

# อภินันทนาการ

## รายงานการวิจัย



ปฏิกิริยารีดักชันแบบจำเพาะบนพันธะคู่ระหว่างคาร์บอน-คาร์บอนของสารประกอบ  
 $\alpha,\beta$ -unsaturated amides โดยใช้  $\text{NaBH}_4$  ร่วมกับ  $\text{I}_2$  เป็นตัวรีดิวซ์

Regioselective reduction of the carbon-carbon double bond of  
 $\alpha,\beta$ -unsaturated amides using  $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$  system



ดร.ชนิสรา ศรีวัตเนวรัญญู

สำนักหอสมุด มหาวิทยาลัยนครพนม
วันลงทะเบียน..... - 8 JUL 2011
เลขทะเบียน..... 15675893
เลขเรียกหนังสือ..... ๖ ๑๐

181  
.01  
15675893  
2551

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากงบประมาณรายได้

คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนครพนม

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้ทำโครงการวิจัยขอขอบคุณ

1. งบประมาณรายได้: กองทุนวิจัย แผนงานวิจัย งานวิจัยพัฒนาและถ่ายทอดเทคโนโลยี หมวดเงินอุดหนุน ทุนอุดหนุนการวิจัย สำนักเลขานุการคณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
2. ศูนย์ปฏิบัติการเครื่องมือวิทยาศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการใช้เครื่องมือ
3. ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ที่ให้ความอนุเคราะห์สารเคมีและเครื่องมืออุปกรณ์ และสถานที่ในการทำวิจัย



### บทคัดย่อ

ชื่อโครงการ ปฏิกริยารีดักชันแบบจำเพาะบนพันธะคู่ระหว่างคาร์บอน-คาร์บอนของสารประกอบ  $\alpha,\beta$ -unsaturated amides โดยใช้  $\text{NaBH}_4$  ร่วมกับ  $\text{I}_2$  เป็นตัวรีดิวซ์

Regioselective reduction of the carbon-carbon double bond of  $\alpha,\beta$ -unsaturated amides using  $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$  system

ผู้วิจัย ดร.ชนิสรา ศรีวัฒนวิญญู

ได้รับทุนอุดหนุนวิจัยสาขาเคมีอินทรีย์

งบประมาณรายได้ ประจำปี 2551 คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

จำนวนเงิน 50,000 บาท ระยะเวลาทำการวิจัย 1 ปี 6 เดือน ตั้งแต่ 6 พ.ย. 2550 ถึง 5 เม.ย. 2552

การรีดิวซ์แบบจำเพาะบนพันธะคู่ระหว่างคาร์บอน-คาร์บอนของกลุ่มตัวอย่างสารประกอบที่มีโครงสร้างแบบคอนจูเกตเอไมด์บางชนิดโดยระบบสภาวะตัวรีดิวซ์โซเดียมโบโรไฮไดรด์ร่วมกับตัวรีดิวซ์ร่วมไอโอดีน ให้ผลเป็นที่น่าพอใจ โดยให้สารผลิตภัณฑ์ที่เป็นสารประกอบเอไมด์แบบอิ่มตัว และตัวรีดิวซ์ร่วมไอโอดีนเพิ่มประสิทธิภาพในการรีดิวซ์แบบจำเพาะของโซเดียมโบโรไฮไดรด์บนพันธะคู่ของคอนจูเกตเอไมด์ได้อย่างเป็นที่น่าพอใจสำหรับสารตั้งต้นบางชนิด

Some of  $\alpha,\beta$ -unsaturated amides underwent smooth reduction of the carbon-carbon double bond, affording the corresponding saturated amides using an inexpensive and readily available sodium borohydride in combination with iodine. The corresponding iodine additive provided satisfactory enhancement of the selective reduction reactivity of sodium borohydride.

## สารบัญเรื่อง

เนื้อหา	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	ก
บทคัดย่อ	ข
สารบัญตาราง	ง
สารบัญภาพ	จ
สัญลักษณ์และอักษรย่อ	ฉ
บทที่ 1 บทนำ	1
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	5
บทที่ 3 วิธีดำเนินงานวิจัย	15
บทที่ 4 ผลการวิจัยและอธิบายผลการวิจัย	24
บทที่ 5 บทสรุปและข้อเสนอแนะ	34
บรรณานุกรม	35
ภาคผนวก	38





## สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
3.1 สภาวะที่ใช้ในการศึกษาผลของอุณหภูมิในปฏิกิริยารีดักชันของสาร 1 โดย $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$	19
3.2 สภาวะที่ใช้ในการศึกษาผลของ equivalent ของ $\text{I}_2$ ในปฏิกิริยารีดักชันของสาร 1 โดย $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$	20
3.3 สภาวะที่ใช้ในการการศึกษาผลของเวลาในปฏิกิริยารีดักชันของสาร 1 โดย $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$	21
4.1 ผลการสังเคราะห์สารต้นต้น conjugated amides (1-6) โดย DCC/DMAP	25
4.2 ผลของอุณหภูมิในปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ amide 1 โดยระบบ $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$	28
4.3 ผลของปริมาณ $\text{I}_2$ ในปฏิกิริยารีดักชันของสาร 1 โดยระบบ $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$	29
4.4 ผลของเวลาในปฏิกิริยารีดักชันของสาร 1 โดยระบบ $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$	30
4.5 สรุปปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ conjugated amides (1-6) โดยใช้ระบบสภาวะที่เหมาะสมของ $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$	32

## สารบัญญภาพ

ภาพ	หน้า
1.1 โครงสร้างทางเคมีของสารประกอบคอนจูเกตแบบต่างๆ	1
2.1 ตัวอย่างการเกิด resonance ของ 3-butenone	5
2.2 a) ปฏิกิริยาแบบ 1,2-addition และ (b) ปฏิกิริยาแบบ 1,4-addition ของ สารประกอบคอนจูเกตคาร์บอนิล	6
2.3 ปฏิกิริยารีดักชันของสาร ( <i>R</i> )-carvone โดย $\text{NaBH}_4$ และ pyridine	8
2.4 การสังเคราะห์สารประกอบเอไมด์ที่อุณหภูมิสูง	9
2.5 การสังเคราะห์ (+)-isoretronecanol โดย DCC และ DMAP	9
2.6 การสังเคราะห์ anhydride โดยมี DCC เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา	10
2.7 ปฏิกิริยาออกซิเดชันของ 2-alcohol steroidal ในสภาวะที่มี DCC/DMSO	10
2.8 ปฏิกิริยา dehydration ของสารประกอบ hydroxy cyclohexanone ในสภาวะ DCC/CuCl	10
2.9 ปฏิกิริยา acylation ระหว่างอะซีตลกับกรดคาร์บอกซิลิกโดย DCC และ DMAP ใน $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ที่อุณหภูมิห้อง	11
2.10 ปฏิกิริยาระหว่างเอมีนกับกรดคาร์บอกซิลิกโดย DCC/DMAP/ <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> Net	11
2.11 การสังเคราะห์ inhibitor esters หรือ inhibitor amides โดย DCC/DMAP	12
2.12 ปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ conjugated carboxamides โดย $\text{NaBH}_4$ และ chiral semicorrin cobalt complex	13
2.13 ปฏิกิริยารีดักชันของ dienamides โดย $\text{NaBH}_4$ และ $\text{I}_2$	13
2.14 การเกิด six membered cyclic model	14
2.15 ปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ conjugated lactams โดย $\text{LiBH}_4$ /pyridine	15
3.1 ปฏิกิริยาที่ใช้ในการสังเคราะห์สารตั้งต้น conjugated amides (1-6) โดย DCC/DMAP	17
3.2 ปฏิกิริยารีดักชันของ Conjugated amide1 โดยระบบของ $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$	18
3.3 ปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ conjugated amides 1-6 โดยระบบ $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$	22

## สารบัญญภาพ (ต่อ)

ภาพ	หน้า
4.1 สภาวะที่เหมาะสมในการศึกษาปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ 1 โดยสภาวะ $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$	31
4.2 ปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ conjugated amides หมายเลข 1-6 โดยระบบ $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$ ในสภาวะที่เหมาะสม	31



## สัญลักษณ์และคำย่อ

Ac	=	acetyl
°C	=	องศาเซลเซียส
CTAB	=	cetyl trimethylammoniumbromide
cod	=	cyclooctadiene
DCC	=	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCU	=	dicyclohexylurea
DMAP	=	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
de	=	diastereomeric excess
ee	=	enantiomeric excess
DIBAL	=	diisobutylaluminium hydride
<sup>1</sup> H NMR	=	Proton Nuclear Magnetic Resonance
<i>J</i>	=	Coupling constant
m	=	Multiplet
MHz	=	Megahertz
Ppm	=	Partpermillion
δ	=	Chemical shift

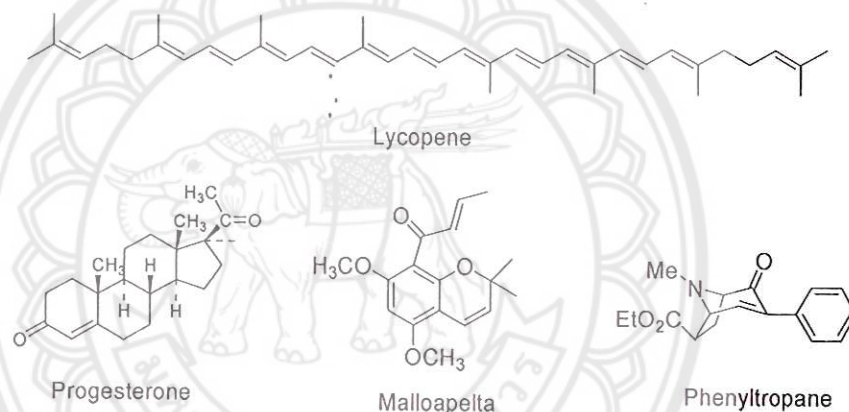


# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความเป็นมาของปัญหา

สารประกอบคอนจูเกตนั้นสามารถพบได้ในธรรมชาติรอบตัวเรา ซึ่งมีทั้งสารประกอบคอนจูเกตแบบธรรมดา ( $-C=C-C=C-$ ) ที่มีพันธะคู่สลับกับพันธะเดี่ยว และสารประกอบคอนจูเกตคาร์บอนิล ( $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl;  $C_p=C_\alpha-C=O$ ) ที่มีหมู่คาร์บอนิลต่อคอนจูเกตกับหมู่แอลคีน ตัวอย่างสารประกอบคอนจูเกตแสดงดังภาพ 1.1



ภาพ 1.1 โครงสร้างทางเคมีของสารประกอบคอนจูเกตแบบต่างๆ

ไลโคพีน (Lycopene)<sup>1,2,3</sup> เป็นสารประกอบประเภทคอนจูเกตโพลีอีน (conjugate polyene) อยู่ในโครงสร้างสีแดงของผลไม้หรือดอกไม้ มีประโยชน์ในการป้องกันโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (Progesterone)<sup>4a,4b</sup> เป็นสารประกอบประเภทคอนจูเกตอีโนน (conjugate enone) ซึ่งสร้างจากคอร์ปัสลูเทียม (corpus luteum) ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนนี้มีหน้าที่ในการกระตุ้นผนังมดลูกให้หนาขึ้นเพื่อให้ตัวอ่อนฝังตัวขณะตั้งครรภ์ หากไม่มีการตั้งครรภ์ฮอร์โมนชนิดนี้ก็จะมามีปริมาณลดลง เมลโลเปลตา-บี (Malloapelta B)<sup>5</sup> เป็นสารประกอบประเภทคอนจูเกตอีโนน (conjugate enone) สกัดได้จากพืชวงศ์ Euphorbiaceae มีประโยชน์ในการรักษาโรคกระเพาะ ลำไส้อักเสบ และโรคตับอักเสบเรื้อรังได้ เฟนิลโทรเพน (Phenyltropane)<sup>6</sup> คือสารอนุพันธ์ของโคเคน (cocaine) เป็นสารประกอบประเภทคอนจูเกตเอไมด์ (conjugate amide) มีประโยชน์ใช้เป็นยาต้านอาการซึมเศร้าโดยกลไกการ



ยับยั้งการนำกลับ (inhibitor reuptake) ของสารสื่อประสาทประเภทโมโนเอมีน (monoamine) เช่น สารซีโรโทนิน (serotonin)<sup>7,8</sup> หรือสารโดพามีน (dopamine)<sup>9,10</sup> เป็นต้น

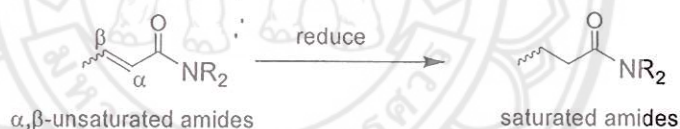
ในกระบวนการเมตาบอลิซึมของสารออกฤทธิ์จำพวกยานั้น (drug metabolism)<sup>11</sup> สามารถเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน-รีดักชัน (oxidation-reduction reaction) หรือปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (hydrolysis reaction) ได้ ถึงแม้ว่าปฏิกิริยาออกซิเดชันจะเป็นปฏิกิริยาหลักในขบวนการเมตาบอลิซึมแต่ก็สามารถพบการเกิดรีดักชันของยาได้บ่อยครั้ง และในบางครั้งปฏิกิริยารีดักชันถือเป็นขั้นตอนสำคัญในการสร้างเมตาบอลิซึมที่ก่อให้เกิดการกระตุ้นหรือความเป็นพิษได้ โดยสารประกอบคอนจูเกตคาร์บอนิลบางชนิดที่มีคุณสมบัติในการออกฤทธิ์เป็นยานั้นจะมีหมู่คาร์บอนิลหรือหมู่แอลคีนซึ่งมีผลต่อการออกฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์และความเป็นพิษทางพันธุกรรมในมนุษย์ได้ ดังนั้นจึงมีการศึกษาการรีดิวซ์ของสารประกอบคอนจูเกตคาร์บอนิลโดยตัวรีดิวซ์ (reducing agent) ต่างๆ

ปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบคอนจูเกตคาร์บอนิลโดยตัวรีดิวซ์ที่ต่างกันจะทำให้เกิดสารผลิตภัณฑ์ได้แตกต่างกัน เนื่องจากตัวรีดิวซ์แต่ละตัวมีความแรงและการจำเพาะในการเข้าทำปฏิกิริยาของสารได้ไม่เท่ากัน ตัวอย่างตัวรีดิวซ์ได้แก่ DIBAL (หรือ DIBAL-H, DIBALH) เริ่มจากการใช้เป็นตัวร่วมกับตัวเร่งปฏิกิริยา (co-catalyst) ในปฏิกิริยาโพลิเมอร์ไรเซชัน (polymerization Reaction) ของสารประกอบแอลคีน ต่อมามีการนำมาใช้เป็นในการรีดิวซ์เอสเทอร์ และไนไตรล์ ได้เป็นอัลดีไฮด์ Hydrazine ( $H_2NNH_2$ ) เป็นตัวรีดิวซ์ที่ใช้ร่วมกับเบสในปฏิกิริยา Wolff-Kishner reduction สำหรับการรีดิวซ์อัลดีไฮด์หรือคีโตนให้เป็นแอลคีน  $NaBH_4$  เป็นตัวรีดิวซ์ตัวหนึ่งที่ทำได้ง่าย มีราคาถูก โดยสามารถรีดิวซ์อัลดีไฮด์และคีโตนได้เป็นแอลกอฮอล์ แต่ไม่แรงพอที่จะรีดิวซ์เอสเทอร์ เอไมด์ หรือกรดคาร์บอกซิลิกได้ ซึ่งหาก  $NaBH_4$  อยู่ในรูปของ  $BH_3 \cdot THF$  หรือ  $NaBH_4 \cdot MeOH$  นั้นทำให้มีความแรงมากขึ้นก็จะสามารถรีดิวซ์เอสเทอร์ได้  $LiAlH_4$  เป็นตัวรีดิวซ์ที่แรงเมื่อเทียบกับ  $NaBH_4$  เนื่องจากพันธะระหว่างอะลูมิเนียมกับไฮโดรเจน (Al-H) นั้นแข็งแรงน้อยกว่าพันธะระหว่างโบรอนกับไฮโดรเจน (B-H) จึงทำให้ตัวรีดิวซ์นี้สามารถรีดิวซ์เอสเทอร์ กรดคาร์บอกซิลิก และคีโตนได้แอลกอฮอล์ รีดิวซ์ไนไตรล์ได้เอมีน และรีดิวซ์สารกลุ่มคอนจูเกตคาร์บอนิลได้อะลิคแอลกอฮอล์ แต่  $LiAlH_4$  นั้นไม่สามารถรีดิวซ์แอลคีน วงแหวนเบนซีน หรือแอลไคโนได้ ซึ่งส่วนใหญ่ในการรีดิวซ์สารกลุ่มนี้มักใช้ปฏิกิริยาไฮโดรจิเนชัน เป็นต้น

การรีดิวซ์สารกลุ่มคอนจูเกตคาร์บอนิลที่ตำแหน่งพันธะคู่ระหว่างคาร์บอน-คาร์บอน ( $C=C$ ) เพียงตำแหน่งเดียวนั้นทำได้ยาก เนื่องจากตัวรีดิวซ์ส่วนมากมีความจำเพาะต่อการรีดิวซ์ที่หมู่คาร์บอนิล ( $C=O$ ) มากกว่าที่พันธะคู่ ( $C=C$ ) ดังนั้นการรีดิวซ์ที่ตำแหน่งพันธะคู่ ( $C=C$ ) เพียงตำแหน่งเดียวนั้นจำเป็นต้องใช้ตัวรีดิวซ์และสภาวะที่จำเพาะกับหมู่ฟังก์ชันนั้นที่เรียกว่า Chemoselective Reaction โดย

ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายด้านไม่ว่าจะเป็น โครงสร้างของสาร ผลของความเคาะ หรือผลของหมู่แทนที่ ล้วนมีผลต่อการเลือกเข้าทำปฏิกิริยาของสารทั้งสิ้น แต่ก่อนนั้นในการรีดิวซ์สารกลุ่มคอนจูเกตคาร์บอนิลที่ตำแหน่งพันธะคู่ (C=C) มักใช้ปฏิกิริยาไฮโดรจิเนชัน<sup>12</sup> โดยมีแก๊สไฮโดรเจนและตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นโลหะต่างๆ เช่น นิกเกิล (Ni), แพลตตินัม (Pt), พาลลาเดียม (Pd) เป็นต้น แต่ปฏิกิริยาไฮโดรจิเนชันนั้นจำเป็นต้องอาศัยเครื่องมือในการทำปฏิกิริยาทำให้ยุ่งยาก ต่อมาจึงมีการรายงานการรีดิวซ์สารประกอบคอนจูเกตคาร์บอนิลโดยใช้สภาวะต่างๆ โดยส่วนใหญ่มักใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาร่วมกับตัวรีดิวซ์เพื่อเพิ่มความจำเพาะของสารในการเข้าทำปฏิกิริยา อย่างไรก็ตามสภาวะดังกล่าวมีการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาซึ่งเป็นโลหะหนักที่มีราคาแพง บางวิธีการก็ค่อนข้างยุ่งยากและอันตรายอีกด้วย

งานวิจัยนี้จึงให้ความสนใจศึกษาเกี่ยวกับสภาวะในปฏิกิริยารีดักชันแบบจำเพาะบนพันธะคู่ระหว่างคาร์บอน-คาร์บอนของสารประกอบคอนจูเกตคาร์บอนิลที่เน้นกับกลุ่มโครงสร้างของสารคอนจูเกตเอไมด์ (conjugated amides) เท่านั้น แสดงดังภาพข้างล่าง โดยเริ่มจากการสังเคราะห์กลุ่มตัวอย่างสารประกอบคอนจูเกตเอไมด์ ที่มีหมู่แทนที่ที่แตกต่างกัน จากนั้นทำการศึกษาการรีดิวซ์แบบจำเพาะบนพันธะคู่ (C=C) โดยการใช้ sodium borohydride ( $\text{NaBH}_4$ ) มาเป็นตัวรีดิวซ์หลักและใช้ไอโอดีน (iodine) เป็นตัวร่วมในการรีดิวซ์ ซึ่งระบบรีดิวซ์ที่นำมาศึกษานั้นสามารถหาได้ง่าย มีราคาไม่แพง และวิธีการไม่ยุ่งยากหรืออันตราย



## 1.2 จุดมุ่งหมายของการศึกษา

เพื่อศึกษาค้นหรือพัฒนาสภาวะที่ใช้ในการรีดิวซ์สารประกอบคอนจูเกตเอไมด์ที่มีความจำเพาะที่ตำแหน่งพันธะคู่ระหว่างคาร์บอน-คาร์บอน (C=C) เพียงตำแหน่งเดียวเท่านั้น โดยตัวรีดิวซ์ sodium borohydride ( $\text{NaBH}_4$ ) ร่วมกับรีเอเจนต์ไอโอดีน

## 1.3 ขอบเขตของงานวิจัย

1. ทำการสังเคราะห์กลุ่มตัวอย่างสารประกอบคอนจูเกตเอไมด์ ที่มีหมู่แทนที่ที่แตกต่างกัน
2. ศึกษาปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบคอนจูเกตเอไมด์จากการสังเคราะห์ในข้อ 1 โดยระบบตัวรีดิวซ์ sodium borohydride ( $\text{NaBH}_4$ ) ร่วมกับรีเอเจนต์ไอโอดีน

#### 1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

พัฒนาองค์ความรู้ทางด้านการทำปฏิกิริยาเคมีอินทรีย์โดยใช้สภาวะที่เฉพาะเจาะจง ซึ่งลดขั้นตอนในการทำปฏิกิริยาทำให้ประหยัดต้นทุนการผลิต และยังสามารถนำเอาวิธีที่คิดค้นหรือพัฒนาได้ไปใช้ประโยชน์ต่อการทำการวิจัยในขั้นต่อไปได้





## บทที่ 2

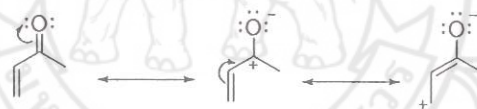
### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาปฏิกิริยารีดักชันแบบจำเพาะบนพันธะคู่ระหว่างคาร์บอน-คาร์บอนของสารประกอบคอนจูเกตคาร์บอนิลนี้ ผู้วิจัยได้กล่าวถึงส่วนต่างๆ ดังนี้

1. ปฏิกิริยาการเติมของสารประกอบคอนจูเกตคาร์บอนิล (Conjugate addition reaction)
2. ตัวรีดิวซ์ (Reducing agents)
3. งานวิจัยที่เกี่ยวข้องในการสังเคราะห์สารตั้งต้น conjugated amides โดย DCC/DMAP
4. งานวิจัยที่เกี่ยวข้องในการศึกษาปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบคอนจูเกตเอไมด์

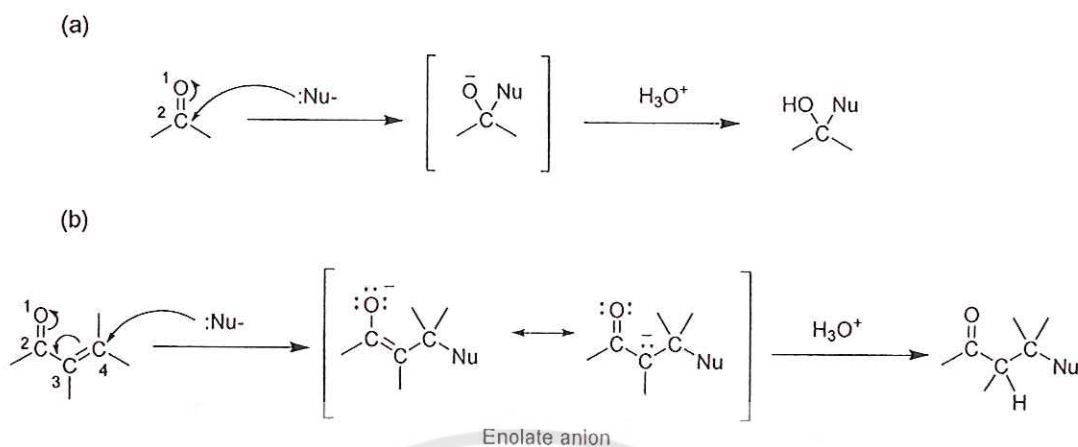
#### 2.1 ปฏิกิริยาการเติมของสารประกอบคอนจูเกตคาร์บอนิล (Conjugate addition Reaction)

สารประกอบคอนจูเกตคาร์บอนิลหรือสารประกอบ  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl นั้นมีหมู่คาร์บอนิลต่อกันกับหมู่แอลคีนที่สามารถเกิดเรโซแนนซ์ (resonance)<sup>13</sup> ได้แสดงดังภาพ 2.1



ภาพ 2.1 ตัวอย่างการเกิด resonance ของ 3-butenone

เนื่องจากคาร์บอนตัวสุดท้ายที่เป็นแอลคีนแสดงคุณสมบัติเป็นอิเล็กโตรฟิลิก (electrophilic) ที่ดี นิวคลีโอไฟล์ (nucleophile) จึงสามารถเข้าทำปฏิกิริยาได้ 2 แบบ แบบแรกคือการที่นิวคลีโอไฟล์เข้าทำปฏิกิริยาโดยตรงที่คาร์บอนของหมู่คาร์บอนิล เรียกปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นนี้ว่า 1,2-addition<sup>14</sup> แสดงดังภาพ 2.2 (a) ปฏิกิริยานี้สามารถเกิดได้เร็วโดยให้สารผลิตภัณฑ์ที่มีความเสถียรต่ำหรือที่เรียกว่า kinetic product ส่วนแบบที่สองคือการที่นิวคลีโอไฟล์เข้าทำปฏิกิริยาที่คาร์บอนตำแหน่งเบต้า ( $\beta$ -carbon) เกิดเป็นแอนไอออนเอนอล (enolate anion) และเมื่อมีการรับโปรตอนที่ตำแหน่งแอลฟา ( $\alpha$ -position) จะทำให้ได้สารผลิตภัณฑ์เป็นสารประกอบ saturated carbonyl เรียกปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นนี้ว่า 1,4-addition แสดงดังภาพ 2.2 (b) ปฏิกิริยานี้จะเกิดขึ้นเนื่องจากเกิดผ่านกระบวนการ tautomerisation ซึ่งให้สารผลิตภัณฑ์ที่มีความเสถียรมาก เรียกว่า thermodynamic product



ภาพ 2.2 (a) ปฏิกิริยาแบบ 1,2-addition และ (b) ปฏิกิริยาแบบ 1,4-addition ของสารประกอบคอนจูเกตคาร์บอนิล

## 2.2 ตัวรีดิวซ์ (Reducing agents)<sup>15</sup>

ตัวรีดิวซ์ (Reducing agents) คือสารที่ทำหน้าที่ให้อิเล็กตรอนแก่สารอื่นโดยตัวรีดิวซ์ที่แรงจะมีความสามารถในการสูญเสียอิเล็กตรอนได้ง่าย การเป็นตัวรีดิวซ์ที่ดีนั้นควรมีอะตอมขนาดใหญ่เนื่องจากระยะห่างระหว่างนิวเคลียสกับอิเล็กตรอนที่มากจะทำให้แรงดึงดูดระหว่างนิวเคลียสกับอิเล็กตรอนน้อยจึงเกิดการสูญเสียอิเล็กตรอนได้ง่าย มีความสามารถในการดึงคู่อิเล็กตรอนน้อย และมีค่าพลังงานที่ใส่เข้าไปให้อิเล็กตรอนตัวนอกหลุดออกจากอะตอม (Ionization energy: IE) น้อย ตัวรีดิวซ์ในเคมีอินทรีย์นั้นมีอยู่หลายตัวโดยแต่ละตัวมีความสามารถในการรีดิวซ์สารได้แตกต่างกัน เนื่องจากมีความแรง และความจำเพาะในการเข้าทำปฏิกิริยาได้ต่างกัน ดังนั้นในการเลือกตัวรีดิวซ์ที่เหมาะสมจึงเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่งสำหรับการศึกษาปฏิกิริยารีดักชัน ตัวอย่างตัวรีดิวซ์ ได้แก่

DIBAL เริ่มจากการถูกใช้เป็นตัวร่วมกับตัวเร่งปฏิกิริยา (co-catalyst) ในปฏิกิริยาโพลิเมอไรเซชัน (polymerization Reaction) ของสารประกอบแอลคีน (alkene) ต่อมามีการนำมาใช้เป็นในการรีดิวซ์เอสเทอร์ (ester) และไนไตรล์ (nitrile) เกิดสารผลิตภัณฑ์อัลดีไฮด์ (aldehyde)

Hydrazine ( $\text{H}_2\text{NNH}_2$ ) เป็นตัวรีดิวซ์ที่ใช้ร่วมกับเบสในปฏิกิริยา Wolff-Kishner reduction สำหรับการรีดิวซ์อัลดีไฮด์หรือคีโตน (ketone) ให้เป็นสารผลิตภัณฑ์แอลคีน

Aluminum Hydride ( $\text{AlH}_3$ ) เป็นตัวรีดิวซ์ที่สามารถรีดิวซ์ได้หลายหมู่ฟังก์ชัน เช่น รีดิวซ์หมู่อัลดีไฮด์ คีโตน ควิโนน (quinone) กรดคาร์บอกซิลิก แอซิดคลอไรด์ (acid chloride) เอสเทอร์ และแลคแทม (lactam) เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์แอลกอฮอล์ หรือใช้ในการรีดิวซ์เอไมด์ ไนไตรล์ ออกไซม์

⋮



(oxime) และไอซายานเนท (isocyanate) เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์เอมีน แต่ไม่สามารถรีดิวซ์หมู่ไนโตรได้ เป็นต้น นอกจากนี้  $\text{AlH}_3$  ยังสามารถรีดิวซ์สารกลุ่มไดซัลไฟด์ (disulfide) และซัลฟอกไซด์ (sulfoxide) ได้ ถึงแม้ว่าจะไม่สามารถรีดิวซ์ซัลไฟด์ (sulfide) และซัลโฟน (sulfone) ได้ก็ตาม ความแรงในการรีดิวซ์ของ  $\text{AlH}_3$  นั้นจะมีมากกว่า  $\text{LiAlH}_4$  เนื่องจาก  $\text{AlH}_3$  มีความสามารถในการรีดิวซ์กรดคาร์บอกซิลิกหรือเอสเทอร์ได้เร็วกว่าเมื่อเทียบกับ  $\text{LiAlH}_4$  ปัจจุบันตัวรีดิวซ์นี้นิยมนำมาใช้ในปฏิกิริยา hydroalumination ของสารประกอบอัลไคน์หรือใช้สำหรับการ rearrangement ของสารกลุ่ม อัลลิลิก (allylic)

Lithium (Li) เป็นตัวรีดิวซ์ที่แรงสามารถรีดิวซ์สารประกอบกลุ่มอะโรมาติก (aromatic) คอนจูเกต โพลีอิน และเปลี่ยนหมู่แอลไคน์เป็นแอลคีนชนิดทรานส์ (trans-alkene) นอกจากนี้แล้ว Li ยังสามารถรีดิวซ์คีโตนที่มีความเกะกะทำให้เกิดสารผลิตภัณฑ์ที่มี stereoselective หรือเกิดปฏิกิริยา alkylation ให้สารผลิตภัณฑ์ที่มี regioselective ได้อีกด้วย ในการใช้ Li เป็นตัวรีดิวซ์นั้นส่วนใหญ่ใช้ตัวทำละลายที่เป็นเอมีนลำดับหนึ่ง (primary amine) แอมโมเนีย (ammonia) หรืออาจใช้ร่วมกับตัวทำละลายประเภทที่ไม่มีเปอร์ออกไซด์ (peroxide) ได้ เช่น THF, DME เป็นต้น

Lithium Borohydride ( $\text{LiBH}_4$ ) เป็นตัวรีดิวซ์ที่มีความแรงน้อยกว่า  $\text{LiAlH}_4$  แต่มีความแรงมากกว่า  $\text{NaBH}_4$  สามารถรีดิวซ์อัลดีไฮด์ คีโตนเกิดสารผลิตภัณฑ์ที่เป็นแอลกอฮอล์ได้ที่อุณหภูมิต่ำ และสามารถรีดิวซ์เอสเทอร์ แลคโตนเกิดสารผลิตภัณฑ์ที่เป็นแอลกอฮอล์ได้ที่อุณหภูมิสูง แต่ไม่แรงพอที่จะรีดิวซ์กรดคาร์บอกซิลิก เอไมด์ ไนไตรล์ ไนโตร และแอลคีนได้ ข้อดีของตัวรีดิวซ์นี้คือสามารถละลายในตัวทำละลายได้ดีกว่า  $\text{NaBH}_4$  และมี chemoselectivity สูงกว่าปฏิกิริยาที่ใช้  $\text{LiAlH}_4$  ตัวอย่างปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบคอนจูเกตไซคลิกอีโนน (conjugated cyclic enone) โดย  $\text{LiBH}_4$  จะทำให้เกิดสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการรีดิวซ์แบบ 1,4-รีดักชัน มากกว่าการใช้  $\text{LiAlH}_4$  เป็นตัวรีดิวซ์ นอกจากนี้ยังสามารถเพิ่มความแรงหรือประสิทธิภาพของ  $\text{LiBH}_4$  ได้โดยเติมตัวร่วมทำปฏิกิริยาต่างๆ ลงไป เช่น

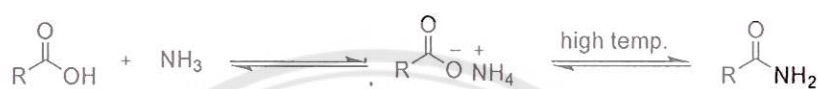
1. สารกลุ่ม alkoxyborane ทำให้สามารถรีดิวซ์เอสเทอร์ได้
2.  $\text{NaBH}_4\text{-Ti}(\text{Cl})_4$  หรือ *n*- $\text{Bu}_4\text{NBH}_4$  ทำให้สามารถรีดิวซ์กรดคาร์บอกซิลิกหรือเอไมด์ลำดับสาม (tertiary amide) ได้
3. chlorotrimethylsilane สารตัวนี้เมื่อใช้ร่วมกับ  $\text{LiBH}_4$  จะมีความแรงมากสามารถรีดิวซ์กรดอะมิโน เอไมด์ ไนไตรล์ เอมีน ซัลฟอกไซด์ และไนโตรสไตรีน (nitrostyrene) ได้โดยเกิดผ่านกระบวนการจัดตัวอยู่ในรูปของ borane-THF complex
4. catecholborane ทำให้สามารถรีดิวซ์แอลคีนในปฏิกิริยาไฮโดรโบเรชัน โดยมีประสิทธิภาพมากกว่าการใช้  $\text{LiBH}_4$  ร่วมกับ  $\text{LiEt}_3\text{H-THF}$  หรือ  $\text{NaBH}_4\text{-diglyme}$  เป็นต้น





### 2.3 งานวิจัยเกี่ยวกับการสังเคราะห์สารตั้งต้น conjugated amides ในสถานะ DCC/DMAP

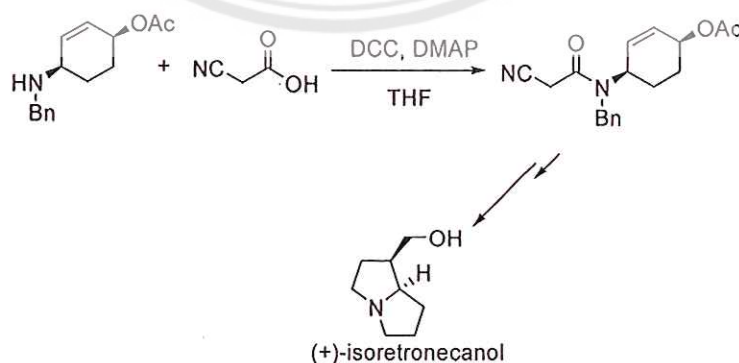
แต่ก่อนนั้นในการเตรียมสารกลุ่ม conjugated amides จะเตรียมโดยให้ความร้อนโดยตรงประมาณ 200 °C ต่อปฏิกิริยาระหว่างกรดคาร์บอกซิลิกและเอมีนทำให้เกิดปฏิกิริยากรด-เบสก่อนที่จะเกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์เอไมด์ แสดงดังภาพ 2.4 วิธีดังกล่าวไม่เป็นที่นิยมเนื่องจากเกิดปฏิกิริยาย้อนกลับและต้องทำที่อุณหภูมิสูง จึงได้มีการพัฒนาวิธีการที่มีประสิทธิภาพมากกว่า ปัจจุบันจึงนิยมใช้ DCC เพื่อกระตุ้นให้กรดคาร์บอกซิลิกเกิดปฏิกิริยาได้ดีขึ้น โดยป้องกันการเกิดปฏิกิริยากรด-เบสกับเอมีน



ภาพ 2.4 การสังเคราะห์สารประกอบเอไมด์ที่อุณหภูมิสูง

DCC หรือ 1,3-dicyclohexyl carbodiimide สามารถเตรียมได้โดย 2 วิธี คือ วิธีแรกปฏิกิริยาระหว่าง DCU กับ phosphorus pentoxide<sup>16</sup> และวิธีที่สองปฏิกิริยาระหว่าง cyclohexylamine กับ cyclohexylisocyanide โดยมี palladium acetate, iodine และ oxygen ร่วมด้วย<sup>17</sup> DCC มีคุณสมบัติในการดึงน้ำออกจากปฏิกิริยาและมีประสิทธิภาพในการเตรียมสารประกอบเอไมด์ เอสเทอร์และแอนไฮไดรด์ (anhydride) ที่ผ่านมาจึงมีการนำ DCC ร่วมกับ DMAP (4-*N,N*-Dimethylaminopyridine) ซึ่งเป็นตัวเร่งปฏิกิริยามาประยุกต์ใช้ในปฏิกิริยาเคมีหลายประเภท เช่น

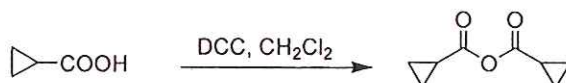
1. การสังเคราะห์ amides, lactams และ peptides  
ตัวอย่างปฏิกิริยาการสังเคราะห์ (+)-isoretronecanol<sup>18</sup> จากปฏิกิริยาการ coupling ระหว่างกรดอะมิโนกับเอมีน โดย DCC และ DMAP แสดงดังภาพ 2.5



ภาพ 2.5 การสังเคราะห์ (+)-isoretronecanol โดย DCC และ DMAP

## 2. การสังเคราะห์ anhydride

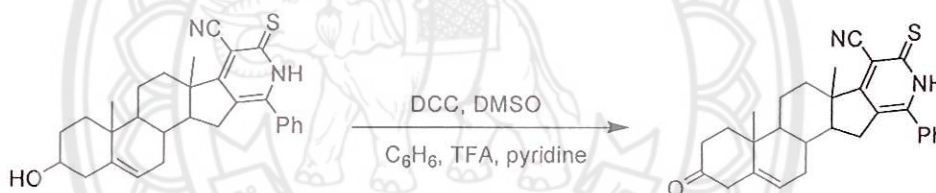
ตัวอย่างการสังเคราะห์ cyclopropanecarboxylic anhydride<sup>19</sup> จากปฏิกิริยาระหว่างกรดคาร์บอกซิลิก 2 โมเลกุล โดยมี DCC เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ symmetrical anhydride แสดงดังภาพ 2.6



ภาพ 2.6 การสังเคราะห์ anhydride โดยมี DCC เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา<sup>19</sup>

## 3. ปฏิกิริยาออกซิเดชันของ alcohols เป็น ketones และ aldehydes

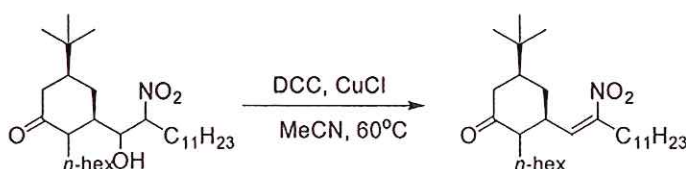
ตัวอย่างปฏิกิริยาออกซิเดชันของสารประกอบ steroidal alcohol<sup>20</sup> ในสภาวะที่มี DCC/DMSO เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ที่มีหมู่คีโตน แสดงดังภาพ 2.7



ภาพ 2.7 ปฏิกิริยาออกซิเดชันของ 2-alcohol steroidal ในสภาวะที่มี DCC/DMSO<sup>20</sup>

## 4. ปฏิกิริยา dehydration

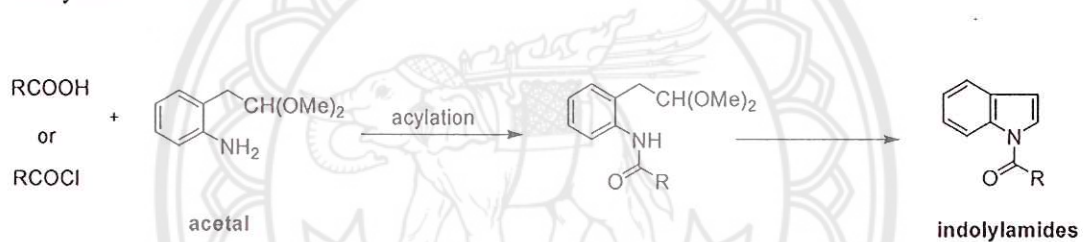
ตัวอย่างการสังเคราะห์ tetrahydropipstatin<sup>21</sup> จากปฏิกิริยาการดึงน้ำออกของสารประกอบ hydroxyl cyclohexanone โดยมี DCC และ CuCl เป็นตัวช่วยในกระบวนการดึงน้ำเกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์  $\alpha,\beta$ -unsaturated ได้ในเพียงขั้นตอนเดียว แสดงดังภาพ 2.8



ภาพ 2.8 ปฏิกิริยา dehydration ของสารประกอบ hydroxy cyclohexanone ในสภาวะ DCC/CuCl<sup>21</sup>

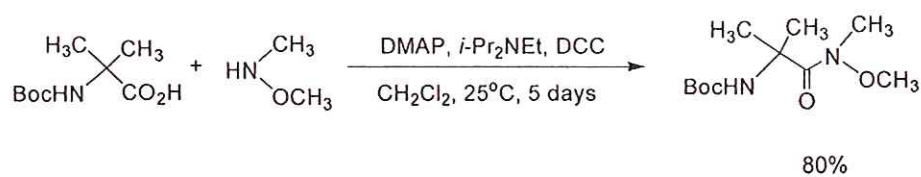
จากปฏิกิริยาต่างๆ ข้างต้นจะเห็นว่า DCC ถูกนำมาใช้ในหลายปฏิกิริยาเคมีซึ่งมีปฏิกิริยาหนึ่งที่น่าสนใจคือการนำ DCC มาประยุกต์ใช้สำหรับปฏิกิริยาการสังเคราะห์สารประกอบ conjugated amides และ conjugated esters เนื่องจากสามารถสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ได้ในอัตราที่สูงและสามารถเกิดได้เพียงขั้นตอนเดียวทำให้ประหยัดเวลา และงบประมาณในการวิจัย งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์สารประกอบ conjugated amides โดยใช้ DCC มีดังนี้

ปี ค.ศ. 1998, Arai และคณะ<sup>22</sup> เสนอถึงกระบวนการสังเคราะห์สารประกอบเอไมด์จากปฏิกิริยา acylation ระหว่างอะซิตาล (acetal) กับกรดคาร์บอกซิลิกโดย DCC และ DMAP เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ประมาณ 77-88 โดยสารประกอบเอไมด์ที่เตรียมได้มีคุณสมบัติทางเคมีที่เสถียรต่อสภาพเบสแก่และกรดแก่ นอกจากนี้อะซิตาลยังจัดเป็นรีเอเจนต์ชนิดใหม่สำหรับป้องกันหมู่คาร์บอกซิลิกและสามารถดึงหมู่ป้องกันนี้ออกได้โดยง่ายเกิดเป็นผลิตภัณฑ์ indolylamides แสดงดังภาพ 2.9



ภาพ 2.9 ปฏิกิริยา acylation ระหว่างอะซิตาลกับกรดคาร์บอกซิลิกโดย DCC และ DMAP ใน  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ที่อุณหภูมิห้อง<sup>22</sup>

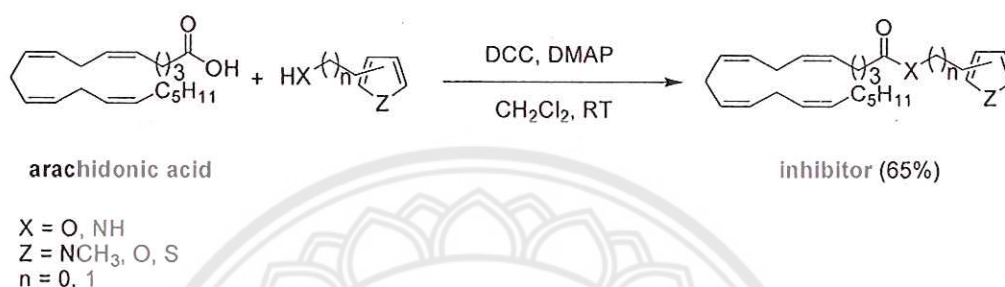
ปี ค.ศ. 2002 Garcia และคณะ<sup>23</sup> ทำการเตรียมสาร  $\alpha$ -acylamino- $\alpha,\alpha$ -disubstituted ketone โดยการจับกันระหว่าง solid phase กับ polymer bond reagent ทั้งหมด 5 ขั้นตอน ในขั้นต้นเริ่มจากการสังเคราะห์เอมีนจากปฏิกิริยาระหว่างสาร *N,O*-dimethylhydroxylamine กับกรดคาร์บอกซิลิกโดย DCC/DMAP ร่วมกับ *N*-ethyl-*N*-isopropylpropan-2-amine (*i*-Pr<sub>2</sub>NEt) ที่ 25 °C เป็นเวลา 5 วัน ให้สารผลิตภัณฑ์ร้อยละ 80 แสดงดังภาพ 2.10



ภาพ 2.10 ปฏิกิริยาระหว่างเอมีนกับกรดคาร์บอกซิลิกโดย DCC/DMAP/*i*-Pr<sub>2</sub>NEt<sup>23</sup>



ปี ค.ศ. 2003 Viso และคณะ<sup>24</sup> ได้ศึกษาการสังเคราะห์และคำนวณลำดับอนุพันธ์ในการสังเคราะห์ endocannabinoid transporter inhibitor esters หรือ endocannabinoid transporter inhibitor amides จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบ arachidonic acid กับแอลกอฮอล์หรือเอมีนตามลำดับ โดยมี DCC และ DMAP เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา แสดงดังภาพ 2.11



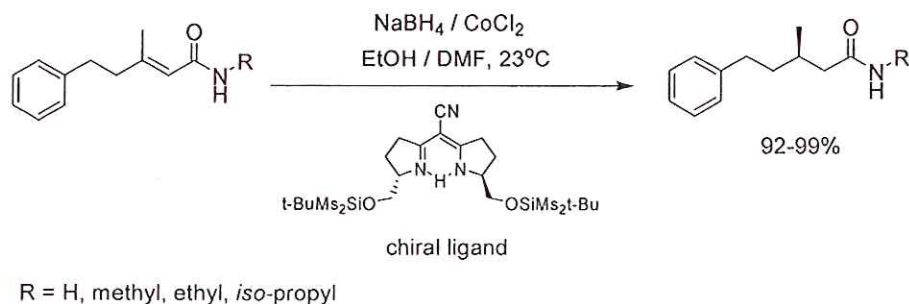
ภาพ 2.11 การสังเคราะห์ inhibitor esters หรือ inhibitor amides โดย DCC/DMAP<sup>24</sup>

จากงานวิจัยที่ผ่านมาทำให้ผู้วิจัยสนใจการใช้ DCC ร่วมกับ DMAP ในการสังเคราะห์สารประกอบ conjugated amides จากปฏิกิริยาระหว่าง  $\alpha,\beta$ -unsaturated carboxylic acid กับเอมีน เนื่องจากวิธีการดังกล่าวไม่ยุ่งยากและปฏิกิริยาเกิดได้อย่างรวดเร็วเพียงขั้นตอนเดียว ซึ่งทำให้ไม่สิ้นเปลืองงบประมาณ

#### 2.4 งานวิจัยเกี่ยวกับปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบคอนจูเกตเอไมด์

งานวิจัยในยุคแรกๆ ส่วนมากชี้ให้เห็นว่าการใช้ตัวรีดิวซ์ เช่น  $\text{NaBH}_4$  หรือ  $\text{LiAlH}_4$  เพียงชนิดเดียวนั้นไม่สามารถรีดิวซ์แบบจำเพาะต่อพันธะคู่ ( $\text{C}=\text{C}$ ) บนสารประกอบคอนจูเกตเอไมด์ แต่งานวิจัยในระยะหลังมีการรายงานการใช้ตัวรีดิวซ์  $\text{NaBH}_4$  หรือ  $\text{LiAlH}_4$  ร่วมกับตัวเร่งปฏิกิริยา (additive) ซึ่งเป็นโลหะหนักในการทำให้เกิดการรีดิวซ์แบบจำเพาะต่อพันธะคู่ ดังเช่นงานวิจัยต่อไปนี้

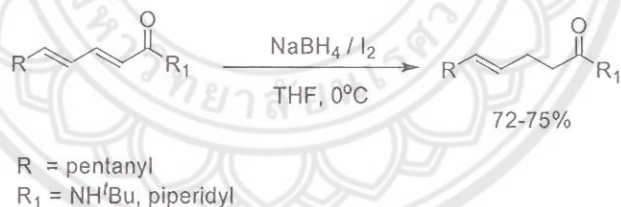
ปี 1991, Matt และคณะ<sup>25</sup> ได้ทดลองใช้ chiral semicorrin cobalt complex (เตรียมจาก cobalt (II) chloride และลิแกนด์อิสระ) ร่วมกับ  $\text{NaBH}_4$  ในการรีดิวซ์พันธะคู่ของคาร์บอน ( $\text{C}=\text{C}$ ) ของ  $\alpha,\beta$ -unsaturated carboxamides ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีความจำเพาะสูง ที่เกิดจากการรีดิวซ์พันธะคู่ของคาร์บอนโดยมีค่า %enantiomeric excess (%ee) มากกว่า 96% แต่สภาวะที่ใช้นี้มีข้อเสียตรงที่ต้องใช้ chiral catalyst ซึ่งมีราคาแพงและใช้เวลาในการทำปฏิกิริยานานกว่า 68 ชั่วโมง อีกทั้งยังมีส่วนประกอบของโลหะหนักซึ่งอาจเกิดปนเปื้อนและอันตรายอีกด้วย



ภาพ 2.12 ปฏิกริยารีดักชันของสารประกอบ conjugated carboxamides โดย  $\text{NaBH}_4$  และ chiral semicorrin cobalt complex<sup>25</sup>

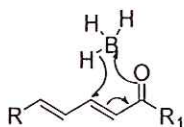
แต่มีงานวิจัยที่น่าสนใจอยู่ไม่มากนักที่เสนอสถานะโดยใช้ตัวร่วมในการรีดิวซ์ ที่มีราคาถูก และวิธีการไม่ยุ่งยากในการศึกษาการรีดิวซ์แบบ 1,4-รีดักชัน ของสารประกอบคอนจูเกตเอไมด์โดยให้ ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ที่สูง ดังตัวอย่างต่อไปนี้

ปี ค.ศ. 1998, Das และคณะ<sup>26</sup> ศึกษาเกี่ยวกับปฏิกริยารีดักชันที่พันธะคู่ระหว่างคาร์บอน-คาร์บอน ( $\text{C}=\text{C}$ ) ของสารประเภท dienamides โดยใช้สภาวะ  $\text{NaBH}_4$  ร่วมกับ iodine ( $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$ ) แสดง ดังภาพ 2.13 ซึ่งให้ผลิตภัณฑ์ที่ค่อนข้างจำเพาะต่อการรีดิวซ์ที่คาร์บอนตำแหน่ง  $\alpha, \beta$ -เท่านั้น



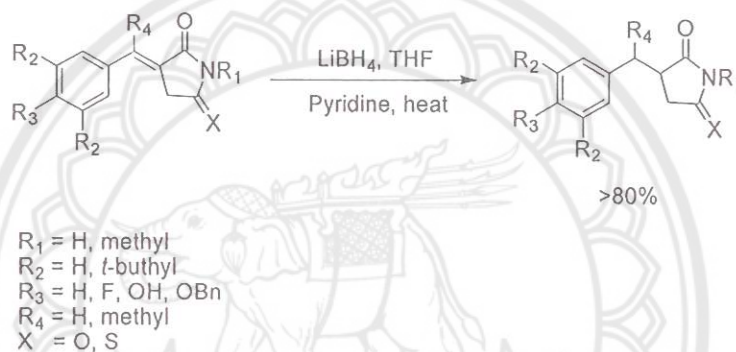
ภาพ 2.13 ปฏิกริยารีดักชันของ dienamides โดย  $\text{NaBH}_4$  และ  $\text{I}_2$ <sup>26</sup>

นอกจากนี้ที่มวิจัยของ Das ยังได้เสนอถึงการใช้  $\text{NaBH}_4$  ร่วมกับ  $\text{I}_2$  ในตัวทำละลาย THF เกิด เป็น borane ผ่าน diborane ทำให้รีดิวซ์แบบจำเพาะต่อตำแหน่งพันธะคู่ ( $\text{C}=\text{C}$ ) โดยคาดว่าผ่านกลไกที่ เรียกว่า six membered cyclic model แสดงดังภาพ 2.14



ภาพ 2.14 การเกิด six membered cyclic model<sup>26</sup>

ปี ค.ศ. 2000, Lewis และคณะ<sup>27</sup> ได้ศึกษาสถานะ lithium borohydride ( $\text{LiBH}_4$ ) ร่วมกับ pyridine ในการรีดิวซ์สารประกอบ conjugated lactams ได้สารผลิตภัณฑ์ที่มีความจำเพาะต่อพันธะคู่ ( $\text{C}=\text{C}$ ) มากกว่าร้อยละ 80 แสดงดังภาพ 2.15



ภาพ 2.15 ปฏิกริยารีดักชันของสารประกอบ conjugated lactams โดย  $\text{LiBH}_4/\text{pyridine}$ <sup>27</sup>

จากงานวิจัยข้างต้นเสนอการใช้สถานะที่มีราคาไม่แพงมากนักคือสถานะ  $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$  และสถานะ  $\text{LiBH}_4/\text{pyridine}$  ในการรีดิวซ์ dienamides และสารประกอบ conjugated lactams ซึ่งล้วนเป็นสารประกอบ conjugated amides ทั้งสิ้นโดยเกิดปฏิกิริยาแบบ 1,4-รีดักชัน ผู้วิจัยจึงสนใจนำสถานะ  $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$  มาศึกษาปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบคอนจูเกตเอไมด์ตัวอย่างที่สังเคราะห์ขึ้น

### บทที่ 3

#### วิธีดำเนินงานวิจัย

ในวิธีการดำเนินงานวิจัยเกี่ยวกับการศึกษาปฏิกิริยารีดักชันแบบจำเพาะบนพันธะคู่ระหว่างคาร์บอน-คาร์บอนของสารประกอบ conjugated amides นี้ ผู้วิจัยได้กล่าวถึงอุปกรณ์ สารเคมี และการทดลอง ดังนี้

##### อุปกรณ์และสารเคมี

1. เครื่องมือ
2. สารเคมี
3. วิธีการเตรียมตัวทำละลายปราศจากน้ำ (Anhydrous solvent)

##### การทดลอง

1. การสังเคราะห์สารตั้งต้น conjugated amides โดย DCC/DMAP
2. การศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการศึกษาปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ conjugated amides ในระบบของ  $\text{NaBH}_4$  และ iodine
  - 2.1 ศึกษาผลของอุณหภูมิ
  - 2.2 ศึกษาผลของปริมาณ  $\text{NaBH}_4$
  - 2.3 ศึกษาผลของปริมาณ iodine
  - 2.4 ศึกษาผลของเวลา
3. ศึกษาปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ conjugated amides ในระบบของ  $\text{NaBH}_4$  และ iodine
4. ทดสอบเอกลักษณ์โครงสร้างทางเคมีของสารผลิตภัณฑ์

##### 3.1 อุปกรณ์และสารเคมี

###### 1. เครื่องมือ

เครื่องกวนแม่เหล็ก (Magnetic stirrer) Fisher Scientific, United State America; เครื่องชั่ง (Balance) 2 ตำแหน่ง และ 4 ตำแหน่ง, Sartorius, Germany; เครื่องระเหยตัวทำละลายภายใต้สภาวะความดันต่ำ (Rotary Evaporator), Buchi B-171, Swizerland; เครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ (Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer) Bruker รุ่น AV400; เครื่อง FT-IR (FT-IR Spectrometer) Perkin



Elmer รุ่น Lamda 20; เครื่อง GC-MS (Gas Chromatography -Mass Spectrometry) Micromass LCT รุ่น ESITOF

## 2. สารเคมี

เพอริดีน (99.7% Peridine,  $C_8H_9N$ ) Carlo erba reagenti, Germany; ทรานซินนามิก แอซิด (98.0% Trans-cinnamic acid,  $C_9H_8O_2$ ) Acros, United State America; 4-ไดเมททิลอะมิโนเพอริดีน (98.0% 4-Dimethylaminopyridine (DMAP),  $C_7H_{10}N_2$ ) Fluka, China; โซเดียมโบโรไฮไดรด์ (96.0% Sodium borohydride,  $NaBH_4$ ) Fluka, United State America; ไซโคลเฮกซิโนน (98.0% Cyclohexenone,  $C_6H_8O$ ), เบนซาลอะซิโตน (98.0% Benzalacetone,  $C_{10}H_{10}O$ ), เอทิลซินนามาต (98.0% Ethyl cinnamate,  $C_{11}H_{12}O_2$ ), มีไซซิล ออกไซด์ (90.0% Mesityl oxide,  $C_6H_{10}O$ ), Fluka, Germany; ไดไซโคลเฮกซิลคาร์โบไดอิมิด (N,N'-Dicyclohexyl- carbodiimide (DCC),  $C_{13}H_{22}N_2$ ) 2-ไนโตรซินนามิก แอซิด (98.0% 2-Nitrocinnamic acid,  $C_9H_7NO_4$ ) 3-ฟลูออโรซินนามิก แอซิด (98.0% 3-Fluorocinnamic acid,  $C_9H_7FO_2$ ) Aldrich, Germany; เอทิลอะซิเตต (99.5% Ethyl acetate,  $C_4H_8O_2$ ), ไดคลอโรมีเทน (99.5% Dichloromethane,  $CH_2Cl_2$ ), เฮกเซน (99.5% Hexane,  $C_6H_{14}$ ), เมทานอล (99.5% Methanol,  $CH_3OH$ ), อะซิโตน (99.5% Acetone,  $C_3H_6O$ ) Mallinckrodt chemicals, United State America; เตตระไฮโดรฟูแรน (99.8% Tetrahydrofuran,  $C_4H_8O$ ), ไฮโดรคลอริกแอซิด (37.0% Hydrochloric acid) Lab scan, Thailand; ไอโอดีน (99.8% Iodine,  $I_2$ ), อะนิลีน (Aniline,  $C_6H_7N$ ) Univar, Australia; ตัวทำละลายคิวเทอเรตสำหรับ NMR (Chloroform-*d*, 99.8 atom %D,  $CDCl_3$ , Wilmad labglass, United State America; โซเดียมไฮดรอกไซด์ (95.0% Sodium hydroxide, NaOH), โซเดียมซัลเฟต แอนไฮไดรต์ (99.0% Sodium sulphate anhydrous,  $NaSO_4$ ), ซิลิกา เจล (Silica gel 60 (0.063-0.200 nm)) Merck, Germany.

## 3. วิธีการเตรียมตัวทำละลายปราศจากน้ำ (Anhydrous solvent)

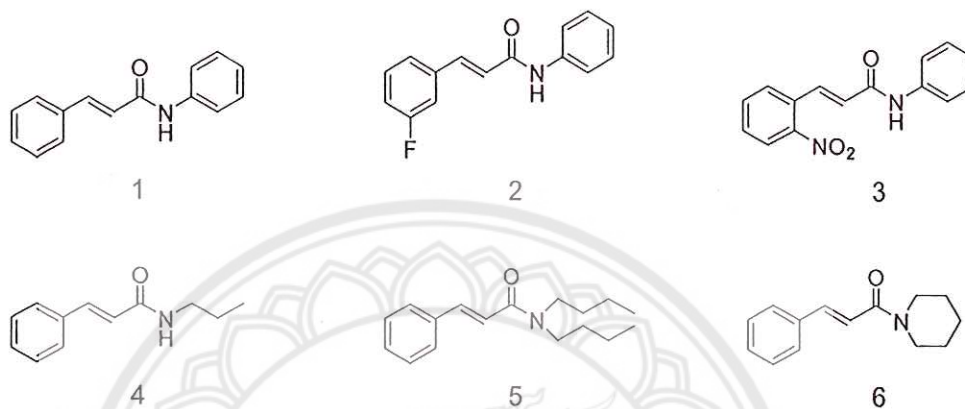
การเตรียมตัวทำละลาย THF ให้ปราศจากน้ำหรือความชื้นนั้น ทำโดยเติม benzophenone 5 กรัม และโลหะโซเดียม 5 กรัม หั่นหนาประมาณ 1 มิลลิเมตร ลงในสารละลาย THF 250 มิลลิลิตร ในระบบปิดเพื่อป้องกันอากาศหรือความชื้นลงไป กวนสารละลายเป็นเวลา 1 คืนในที่มืดจนเห็นสารละลาย THF ค่อยๆ เปลี่ยนจากสารละลายใสไม่มีสีเป็นสีเหลือง สีเขียวอ่อน สีน้ำเงิน จนถึงสีน้ำเงินม่วง จากนั้นทำการกลั่นสารละลาย THF เก็บในภาชนะที่แห้งและสะอาด

### 3.2 การทดลอง

ในการศึกษาปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ conjugated camides แบบจำเพาะบนพื้นระดูระหว่างคาร์บอน-คาร์บอนนั้น จะแบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอนสำคัญคือ ขั้นแรกทำการสังเคราะห์สารตั้งต้น

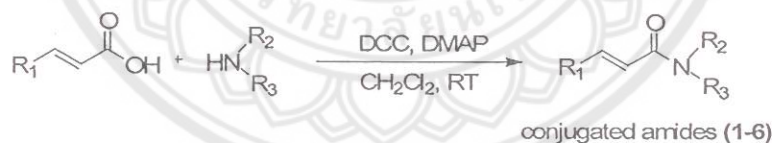


conjugated amides ขั้นที่สองทำการศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการศึกษาปฏิกิริยารีดักชัน ขั้นสุดท้ายทำการศึกษาปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ conjugated amides โดยใช้  $\text{NaBH}_4$ /Iodine เป็นตัวรีดิวซ์ในการทดลอง ซึ่งในงานวิจัยนี้ได้สนใจในการศึกษา Conjugated amides 6 ชนิดด้วยกัน โครงสร้างดังแสดง



ซึ่งมีวิธีดำเนินการดังนี้

1. สังเคราะห์สารตั้งต้น conjugated amides (1-6) โดย DCC/DMAP เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา สารประกอบ conjugated amides สามารถเตรียมจากปฏิกิริยาระหว่างกรดคาร์บอกซิลิกกับเอมีน โดยใช้ DCC เป็นรีเอเจนต์ และ DMAP เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา แสดงดังภาพ 3.1



$R_1 = \text{phenyl}, R_2 = \text{phenyl}, R_3 = \text{H}$  (1)

$R_1 = 3\text{-fluorophenyl}, R_2 = \text{phenyl}, R_3 = \text{H}$  (2)

$R_1 = 2\text{-nitrophenyl}, R_2 = \text{phenyl}, R_3 = \text{H}$  (3)

$R_1 = \text{phenyl}, R_2 = n\text{-propyl}, R_3 = \text{H}$  (4)

$R_1 = \text{phenyl}, R_2 = n\text{-butyl}, R_3 = n\text{-butyl}$  (5)

$R_1 = \text{phenyl}, R_2 = \text{piperidyl}$  (6)

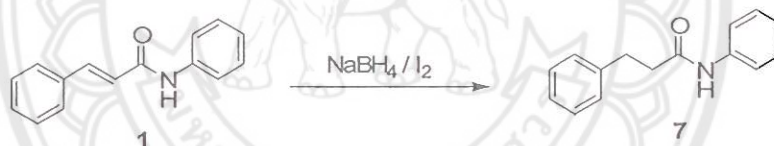
ภาพ 3.1 ปฏิกิริยาที่ใช้ในการสังเคราะห์สารตั้งต้น conjugated amides (1-6) โดย DCC/DMAP

กระบวนการสังเคราะห์สารประกอบ conjugated amides ทำโดยกวนกรดคาร์บอกซิลิก (0.5 มิลลิโมล, 1eq.), เอมีน (0.5 มิลลิโมล, 1 eq.) และ DMAP (0.05 มิลลิโมล, 0.1 eq.) ในตัวทำละลาย  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 มิลลิลิตร) จากนั้นค่อยๆ เติมสารละลาย DCC (0.75 มิลลิโมล, 1.5 eq.) ในตัวทำละลาย  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 มิลลิลิตร) ที่อุณหภูมิห้อง เมื่อปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ทำการกรองของผสมเพื่อแยกตะกอน

*N,N*-dicyclohexylurea (DHU) ออกจากนั้นล้างสารละลาย  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ด้วยสารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่เย็น (0.5 โมล, 3X 25 มิลลิลิตร) และล้างต่อด้วยสารละลายเกลืออิ่มตัว (2x25 มิลลิลิตร) ทำให้แห้งโดยเติม anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  แล้วระเหย  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ออกภายใต้ความดันต่ำ ทำการแยกบริสุทธิ์ต่อด้วยเทคนิค column chromatography ได้สารผลิตภัณฑ์ conjugated amide ทดสอบเอกลักษณ์โครงสร้างทางเคมีของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR Spectroscopy

2. ศึกษาสถานะที่เหมาะสมในการศึกษาปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ conjugated amides ในระบบของ  $\text{NaBH}_4$  และ iodine

การศึกษานี้เหมาะสมในปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ  $\alpha,\beta$ -unsaturated amides โดย sodium borohydride ร่วมกับ iodine นั้น ทำการศึกษาเกี่ยวกับผลของอุณหภูมิ ปริมาณของ  $\text{NaBH}_4$  ปริมาณของ iodine และเวลา โดยการนำสารประกอบ conjugated amide 1 ซึ่งมีโครงสร้างที่ไม่ซับซ้อนมากนัก มาใช้ในการศึกษาสถานะที่เหมาะสมของปฏิกิริยารีดักชัน เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ saturated carbonyl 7 แสดงดังภาพ 3.2



ภาพ 3.2 ปฏิกิริยารีดักชันของ Conjugated amide 1 โดยระบบของ  $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$

2.1 การศึกษาผลของอุณหภูมิต่อการรีดิวซ์

การศึกษานี้เหมาะสมในปฏิกิริยารีดักชันของสาร 1 ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาผลของอุณหภูมิโดยสถานะ 1.25 eq. ของ  $\text{NaBH}_4$  / 0.5 eq. ของ iodine ในตัวทำละลาย THF ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส อุณหภูมิห้อง (29 องศาเซลเซียส) และอุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส แสดงดังตาราง 3.1

ตาราง 3.1 สภาวะที่ใช้ในการศึกษาผลของอุณหภูมิในปฏิกิริยารีดักชันของสาร 1 โดย  $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$

ลำดับ	ปริมาณ $\text{NaBH}_4$ (eq.)	ปริมาณ $\text{I}_2$ (eq.)	อุณหภูมิ ( $^\circ\text{C}$ )	เวลา	
				วัน	ชั่วโมง
1	1.25	0.5	0	1	-
2	1.25	0.5	RT	1	-
3	1.25	0.5	75	1	-
4	1.25	0.5	RT	3	-
5	1.25	0.5	75	3	-

ซึ่งมีกระบวนการดังนี้

- ควบ  $\text{NaBH}_4$  (0.056 มิลลิโมล, 1.25 eq.) ในตัวทำละลาย THF (2 มิลลิลิตร) ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส จนละลายหมด

- เติมสาร conjugated amide 1 (0.045 มิลลิโมล, 1 eq.)

- ค่อยๆ หยดสารละลายของ  $\text{I}_2$  (0.022 มิลลิโมล, 0.5 eq.) ในตัวทำละลาย THF (2 มิลลิลิตร) เป็นเวลา 15 นาที ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส ภายใต้ก๊าซไนโตรเจน จากนั้นทำปฏิกิริยาต่อ อุณหภูมิตามที่ศึกษาคือ อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส, อุณหภูมิห้อง (29 องศาเซลเซียส) และอุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

- เมื่อปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์หยุดปฏิกิริยาโดยการเติม MeOH ลงไปจนไม่เกิดฟองก๊าซไฮโดรเจนแล้วจึงระเหย MeOH ออกจากได้ความดันต่ำ

- ทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography

- ทดสอบเอกลักษณ์โครงสร้างทางเคมีด้วยเทคนิค  $^1\text{H NMR Spectroscopy}$

## 2.2 การศึกษาผลของปริมาณ $\text{NaBH}_4$ ต่อการรีดิวซ์

การศึกษาสภาวะในปฏิกิริยารีดักชันของสาร 1 ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาผลของปริมาณตัวรีดิวซ์ ( $\text{NaBH}_4$ ) โดยเปรียบเทียบปริมาณของ  $\text{NaBH}_4$  ระหว่าง 4 eq. ของ  $\text{NaBH}_4$  กับ 1.25 eq. ของ  $\text{NaBH}_4$  ในสภาวะเดียวกันคือร่วมกับ 0.5 eq. ของ iodine ในตัวทำละลาย THF ที่อุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง โดยคาดว่าปริมาณของ  $\text{NaBH}_4$  ที่ใช้มากขึ้นอาจมีผลต่อการเข้าทำปฏิกิริยาให้ได้สารผลิตภัณฑ์ที่มากขึ้น



ซึ่งมีกระบวนการดังนี้

- กวน  $\text{NaBH}_4$  (ตามที่ศึกษาคือ 0.06 มิลลิโมล, 1.25 eq. และ 0.18 มิลลิโมล, 4 eq.) ในตัวทำละลาย THF (2 มิลลิลิตร) ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส จนละลายหมด
- เติมสาร conjugated amide 1 (0.045 มิลลิโมล, 1 eq.)
- ค่อยๆ หยดสารละลายของ  $\text{I}_2$  (0.022 มิลลิโมล, 0.5 eq.) ในตัวทำละลาย THF (2 มิลลิลิตร) เป็นเวลา 15 นาที ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส ภายใต้ก๊าซไนโตรเจน จากนั้นทำปฏิกิริยาต่อ ณ อุณหภูมิที่เหมาะสมตามผลที่ได้จากข้อ 2.1.1 เป็นเวลา 24 ชั่วโมง
- เมื่อปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์หยุดปฏิกิริยาโดยการเติม MeOH ลงไปจนไม่เกิดฟองก๊าซไฮโดรเจนแล้วจึงระเหย MeOH ออกภายใต้ความดันต่ำ
- ทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography
- ทดสอบเอกลักษณ์โครงสร้างทางเคมีด้วยเทคนิค  $^1\text{H NMR Spectroscopy}$

### 2.3 การศึกษาผลของปริมาณ iodine ต่อการรีดิวซ์

การศึกษาสภาวะในปฏิกิริยารีดักชันของสาร 1 ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาผลของปริมาณตัวร่วมในการรีดิวซ์ (iodine) โดยเปรียบเทียบปริมาณของ iodine ระหว่าง 0.5 eq. ของ iodine และ 1.6 eq. ของ iodine ในสภาวะเดียวกันคือร่วมกับ 4 eq. ของ  $\text{NaBH}_4$  ซึ่งเป็นตัวรีดิวซ์หลักในตัวทำละลาย THF ที่อุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง (แสดงดังตาราง 3.2 ลำดับ 1 และ 3) และทำการศึกษาเหมือนกันในสภาวะเดียวกันแต่เพิ่มเวลาในการทำปฏิกิริยาเป็น 48 ชั่วโมง (แสดงดังตาราง 3.2 ลำดับ 2 และ 4)

ตาราง 3.2 สภาวะที่ใช้ในการศึกษาผลของ equivalent ของ  $\text{I}_2$  ในปฏิกิริยารีดักชันของสาร 1 โดย  $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$

ลำดับ	ปริมาณ $\text{NaBH}_4$ (eq.)	ปริมาณ $\text{I}_2$ (eq.)	อุณหภูมิ ( $^{\circ}\text{C}$ )	เวลา	
				วัน	ชั่วโมง
1	4	0.5	75	1	-
2	4	1.6	75	1	-
3	4	0.5	75	2	-
4	4	1.6	75	2	-

ซึ่งมีกระบวนการดังนี้

- กวน  $\text{NaBH}_4$  (ในปริมาณที่เหมาะสมตามผลที่ได้จากข้อ 2.2.2) ในตัวทำละลาย THF (2 มิลลิลิตร) ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส จนละลายหมด

- เติมสาร conjugated amide 1 (0.045 มิลลิโมล, 1 eq.)

- ค่อยๆ หยดสารละลายของ  $\text{I}_2$  (ตามการศึกษาคือ 0.022 มิลลิโมล, 0.5 eq. และ 0.072 มิลลิโมล, 1.6 eq.) ในตัวทำละลาย THF (2 มิลลิลิตร) เป็นเวลา 15 นาที ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส ภายใต้ก๊าซไนโตรเจน จากนั้นทำปฏิกิริยาต่อ ณ อุณหภูมิที่เหมาะสมตามผลที่ได้จากข้อ 2.1.1 เป็นเวลา 24 ชั่วโมง และ 48 ชั่วโมง

- เมื่อปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์หยุดปฏิกิริยาโดยการเติม MeOH ลงไปจนไม่เกิดฟอง ก๊าซไฮโดรเจนแล้วจึงระเหย MeOH ออกภายใต้ความดันต่ำ

- ทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography

- ทดสอบเอกลักษณ์โครงสร้างทางเคมีด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR Spectroscopy

#### 2.4 การศึกษาผลของเวลาต่อการรีดิวซ์

การศึกษาสภาวะในปฏิกิริยารีดักชันของสาร 1 ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาผลของเวลา โดยสภาวะ 4 eq. ของ  $\text{NaBH}_4$  / 1.6 eq. ของ  $\text{I}_2$  ในตัวทำละลาย THF ที่อุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส ณ เวลาต่างๆ แสดงดังตาราง 3.3

ตาราง 3.3 สภาวะที่ใช้การการศึกษาผลของเวลาในปฏิกิริยารีดักชันของสาร 1 โดย  $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$

ลำดับ	ปริมาณ	ปริมาณ $\text{I}_2$	อุณหภูมิ ( $^{\circ}\text{C}$ )	เวลา	
	$\text{NaBH}_4$ (eq.)	(eq.)		วัน	ชั่วโมง
1	4	1.6	75	1	-
2	4	1.6	75	1	21
3	4	1.6	75	2	-
4	4	1.6	75	2	3

ซึ่งมีกระบวนการดังนี้



- กวน  $\text{NaBH}_4$  (ในปริมาณที่เหมาะสมตามผลที่ได้จากข้อ 2.2.2) ในตัวทำละลาย THF (2 มิลลิลิตร) ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส จนละลายหมด

- เติมสาร conjugated amide 1 (0.045 มิลลิโมล, 1 eq.)

- ค่อยๆ หยดสารละลายของ  $\text{I}_2$  (ในปริมาณที่เหมาะสมตามผลที่ได้จากข้อ 2.2.3) ในตัวทำละลาย THF (2 มิลลิลิตร) เป็นเวลา 15 นาที ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส ภายใต้ก๊าซไนโตรเจน จากนั้นทำปฏิกิริยาต่อ ณ อุณหภูมิที่เหมาะสม (ตามผลที่ได้จากข้อ 2.1.1) เป็นเวลาตามที่ศึกษาคือ 24-51 ชั่วโมง

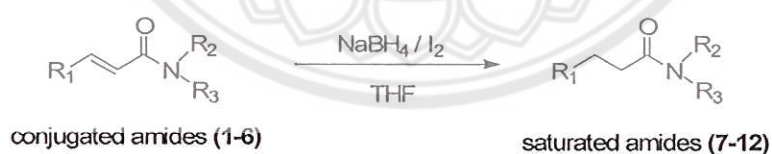
- เมื่อปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์หยุดปฏิกิริยาโดยการเติม MeOH ลงไปจนไม่เกิดฟองก๊าซไนโตรเจนแล้วจึงระเหย MeOH ออกภายใต้ความดันต่ำ

- ทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography

- ทดสอบเอกลักษณ์โครงสร้างทางเคมีด้วยเทคนิค  $^1\text{H NMR Spectroscopy}$

3. ศึกษาปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ conjugated amides (1-6) ในระบบของ  $\text{NaBH}_4$  และ iodine

นำสภาวะที่เหมาะสมตามผลที่ได้จากข้อ 2 มาศึกษาปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ conjugated amides (1-6) โดย sodium borohydride ( $\text{NaBH}_4$ ) ร่วมกับ iodine โดยคาดว่าสภาวะที่เหมาะสมดังกล่าวจะสามารถรีดิวซ์สารประกอบ conjugated amides ต่างๆ ให้ได้สารผลิตภัณฑ์ที่เป็น saturated amides ได้ แสดงดังภาพ 3.3



$\text{R}_1 = \text{phenyl}, \text{R}_2 = \text{phenyl}, \text{R}_3 = \text{H}$  (1, 7)

$\text{R}_1 = 3\text{-fluorophenyl}, \text{R}_2 = \text{phenyl}, \text{R}_3 = \text{H}$  (2, 8)

$\text{R}_1 = 2\text{-nitrophenyl}, \text{R}_2 = \text{phenyl}, \text{R}_3 = \text{H}$  (3, 9)

$\text{R}_1 = \text{phenyl}, \text{R}_2 = n\text{-propyl}, \text{R}_3 = \text{H}$  (4, 10)

$\text{R}_1 = \text{phenyl}, \text{R}_2 = n\text{-butyl}, \text{R}_3 = n\text{-butyl}$  (5, 11)

$\text{R}_1 = \text{phenyl}, \text{R}_2 = \text{piperidyl}$  (6, 12)

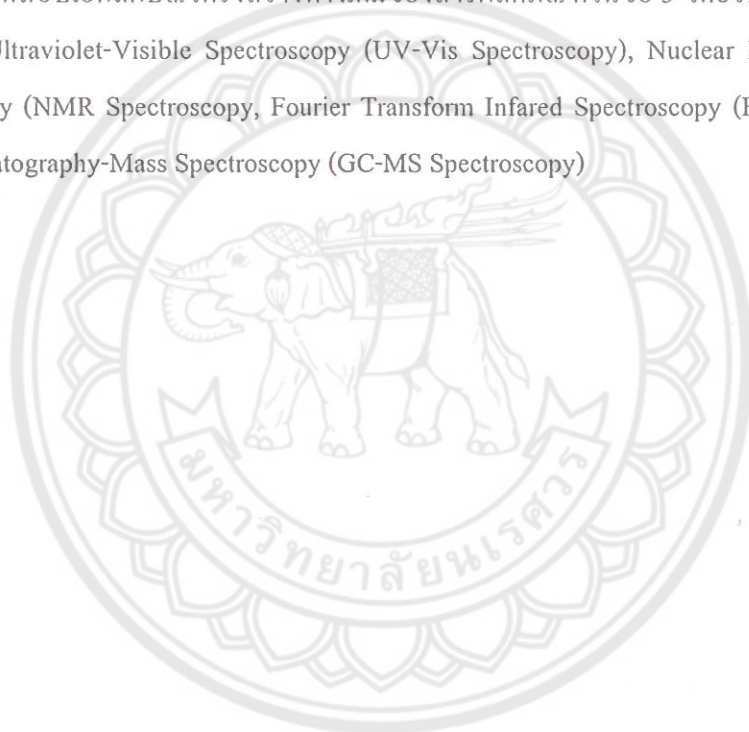
ภาพ 3.3 ปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ conjugated amides 1-6 โดยระบบ  $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$

ซึ่งมีกระบวนการดังนี้ กวน  $\text{NaBH}_4$  (0.18 มิลลิโมล, 4 eq.) ในตัวทำละลาย THF (2 มิลลิลิตร) ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส เมื่อ  $\text{NaBH}_4$  ละลายหมด เติมสาร conjugated carbonyl

(0.048 มิลลิโมล) แล้วจึงค่อยๆ หยดสารละลายของ  $I_2$  (0.072 มิลลิโมล, 1.6 eq.) ในตัวทำละลาย THF (2 มิลลิลิตร) เป็นเวลา 15 นาที ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส ภายใต้ก๊าซไนโตรเจน จากนั้น reflux ของผสมที่อุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียสต่อไป เมื่อปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์หยุดปฏิกิริยาโดยการเติม MeOH ลงไปจนไม่เกิดฟองก๊าซไฮโดรเจน ระเหย MeOH ออกภายใต้ความดันต่ำ จากนั้นทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography ทดสอบเอกลักษณ์โครงสร้างทางเคมีของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค  $^1H$  NMR Spectroscopy

#### 4. ทดสอบเอกลักษณ์โครงสร้างทางเคมีของสารผลิตภัณฑ์

ทดสอบเอกลักษณ์โครงสร้างทางเคมีของสารผลิตภัณฑ์ในข้อ 3 โดยวิธีทางสเปกโทรสโกปีต่างๆ เช่น Ultraviolet-Visible Spectroscopy (UV-Vis Spectroscopy), Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (NMR Spectroscopy), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT-IR Spectroscopy), Gas Chromatography-Mass Spectroscopy (GC-MS Spectroscopy)



## บทที่ 4

### ผลการวิจัยและอธิบายผลการวิจัย

ผลการวิจัยเกี่ยวกับการศึกษาปฏิกิริยารีดักชันแบบจำเพาะบนพื้นระหว่งคาร์บอน-คาร์บอนของสารประกอบ conjugated amides มีดังนี้

1. ผลการสังเคราะห์สารตั้งต้น conjugated amides โดยสภาวะ DCC/DMAP
2. ผลการศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการศึกษาปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ conjugated amides ในระบบของ  $\text{NaBH}_4$  และ iodine

2.1 ผลของอุณหภูมิ

2.2 ผลของปริมาณ  $\text{NaBH}_4$

2.3 ผลของปริมาณ iodine

2.4 ผลของเวลา

3. ผลการศึกษาปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ conjugated amides (1-6) ในระบบของ  $\text{NaBH}_4$  และ iodine

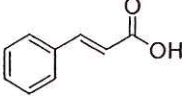
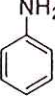
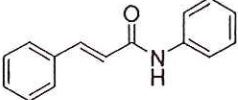
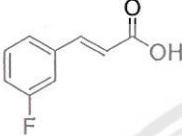

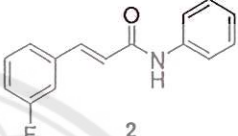
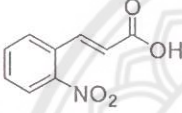
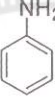
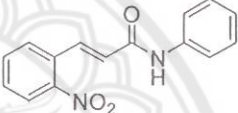
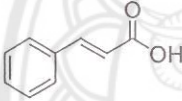
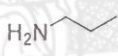
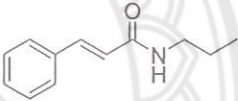
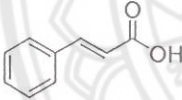
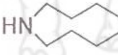
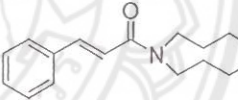
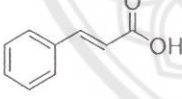

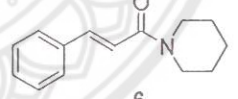
4. ผลการทดสอบเอกลักษณ์โครงสร้างทางเคมีของสารผลิตภัณฑ์

- 4.1 ผลการสังเคราะห์สารตั้งต้น conjugated amides (1-6) โดยสภาวะ DCC/DMAP

การสังเคราะห์สารตั้งต้น conjugated amides หมายเลข 1-6 เป็นการสังเคราะห์เพียงขั้นตอนเดียวจากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบคอนจูเกตคาร์บอนกับสารประกอบเอมีน โดยสภาวะ DCC และมี DMAP เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 5 ชั่วโมง ได้ผลการทดลองแสดงดังตาราง 4.1



ตาราง 4.1 ผลการสังเคราะห์สารตั้งต้น conjugated amides (1-6) โดย DCC/DMAP

ลำดับ	สารตั้งต้น		สารผลิตภัณฑ์	ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์
	Carboxylic acid	Amine		
1				31.98
2				50.73
3				64.55
4				43.53
5				47.53
6				46.42

จากตาราง 4.1 ลำดับ 1-3 พบว่าปฏิกิริยาระหว่างกรดซินนามิกกับอะนิลีนโดยใช้ DCC/DMAP นั้นทำให้เกิดสารผลิตภัณฑ์ conjugate amide 1 ร้อยละ 31.98 แต่เมื่อกรดซินนามิกมีหมู่แทนที่คือ 3-fluoro และ 2-nitro จะมีผลทำให้เกิดสารผลิตภัณฑ์ conjugated amide 2 เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 50.73 และ conjugated amide 3 ร้อยละ 64.55 ตามลำดับ ทั้งนี้เนื่องจากหมู่แทนที่ซึ่งมีผลต่อปฏิกิริยาโดยหมู่แทนที่เป็นหมู่ฮาโลเจน (3-fluoro) เมื่อต่ออยู่กับวงเบนซีนจะทำหน้าที่ให้และดึงอิเล็กตรอนแก่วงเบนซีนมีผลทำให้ความหนาแน่นของอิเล็กตรอนที่หมู่คาร์บอนิลลดลง นิวคลีโอไฟล์จึงเข้าทำปฏิกิริยาได้ดีขึ้นให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์มากขึ้น และเมื่อหมู่แทนที่เป็นหมู่ 2-nitro เมื่อต่ออยู่กับวงเบนซีนจะทำหน้าที่

ดึงอิเล็กตรอนออกจากวงเบนซีนมีผลทำให้ความหนาแน่นของอิเล็กตรอนที่หมู่คาร์บอนิลลดลง นิวคลีโอไฟล์จึงเข้าทำปฏิกิริยาได้ดีขึ้นให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์มากที่สุด

จากตาราง 4.1 ลำดับ 4-5 พบว่าปฏิกิริยาระหว่างกรดซึนามิกกับสารประกอบเอมีนต่างๆ (*n*-propylamine, di-*n*-butylamine) นั้นทำให้เกิดสารผลิตภัณฑ์ conjugate amides หมายเลข 4-5 ร้อยละ 43.53, 47.56 ตามลำดับ ทั้งนี้เนื่องจากความแรงของเอมีนซึ่งทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ซึ่งมีผลต่อปฏิกิริยาโดยเรียงลำดับความแรงของสารประกอบเอมีนจากมากไปหาน้อยได้ดังนี้ secondary amine > primary amine > tertiary amine อธิบายได้ว่าหมู่แอลคิล (alkyl group) จะทำหน้าที่ให้อิเล็กตรอนแก่ไนโตรเจนทำให้ไนโตรเจนส่งผลความหนาแน่นของอิเล็กตรอนรอบๆ ไนโตรเจนทำให้มีมากขึ้น (เป็นลบมากขึ้น) ดังนั้นสารประกอบ secondary amine จึงมีความแรงมากกว่าสารประกอบ primary amine เมื่อเข้าทำปฏิกิริยาทำให้เกิดสารผลิตภัณฑ์ conjugate amide 5 ที่มีร้อยละสูงกว่าสารผลิตภัณฑ์ conjugate amide 4 แต่สารประกอบ tertiary amine นั้นมีความเกะกะของคู่อิเล็กตรอนโดดเดี่ยว (steric hindered of lone pair electron) ทำให้ความแรงของนิวคลีโอไฟล์ลดลง นอกจากนี้ยังมีปฏิกิริยาระหว่างกรดซึนามิกกับพิเปอริดีน (piperidine) ที่ทำให้เกิดสารผลิตภัณฑ์ conjugate amide 6 ได้ร้อยละ 46.42 ซึ่งสูงกว่าสารผลิตภัณฑ์ conjugate amide 1 (ร้อยละ 31.98) เนื่องจากพิเปอริดีนมีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนที่ p-orbital ของ N-sp<sup>3</sup> (s = 25.0%, p = 75.0%) มากกว่าความหนาแน่นของอิเล็กตรอนที่ p-orbital ของ N-sp<sup>2</sup> (s = 33.3%, p = 66.7%) ของอะนิตินถึงร้อยละ 46.42 ทำให้สารประกอบพิเปอริดีนมีความแรงในการเข้าทำปฏิกิริยาเกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ได้มากกว่าทดสอบเอกลักษณ์โครงสร้างทางเคมีของสารผลิตภัณฑ์

(*E*)-*N*-phenylcinnamamide (1) ของแข็งสีขาว; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 7.74 (d, J=15.5 Hz, 1H, -CH=CH(CO)NH-), 7.67-7.12 (m, 10H, PhH), 6.65 (d, J=15.5 Hz, 1H, -CH=CH(CO)NH-)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 164.6 (1C), 142.5 (1CH), 138.2 (1C), 134.7 (1C), 130.0 (1CH), 129.2 (2CH), 129.0 (3CH), 128.1 (2CH), 124.6 (1CH), 121.1 (1CH), 120.4 (1CH)

(*E*)-3-(3-fluorophenyl)-*N*-phenylacrylamide (2) ของแข็งสีเหลือง; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 7.69 (d, J=15.6 Hz, 1H, -CH=CH(CO)NH-), 7.78-7.02 (m, 9H, PhH), 6.59 (d, J=15.6 Hz, 1H, -CH=CH(CO)NH-)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 164.2 (1C), 161.8 (1C), 141.1 (1CH), 137.9 (1C), 136.8 (1C), 130.4 (1CH), 129.1 (2CH), 124.1 (1CH), 122.3 (1CH), 120.1 (1CH), 116.9 (1CH), 116.7 (1CH), 114.2 (1CH), 113.9 (1CH)



(*E*)-3-(2-nitrophenyl)-*N*-phenylacrylamide (3) ของแข็งสีเหลืองอ่อน;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 7.83 (d,  $J=15.5$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CO})\text{NH}-$ ), 7.75-7.17 (m, 9H), 6.50 (d,  $J=15.5$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CO})\text{NH}-$ )

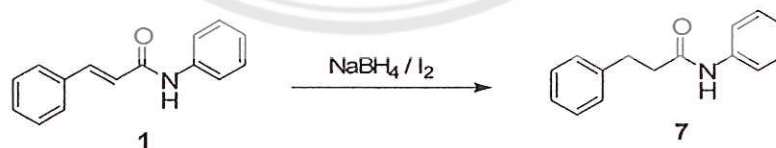
(*E*)-*N*-propylcinnamamide (4) ของแข็งสีขาว;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 7.61 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CO})\text{NH}-$ ), 7.49-7.31 (m, 5H, PhH), 6.86 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CO})\text{NH}-$ ), 3.34 (m, 2H,  $-(\text{CO})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.59 (m, 2H,  $-(\text{CO})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.95 (m, 3H,  $-(\text{CO})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )

(*E*)-*N,N*-dibutylcinnamamide (5) ของเหลวใสไม่มีสี;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 7.71 (d,  $J=15.4$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CO})\text{N}-$ ), 7.52-7. (m, 5H, PhH), 6.86 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CO})\text{N}-$ ), 3.41 (m, 4H,  $-(\text{CO})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 1.60 (s, 4H,  $-(\text{CO})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 1.36 (m, 4H,  $-(\text{CO})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 0.96 (m, 6H,  $-(\text{CO})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ )

(*E*)-3-phenyl-1-(piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one (6) ของแข็งสีขาว;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm)  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 7.63 (d,  $J=15.5$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CO})-$ ), 7.62-7.31 (m, 5H, PhH), 6.89 (d,  $J=15.5$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CO})-$ ), 3.62 (s, 4H,  $2\text{CH}_2$  from piperidyl), 1.65 (m, 6H,  $2\text{CH}_2$  from piperidyl)

#### 4.2. ผลการศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการศึกษาปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ conjugated amide ในระบบของ $\text{NaBH}_4$ และ iodine

สำหรับการศึกษาสภาวะที่เหมาะสมเพื่อให้เกิดการรีดิวซ์ conjugated amide 1 ให้เป็น amide 7 แสดงดังปฏิกิริยา ได้ผลของการศึกษาสภาวะต่างๆ ดังนี้



##### 4.2.1 ผลของอุณหภูมิ

ในการศึกษาสภาวะที่เหมาะสมสำหรับปฏิกิริยารีดักชันแบบจำเพาะบนพันธะคู่ (C=C) ของสารประกอบ amide 1 ได้ศึกษาผลของอุณหภูมิโดยใช้สภาวะ 1.25 eq. ของ  $\text{NaBH}_4$  และ 0.5 eq. ของ iodine ในตัวทำละลาย THF ที่อุณหภูมิต่างๆ คืออุณหภูมิ 0°C, อุณหภูมิห้อง (29°C) และอุณหภูมิ 75°C ให้ผลการทดลองแสดงดังตาราง 4.2



ตาราง 4.2 ผลของอุณหภูมิในปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ amide 1 โดยระบบ  $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$

ลำดับ	อุณหภูมิ (°C)	เวลา		ร้อยละของสาร ผลิตภัณฑ์
		วัน	ชั่วโมง	
1	0	-	6	NR <sup>a</sup>
2	RT	1	-	NR <sup>a</sup>
3	RT	3	-	NR <sup>a</sup>
4	75	1	-	NR <sup>a</sup>
5	75	3	-	4.40

<sup>a</sup> ไม่เกิดปฏิกิริยา

จากตาราง 4.2 พบว่าปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ 1 โดยใช้สภาวะ 1.25 eq. ของ  $\text{NaBH}_4$  และ 0.5 eq. ของ iodine ในตัวทำละลาย THF ที่อุณหภูมิ 0°C เป็นเวลา 6 ชั่วโมง นั้นไม่เกิดปฏิกิริยา แม้เพิ่มเวลาในการทำปฏิกิริยารีดักชันก็ตาม (แสดงดังตาราง 4.2 ลำดับ 1) และเมื่อเพิ่มอุณหภูมิในการศึกษาปฏิกิริยารีดักชัน ณ อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 1 วัน และ 3 วัน หรือ ณ อุณหภูมิ 75°C เป็นเวลา 1 วัน ยังคงไม่เกิดปฏิกิริยา แสดงดังตาราง 4.2 ลำดับ 2-4 แต่เมื่อเพิ่มเวลาในการทำปฏิกิริยา ณ อุณหภูมิ 75°C เป็นเวลา 3 วัน ในสภาวะเดียวกันนั้นเกิดสารผลิตภัณฑ์ 7 ไม่มากนักเพียงร้อยละ 4.40 แสดงดังตาราง 4.2 ลำดับ 5 เนื่องจากการเพิ่มอุณหภูมิให้กับปฏิกิริยาทำให้สารมีพลังงานจลน์มากขึ้น อนุภาคของสารเคลื่อนที่ได้เร็วขึ้น ชนกันได้มากขึ้น ปฏิกิริยาจึงเกิดได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับปฏิกิริยาที่อุณหภูมิต่ำ

#### 4.2.2 ผลของปริมาณ $\text{NaBH}_4$

ในการศึกษาสภาวะที่เหมาะสมสำหรับปฏิกิริยารีดักชันแบบจำเพาะบนพันธะคู่ (C=C) ของเอไมด์ 1 ได้ศึกษาผลของปริมาณตัวรีดิวซ์ ( $\text{NaBH}_4$ ) โดยใช้สภาวะ 1.25 eq. ของ  $\text{NaBH}_4$  และ 0.5 eq. ของ iodine ในตัวทำละลาย THF ที่อุณหภูมิ 75°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เปรียบเทียบกับสภาวะ 4 eq. ของ  $\text{NaBH}_4$  และ 0.5 eq. ของ iodine ในตัวทำละลาย THF ที่อุณหภูมิ 75°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง พบว่าการใช้  $\text{NaBH}_4$  ในปริมาณ 1.25 eq. นั้นไม่สามารถรีดิวซ์แบบจำเพาะบนพันธะคู่ (C=C) ของสาร 1 ให้เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ 7 ได้เนื่องจากมีปริมาณของตัวรีดิวซ์ในการเข้าทำปฏิกิริยาไม่มากพอ เมื่อเทียบกับการใช้ 4 eq. ของ  $\text{NaBH}_4$  ซึ่งสามารถรีดิวซ์แบบจำเพาะบนพันธะคู่ (C=C) ของสาร 1 ได้เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ 7 มากขึ้นในอัตราร้อยละ 22.09

#### 4.2.3 ผลของปริมาณ iodine

ในการศึกษาสภาวะที่เหมาะสมสำหรับปฏิกิริยารีดักชันแบบจำเพาะบนพันธะคู่ (C=C) ของสาร 1 ได้ศึกษาผลของปริมาณตัวร่วมในการรีดิวซ์ (iodine) โดยใช้สภาวะ 4 eq. ของ  $\text{NaBH}_4$  และ 0.5 eq. ของ iodine ในตัวทำละลาย THF ที่อุณหภูมิ  $75^\circ\text{C}$  เป็นเวลา 24 และ 48 ชั่วโมง เปรียบเทียบกับการใช้ 4 eq. ของ  $\text{NaBH}_4$  และ 1.6 eq. ของ iodine ในตัวทำละลาย THF ที่อุณหภูมิ  $75^\circ\text{C}$  เป็นเวลา 24 และ 48 ชั่วโมง ให้ผลการทดลองแสดงดังตาราง 4.3

ตาราง 4.3 ผลของปริมาณ  $\text{I}_2$  ในปฏิกิริยารีดักชันของสาร 1 โดยระบบ  $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$

ลำดับ	ปริมาณ $\text{NaBH}_4$ (eq.)	ปริมาณ $\text{I}_2$ (eq.)	อุณหภูมิ ( $^\circ\text{C}$ )	เวลา		ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์
				วัน	ชั่วโมง	
1	4	0.5	75	1	-	22.09
2	4	1.6	75	1	-	8.49
3	4	0.5	75	2	-	45.03
4	4	1.6	75	2	-	48.85

จากตาราง 4.3 พบว่าปฏิกิริยารีดักชันของสาร 1 โดยใช้สภาวะ 4 eq. ของ  $\text{NaBH}_4$  และ 0.5 eq. ของ iodine ในตัวทำละลาย THF ที่อุณหภูมิ  $75^\circ\text{C}$  เป็นเวลา 1 วัน นั้นสามารถรีดิวซ์สาร 1 ให้เกิดสารผลิตภัณฑ์ 7 ได้ร้อยละ 22.09 แสดงดังตาราง 4.3 ลำดับ 1 และในสภาวะเดียวกันนี้เมื่อเพิ่มปริมาณของ iodine เป็น 1.6 eq. ในการเข้าทำปฏิกิริยาทำให้เกิดสารผลิตภัณฑ์ 7 ได้น้อยลงเหลือเพียงร้อยละ 8.49 แสดงดังตาราง 4.3 ลำดับ 2 แสดงว่าการเพิ่มปริมาณของ iodine ที่เข้าร่วมในการรีดิวซ์สาร 1 เป็นเวลา 1 วัน นั้นไม่สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการทำปฏิกิริยารีดักชันได้ แต่เมื่อเพิ่มเวลาในการศึกษาปฏิกิริยารีดักชันของสาร 1 เป็นเวลา 2 วัน ก็จะสามารถรีดิวซ์สาร 1 ให้เกิดสารผลิตภัณฑ์ 7 ได้มากขึ้นเห็นได้จากการใช้ 4 eq. ของ  $\text{NaBH}_4$  และ 0.5 eq. ของ iodine ที่อุณหภูมิ  $75^\circ\text{C}$  เป็นเวลา 2 วัน สามารถเกิดปฏิกิริยารีดักชันของสาร 1 ได้มากขึ้นถึงร้อยละ 45.03 แสดงดังตาราง 4.3 ลำดับ 3 และเมื่อเพิ่มปริมาณของ iodine เป็น 1.6 eq. สามารถเกิดปฏิกิริยารีดักชันของสาร 1 ได้มากที่สุดถึงร้อยละ 48.85 แสดงดังตาราง 4.3 ลำดับ 4

#### 4.2.4 ผลของเวลา

ในการศึกษาสภาวะที่เหมาะสมสำหรับปฏิกิริยารีดักชันแบบจำเพาะบนพันธะคู่ (C=C) ของสาร 1 ได้ศึกษาผลของเวลาในการรีดิวซ์ โดยใช้สภาวะ 4 eq. ของ NaBH<sub>4</sub> และ 0.5 eq. ของ iodine ในตัวทำละลาย THF ที่อุณหภูมิ 75°C ณ เวลาต่างๆ ให้ผลการทดลองแสดงดังตาราง 4.4

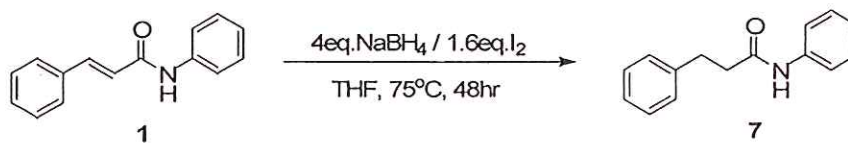
ตาราง 4.4 ผลของเวลาในปฏิกิริยารีดักชันของสาร 1 โดยระบบ NaBH<sub>4</sub>/I<sub>2</sub>

ลำดับ	ปริมาณ NaBH <sub>4</sub> (eq.)	ปริมาณ I <sub>2</sub> (eq.)	อุณหภูมิ (°C)	เวลา		ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์
				วัน	ชั่วโมง	
1	4	1.6	75	1	-	8.49
2	4	1.6	75	1	21	19.66
3	4	1.6	75	2	-	48.85
4	4	1.6	75	2	3	31.85

จากตาราง 4.4 พบว่าปฏิกิริยารีดักชันของสาร 1 โดยใช้สภาวะ 4 eq. ของ NaBH<sub>4</sub> และ 1.6 eq. ของ iodine ในตัวทำละลาย THF ที่อุณหภูมิ 75°C ณ เวลาในช่วง 24-51 ชั่วโมง นั้นเกิดปฏิกิริยารีดักชันมากขึ้นในช่วงเวลา 24 ถึง 48 ชั่วโมง และปฏิกิริยาจะเกิดได้ดีที่สุดเมื่อใช้เวลา 48 ชั่วโมง ทำให้เกิดสารผลิตภัณฑ์มากถึงร้อยละ 48.85 แสดงดังตาราง 4.4 ลำดับ 3 แต่จากตาราง 4.4 ลำดับ 4 จะเห็นว่าเมื่อเพิ่มเวลาในการทำปฏิกิริยารีดักชันเป็น 51 ชั่วโมง ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์กลับลดลงเหลือเพียง 31.85 เท่านั้น แสดงว่าเมื่อระยะเวลาหนึ่งปฏิกิริยาสามารถเกิดผ่นกลับได้จึงทำให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์น้อยลง

จากการศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในปฏิกิริยารีดักชันแบบจำเพาะบนพันธะคู่ (C=C) ของสารประกอบ  $\alpha,\beta$ -unsaturated amides 1 ในระบบของ sodium borohydride ร่วมกับ iodine โดยทำการศึกษาผลของอุณหภูมิ ตัวรีดิวซ์ (NaBH<sub>4</sub>) ตัวร่วมในการรีดิวซ์ (iodine) และเวลา พบสภาวะที่เหมาะสมคือ 4 eq. NaBH<sub>4</sub>/1.6 eq. I<sub>2</sub> ในตัวทำละลาย THF ที่อุณหภูมิ 75°C เป็นเวลา 48 ชั่วโมง แสดงดังภาพ 4.1 ซึ่งสภาวะดังกล่าวนี้จะถูกนำไปใช้ในการศึกษาปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ conjugated amides 2-6 ต่อไป

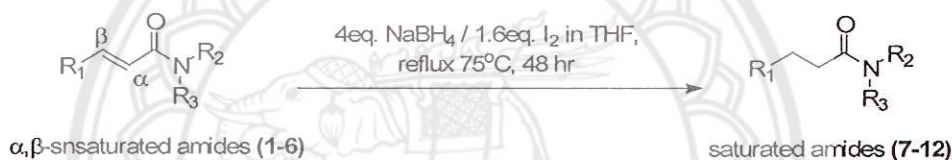




ภาพ 4.1 สภาวะที่เหมาะสมในการศึกษาปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ 1 โดยสภาวะ  $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$

#### 4.3 ผลการศึกษาปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ conjugated amides (1-6) ในระบบของ $\text{NaBH}_4$ และ iodine

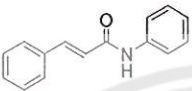
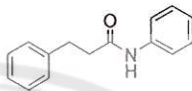
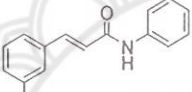
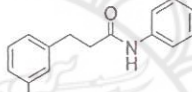
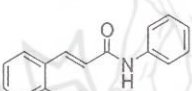
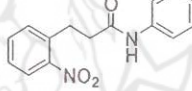
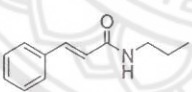
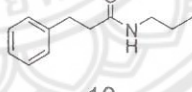
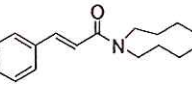
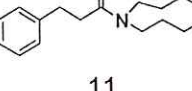
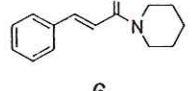
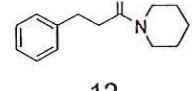
จากการทดลองศึกษาปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ conjugated amides หมายเลข 1-6 โดยใช้ระบบของ  $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$  แสดงดังภาพ 4.2 ได้ผลการทดลองแสดงดังตาราง 4.5



ภาพ 4.2 ปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ conjugated amides หมายเลข 1-6 โดยระบบ  $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$  ในสภาวะที่เหมาะสม

จากตาราง 4.5 จะเห็นได้ว่าตัวรีดิวซ์โดยระบบของ  $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$  สามารถรีดิวซ์สารประกอบ conjugated amides 1-3 ได้ โดยสารเมื่อทำปฏิกิริยารีดักชันจะทำให้เกิดสารผลิตภัณฑ์ 7-9 ในอัตราร้อยละผลิตภัณฑ์ 48.85, 8.24 และ < 1 ตามลำดับ จะเห็นว่าเมื่อมีหมู่แทนที่ 3-fluoro หรือ 2-nitro ในเอไมด์ 2 และ 3 ซึ่งเป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอนกลับไม่ส่งผลในการเพิ่มประสิทธิภาพการรีดิวซ์ที่ตำแหน่งพันธะคู่ ( $\text{C}=\text{C}$ ) ทำให้เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ 8 และ 9 ลดเหลือเพียงร้อยละ 8.24 และ < 1 ตามลำดับ แต่อย่างไรก็ตามการรีดิวซ์สารตั้งต้นเอไมด์ 4-6 โดยระบบสภาวะ  $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$  ไม่สามารถทำให้เกิดการรีดิวซ์ที่ตำแหน่งพันธะคู่ระหว่างคาร์บอนได้เลย ผลิตภัณฑ์ที่คาดว่าจะเกิดจากการรีดิวซ์นี้คือเอไมด์ 10-12 จึงไม่ปรากฏให้เห็น ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากระบบสภาวะยังไม่รุนแรงหรือไม่เหมาะสมพอสำหรับการรีดิวซ์นี้ ทั้งนี้อาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมสำหรับระบบสภาวะที่เหมาะสม ไม่ว่าจะเป็น ตัวรีดิวซ์หลัก ตัวรีดิวซ์ร่วม หรือผลของเวลา และอุณหภูมิ

ตาราง 4.5 สรุปปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบ conjugated amides (1-6) โดยใช้ระบบสภาวะที่เหมาะสมของ  $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$

ลำดับ	สารตั้งต้น (1-6) conjugated amides	สารผลิตภัณฑ์ (7-12) saturated amides	ร้อยละของสาร ผลิตภัณฑ์ <sup>a</sup> ( $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$ )
1			48.85
2			8.24
3			< 1
4			NR <sup>b</sup>
5			NR <sup>b</sup>
6			NR <sup>b</sup>

<sup>a</sup> ตรวจวัดโดยเทคนิค  $^1\text{H-NMR}$  spectroscopy ในตัวทำละลาย Chloroform-*d* <sup>b</sup> ไม่เกิดปฏิกิริยา

#### 4.4 ผลการทดสอบเอกลักษณ์โครงสร้างทางเคมีของสารผลิตภัณฑ์

สารผลิตภัณฑ์หมายเลข 7 และ 8 ที่รายงาน เป็นสารผสมระหว่างสารผลิตภัณฑ์และสารตั้งต้นของสารผลิตภัณฑ์นั้นๆ ที่ไม่สามารถแยกออกจากกันได้ด้วยเทคนิค column chromatography เนื่องจากสภาพขั้วของสารตั้งต้นและสารผลิตภัณฑ์มีสภาพขั้วที่ใกล้เคียงกันมาก จึงต้องตรวจสอบ %conversion ด้วยเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy และทำให้ไม่มีการรายงานค่าจุดหลอมเหลวสำหรับสารผลิตภัณฑ์ที่เป็นของแข็ง

*N*,3-diphenylpropanamide (7) ของแข็งสีขาว;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 7.61-7.07 (m, 10H, PhH), 3.06 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-$ ), 2.66 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-$ )

3-(3-fluorophenyl)-*N*-phenylpropanamide (8) ของแข็งสีเหลืองอ่อน;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 7.63-7.07 (m, 9H, PhH), 3.05 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-$ ), 2.66 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-$ )

3-(2-nitrophenyl)-*N*-phenylpropanamide (9) ของเหลวสีน้ำตาล;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 7.56-7.09 (m, 9H, PhH), 3.32 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-$ ), 2.76 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-$ )



## บทที่ 5

### บทสรุป

#### สรุปผลการวิจัย

การศึกษาปฏิกิริยารีดักชันโดยระบบสถานะตัวรีดิวซ์  $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$  นั้นเป็นการศึกษาความเป็นไปได้สำหรับการประยุกต์ใช้สภาวะใหม่ที่หาได้ง่าย มีราคาไม่แพง และวิธีการไม่ยุ่งยากหรืออันตราย สำหรับการรีดิวซ์แบบจำเพาะบนพันธะคู่ระหว่างคาร์บอน-คาร์บอน ( $\text{C}=\text{C}$ ) ของสารประกอบประเภท conjugated amides บางชนิด เริ่มจากการสังเคราะห์สารประกอบ conjugated amides สารประกอบ และทำการศึกษาสภาวะที่เหมาะสมคือในระบบตัวรีดิวซ์  $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$  ทำการศึกษาผลของอุณหภูมิ ปริมาณตัวรีดิวซ์ ปริมาณตัวร่วมรีดิวซ์ และเวลา พบว่าสภาวะที่เหมาะสมสำหรับรีดิวซ์สารประกอบคอนจูเกตเอไมด์ต่างๆ คือสภาวะ 4 eq.  $\text{NaBH}_4/1.6$  eq.  $\text{I}_2$ , THF,  $75^\circ\text{C}$ , 48 ชั่วโมง จากสภาวะดังกล่าว เมื่อนำไปศึกษาการรีดิวซ์สารประกอบคอนจูเกตเอไมด์บางชนิดให้ผลการรีดิวซ์สารตั้งต้นบางชนิดเท่านั้นให้ผลผลิตร้อยละปานกลางจนถึงน้อยที่สุด

#### ข้อเสนอแนะ

1. งานวิจัยนี้เป็นเพียงการศึกษาขั้นต้นสำหรับการรีดิวซ์สารตั้งต้นบางชนิดที่มีโครงสร้างอย่างง่ายและไม่หลากหลายมากนัก ส่งผลให้ไม่สามารถอธิบายถึงปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการรีดิวซ์แบบจำเพาะได้อย่างถูกต้องและแน่นอน จึงต้องควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อการสรุปผลที่ถูกต้อง และการนำไปประยุกต์ใช้ได้อย่างมีประสิทธิภาพต่อไป
2. ระบบตัวรีดิวซ์ทั้งสองระบบยังไม่สามารถรีดิวซ์แบบจำเพาะต่อพันธะคู่ที่ทำให้ได้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ที่สูง ดังนั้นควรเปลี่ยนตัวรีดิวซ์หรือตัว additive ตัวอื่นๆ เช่น pyridine เพื่อช่วยให้ได้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ที่สูงขึ้น แต่อาจทำให้ระบบรีดิวซ์มีราคาสูงขึ้นด้วย

### บรรณานุกรม

1. Miller, E. C., Hadley, C. W., Schwartz, S. J., Erdman, J. W., Boileau, T. W. and Clinton, S. K. (2002). Lycopene, tomato products and prostate cancer prevention. Have we established causality. **Pure and Applied Chemistry**, 74(8), 1435-1441.
2. Giovannucci, E. (2002). Lycopene and prostate cancer risk. Methodological considerations in the epidemiologic literature. **Pure and Applied Chemistry**, 74(8), 1427-1434.
3. Jian, J., Lee, A.H. and Binns, C. W. (2007). Tea and lycopene protect against prostate cancer. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, 16(1), 453-457.
4. (a) นทีทิพย์ กฤษณามระ. (2538). **ฮอร์โมน กลไกและสารออกฤทธิ์ร่วม** (1<sup>st</sup> ed.). ภาควิชาชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ไทยวัฒนาพานิช จำกัด. (b) สาลิกา อริชชาติ. (2530). **ฮอร์โมน** (2<sup>nd</sup> ed.). เชียงใหม่: ภาควิชาชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่.
5. Luu, C. V., Chau, M. V., Lee, J. J. and Jung, S. H. (2006). Exploration of essential structure of malloapelta B for the inhibitory activity against TNF induce NF-KB activation. **Archives of Pharmacal Research**, 29(10), 840-844.
6. Airaksinen, A. J., et al. (2003). Reduction of 6/7-substituted 3-phenyltrop-3-en-2-ones: stereoselectivity and conformational analysis of the products. **Tetrahedron**, 59, 377-383.
7. Joel M. and Kauffman, Ph.D. (2009). Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Drugs: More Risks Than Benefits? **Journal of American Physicians and Surgeons**, 14(1), 7-12
8. Nichols, C. D. and Bush, E. S. (2001). Serotonin Receptor Signaling and Hallucinogenic Drug Action. **The Heffter Review of Psychedelic Research**, 2, 73-79.
9. Andrew, J. and Holman, M. D. (2005). Dopamine From Perkinson's Diease To Fibromyalgia. **Fibromyalgia Frontiers**, 13(1), 1-6.
10. Dawes, C. T. and Fowler, J. H. (2009). Partisanship, Voting, and the Dopamine D2 Receptor Gene. **The Journal of Politic**, 71(3), 1157-1171.
11. ประสาน ตั้งขึ้นยงวัฒนา. (2548). **Introduction to drug metabolism** (1<sup>st</sup> ed.). คณะการแพทย์แผน ตะวันออก มหาวิทยาลัยรังสิต. กรุงเทพฯ: จรัสสนิทวงศ์การพิมพ์.
12. Rylander, P. N. (1998). **Hydrogenation Methods**. New Jersey: Academic Press Limited
13. Jones, J. (1997). **Core Carbonyl Chemistry**. United States: Oxford University Press.

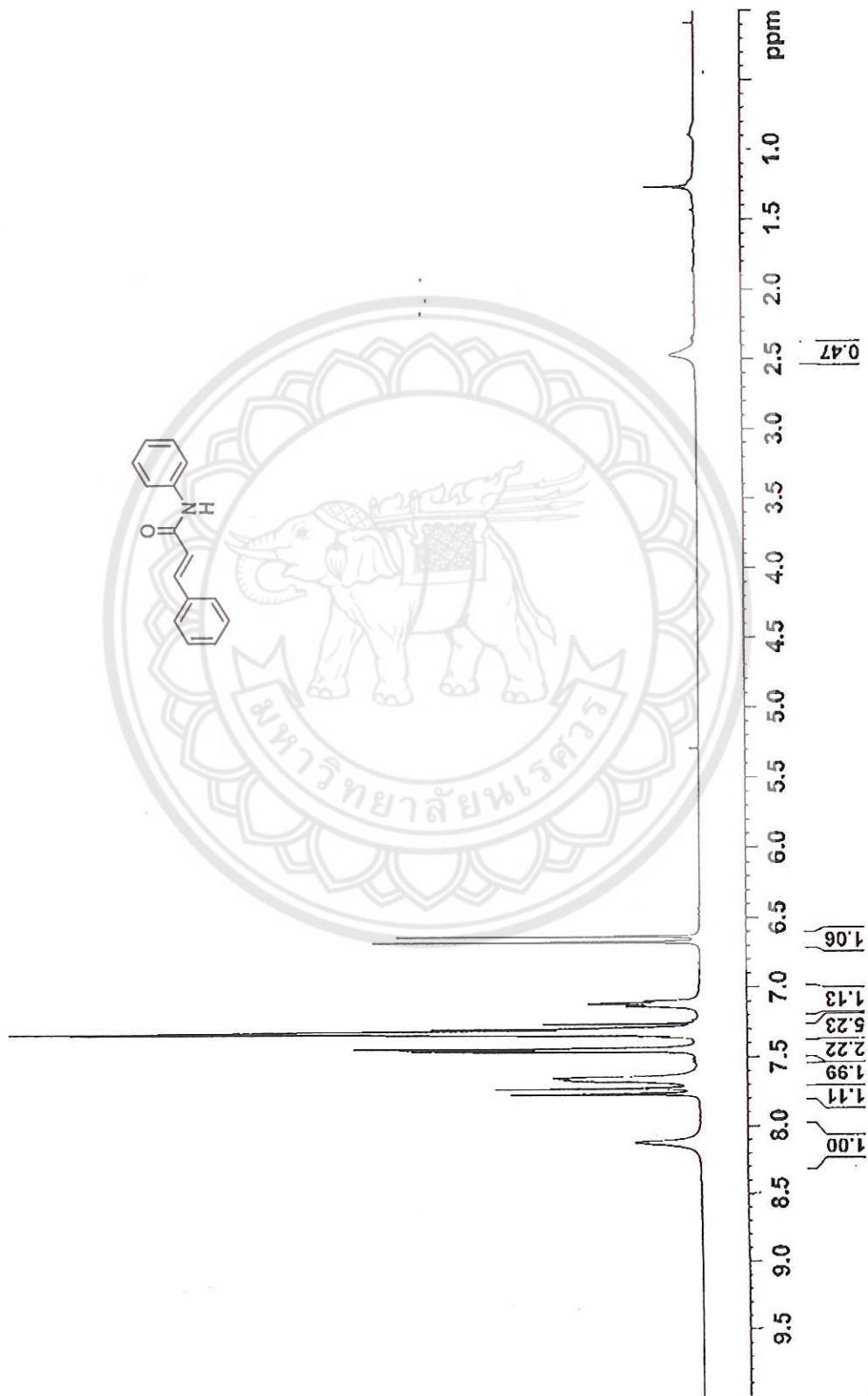
14. Perlmutter, P. (1992). **Conjugated Addition Reaction in Organic Synthesis** (1<sup>st</sup> ed.). Britain: Pergamon Press.
15. Bruke, S. D. and Danheiser, R. L. (2000). **Handbook of Reagent for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing agents**. United States: Wiley and Sons Ltd.
16. Steven, C. L., Singhal, G. H. and Ash, A. B. (1967). Carbodiimides. Dehydration of ureas. **The Journal of Organic Chemistry**, 32(9), 2895.
17. Pri-Bar, I. and Schwartz, J. (1997). *N,N*-Dialkylcarbodiimide synthesis by palladium-catalysed coupling of amines with isonitriles. **Chemistry Communications**, 347-348.
18. Lemaire, S., Giambastiani, Prestat, G. and Poli, G. Pyrrolizidine Alkaloids by Intramolecular Palladium-Catalysed Allylic Alkylation: Synthesis of ( $\pm$ )-Isoretronecanol. **European Journal of Organic Chemistry**, 2004 2480.
19. Clarke, S. J., Kayaleh, N. E., Smith, M. A., Baker, J. R., Bird, S. J. and Chan, C. (2002). A One-Step Procedure for the Monoacylation of Symmetrical 1,2-Diols. **The Journal of Organic Chemistry**, 67, 5226-5231.
20. Amr, A. E. and Abdulla, M. M. (2006). Anti-inflammatory profile of some synthesized heterocyclic pyridone and pyridine derivatives fused with steroidal structure. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, 14, 4341-4352.
21. Ghosh, A. K. and Fidanze, S. (2000). Asymmetric Synthesis of Tetrahydrolipstatin: An anti-Aldol-Based Strategy. **Organic Letters**, 2, 2405-2407.
22. Arai, E., Tokuyama, H., Linsell, M. S. and Fukuyama, T. (1998). 2-(2-Aminophenyl)-acetaldehyde Dimethyl Acetal: A Novel Reagent for the Protection of Carboxylic Acids. **Tetrahedron Letters**, 39, 71-74.
23. Garcia, J., Nocolas, E., Albericio, F., Michelotti, E. L. and Tice, C. M. (2002). Combine solid phase and solution synthesis of a library of  $\alpha,\alpha$ -disubstituted- $\alpha$ -acylaminoketones. **Tetrahedron Letters**, 43, 7495-7498.
24. Viso, G., et al. (2003). Design, synthesis and biological evaluation of new endocannabinoid transporter inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 38, 403-412.



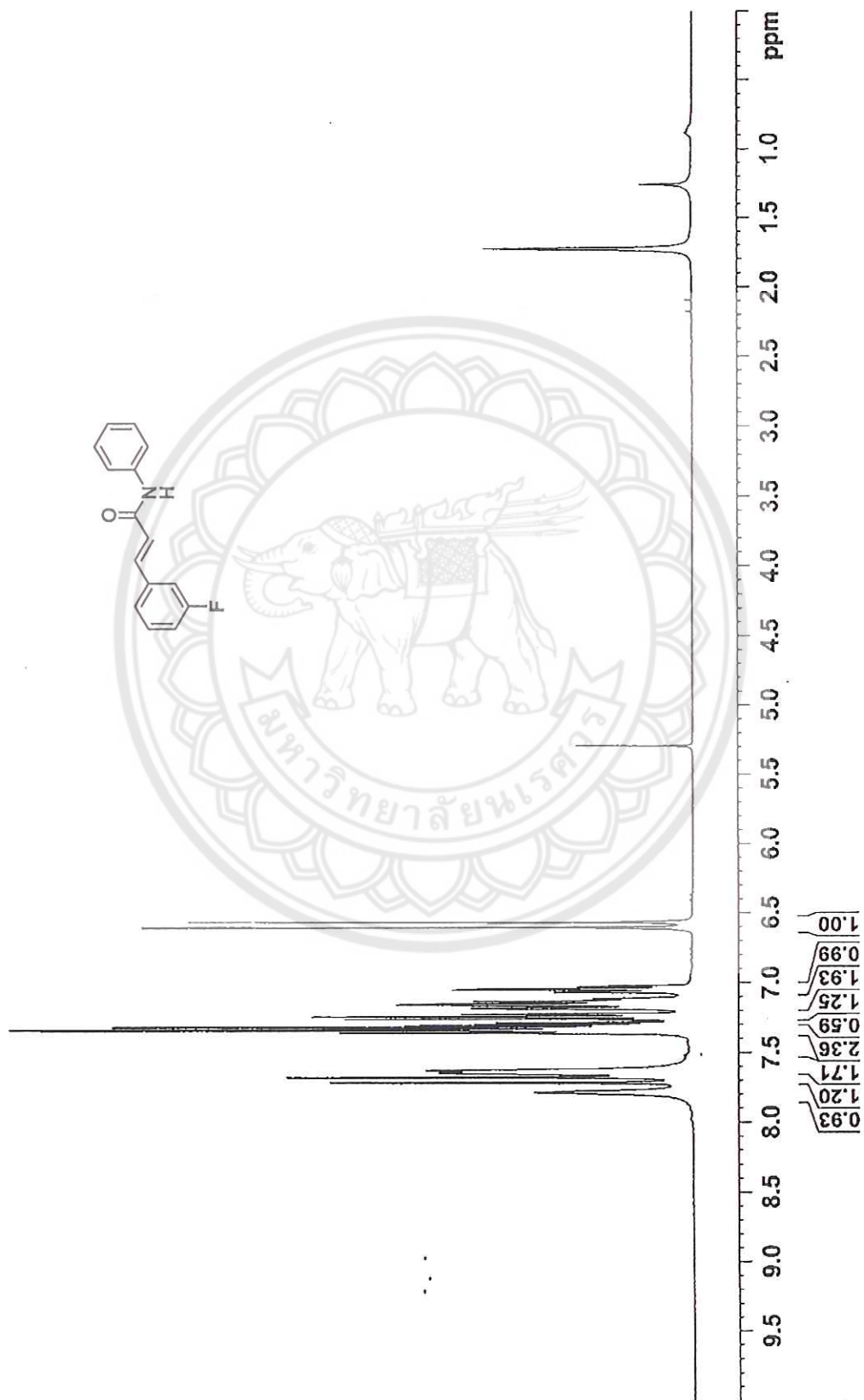
25. Matt, P. V. and Pfaltz, A. (1991). Enantioselective conjugate Reduction of  $\alpha,\beta$ -unsaturated Carboxamides with Semicorrin Cobalt Catalysts. *Tetrahedron:Asymmetry*, 2(7), 691-700.
26. Das, B., Kashinatham, A. and Madhusudhan, P. (1998). Regioselective Ruduction of the -Double Bond Some Naturally Occurring Dienamides Using  $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$  System. *Tetrahedron Letters*, 39, 677-678.
27. Gawande, M. B. and Jayaram, R. V. (2006). A novel catalyst for the Knoevenagel condensation of aldehydes with malononitrile and ethyl cyanoacetate under solvent free conditions. *Catalysis Communications*, 7, 931-935.



ภาคผนวก ก สเปกตรัม  $^1\text{H}$  NMR

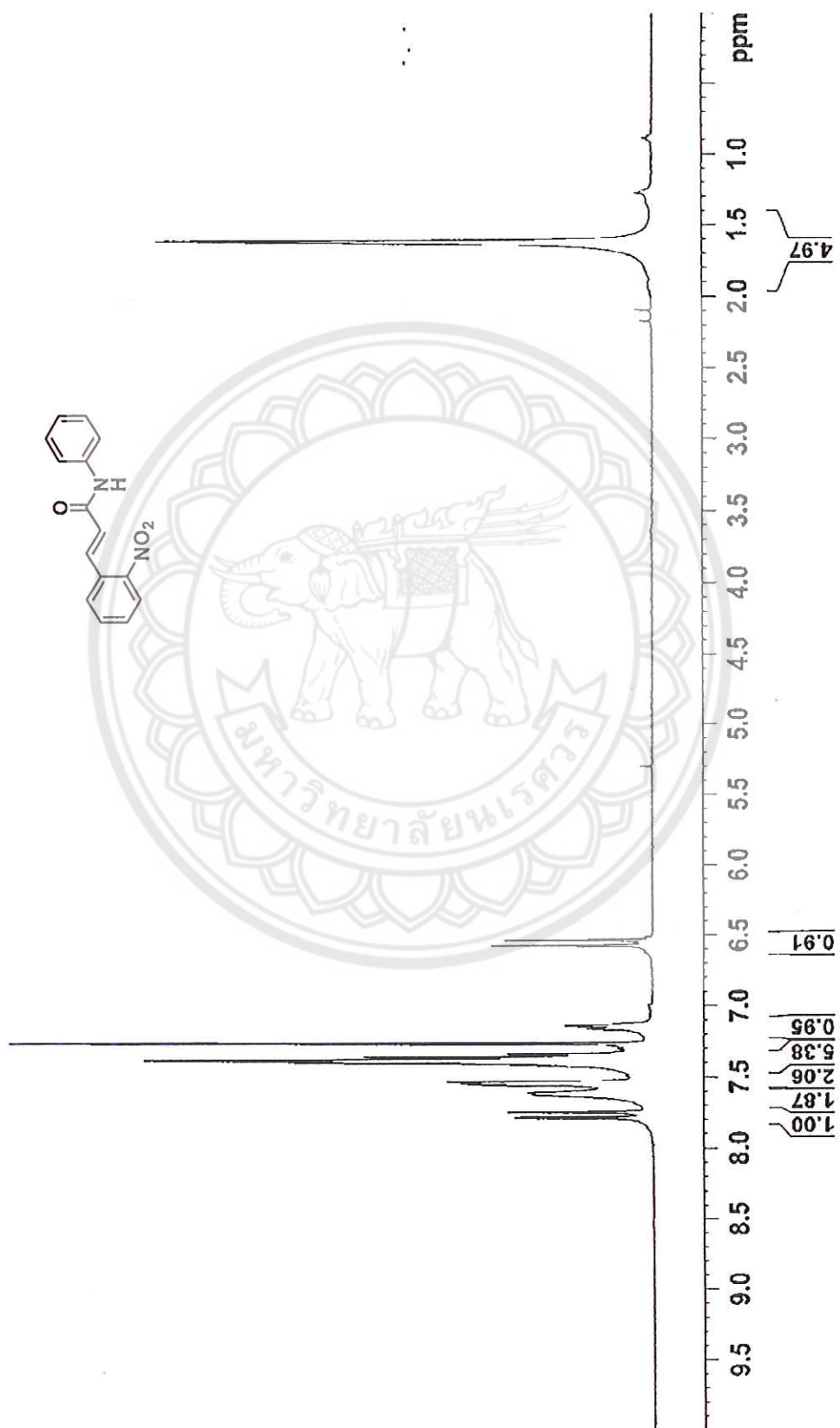


สเปกตรัม  $^1\text{H}$  NMR ของ (E)-N-phenylcinnamide 1 ใน  $\text{CDCl}_3$

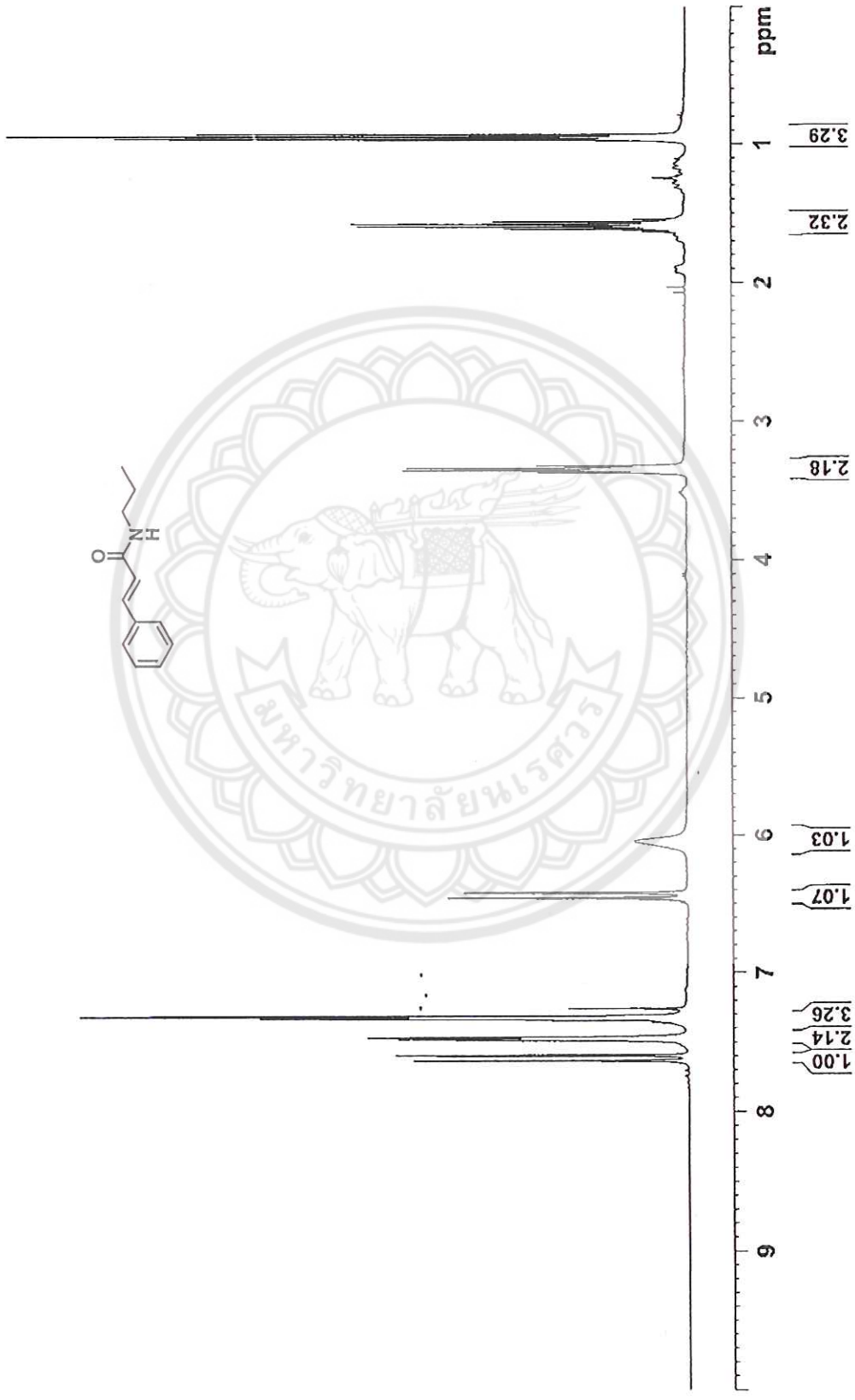
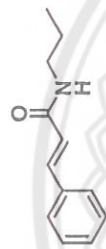


สเปกตรัม <sup>1</sup>H NMR ของ (E)-3-(3-fluorophenyl)-N-phenylacrylamide 2 ใน CDCl<sub>3</sub>

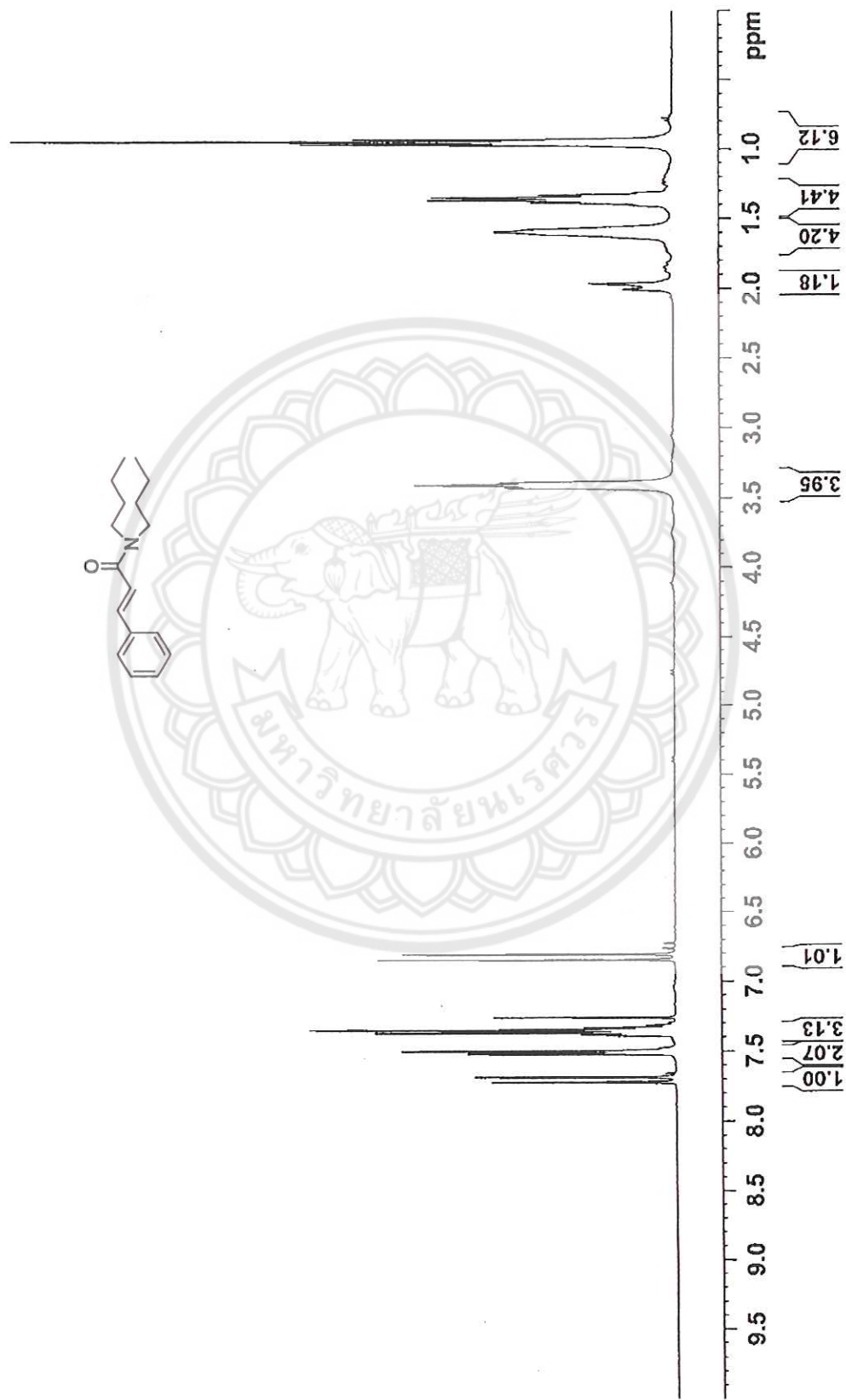




สเปกตรัม <sup>1</sup>H NMR ของ (E)-3-(2-nitrophenyl)-N-phenylacrylamide 3 ใน CDCl<sub>3</sub>

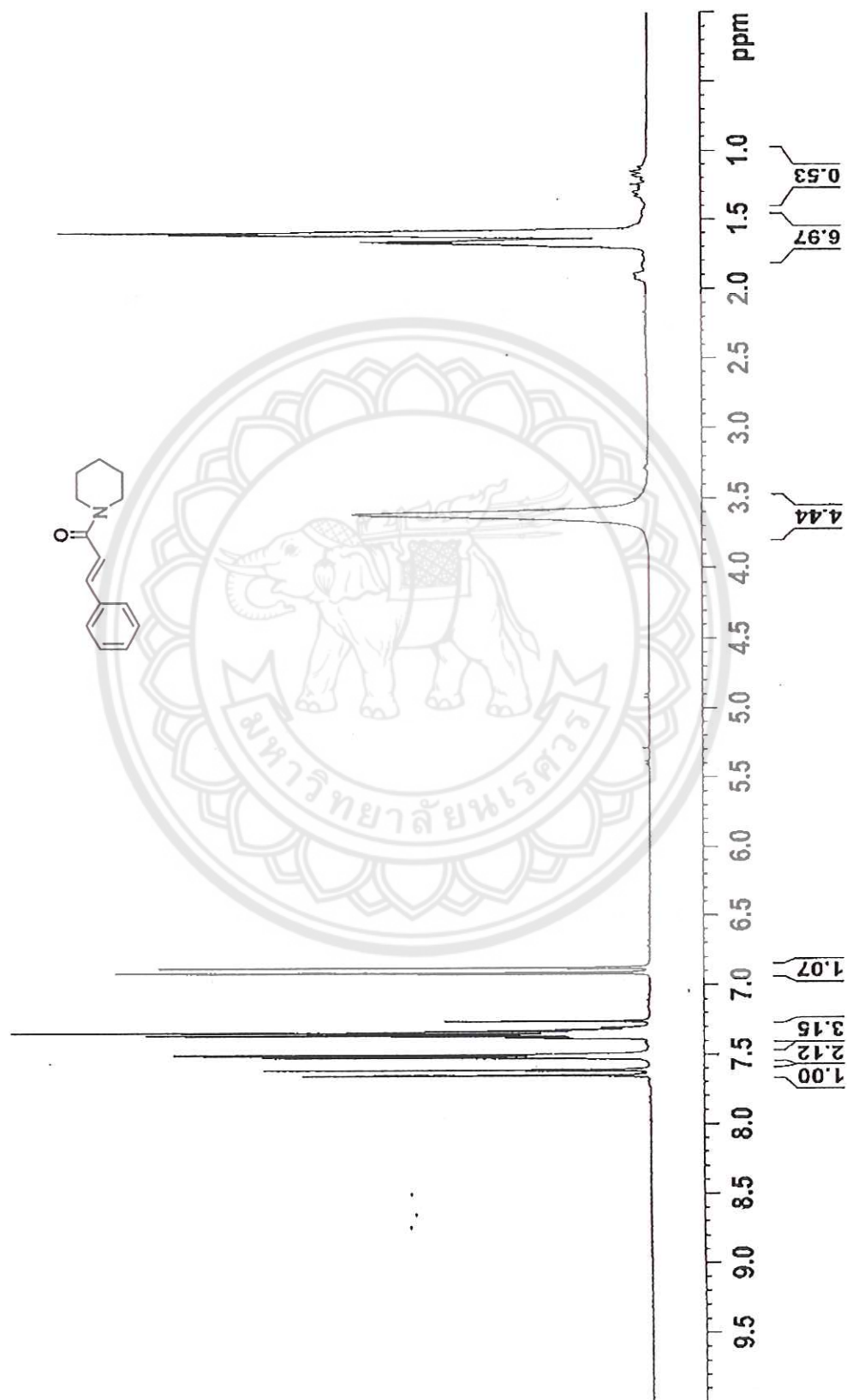


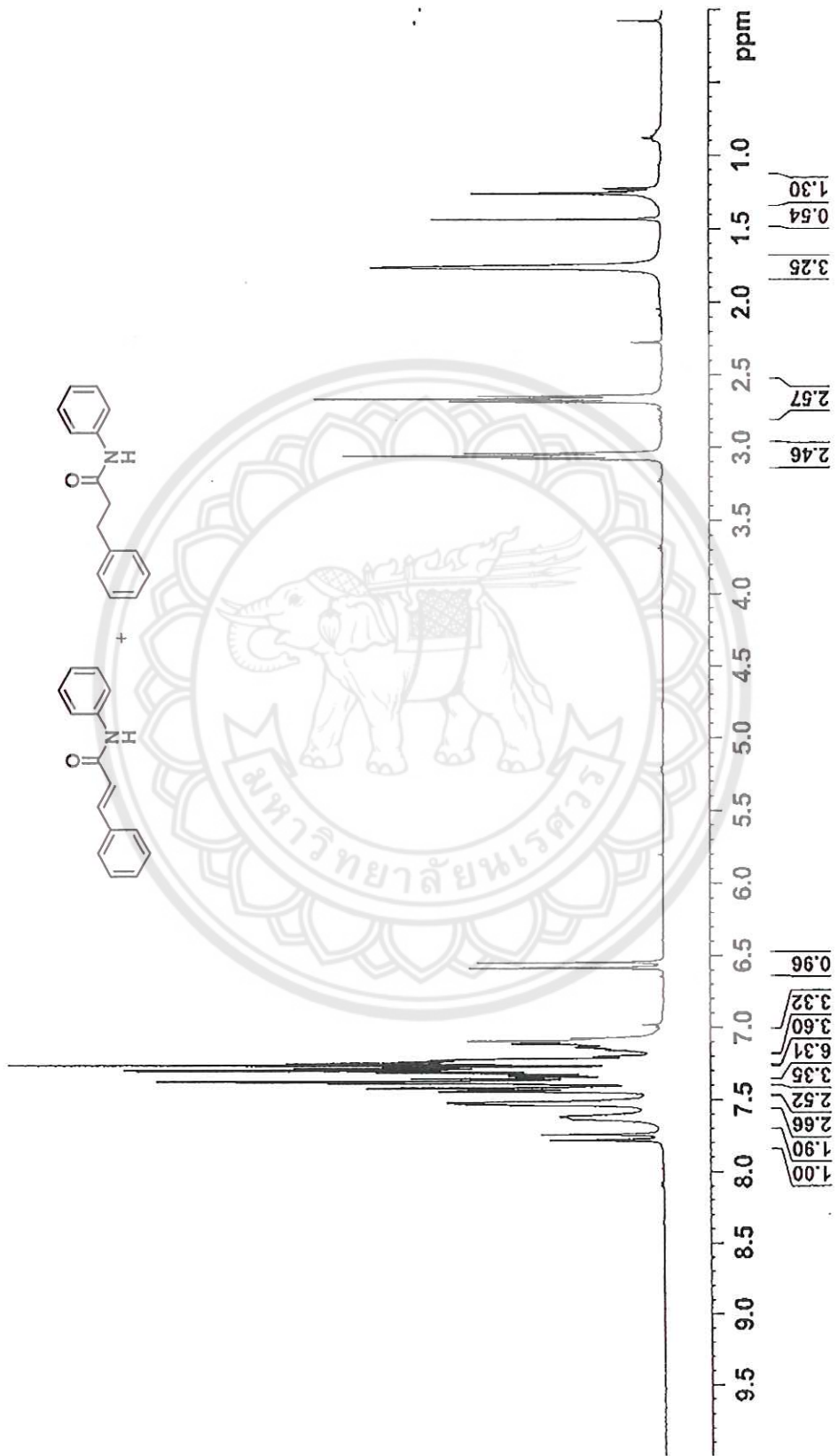
สเปกตรัม  $^1\text{H}$  NMR ของ (E)-N-propylcinnamide 4 ใน  $\text{CDCl}_3$



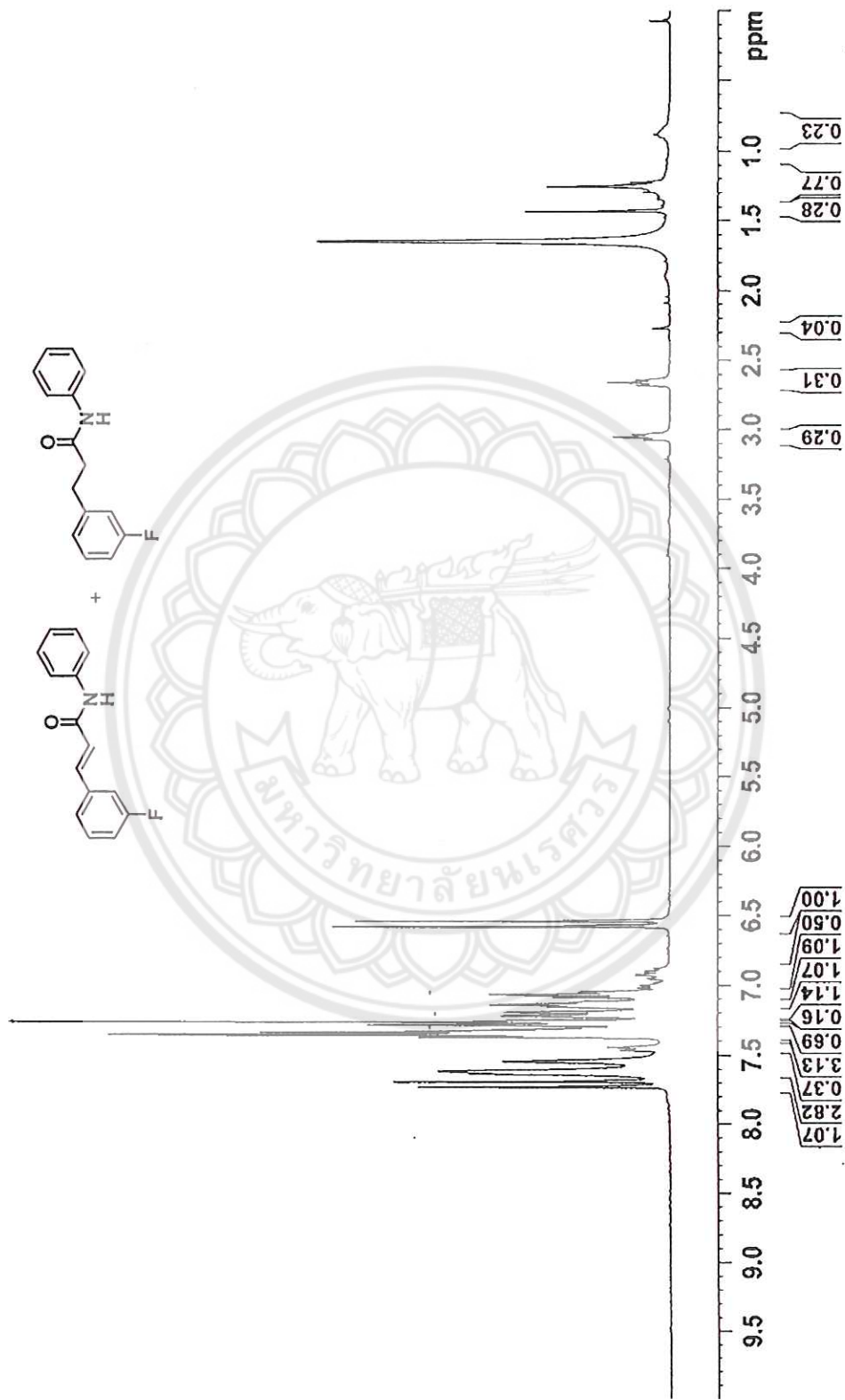
ภาพ 54 สเปกตรัม  $^1\text{H}$  NMR ของ (E)-N,N-dibutylcinnamamide 5 ใน  $\text{CDCl}_3$



ภาพ 55 สเปกตรัม  $^1\text{H}$  NMR ของ (E)-3-phenyl-1-(piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one 6 ใน  $\text{CDCl}_3$



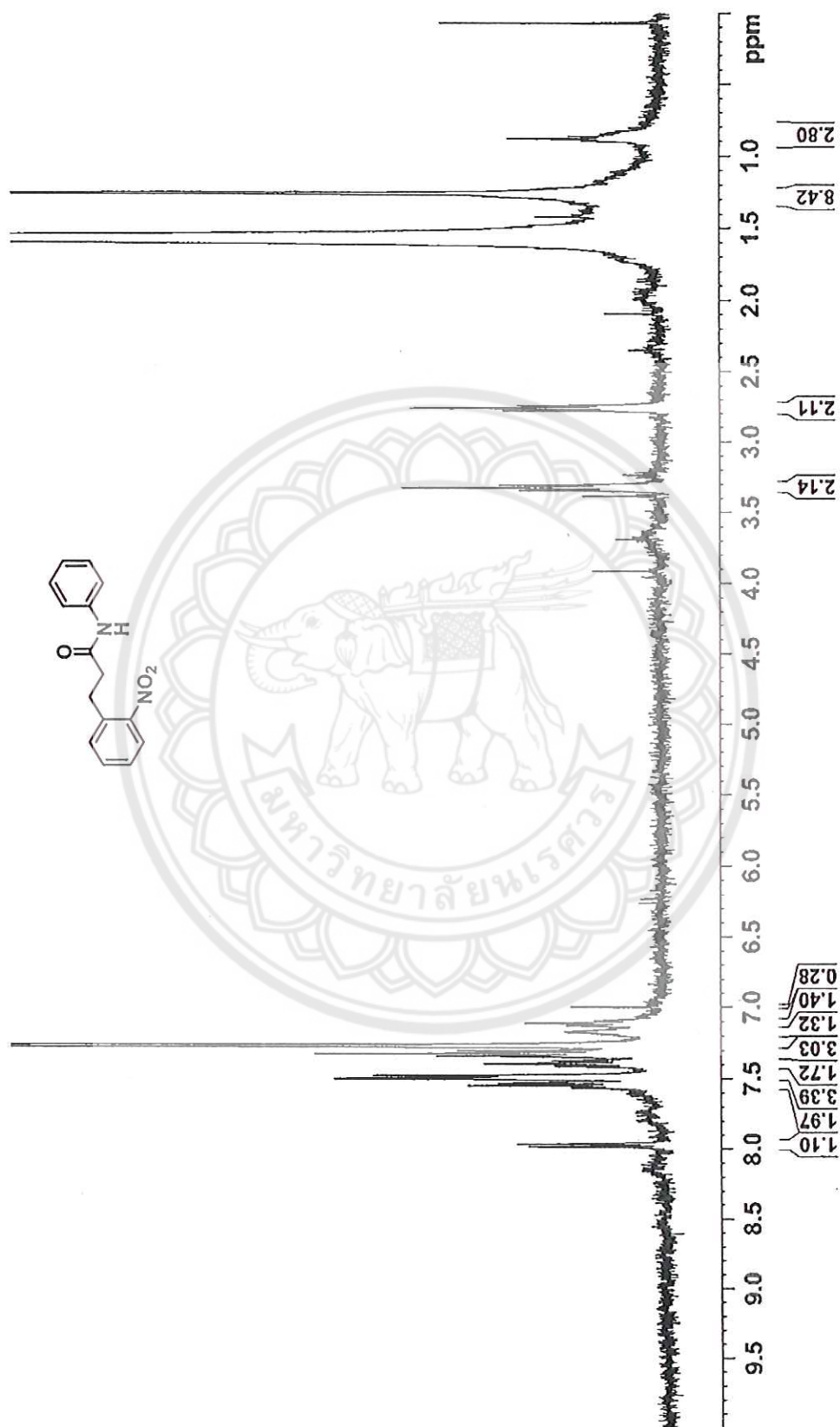
สเปกตรัม  $^1\text{H}$  NMR ของ (*N*,3-diphenylpropanamide 7 ใน  $\text{CDCl}_3$ )  
(ระบบ  $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$ )



สเปกตรัม <sup>1</sup>H NMR ของ 3-(3-fluorophenyl)-N-phenylpropanamide 8 ใน CDCl<sub>3</sub>

(ระบบ NaBH<sub>4</sub>/I<sub>2</sub>)





สเปกตรัม <sup>1</sup>H NMR ของ 3-(2-nitrophenyl)-N-phenylpropanamide 9 ใน CDCl<sub>3</sub>

(ระบบ NaBH<sub>4</sub>/I<sub>2</sub>)