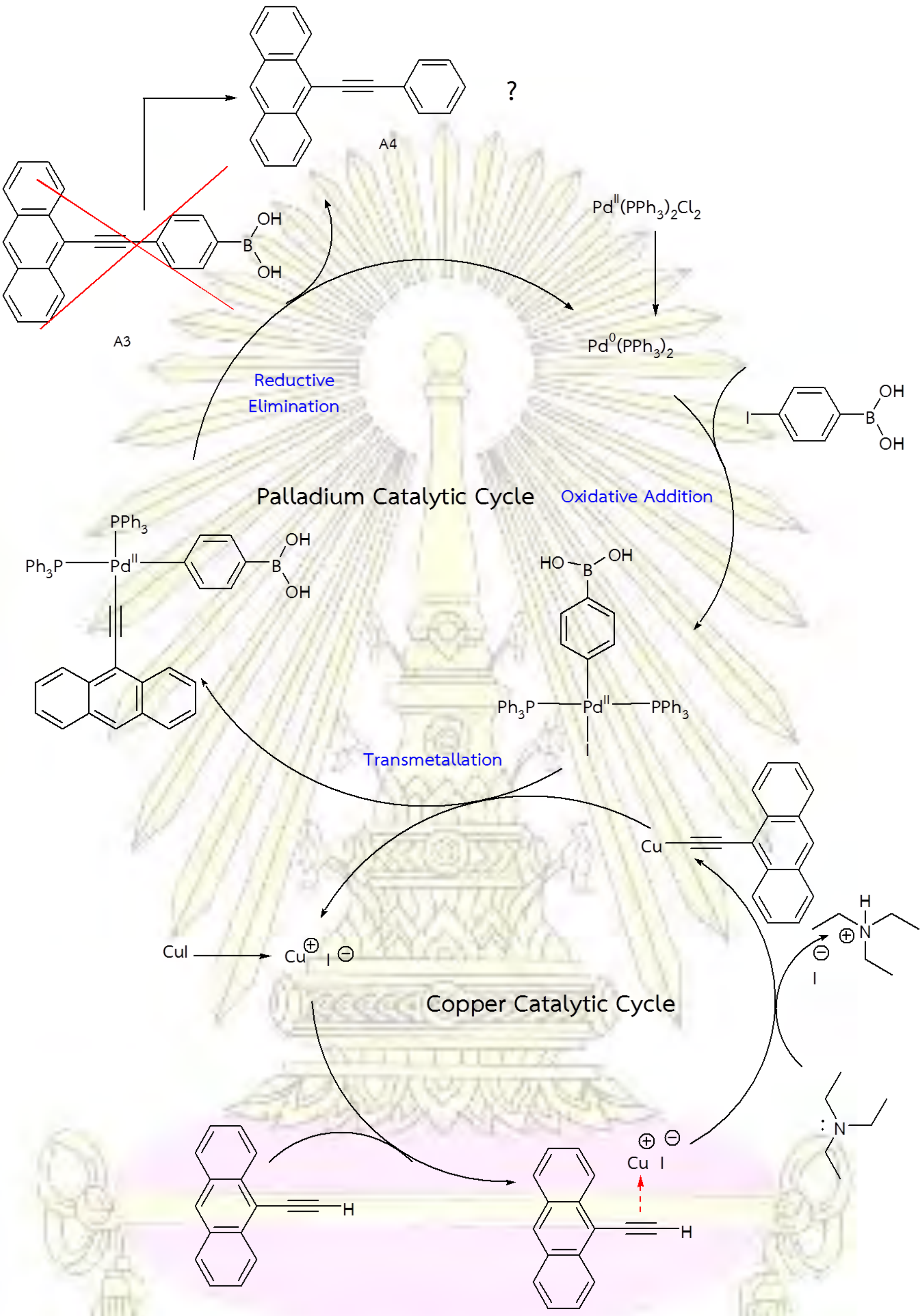
จากการทำ MALDI-TOF mass spectroscopy พบพีคที่ $[M]^+$ = 277.41 ซึ่งไม่ใกล้เคียงกับมวลโมเลกุลของสาร **A3** ที่คำนวณได้



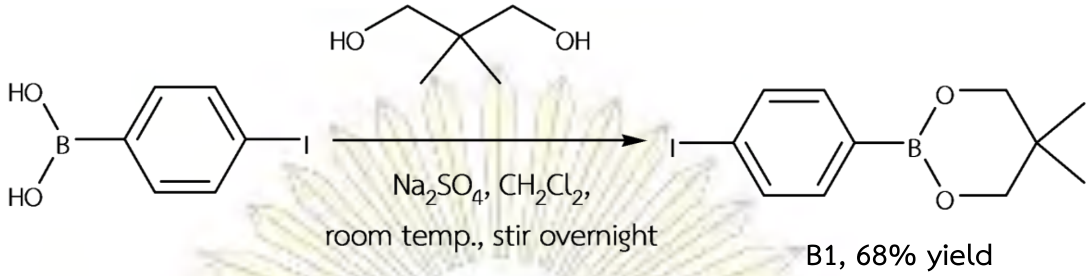
รูปที่ 3.8 การสังเคราะห์สาร **A3**

จากการพยายามสังเคราะห์สาร **A3** พบว่า MALDI-TOF mass spectroscopy พบพีคที่ $[M]^+$ = 277.41 ซึ่งใกล้เคียงกับโมเลกุล **A4** กลไกการเกิดปฏิกิริยาที่คาดว่าน่าจะเกิด เป็นไปในรูปที่ 3.9 โดยปฏิกิริยาเริ่มจากการเติมสารประกอบเชิงซ้อนของแพลลาเดียม (0) และคอปเปอร์ไอโอไดด์ลงในสารละลาย สารประกอบเชิงซ้อนของแพลลาเดียม (0) ทำปฏิกิริยากับ 4-iodoboronic acid ในปฏิกิริยา oxidative addition เพื่อสร้างสารประกอบเชิงซ้อนของแพลลาเดียม (II) คอปเปอร์ไอโอไดด์จะไปสร้างพันธะที่ตำแหน่ง pi-alkyne บนโมเลกุล 9-ethynylanthracene แล้วปล่อยไอโอไดด์ออกไป ทำให้โปรตอนที่ตำแหน่งปลายมีความเป็นกรดมากขึ้นจึงรับคู่อิเล็กตรอนจากเบส NEt_3 เกิดเป็นสารประกอบของคอปเปอร์กับ 9-ethynylanthracene จากนั้นสารประกอบเชิงซ้อนของแพลลาเดียม (II) และสารประกอบของคอปเปอร์จะเกิดปฏิกิริยาทรานซ์-เมทัลเลชัน เพื่อแลกเปลี่ยนลิแกนด์ต่อกัน ได้คอปเปอร์ไอโอไดด์กลับคืนมา ส่วนสารประกอบเชิงซ้อนของแพลลาเดียม (II) ที่มีการแลกเปลี่ยนลิแกนด์แล้วจะเกิดปฏิกิริยา reductive elimination ให้สารเป้าหมาย **A3** พร้อมทั้งรีดิวซ์แพลลาเดียม (II) ไปเป็น แพลลาเดียม (0) อย่างไรก็ตามคาดว่าเกิดปฏิกิริยาที่ทำให้หน่วย $-B(OH)_2$ หลุดออก จึงได้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายเป็นสาร **A4**

ได้ทำการสังเคราะห์โมเลกุลบอโรนิก ที่ด้านปลาย OH protect ด้วยหมู่ 2,2-dimethyl propane-1,3-diol เพื่อเป็นการป้องกันการหลุดของบอโรนิก ใช้ Na_2SO_4 เป็นตัวดูดน้ำในปฏิกิริยา และใช้ CH_2Cl_2 เป็นตัวทำละลาย ดังแสดงในรูปที่ 3.10 ได้สารผลิตภัณฑ์ **B1** เป็นของแข็งสีขาว 68% yield ซึ่งถือเป็น % yield ที่ค่อนข้างดี



รูปที่ 3.9 กลไกการเกิดปฏิกิริยาโซโนกาชิระที่คาดว่าจะเกิดผลิตภัณฑ์ A3

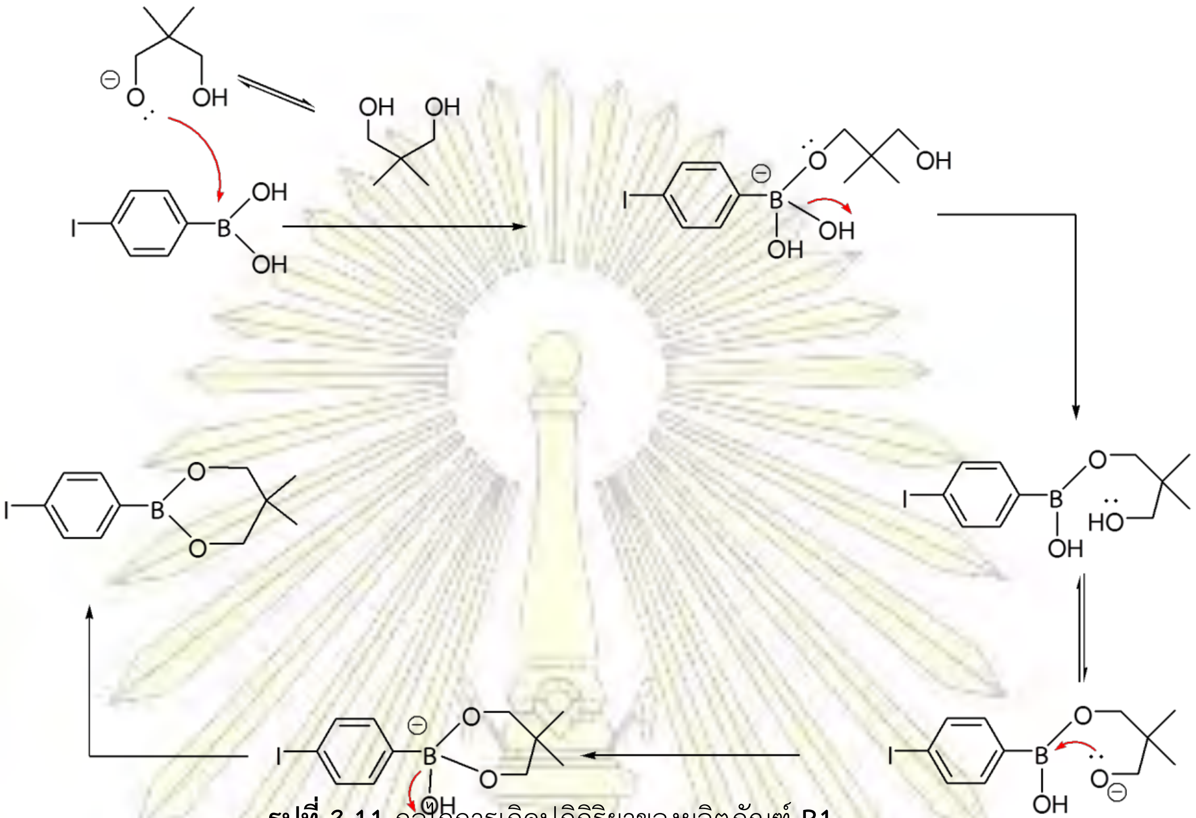


B1, 68% yield

รูปที่ 3.10 กลไกการเกิดปฏิกิริยาในการเกิดผลิตภัณฑ์ **B1**

กลไกการเกิดปฏิกิริยาในการสังเคราะห์สาร **B1** เป็นไปดังรูปที่ 3.11 โดยปฏิกิริยาเริ่มจากอิเล็กตรอนอิสระที่ตำแหน่ง O ของสาร 2,2-dimethylpropane-1,3-diol เข้ามาทำปฏิกิริยาที่ตำแหน่งโบรอนของ 4-iodophenylboronic acid ทำให้เกิดเป็นสารตัวกลางขึ้นและเกิดการขจัดน้ำออก ปฏิกิริยาจะดำเนินไปเช่นเดิม ได้เป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ **B1** ลักษณะเป็นวงและมีความเสถียรมากขึ้น

สามารถพิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ **B1** ได้โดย ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, COSY, HSQC, HMBC และ mass spectrometry จากการทำ ^{1}H-NMR สามารถแบ่งกลุ่มของโปรตอนที่พบได้เป็น 3 กลุ่ม ดังนี้ สัญญาณที่ 1.01 ppm ขึ้นเป็น singlet ของโปรตอนที่ตำแหน่ง a ที่มีหมู่ methyl 2 หมู่ต่ออยู่กับคาร์บอน มีอินทิเกรชันเท่ากับ 6 โปรตอน สัญญาณที่ 3.75 ppm ขึ้นเป็น singlet ของโปรตอนที่ตำแหน่ง c มีอินทิเกรชันเท่ากับ 4 โปรตอน และสัญญาณที่ 7.50, 7.70 ppm เป็นของโปรตอนบนวงอะโรเมติก จาก ^{13}C- NMR สามารถแบ่งกลุ่มคาร์บอนที่พบได้เป็น 3 กลุ่ม ดังนี้ สัญญาณที่ 21.81 และ 31.87 ppm เป็นของคาร์บอนที่ตำแหน่ง c และ b สัญญาณที่ 72.33 ppm เป็นของคาร์บอนที่ต่อกับออกซิเจนที่ตำแหน่ง c และสัญญาณที่ 72.33, 98.10 และ 135.52 ppm เป็นของคาร์บอนบนวงอะโรเมติก สามารถระบุตำแหน่งของโปรตอนและคาร์บอนบนโมเลกุลได้โดยเทคนิค COSY, HSQC และ HMBC ซึ่งจากเทคนิคดังกล่าวสามารถระบุตำแหน่งของโปรตอนและคาร์บอนที่ตำแหน่ง e, f, g และไม่ขึ้นคาร์บอนที่ตำแหน่ง d และจากการทำ MALDI-TOF mass spectroscopy พบพีคที่ $[M+Na]^+$ = 339.41 m/z ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับมวลโมเลกุลของสาร **B1** ที่คำนวณได้

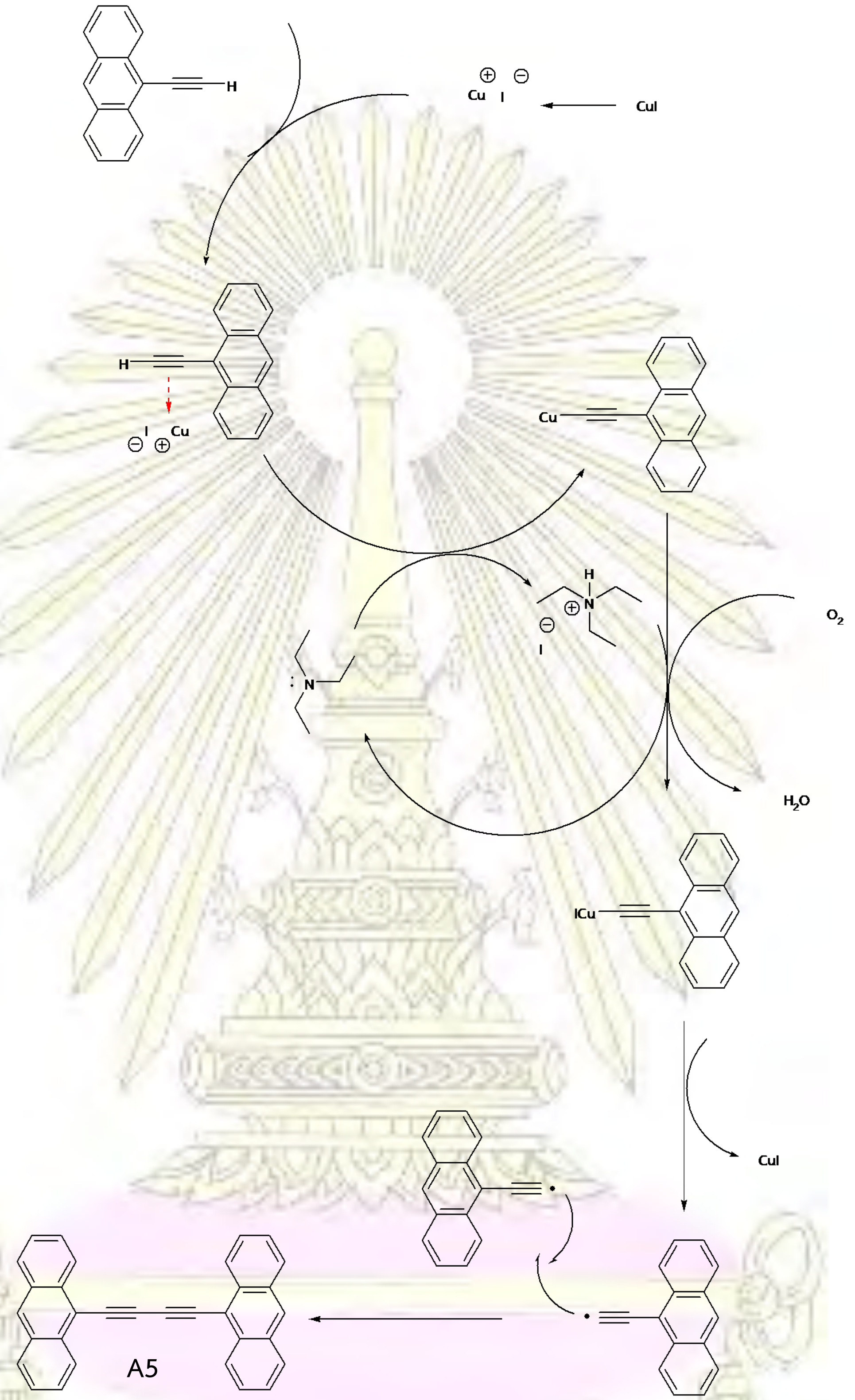


รูปที่ 3.11 กลไกการเกิดปฏิกิริยาของผลิตภัณฑ์ **B1**

หลังจากนั้นนำสาร **A2** ไปทำปฏิกิริยากับสาร **B1** ด้วยปฏิกิริยาคู่ควบโซโนกาชิระ โดยใช้สภาวะเดียวกัน ในตัวทำละลาย toluene บริสุทธิ์ และ THF บริสุทธิ์ พบว่า ไม่เกิดผลิตภัณฑ์ **A3** แต่เกิดผลิตภัณฑ์ **A4** เช่นเดิม และผลิตภัณฑ์ **A5** เกิดขึ้นมาซึ่งเกิดจากปฏิกิริยา Glaser-Hay coupling

กลไกการเกิดปฏิกิริยา Glaser-Hay coupling[28] เกิดจากการที่ระบบมีอากาศเข้ามารบกวน จึงทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ **A5** เป็นไปดังรูปที่ 3.12 โดยปฏิกิริยาเริ่มจากการมีคอปเปอร์ไอโอไดด์ในสารละลาย คอปเปอร์ไอโอไดด์จะไปสร้างพันธะที่ตำแหน่ง pi-alkyne ของโมเลกุล 9-ethynyl anthracene แล้วปล่อยไอโอไดด์ออกไป จะทำให้โปรตอนที่ตำแหน่งปลายมีความเป็นกรดมากขึ้นจึงรับคู่อิเล็กตรอนจากเบส NEt_3 เกิดเป็นสารประกอบของคอปเปอร์กับ 9-ethynylanthracene จากนั้นสารประกอบของคอปเปอร์กับ 9-ethynylanthracene จะถูกออกซิไดซ์ด้วยออกซิเจนในอากาศเปลี่ยนจากสารประกอบของคอปเปอร์ (I) เป็นสารประกอบของคอปเปอร์ (II) จากนั้นเกิดการแตกตัวเป็น 9-ethynylanthracene radical และคอปเปอร์ไอโอไดด์ radical ในส่วนของ 9-ethynylanthracene เรดิคัล ที่ตำแหน่งปลายพันธะสามมีความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยา homo coupling และได้ผลิตภัณฑ์ **A5**

สามารถพิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ **A5** ได้โดย ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, COSY, HSQC, HMBC และ mass spectrometry จากการทำ ^{1}H-NMR พบสัญญาณของโปรตอนที่ 7.55, 7.67, 8.06, 8.50 และ 8.71 ppm เป็นของโปรตอนบนวงแอนทราซีน โดยสัญญาณที่ 8.50 ppm ขึ้นเป็น singlet ของโปรตอนที่ต่ออยู่บนวงแอนทราซีนในตำแหน่งที่ 10 มีอินทิเกรชันเท่ากับ 2 โปรตอน จาก ^{13}C- NMR สามารถแบ่งกลุ่มคาร์บอนที่พบได้เป็น 2 กลุ่ม ดังนี้สัญญาณที่ 81.70 และ 85.13 ppm เป็นของคาร์บอน ที่สร้างพันธะสามโดยอีกฝั่งต่ออยู่กับวงแอนทราซีนที่ตำแหน่งที่ 9 และอีกฝั่งต่อกับปลายพันธะสาม และสัญญาณที่ 115.87, 125.95, 126.71, 127.99, 128.92, 131.21 และ 134.14 ppm เป็นของคาร์บอนบนวงแอนทราซีน สามารถระบุตำแหน่งของโปรตอนและคาร์บอนบนโมเลกุลได้โดยเทคนิค COSY, HSQC และ HMBC ซึ่งจากเทคนิคดังกล่าวสามารถระบุตำแหน่งของโปรตอนและคาร์บอนได้ และจากการทำ MALDI-TOF mass spectroscopy พบพีคที่ $[M]^+$ = 401.70 ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับมวลโมเลกุลของสาร **A5** ที่คำนวณได้

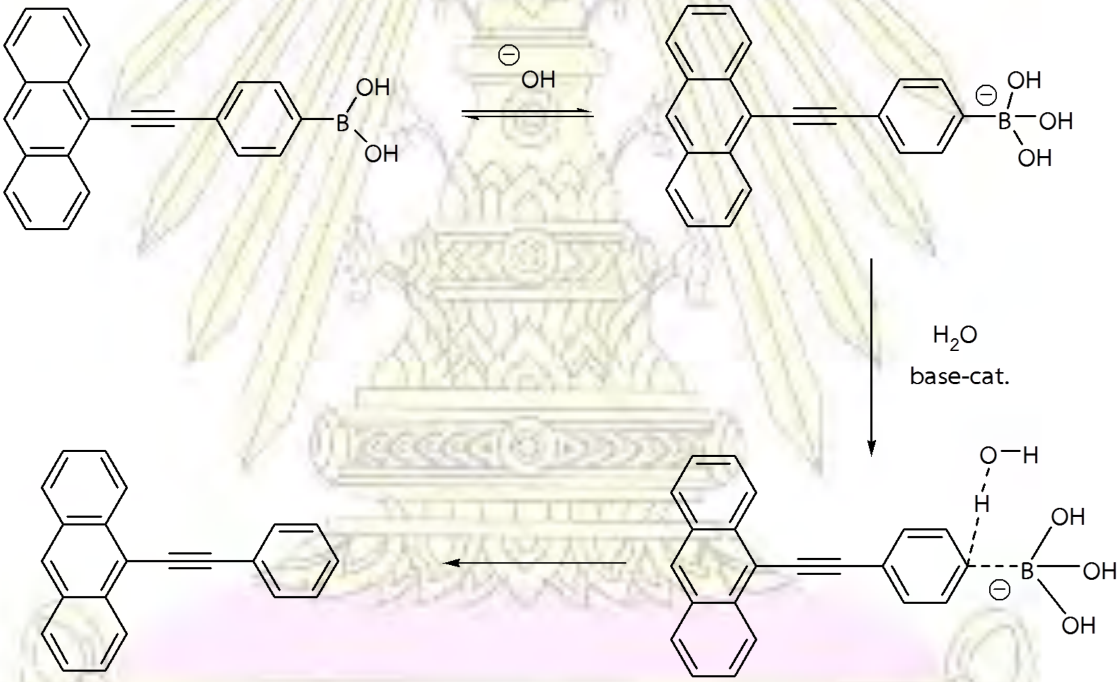


A5

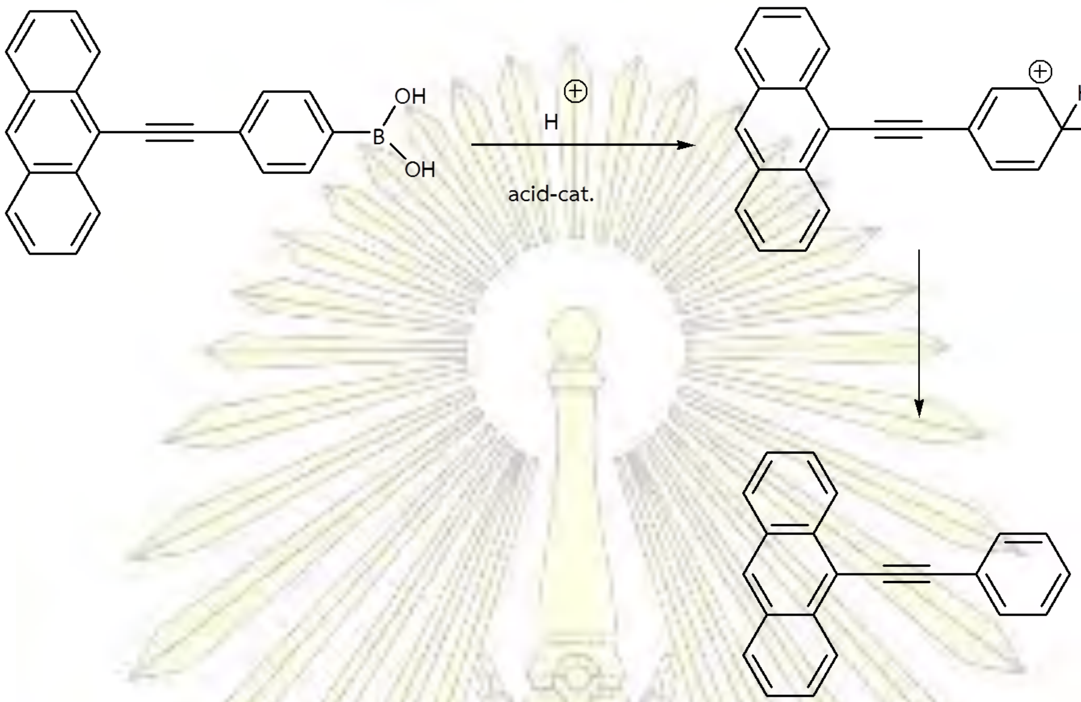
รูปที่ 3.12 กลไกการเกิดปฏิกิริยาโซโนกาชิระที่คาดว่าจะเกิดผลิตภัณฑ์ A5

3.3 ปฏิกิริยาที่คาดว่าเกิดขึ้นในการสังเคราะห์โมเลกุลเป้าหมาย A3

จากการนำสารผลิตภัณฑ์ที่คาดว่าเป็นโมเลกุลเป้าหมายไปพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิค ^{11}B-NMR ยืนยันว่าโมเลกุลดังกล่าวไม่มี boron ในโมเลกุล จึงได้ตั้งข้อสันนิษฐานว่า โมเลกุลเป้าหมายดังกล่าวมีการหลุดออกของ boron และมีการแทนที่ตำแหน่งของ boron ด้วยธาตุตัวอื่น ซึ่งคาดว่าเป็นโปรตอน โดยคาดว่า สาร **A4** ที่เกิดขึ้นในปฏิกิริยาเกิดจากปฏิกิริยาทางเคมีที่เกี่ยวกับ protonolysis ของกรดบอโรนิก หรือ สาร organoborane โดยที่พันธะคาร์บอนกับโบรอนเดิมสลายออกและถูกแทนที่ด้วยพันธะระหว่างคาร์บอนกับไฮโดรเจน protodeboronation เป็นปฏิกิริยาข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ มักเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาคู่ควบที่ใช้โลหะเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาของกรดบอโรนิก[29] ซึ่งโมเลกุลบอโรนิกเป็นโมเลกุลที่ไวและชอบที่จะเกิดปฏิกิริยา protodeboronation โดยโมเลกุลจะสลายพันธะคาร์บอนกับโบรอนเดิมออก ซึ่งขึ้นอยู่กับสภาวะที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา และโมเลกุลสารอินทรีย์ที่ต่ออยู่กับกรดบอโรนิก และตำแหน่งเดิมจะถูกแทนที่ด้วยพันธะระหว่างคาร์บอนกับไฮโดรเจน ดังแสดงในรูปที่ 3.13 และรูปที่ 3.14



รูปที่ 3.13 กลไกการเกิดปฏิกิริยา protodeboronation ของสาร **A4** ในสภาวะเบส[30]



รูปที่ 3.14 กลไกการเกิดปฏิกิริยา protodeboronation ของสาร **A4** ในสภาวะกรด[31]

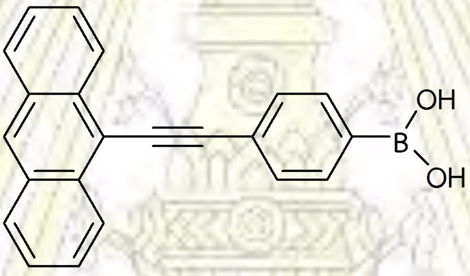
สามารถพิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ **A4** ได้โดย ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, COSY, HSQC, HMBC และ mass spectrometry จากการทำ ^{1}H-NMR สามารถแบ่งกลุ่มของโปรตอนที่พบได้เป็น 2 กลุ่ม ดังนี้ สัญญาณที่ 7.41-7.47 ppm และ 7.78 ppm ขึ้นเป็น multipletc และ doublet ของโปรตอนที่ตำแหน่งบนวงอะโรเมติก มีอินทิเกรชันเท่ากับ 3 โปรตอน และ 1 โปรตอน ตามลำดับ และสัญญาณที่ 7.52, 7.60, 8.03, 8.45 และ 8.66 ppm เป็นของโปรตอนบนวงแอนทราซีน จาก ^{13}C- NMR สามารถแบ่งกลุ่มคาร์บอนที่พบได้เป็น 3 กลุ่ม ดังนี้ สัญญาณที่ 87.35 และ 100.87 ppm เป็นของคาร์บอนที่สร้างพันธะสามกับวงแอนทราซีนและต่อกับวงอะโรมาติกสัญญาณที่ 123.67, 126.79 และ 128.78 ppm เป็นของคาร์บอนที่อยู่บนวงอะโรเมติก และสัญญาณที่ 117.34, 125.69, 125.74, 126.79, 128.53, 128.78, 128.88 และ 131.67 ppm เป็นของคาร์บอนบนวงแอนทราซีน สามารถระบุตำแหน่งของโปรตอนและคาร์บอนบนโมเลกุลได้โดยเทคนิค COSY, HSQC และ HMBC ซึ่งจากเทคนิคดังกล่าวสามารถระบุตำแหน่งของโปรตอนและคาร์บอนได้ และจากการทำ MALDI-TOF mass spectroscopy พบพีคที่ $[M]^{+}$ = 276.99 และ 277.99 m/z ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับมวลโมเลกุลของสาร **A4** ที่คำนวณได้ ทั้งนี้ ^{1}H-NMR สเปกตรัมของสาร **A4** ก็มีสัญญาณโปรตอนที่เหมือนกับ ^{1}H-NMR สเปกตรัมของสารที่มีโครงสร้างเดียวกันกับที่มีผู้ได้รายงานไว้[32]

บทที่ 4

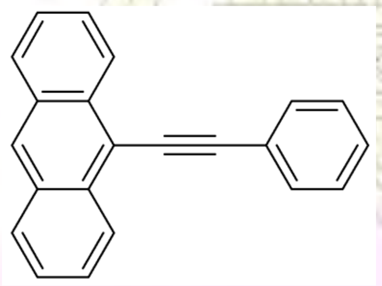
สรุปผลการทดลอง

4.1 สรุปผลการทดลอง

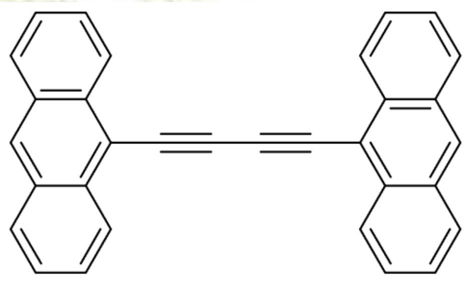
การสังเคราะห์รีเซ็ปเตอร์ **A3** ที่ใช้จับกับไซยาไนด์ไอออนเพื่อให้แสดงผลโดยการเปลี่ยนแปลงการเรืองแสงของสาร โดยโมเลกุลจะประกอบด้วยแอนทราซีน เป็นโมเลกุลสารเรืองแสงให้สัญญาณฟลูออเรสเซนส์ และกรดบอโรนิกเป็นตัวตรวจจับไซยาไนด์ โดยใช้ปฏิกิริยา Sonogashira cross coupling เป็นปฏิกิริยาหลักในการสังเคราะห์ พบว่าไม่สามารถสังเคราะห์รีเซ็ปเตอร์ **A3** ได้ เนื่องจากเกิดปฏิกิริยาข้างเคียง ได้แก่ ปฏิกิริยา Glaser-Hay coupling ได้ผลิตภัณฑ์เป็นสาร **A5** และปฏิกิริยา protodeboronation ได้ผลิตภัณฑ์เป็นสาร **A4** ดังแสดงในรูปที่ 4.1



A3



A4

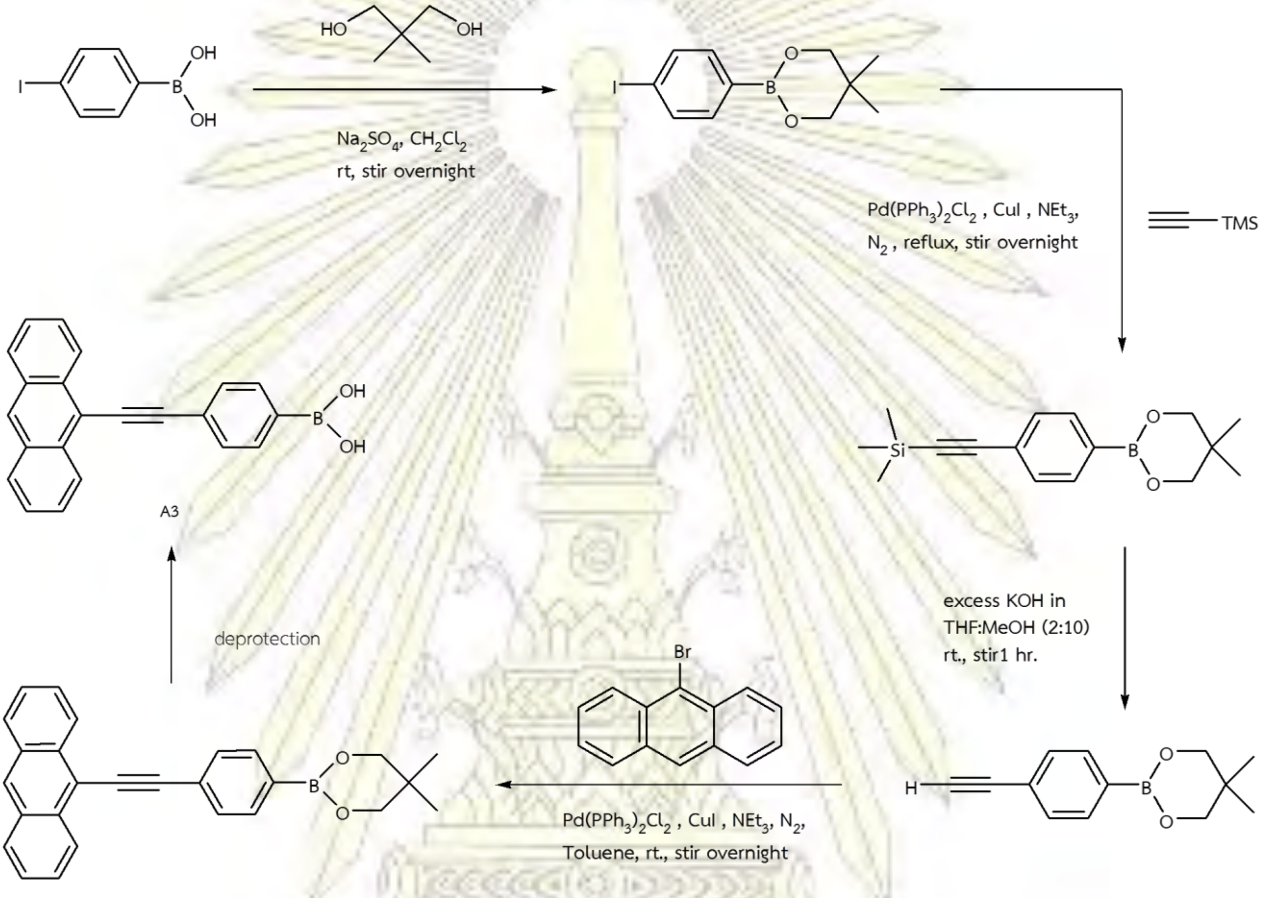


A5

รูปที่ 4.1 โครงสร้างโมเลกุลของสาร A3, A4 และ A5

4.2 งานวิจัยที่จะทำต่อในอนาคต

เปลี่ยนขั้นตอนในการสังเคราะห์โดยเริ่มจากโมเลกุลกรดฟีนิลบอโรนิกที่ protect ปลายที่ไวต่อการเกิดปฏิกิริยาและทำตามขั้นตอน ดังแสดงในรูปที่ 4.2 เมื่อได้สาร **A3** นำไปศึกษาความสามารถในการตรวจจับไซยาไนด์ไอออน ความไวและความจำเพาะต่อไซยาไนด์ไอออน



รูปที่ 4.2 แผนการสังเคราะห์สาร **A3** ในอนาคต

บรรณานุกรม

1. Lehn, J.-M., From Molecular to Supramolecular Chemistry. In *Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2006**; pp 1-9.
2. Lehn, J.-M., Supramolecular Chemistry—Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition in English* **1988,** *27*, 89-112.
3. Lehn, J.-M., Anion Coordination Chemistry and the Recognition of Anionic Substrates. In *Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2006**; pp 31-35.
4. Lehn, J.-M., Molecular Recognition. In *Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2006**; pp 11-30.
5. Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F., Fluorogenic and Chromogenic Chemosensors and Reagents for Anions. *Chemical Reviews* **2003,** *103*, 4419-4476.
6. Young, C. A.; Symposium, S.; Meeting, T. M. S. A. M. T. A., *Cyanide: social, industrial and economic aspects : the proceedings of a symposium held at Annual Meeting of TMS (The Minerals, Metals & Materials Society), New Orleans, Louisiana, February 12 - 15, 2001*. Minerals, Metals & Materials Society, TMS: Warrendale, Pa. :, **2001**.
7. Badugu, R.; Lakowicz, J. R.; Geddes, C. D., Fluorescence intensity and lifetime-based cyanide sensitive probes for physiological safeguard. *Analytica Chimica Acta* **2004,** *522*, 9-17.
8. Tuorinsky, S. D., *Medical aspects of chemical warfare*. Government Printing Office: **2008**.
9. Jones, D. A., Why are so many food plants cyanogenic? *Phytochemistry* **1998,** *47*, 155-162.
10. Dehnicke, K., The Chemistry of Cyano Complexes of the Transition Metals. Organometallic Chemistry - A Series of Monographs. Von A. G. Sharpe. Academic Press, London-New York-San Francisco 1976. 1. Aufl., XI, 302 S., geb. £ 10.40. *Angewandte Chemie* **1976,** *88*, 774-774.
11. Sun, S.-S.; Lees, A. J., Anion recognition through hydrogen bonding: a simple, yet highly sensitive, luminescent metal-complex receptor. *Chemical Communications* **2000**, 1687-1688.

12. Anzenbacher Jr, P.; Tyson, D. S.; Castellano, F. N., Luminescence lifetime-based sensor for cyanide and related anions. *Journal of the American Chemical Society* **2002,** *124*, 6232.

13. Gimeno, N.; Li, X.; Durrant, J. R.; Vilar, R., Cyanide sensing with organic dyes: studies in solution and on nanostructured Al2O3 surfaces. *Chemistry–A European Journal* **2008,** *14*, 3006-3012.

14. Zimmermann, L. M.; Nicolini, J.; Marini, V. G.; Machado, V. G., Anionic chromogenic chemosensors highly selective for cyanide based on the interaction of phenyl boronic acid and solvatochromic dyes. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2015,** *221*, 644-652.

15. 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.

16. Lorand, J. P.; Edwards, J. O., Polyol Complexes and Structure of the Benzeneboronate Ion. *The Journal of Organic Chemistry* **1959,** *24*, 769-774.

17. Badugu, R.; Lakowicz, J. R.; Geddes, C. D., Enhanced Fluorescence Cyanide Detection at Physiologically Lethal Levels: Reduced ICT-Based Signal Transduction. *Journal of the American Chemical Society* **2005,** *127*, 3635-3641.

18. Yang, Y.-K.; Tae, J., Acridinium Salt Based Fluorescent and Colorimetric Chemosensor for the Detection of Cyanide in Water. *Organic Letters* **2006,** *8*, 5721-5723.

19. 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*, 3919-3922.

20. Sonogashira, K., Development of Pd–Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp2-carbon halides. *Journal of Organometallic Chemistry* **2002,** *653*, 46-49.

21. Frigoli, S.; Fuganti, C.; Malpezzi, L.; Serra, S., A Practical and Efficient Process for the Preparation of Tazarotene. *Organic Process Research & Development* **2005,** *9*, 646-650.

22. King, A. O.; Yasuda, N., Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in the synthesis of pharmaceuticals. *Organometallics in Process Chemistry* **2004**, 205-245.

23. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N., A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. *Tetrahedron Letters* **1975,** *16*, 4467-4470.

24. Zdobinsky, T.; Sankar Maiti, P.; Klajn, R., Support Curvature and Conformational Freedom Control Chemical Reactivity of Immobilized Species. *Journal of the American Chemical Society* **2014,** *136*, 2711-2714.

25. Nagarjuna, G.; Ren, Y.; Moore, J. S., Synthesis and reactivity of anthracenyl-substituted arenediynes. *Tetrahedron Letters* **2015,** *56*, 3155-3159.

26. Takaya, J.; Tadami, S.; Ukai, K.; Iwasawa, N., Copper(I)-Catalyzed Carboxylation of Aryl- and Alkenylboronic Esters. *Organic Letters* **2008,** *10*, 2697-2700.

27. Gommermann, N.; Knochel, P., N,N-Dibenzyl-N-[1-Cyclohexyl-3-(Trimethylsilyl)-2-Propynyl]-Amine from Cyclohexanecarbaldehyde, Trimethylsilylacetylene and Dibenzylamine. In *Organic Syntheses*, John Wiley & Sons, Inc.: **2003**.

28. Alonso, F.; Yus, M., Heterogeneous Catalytic Homocoupling of Terminal Alkynes. *ACS Catalysis* **2012,** *2*, 1441-1451.

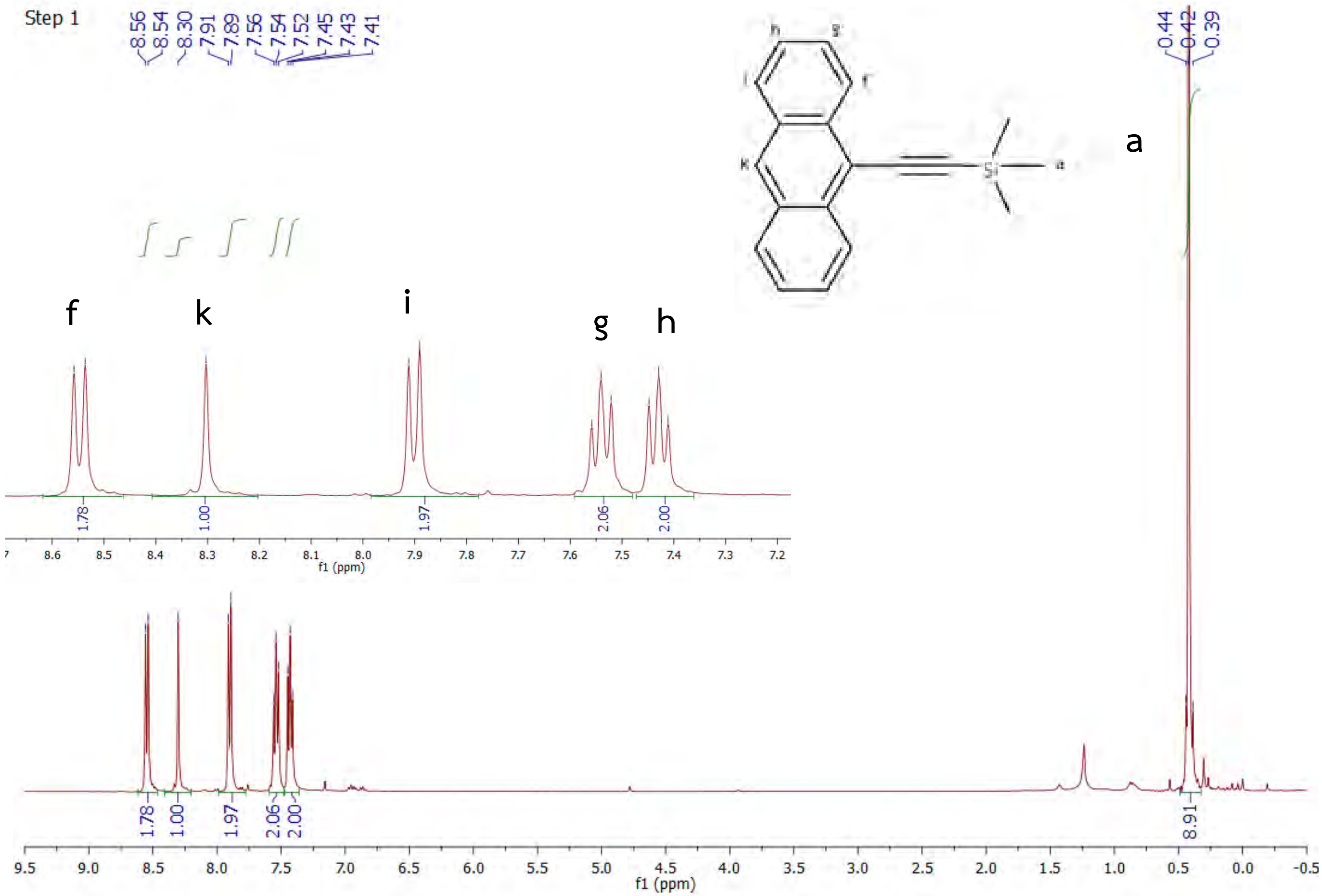
29. Hall, D. G., Structure, Properties, and Preparation of Boronic Acid Derivatives. In *Boronic Acids*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2011**; pp 1-133.

30. Kuivila, H. G.; Reuwer Jr, J. F.; Mangravite, J. A., Electrophilic Displacement Reactions: XV. Kinetics and Mechanism of the Base-Catalyzed Protodeboronation of Areneboronic Acids. *Canadian Journal of Chemistry* **1963,** *41*, 3081-3090.

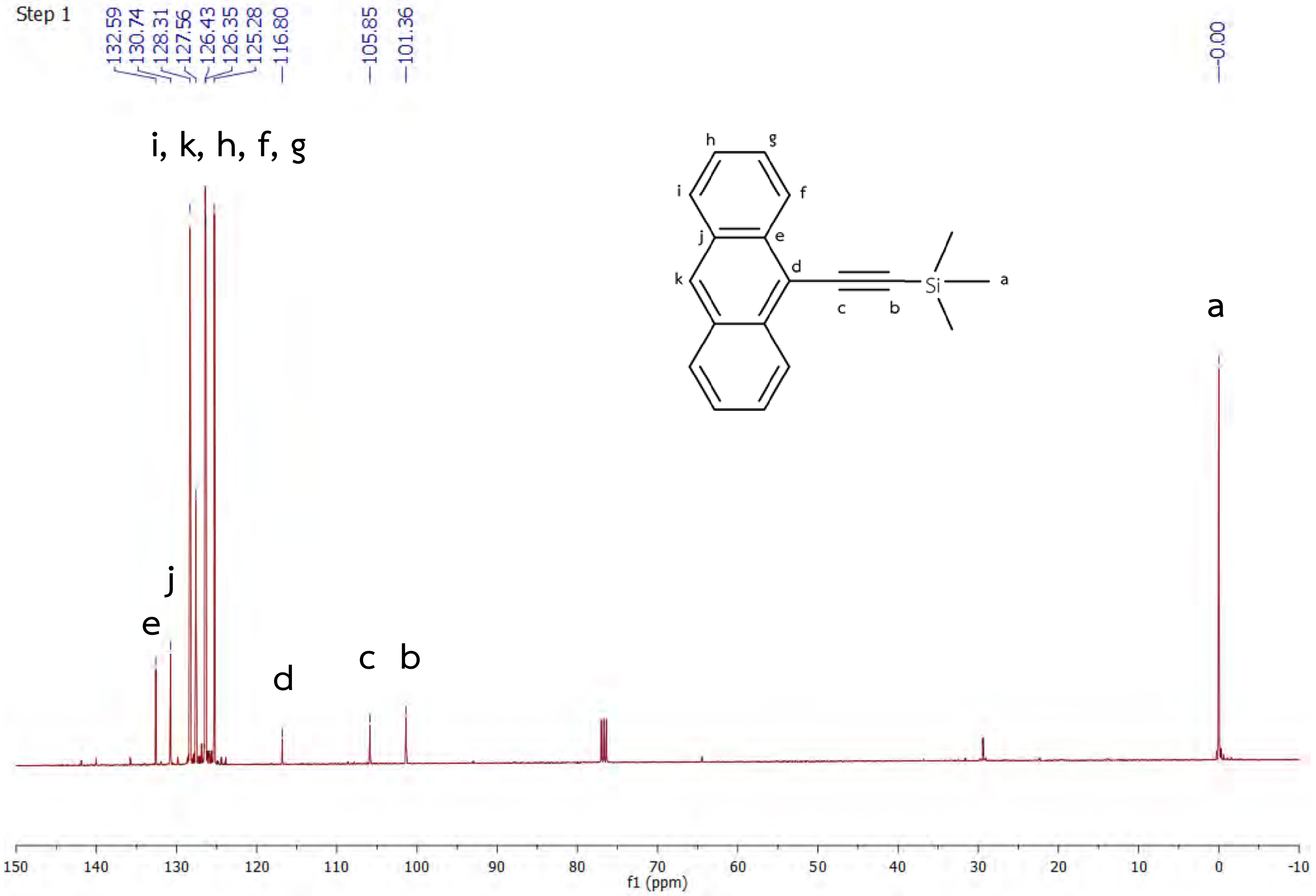
31. Kuivila, H. G.; Nahabedian, K. V., Electrophilic Displacement Reactions. X. General Acid Catalysis in the Protodeboronation of Areneboronic Acids1-3. *Journal of the American Chemical Society* **1961,** *83*, 2159-2163.

32. Finke, A. D.; Elleby, E. C.; Boyd, M. J.; Weissman, H.; Moore, J. S., Zinc Chloride-Promoted Aryl Bromide–Alkyne Cross-Coupling Reactions at Room Temperature. *The Journal of Organic Chemistry* **2009,** *74*, 8897-8900.

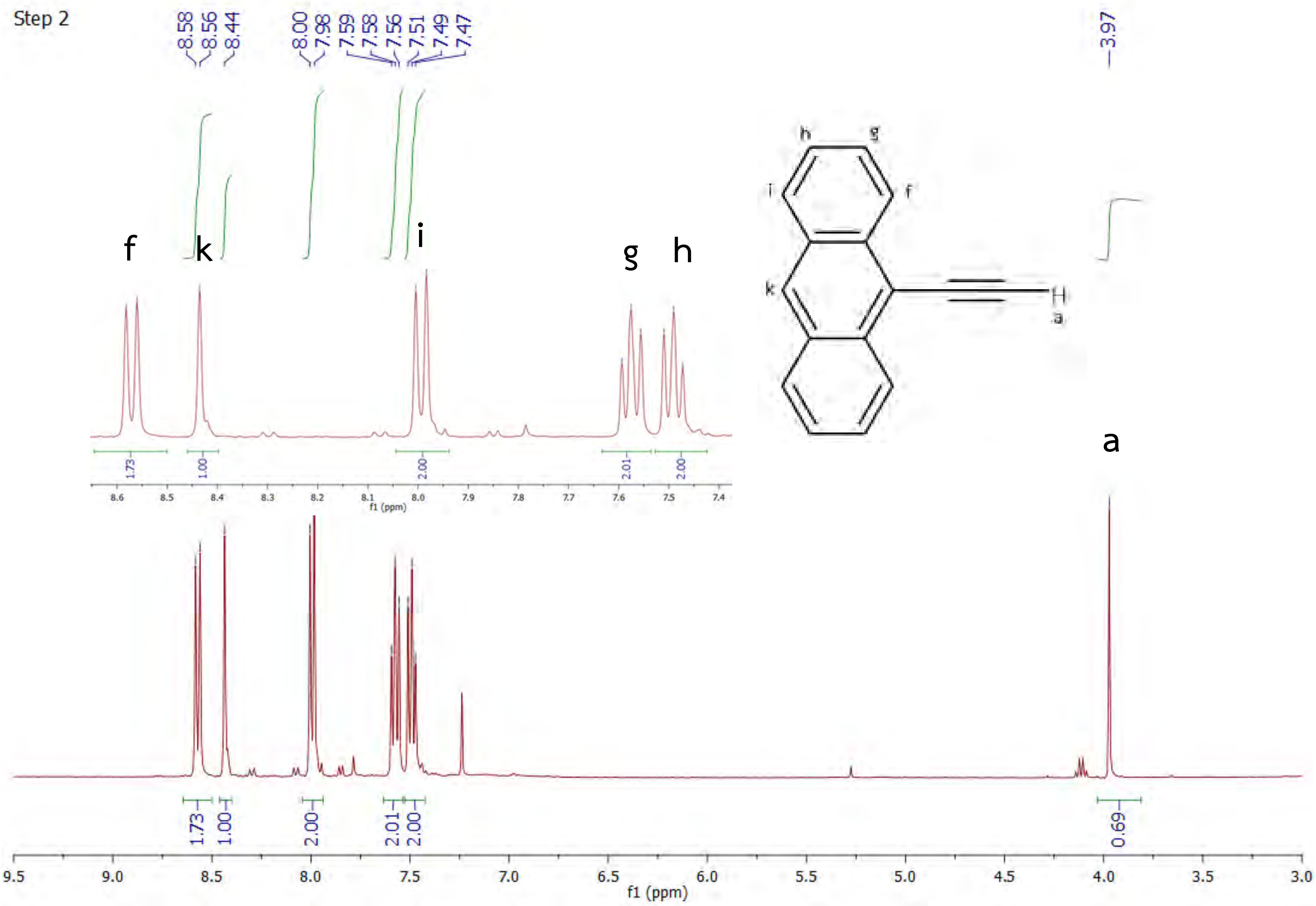
ภาคผนวก



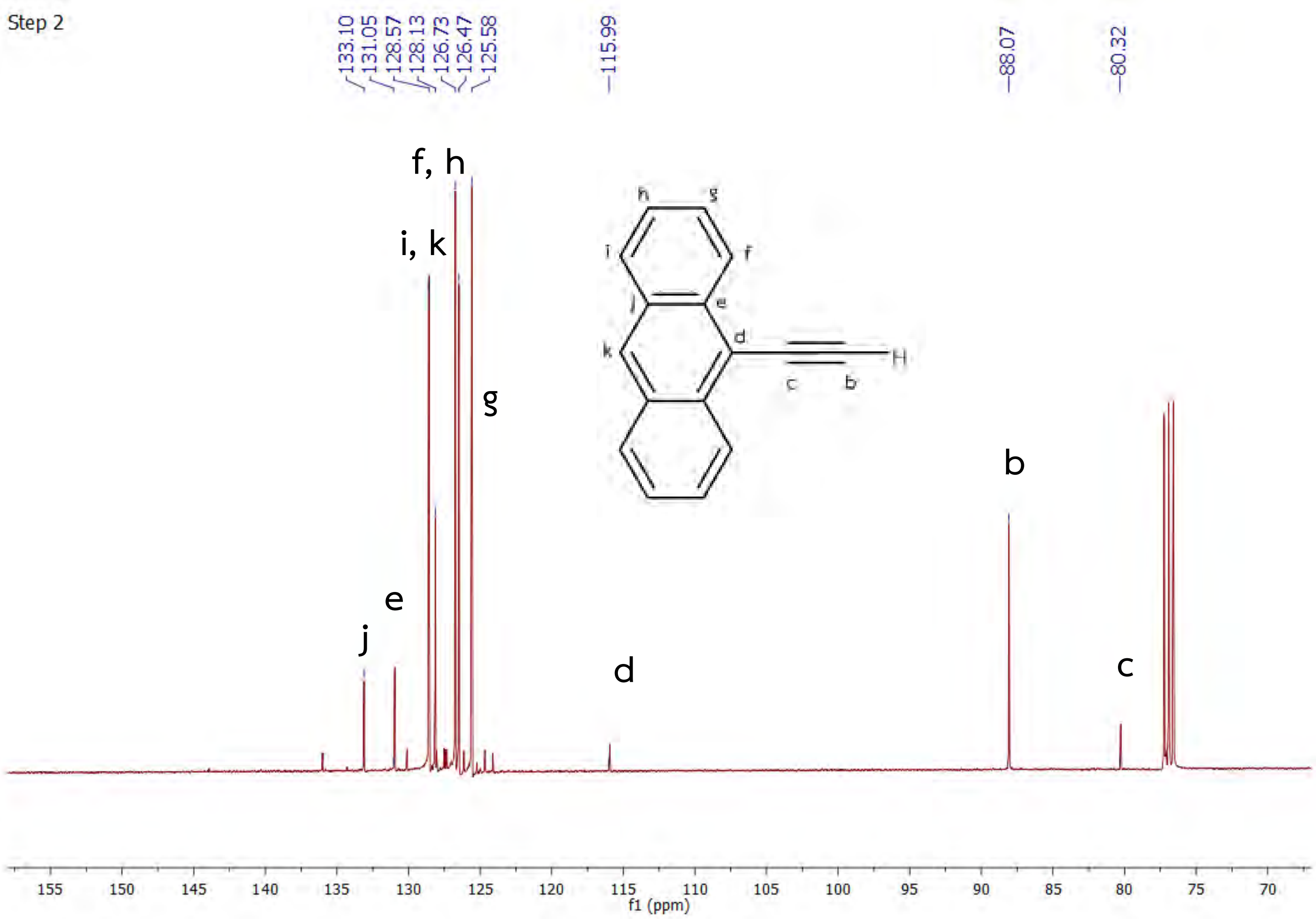
รูปที่ 1 ^{1}H-NMR สเปกตรัม ของ **A1**



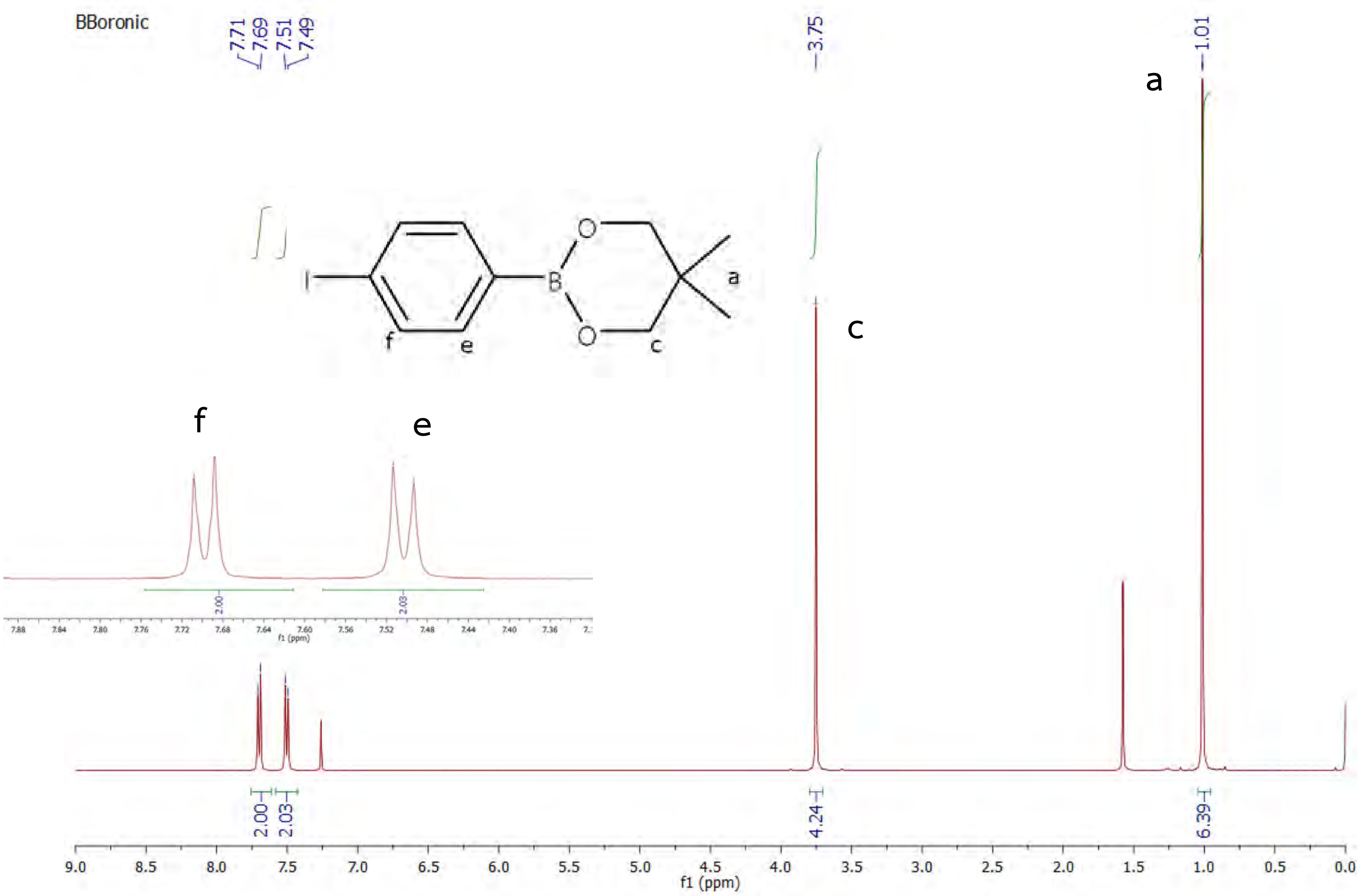
รูปที่ 2 ^{13}C-NMR สเปกตรัม ของ **A1**



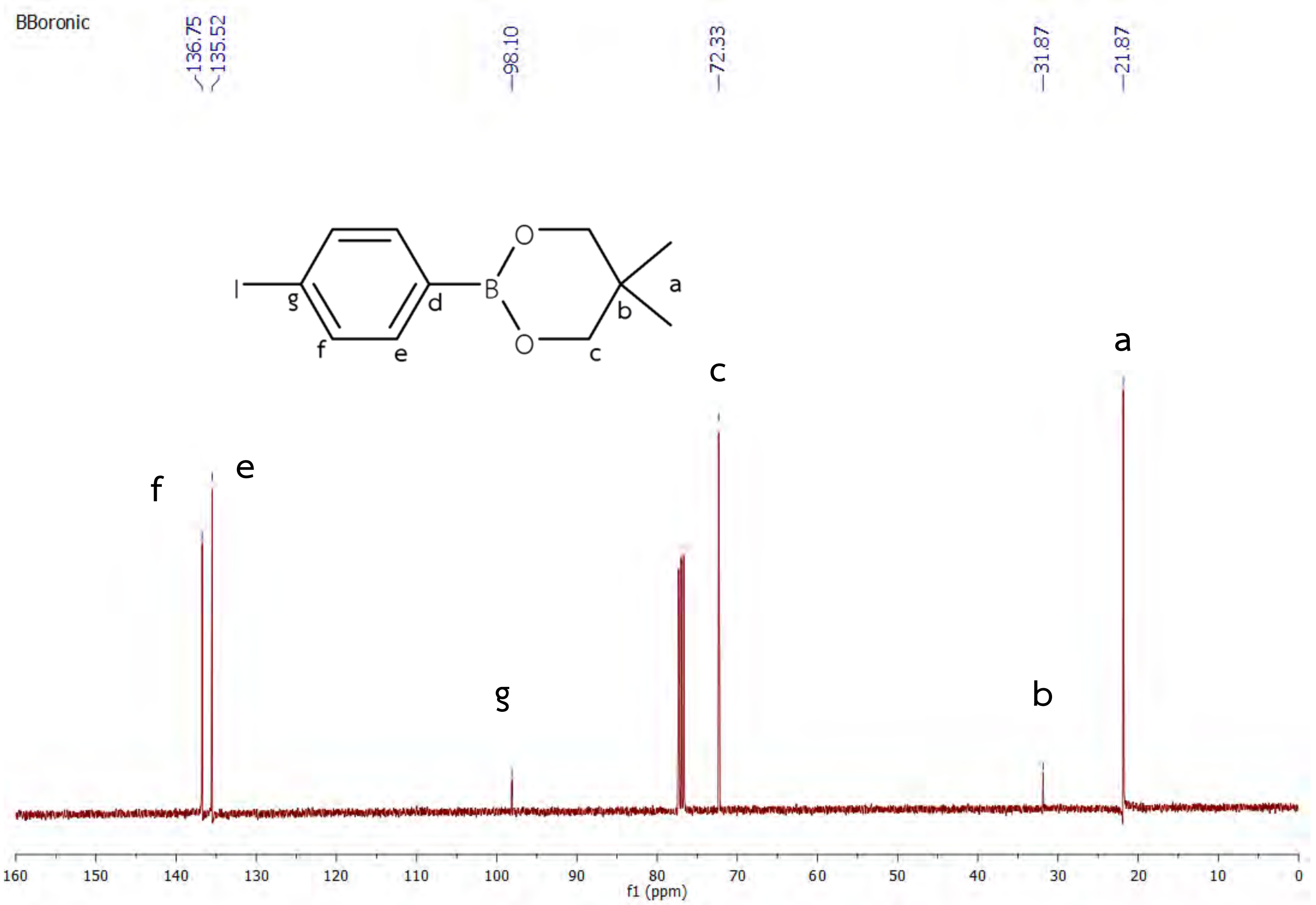
รูปที่ 3 ^{1}H-NMR สเปกตรัม ของ **A2**



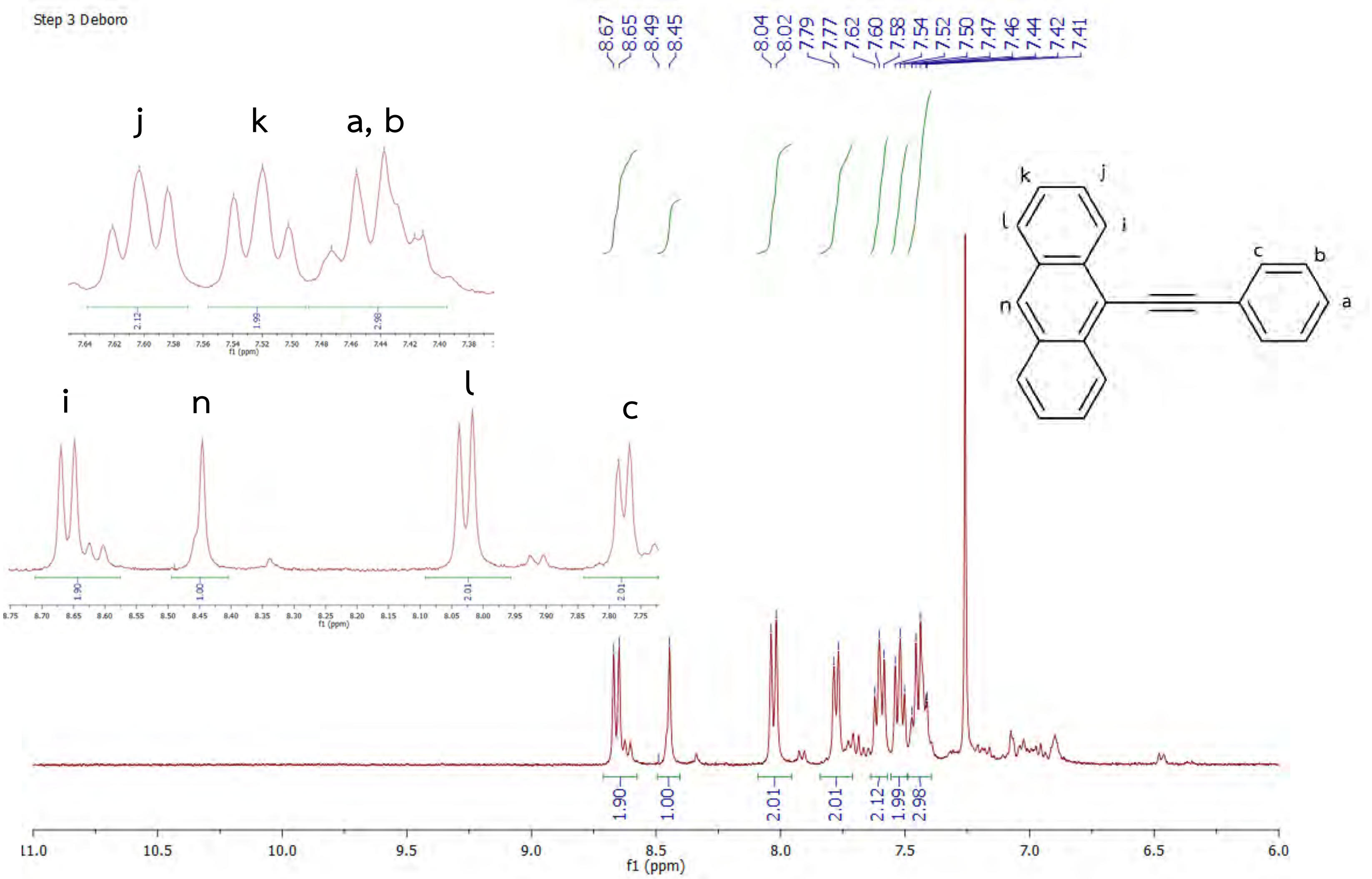
รูปที่ 4 ^{13}C-NMR สเปกตรัม ของ **A2**



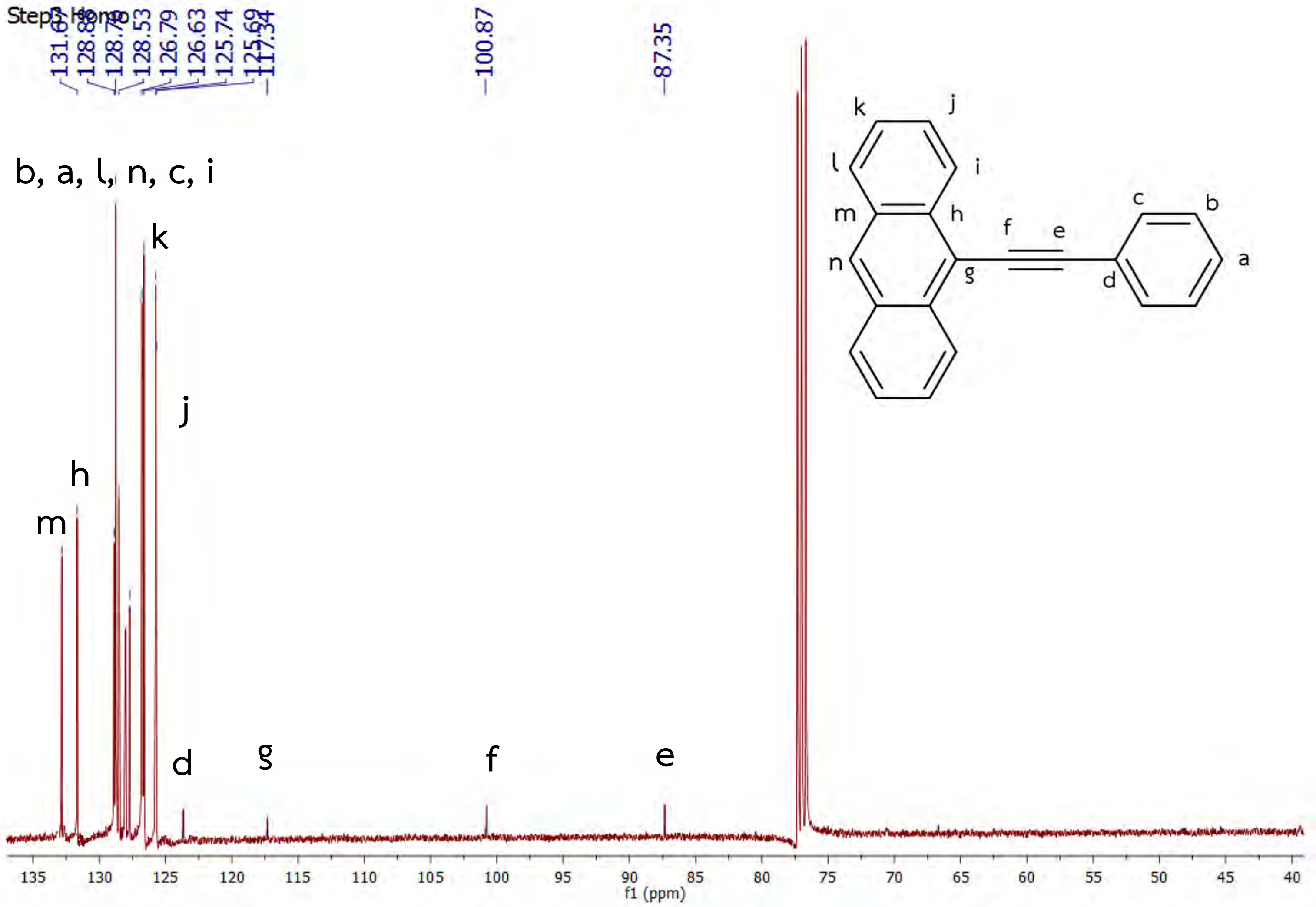
รูปที่ 5 ^{1}H-NMR สเปกตรัม ของ **B1**



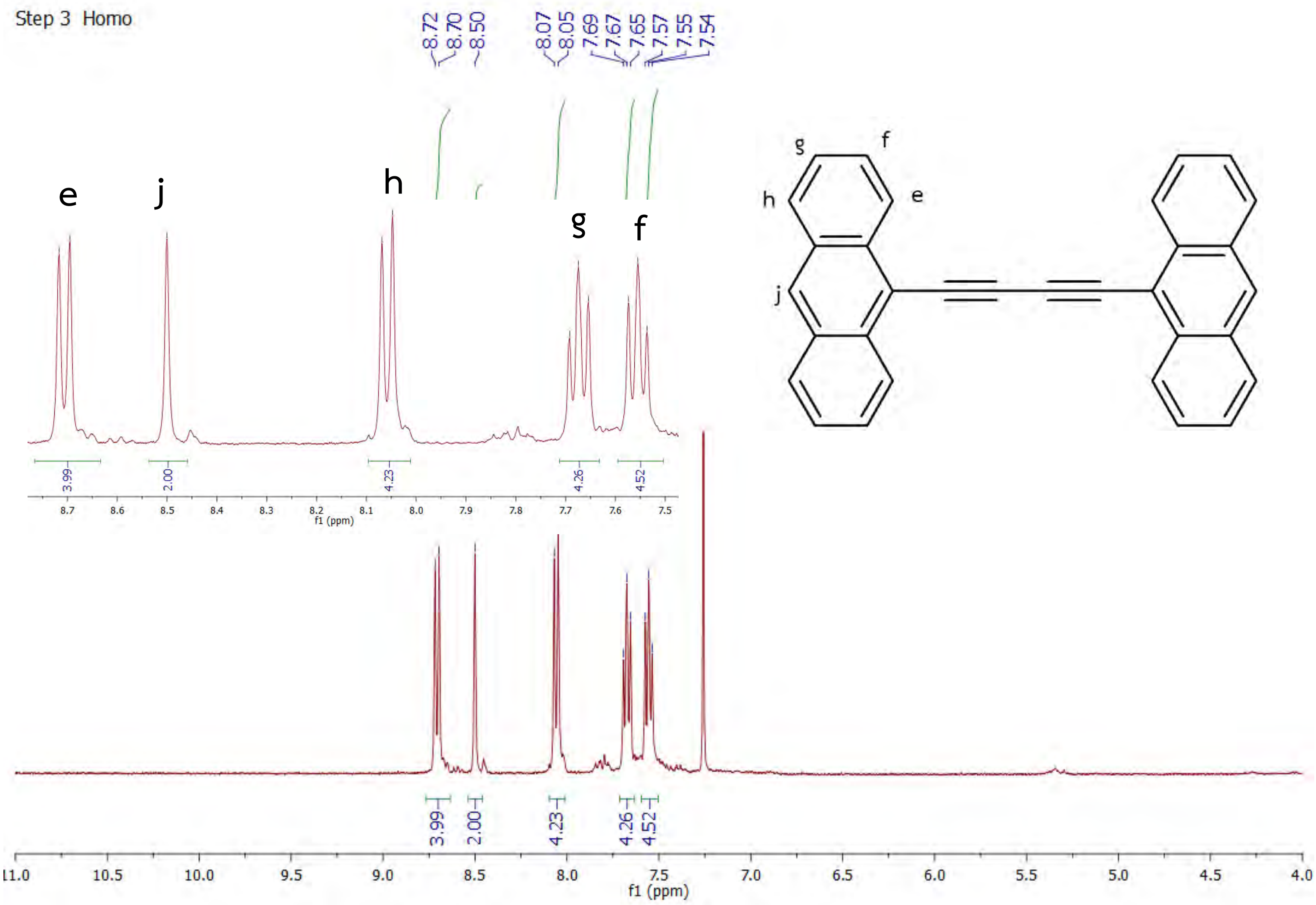
รูปที่ 6 ^{13}C-NMR สเปกตรัม ของ **B1**



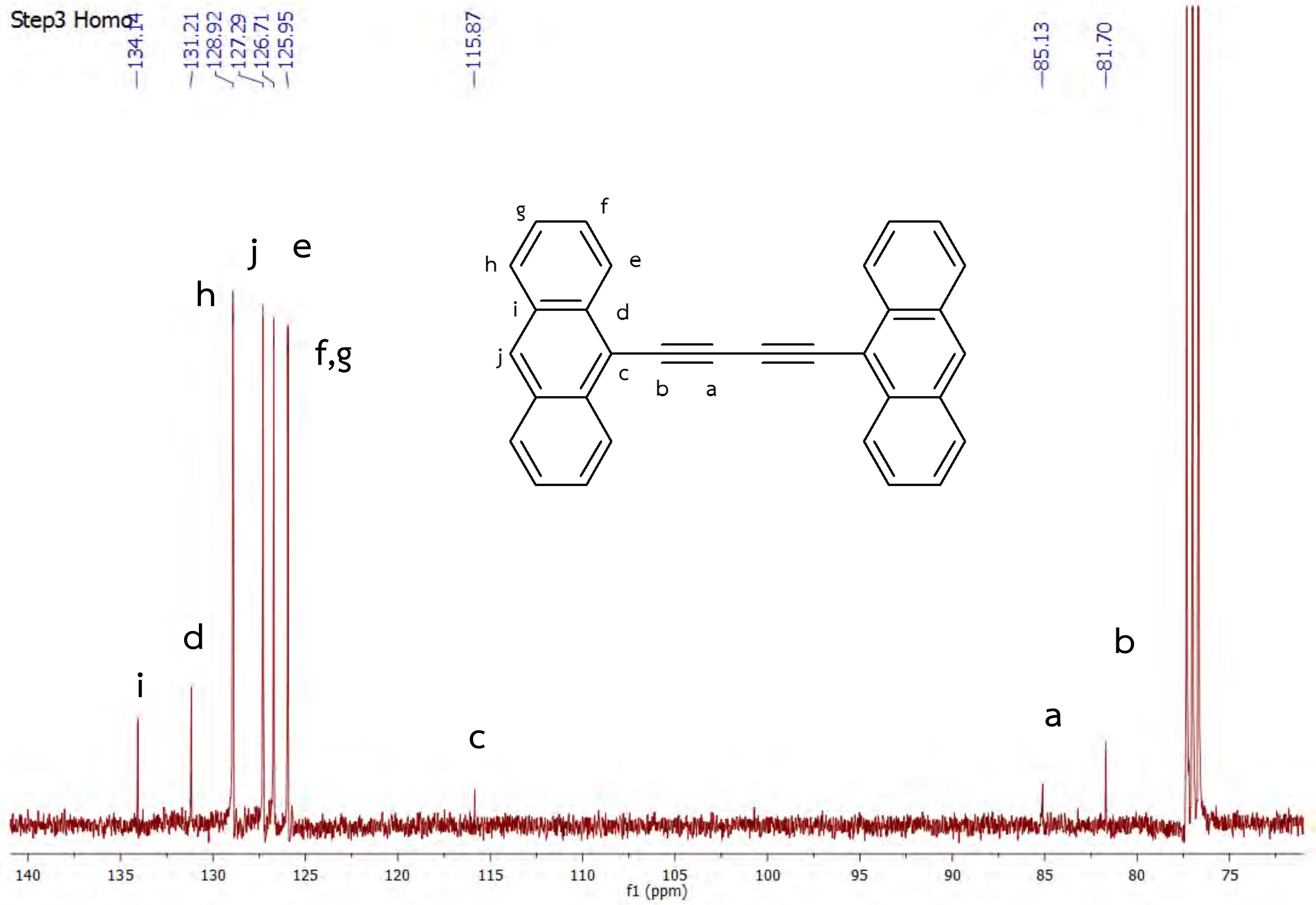
รูปที่ 7 ^{1}H-NMR สเปกตรัม ของ **A4**



รูปที่ 8 ^{13}C-NMR สเปกตรัม ของ **A4**



รูปที่ 9 ^{1}H-NMR สเปกตรัม ของ **A5**



รูปที่ 10 ^{13}C-NMR สเปกตรัม ของ **A5**

ประวัติผู้วิจัย

นางสาวณัฐธิดา วินิจ เกิดเมื่อวันที่ 11 มิถุนายน พ.ศ.2538 ที่จังหวัดราชบุรี สำเร็จการศึกษาชั้นมัธยมศึกษาตอนปลายจากโรงเรียนประจวบวิทยาลัย จังหวัดประจวบคีรีขันธ์ เมื่อปีการศึกษา 2555 เข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2556 ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้ บ้านเลขที่ 371/1 หมู่ที่ 1 ซอยเทศบาล 10 ตำบลคลองวาฬ อำเภอเมือง จังหวัดประจวบคีรีขันธ์ รหัสไปรษณีย์ 77000 อีเมล์ ojyf458@gmail.com