

การสังเคราะห์อนุพันธ์พิเพอรีนด้วยปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ โดยใช้ซีโอไลต์เป็น
ตัวเร่งปฏิกิริยา

Synthesis of piperine derivatives via Diels-Alder reaction using
zeolite as catalyst

โดย
นายคำนิง สุขสกุล

รายงานนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2560

โครงการ การสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิเพอรินด้วยปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ โดยใช้ซีโอไลต์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา
โดย นายค้ำนิง สุขสกุล

ได้รับอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาเคมี
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบโครงการ

อนุทิน อมรรัตน์ ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.บุษยรัตน์ ธรรมพัฒนกิจ)

ปรีชา ภูวไพโรศิร อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์ ดร.ปรีชา ภูวไพโรศิร)

ดวงกมล ตุงคะสมิต กรรมการ
(อาจารย์ ดร.ดวงกมล ตุงคะสมิต)

รายงานฉบับนี้ได้รับความเห็นชอบและอนุมัติโดยหัวหน้าภาควิชาเคมี

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

วันที่ เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2561

คุณภาพของการเขียนรายงานเล่มนี้อยู่ในระดับ ดีมาก ดี พอใช้

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยและรายงานฉบับนี้จะไม่สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี หากไม่ได้รับความกรุณาอย่างสูง ขอขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ ดร.ปรีชา ภูวไพโรศิริศาสตร์ ที่กรุณาให้คำแนะนำเรื่องเทคนิค ในการวิจัย ให้ความรู้ ความช่วยเหลือ ตลอดจนปรับปรุงข้อบกพร่องต่างๆ ในรายงานฉบับนี้

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.บุษยรัตน์ ธรรมพัฒนกิจ และอาจารย์ ดร.ดวงกมล ตุงคะสมิต ที่ยินดีเสียสละเวลาที่มีค่า และกรุณาให้เกียรติเป็นประธาน และกรรมการสอบงานวิจัยครั้งนี้ รวมถึงให้ คำแนะนำ และข้อสงสัย ตลอดจนตรวจสอบแก้ไขให้รายงานฉบับนี้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น

ขอขอบคุณ ดร.วิเศษภูญา วรระลัย นางสาวฐิตา ยอดสวัสดิ์ นิสิตปริญญาเอก และนางสาวฐิติฤทัย ดวง วิจิตรกุล นิสิตปริญญาโท ภาควิชาเคมี ที่ให้ความรู้ คำปรึกษา แนะนำแนวทาง เทคนิคการวิจัย เครื่องมือ และ สารเคมี ตลอดจนการปรับปรุงและตรวจสอบรายงานฉบับนี้ให้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น

ขอขอบคุณโครงการการเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์ คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัยที่ให้ทุนสนับสนุนในการดำเนินการงานวิจัยในครั้งนี้

ขอขอบคุณกำลังใจ และการสนับสนุนจากบิดา มารดา พี่ๆ และน้องๆ ภาควิชาเคมี ผู้วิจัยขอ ระลึกในความกรุณาของทุกท่านที่ได้กล่าวมาข้างต้น และบุคคลที่มีได้เอ่ยนามไว้ ณ โอกาสนี้

ผู้วิจัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ	จ
สารบัญ	ฉ
สารบัญรูปประกอบ	ช
สารบัญแผนภาพ	ฌ
สารบัญตาราง	ญ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและมูลเหตุจูงใจในการเสนอโครงการ	1
1.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	2
การสังเคราะห์ชาบาไมด์	2
ข้อมูลซีโอไลต์เบื้องต้น	5
1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย	7
1.4 ขอบเขตงานวิจัย	7
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	8
บทที่ 2 การสกัดแยกสารตั้งต้นและพิสูจน์โครงสร้างสารผลิตภัณฑ์	9
2.1 หลักการ	9
2.2 การทดลอง	9
2.2.1 การสกัดพิเพอริน (piperine) จากเมล็ดพริกไทยขาว	10
2.3 ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง	10
2.3.1 การสกัดพิเพอริน (piperine) จากเมล็ดพริกไทยขาว	10
บทที่ 3 การศึกษาปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ของพิเพอริน โดยใช้ซีโอไลต์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา	12
3.1 หลังการสังเคราะห์อนุพันธ์พิเพอริน	12
3.2 การทดลอง	13
3.2.1 การคำนวณขนาดโมเลกุลของพิเพอรินและชาบาไมด์	14
3.2.2 การหาค่าความเป็นกรดของตัวเร่งปฏิกิริยาด้วยการไทเทรต	14
3.2.3 การสังเคราะห์และพิสูจน์ทราบโครงสร้างของชาบาไมด์	15
3.2.4 กระบวนการเลือกซีโอไลต์ (Zeolite) ที่เหมาะสมเพื่อเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ (Diels-Alder reaction)	15

3.2.5	กระบวนการทดสอบความสามารถของซีโอไลต์ (Zeolite) เพื่อเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในปฏิกิริยาดิลส์แอลเดอร์ (Diels-Alder reaction)	16
3.2.6	การหาคำนวณหาปริมาณผลิตภัณฑ์ซาบาไมด์ด้วยเทคนิค $^1\text{H NMR}$	16
3.3	ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง	17
3.3.1	การคำนวณขนาดโมเลกุลของพิเพอรินและซาบาไมด์	17
3.3.2	การหาค่าความเป็นกรดของตัวเร่งปฏิกิริยาด้วยการไทเทรต	18
3.3.3	การสังเคราะห์ซาบาไมด์และการพิสูจน์ทราบโครงสร้าง	19
3.3.4	การศึกษาเบื้องต้นสำหรับการคัดสรรซีโอไลต์ที่เหมาะสมในการเกิดปฏิกิริยาดิลส์แอลเดอร์ของพิเพอริน	19
3.3.5	กระบวนการทดสอบความสามารถของซีโอไลต์ (Zeolite) เพื่อเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในปฏิกิริยาดิลส์แอลเดอร์ (Diels-Alder reaction)	21
3.3.6	การหาคำนวณหาปริมาณผลิตภัณฑ์ซาบาไมด์โดยใช้เทคนิค $^1\text{H NMR}$	27
3.3.7	สรุปปฏิกิริยาดิลส์แอลเดอร์ที่เหมาะสมในการทดลองครั้งนี้	31
3.3.8	การเลือกใช้ 4-bromobenzyl bromide เป็น internal standard	31
บทที่ 4	สรุปผลการทดลอง	33
4.1	สรุปผลการทดลอง	33
4.2	งานวิจัยในชั้นอนาคต	33
4.3	ข้อเสนอแนะ	33
เอกสารอ้างอิง		34
ภาคผนวก		36
ประวัติผู้วิจัย		56

สารบัญรูปประกอบ

	หน้า
รูปที่ 1.1 ลักษณะของเมล็ดพริกไทยสด ดำ และขาว	1
รูปที่ 1.2 โครงสร้างของ piperine	1
รูปที่ 1.3 โครงสร้างปฏุมุมุมิ TO_4 (SiO_4 และ AlO_4) และ T-O-T	5
รูปที่ 1.4 ปัจจัยที่ส่งผลต่อความแรงของกรดโปรตอนบนซีโอไลต์	6
รูปที่ 3.1 โครงสร้างของ chabamide	15
รูปที่ 3.2 โครงสร้าง 3 มิติของพิเพอริน (a) และซาบาไมด์ (b)	17
รูปที่ 3.3 แผ่น TLC จำลองแสดงการเกิดผลิตภัณฑ์ซาบาไมด์ในปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ที่มีตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดต่างๆ	20
รูปที่ 3.4 กราฟแสดงปริมาณของตัวเร่งปฏิกิริยาที่ใช้ในปริมาณกรดที่แตกต่างกัน	21
รูปที่ 3.5 กราฟแสดง %NMR yield ของซาบาไมด์ที่เกิดขึ้น เมื่อใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดต่างๆ ที่ปริมาณความเป็นกรดแตกต่างกัน	23
รูปที่ 3.6 กราฟแสดง % NMR yield ของซาบาไมด์ที่เกิดขึ้นเมื่อใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดต่างๆ ที่อุณหภูมิแตกต่างกัน	24
รูปที่ 3.7 Overlaid 1H NMR spectra ของ a) ปฏิกิริยาที่ใช้ ZSM-5- $PrSO_3H$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (1)	27
รูปที่ 3.8 Overlaid 1H NMR spectra ของ a) ปฏิกิริยาที่ใช้ ZSM-5- $PrSO_3H$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (2)	29
รูปที่ 3.9 Internal standard (4-bromo benzyl bromide)	31
รูปที่ 5.1 Overlaid 1H NMR spectra ของ a) ปฏิกิริยาที่ใช้ Silica gel เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (1)	36
รูปที่ 5.2 Overlaid 1H NMR spectra ของ a) ปฏิกิริยาที่ใช้ Silica gel เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (2)	38
รูปที่ 5.3 Overlaid 1H NMR spectra ของ a) ปฏิกิริยาที่ใช้ SBA-15- $PrSO_3H$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (1)	40
รูปที่ 5.4 Overlaid 1H NMR spectra ของ a) ปฏิกิริยาที่ใช้ SBA-15- $PrSO_3H$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (2)	42
รูปที่ 5.5 Overlaid 1H NMR spectra ของ a) ปฏิกิริยาที่ใช้ MCA- $PrSO_3H$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (1)	44
รูปที่ 5.6 Overlaid 1H NMR spectra ของ a) ปฏิกิริยาที่ใช้ MCA- $PrSO_3H$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (2)	46
รูปที่ 5.7 Overlaid 1H NMR spectra ของ a) ปฏิกิริยาที่ใช้ Al-MCM-41 เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (1)	48
รูปที่ 5.8 Overlaid 1H NMR spectra ของ a) ปฏิกิริยาที่ใช้ Al-MCM-41 เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (2)	50
รูปที่ 5.9 Overlaid 1H NMR spectra ของ a) ปฏิกิริยาที่ใช้ MCM-41 เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (1)	52
รูปที่ 5.10 Overlaid 1H NMR spectra ของ a) ปฏิกิริยาที่ใช้ MCM-41 เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (2)	54

สารบัญแผนภาพ

	หน้า
แผนภาพที่ 1.1 การออกแบบการสังเคราะห์แบบย้อนกลับ (Retro-synthesis) ของชา บาไมด์ (Chabamide)	2
แผนภาพที่ 1.2 ปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ ระหว่างคอนจูเกตไดอีนกับไดอีนไฟล์	3
แผนภาพที่ 1.3 การสังเคราะห์ชาบาไมด์โดยใช้พิเพอรินเป็นสารตั้งต้นผ่านปฏิกิริยา Diels- Alder มีสารประกอบโคบอลต์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา	3
แผนภาพที่ 1.4 การสังเคราะห์ชาบาไมด์โดยใช้พิเพอรินเป็นสารตั้งต้นผ่านปฏิกิริยา Diels-Alde โดยมีสารประกอบโคบอลต์และสังกะสีเป็นตัวเร่ง ปฏิกิริยา	4
แผนภาพที่ 1.5 การสังเคราะห์ชาบาไมด์โดยใช้พิเพอรินเป็นสารตั้งต้น ผ่านปฏิกิริยา Diels-Alder โดยมีซิลิกาเจลเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา	4
แผนภาพที่ 1.6 การสังเคราะห์ชาบาไมด์โดยใช้พิเพอรินเป็นสารตั้งต้น ผ่านปฏิกิริยา Diels-Alder	7
แผนภาพที่ 2.1 วิธีการสกัดพิเพอรินจากเมล็ดพริกไทย	11
แผนภาพที่ 3.1 Proposed mechanism การเกิดปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ของพิเพอริน โดยมี cobalt-phosphine เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา	12
แผนภาพที่ 3.2 Proposed mechanism การเกิดปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ของพิเพอริน โดยมี silica gel เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา	13
แผนภาพที่ 3.3 ไดอะแกรมสำหรับ acid – base titration	18
แผนภาพที่ 3.4 การสังเคราะห์ชาบาไมด์ (4)	19
แผนภาพที่ 3.5 สภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ชาบาไมด์จากพิเพอริน	25
แผนภาพที่ 3.6 Proposed mechanism ของการเกิดปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ของพิ เพอรินที่มี ZSM-5-PrSO ₃ H เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา	26

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 3.1 ขนาดโพรงของซีโอไลต์ชนิดต่างๆ	18
ตารางที่ 3.2 ค่าความเป็นกรด acidity ของตัวเร่งปฏิกิริยา	19
ตารางที่ 3.3 % NMR yield ของซาบาไมด์ที่เกิดขึ้นเมื่อใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดต่างๆ ที่ปริมาณกรดแตกต่างกัน	22
ตารางที่ 3.4 %NMR yield ของซาบาไมด์ที่เกิดขึ้นเมื่อใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดต่างๆ ที่อุณหภูมิที่แตกต่างกัน	24
ตารางที่ 3.5 ข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณ %NMR yield สำหรับ ZSM-5-PrSO ₃ H ครั้งที่ 1	27
ตารางที่ 3.6 ข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณ %NMR yield สำหรับ ZSM-5-PrSO ₃ H ครั้งที่ 2	29
ตารางที่ 3.7 %NMR yield ของผลิตภัณฑ์ซาบาไมด์เฉลี่ยโดยใช้ ZSM-5-PrSO ₃ H เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา	30
ตารางที่ 5.1 ข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณ %NMR yield สำหรับ Silica gel ครั้งที่ 1	37
ตารางที่ 5.2 ข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณ %NMR yield สำหรับ Silica gel ครั้งที่ 2	38
ตารางที่ 5.3 %NMR yield ของผลิตภัณฑ์ซาบาไมด์เฉลี่ยโดยใช้ silica gel เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา	39
ตารางที่ 5.4 ข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณ %NMR yield สำหรับ SBA-15-PrSO ₃ H ครั้งที่ 1	40
ตารางที่ 5.5 ข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณ %NMR yield สำหรับ SBA-15-PrSO ₃ H ครั้งที่ 2	42
ตารางที่ 5.6 %NMR yield ของผลิตภัณฑ์ซาบาไมด์เฉลี่ยโดยใช้ SBA-15-PrSO ₃ H เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา	43
ตารางที่ 5.7 ข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณ %NMR yield สำหรับ MCA-PrSO ₃ H ครั้งที่ 1	44
ตารางที่ 5.8 ข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณ %NMR yield สำหรับ MCA-PrSO ₃ H ครั้งที่ 2	46
ตารางที่ 5.9 %NMR yield ของผลิตภัณฑ์ซาบาไมด์เฉลี่ยโดยใช้ MCA-PrSO ₃ H เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา	47
ตารางที่ 5.10 ข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณ %NMR yield สำหรับ Al-MCM-41 ครั้งที่ 1	48
ตารางที่ 5.11 ข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณ %NMR yield สำหรับ Al-MCM-41 ครั้งที่ 2	50
ตารางที่ 5.12 %NMR yield ของผลิตภัณฑ์ซาบาไมด์เฉลี่ยโดยใช้ Al-MCM-41 เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา	51
ตารางที่ 5.13 ข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณ %NMR yield สำหรับ MCM-41 ครั้งที่ 1	52
ตารางที่ 5.14 ข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณ %NMR yield สำหรับ MCM-41 ครั้งที่ 2	54
ตารางที่ 5.15 %NMR yield ของผลิตภัณฑ์ซาบาไมด์เฉลี่ยโดยใช้ MCM-41 เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา	55

บทที่ 1

บทนำ

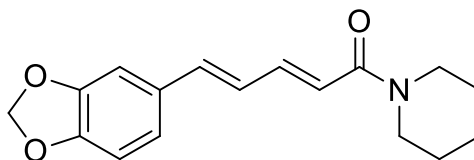
1.1 ความเป็นมาและมูลเหตุจูงใจ

พริกไทย (*Piper nigrum*, รูปที่ 1.1) เป็นพืชที่ปลูกพบมากกว่า 700 สายพันธุ์โดยมีต้นกำเนิดในแถบเขตร้อน พริกไทยนั้นเป็นเครื่องเทศที่ได้รับความนิยมของโลก เพราะมีกลิ่นฉุน เผ็ดร้อน จึงทำให้นิยมนำมาแปรรูปและประกอบอาหารได้หลากหลาย



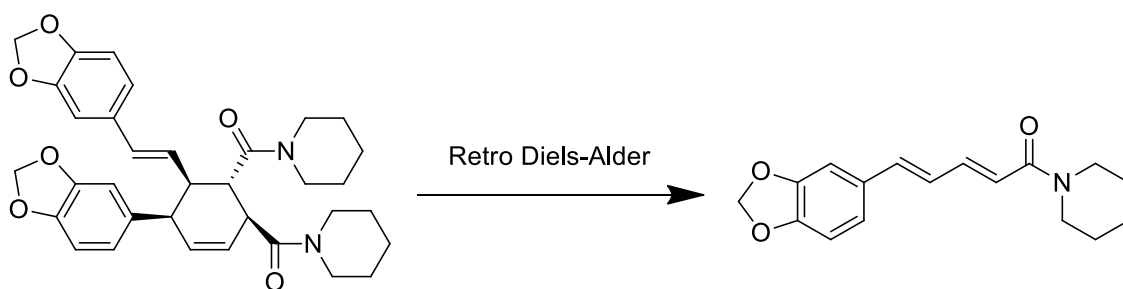
รูปที่ 1.1 ลักษณะของเมล็ดพริกไทยสด ดำ และขาว

องค์ประกอบทางเคมีที่พบในพริกไทย คือสารกลุ่มเอไมด์อัลคาลอยด์ (amide alkaloid) เช่น พิเพอริน (piperine, รูปที่ 1.2) ซึ่งมีรายงานว่ามียุทธวิธีทางชีวภาพที่หลากหลาย เช่นการต้านมะเร็ง¹ รักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับการรบกวนระบบประสาทส่วนกลาง²⁻³ ต้านการอักเสบ⁴ และช่วยเพิ่มการดูดซึมในเซลล์ลำไส้⁵ เมื่อพิจารณาโครงสร้างทางเคมีของพิเพอริน จะเห็นว่าประกอบด้วยหมู่เอไมด์ ที่มีคาร์บอนิลต่อกับวงไพเพอริดีน (Piperidine) และหมู่เมทิลีนไดออกซีเบนซิล (methylene dioxy benzyl) โดยทั้งสองหมู่จะเชื่อมด้วยไดอีน (diene)



รูปที่ 1.2 โครงสร้างของ piperine

นอกจากพิเพอรินจะเป็นองค์ประกอบหลักที่พบในพืชสกุล Piper เกือบทุกสปีชีส์แล้ว ยังมีสารกลุ่มไดเมอร์ิกเอไมด์อัลคาลอยด์ (dimeric amide alkaloid) เป็นองค์ประกอบรอง โดยสิ่งที่น่าสนใจคือสารกลุ่มไดเมอร์ิกเอไมด์อัลคาลอยด์ ส่วนใหญ่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่ดีกว่า⁶ สารกลุ่มโมโนเมอร์ิกเอไมด์อัลคาลอยด์ (monomeric amide alkaloid) ตัวอย่างเช่น ซาบาไมด์ (chabamide) ซึ่งเป็นสารไดเมอร์ของพิเพอริน มีฤทธิ์ต้านมะเร็งที่ดีกว่าพิเพอริน⁷⁻⁸ ผลการศึกษาดังกล่าวส่งผลให้นักวิจัยหลายกลุ่มสนใจสังเคราะห์ซาบาไมด์ โดยออกแบบการสังเคราะห์จากสารตั้งต้นพิเพอรินด้วยปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ (Diels-Alder reaction) ดังแสดงในแผนภาพที่ 1.1 โดยอย่างไรก็ตามสถานะที่ใช้ในการสังเคราะห์สำหรับปฏิกิริยานี้ จำเป็นต้องใช้อุณหภูมิสูงและตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีความเป็นกรด ดังนั้นผู้วิจัยต้องการที่จะหาสถานะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ซาบาไมด์ด้วยปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ โดยการปรับเปลี่ยน ชนิดตัวเร่งปฏิกิริยา และอุณหภูมิที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา ซึ่งปฏิกิริยาดังกล่าวมีข้อดีคือ สามารถสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการได้ด้วยปฏิกิริยาขั้นตอนเดียว โดยผู้วิจัยคาดหวังว่า จะสามารถหาสถานะที่อุณหภูมิลดลงจากเดิมได้ และพบตัวเร่งปฏิกิริยาที่สามารถนำมาใช้ทดแทนตัวเร่งปฏิกิริยาเดิมที่เคยใช้ในงานวิจัยก่อนหน้านี้

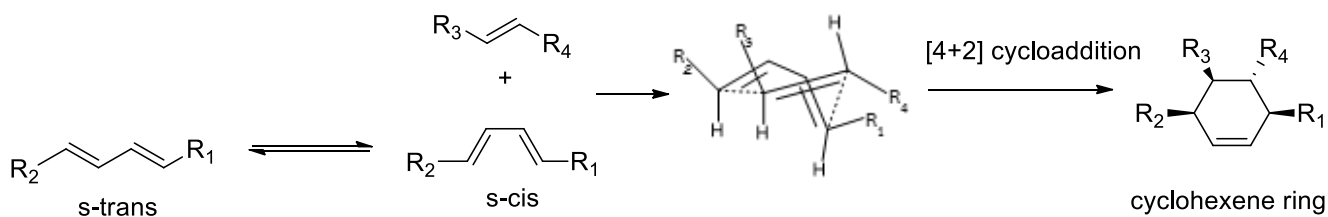


แผนภาพที่ 1.1 การออกแบบการสังเคราะห์แบบย้อนกลับ (Retro-synthesis)⁹ ของซาบาไมด์ (Chabamide)

1.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การสังเคราะห์ซาบาไมด์

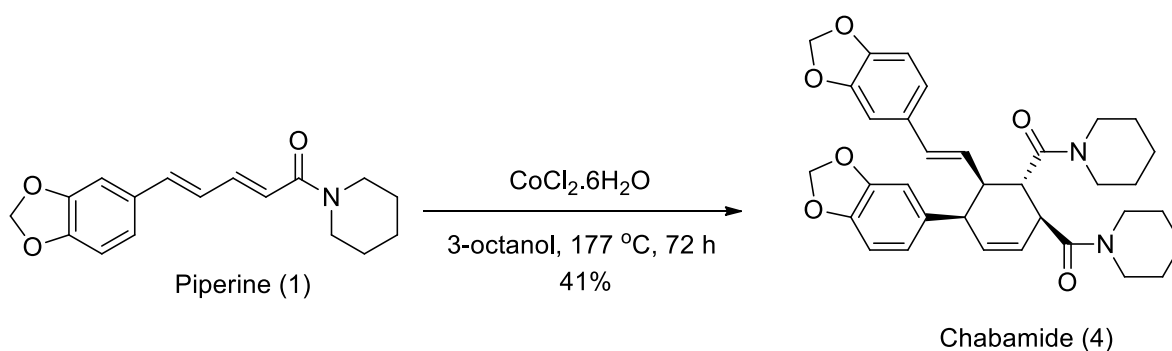
ปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ (Diels-Alder reaction) จัดอยู่ในกลุ่ม [4+2] cycloaddition เป็นการทำปฏิกิริยาระหว่างคอนจูเกตไดเอน (conjugated diene) เป็นโมเลกุลที่มีพันธะคู่สลับเดี่ยว และไดอีนอไฟล์ (dienophile) เกิดเป็นวงไซโคลเฮกซีน (แผนภาพที่ 1.2) ปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์เกิดขึ้นในขั้นตอนเดียว ทำให้มี stereoselectivity และ regioselectivity สูง มักเกิดได้ดีที่อุณหภูมิสูงและมีกรดเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา



แผนภาพที่ 1.2 ปฏิกริยาดีลส์แอลเดอร์ ระหว่างคอนจูเกตไดอีนกับไดอีนไฟล์

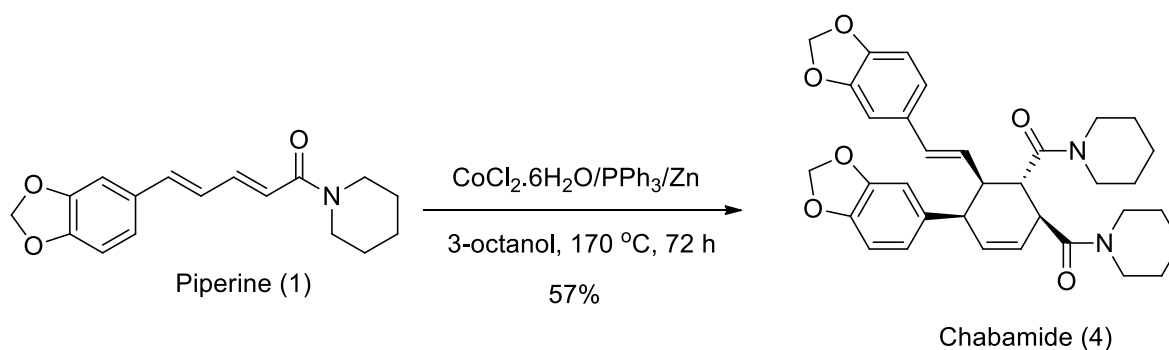
ตัวอย่างงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ชาบาไมด์

ในปี 2005 Nikaido และคณะ¹⁰ ได้แยกสารสกัดจากรากของพริกไทย และนำสารที่แยกได้มาทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ชาบาไมด์ ผ่านปฏิกริยาดีลส์แอลเดอร์ ซึ่งงานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแรกที่ได้ศึกษาปฏิกริยาดีลส์แอลเดอร์ในสภาวะให้ความร้อนเท่านั้นและมีลิวอิสแอซิดเป็นตัวเร่งปฏิกริยา รวมทั้งศึกษาสภาวะใช้ตัวทำละลายและไม่ใช้ตัวทำละลาย ถึงแม้ว่าในสภาวะให้ความร้อนเท่านั้นจะให้ผลิตภัณฑ์มากที่สุด แต่อย่างไรก็ตามในการมีโคบอลต์นั้นช่วยให้เกิดผลิตภัณฑ์ที่มี regioselectivity มากขึ้น



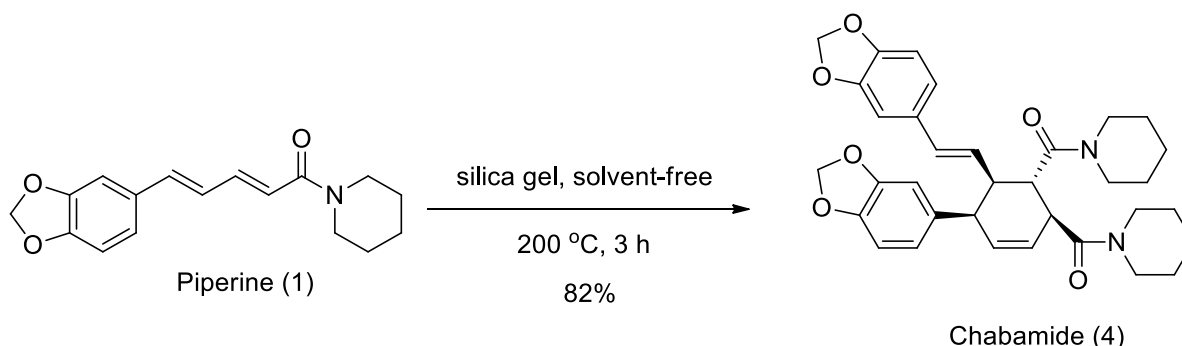
แผนภาพที่ 1.3 การสังเคราะห์ชาบาไมด์โดยใช้พิเพอรินเป็นสารตั้งต้นผ่านปฏิกริยา Diels-Alder โดยมีสารประกอบโคบอลต์เป็นตัวเร่งปฏิกริยา

ในปี 2005 Nikaido และคณะ¹¹ ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ชาบาไมด์ โดยเริ่มต้นจากพิเพอรินผ่านปฏิกริยาดีลส์แอลเดอร์ โดยมีสารประกอบโคบอลต์เป็นลิวอิส แอซิด (Lewis acid) ซึ่งทำหน้าที่ช่วยเร่งปฏิกริยาและมีลิแกนด์เป็นฟอสฟีน (phosphine) โดยในงานวิจัยนี้ใช้โลหะซิงค์เพื่อที่จะไปรีดิวซ์โลหะโคบอลต์ที่มีเลขออกซิเดชัน 2+ เป็น 1+ เพื่อให้โคบอลต์มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น นอกจากนี้ใช้ออกทานอลเป็นตัวทำละลาย ตั้งปฏิกริยาที่อุณหภูมิ 170 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 72 ชั่วโมง และได้เปอร์เซ็นต์ผลิตภัณฑ์เท่ากับ 57%



แผนภาพที่ 1.4 การสังเคราะห์ชาบาไมด์โดยใช้พิเพอรินเป็นสารตั้งต้น ผ่านปฏิกิริยา Diels-Alder โดยมีสารประกอบโคบอลต์และสังกะสีเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

ในปี 2013 กลุ่มวิจัยของ Wei¹² ได้พัฒนาวิธีการสังเคราะห์ชาบาไมด์โดยใช้สภาวะที่อ่อนลง (mild condition) โดยในปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์จะไม่มีการใช้ตัวทำละลาย (solvent-free) เลือกใช้ซิลิกา เจล ซึ่งเป็นบรอนสเตด แอซิด (Bronsted acid) แทนการใช้ลิทมิส แอซิด และตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 200 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลาเพียง 3 ชั่วโมง ได้เปอร์เซ็นต์ผลิตภัณฑ์เท่ากับ 82% (แผนภาพที่ 1.5) อย่างไรก็ตามพบว่าซิลิกา เจล ไม่สามารถนำกลับมาใช้ใหม่ได้เนื่องจาก O-H บางส่วนจะสลายตัวที่อุณหภูมิสูง อีกทั้งยังใช้ในปริมาณมากเมื่อเทียบกับสารตั้งต้น



แผนภาพที่ 1.5 การสังเคราะห์ชาบาไมด์โดยใช้พิเพอรินเป็นสารตั้งต้น ผ่านปฏิกิริยา Diels-Alder โดยมีซิลิกาเจลเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

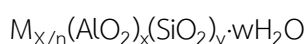
ถึงแม้ว่าการใช้ซิลิกาเจลเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา จะทำให้ปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ไม่จำเป็นต้องใช้ตัวทำละลาย แต่ข้อจำกัดข้างต้นของซิลิกาเจลด้านการไม่สามารถนำกลับมาใช้ใหม่ ทำให้ผู้วิจัยต้องการศึกษาตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีคุณสมบัติคล้ายคลึงกับซิลิกา เจล คือ ซีโอไลต์ (zeolite) เนื่องจากโครงสร้างของซีโอไลต์ประกอบด้วยอะลูมิเนียมซิลิเกต ซึ่งมีความสามารถเป็นได้ทั้งลิทมิสแอซิดจาก Al และบรอนสเตดแอซิดจาก O-H นอกจากนี้ซีโอไลต์นั้นเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาที่สามารถนำกลับมาใช้ใหม่ได้ ทนความร้อนได้ดี เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม มีพอร์ที่มีขนาดแตกต่างกันและยังสามารถเพิ่มความเป็นกรดได้ทั้งประเภทลิทมิสแอซิด และบรอนสเตดแอซิดได้อีกด้วย

ข้อมูลเบื้องต้นของซีโอไลต์ (Zeolite)¹³

ซีโอไลต์ เป็นกลุ่มผลึกแร่ที่เรียกว่า ไฮเดรตอะลูมิโนซิลิเกต (hydrated aluminosilicates) เกิดจากการเชื่อมกันระหว่างซิลิกอน และอะลูมิเนียม โดยมีโมเลกุลของออกซิเจนเป็นทรงสี่หน้าจนกลายเป็นของแข็งที่มีลักษณะเป็นรูพรุน คำว่าซีโอไลต์มาจากภาษากรีก “ซีโอ (zeo)” แปลว่า “เดือด” และ “ลิธอส (lithos)” แปลว่า “หิน” เนื่องจากเมื่อให้ความร้อนแก่ซีโอไลต์จะปลดปล่อยน้ำออกมา และสามารถดูดซับน้ำกลับคืนได้ ซึ่งเป็นกระบวนการผันกลับได้ ซึ่งการที่มีลักษณะเป็นรูพรุนทำให้ซีโอไลต์เกิดรูพรุนและโพรงขนาดใหญ่ นอกจากนี้ยังสามารถเกิดกระบวนการดูดซับ คายโมเลกุลสารอินทรีย์ได้ และมีความสำคัญในการประยุกต์ใช้ในอุตสาหกรรมปิโตรเคมี

องค์ประกอบของซีโอไลต์ (Zeolite compositions)

สูตรทั่วไปของซีโอไลต์ คือ

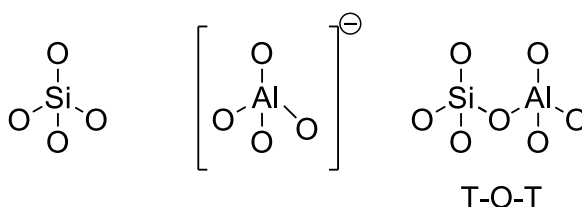


$x+y$ คือจำนวนหน่วยเตตระฮีดรอลต่อหน่วยเซลล์

y/x คืออัตราส่วนของ Si/Al

w คือจำนวนโมเลกุลน้ำต่อหน่วยเซลล์

ซีโอไลต์เป็นหน่วยปฐมภูมิของ SiO_4 และ/หรือ AlO_4^- (รูปที่ 1.3) เชื่อมกันด้วยอะตอมออกซิเจนเป็นรูปทรงเตตระฮีดรอล (tetrahedral structure) ของ TO_4 เชื่อมกันด้วยอะตอมออกซิเจน เขียนแทนด้วย T-O-T เมื่อหน่วย TO_4 หลายหน่วยจัดเรียงซ้ำๆ จะก่อตัวจากหน่วยย่อย (subunit) และขยายโครงสร้างใหญ่ขึ้นเป็นแลตทิซ (lattice)



รูปที่ 1.3 โครงสร้างปฐมภูมิ TO_4 (SiO_4 และ AlO_4^-) และ T-O-T¹⁴

โครงสร้างรูพรุนของซีโอไลต์ (Pore structure)

ในกระบวนการดูดซับหรือกระบวนการเร่งปฏิกิริยานั้น ต้องอาศัยช่องว่าง ขนาดรูพรุนของซีโอไลต์ โดยขนาดของโพรงเปิด (aperture) เกิดจากการเชื่อมต่อของโครงสร้างเทระฮีดรอล TO_4 ซึ่งโพรงที่มีขนาดเล็กที่สุดต้องประกอบด้วย T 8 หน่วย (8T) หรือเรียกว่า 8-membered (8MR) โดยสามารถจำแนกขนาดรูพรุนได้ 3 ชนิดคือ

1. Small pore size zeolite ประกอบด้วย T 8 หน่วย มีขนาด pore size 0.30-0.45 นาโนเมตร
2. Middle pore size zeolite ประกอบด้วย T 10 หน่วย มีขนาด pore size 0.45-0.60 นาโนเมตร
3. Large pore size zeolite ประกอบด้วย T 12 หน่วย มีขนาด pore size 0.60-0.80 นาโนเมตร

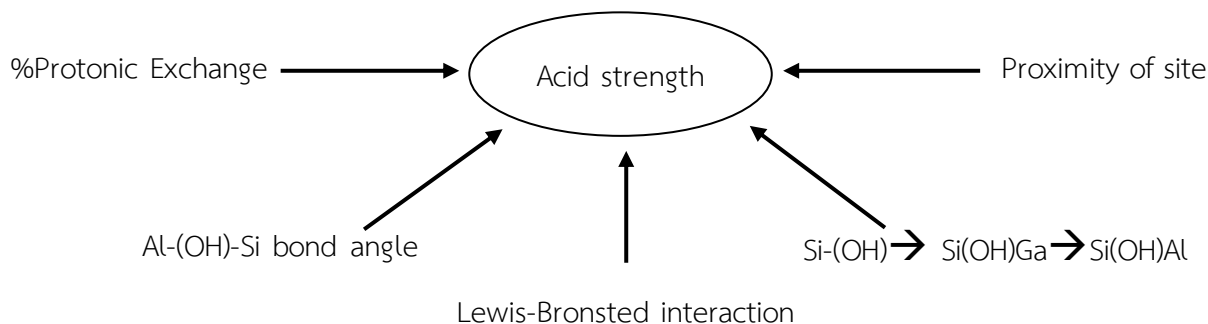
ตำแหน่งกัมมันต์ของซีโอไลต์ (active site)

องค์ประกอบทางเคมีนั้นสามารถเปลี่ยนแปลงได้ขึ้นกับการสังเคราะห์ โดยสามารถทำให้ซีโอไลต์มีสถานะที่เป็นกรด เบส รีดอกซ์ หรือไบฟังก์ชัน (bifunction) ซึ่งส่วนใหญ่ตัวเร่งปฏิกิริยามักจะอยู่ในรูปกรด หรือไบฟังก์ชัน

ตัวเร่งปฏิกิริยาของซีโอไลต์กรด (catalyst of acidic zeolite)

ตำแหน่งกรดบนซีโอไลต์ คือ ตำแหน่งของหมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl, -OH) ซึ่งเป็นกรดชนิดบรอนสเตด (Bronsted acid site) ซึ่งเป็นตำแหน่งเดียวกับอะตอมออกซิเจนที่เชื่อมต่อหน่วยเทระฮีดรอลปฐมภูมิในโครงสร้างซีโอไลต์

โดยตำแหน่งกรดตามทฤษฎีคือ จำนวนตำแหน่งกรดโปรตอนี่มากที่สุด จะเท่ากับหน่วย TO_4 ของอะลูมิเนียม ซึ่งในความจริงแล้ว จำนวนตำแหน่งกรดบนซีโอไลต์จะมีน้อยกว่า เป็นผลมาจากการเกิดการแลกเปลี่ยนไอออน และการหายไปของอะตอมอะลูมิเนียม (di-aluminum) ภายในโครงสร้างซีโอไลต์ในระหว่างการสังเคราะห์ นอกจากนั้นการใช้อุณหภูมิสูง จะทำให้เกิดปฏิกิริยากำจัดหมู่ไฮดรอกซิล (dehydroxylation) บนโครงสร้างได้ ทำให้ปริมาณตำแหน่งมีน้อยกว่าตามทฤษฎี



รูปที่ 1.4 ปัจจัยที่ส่งผลต่อความแรงของกรดโปรตอนบนซีโอไลต์

คุณสมบัติของซีโอไลต์

1. เป็นโครงสร้างผลึกและสามารถกำหนดขนาดผลึกได้ และปรับปรุงโครงสร้างได้หลังจากการสังเคราะห์
2. สามารถกำหนดขนาดของรูพรุนและรูปร่างทางเรขาคณิตได้
3. มีคุณสมบัติจำเพาะต่อรูปร่างโมเลกุล (shape selectivity)
4. สามารถปรับความแรงของกรดได้
5. มีเสถียรภาพต่อความร้อนสูง

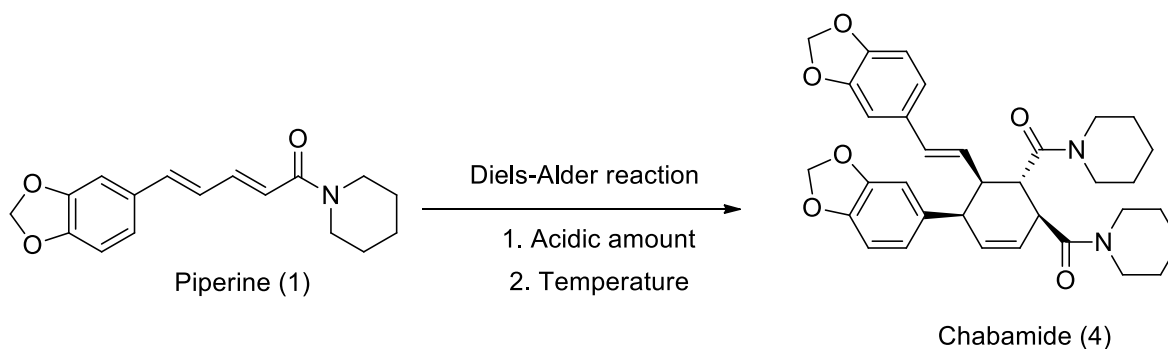
ความสามารถของซีโอไลต์ข้างต้น ทำให้ผู้วิจัยต้องการนำซีโอไลต์จำนวน 6 ชนิด ได้แก่ ZSM-5, MCM-41, Al-MCM-41, MCA-PrSO₃H, SBA-15-PrSO₃H, และ ZSM-5-PrSO₃H มาเป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ ในสภาวะที่ไม่ใช้ตัวทำละลายในปฏิกิริยา และทดสอบปริมาณกรดที่ใช้ และอุณหภูมิ เพื่อหาสภาวะที่เหมาะสมในการเกิดปฏิกิริยา เพื่อนำไปประยุกต์ใช้ในการสังเคราะห์ไคเมอริกเอไมด์อัลคาลอยด์ต่อไป

1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย

ออกแบบและสังเคราะห์สารประกอบชาบาไมด์ ซึ่งเป็นสารจำพวกไคเมอริกเอไมด์อัลคาลอยด์ โดยใช้พิเพอรีนเป็นสารตั้งต้น ผ่านปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ โดยใช้ซีโอไลต์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

1.4 ขอบเขตงานวิจัย

ชาบาไมด์เกิดจากพิเพอรีน 2 โมเลกุลเกิดปฏิกิริยาซึ่งกันละกัน โดยพิเพอรีนสามารถทำหน้าที่เป็นทั้ง diene และ dienophile โดยจะเริ่มจากการสกัดพิเพอรีนจากสารสกัดไคคโลโรมีเทนของพริกไทย จากนั้นนำมาทำปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ โดยมีซีโอไลต์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาและหาสภาวะที่เหมาะสมในการทำปฏิกิริยา โดยการเปลี่ยนแปลงปริมาณความเป็นกรดของตัวเร่งปฏิกิริยา และอุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา และหาปริมาณผลิตภัณฑ์ชาบาไมด์ด้วยเทคนิค ¹H NMR



แผนภาพที่ 1.6 การสังเคราะห์ชาบาไมด์โดยใช้พิเพอรีนเป็นสารตั้งต้น ผ่านปฏิกิริยา Diels-Alder

1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ได้สถานะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ซาบาไมด์ที่มีซีโอไลต์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา และสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการสังเคราะห์สารกลุ่มไดเมอริกเอไมด์อัลคาลอยด์ชนิดอื่นต่อไป

บทที่ 2

การสกัดแยกสารตั้งต้นและพิสูจน์โครงสร้างสารผลิตภัณฑ์

2.1 หลักการ

พริกไทยประกอบด้วยสารประกอบหลักคือ พิเพอริน (จากรูปที่ 1.2) ประมาณ 6-9% รวมทั้งพิเพอริดีน (piperidine), พิเพอเรททีน (piperettine) และพิเพอรานีน (piperanine)¹⁵ ซึ่งการสกัดพิเพอรินจากพริกไทยนั้นจะใช้ไดคลอโรมีเทนเป็นตัวทำละลาย จากนั้นนำสารสกัดไดคลอโรมีเทน¹⁶ ที่ได้มาทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคการตกผลึกโดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลายและพิเพอรินที่ได้จะนำมาตรวจสอบความบริสุทธิ์ด้วยวิธี thin layer chromatography (TLC) และเทคนิค NMR

2.2 การทดลอง

เครื่องมือและอุปกรณ์

1. เครื่องชั่งไฟฟ้าทศนิยม 4 ตำแหน่ง AB204-S, Mettler Toledo
2. แผ่น TLC Silica gel aluminum sheet, Merck
3. เครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุน (Rotary evaporator) รุ่น B-480, BUCHI Rotavapor
4. เครื่องแก้ววิทยาศาสตร์ ได้แก่ ขวดก้นกลม ขวดรูปชมพู่

สารเคมี

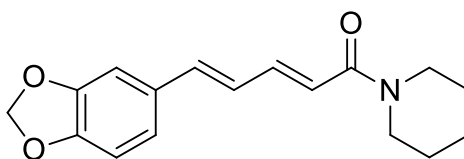
1. Dichloromethane (RCI, LAB SCAN LIMITED, Thailand)
2. Methanol (RCI, LAB SCAN LIMITED, Thailand)
3. Ethyl acetate (RCI, LAB SCAN LIMITED, Thailand)
4. Hexane (RCI, LAB SCAN LIMITED, Thailand)

วิธีการทดลอง

2.2.1 การสกัดพิเพอริน (Piperine) จากเมล็ดพริกไทยขาว

นำเมล็ดพริกไทยขาวปริมาณ 500 กรัม มาบดด้วยโม่ร่งบด (mortar) แล้วถ่ายใส่ขวดรูปชมพู่ปริมาตร 1 ลิตร ต่อมาเติมสารละลายไดคลอโรมีเทน 300 มิลลิลิตร ทำการคนด้วยแท่งแก้วและแช่ทิ้งไว้ 1 วัน หลังจากนั้น นำมากรองผ่านกระดาษกรองและทำการสกัดซ้ำอีก 2 ครั้ง นำส่วนสกัดไดคลอโรมีเทนที่ได้ทั้งหมดมาทำให้แห้งด้วยเครื่องระเหยแบบสุญญากาศ จะได้สารสกัดไดคลอโรมีเทน (dichloromethane crude extract) ต่อมา นำสารสกัดที่ได้มาตกผลึก โดยเติมตัวทำละลายเมทานอล และนำไปอุ่นให้ร้อนจนสารสกัดละลายหมด จากนั้น ตั้งทิ้งไว้เป็นเวลา 1 วัน จะได้ผลึกพิเพอรินในตัวทำละลายเมทานอล ทำการดูดสารละลายเมทานอลที่เหลือ ออกมาตกผลึกซ้ำอีก 2 ครั้ง และทำการล้างผลึกด้วยเมทานอลเย็น จากนั้นทำผลึกให้แห้ง และนำผลึกที่ได้ไป ตรวจสอบความบริสุทธิ์ด้วยเทคนิค Thin layer chromatography และ ^1H NMR โดยข้อมูลทาง ^1H NMR ที่ได้จะนำไปเปรียบเทียบกับงานวิจัยที่เคยรายงานมาแล้ว

ข้อมูล ^1H NMR ของพิเพอรินที่บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคการตกผลึก

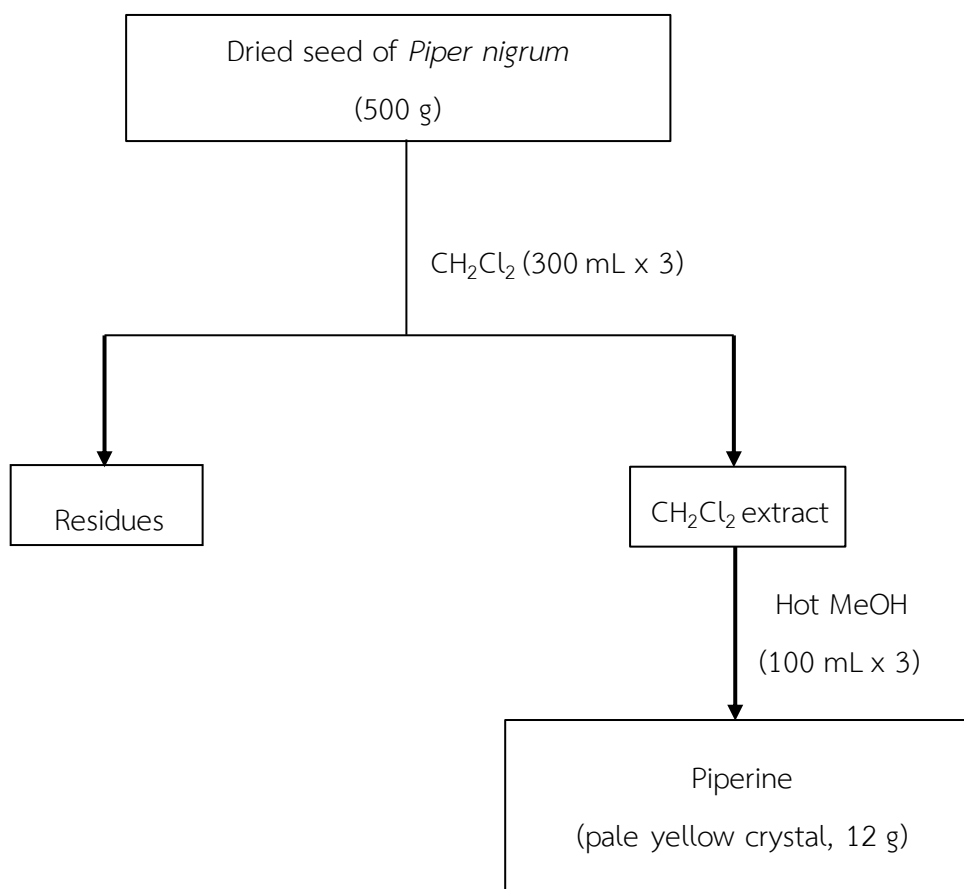


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (dd, $J = 8.0, 9.6$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.76 (m, 3H), 6.43 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.58 (br s, 4H), 1.66 – 1.59 (m, 6H)

2.3 ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง

2.3.1 การสกัดพิเพอริน (Piperine) จากเมล็ดพริกไทยขาว

พิเพอริน (1) มีลักษณะเป็นผลึกสีเหลืองอ่อน ได้จากการสกัดเมล็ดพริกไทยขาวด้วยตัวทำละลายไดคลอโรมีเทน (แผนภาพที่ 2.1) และนำสารสกัดไดคลอโรมีเทนที่ได้มาตกผลึกด้วยตัวทำละลายเมทานอล และนำผลึกของพิเพอรินไปตรวจสอบความบริสุทธิ์ด้วยเทคนิค Thin layer chromatography และ ^1H NMR โดยข้อมูลทาง NMR ที่ได้จะนำไปเปรียบเทียบกับงานวิจัยที่เคยรายงานมาแล้ว

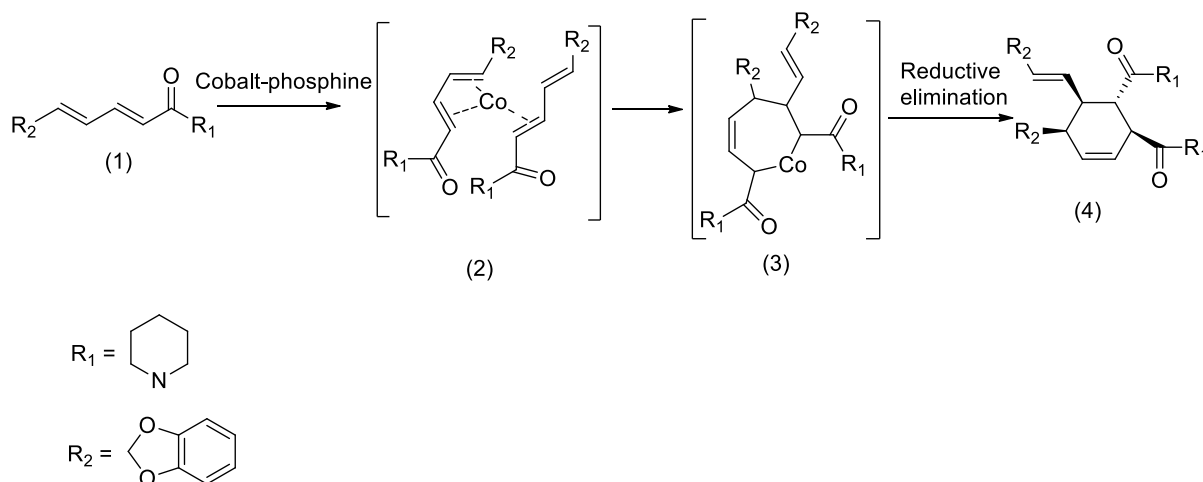


แผนภาพที่ 2.1 วิธีการสกัดพิเพอรินจากเมล็ดพริกไทย

บทที่ 3

การศึกษาปฏิกิริยาดีลส์แอลเตอร์ของฟิเพอริน โดยใช้ซีโอไลต์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

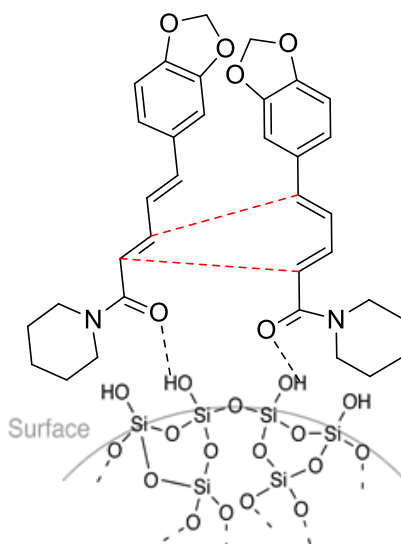
3.1 หลักการสังเคราะห์อนุพันธ์ฟิเพอริน



แผนภาพที่ 3.1 Proposed mechanism การเกิดปฏิกิริยาดีลส์แอลเตอร์ของฟิเพอริน โดยมี cobalt-phosphine เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

กระบวนการสังเคราะห์ซาบาไมด์ (4) ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการทำปฏิกิริยาระหว่างฟิเพอริน เมื่อพิจารณาฟิเพอริน (1) พบว่า ฟิเพอรินสามารถทำหน้าที่เป็นทั้งไดอีนและไดอีนไฟล์ เมื่อมีตัวเร่งปฏิกิริยาโคบอลต์ ซึ่งมีลิแกนด์เป็นฟอสฟีน โคบอลต์จะทำหน้าที่เหนี่ยวนำให้ฟิเพอริน 2 โมเลกุลจัดให้โครงสร้างที่เหมาะสมและเกิดเป็นสารขั้นกลาง (2) และสร้างเป็นวง 7 เหลี่ยม (3) หลังจากนั้นจะเกิดกลไก Reductive elimination ของโคบอลต์ ได้เป็นซาบาไมด์ (4) แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากตัวเร่งปฏิกิริยาโคบอลต์-ฟอสฟีนเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาตามทฤษฎีของลิวอิส ซึ่งเป็นโลหะหนักเป็นอันตรายต่อสิ่งแวดล้อม

ในทำนองเดียวกันของการสังเคราะห์ซาบาไมด์ยังมีวิธีการใช้ ซิลิกาเจล เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา โดยหมู่ไฮดรอกซิลที่เกาะบริเวณพื้นผิว ทำหน้าที่สร้างพันธะไฮโดรเจนกับอเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวของไดอีนไฟล์ตรึงไว้ ทำให้ไดอีนนั้นสามารถจัดโครงสร้างที่เหมาะสมได้ และเกิดเป็นวงไซโคลเฮกซีนเช่นเดียวกัน



แผนภาพที่ 3.2 Proposed mechanism การเกิดปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ของฟิเพอริน โดยมี silica gel เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงมีแนวทางในการหาตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดใหม่ เพื่อลดปัญหาทางสิ่งแวดล้อม โดยเลือกใช้ซิลิโกลด์ชนิดต่างกัน เพราะซิลิโกลด์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีความเป็นกรดทั้งตามทฤษฎีของลิวอิส และบรอนสเตด เพื่อทำหน้าที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาแทนโคบอลต์และซิลิกาเจล ซึ่งซิลิโกลด์นั้นต่างมีคุณสมบัติคือการใช้ซ้ำได้ (reusable) สามารถทนความร้อนได้ดี มีโพรงและรูพรุนที่เชื่อว่าสามารถจับให้โมเลกุลฟิเพอรินทำปฏิกิริยากันได้ดี

สำหรับการหาเปอร์เซ็นต์ผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้น สามารถหาได้หลายวิธี แต่ในงานวิจัยนี้เลือกใช้เทคนิค ^1H NMR และรายงานผลเป็น %NMR yield ซึ่งข้อดีของเทคนิคนี้คือ สามารถหาปริมาณผลิตภัณฑ์แต่ละตัวแปรที่ปรับเปลี่ยนได้อย่างแน่นอน และเป็นการลดการสูญเสียสารในขั้นตอนการแยกสารให้บริสุทธิ์ นอกจากนี้ยังตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาได้อย่างรวดเร็ว

3.2 การทดลอง

เครื่องมือ อุปกรณ์ และสารเคมี

เครื่องมือ

1. เครื่องชั่งไฟฟ้าทศนิยม 4 ตำแหน่ง AB204-S, Mettler Toledo
2. เครื่องกวนแม่เหล็กแบบให้ความร้อน (Hotplate and Stirrer), JENWAY 1000
3. แผ่น TLC Silica gel aluminum sheet, Merck
4. หลอดยูวี
5. เครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุน (Rotary evaporator) รุ่น B-480, BUCHI Rotavapor

6. เครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรมิเตอร์ (Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer) BRUKER 400MHz
7. เครื่องแก้ววิทยาศาสตร์ ได้แก่ ขวดก้นกลม ขวดรูปชมพู่
8. โปรแกรม Hyper CHEM 6.03

สารเคมี

1. 4-Bromobenzyl bromide (Sigma-Aloaich, China)
2. Ethyl acetate (RCI, LAB SCAN LIMITED, Thailand)
3. Hexane (RCI, LAB SCAN LIMITED, Thailand)
4. Dichloromethane (RCI, LAB SCAN LIMITED, Thailand)
5. Celite®512 Medium (Sigma-Aldrich, USA)
6. Silica gel 300-400 mesh
7. Amberlyst®15 Hydrogen form (Fluka Analytical, France)
8. Chloroform-D1 (Merck, Switzerland)
9. Sodium hydroxide
10. Sodium chloride
11. Phenolphthalein
12. Zeolite (ZSM-5, ZSM-5-PrSO₃H, MCA-PrSO₃H, SBA-15-PrSO₃H, MCM-41 และ Al-MCM-41) ได้รับการอนุเคราะห์จากอาจารย์ ดร.ดวงกมล ตุงคะสมิต

วิธีการทดลอง

3.2.1 การคำนวณขนาดโมเลกุลของฟิเพอรินและซาบาไมด์

คำนวณความกว้างและความยาวของโมเลกุลสาร โดยใช้โปรแกรม HYPER CHEM 6.03 เพื่อใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นในการเลือกซีโอไลต์ เนื่องจากตัวเร่งปฏิกิริยาประเภทซีโอไลต์นั้น มีลักษณะที่เป็นโพรงที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางที่แตกต่างกัน ดังนั้นจึงใช้ไฮเปอร์เคมี (Hyperchem) วาดโครงสร้างของฟิเพอรินและซาบาไมด์ จากนั้นคำนวณหาความกว้างและความยาวของสารตั้งต้นที่เหมาะสมเพื่อนำไปเลือกซีโอไลต์ต่อไป

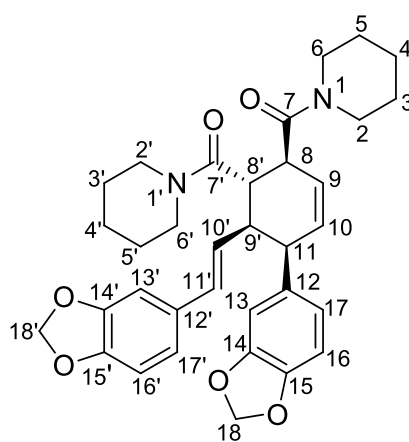
3.2.2 การหาค่าความเป็นกรดของตัวเร่งปฏิกิริยาด้วยการไทเทรต

ชั่งน้ำหนักตัวเร่งปฏิกิริยา 50 มิลลิกรัม จากนั้นเทสารละลายโซเดียมคลอไรด์ความเข้มข้น 2 โมลาร์ ปริมาตร 15 มิลลิลิตร รอให้เกิดสมดุล 30 นาที ก่อนที่จะนำไปไทเทรตด้วยสารละลายไฮโดรอกไซด์ ความเข้มข้น 0.01 โมลาร์ โดยมีฟีนอล์ฟทาลีนเป็นอินดิเคเตอร์

3.2.3 การสังเคราะห์และพิสูจน์ทราบโครงสร้างของชาบาไมด์

ซังพิเพอรีน 100 มิลลิกรัม ลงในขวดก้นกลม เต็มซิลิกา เจล (ขนาด 230-400 mesh) 20 มิลลิกรัม แล้วใส่ในแท่งแม่เหล็กกวนสารและทำการรีฟลักซ์ที่อุณหภูมิที่ 200 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 3 ชั่วโมง จากนั้นทิ้งสารให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง และตรวจสอบการเกิดผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค thin layer chromatography จากนั้นทำการแยกสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีการคอลัมน์โครมาโตกราฟี โดยใช้ เอทิลอะซิเตตและเฮกเซน ในอัตราส่วน 1:1 เป็นวัฏภาคเคลื่อนที่ และใช้ซิลิกาเจลเป็นวัฏภาคนิ่ง จากนั้นซึ่งปริมาณสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ คำนวณหา %isolated yield และนำไปพิสูจน์ทราบโครงสร้างด้วย เทคนิค $^1\text{H NMR}$

ข้อมูล $^1\text{H NMR}$ ของชาบาไมด์ที่สังเคราะห์ได้ ซึ่งเปรียบเทียบกับงานวิจัยที่เคยมีรายงานมาแล้ว¹⁷



รูปที่ 3.1 โครงสร้างของ chabamide

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.82 - 6.80 (m, 3H, H-13, H-16, and H-17), 6.69 - 6.61 (m, 3H, H-13', H-16' and H-17'), 6.31 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H-11'), 5.97 (s, 1H, H-18), 5.94 (s, 1H, H-18), 5.91 (s, 2H, H-18') 5.85 (m, 1H, H-10), 5.73 (m, 1H, H-9), 5.20 (dd, $J = 15.6, 10.1$ Hz, 1H, H-10'), 4.13 (m, 1H, H-8), 3.68 - 3.45 (m, 6H), 3.39 - 3.26 (m, 4H), 2.93 (m, 1H, H-9'), 1.66 - 1.12 (m, 12H),

3.2.4 กระบวนการเลือกซีโอไลต์ (Zeolite) ที่เหมาะสมเพื่อเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ (Diels-Alder reaction)

ซังพิเพอรีนปริมาณ 10 มิลลิกรัม และซังตัวเร่งปฏิกิริยาปริมาณ 5 มิลลิกรัม จากนั้นใส่ขวดไวอัลและตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 200 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 5 ชั่วโมง โดยอ้างอิงวิธีของ Wei (2013) หลังจากนั้นทดสอบเบื้องต้นว่าเกิดชาบาไมด์ ด้วยวิธีเทคนิค thin layer chromatography โดยตัวเร่งปฏิกิริยาที่ใช้มี 7 ชนิดดังนี้ silica gel, ZSM-5, ZSM-5- PrSO_3H , MCA- PrSO_3H , SBA-15- PrSO_3H , MCM-41 และ Al-MCM-41

3.2.5 กระบวนการทดสอบความสามารถของซีโอไลต์ (Zeolite) เพื่อเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในปฏิกิริยา ดีลส์แอลเดอร์ (Diels-Alder reaction)

ในขั้นนี้ได้ทดสอบปัจจัยที่มีผลต่อปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ดังนี้

3.2.5.1 การทดสอบปริมาณความเป็นกรดของตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีผลต่อปฏิกิริยา

ซังพิเพอรินซังน้ำหนัก 10 มิลลิกรัมและซังน้ำหนักของตัวเร่งปฏิกิริยาตามความเข้มข้นของกรด คือ 0.01 0.007 และ 0.005 มิลลิโมลกรด ใส่ในขวดไวอัล ตามด้วยแท่งแม่เหล็กกวนสาร ตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิที่ 200 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 3 ชั่วโมง

3.2.5.2 การทดสอบอุณหภูมิที่ใช้ในการเกิดปฏิกิริยา

ซังพิเพอรินซังน้ำหนัก 10 มิลลิกรัม ใส่ในขวดไวอัล และเติมตัวเร่งปฏิกิริยาในปริมาณ 0.007 มิลลิโมล ใส่แท่งแม่เหล็กกวนสาร ตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 200 175 และ 150 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 3 ชั่วโมง และ คำนวณหาเปอร์เซ็นต์ผลิตภัณฑ์ซาบาไมด์ที่เกิดขึ้นด้วยเทคนิค $^1\text{H NMR}$

3.2.6 การคำนวณหาปริมาณผลิตภัณฑ์ซาบาไมด์ด้วยเทคนิค $^1\text{H NMR}$

- นำ reaction mixture จากหัวข้อ 3.2.5 มาละลายด้วยตัวทำละลายไดคลอโรมีเทน และเอทิลอะซิเตต แล้วกรองผ่านกระดาษกรอง
- เติม 4-bromobenzyl bromide ซึ่งเป็น internal standard 2-3 มิลลิกรัม (ปริมาณที่แน่นอน จากนั้นระเหยตัวทำละลายออกจาก reaction mixture ด้วยเครื่องระเหยแบบสุญญากาศ
- ละลายด้วย CDCl_3 แล้วนำไปตรวจสอบด้วยเทคนิค $^1\text{H NMR}$
- จาก $^1\text{H NMR}$ spectrum ทำการ integrate พีคของซาบาไมด์ที่ค่า chemical shift 5.20 ppm ซึ่งเป็นโปรตอนตำแหน่งที่ 10' จากนั้น integrate พีคของ internal standard นั่นคือ 4-bromobenzyl bromide ที่ค่า chemical shift 4.43 ppm ซึ่งเป็น methylene proton
- คำนวณหาปริมาณสารผลิตภัณฑ์ซาบาไมด์ที่เกิดขึ้นตามทฤษฎีและการทดลอง จากสูตรต่อไปนี้

$$\text{mmol of chabamide in theory} = \frac{\text{mmol of piperine}}{2}$$

$$\text{mmol of chabamide in experiment} = \left[\frac{\text{mmol of piperine}}{\frac{\text{integral of internal std.}}{2}} \right] \times \text{integral of chabamide}$$

6. คำนวณหาเปอร์เซ็นต์ผลิตภัณฑ์ที่ได้ จากสูตร

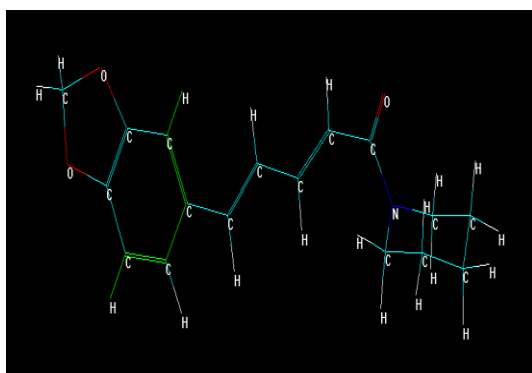
$$\% \text{ NMR yield} = \left[\frac{\text{mmol of chabamide in experiment}}{\text{mmol of chabamide in theory}} \right] \times 100$$

3.3 ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง

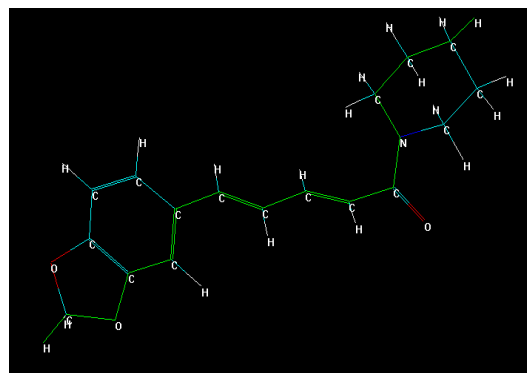
3.3.1 การคำนวณขนาดโมเลกุลของพิเพอรินและซาบาไมด์

เนื่องจากตัวเร่งปฏิกิริยาประเภทซีโอไลต์มีลักษณะเป็นโพรงที่มีขนาดแตกต่างกัน ดังนั้นจึงมีการใช้โปรแกรม HYPER CHEM 6.03 ช่วยในการวาดโครงสร้างและคำนวณความกว้างและความยาวของโมเลกุลของพิเพอรินและซาบาไมด์ดังแสดงในรูปภาพ 3.2 แล้วนำไปเปรียบเทียบกับขนาดโพรงของตัวเร่งปฏิกิริยาประเภทซีโอไลต์ดังแสดงในตารางที่ 3.1 เพื่อใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นในการเลือกซีโอไลต์ต่อไป

a)

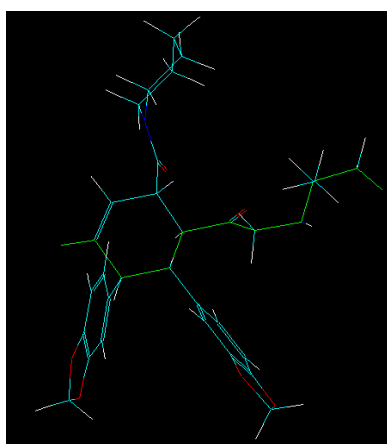


ความกว้าง = 6.4178 Å

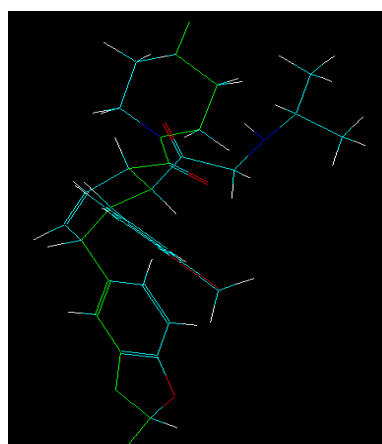


ความยาว = 19.31519 Å

b)



ความกว้าง 14.25110 Å



ความยาว 21.39527 Å

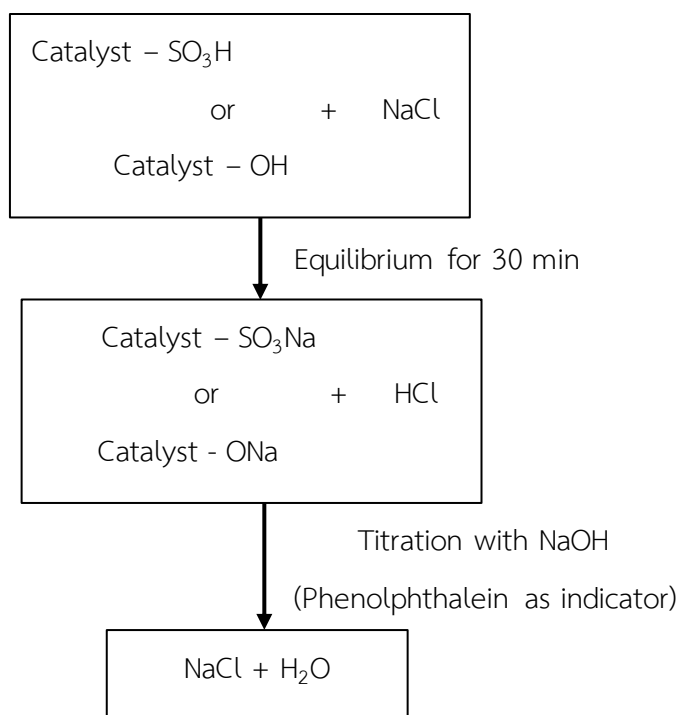
รูปที่ 3.2 โครงสร้าง 3 มิติของพิเพอริน (a) และซาบาไมด์ (b)

ตารางที่ 3.1 ขนาดโพรงของซีโอไลต์ชนิดต่างๆ

ชนิด Catalyst	Pore size (Å)
1. ZSM-5	0.6 nm = 6 Å
2. MCM-41	2.4 nm = 24 Å
3. Al-MCM-41	2.4 nm = 24 Å
4. MCA-Pr-SO ₃ H	5.4 nm = 54 Å
5. SBA-15-Pr-SO ₃ H	8.1 nm = 81 Å
6. ZSM-5-Pr-SO ₃ H	0.6 nm = 6 Å

3.3.2 การหาค่าความเป็นกรดของตัวเร่งปฏิกิริยาด้วยการไทเทรต

การหาค่าความเป็นกรด (acidity) ของตัวเร่งปฏิกิริยาเพื่อให้ทราบ acid capacity ของหมู่ sulfonic acid และหมู่ silanol ที่อยู่ในโครงสร้างของตัวเร่งปฏิกิริยาในหน่วยมิลลิโมล ต่อน้ำหนักตัวเร่งปฏิกิริยา 1 กรัม โดยการหาค่า acidity นี้จะอาศัยวิธีการ acid – base titration ดังแสดงในภาพที่ 3.3

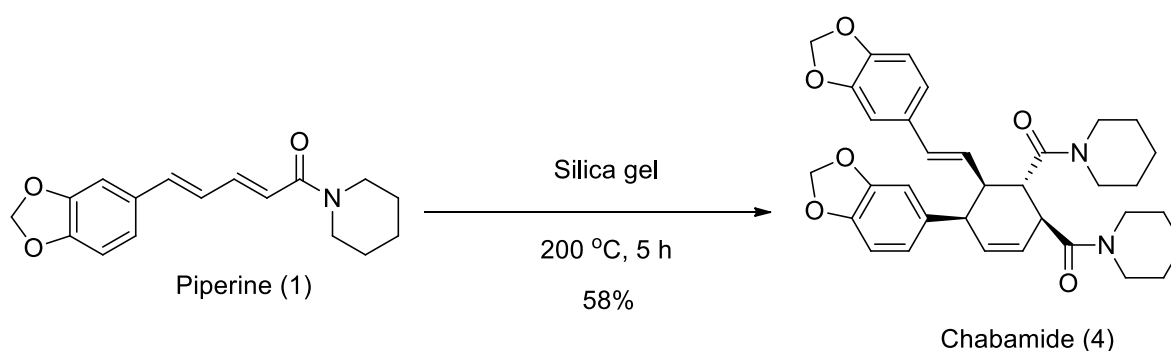


แผนภาพที่ 3.3 ไดอะแกรมสำหรับ acid – base titration

จากการทดลอง สามารถหาค่า acidity ของตัวเร่งปฏิกิริยาแต่ละชนิดได้ดังแสดงในตารางที่ 3.2
ตารางที่ 3.2 ค่าความเป็นกรด acidity ของตัวเร่งปฏิกิริยา

ชนิด Catalyst	Acidity (mmol/g)
1. silica gel	0.28
2. ZSM-5	0.63
3. MCM-41	1.07
4. Al-MCM-41	1.16
5. MCA-PrSO ₃ H	1.39
6. SBA-15-PrSO ₃ H	1.05
7. ZSM-5-PrSO ₃ H	1.10

3.3.3 การสังเคราะห์ชาบาไมด์และการพิสูจน์ทราบโครงสร้าง

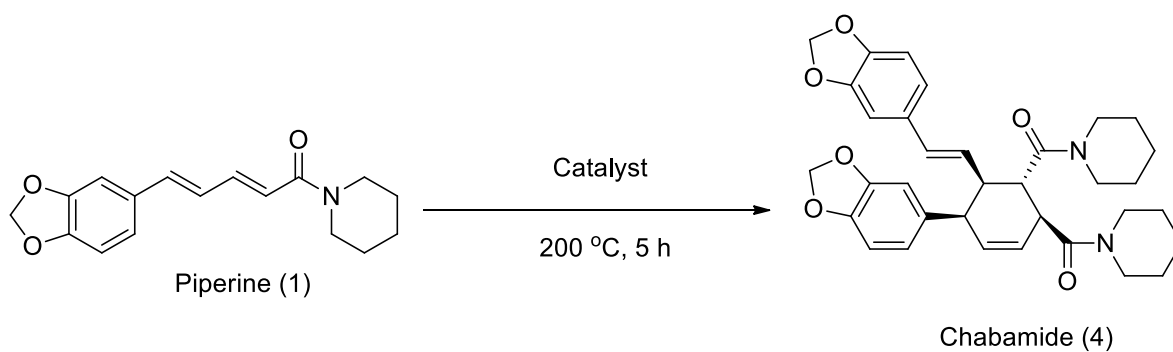


แผนภาพที่ 3.4 การสังเคราะห์ชาบาไมด์ (4)

ชาบาไมด์บริสุทธิ์ที่แยกได้นี้จะใช้เป็นชาบาไมด์มาตรฐาน ในการศึกษาหาปริมาณผลิตภัณฑ์ชาบาไมด์ด้วยเทคนิค ¹H NMR

3.3.4 การศึกษาเบื้องต้นสำหรับการคัดสรรซีโอไลต์ที่เหมาะสมในการเกิดปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ของพิเพอริน

ในการศึกษาครั้งนี้เป็นการทดสอบเบื้องต้นว่าตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดใดสามารถช่วยเร่งปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ของพิเพอริน และทำให้เกิดผลิตภัณฑ์ชาบาไมด์ได้ โดยการตรวจสอบด้วยเทคนิค thin layer chromatography เปรียบเทียบกับสารมาตรฐานชาบาไมด์ที่ทราบโครงสร้างที่แน่นอนแล้ว ซึ่งจากการทดลองจะให้ผลดังแสดงในรูปที่ 3.3



Cat. 1 = silica gel

Cat. 2 = ZSM-5

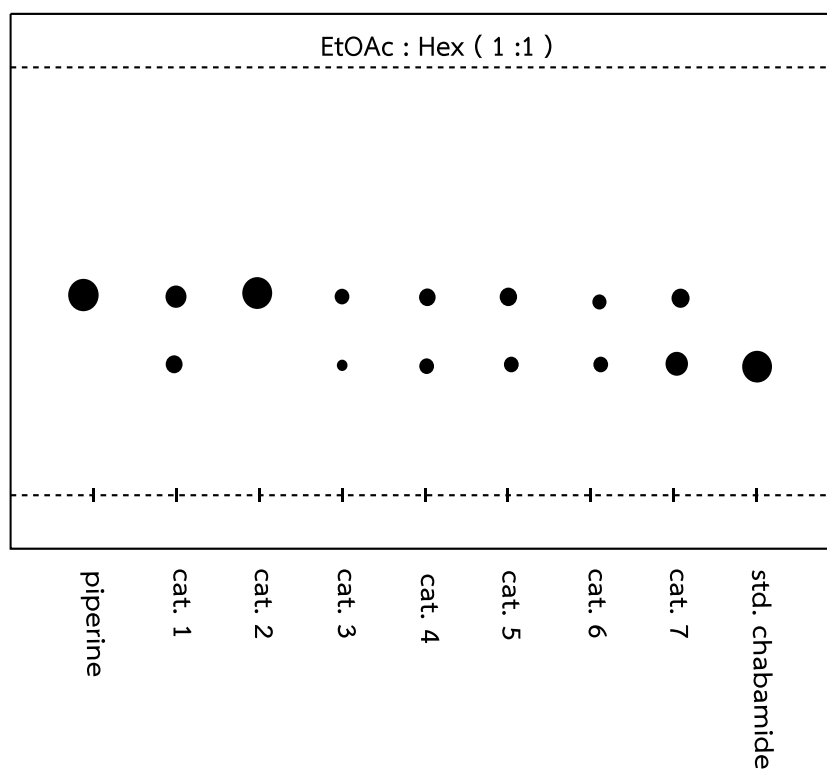
Cat. 3 = MCM-41

Cat. 4 = Al-MCM-41

Cat. 5 = MCA-PrSO₃H

Cat. 6 = SBA-15-PrSO₃H

Cat. 7 = ZSM-5-PrSO₃H



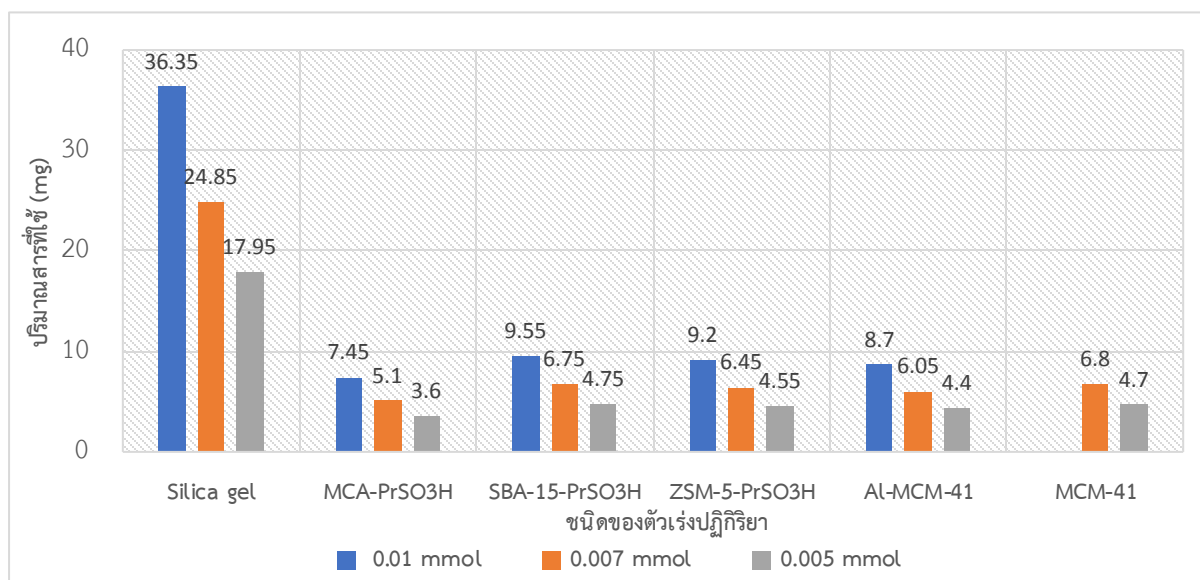
รูปที่ 3.3 แผ่น TLC จำลองแสดงการเกิดผลิตภัณฑ์ซาบาไมด์ในปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ที่มีตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดต่างๆ

จากแผ่น TLC จำลองจะเห็นว่าตัวเร่งปฏิกิริยาเกือบทุกตัวแสดง spot ของผลิตภัณฑ์ซาบาไมด์ ยกเว้น ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิด ซีโอไลต์ ZSM-5 ซึ่งเมื่อพิจารณาคุณสมบัติทางกายภาพของซีโอไลต์ชนิดนี้ พบว่า ZSM-5 มีขนาดรูพรุน (pore size) ที่เล็กที่สุด (6 Å) เมื่อเปรียบเทียบกับซีโอไลต์ชนิดอื่นๆ อีกทั้งยังมีความเป็นกรด (acidity = 0.63 mmol/g) ที่น้อยที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับซีโอไลต์ชนิดอื่นๆ เช่นกัน จึงส่งผลให้ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิด ZSM-5 นี้ไม่ส่งเสริมให้เกิดผลิตภัณฑ์ซาบาไมด์ในปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ของพิเพอรินได้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงไม่เลือกซีโอไลต์ชนิด ZSM-5 ในการศึกษาขั้นต่อไป

3.3.5 กระบวนการทดสอบความสามารถของซีโอไลต์ (Zeolite) เพื่อเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ (Diels-Alder reaction)

3.3.5.1 ปริมาณความเป็นกรดที่ใช้ของตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีผลต่อปฏิกิริยา

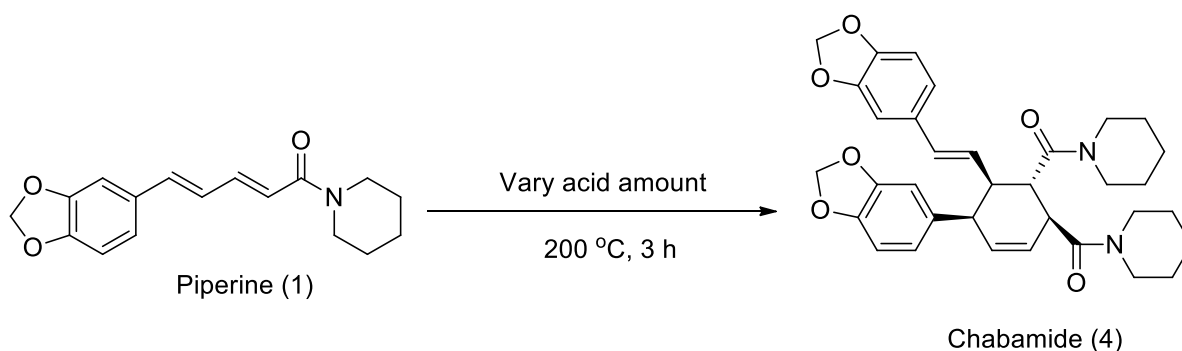
ปัจจัยแรกที่ส่งผลต่อปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์คือความเป็นกรดของตัวเร่งปฏิกิริยา โดยทั่วไปแล้วตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีความเป็นกรดมาก จะส่งเสริมให้เกิดปฏิกิริยาได้ดี ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้แบ่งปริมาณกรดที่ใช้ (acidic amount) ของตัวเร่งปฏิกิริยาออกเป็น 3 ช่วง คือ 0.01, 0.007, และ 0.005 มิลลิโมล โดยตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีความเป็นกรดมาก ที่ปริมาณกรดในหน่วยมิลลิโมลเท่ากัน จะใช้ปริมาณตัวเร่งปฏิกิริยาในหน่วยมิลลิกรัม น้อย เช่น ตัวเร่งปฏิกิริยา MCA-PrSO₃H (acidity = 1.39 mmol/g) มีความเป็นกรดมากที่สุด ที่ปริมาณกรด (acid amount) เท่ากับ 0.005 มิลลิโมล จะใช้ปริมาณตัวเร่งปฏิกิริยาเพียง 3.6 มิลลิกรัม ในการทำปฏิกิริยา (ดังแสดงในรูปที่ 3.4)



รูปที่ 3.4 กราฟแสดงปริมาณของตัวเร่งปฏิกิริยาที่ใช้ในปริมาณกรดที่แตกต่างกัน

เมื่อพิจารณาตัวเร่งปฏิกิริยาที่นำมาศึกษาในครั้งนี้นี้พบว่าตัวเร่งปฏิกิริยาที่ทำหน้าที่หลักเป็นบรอนสเตด แอซิด ได้แก่ silica gel, SBA-15-PrSO₃H, MCA-PrSO₃H, ZSM-5-PrSO₃H และ MCM-41 โดยมีหมู่ silanol (Si-OH) และ propyl sulfonic acid (PrSO₃H) ทำหน้าที่เป็นกรด และตัวเร่งปฏิกิริยาที่ทำหน้าที่หลักเป็น Lewis acid คือ Al-MCM-41 โดยมี Al ทำหน้าที่เป็น Lewis acid

ตารางที่ 3.3 %NMR yield ของซาบาไมด์ที่เกิดขึ้นเมื่อใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดต่างๆ ที่ปริมาณกรดแตกต่างกัน

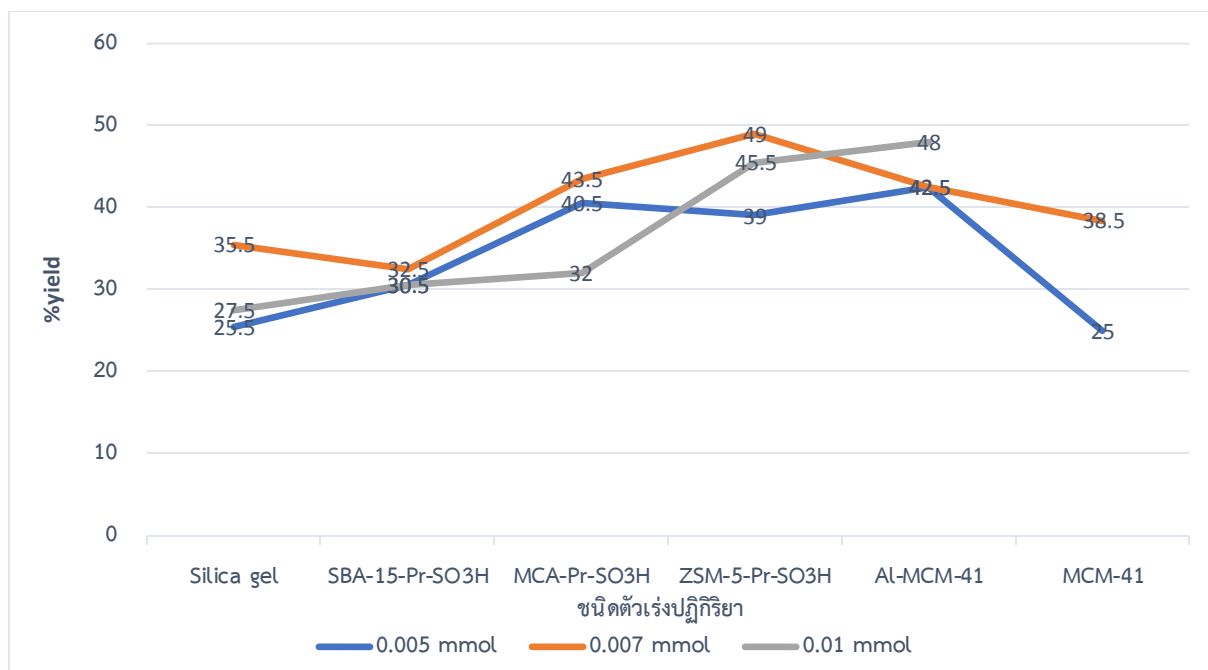


ชนิดของตัวเร่งปฏิกิริยา	acidity (mmol/g)	%NMR yield average		
		acid amount (mmol)		
		0.01	0.007	0.005
Silica gel	0.28	28	36	26
SBA-PrSO ₃ H	1.05	31	33	31
MCA-PrSO ₃ H	1.39	32	44	41
ZSM-5-PrSO ₃ H	1.10	45	49	41
Al-MCM-41	1.16	48	43	43
MCM-41	1.07	ND ^a	39	25

^anot detected

จากตารางที่ 3.3 พบว่า ตัวเร่งปฏิกิริยา MCA-PrSO₃H, Al-MCM-41 และ ZSM-5-PrSO₃H มีความเป็นกรด (acidity) มากที่สุดตามลำดับ จะแสดง %NMR yield ที่ปริมาณกรด (acid amount) ต่างๆ สูงที่สุดเมื่อเทียบกับตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดอื่น

เมื่อพิจารณาที่ acid amount ที่ใช้ของตัวเร่งปฏิกิริยาเกือบทุกชนิดให้ %NMR yield ที่สูงที่สุด ที่ปริมาณกรด 0.007 มิลลิโมล ยกเว้นตัวเร่งปฏิกิริยา Al-MCM-41 ซึ่งจะให้ %NMR yield มากที่สุดที่ปริมาณกรด 0.01 (รูปภาพที่ 3.5)



รูปที่ 3.5 กราฟแสดง %NMR yield ของซาบาไมด์ที่เกิดขึ้น เมื่อใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดต่างๆ ที่ปริมาณความเป็นกรดแตกต่างกัน

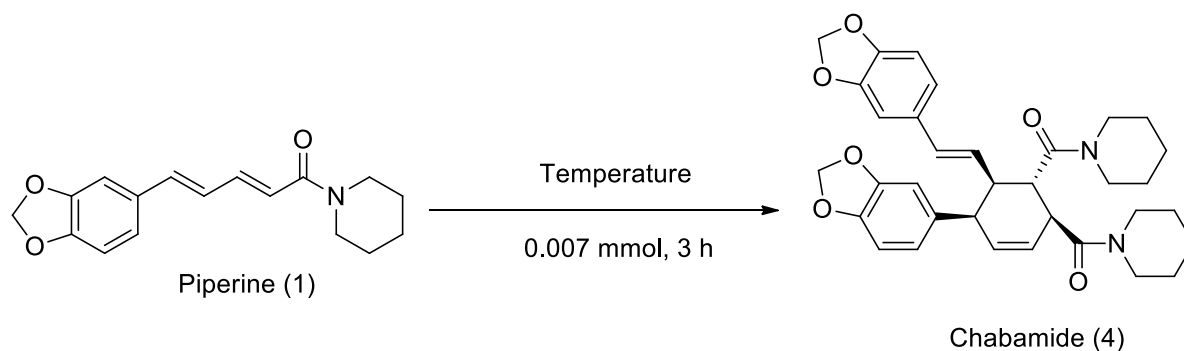
จากผลการทดลองที่ได้ ผู้วิจัยจึงเลือกปริมาณกรดที่ 0.007 มิลลิโมล มาใช้ในการศึกษาในขั้นต่อไป เนื่องจากเป็นปริมาณกรดที่มีตัวเร่งปฏิกิริยาส่วนใหญ่ให้ %NMR yield ที่สูงที่สุด

3.3.5.2 อุณหภูมิที่ใช้ในการเกิดปฏิกิริยา

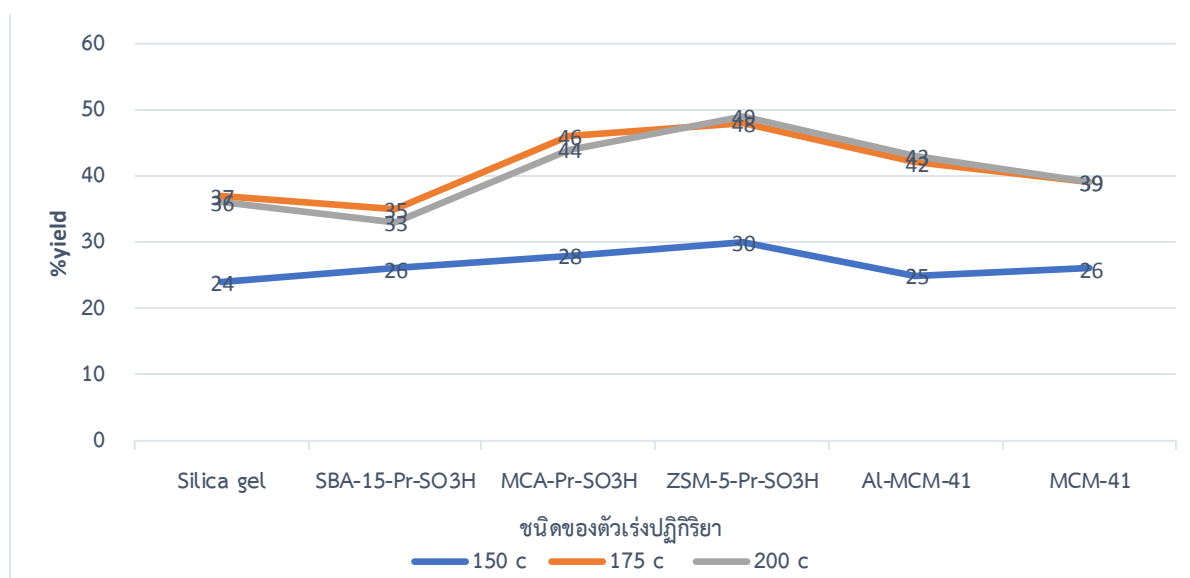
อุณหภูมิเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลต่อปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ โดยปกติที่อุณหภูมิสูงจะเกิดปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ได้ดี แต่อย่างไรก็ตามขึ้นอยู่กับชนิดของสารตั้งต้นที่ใช้ทำปฏิกิริยา

ในการทดลองนี้ผู้วิจัยได้ทดสอบอุณหภูมิที่ใช้ 3 ช่วงคือ 150 175 และ 200 องศาเซลเซียส (ดังแสดงในตารางที่ 3.4)

ตารางที่ 3.4 %NMR yield ของชาบาไมด์ที่เกิดขึ้นเมื่อใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดต่างๆ ที่อุณหภูมิที่แตกต่างกัน



ชนิดของตัวเร่งปฏิกิริยา	% NMR yield average		
	อุณหภูมิ (องศาเซลเซียส)		
	200	175	150
Silica gel	36	37	24
SBA-PrSO ₃ H	33	35	26
MCA-PrSO ₃ H	44	46	28
ZSM-5-PrSO ₃ H	49	48	30
Al-MCM-41	43	41	25
MCM-41	39	40	26

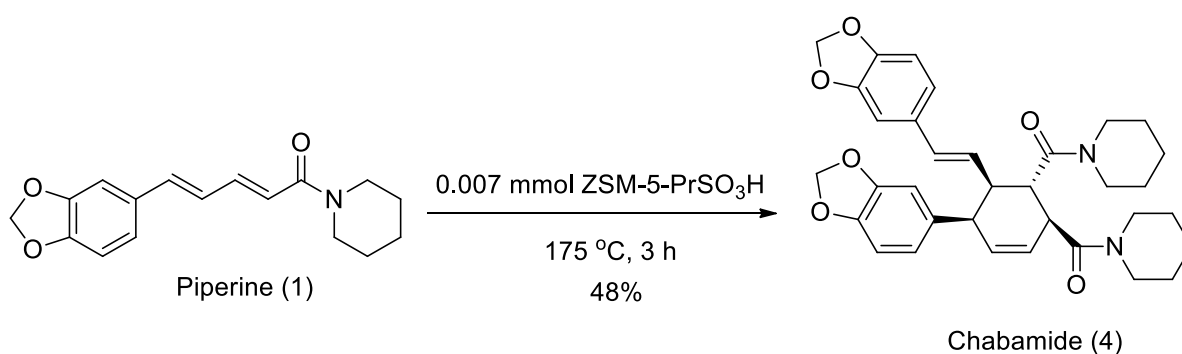


รูปที่ 3.6 กราฟแสดง % NMR yield ของชาบาไมด์ที่เกิดขึ้นเมื่อใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดต่างๆ ที่อุณหภูมิที่แตกต่างกัน

จากกราฟพบว่าตัวเร่งปฏิกิริยาทุกชนิดเมื่อทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิที่ 200 และ 175 องศาเซลเซียส แสดง %yield ที่สูงใกล้เคียงกันและสูงกว่าที่อุณหภูมิ 150 องศาเซลเซียส (รูปที่ 3.6) โดยที่อุณหภูมิที่ 175 องศาเซลเซียสเป็นอุณหภูมิที่เหมาะสมที่สุดในปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ของพิเพอริน เนื่องจากตัวเร่งปฏิกิริยาเกือบทุกชนิดให้ %NMR yield ของซาบาไมด์ที่สูงที่สุด

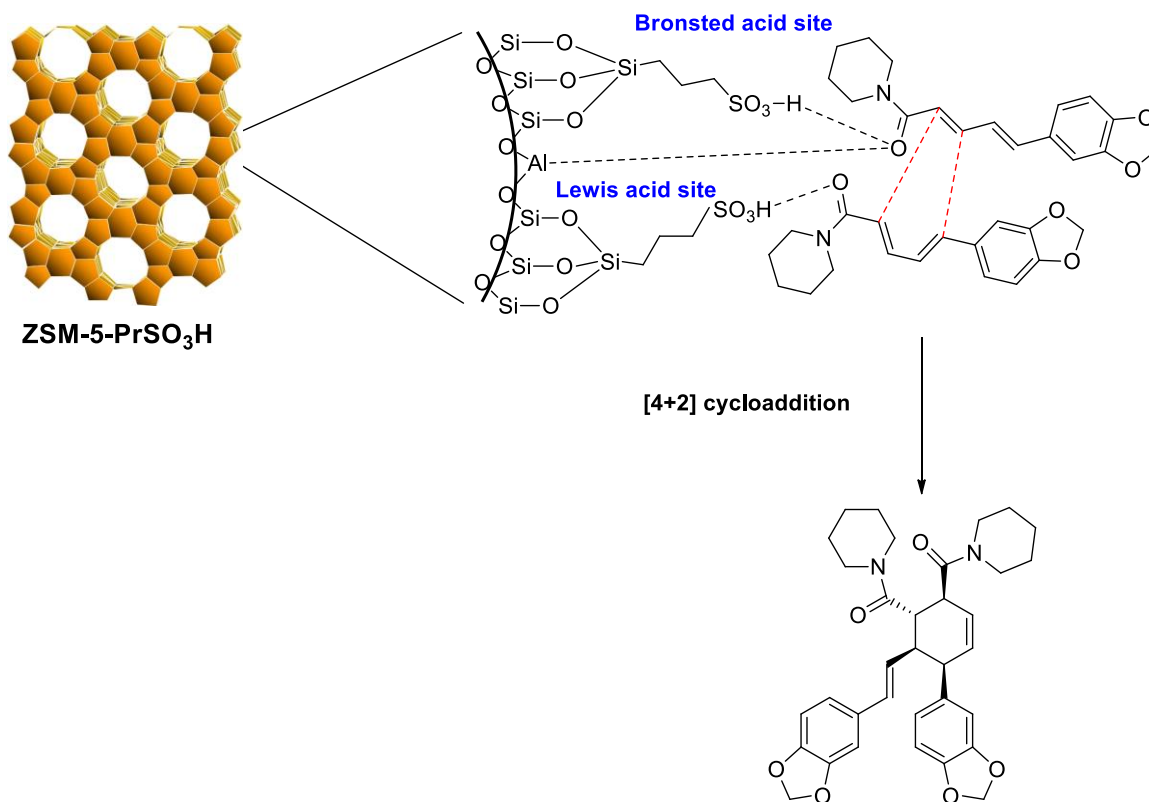
เมื่อพิจารณาที่ชนิดตัวเร่งปฏิกิริยาพบว่า ZSM-5-PrSO₃H จะให้ %NMR yield 48% ที่อุณหภูมิ 175 องศาเซลเซียสซึ่งเป็นสภาวะที่เหมาะสมที่สุด

จากผลการทดลองในส่วนการศึกษาหาสภาวะที่เหมาะสมในการเกิดปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ของพิเพอริน สามารถสรุปได้ตามแผนภาพที่ 3.5



แผนภาพที่ 3.5 สภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ซาบาไมด์จากพิเพอริน

โดยกลไกการเกิดปฏิกิริยาที่เหมาะสมสามารถสรุปได้ตามแผนภาพที่ 3.6 กล่าวคือพิเพอรินที่ทำหน้าที่เป็นไดอีนจะต้องจัดโครงสร้างให้เป็น s-cis conformer ก่อนสำหรับพิเพอรินที่ทำหน้าที่เป็นไดอีนไฟล์ จะจัดโครงสร้างเป็น s-trans conformer จากนั้นตัวเร่งปฏิกิริยา ZSM-5-PrSO₃H ที่มีทั้ง Lewis acid site ซึ่งมาจาก Al และ Bronsted acid site ซึ่งมาจาก SO₃H จะไปสร้างพันธะเหนี่ยวเข้ากับหมู่คาร์บอนิลของพิเพอรินที่ทำหน้าที่เป็นไดอีนไฟล์ เพื่อช่วยให้ระดับพลังงาน LUMO ของไดอีนไฟล์ลดลง ส่งผลให้เกิดปฏิกิริยา [4+2] cycloaddition ได้ผลิตภัณฑ์ซาบาไมด์ในปริมาณมาก

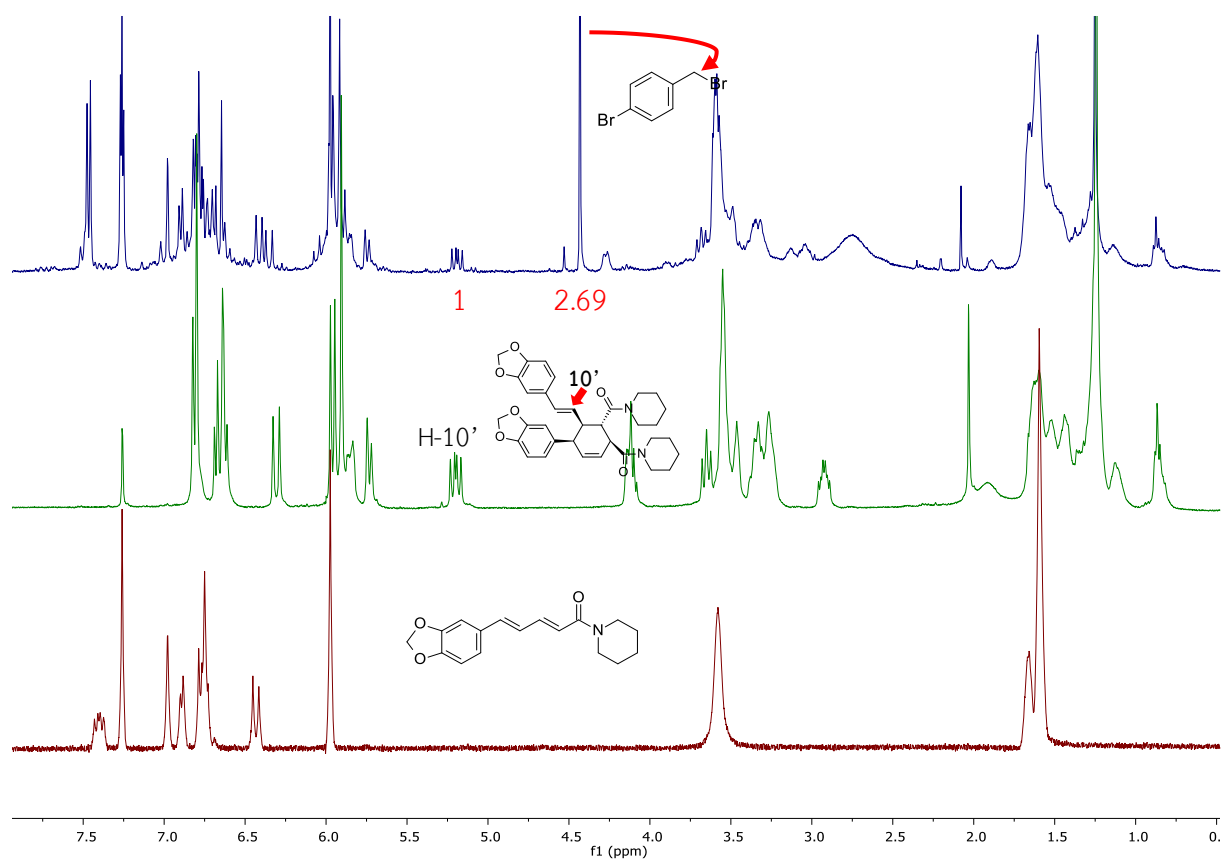


แผนภาพที่ 3.6 Proposed mechanism ของการเกิดปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ของฟิเพอรินที่มี ZSM-5-PrSO₃H เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

3.3.6 การคำนวณหาปริมาณผลิตภัณฑ์ซาบาไมด์โดยใช้เทคนิค ^1H NMR

ในหัวข้อนี้จะยกตัวอย่างการคำนวณหา %NMR yield จากสถานะที่เหมาะสม คือใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาเป็น ZSM-5-PrSO₃H ที่ปริมาณกรด 0.007 มิลลิโมล และใช้อุณหภูมิ 175 องศาเซลเซียส

ครั้งที่ 1



รูปที่ 3.7 Overlaid ^1H NMR spectra ของ a) ปฏิกิริยาที่ใช้ ZSM-5-PrSO₃H เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (1)

ตารางที่ 3.5 ข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณ %NMR yield สำหรับ ZSM-5-PrSO₃H ครั้งที่ 1

ชื่อสาร	ปริมาณสารที่ใช้ (mg)	มวลโมเลกุล (g/mol)	ปริมาณสาร (mmol)
พิเพอรีน (piperine)	10.6	285.34	0.0371
ซาบาไมด์ (chabamide)		570.7	
4-bromobenzyl bromide (internal standard)	2.79	249.93	0.0112

การคำนวณหา % NMR yield

จากสูตร

$$\text{mmol of chabamide} = \frac{\text{mmol of piperine}}{2} = \frac{0.0371}{2} = 0.0186 \text{ mmol}$$

จากสูตร

$$\begin{aligned} \text{mmol of chabamide in experiment} &= \left[\frac{\text{mmol of internal standard}}{\text{integral of internal standard}} \right] \times \text{integral of chabamide} \\ &= \frac{0.0112 \times 2}{2.69} \times 1 \\ &= 0.00833 \text{ mmol} \end{aligned}$$

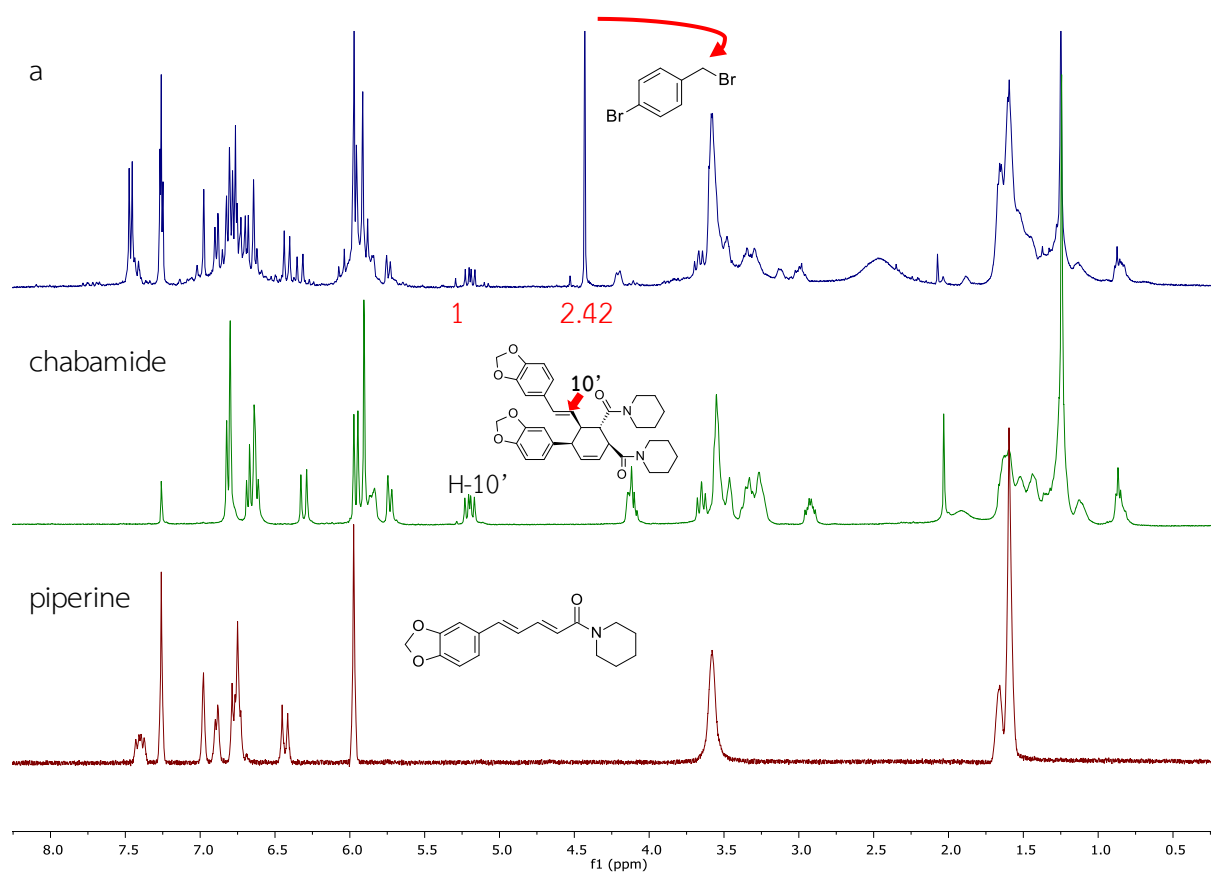
จากสูตร

$$\% \text{NMR yield} = \frac{\text{mmol of chabamide in experiment}}{\text{mmol of chabamide in theory}} \times 100$$

$$= \frac{0.00833}{0.0186} \times 100$$

$$= 45 \%$$

ครั้งที่ 2



รูปที่ 3.8 Overlaid ^1H NMR spectra ของ a) ปฏิกิริยาที่ใช้ ZSM-5PrSO₃H เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (2)

ตารางที่ 3.6 ข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณ %NMR yield สำหรับ ZSM-5-PrSO₃H ครั้งที่ 2

ชื่อสาร	ปริมาณสารที่ใช้ (mg)	มวลโมเลกุล (g/mol)	ปริมาณสาร (mmol)
พิเพอรีน (piperine)	10.5	285.34	0.0368
ชาบาไมด์ (chabamide)		570.7	
4-bromobenzyl bromide (internal standard)	2.83	249.93	0.0113

การคำนวณหา % NMR yield

จากสูตร

$$\text{mmol of chabamide} = \frac{\text{mmol of piperine}}{2} = \frac{0.0368}{2} = 0.0184 \text{ mmol}$$

จากสูตร

$$\begin{aligned} \text{mmol of chabamide in experiment} &= \left[\frac{\text{mmol of internal standard}}{\text{integral of internal standard}} \right] \times \text{integral of chabamide} \\ &= \frac{0.0113 \times 2}{2.42} \times 1 \\ &= 0.00934 \text{ mmol} \end{aligned}$$

จากสูตร

$$\begin{aligned} \% \text{NMR yield} &= \frac{\text{mmol of chabamide in experiment}}{\text{mmol of chabamide in theory}} \times 100 \\ &= \frac{0.00934}{0.0184} \times 100 \\ &= 51 \% \end{aligned}$$

ตารางที่ 3.7 %yield ของผลิตภัณฑ์ซาบาไมด์เฉลี่ยโดยใช้ ZSM-5-PrSO₃H เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

ตัวเร่งปฏิกิริยา	%yield ครั้งที่ 1	%yield ครั้งที่ 2	เฉลี่ย
ZSM-5-PrSO ₃ H	45	51	48

สำหรับการคำนวณหา %NMR yield ของตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดอื่น จะใช้หลักการเช่นเดียวกันกับตัวอย่างข้างต้นนี้ และข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณรวมทั้ง ¹H NMR spectra จะแสดงในภาคผนวก

3.3.7 สรุปปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ที่เหมาะสมในการทดลองครั้งนี้

จากผลการทดสอบทั้งการทดสอบเบื้องต้นของตัวเร่งปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ การทดสอบปริมาณกรดของตัวเร่งปฏิกิริยาและอุณหภูมิที่เหมาะสมในการทำปฏิกิริยาพบว่า ตัวเร่งปฏิกิริยาที่นำมาใช้นั้นจะต้องมีความเป็นกรด ไม่ว่าจะเป็นทั้ง หมู่ไฮดรอกซิลซึ่งเป็นตัวแทนของกรดตามทฤษฎีของบรอนสเตด หรืออะลูมิเนียม ซึ่งเป็นตัวแทนของกรดตามทฤษฎีของลิวอิส ซึ่งตัวเร่งปฏิกิริยาที่นำมาใช้คือ

- Silica gel
- SBA-15-PrSO₃H
- MCA-PrSO₃H
- ZSM-5-PrSO₃H
- MCM-41

เป็นตัวแทนตัวเร่งปฏิกิริยาตามทฤษฎีของบรอนสเตด

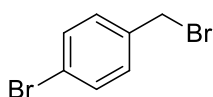
- Al-MCM-41

เป็นตัวแทนตัวเร่งปฏิกิริยาตามทฤษฎีของลิวอิสและบรอนสเตด

เมื่อนำตัวเร่งปฏิกิริยาเหล่านี้ไปทดสอบความสามารถในการเร่งปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ พบว่าที่ความเข้มข้นกรด 0.007 มิลลิโมลนั้นสามารถเกิดปฏิกิริยาได้ผลิตภัณฑ์มากที่สุด ตามด้วย 0.005 และ 0.01 มิลลิโมลตามลำดับ เมื่อนำความเข้มข้นกรด 0.007 มิลลิโมลไปทดสอบโดยการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิขณะทำปฏิกิริยาพบว่าที่อุณหภูมิ 200 และ 175 องศาเซลเซียสนั้นให้ %NMR yield ของผลิตภัณฑ์เทียบกับสารตั้งต้นไม่แตกต่างกัน ในทุกๆ ตัวเร่งปฏิกิริยา ดังนั้นจึงเลือกใช้อุณหภูมิ 175 องศาเซลเซียส เป็นอุณหภูมิที่เหมาะสม อีกทั้งยังเป็นการลดอุณหภูมิจากเดิมที่เคยรายงานมาก่อนหน้านี้

3.3.8 การเลือกใช้ 4-bromobenzyl bromide เป็น internal standard

เนื่องจากในการทำปฏิกิริยานั้นยังคงเหลือ พิเพอรีนที่เป็นสารตั้งต้นอยู่ พร้อมทั้งเกิดซาบาไมด์ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ ซึ่งปรากฏสัญญาณโปรตอนหลายช่วงตำแหน่ง เช่น 0.5-2 ppm, 2.5-4 ppm และ ช่วง 5.5-7.5 ppm ในการเลือก internal standard จะต้องเลือกสารที่ให้สัญญาณที่มีค่า chemical shift นอกช่วงดังกล่าว



รูปที่ 3.9 Internal standard (4-bromo benzyl bromide)

4-bromobenzyl Bromide มีหมู่ฟังก์ชันเบนซิลโบรไมด์ ซึ่งปรากฏสัญญาณโปรตอนแบบ singlet ที่มีค่า chemical shift ประมาณ 4.43 ppm (2H) ซึ่งไม่ซ้อนทับกับสัญญาณโปรตอนของพิเพอรินและซาบาไมด์ที่สังเคราะห์ได้ ดังนั้นจึงเลือกใช้เป็น internal standard โดยในการชั่ง internal standard จะต้องชั่งในปริมาณที่แน่นอน

บทที่ 4

สรุปผลการทดลอง

4.1 สรุปผลการทดลอง

ในงานวิจัยนี้ ได้ทำการสังเคราะห์ซาบาไมต์โดยเริ่มต้นจากพิเพอริน (1) ผ่านปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์โดยใช้ซีโอไลต์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ซึ่งความสามารถของซีโอไลต์ที่มีความเป็นกรดทั้งลิวอิส แอซิดจาก Al และบรอนสเตด แอซิดจาก O-H สามารถให้ %ผลิตภัณฑ์ ซึ่งวัดด้วย NMR สูงกว่าซิลิกา เจล ซึ่งในบรรดาซีโอไลต์ที่นำมาทดสอบนั้น พบว่า ZSM-5-PrSO₃H ให้ผลิตภัณฑ์ซาบาไมต์ที่ดีที่สุด โดยใช้ปริมาณกรด 0.007 มิลลิโมล ที่อุณหภูมิ 175 องศาเซลเซียสอ้างอิงจากแผนภาพที่ 3.5

เมื่อพิจารณาประเภทของซีโอไลต์ ZSM-5-PrSO₃H มีขนาดโพรงที่ 6 Å ส่วนโครงสร้างซาบาไมต์มีความยาวมากที่สุดที่ 21 Å แสดงให้เห็นว่าขนาดของโพรงนั้นไม่มีผลต่อปฏิกิริยา เนื่องจากปฏิกิริยาที่ไม่มีตัวทำละลายจะทำให้การเกิดปฏิกิริยาเกิดขึ้น ณ บริเวณพื้นผิวของซีโอไลต์ ซึ่งเป็นไปตามที่ตั้งสมมุติฐานในขั้นกระบวนการสังเคราะห์ซาบาไมต์จากแผนภาพที่ 3.6

โดยสภาวะที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการสังเคราะห์ไดเมอริกเอไมด์อัลคาลอยด์กลุ่มอื่นได้

4.2 งานวิจัยในขั้นอนาคต

1. สามารถนำสภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ซาบาไมต์ด้วยปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์ที่มีตัวเร่งปฏิกิริยาเป็น ZSM-5-PrSO₃H ไปใช้ในการสังเคราะห์สารกลุ่มไดเมอริกเอไมด์อัลคาลอยด์กลุ่มนี้ได้ และทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพได้
2. สามารถนำ ZSM-5-PrSO₃H มาดัดแปลงเพื่อเพิ่มความเป็นกรดแก่ตัวเร่งปฏิกิริยาได้ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการสังเคราะห์ซาบาไมต์จากพิเพอรินด้วยปฏิกิริยาดีลส์แอลเดอร์
3. ทดสอบการนำกลับมาใช้ซ้ำของตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดซีโอไลต์

4.3 ข้อเสนอแนะ

ในการตรวจสอบความเป็นกรดของตัวเร่งปฏิกิริยาด้วยการไทเทรตกรด-เบส เนื่องจากซีโอไลต์นั้นสามารถเกิดปฏิกิริยาย้อนกลับได้ จึงทำให้กำหนดปริมาณ และจุดยุติค่อนข้างยาก ดังนั้นใช้ความระมัดระวังในไทเทรตหาความเป็นกรด

เอกสารอ้างอิง

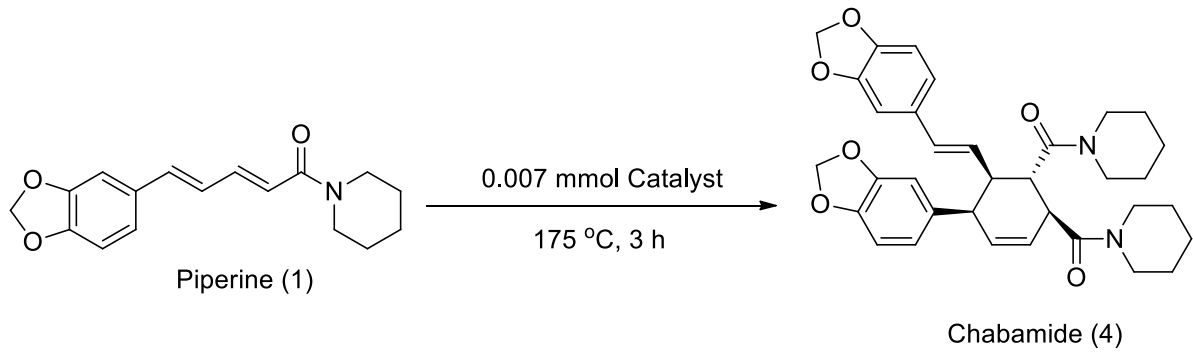
1. Sunila, E. S.; Kitten, G. Immunomodulatory and antitumor activity of *Piper longum* Linn. and piperine. *Journal of Ethnopharmacology*, **2004**, *90*, 339-346.
2. Mujumdar, A. M.; Dhuley, J. N.; Deshmukh, V. K.; Raman, P. H.; Thorat, S. L.; Naik, S. R. Effect of piperine on pentobarbitone-induced hypnosis in rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, **1990**, *28*, 486-487.
3. Wimmer, L.; Schönbauer, D.; Pakfeifer, P.; Schöffmann, A.; Khom, S.; Hering, S.; Mihovilovic, M.D. Developing piperine towards TRPV1 and GABA_A receptor ligands – synthesis of piperine analogs via Heck-coupling of conjugated dienes. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2015**, *13*, 990-994.
4. Mujumdar, A. M.; Dhuley, J. N.; Deshmukh, V. K.; Raman, P. H.; Naik, S. R. Anti-inflammatory activity of piperine. *Japanese Journal of Medical Science & Biology*, **1990**, *43*, 95-100.
5. Gupta, S. K.; Velpandian, T.; Sengupta, S.; Mathur, P.; Sapra, P. Influence of piperine on nimesulide-induced antinociception. *Phytotherapy Research*, **1998**, *12*, 266-269.
6. Wang, Y-H.; Morris-Natschke, S. L.; Yang, J.; Niu, H-M.; Long, C-L.; Lee, K-H. Anticancer principles from medicinal piper plants. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, **2014**, *4*, 8-16.
7. Rao, V. R. S.; Suresh, G.; K. Babu, K. S.; S. Raju, S. S.; Vishnu vardhan, M. V. P. S.; Ramakrishna, S.; Rao, J. M. Novel dimeric amide alkaloids from *Piper chaba* Hunter: isolation, cytotoxic activity, and their biomimetic synthesis. *Tetrahedron Letters*, **2011**, *67*, 1885-1892.
8. Ren, J.; Xu, Y.; Huang, Q.; Yang, J.; Yang, M.; Hu, K.; Wei, K. Chabamide induces cell cycle arrest and apoptosis by the Akt/MAPK pathway and inhibition of P-glycoprotein in K562/ADR cells. *Anticancer Drugs*, **2015**, *26*, 498-507.
9. Rao, V. R. S.; Suresh, G.; K. Babu, K. S.; S. Raju, S. S.; Vishnu Vardhan M. V. P. S.; Ramakrishna, S.; Rao, J. M. Novel dimeric amide alkaloids from *Piper chaba* Hunter: isolation, cytotoxic activity, and their biomimetic synthesis. *Tetrahedron Letters*, **2009**, *67*, 2774-2777.

10. Wei, K.; Li, W.; Koike, K.; Chen, Y.; Nikaido, T. Nigramide A-S, Dimeric Amide Alkaloids from the Roots of *Piper nigrum*. *The Journal of Organic Chemistry*, **70**, **2005** 1164-1176.
11. Wei, K.; Li, W.; Koike, K.; Nikaido, T. Cobalt(II)-catalyzed intermolecular Diels-Alder reaction of piperine. *Organic Letters*, **2005**, *7*, 2833-2835.
12. Wei, K.; Wang, S.; Liu, Z.; Du, Y.; Shi, X.; Qi, T.; Ji, S. A solvent-free Diels-Alder cycloaddition of piperine on silica gel: synthesis of dimeric amide alkaloid from the roots of *Piper nigrum*. *Tetrahedron Letters*, **2013**, *54*, 2264-2266.
13. Guisnet, M.; Gilson, J. P. Zeolites for cleaner Technology. Catalytic Science Series-Vol. 3, Danver MA USA: Copyright Cleanance Center, Inc. 2, 2002.
14. จตุพร วิทยาคูณ และ นุรักษ์ กฤษฏานุรักษ์. การเร่ง ปฏิกิริยา: พื้นฐานและการประยุกต์, พิมพ์ครั้งที่ 1.; โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์: กรุงเทพมหานคร, 146- 149, 2547.
15. Gorgani, L.; Mohammadi, M.; Najafpour, G.D.; Nikzad, M. Piperine The Bioactive Compound of Black Pepper: From Isolation to Medicinal Formulations. *Comprehensive Review in Food Science and Food Safety*, **2017**, *17*, 124-140.
16. Epstein, W.W.; Netz, D.F.; Seidel J.K. Isolation of piperine from black pepper. *Journal of chemical education*, **1993**, *70*, 598-599.
17. Rukachaisirkul, T.; Prabpai, S.; Champung, P.; Suksamran A. Chabamide, a Novel Piperine Dimer from Stem of *Piper chaba*. *Planta Medica*, **2002**, *68*, 853-855.

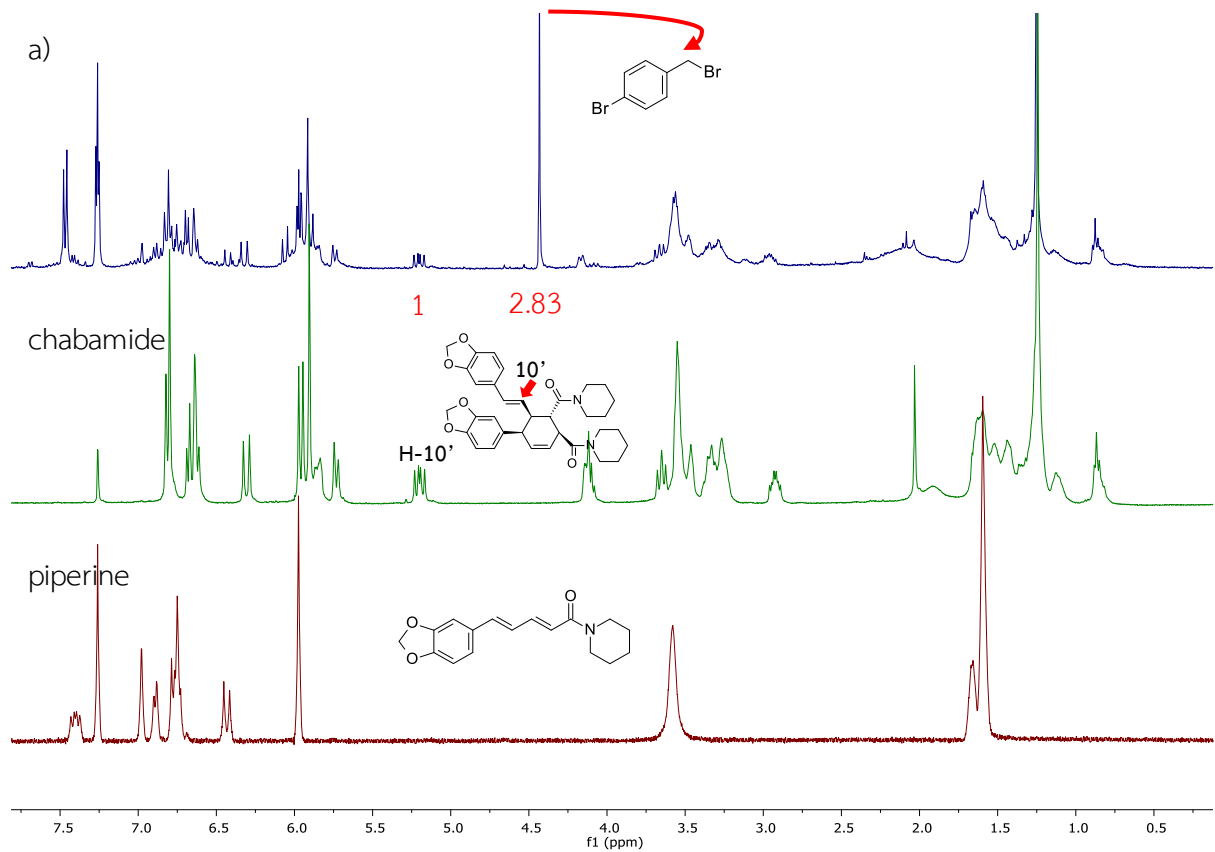
ภาคผนวก

^1H NMR spectrum ของการทดลอง

ตัวอย่างการคำนวณนี้เลือกจากปฏิกิริยาที่ใช้ตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 175 องศาเซลเซียส ใช้ระยะเวลา 3 ชั่วโมง



1. Silica gel ครั้งที่ 1



รูปที่ 5.1 Overlaid ^1H NMR spectra ของ a) ปฏิกิริยาที่ใช้ Silica gel เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (1)

ตารางที่ 5.1 ข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณ %NMR yield สำหรับ Silica gel ครั้งที่ 1

ชื่อสาร	ปริมาณสารที่ใช้ (mg)	มวลโมเลกุล (g/mol)	ปริมาณสาร (mmol)
พิเพอรีน (piperine)	11	285.34	0.0386
ซาบาไมด์ (chabamide)		570.7	
4-bromobenzyl bromide (internal standard)	2.79	249.93	0.0112

การคำนวณหา %NMR yield

จากสูตร

$$\text{mmol of chabamide} = \frac{\text{mmol of piperine}}{2} = \frac{0.0386}{2} = 0.0193 \text{ mmol}$$

จากสูตร

$$\begin{aligned} \text{mmol of chabamide in experiment} &= \left[\frac{\text{mmol of internal standard}}{\frac{\text{integral of internal standard}}{2}} \right] \times \text{integral of chabamide} \\ &= \frac{0.0112 \times 2}{2.83} \times 1 \\ &= 0.00792 \text{ mmol} \end{aligned}$$

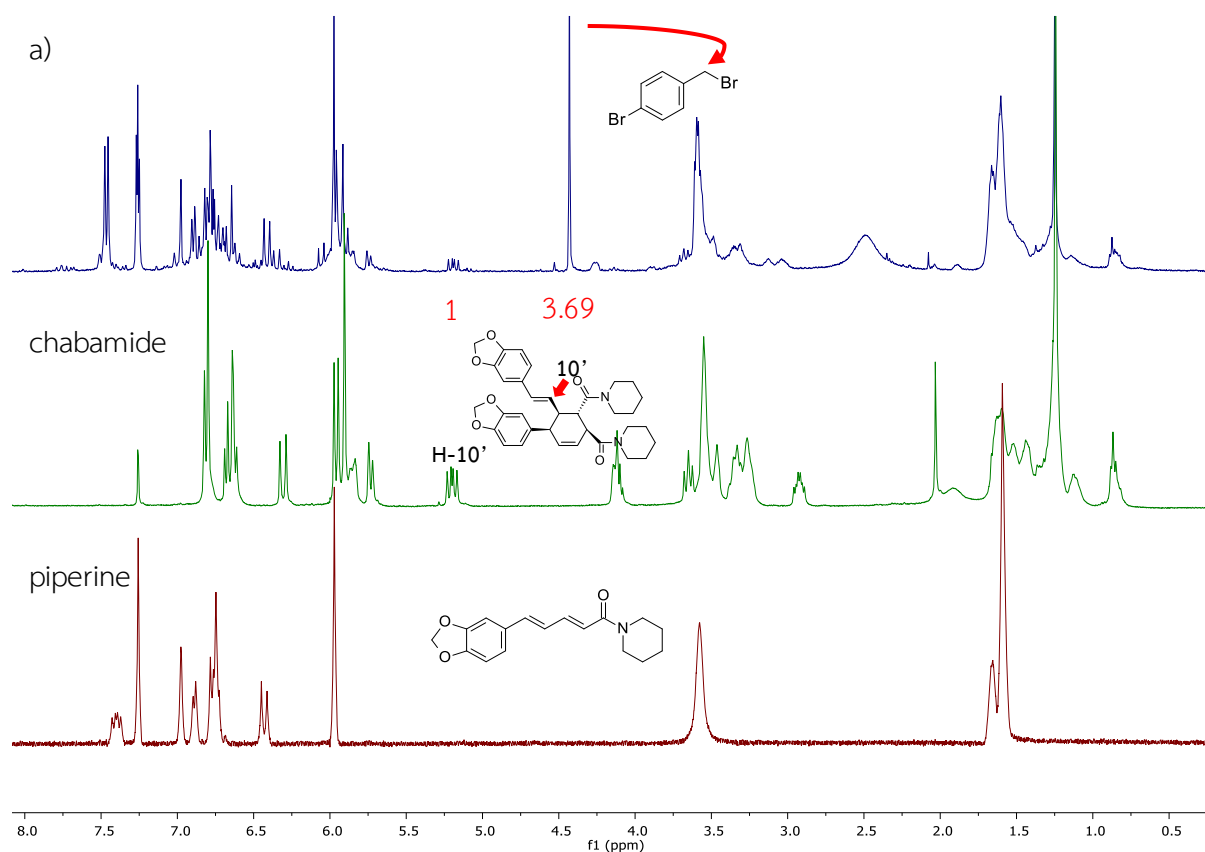
จากสูตร

$$\% \text{NMR yield} = \frac{\text{mmol of chabamide in experiment}}{\text{mmol of chabamide in theory}} \times 100$$

$$= \frac{0.00792}{0.0193} \times 100$$

$$= 41 \%$$

Silica gel ครั้งที่ 2

รูปที่ 5.2 Overlaid ^1H NMR spectra ของ a) ปฏิกริยาที่ใช้ Silica gel เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (2)

ตารางที่ 5.2 ข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณ %NMR yield สำหรับ Silica gel ครั้งที่ 2

ชื่อสาร	ปริมาณสารที่ใช้ (mg)	มวลโมเลกุล (g/mol)	ปริมาณสาร (mmol)
พิเพอรีน (piperine)	10.7	285.34	0.0375
ซาบาไมด์ (chabamide)		570.7	
4-bromobenzyl bromide (internal standard)	2.83	249.93	0.0113

การคำนวณหา % NMR yield

จากสูตร

$$\text{mmol of chabamide} = \frac{\text{mmol of piperine}}{2} = \frac{0.0375}{2} = 0.0188 \text{ mmol}$$

จากสูตร

$$\begin{aligned} \text{mmol of chabamide in experiment} &= \left[\frac{\text{mmol of internal standard}}{\frac{\text{integral of internal standard}}{2}} \right] \times \text{integral of chabamide} \\ &= \frac{0.0113 \times 2}{3.69} \times 1 \\ &= 0.00612 \text{ mmol} \end{aligned}$$

จากสูตร

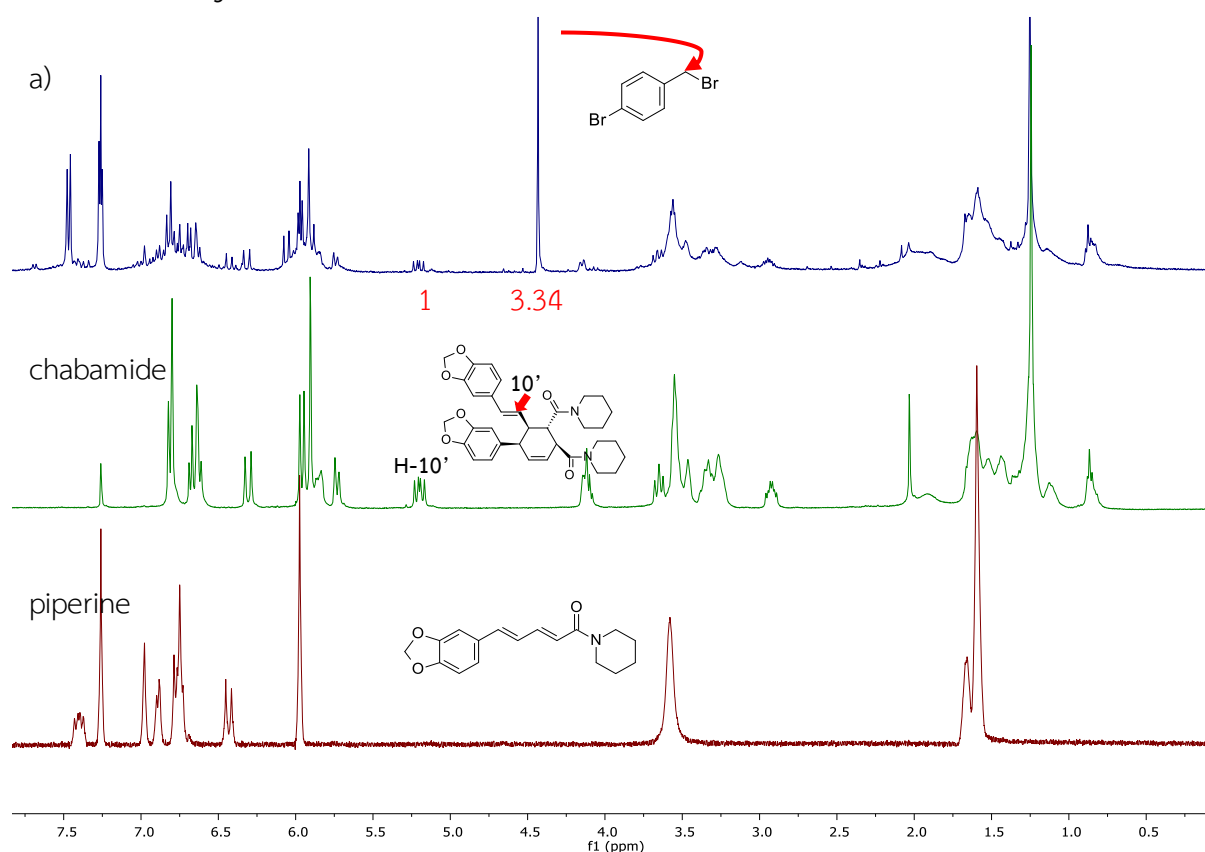
$$\% \text{NMR yield} = \frac{\text{mmol of chabamide in experiment}}{\text{mmol of chabamide in theory}} \times 100$$

$$= \frac{0.00612}{0.0188} \times 100$$

$$= 32 \%$$

ตารางที่ 5.3 %NMR yield ของผลิตภัณฑ์ซาบาไมด์เฉลี่ยโดยใช้ silica gel เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

ตัวเร่งปฏิกิริยา	%yield ครั้งที่ 1	%yield ครั้งที่ 2	เฉลี่ย
ZSM-5-PrSO ₃ H	41	32	36.5

2. SBA-15-PrSO₃H ครั้งที่ 1รูปที่ 5.3 Overlaid ¹H NMR spectra ของ a) ปฏิกริยาที่ใช้ SBA-15-PrSO₃H เป็นตัวเร่งปฏิกริยา (1)ตารางที่ 5.4 ข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณ %NMR yield สำหรับ SBA-15-PrSO₃H ครั้งที่ 1

ชื่อสาร	ปริมาณสารที่ใช้ (mg)	มวลโมเลกุล (g/mol)	ปริมาณสาร (mmol)
พิเพอรีน (piperine)	10	285.34	0.0350
ชาบาไมด์ (chabamide)		570.7	
4-bromobenzyl bromide (internal standard)	2.79	249.93	0.0112

การคำนวณหา %NMR yield

จากสูตร

$$\text{mmol of chabamide} = \frac{\text{mmol of piperine}}{2} = \frac{0.0350}{2} = 0.0175 \text{ mmol}$$

จากสูตร

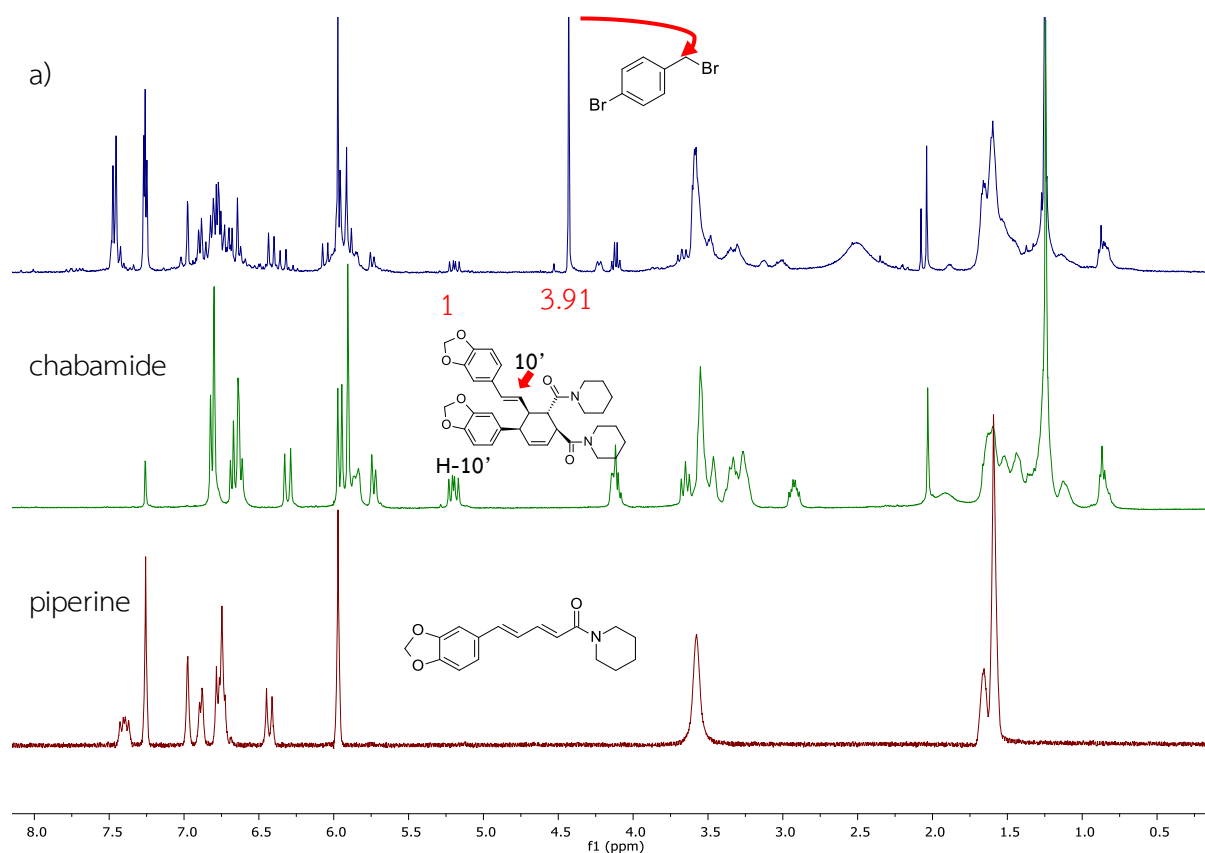
$$\begin{aligned} \text{mmol of chabamide in experiment} &= \left[\frac{\text{mmol of internal standard}}{\frac{\text{integral of internal standard}}{2}} \right] \times \text{integral of chabamide} \\ &= \frac{0.0113 \times 2}{3.34} \times 1 \\ &= 0.00671 \text{ mmol} \end{aligned}$$

จากสูตร

$$\% \text{NMR yield} = \frac{\text{mmol of chabamide in experiment}}{\text{mmol of chabamide in theory}} \times 100$$

$$= \frac{0.00671}{0.0175} \times 100$$

$$= 38$$

SBA-15-PrSO₃H ครั้งที่ 2รูปที่ 5.4 Overlaid ¹H NMR spectra ของ a) ปฏิกิริยาที่ใช้ SBA-15-PrSO₃H เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (2)ตารางที่ 5.5 ข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณ %NMR yield สำหรับ SBA-15-PrSO₃H ครั้งที่ 2

ชื่อสาร	ปริมาณสารที่ใช้ (mg)	มวลโมเลกุล (g/mol)	ปริมาณสาร (mmol)
พิเพอรีน (piperine)	10.1	285.34	0.0354
ชาบาไมด์ (chabamide)		570.7	
4-bromobenzyl bromide (internal standard)	2.83	249.93	0.0113

การคำนวณหา %NMR yield

จากสูตร

$$\text{mmol of chabamide} = \frac{\text{mmol of piperine}}{2} = \frac{0.0354}{2} = 0.0177 \text{ mmol}$$

จากสูตร

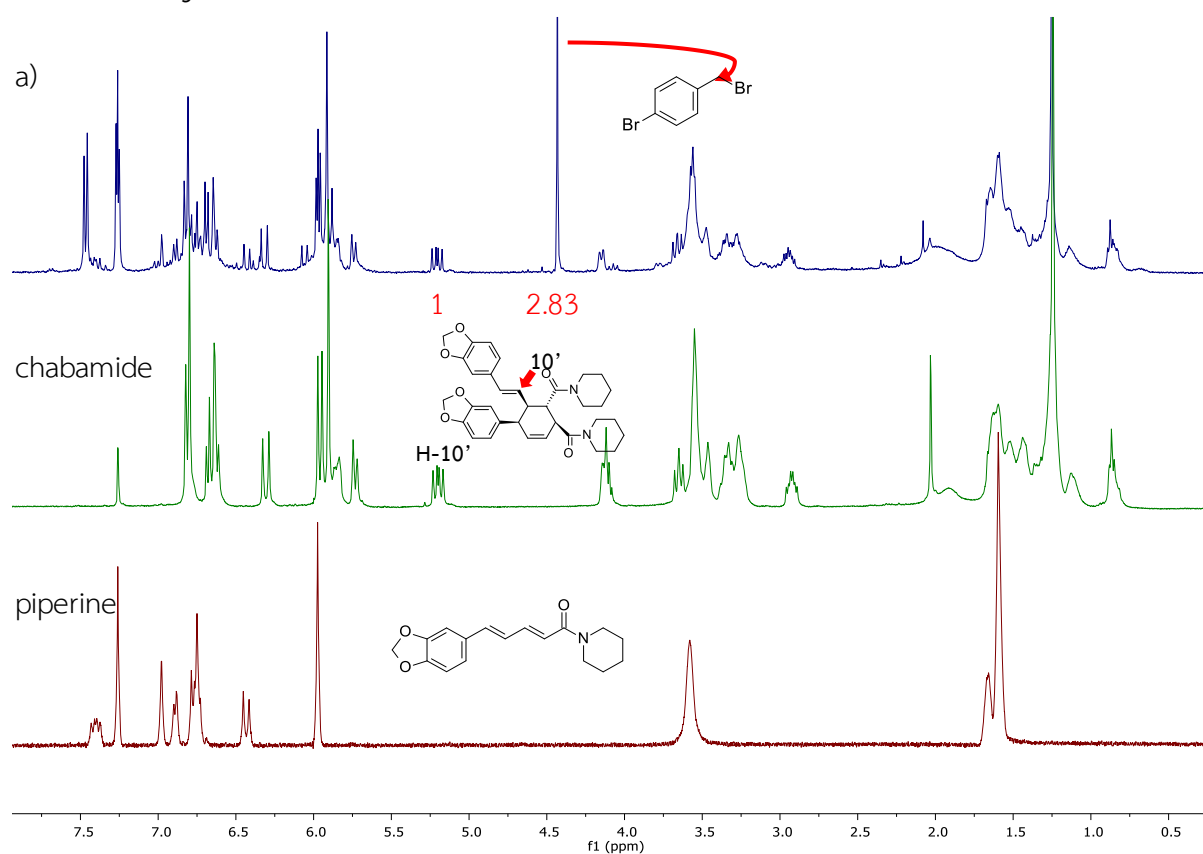
$$\begin{aligned} \text{mmol of chabamide in experiment} &= \left[\frac{\text{mmol of internal standard}}{\text{integral of internal standard}} \right] \times \text{integral of chabamide} \\ &= \frac{0.0113 \times 2}{3.91} \times 1 \\ &= 0.00578 \text{ mmol} \end{aligned}$$

จากสูตร

$$\begin{aligned} \% \text{NMR yield} &= \frac{\text{mmol of chabamide in experiment}}{\text{mmol of chabamide in theory}} \times 100 \\ &= \frac{0.00578}{0.0177} \times 100 \\ &= 32 \% \end{aligned}$$

ตารางที่ 5.6 %NMR yield ของผลิตภัณฑ์ซาบาไมด์เฉลี่ยโดยใช้ SBA-15-PrSO₃H เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

ตัวเร่งปฏิกิริยา	%yield ครั้งที่ 1	%yield ครั้งที่ 2	เฉลี่ย
SBA-15-PrSO ₃ H	38	32	35

3. MCA-PrSO₃H ครั้งที่ 1รูปที่ 5.5 Overlaid ¹H NMR spectra ของ a) ปฏิกิริยาที่ใช้ MCA-PrSO₃H เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (1)ตารางที่ 5.7 ข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณ %NMR yield สำหรับ MCA-PrSO₃H ครั้งที่ 1

ชื่อสาร	ปริมาณสารที่ใช้ (mg)	มวลโมเลกุล (g/mol)	ปริมาณสาร (mmol)
พิเพอรีน (piperine)	11.2	285.34	0.0393
ชาบาไมด์ (chabamide)		570.7	
4-bromobenzyl bromide (internal standard)	2.79	249.93	0.0112

การคำนวณหา %NMR yield

จากสูตร

$$\text{mmol of chabamide} = \frac{\text{mmol of piperine}}{2} = \frac{0.0393}{2} = 0.0197 \text{ mmol}$$

จากสูตร

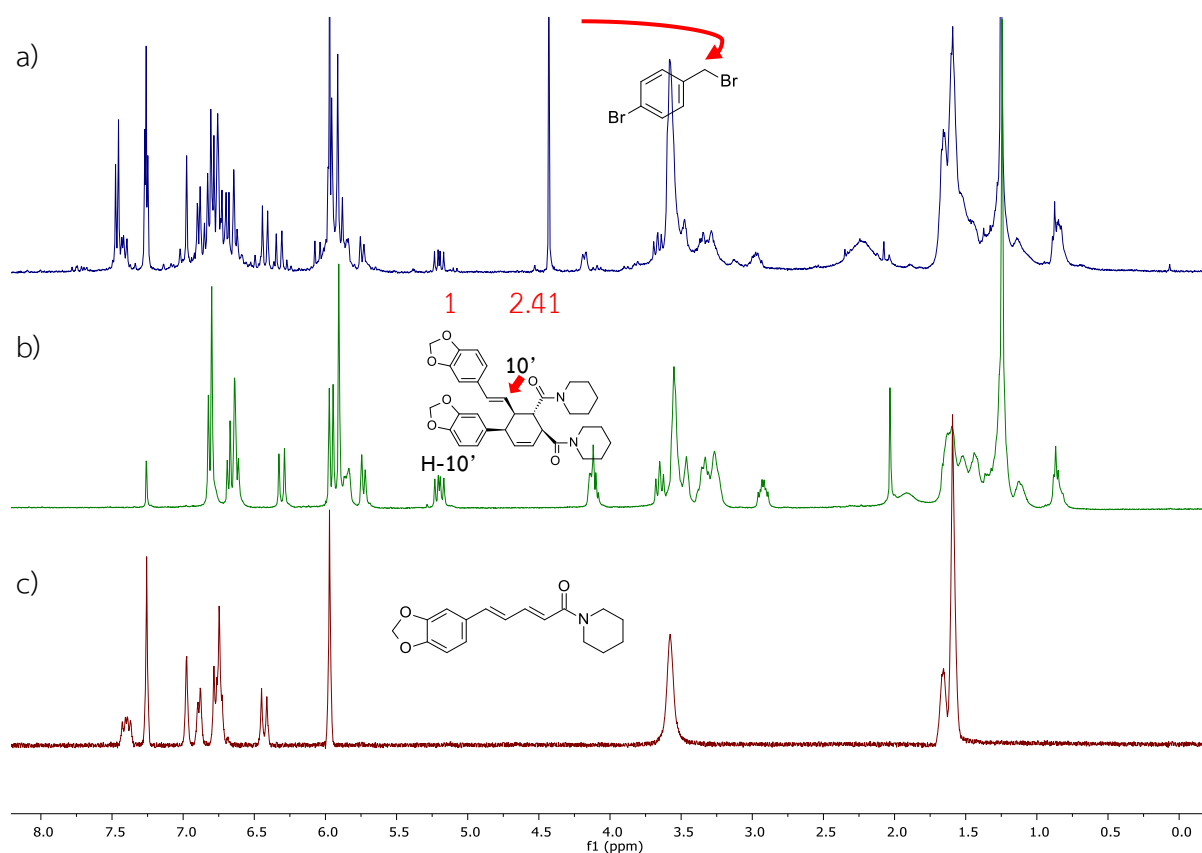
$$\begin{aligned} \text{mmol of chabamide in experiment} &= \left[\frac{\text{mmol of internal standard}}{\frac{\text{integral of internal standard}}{2}} \right] \times \text{integral of chabamide} \\ &= \frac{0.0112 \times 2}{2.83} \times 1 \\ &= 0.00792 \text{ mmol} \end{aligned}$$

จากสูตร

$$\% \text{NMR yield} = \frac{\text{mmol of chabamide in experiment}}{\text{mmol of chabamide in theory}} \times 100$$

$$= \frac{0.00792}{0.0197} \times 100$$

$$= 40 \%$$

MCA-PrSO₃H ครั้งที่ 2

รูปที่ 5.6 Overlaid ¹H NMR spectra ของ a) ปฏิกริยาที่ใช้ MCA-PrSO₃H เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (2)

ตารางที่ 5.8 ข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณ %NMR yield สำหรับ MCA-PrSO₃H ครั้งที่ 2

ชื่อสาร	ปริมาณสารที่ใช้ (mg)	มวลโมเลกุล (g/mol)	ปริมาณสาร (mmol)
พิเพอรีน (piperine)	10.2	285.34	0.0357
ชาบาไมด์ (chabamide)		570.7	
4-bromobenzyl bromide (internal standard)	2.83	249.93	0.0113

การคำนวณหา %NMR yield

จากสูตร

$$\text{mmol of chabamide} = \frac{\text{mmol of piperine}}{2} = \frac{0.0357}{2} = 0.0179 \text{ mmol}$$

จากสูตร

$$\begin{aligned} \text{mmol of chabamide in experiment} &= \left[\frac{\text{mmol of internal standard}}{\frac{\text{integral of internal standard}}{2}} \right] \times \text{integral of chabamide} \\ &= \frac{0.0113 \times 2}{2.41} \times 1 \\ &= 0.0938 \text{ mmol} \end{aligned}$$

จากสูตร

$$\% \text{NMR yield} = \frac{\text{mmol of chabamide in experiment}}{\text{mmol of chabamide in theory}} \times 100$$

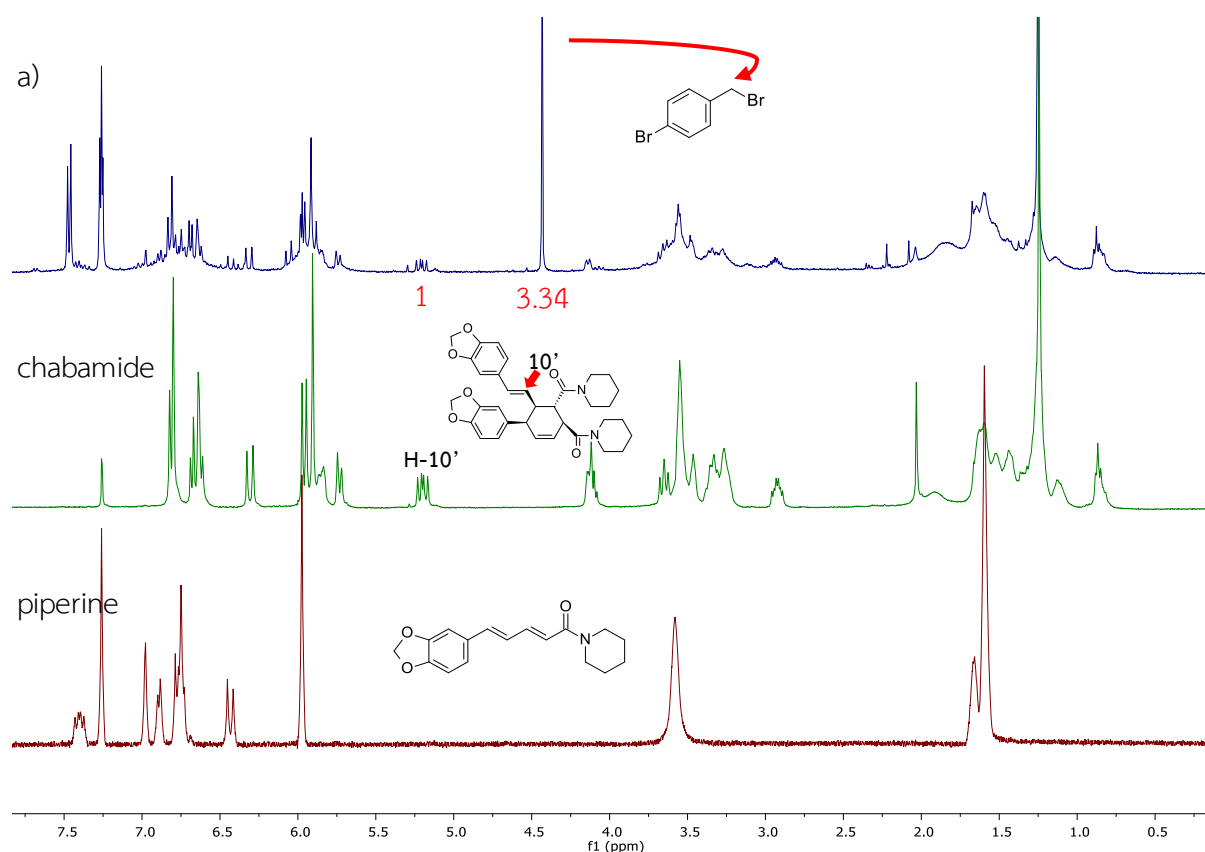
$$= \frac{0.0938}{0.0179} \times 100$$

$$= 52 \%$$

ตารางที่ 5.9 %NMR yield ของผลิตภัณฑ์ซาบาไมด์เฉลี่ยโดยใช้ MCA-PrSO₃H เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

ตัวเร่งปฏิกิริยา	%yield ครั้งที่ 1	%yield ครั้งที่ 2	เฉลี่ย
MCA-PrSO ₃ H	40	52	46

4. Al-MCM-41 ครั้งที่ 1

รูปที่ 5.7 Overlaid ^1H NMR spectra ของ a) ปฏิกริยาที่ใช้ Al-MCM-41 เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (1)

ตารางที่ 5.10 ข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณ %NMR yield สำหรับ Al-MCM-41 ครั้งที่ 1

ชื่อสาร	ปริมาณสารที่ใช้ (mg)	มวลโมเลกุล (g/mol)	ปริมาณสาร (mmol)
พิเพอริน (piperine)	10.3	285.34	0.0361
ซาบาไมด์ (chabamide)		570.7	
4-bromobenzyl bromide (internal standard)	3.17	249.93	0.0127

การคำนวณหา %NMR yield

จากสูตร

$$\text{mmol of chabamide} = \frac{\text{mmol of piperine}}{2} = \frac{0.0361}{2} = 0.0181 \text{ mmol}$$

จากสูตร

$$\begin{aligned} \text{mmol of chabamide in experiment} &= \left[\frac{\text{mmol of internal standard}}{\frac{\text{integral of internal standard}}{2}} \right] \times \text{integral of chabamide} \\ &= \frac{0.0127 \times 2}{3.34} \times 1 \\ &= 0.00760 \text{ mmol} \end{aligned}$$

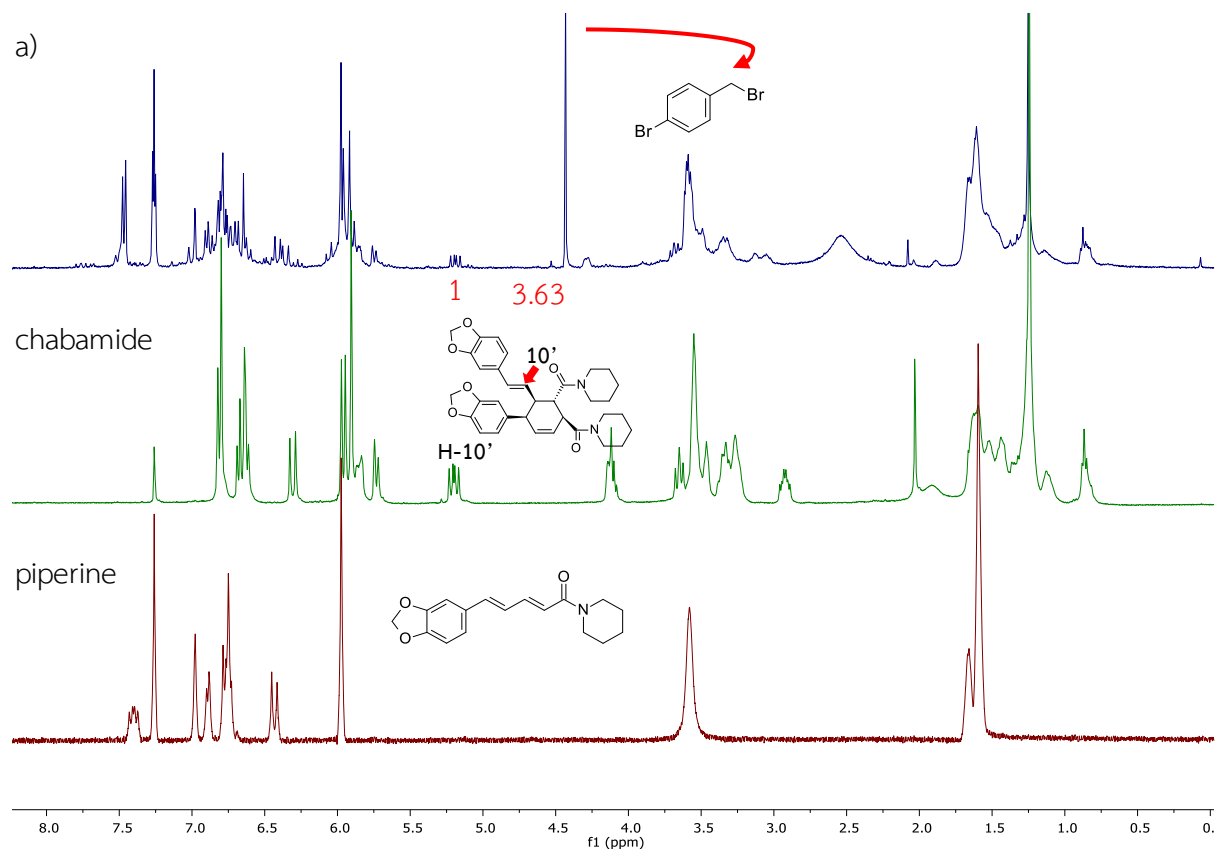
จากสูตร

$$\% \text{NMR yield} = \frac{\text{mmol of chabamide in experiment}}{\text{mmol of chabamide in theory}} \times 100$$

$$= \frac{0.00760}{0.0181} \times 100$$

$$= 42 \%$$

AL-MCM-41 ครั้งที่ 2



รูปที่ 5.8 Overlaid ^1H NMR spectra ของ a) ปฏิกริยาที่ใช้ Al-MCM-41 เป็นตัวเร่งปฏิกริยา (2)

ตารางที่ 5.11 ข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณ %NMR yield สำหรับ Al-MCM-41 ครั้งที่ 2

ชื่อสาร	ปริมาณสารที่ใช้ (mg)	มวลโมเลกุล (g/mol)	ปริมาณสาร (mmol)
พิเพอริน (piperine)	10.2	285.34	0.0357
ชาบาไมด์ (chabamide)		570.7	
4-bromobenzyl bromide (internal standard)	3.17	249.93	0.0127

การคำนวณหา %NMR yield

จากสูตร

$$\text{mmol of chabamide} = \frac{\text{mmol of piperine}}{2} = \frac{0.0357}{2} = 0.0179 \text{ mmol}$$

จากสูตร

$$\begin{aligned} \text{mmol of chabamide in experiment} &= \left[\frac{\text{mmol of internal standard}}{\frac{\text{integral of internal standard}}{2}} \right] \times \text{integral of chabamide} \\ &= \frac{0.0127 \times 2}{3.63} \times 1 \\ &= 0.00700 \text{ mmol} \end{aligned}$$

จากสูตร

$$\% \text{NMR yield} = \frac{\text{mmol of chabamide in experiment}}{\text{mmol of chabamide in theory}} \times 100$$

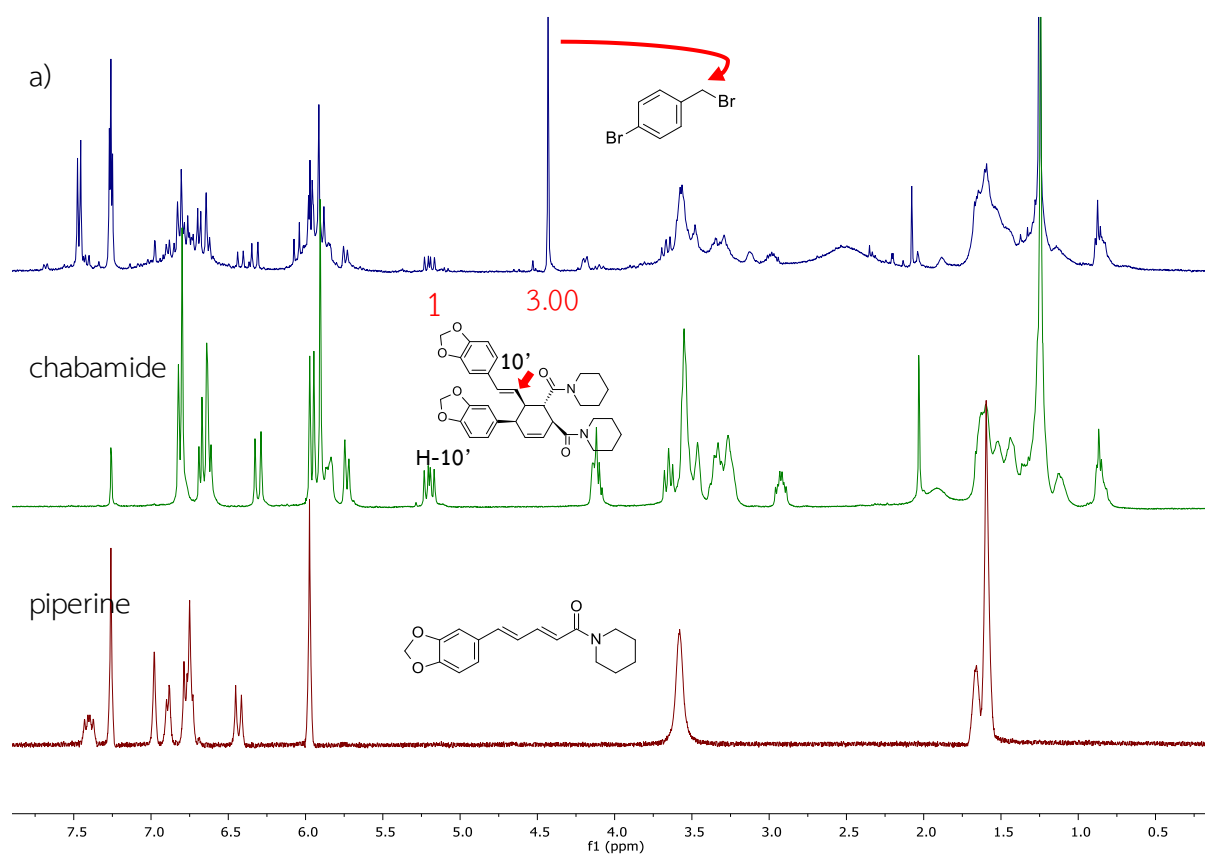
$$= \frac{0.00700}{0.0179} \times 100$$

$$= 39 \%$$

ตารางที่ 5.12 %NMR yield ของผลิตภัณฑ์ซาบาไมด์เฉลี่ยโดยใช้ Al-MCM-41 เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

ตัวเร่งปฏิกิริยา	%yield ครั้งที่ 1	%yield ครั้งที่ 2	เฉลี่ย
Al-MCM-41	42	39	40.5

6. MCM-41 ครั้งที่ 1

รูปที่ 5.9 Overlaid ^1H NMR spectra ของ a) ปฏิกริยาที่ใช้ MCM-41 เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (1)

ตารางที่ 5.13 ข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณ %NMR yield สำหรับ MCM-41 ครั้งที่ 1

ชื่อสาร	ปริมาณสารที่ใช้ (mg)	มวลโมเลกุล (g/mol)	ปริมาณสาร (mmol)
พิเพอรีน (piperine)	10.5	285.34	0.0368
ชาบาไมด์ (chabamide)		570.7	
4-bromobenzyl bromide (internal standard)	2.79	249.93	0.0112

การคำนวณหา % NMR yield

จากสูตร

$$\text{mmol of chabamide} = \frac{\text{mmol of piperine}}{2} = \frac{0.0368}{2} = 0.0184 \text{ mmol}$$

จากสูตร

$$\begin{aligned} \text{mmol of chabamide in experiment} &= \left[\frac{\text{mmol of internal standard}}{\frac{\text{integral of internal standard}}{2}} \right] \times \text{integral of chabamide} \\ &= \frac{0.0112 \times 2}{3.00} \times 1 \\ &= 0.00747 \text{ mmol} \end{aligned}$$

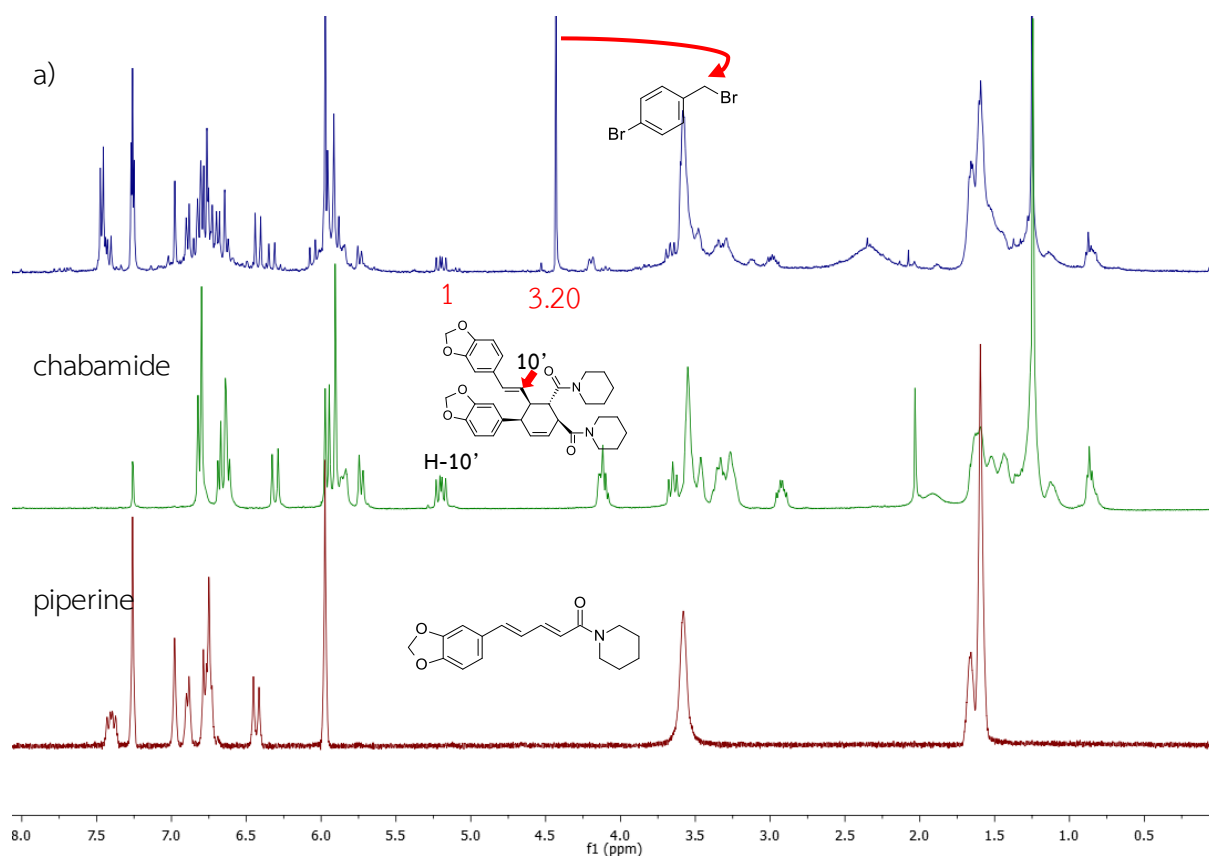
จากสูตร

$$\% \text{NMR yield} = \frac{\text{mmol of chabamide in experiment}}{\text{mmol of chabamide in theory}} \times 100$$

$$= \frac{0.00747}{0.0184} \times 100$$

$$= 41 \%$$

MCM-41 ครั้งที่ 2



รูปที่ 5.10 Overlaid ^1H NMR spectra ของ a) ปฏิกริยาที่ใช้ MCM-41 เป็นตัวเร่งปฏิกริยา (2)

ตารางที่ 5.14 ข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณ %NMR yield สำหรับ MCM-41 ครั้งที่ 2

ชื่อสาร	ปริมาณสารที่ใช้ (mg)	มวลโมเลกุล (g/mol)	ปริมาณสาร (mmol)
พิเพอริน (piperine)	10.5	285.34	0.0368
ชาบาไมด์ (chabamide)		570.7	
4-bromobenzyl bromide (internal standard)	2.83	249.93	0.0113

การคำนวณหา % NMR yield

จากสูตร

$$\text{mmol of chabamide} = \frac{\text{mmol of piperine}}{2} = \frac{0.0368}{2} = 0.0184 \text{ mmol}$$

จากสูตร

$$\begin{aligned} \text{mmol of chabamide in experiment} &= \left[\frac{\text{mmol of internal standard}}{\frac{\text{integral of internal standard}}{2}} \right] \times \text{integral of chabamide} \\ &= \frac{0.0113 \times 2}{3.20} \times 1 \\ &= 0.00706 \text{ mmol} \end{aligned}$$

จากสูตร

$$\% \text{NMR yield} = \frac{\text{mmol of chabamide in experiment}}{\text{mmol of chabamide in theory}} \times 100$$

$$= \frac{0.00706}{0.0184} \times 100$$

$$= 38 \%$$

ตารางที่ 5.15 %NMR yield ของผลิตภัณฑ์ซาบาไมด์เฉลี่ยโดยใช้ MCM-41 เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

ตัวเร่งปฏิกิริยา	%yield ครั้งที่ 1	%yield ครั้งที่ 2	เฉลี่ย
ZSM-5-PrSO ₃ H	41	38	39.5

ประวัติผู้วิจัย

นายค้ำนึ่ง สุขสกุล เกิดเมื่อวันที่ 11 เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2538 ที่จังหวัดระยอง สำเร็จการศึกษาชั้นมัธยมศึกษาตอนปลายจากโรงเรียนระยองวิทยาคม จังหวัดระยอง เมื่อปีการศึกษา 2556 เข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2557 อยู่ที่สามารตติดต่อได้ บ้านเลขที่ 1/6 ตำบลปากน้ำกระแสด อำเภอกแกลง จังหวัดระยอง รหัสไปรษณีย์ 21170 อีเมล kumnung17@gmail.com