



โครงการ

การเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์

ชื่อโครงการ	การปรับเปลี่ยนโครงสร้างสารคาร์โบไฮเดรตโดยใช้ Porous Phenolsulfonic Acid-Formaldehyde Resin (PAFR) เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันและทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน Structural modification of carbohydrate using Porous Phenolsulfonic Acid-Formaldehyde Resin (PAFR) as catalyst in esterification and transesterification
ชื่อนิสิต	นางสาวกนกกาญจน์ ศรีวัยพราหมณ์
ภาควิชา	เคมี
ปีการศึกษา	2560

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การปรับเปลี่ยนโครงสร้างสารคาร์โบไฮเดรตโดยใช้ Porous Phenolsulfonic
Acid-Formaldehyde Resin (PAFR) เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชัน
และทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน

Structural modification of carbohydrate using Porous
Phenolsulfonic Acid-Formaldehyde Resin (PAFR) as catalyst in
esterification and transesterification

โดย

นางสาวกนกกาญจน์ ศรีวายพราหมณ์

รายงานนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย


ปีการศึกษา 2560


โครงการ การปรับเปลี่ยนโครงสร้างสารคาร์โบไฮเดรตโดยใช้ Porous Phenolsulfonic Acid-
Formaldehyde Resin (PAFR) เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันและทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน
โดย นางสาวกนกกาญจน์ ศรีวัยพราหมณ์

ได้รับอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาเคมี
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบโครงการ


..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ ดร.ศุภศร วนิชเวชารุ่งเรือง)


..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภาณุวัฒน์ ผดุงรส)


..... กรรมการ
(อาจารย์ ดร.จิตจуда อุ่นเรืองศรี)

รายงานฉบับนี้ได้รับความเห็นชอบและอนุมัติโดยหัวหน้าภาควิชาเคมี

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

วันที่ เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2561

คุณภาพของการเขียนรายงานเล่มนี้อยู่ในระดับ ดีมาก ดี พอใช้

ชื่อโครงการ การปรับเปลี่ยนโครงสร้างสารคาร์โบไฮเดรตโดยใช้ Porous Phenolsulfonic Acid-Formaldehyde Resin (PAFR) เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันและทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน

ชื่อนิสิตในโครงการ นางสาวกนกกาญจน์ ศรีวิทย์พรหมณ์ เลขประจำตัว 5733051523

ชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภาณุวัฒน์ ผดุงรส

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2560

บทคัดย่อ

คาร์โบไฮเดรตเอสเทอร์ เป็นสารที่สามารถนำมาใช้ประโยชน์ได้หลากหลาย ทั้งในด้านการแพทย์และอุตสาหกรรม การปรับเปลี่ยนโครงสร้างสารคาร์โบไฮเดรตเพื่อเป็นคาร์โบไฮเดรตเอสเทอร์จึงมีความสำคัญ อย่างไรก็ตาม ที่ผ่านมามีสารคาร์โบไฮเดรตเอสเทอร์ถูกสังเคราะห์ขึ้นด้วยปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชัน ซึ่งจำเป็นต้องทำในสภาวะที่ปราศจากน้ำ มีการใช้ pyridine ซึ่งค่อนข้างอันตรายเป็นตัวทำละลายในการสังเคราะห์ รวมทั้งไม่สามารถนำ *N,N*-dimethylaminopyridine (DMAP) ซึ่งเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาแบบเอกพันธ์กลับมาใช้ซ้ำได้ ผู้วิจัยจึงสนใจการใช้ Phenolsulfonic Acid-Formaldehyde Resin (PAFR) เป็นตัวเร่งแบบวิวิธพันธุ์ในปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันและทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน เพื่อปรับเปลี่ยนโครงสร้างสารคาร์โบไฮเดรตเป็นคาร์โบไฮเดรตเอสเทอร์ โดยเริ่มจากการสังเคราะห์ PAFR 3 ชนิด ซึ่งเตรียมด้วยวิธีการและระยะเวลาในการทำให้เย็นตัวลงต่างกัน ได้แก่ PAFR A, B และ C พบว่า PAFR A ไม่เกิดรูปพรุณตามที่ต้องการ อาจเนื่องมาจากระยะเวลาในการเย็นตัวลงต่ำเกินไป จากนั้นจึงสังเคราะห์ methyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside และใช้เป็นสารคาร์โบไฮเดรตตั้งต้นในการศึกษาการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของสารคาร์โบไฮเดรต โดยมี PAFR A, B และ C เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันกับ acetic acid และปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันกับ ethyl acetate พบว่า ปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันมีประสิทธิภาพมากกว่าปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชัน เนื่องจากให้สารผลิตภัณฑ์ที่คาดหวังมากกว่า ผู้วิจัยจึงเลือกศึกษาการปรับเปลี่ยนโครงสร้างสารคาร์โบไฮเดรตโดยใช้ปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันต่อไปและพบว่า PAFR A มีประสิทธิภาพในการเร่งปฏิกิริยาสูงสุด เนื่องจากให้ปริมาณผลิตภัณฑ์สูงถึง 77% เมื่อเทียบกับ PAFR B และ C ซึ่งให้ปริมาณผลิตภัณฑ์ 71% และ 64% ตามลำดับ และเมื่อเปลี่ยนชนิดของเอสเทอร์เพื่อศึกษาผลของการเปลี่ยนโครงสร้างของเอสเทอร์ตั้งต้นเป็น isopentyl acetate พบว่า ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงใดขึ้น ในขณะที่การใช้เอสเทอร์เป็น ethyl hexanoate, ethyl octanoate, ethyl decanoate และ ethyl dodecanoate สามารถให้ปริมาณผลิตภัณฑ์ได้ 66%, 65%, 62% และ 62% ตามลำดับ แผนงานในอนาคตผู้วิจัยจะพัฒนาการสังเคราะห์ PAFR A ให้มีรูปพรุณเพิ่มมากขึ้น และศึกษาการใช้ซ้ำของ PAFR ในการเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน

คำสำคัญ : คาร์โบไฮเดรตเอสเทอร์, เอสเทอร์ฟิเคชัน, ทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน, ตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธุ์

Project Title Structural modification of carbohydrate using Porous Phenolsulfonic Acid-Formaldehyde Resin (PAFR) as catalyst in esterification and transesterification

Student Name Miss Kanokkan Sriwaiyaphram Student ID 5733051523

Advisor Name Assistant Professor Panuwat Padungros, Ph.D.

Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Academic Year 2017

Abstract

Carbohydrate esters are chemicals which have been utilized in various applications for both medical and industrial area. Chemical synthesis of carbohydrate ester from carbohydrate precursor is common in laboratory. However, anhydrous conditions are requirement, recovery of a catalyst (e.g. DMAP) is rather difficult and time consuming and pyridine is relatively toxic solvent compared to other organic solvents. In this work, we are interested in structural modification of carbohydrate to carbohydrate ester using Porous Phenolsulfonic Acid- Formaldehyde Resin (PAFR) as a heterogeneous catalyst for esterification and transesterification. Firstly, three types of PAFR **A**, **B** and **C** were synthesized based on its different porosity and surface property. It was found that PAFR **A** did not have a porous structure, probably due to its short cooling time period (2 hours). Next, methyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside (**4**) was synthesized in 14% overall yield as a model substrate for structural modification. Esterification of glucopyranoside **4** with acetic acid and transesterification with ethyl acetate using PAFR **A**, **B** and **C** as catalysts were carried out. Transesterification provided higher conversion than esterification to yield the desired carbohydrate ester product, so transesterification was chosen as a method of choice to modify carbohydrate model. We found that PAFR **A** promoted transesterification more efficiently over PAFR **B** and **C**. It gave the desired carbohydrate ester in high yield (77%) compared with PAFR **B** and **C** which provided product in 71% and 64% yield, respectively. When sterically hindrance isopentyl acetate was used as acylating agent instead of ethyl acetate, the reaction did not proceed monitored using TLC whereas using of ethyl hexanoate, ethyl octanoate, ethyl decanoate and ethyl dodecanoate gave products in 66%, 65%, 62% and 62% yield, respectively. Future work will be focused on development of the synthesis of PAFR **A** in order to increase its porosity and the reusability of PAFR catalysts will be examined.

Keywords : carbohydrate ester, esterification, transesterification, heterogeneous catalyst

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลือเป็นอย่างดีของผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภาณุวัฒน์ ผดุงรส อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการที่ให้ความรู้ คำชี้แนะ คำอธิบาย และเอื้อเฟื้อสถานที่ อุปกรณ์สารเคมีที่ใช้ในงานวิจัยอย่างเต็มที่ด้วยความใส่ใจ และความมีเมตตา ตลอดจนให้กำลังใจ และช่วยแก้ไขรายงานฉบับนี้จนเสร็จสมบูรณ์ ผู้วิจัยจึงขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูง

ขอขอบพระคุณอาจารย์พนวสันต์ เอี่ยมจันทน์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.เฟื่องฟ้า อุ่ณอบที่ได้ให้คำแนะนำและข้อชี้แนะต่องานวิจัยนี้

ขอขอบพระคุณอาจารย์ ดร.นำพล อินสิน ที่ให้ความช่วยเหลือในการใช้เครื่อง Scanning Electron Microscope-Energy Dispersive X-Ray Spectrometer (SEM/EDS)

ขอขอบพระคุณศาสตราจารย์ ดร.ศุภศร วนิชเวหารุ่งเรือง และอาจารย์ ดร.จัญจุตา อุ่ณเรืองศรี ที่กรุณาให้เกียรติมาเป็นประธานและกรรมการสอบงานวิจัยในครั้งนี้

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ทุกท่านที่ได้กรุณาถ่ายทอดความรู้ ประสบการณ์ และเทคนิคปฏิบัติการอันเป็นพื้นฐานสำคัญในการทำงานวิจัย ขอขอบคุณภาควิชาเคมีที่สนับสนุนเครื่องมือและดำเนินงานด้านทุนสนับสนุนสำหรับงานวิจัย รวมถึงบุคลากรที่อำนวยความสะดวกทุกท่าน

ขอขอบคุณนายอภิชาติ คลายานนท์ นิสิตระดับปริญญาโทในกลุ่มวิจัยของอาจารย์ ดร.วิภาค อนุตรศักดิ์ดา ที่สละเวลาให้ความช่วยเหลือและให้คำแนะนำในการวิเคราะห์พื้นผิวและความมีรูพรุนของตัวอย่าง

ขอขอบคุณนางสาวดาวัลย์ พันธุ์รัมย์ นายปณชัย วงศ์ศรีศุภกุล นางสาวปราณปรียา พลภักดี และนายศุภณัฐ บุญทัศน์ นิสิตระดับปริญญาโทในกลุ่มวิจัยของผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภาณุวัฒน์ ผดุงรส ที่สละเวลาให้ความช่วยเหลือ คำปรึกษา คำแนะนำ และกำลังใจขณะการทำงาน และเจ้าหน้าที่ที่มีส่วนช่วยในการใช้เครื่องมือต่าง ๆ ทุกท่าน อาจารย์และนิสิตท่านอื่นที่ได้เคยให้ความช่วยเหลือในงานวิจัยนี้

และขอขอบพระคุณ Dr. Heeyoel Baek ผู้ช่วยนักวิจัยในกลุ่มวิจัยของ Professor Yoichi Yamada จาก RIKEN เป็นอย่างสูงที่ให้ความกรุณาตอบอีเมล พร้อมข้อเสนอแนะในการทำวิจัยนี้ ผู้วิจัยขอระลึกถึงความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมาข้างต้นไว้ ณ ที่นี้

สารบัญ

บทคัดย่อภาษาไทย	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ	จ
สารบัญรูปภาพ	ช
สารบัญตาราง	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ฎ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์และขอบเขตของการวิจัย	2
1.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	2
บทที่ 2 การทดลอง	9
2.1 รายการเครื่องมือ อุปกรณ์	9
2.2 รายการสารเคมี	10
2.3 วิธีการทดลอง	10
2.3.1 การสังเคราะห์ Phenolsulfonic Acid-Formaldehyde Resin (PAFR)	11
2.3.2 การสังเคราะห์ methyl 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranoside ในปริมาณมาก	12
2.3.3 การทำปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันของ methyl 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranoside	16
2.3.4 การทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน methyl 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranoside	17
บทที่ 3 ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง	22
3.1 การศึกษาการสังเคราะห์ Phenolsulfonic Acid-Formaldehyde Resin (PAFR)	22
3.1.1 การศึกษาลักษณะพื้นผิว ความมีรูพรุน และธาตุองค์ประกอบบนพื้นผิวของ PAFR	255
3.1.2 การหาปริมาณหมู่ซัลโฟนิคใน PAFR A	28
3.2 การสังเคราะห์สารคาร์โบไฮเดรตตั้งต้น methyl 2, 3, 4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranoside	30
3.3 การศึกษาการปรับเปลี่ยนโครงสร้างสารคาร์โบไฮเดรต โดยใช้ PAFR เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา	34
3.3.1 ปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ acetic acid	34

สารบัญ (ต่อ)

3.3.2 ปฏิกริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ ethyl acetate..... 35

3.3.3 ปฏิกริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ isopentyl acetate 38

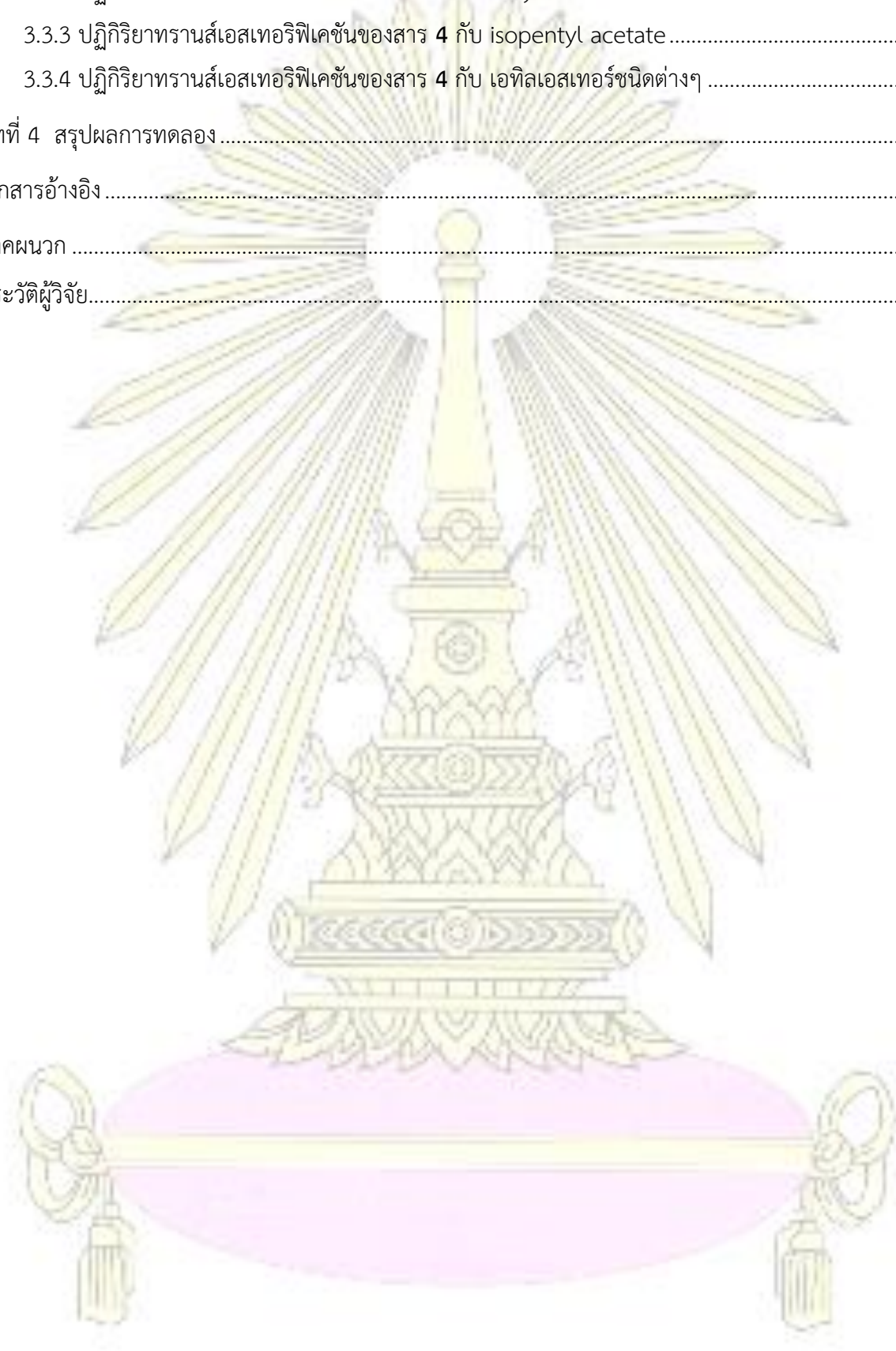
3.3.4 ปฏิกริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ เอทิลเอสเทอร์ชนิดต่างๆ 39

บทที่ 4 สรุปผลการทดลอง 45

เอกสารอ้างอิง 48

ภาคผนวก 51

ประวัติผู้วิจัย..... 57



สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1.1 แสดงโครงสร้าง Phenolsulfonic Acid-Formaldehyde Resin (PAFR) 2

รูปที่ 1.2 แผนการสังเคราะห์กลูโคสเอสเทอร์ และไซลิทอลเอสเทอร์ของ 5-amino salicylic acid..... 3

รูปที่ 1.3 แสดงโครงสร้าง axinelloside A..... 3

รูปที่ 1.4 แสดงแผนการสังเคราะห์ sulfated D-galactosyl liposaccharides..... 4

รูปที่ 1.5 แสดงการสังเคราะห์แมนโนสเอสเทอร์ที่มีความยาวโซ่คาร์บอนของหมู่เอซิลต่างกัน..... 4

รูปที่ 1.6 โครงสร้าง Porous Phenolsulfonic Acid-Formaldehyde Resin (PAFR) 5

รูปที่ 1.7 แผนการสังเคราะห์ mesoporous polymeric solid (MPD-SO₃H-IL) 7

รูปที่ 2.1 แผนภาพแสดงการสังเคราะห์ PAFR A, B และ C 10

รูปที่ 2.2 แผนภาพแสดงปฏิกิริยาที่ใช้ในการสังเคราะห์สาร 4 จากสาร 1..... 10

รูปที่ 2.3 แผนภาพแสดงการสังเคราะห์ PAFR A, B และ C 11

รูปที่ 2.4 แผนภาพแสดงปฏิกิริยาที่ใช้ในการสังเคราะห์สาร 4 จากสาร 1..... 12

รูปที่ 2.5 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยา tritylation ของสาร 1 เป็นสาร 2..... 13

รูปที่ 2.6 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยา benzylation ของสาร 2 เป็นสาร 3..... 13

รูปที่ 2.7 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยา benzylation ของสาร 2 เป็นสาร 3..... 14

รูปที่ 2.8 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยา detritylation ของสาร 3 เป็นสาร 4..... 15

รูปที่ 2.9 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ acetic acid..... 16

รูปที่ 2.10 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ ethyl acetate 17

รูปที่ 2.11 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ isopentyl acetate..... 18

รูปที่ 2.12 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ เอทิลเอสเทอร์ชนิดต่างๆ...20

รูปที่ 3.1 แผนภาพแสดงการสังเคราะห์ PAFR A, B และ C.....22

รูปที่ 3.2 แสดงกลไกการเกิด Phenolsulfonic Acid-Formaldehyde Resin (PAFR).....23

รูปที่ 3.3 แสดงกลไกการหลุดออกของหมู่กรดซัลโฟนิก (desulfonation)..... 244

รูปที่ 3.4 แสดงผล SEM ของ PAFR A, B และ C ที่กำลังขยาย 2,500 เท่า.....25

รูปที่ 3.5 แสดงผล SEM ของ PAFR A, B และ C ที่กำลังขยาย 5,000 เท่า.....26

รูปที่ 3.6 แสดง EDS spectrum ของ PAFR A.....26

รูปที่ 3.7 แสดง EDS spectrum ของ PAFR B.....26

รูปที่ 3.8 แสดง EDS spectrum ของ PAFR C.....27

รูปที่ 3.9 แสดงผล SEM ที่กำลังขยาย 5,000 เท่า ของ PAFR ที่ Baek H. และคณะ¹¹ สังเคราะห์ได้ชนิดไม่มีรูพรุน..... 27

รูปที่ 3.10 แสดงผล SEM ที่กำลังขยาย 5,000 เท่า ของ PAFR ที่ Baek H. และคณะ¹¹ สังเคราะห์ได้ชนิดมีรูพรุน..... 27

สารบัญรูปภาพ (ต่อ)

รูปที่ 3.11 แผนภาพแสดงปฏิกิริยาที่ใช้ในการสังเคราะห์สาร 4 จากสาร 1..... 30

รูปที่ 3.12 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยา tritylation ของสาร 1 เป็นสาร 2 30

รูปที่ 3.13 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยา benzylation ของสาร 2 เป็นสาร 3 31

รูปที่ 3.14 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยา benzylation ของสาร 2 เป็นสาร 3 31

รูปที่ 3.15 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยา detriylation ของสาร 3 เป็นสาร 4..... 32

รูปที่ 3.16 แสดง ¹H NMR spectrum (400 MHz, CDCl₃) ของสาร 4 33

รูปที่ 3.17 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ acetic acid เป็นสาร 5..... 34

รูปที่ 3.18 TLC profile แสดงการติดตามปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ acetic acid..... 34

รูปที่ 3.19 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ ethyl acetate 35

รูปที่ 3.20 TLC profile แสดงการติดตามปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ ethyl acetate ... 35

รูปที่ 3.21 TLC profile แสดงการติดตามปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันและทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 เป็นสาร 5..... 36

รูปที่ 3.22 แสดง ¹H NMR spectrum (400 MHz, CDCl₃) ของสาร 5..... 37

รูปที่ 3.23 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ isopentyl acetate..... 38

รูปที่ 3.24 TLC profile ปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ isopentyl acetate..... 38

รูปที่ 3.25 แผนภาพการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ เอทิลเอสเทอร์ชนิดต่างๆ.....39

รูปที่ 3.26 TLC profile ปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ เอทิลเอสเทอร์ชนิดต่างๆ.....39

รูปที่ 3.27 TLC profile ปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ เอทิลเอสเทอร์ชนิดต่าง.....40

รูปที่ 3.28 แสดง ¹H NMR spectrum (400 MHz, CDCl₃) ของสาร 4C6.....41

รูปที่ 3.29 แสดง ¹H NMR spectrum (400 MHz, CDCl₃) ของสาร 4C8.....42

รูปที่ 3.30 แสดง ¹H NMR spectrum (400 MHz, CDCl₃) ของสาร 4C10.....43

รูปที่ 3.31 แสดง ¹H NMR spectrum (400 MHz, CDCl₃) ของสาร 4C12.....44

รูปที่ 4.41 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ ethyl acetate.....46


รูปที่ 4.52 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ isopentyl acetate.....46

รูปที่ 4.63 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ เอทิลเอสเทอร์ชนิดต่างๆ...46

สารบัญตาราง

ตารางที่ 2.1 แสดงชนิดและปริมาณสารที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ acetic acid..	16
ตารางที่ 2.2 แสดงชนิดและปริมาณสารที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ ethyl acetate	17
ตารางที่ 2.3 แสดงชนิดและปริมาณสารที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ isopentyl acetate.....	19
ตารางที่ 2.4 แสดงชนิดและปริมาณสารที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ เอทิลเอสเทอร์ชนิดต่างๆ.....	20
ตารางที่ 3.1 แสดงลักษณะทางกายภาพของ PAFR ที่สังเคราะห์ได้.....	25
ตารางที่ 3.2 แสดงผลการไทเทรตสารละลายมาตรฐาน KHP ด้วยสารละลาย NaOH.....	28
ตารางที่ 3.3 แสดงผลการไทเทรตสารละลายตัวอย่าง ด้วยสารละลาย NaOH.....	29
ตารางที่ 3.4 แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงสารตั้งต้นและปริมาณผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน	36
ตารางที่ 3.5 แสดงปริมาณผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับเอทิลเอสเทอร์ชนิดต่างๆ	40

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ



δ	chemical shift
α	alpha
CDCl_3	deuterated chloroform
equiv	equivalent
h	hour
g	gram
m	multiplet
mg	milligram
mL	milliliter
mmol	millimole
c	concentration
sol.	solution
NMR	nuclear magnetic resonance
ppm	parts per million
R_f	retention factor
rt	room temperature
TLC	Thin Layer Chromatography
UV	ultraviolet
o/n	overnight
SEM	Scanning Electron Microscopy
EDS	Energy Dispersive X-Ray Spectroscopy

บทที่ 1

บทนำ

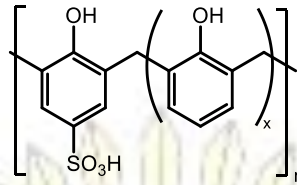
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

คาร์โบไฮเดรตเอสเทอร์ เป็นสารที่น่าสนใจ เนื่องจากสามารถนำมาใช้ประโยชน์ได้หลากหลาย ทั้งในด้านการแพทย์และอุตสาหกรรม เช่น เป็นสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ¹⁻³ เป็นสารลดแรงตึงผิวชีวภาพ⁴ และเป็นเจลเลเทอร์⁵ เป็นต้น การสังเคราะห์คาร์โบไฮเดรตเอสเทอร์จึงมีความสำคัญ และส่งผลให้ปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันและทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันได้รับความสนใจ เนื่องจากเป็นปฏิกิริยาพื้นฐานในการสังเคราะห์สารเอสเทอร์โดยการเปลี่ยนหมู่ไฮดรอกซีเป็นหมู่เอสเทอร์

จากการศึกษาพบว่า ตัวเร่งในปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันนั้น มีทั้งตัวเร่งแบบเอกพันธ์ (homogeneous catalyst) เช่น เอนไซม์⁶, dodecyl benzene sulfonic acid (DBSA)⁷ และกรดซัลฟิวริก⁸ และแบบวิวิธพันธ์ (heterogeneous catalyst) เช่น เรซินชนิดประจุบวก (cation exchange resin)⁹⁻¹³, ซิลิกาที่ถูกปรับปรุงพื้นผิวด้วยกรดซัลโฟนิค (silica supported sulfonic acids)¹⁴ และท่อนาโนคาร์บอนที่ถูกปรับพื้นผิวด้วยกรดซัลโฟนิค (sulfonated multiwall carbon nanotube)¹⁵ เช่นเดียวกับตัวเร่งในปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันที่มีทั้งตัวเร่งแบบวิวิธพันธ์ เช่น ซิลิกาที่ถูกปรับปรุงพื้นผิวด้วยกรดซัลโฟนิค (silica supported sulfonic acids)¹⁴ และโพลิเมอร์ที่ถูกปรับพื้นผิวด้วยกรด (polymeric solid acid)¹⁶ และตัวเร่งแบบเอกพันธ์ เช่น dodecyl benzene sulfonic acid (DBSA)⁷ ทั้งนี้ตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์กำลังได้รับความสนใจเพิ่มขึ้น เนื่องจากมีฤทธิ์การกัดกร่อนต่ำ แยกออกง่ายเมื่อปฏิกิริยาสิ้นสุด และใช้ซ้ำได้ ส่งผลให้ใช้พลังงานในกระบวนการสังเคราะห์ที่ต่ำ^{17,18} และช่วยลดปริมาณของเสียจากการกำจัด ซึ่งสอดคล้องกับแนวคิดเคมีสีเขียว (green chemistry)

นอกจากนี้พบว่า ที่ผ่านมาสารคาร์โบไฮเดรตเอสเทอร์ จะถูกสังเคราะห์ขึ้นด้วยปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชัน^{1-3, 5} ซึ่งมีขั้นตอนการทำได้ค่อนข้างลำบาก เนื่องจากจำเป็นต้องทำในสภาวะที่ปราศจากน้ำ (anhydrous condition) และมีการใช้ pyridine ซึ่งเป็นสารเคมีที่มีความอันตราย¹⁹ เมื่อเทียบกับตัวทำละลายอินทรีย์อื่นๆ ในการสังเคราะห์ รวมทั้งไม่สามารถนำ *N,N*-dimethylaminopyridine (DMAP) ซึ่งเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาแบบเอกพันธ์มาใช้ซ้ำได้

Phenolsulfonic Acid-Formaldehyde Resin (PAFR) เป็นเรซินชนิดประจุบวกชนิดหนึ่ง ที่ Baek H. และคณะ¹¹ พัฒนาขึ้นเพื่อเป็นตัวเร่งแบบวิวิธพันธ์ชนิดกรดในปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชัน และทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน (รูปที่ 1.1) โดยผู้วิจัยพบว่า มีประสิทธิภาพในการเร่งปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันของกรดคาร์บอกซิลิก และอะลิฟาติกแอลกอฮอล์ (aliphatic alcohol) และทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของเอทิลเอสเทอร์ (ethyl ester) กับอะลิฟาติกแอลกอฮอล์ (aliphatic alcohol) ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่ผันกลับได้ เกิดขึ้นได้อย่างสมบูรณ์ โดยไม่ต้องดึงน้ำหรือแอลกอฮอล์ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ร่วมออกจากระบบขณะเกิดปฏิกิริยา และยังมีน่าสนใจคือตัวเร่งดังกล่าว สามารถเป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันที่มีน้ำเป็นตัวทำละลายได้อีกด้วย รวมทั้งพบว่าความมีรูพรุนของตัวเร่งส่งผลต่อความสามารถในการเร่งปฏิกิริยา



รูปที่ 1.1 แสดงโครงสร้าง Phenolsulfonic Acid-Formaldehyde Resin (PAFR)

จากประโยชน์ที่หลากหลายของคาร์โบไฮเดรตเอสเทอร์ และข้อดีของตัวเร่งแบบวิวิธพันธุ์ PAFR ซึ่งยังไม่เคยถูกนำไปใช้เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันและทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสารคาร์โบไฮเดรต ดังนั้นในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาการปรับเปลี่ยนโครงสร้างสารคาร์โบไฮเดรตเป็นคาร์โบไฮเดรตเอสเทอร์ โดยใช้ PAFR เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันและทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน

1.2 วัตถุประสงค์และขอบเขตของการวิจัย

1. สังเคราะห์ Phenolsulfonic Acid-Formaldehyde Resin (PAFR) ที่มีลักษณะต่างกัน
2. สังเคราะห์สารคาร์โบไฮเดรตต้นแบบ methyl 2, 3, 4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside ในปริมาณมาก
3. ปรับเปลี่ยนโครงสร้างของสารคาร์โบไฮเดรต methyl 2, 3, 4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside ด้วยปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันและทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน โดยมี Phenolsulfonic Acid-Formaldehyde Resin (PAFR) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

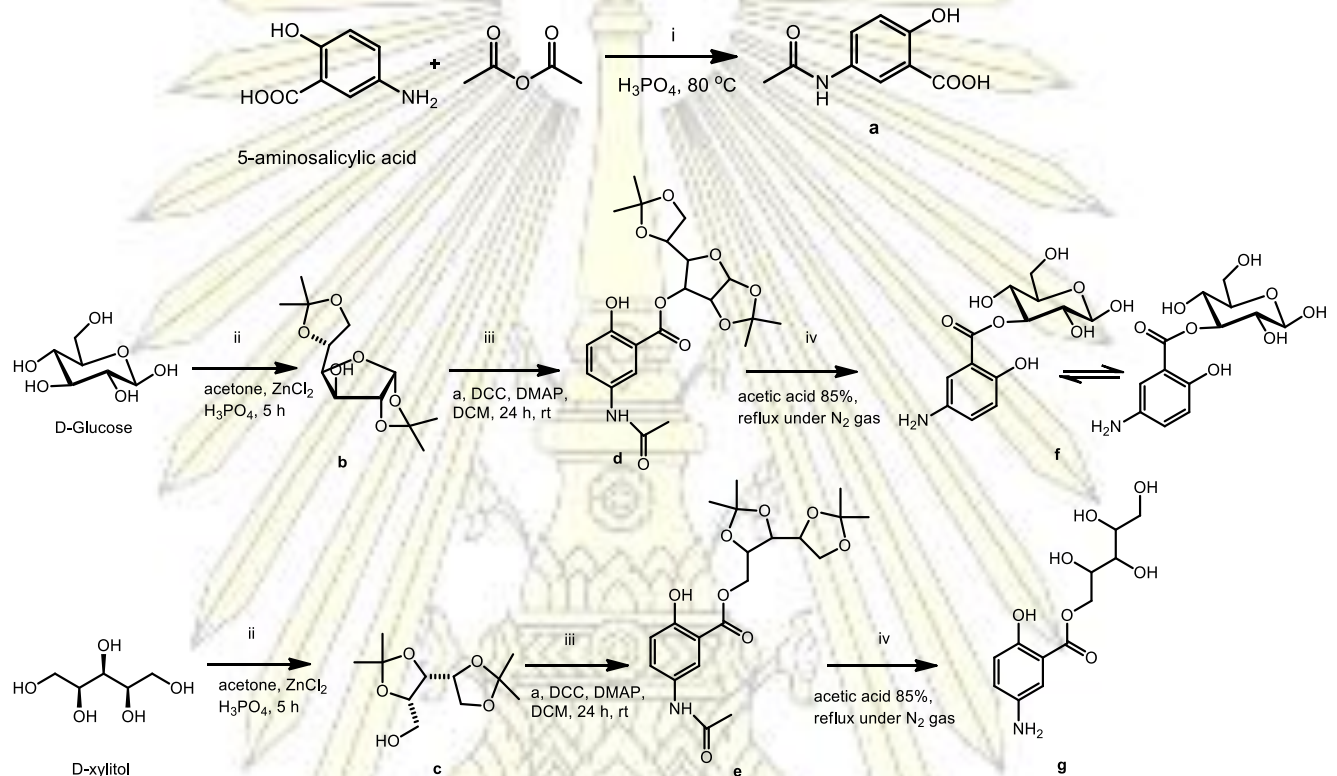
1.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1.3.1 การสังเคราะห์คาร์โบไฮเดรตเอสเทอร์

คาร์โบไฮเดรตเอสเทอร์ เป็นสารคาร์โบไฮเดรตที่หมู่ไฮดรอกซีในโมเลกุลถูกเปลี่ยนเป็นเอสเทอร์ สามารถย่อยสลายได้ด้วยกระบวนการทางชีวภาพ จึงเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม²⁰ ในปัจจุบันมีการนำมาใช้ประโยชน์ได้หลากหลาย ทั้งด้านการแพทย์และอุตสาหกรรม การปรับปรุงโครงสร้างสารคาร์โบไฮเดรตเพื่อเป็นสารคาร์โบไฮเดรตเอสเทอร์แบบต่างๆ จึงมีความสำคัญ โดยมีการเสนอวิธีการสังเคราะห์และการใช้สารตั้งต้นในการสังเคราะห์ที่ต่างกันไป ดังตัวอย่าง ในปี 2011 Greiros S. และคณะ²¹ ได้พัฒนาวิธีการสังเคราะห์เซลลูโลสเอสเทอร์ (cellulose ester) จาก cellulose และกรดไขมันไวนิลเอสเทอร์ (fatty acid vinyl ester) ที่มีจำนวนคาร์บอนต่างกัน ได้แก่ vinyl propionate (C3) , vinyl laurate (C12) และ vinyl stearate (C18) ด้วยปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชัน โดยมีเอนไซม์ immobilized esterase จากตับหมูและ immobilized cutinase จาก *F. solani* เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา เพื่อให้การเร่งปฏิกิริยามีประสิทธิภาพ ผู้วิจัยได้พยายามเพิ่มประสิทธิภาพในการสังเคราะห์เซลลูโลสเอสเทอร์โดยพัฒนาวิธีที่ช่วยเพิ่มความสามารถของเซลลูโลสในการเข้าถึงบริเวณเร่งของเอนไซม์ เนื่องจากการทำปฏิกิริยานั้นมักทำในตัวทำละลายอินทรีย์ ซึ่งส่งผลให้เซลลูโลสไม่ละลาย และทำให้ปฏิกิริยาไม่สามารถเกิดขึ้นได้ ผู้วิจัยจึงพัฒนาวิธีโดยเตรียมเซลลูโลสในของเหลวไอออนิก 1-*n*-butyl-3-methylimidazolium chloride (BMIMCl) ก่อนนำไปทำปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันที่ใช้เอสเทอร์ตั้งต้นเป็นตัว

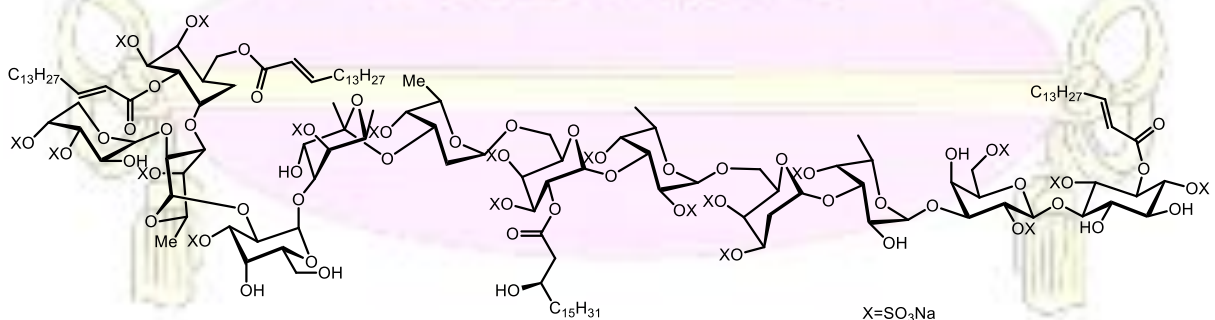
ทำละลาย (solvent-free system) และพบว่า การเตรียมเซลลูโลสใน BMIMCl ก่อนทำปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันเป็นขั้นตอนที่จำเป็น เนื่องจากทำให้การสังเคราะห์เซลลูโลสเอสเทอร์มีประสิทธิภาพสูงสุด

ในปี 2015 Yousefi S. และคณะ¹ ได้ทำการศึกษาการสังเคราะห์กลูโคสเอสเทอร์ของ 5-amino salicylic acid และไซลิทอลเอสเทอร์ของ 5-amino salicylic acid (รูปที่ 1.2) เพื่อใช้เป็นสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ โดยใช้ปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันในการเตรียมอนุพันธ์ 5-amino salicylic acid ในขั้นตอนที่ iii โดยใช้ *N,N*-dimethylaminopyridine (DMAP) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา และ dicyclohexylcarbodiimide (DCC) เป็น coupling reagent ดังแสดง



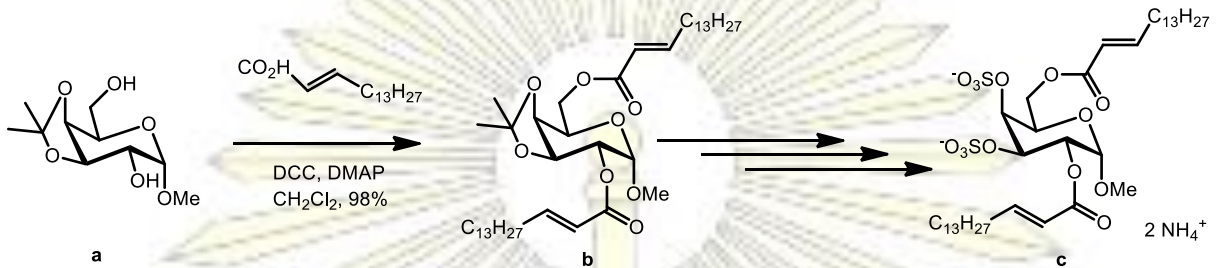
รูปที่ 1.2 แผนการสังเคราะห์กลูโคสเอสเทอร์ และไซลิทอลเอสเทอร์ของ 5-amino salicylic acid

ในปี 2017 Guang J. และคณะ² ได้ทำการออกแบบวิธีการสังเคราะห์ sulfated D-galactosyl liposaccharides ซึ่งเป็นส่วนประกอบหนึ่งของสารขนาดใหญ่อย่าง axinelloside A (รูปที่ 1.3) ซึ่งมีคุณสมบัติในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ telomerase และใช้ในการรักษามะเร็ง



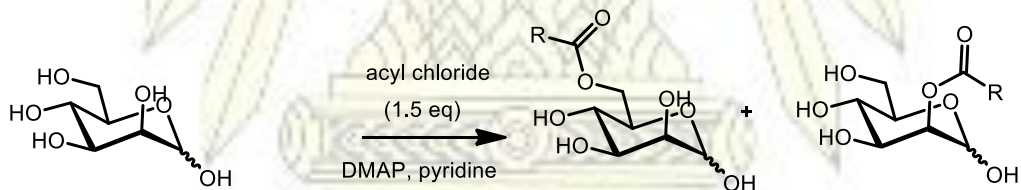
รูปที่ 1.3 แสดงโครงสร้าง axinelloside A

ขั้นตอนหนึ่งในการสังเคราะห์สาร sulfated D-galactosyl liposaccharides (c) (รูปที่ 1.4) ประกอบด้วย การปรับเปลี่ยนโครงสร้างคาร์โบไฮเดรต (a) เป็นคาร์โบไฮเดรตเอสเทอร์ (b) โดยใช้ dicyclohexyl carbodiimide (DCC) เป็น coupling reagent และ *N,N*-dimethylaminopyridine (DMAP) เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชัน ดังแสดง



รูปที่ 1.4 แสดงแผนการสังเคราะห์ sulfated D-galactosyl liposaccharides

ในปี 2018 AlFindee M.N. และคณะ³ ได้ศึกษาการสังเคราะห์คาร์โบไฮเดรตเอสเทอร์ ผ่านปฏิกิริยาเอซิลเลชัน (acylation) ระหว่างน้ำตาลโมลกุลเดี่ยว ได้แก่ mannose, glucose, *N*-acetylglucosamine และ galactose กับ acyl chloride ที่มีจำนวนคาร์บอนต่างกัน โดยมี *N,N*-dimethylaminopyridine (DMAP) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา และ pyridine เป็นตัวทำละลาย จากงานวิจัยนี้พบว่า สามารถสังเคราะห์ได้ในขั้นตอนเดียว และควบคุมตำแหน่งในการเกิดเอซิลเลชัน (regioselective acylation) ได้ จากปริมาณ acyl chloride โดยคาร์โบไฮเดรตเอสเทอร์ที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการยับยั้งเชื้อราและแบคทีเรีย ได้แก่ *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus flavus* and *Fusarium graminearum* คือ แมนโนสเอสเทอร์ที่มีความยาวโซ่คาร์บอนของหมู่เอซิลเป็น 14 (MAN014)



4:1

MAN002(43%); R=CH₃
 MAN004(43%); R=C₃H₇
 MAN006(40%); R=C₅H₁₁
 MAN008(58%); R=C₇H₁₅
 MAN012(40%); R=C₁₁H₂₃
 MAN013(24%); R=C₁₂H₂₅
 MAN014(48%); R=C₁₃H₂₇
 MAN015(21%); R=C₁₄H₂₉
 MAN016(56%); R=C₁₅H₃₁

รูปที่ 1.5 แสดงการสังเคราะห์แมนโนสเอสเทอร์ที่มีความยาวโซ่คาร์บอนของหมู่เอซิลต่างกัน

ตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีพื้นที่ผิวมาก จะมีประสิทธิภาพสูงและพบว่าน้ำที่ถูกดูดซับไว้เดิมบริเวณผิวตัวเร่งสามารถลดความสามารถในการเร่งปฏิกิริยาได้ โดยอยู่ในรูป hydrated proton ที่หมู่ซัลโฟนิกอย่างเสถียรและขัดขวางการเข้าทำปฏิกิริยาของสารตั้งต้น ได้มากกว่าน้ำซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ร่วมของปฏิกิริยา

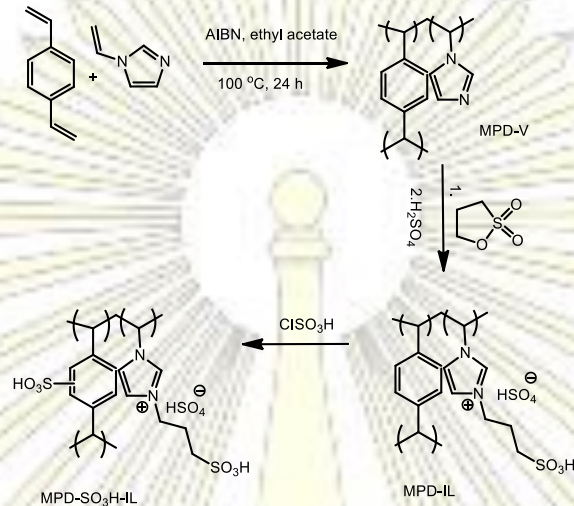
ในปี 2015 Kim Y. H. และคณะ¹⁰ พบว่า สามารถสังเคราะห์เอสเทอร์จากกรดไขมันโอเลอิกด้วยเมทานอล โดยใช้ phenolsulfonic acid-formaldehyde (PSF) เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันได้แม้ไม่มีการดึงเอาน้ำออกจากระบบระหว่างเกิดปฏิกิริยา สามารถแยกตัวเร่งปฏิกิริยาออกได้ง่ายเมื่อปฏิกิริยาลิ้นสุดและนำมาใช้ซ้ำได้มากกว่า 30 ครั้ง โดยที่ไม่สูญเสียประสิทธิภาพในการเร่งปฏิกิริยา นอกจากนี้ยังพบว่าปริมาณ PSF และอุณหภูมิมีผลต่อการเกิดปฏิกิริยา โดยการใช้ปริมาณ PSF มากขึ้นหรือการเพิ่มอุณหภูมิส่งผลให้อัตราการเปลี่ยนแปลงของสารตั้งต้นเป็นสารผลิตภัณฑ์ (conversion) สูงขึ้น

ในปี 2016 Baek H. และคณะ¹¹ ได้ศึกษาประสิทธิภาพในการเร่งปฏิกิริยาของ Porous Phenolsulfonic Acid-Formaldehyde Resin (PAFR) ซึ่งสังเคราะห์ขึ้นเองโดยใช้ *p*-phenol sulfonic acid และ formaldehyde เป็นสารตั้งต้น ผ่านปฏิกิริยาแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์บนวงอะโรมาติก (electrophilic aromatic substitution) และปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชัน (polymerization) เช่นเดียวกับงานวิจัยก่อนหน้าของ Minakawa M. และคณะ⁹ ผู้วิจัยพบว่าตัวเร่งนี้สามารถทำให้ปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันของกรดคาร์บอกซิลิก และอะลิฟาติกแอลกอฮอล์ (aliphatic alcohol) และทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของเอทิลเอสเทอร์ (ethyl ester) กับอะลิฟาติกแอลกอฮอล์ (aliphatic alcohol) ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่ผันกลับได้ เกิดขึ้นได้อย่างสมบูรณ์ โดยไม่ต้องดึงน้ำหรือแอลกอฮอล์ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ร่วมออกจากระบบขณะเกิดปฏิกิริยาและ สามารถเป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันที่มีน้ำเป็นตัวทำละลายได้อีกด้วย นอกจากนี้ผู้วิจัยพบว่าขั้นตอนการสังเคราะห์ PAFR ในขั้นการปล่อยให้ PAFR ซึ่งอยู่ในรูปเจลเย็นตัวลงในระยะเวลาต่างกัน ส่งผลต่อความมีรูพรุนของตัวเร่ง และขนาดพื้นที่ผิวของตัวเร่ง โดยเจลที่ถูกทำให้เย็นตัวลงอย่างช้าๆ เป็นเวลา 12 ชั่วโมง จะเกิดรูพรุนขนาด 1-5 μm เกิดขึ้น ส่วนเจลที่ถูกทำให้เย็นตัวอย่างรวดเร็วใน 5 นาที จะไม่มีรูพรุนและมีพื้นที่ผิวน้อยกว่า PAFR ที่มีรูพรุน และตัวเร่งที่มีรูพรุนสูงจะมีประสิทธิภาพในการเร่งปฏิกิริยาสูงกว่าตัวเร่งที่ไม่มีรูพรุน

ในปี 2016 Tejero M.A. และคณะ¹² ได้ศึกษาประสิทธิภาพในการเร่งปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันระหว่าง levulinic acid และ 1-butanol ของ acidic ion exchange resin ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่เกิดจากพอลิเมอไรเซชันของ styrene และ divinyl benzene โดยมีหมู่ฟังก์ชันเป็นซัลโฟนิกและถูกใช้ทั่วในอุตสาหกรรม ได้แก่ เรซินที่โครงสร้างเป็นรูพรุนขนาด 30-80 nm (macropore) ได้แก่ Amberlyst 15, 16, 35, 36, 39, 46 และ Amberlyst 70, และเรซินแบบเจลที่โครงสร้างเป็นรูพรุนขนาดเล็กมาก 8-20 nm (micropore) ได้แก่ Purolite, Dowex50Wx2 Dowex50Wx4 และ Dowex50Wx8 จากงานวิจัยนี้ พบว่า ลักษณะโครงสร้างหรือลักษณะทางกายภาพ (morphology) ของเรซิน มีบทบาทสำคัญมากในการเร่งปฏิกิริยา โดยเรซินที่มีระดับการเชื่อม (cross-linking degree) ต่ำ จะมีความสามารถในการบวมตัว (swelling) ได้สูง และทำให้มีอัตราการเกิดปฏิกิริยาสูงขึ้น เนื่องจากทำให้ความสามารถในการเข้าถึงบริเวณเร่งของสารตั้งต้นเพิ่มขึ้น และพบว่า ปริมาณกรดของตัวเร่งส่งผลน้อยมากต่อความสามารถในการเร่งปฏิกิริยา เมื่อเทียบกับความสามารถในการ

บวมตัวของเรซิน โดย Dowex50Wx2 ซึ่งเป็นเรซินแบบเจลที่มีระดับการเชื่อม (cross-linking degree) ต่ำสุด จะมีประสิทธิภาพสูงสุด

ในปี 2016 Pan H. และคณะ¹⁶ ได้ทำการสังเคราะห์ mesoporous polymeric solid (MPD-SO₃H-IL) ซึ่งประกอบด้วยหมู่ฟังก์ชันกรดไอออนิกเหลว (acidic ionic liquid) และหมู่กรดซัลโฟนิก ดังแสดง



รูปที่ 1. 7 แผนการสังเคราะห์ mesoporous polymeric solid (MPD-SO₃H-IL)

พบว่า MPD-SO₃H-IL ที่สังเคราะห์ได้มีพื้นที่ผิวและปริมาตรของรูพรุนขนาดใหญ่ ส่งผลให้สารตั้งต้น เข้าถึงบริเวณเร่งได้มากขึ้น ทำให้ปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันระหว่าง *Jatropha curcas* oil กับ เมทานอลเกิดขึ้นได้อย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ตัวเร่งดังกล่าวยังสามารถนำมาใช้ซ้ำได้ 4 ครั้ง

ในปี 2016 Tamborini L. H. และคณะ²² ได้ทำการสังเคราะห์ตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีหมู่ซัลโฟนิกเป็นตัวเร่งบนคาร์บอนที่มีรูพรุนขนาดต่างกัน ผ่านกระบวนการหลัก 2 ขั้นตอน ได้แก่ การสังเคราะห์โครงข่ายของ คาร์บอนจากปฏิกิริยาโซล-เจล (sol-gel) ของ resorcinol และ formaldehyde โดยมีโซเดียมคาร์บอเนตเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา และมีการเติม polydiallyl, dimethylammonium chloride เพื่อทำให้รูพรุนของโพลีเมอร์ คงสภาพอยู่ได้ และการทำปฏิกิริยาซัลโฟเนชันของโครงข่ายคาร์บอนที่สังเคราะห์ได้ โดยการใช้สัดส่วนของ resorcinol ต่อโซเดียมคาร์บอเนตต่างกัน ส่งผลให้โครงสร้างของตัวเร่งแตกต่างกันและส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพ ในการเร่งปฏิกิริยาต่างกัน นอกจากนี้ยังพบว่า การทำซัลโฟเนชันกับอนุภาคคาร์บอนมีขนาดเล็ก จะทำให้ได้ ปริมาณหมู่กรดซัลโฟนิกมาก และการมีหมู่กรดซัลโฟนิกมาก ทำให้มีความคงทนต่อความร้อนมากขึ้น และมี ประสิทธิภาพในการเร่งปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันของกรดโอเลอิก (oleic acid) กับเอทานอลและปฏิกิริยา ทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของเอทิลเอสเทอร์ (ethyl ester) กับเอทานอลมากขึ้น

ในปี 2017 Guan Q. และคณะ¹⁵ ได้ศึกษาการสังเคราะห์และการใช้ท่อนาโนคาร์บอนที่ถูกปรับพื้นผิว ด้วยกรดซัลโฟนิก (sulfonated multi-walled carbon nanotubes) เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของไตรกลีเซอไรด์กับเอทานอล โดยการสังเคราะห์ตัวเร่งนี้ทำได้โดยการทำซัลโฟเนชัน (sulfonation) ท่อนาโนคาร์บอนสำเร็จรูป และพบว่าตัวเร่งนี้มีประสิทธิภาพในการเร่งปฏิกิริยาได้สูง เนื่องจากมีปริมาณกรด พื้นผิว และการกระจายตัวของบริเวณเร่งสูง รวมทั้งมีขนาดของรูพรุนภายในเหมาะสม

จากงานวิจัยข้างต้น ทำให้สรุปได้ว่า

1. การสังเคราะห์ตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธุ์ โดยมีบริเวณเร่งเป็นหมู่กรดซัลโฟนิค สามารถทำได้ 2 แบบ คือ

1) การสังเคราะห์โดยใช้ 2 ขั้นตอน ได้แก่ การสังเคราะห์โครงสร้างหลักของโพลิเมอร์ หรือตัวยึดติดซึ่งเป็นของแข็งก่อน จากนั้นจึงทำการเติมหมู่ซัลโฟนิกลงบนพื้นผิวด้วยปฏิกิริยาซัลโฟเนชัน

2) การสังเคราะห์ขั้นตอนเดียว โดยใช้สารตั้งต้นที่มีหมู่ซัลโฟนิคอยู่แล้ว

2. ตัวเร่งที่มีพื้นที่ผิว ขนาดรูพรุน และปริมาณกรดสูง จะมีประสิทธิภาพในการเร่งปฏิกิริยาสูง

3. ตัวเร่งที่มีความสามารถในการบวมตัวสูงจะมีประสิทธิภาพในการเร่งปฏิกิริยาสูง เนื่องจากช่วยเพิ่มความสามารถในการเข้าถึงบริเวณเร่งของสารตั้งต้น

4. น้ำที่ถูกดูดซับไว้เติมบริเวณผิวตัวเร่ง มีผลต่อการลดความสามารถในการเร่งปฏิกิริยาได้ โดยน้ำจะอยู่ในรูป hydrated proton กับหมู่ซัลโฟนิคอย่างเสถียร จึงขัดขวางการเข้าทำปฏิกิริยาของสารตั้งต้นได้

ในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยสนใจศึกษาการนำตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธุ์ชื่อ Phenolsulfonic Acid-Formaldehyde Resin (PAFR) ที่ Baek H. และคณะ¹¹ ได้ศึกษาไว้ มาประยุกต์ใช้เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิชั่นและทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสารคาร์โบไฮเดรต เพื่อปรับเปลี่ยนโครงสร้างเป็นคาร์โบไฮเดรตเอสเทอร์ เนื่องจากยังไม่เคยมีศึกษาการใช้ตัวเร่งดังกล่าวกับสารคาร์โบไฮเดรต ซึ่งมีโครงสร้างซับซ้อนมากกว่า aliphatic alcohol และที่ผ่านมาพบว่าการสังเคราะห์คาร์โบไฮเดรตเอสเทอร์ส่วนใหญ่ จะใช้การสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชัน ซึ่งต้องทำในสภาวะที่ปราศจากน้ำ (anhydrous conditions) และมีการใช้ acyl chloride, pyridine, *N,N*-dimethylaminopyridine (DMAP) และ dicyclohexylcarbodiimide (DCC) ซึ่งเป็นสารเคมีที่มีความว่องไวสูง อันตราย และราคาแพง รวมทั้งทำให้มีการสร้างของเสียเกิดขึ้นจำนวนมาก การใช้ PAFR จึงมีข้อดีกว่า เนื่องจากไม่จำเป็นต้องทำในสภาวะที่ปราศจากน้ำ และตัวเร่งปฏิกิริยานี้ยังนำมาใช้ซ้ำได้ จึงช่วยลดขั้นตอน เวลา และการสร้างของเสียได้

บทที่ 2

การทดลอง

2.1 รายการเครื่องมือ อุปกรณ์

1. การชั่งน้ำหนักสารทุกชนิดใช้เครื่องชั่งทศนิยม 4 ตำแหน่ง จาก Denver instrument รุ่น TP-214
2. การระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ใช้เครื่อง Rotary evaporator จาก EYELA รุ่น N-1000 ที่ประกอบด้วยอ่างน้ำร้อนจาก EYELA รุ่น SB-1000 โดยใช้ปั้มน้ำจาก SONIC รุ่น AP2500
3. การระเหยตัวทำละลายอินทรีย์จุดเดือดสูงใช้เครื่อง high vacuum rotary evaporator จาก Buchi รุ่น Rotavapor R-210 ที่ประกอบด้วยอ่างน้ำร้อนจาก Buchi รุ่น B-491 โดยใช้ปั้มน้ำจาก Daikawa รุ่น 2VP-250L
4. การระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ที่ยังติดค้างในผลิตภัณฑ์ใช้เครื่อง manifold โดยใช้ปั้มนสุญญากาศจาก Atlas copco รุ่น GVD 8
5. การทำให้สารแห้งใช้เตาอบแห้งแบบแก้วจาก จาก Buchi รุ่น B-580 ร่วมกับใช้ปั้มนสุญญากาศจาก Atlas copco รุ่น GVD 8
6. การตั้งปฏิกิริยาใช้เครื่องกวนแบบให้ความร้อน corning
7. การตั้งปฏิกิริยาโดยให้ความร้อนด้วยเครื่อง AccuBlock Digital Dry Bath จาก Labnet รุ่น D1100
8. การติดตามปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ใช้แผ่น thin layer chromatography จาก Macherey-Nagel ที่ใช้ silica gel 60 ร่วมกับ fluorescent indicator UV₂₅₄ 0.2 mm ที่เคลือบบนแผ่นอะลูมิเนียม
9. การทำให้สารที่ไม่ละลายตกตะกอนแยกออกจากของเหลว ใช้เครื่องหมุนเหวี่ยง จาก Hettich รุ่น EBA 20 และรุ่น Universal 320/320R
10. การวัด pH ของสารละลายอย่างง่าย ใช้กระดาษทดสอบค่าพีเอช ช่วง 0-14 pH จาก Merk และกระดาษลิตมัสสีแดงและน้ำเงิน จาก Precision Laboratory
11. การทำให้สารบริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography ใช้ silica gel ขนาด 70-230 mesh จาก Merck เป็นเฟสคงที่
12. การพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารด้วยเทคนิค ¹H NMR ทำโดยใช้ตัวทำละลาย deuterated ที่เหมาะสมละลายสารตัวอย่างและวัดโดยเครื่อง Varian Mercury-400 และ เครื่องจาก Bruker ที่ความถี่ 400 MHz
13. การศึกษาลักษณะพื้นผิว ความมีรูพรุน และธาตุองค์ประกอบของสารด้วยเทคนิค Scanning Electron Microscopy ร่วมกับ Energy Dispersive X-Ray Spectrometry (SEM/EDS) ด้วยเครื่อง Scanning Electron Microscope-Energy Dispersive X-Ray Spectrometer จาก JEOL รุ่น JSM-IT100
14. การเก็บรักษาสารหลังจากสังเคราะห์ใช้ตู้เย็นจาก Panasonic รุ่น NR-BW465XSTH

2.2 รายการสารเคมี

1. สารตั้งต้นที่ใช้ในการสังเคราะห์เป็น reagent grade จาก Sigma-Aldrich, LobaChemie, ACROS Organics, Emsure และ TCI ได้แก่ *p*-phenolsulfonic acid, formaldehyde, α -D-glucopyranoside, ethyl acetate, acetic acid, ethyl hexanoate, ethyl octanoate, ethyl decanoate, ethyl dodecanoate และจากการสังเคราะห์ของนิสิตห้องปฏิบัติการเคมีอินทรีย์ ได้แก่ Isopentyl acetate

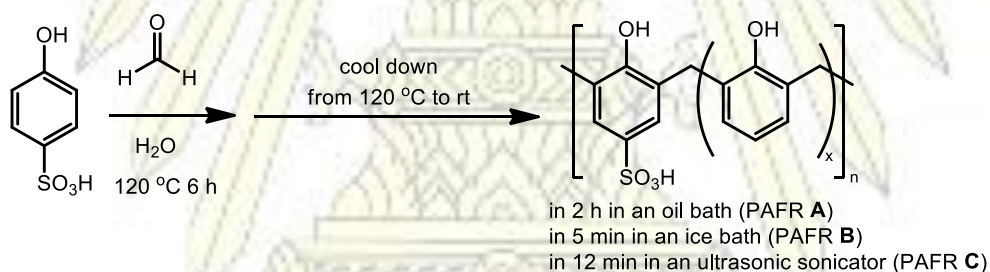
2. สารเคมีที่ใช้ในการสังเคราะห์เป็น reagent grade จาก ACDOS Organics, Sigma-Aldrich, Merk ได้แก่ benzyl bromide, trityl chloride, tetrabutylammonium iodide, *p*-toluenesulfonic acid monohydrate, sodium hydride, pyridine anhydrous, dimethylformamide, sulfuric acid, tetrahydrofuran, และ commercial grade จากศึกษาภัณฑ์พาณิชย์ แก่ sodium bicarbonate, sodium carbonate, sodium sulfate, ammonium chloride, sodium chloride

3. ตัวทำละลายอินทรีย์ที่ใช้เป็น analytical grade จาก Carlo Erba, RCI Labscan และ Emsure ได้แก่ methanol, hexanes, diethyl ether, dichloromethane, acetone, ethyl acetate

4. TLC staining reagents ที่ใช้ได้แก่ *p*-anisaldehyde ที่เตรียมไว้ให้ห้องปฏิบัติการ

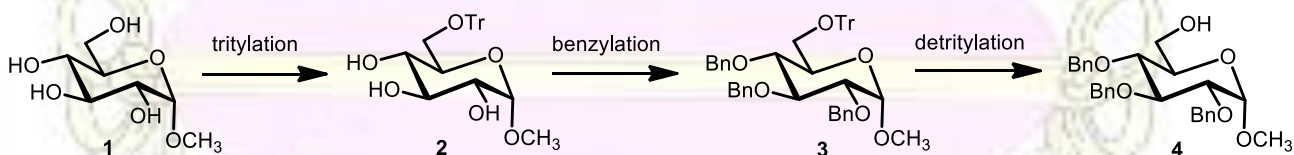
2.3 วิธีการทดลอง

ผู้วิจัยได้วางแผนสังเคราะห์ Phenolsulfonic Acid-Formaldehyde Resin (PAFR) 3 ชนิด ได้แก่ PAFR A, B และ C โดยสังเคราะห์ PAFR A และ B ตามรายงานวิจัยของ Baek และคณะ¹¹ และออกแบบวิธีการสังเคราะห์ PAFR C เพิ่มเติม โดยการสั่นด้วยคลื่น ultrasonic ระหว่างรอให้เย็นตัวลง



รูปที่ 2.1 แผนภาพแสดงการสังเคราะห์ PAFR A, B และ C

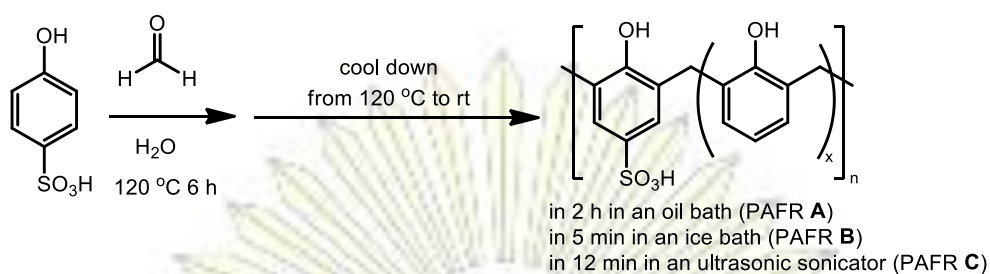
วางแผนสังเคราะห์ methyl 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranoside (4) ในปริมาณมาก เพื่อใช้เป็นสารต้นแบบในการศึกษาการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของสารคาร์โบไฮเดรต ดังแสดง



รูปที่ 2.2 แผนภาพแสดงปฏิกิริยาที่ใช้ในการสังเคราะห์สาร 4 จากสาร 1

และวางแผนศึกษาการทำปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันและทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันสารคาร์โบไฮเดรต 4 โดยมี PAFR A, B และ C เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

2.3.1 การสังเคราะห์ Phenolsulfonic Acid-Formaldehyde Resin (PAFR)



รูปที่ 2.3 แผนภาพแสดงการสังเคราะห์ PAFR A, B และ C

ผสม 2 M *p*-phenol sulfonic acid ปริมาณ 14.5 mL (29.0 mmol, 1.0 equiv) กับ 37 % formaldehyde ปริมาณ 14.0 mL (145 mmol, 5.0 equiv) ในขวดก้นกลมขนาด 100 mL คนสารละลายไว้ภายใต้การรีฟลักซ์ที่อุณหภูมิ 120 °C (อุณหภูมิอ่างน้ำมัน) เป็นเวลา 6 ชั่วโมง พบว่า สารละลายใสสีน้ำตาลค่อยๆหนืดขึ้น จนแข็งตัวเป็นเจลสีน้ำตาลอ่อน ทำการลดอุณหภูมิจาก 120 °C จนถึงอุณหภูมิห้อง โดยวิธีการที่แตกต่างกัน สำหรับ PAFR A, B และ C คือ หยุดให้ความร้อนและปล่อยให้เจลเย็นตัวอย่างช้าๆในอ่างน้ำมันอุณหภูมิ 120 °C จนถึงอุณหภูมิห้อง ในเวลา 2 ชั่วโมง สำหรับ PAFR A นำขวดก้นกลมที่มีเจลแช่ลงในอ่างน้ำแข็ง 6 นาที สำหรับ PAFR B และนำขวดก้นกลมที่มีเจลแช่ในอ่างน้ำพร้อมการสั่นด้วยคลื่น ultrasonic sonicator 12 นาที สำหรับ PAFR C ทำการบดเจลให้แตกด้วย spatula แล้วล้างด้วยเมทานอล น้ำที่ปราศจากไอออน (reverse osmosis water) และอะซิโตน ด้วยเครื่องหมุนเหวี่ยงกำลัง 3,500 รอบ/นาที ครั้งละ 2-5 นาที จนหมดความเป็นกรด (ตรวจสอบโดยหยดสารละลายส่วนใส ลงบนกระดาษลิตมัสสีน้ำเงิน แล้วสีไม่เปลี่ยนแปลง) ทำให้เจลแห้งขึ้น ด้วยการระเหยเอาตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ประมาณ 50 นาที และวางไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 คืน เจลที่ได้แห้งลงและยังคงมีตัวทำละลายอยู่จำนวนมาก เนื่องจากยังเป็นของเจลแข็งคงรูปและยังมีความยืดหยุ่น ที่บวมด้วยตัวทำละลาย จึงนำไประเหยตัวทำละลายออกเพิ่มด้วยปั๊มสุญญากาศ เป็นเวลาประมาณ 8 ชั่วโมง

ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งลักษณะเป็นเม็ดเล็กสีน้ำตาลเข้มอมแดง เช่นเดียวกันทั้ง PAFR A, B และ C โดยหนัก 2.9645 g, 3.0771 g และ 2.8925 g ตามลำดับ ตรวจสอบลักษณะพื้นผิว ความมีรูพรุน และยีนยันธาตุองค์ประกอบด้วยเทคนิค Scanning Electron Microscopy ร่วมกับ Energy Dispersive X-Ray Spectrometry (SEM/EDS) และหาปริมาณหมู่กรดซัลโฟนิคของ PAFR A ด้วยการไทเทรตแบบกรด-เบส

การหาปริมาณหมู่กรดซัลโฟนิคของ PAFR A โดยการไทเทรตกรด-เบส

การเตรียมสารละลายตัวอย่าง

ชั่ง PAFR A หนัก 0.1051 g ลงในขวดรูปกรวย เติมน้ำ 2 M NaCl 30.0 mL คนสารละลายไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง เทสารละลายลงในขวดกำหนดปริมาตรและปรับปริมาตรด้วยน้ำที่ปราศจากไอออน (deionized water) จนมีปริมาตร 50.00 mL

การเตรียมสารละลายมาตรฐานปฐมภูมิ KHP

ชั่ง KHP ที่อบแห้งที่อุณหภูมิ 110 °C เป็นเวลา 2 ชั่วโมง แล้วทำให้เย็นในเดซิเคเตอร์ น้ำหนักที่แน่นอน 0.0208 g ใส่ในขวดกำหนดปริมาตร 100.00 mL ละลายด้วยน้ำที่ปราศจากไอออน (deionized water) จนของแข็งละลายหมด แล้วปรับปริมาตรจนมีปริมาตรรวม 100.00 mL

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน NaOH เข้มข้นประมาณ 2.0 mM

ชั่ง NaOH 0.0394 ลงในปิเก็ตเตอร์ เติมน้ำปราศจากไอออนที่ผ่านการต้มเดือดประมาณ 5 นาที (น้ำที่ปราศจากคาร์บอเนต) และทิ้งไว้ให้เย็นถึงอุณหภูมิห้อง 500.0 mL ใช้แท่งแก้วคนโดยไม่ให้เกิดฟองอากาศ บรรจุสารละลายลงในขวดพอลิเอทิลีน

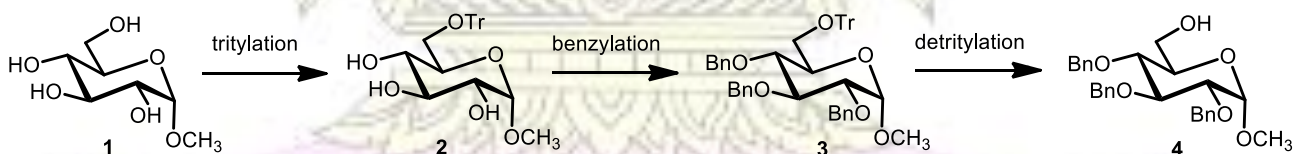
การหาความเข้มข้นที่แน่นอนของสารละลายมาตรฐาน NaOH

ปิเปตสารละลายมาตรฐานปฐมภูมิ KHP ปริมาตร 10.00 mL ใส่ในขวดรูปกรวย เติมสารละลายอินดิเคเตอร์ฟีนอล์ฟทาลีน 2-3 หยด นำไปไทเทรตกับสารละลาย NaOH จนสารละลายเปลี่ยนจากใสไม่มีสีเป็นสีชมพูอ่อน คงที่นานอย่างน้อย 30 วินาที บันทึกปริมาตรของสารละลาย NaOH ที่ใช้ โดยทำการทดลองอย่างน้อย 3 ครั้ง คำนวณหาความเข้มข้นที่แน่นอนของสารละลาย NaOH

การหาปริมาณหมู่กรดซัลโฟนิกในสารตัวอย่าง

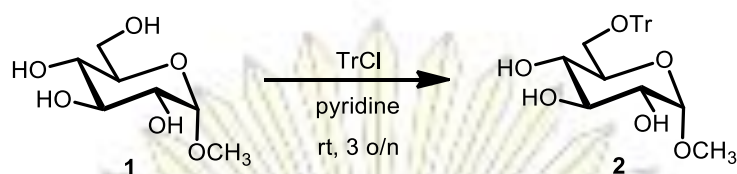
ปิเปตสารละลายตัวอย่างปริมาตร 10.00 mL ใส่ในขวดรูปกรวย เติมสารละลายอินดิเคเตอร์ฟีนอล์ฟทาลีน 2-3 หยด นำไปไทเทรตกับสารละลาย NaOH จนสารละลายเปลี่ยนจากใสไม่มีสีเป็นสีชมพูอ่อน คงที่นานอย่างน้อย 30 วินาที บันทึกปริมาตรของสารละลาย NaOH ที่ใช้ โดยทำการทดลองอย่างน้อย 3 ครั้ง คำนวณหาความเข้มข้นของกรดในสารละลายตัวอย่าง และปริมาณกรดซัลโฟนิกในสารตัวอย่างในหน่วย mmol/mg

2.3.2 การสังเคราะห์ methyl 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranoside ในปริมาณมาก



รูปที่ 2.4 แผนภาพแสดงปฏิกิริยาที่ใช้ในการสังเคราะห์สาร 4 จากสาร 1

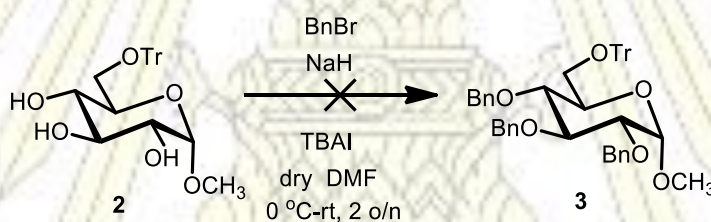
ปฏิกิริยา tritylation



รูปที่ 2.5 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยา tritylation ของสาร 1 เป็นสาร 2

ซึ่ง α -D-methyl glucoside 5.1445 g (0.0265 mol, 1.0 equiv) ลงในหลอดแก้ว นำไปอบภายใต้สุญญากาศที่อุณหภูมิ 78 °C (อุณหภูมิเครื่องอบแห้ง) เป็นเวลา 40 นาที เทใส่ลงในขวดก้นกลมที่มี magnetic bar ซึ่งผ่านการเผาด้วยเปลวไฟจากตะเกียงแอลกอฮอล์ (flame-dried technique) แล้วเติม trityl chloride 10.8625 g (0.0390 mol, 1.5 equiv) ปิดขวดด้วยจุกยาง septum แล้วเสียบลูกโป่งบรรจุ Ar เติม pyridine 60 mL ด้วย cannula จนสารละลายใสเป็นเนื้อเดียวกัน คนสารละลายทิ้งไว้ 3 คืนที่อุณหภูมิห้อง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 10% methanol/dichloromethane ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และย้อมด้วย *p*-anisaldehyde พบว่า จุดสารตั้งต้นหายไปหมดและเกิดจุด 4 จุดมีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้น โดยมีจุดสีเขียว ซึ่งคาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ 2 ที่ต้องการเกิดขึ้นชัดเจน

ปฏิกิริยา benzylation

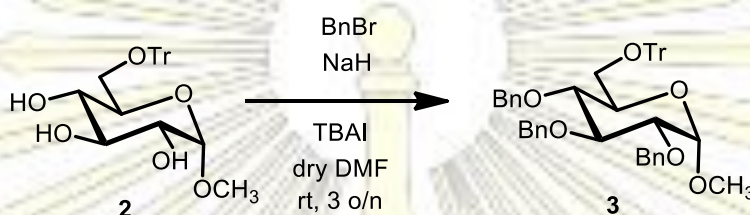


รูปที่ 2.6 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยา benzylation ของสาร 2 เป็นสาร 3

ซึ่ง tetrabutylammonium iodide 0.5320 g (0.0014 mol, 0.05 equiv) ใส่ลงในขวดสารเดิมที่ผ่านการทำปฏิกิริยา tritylation มา เติม benzyl bromide 12 mL (0.1011 mol, 3.8 equiv) โดยใช้เข็มฉีดยาฉีดผ่านจุกยาง septum ทำให้เย็นโดยจุ่มในอ่างน้ำแข็ง เติม NaH 5.9883 g (0.1497 mol, 5.6 equiv) ของแข็งไม่ละลาย จึงเติม *N,N*-dimethyl formamide 70 mL ที่ถูกทำให้แห้งแล้ว ด้วย cannula คนสารละลายทิ้งไว้ 1 คืน ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยแบ่งสารจากปฏิกิริยามาหยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลายอิ่มตัว NH_4Cl และสกัดด้วย ethyl acetate ด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 20% ethyl acetate/hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และย้อมด้วย *p*-anisaldehyde พบว่า จุดสารตั้งต้นยังมีอยู่ และไม่เกิดจุดสารที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ จึงคนสารละลายต่อที่อุณหภูมิห้องอีก 1 คืน แล้วตรวจสอบ พบว่า ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง คือจุดสารตั้งต้นยังมีอยู่ และไม่เกิดจุดสารที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ 3 จึงทำการหยุดปฏิกิริยาโดยทำให้สารละลายเป็นกลาง ด้วยการเติมสารละลาย NH_4Cl กรองแยกของแข็งสี

น้ำตาลออกและสกัดเอาสารตั้งต้น **2** กลับมาด้วย ethyl acetate และล้างชั้นอินทรีย์ด้วยน้ำ และสารละลายอิมิตัว NaCl และเติมผง Na₂SO₄ เพื่อกำจัดน้ำ นำไประเหยตัวทำละลายอินทรีย์ออกด้วยเครื่อง rotary evaporator และระเหย pyridine ด้วยเครื่อง high vacuum rotary evaporator โดยใช้สมบัติจุดเดือดร่วมของผสม (azeotrope) ด้วย toluene/acetonitrile และทำให้แห้งเพิ่มขึ้นด้วยเพิ่มด้วยปั๊มสุญญากาศ ได้สาร **2** เป็นของเหลวหนืดสีน้ำตาลเข้ม

ปฏิกิริยา benzylation

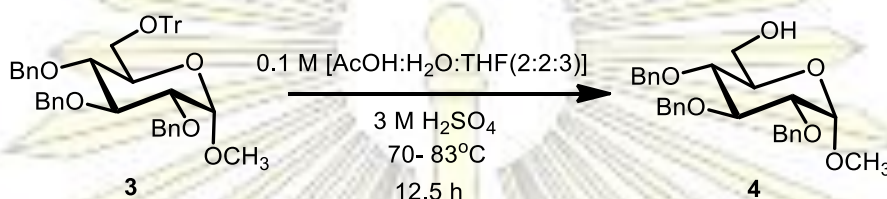


รูปที่ 2.7 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยา benzylation ของสาร **2** เป็นสาร **3**

เผา molecular sieve 3 Å และ magnetic bar ด้วยเปลวไฟจากตะเกียงแอลกอฮอล์ (flame-dried technique) ใส่ลงในขวดก้นกลมที่มีสาร **2** ปิดขวดด้วยจุกยาง septum แล้วเสียบลูกโป่งบรรจุ Ar เติม *N,N*-dimethyl formamide ที่ถูกทำให้แห้งแล้ว 50 mL ด้วย cannula คนสารละลายทิ้งไว้ 1 คืน ที่อุณหภูมิห้อง ซึ่ง tetrabutylammonium iodide 0.5257 g (0.0014 mol, 0.05 equiv) เติม benzyl bromide 11 mL (0.0926 mol, 3.5 equiv) โดยใช้เข็มฉีดยาฉีดผ่านจุกยาง septum ทำให้เย็นโดยจุ่มในอ่างน้ำแข็ง เติม NaH 6.300 g (0.1575 mol, 5.9 equiv) คนสารละลายทิ้งไว้ 3 คืน ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยแบ่งสารจากปฏิกิริยามาหยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลายอิมิตัว NH₄Cl และสกัดด้วย ethyl acetate ด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 20% ethyl acetate/hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และย้อมด้วย *p*-anisaldehyde พบว่า จุดสารตั้งต้นหายไปหมด และเกิดที่มี R_f ต่างจากสารตั้งต้น **2** จุด โดยมีจุดสีเขียวที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ **3** ชัดเจน จึงทำการหยุดปฏิกิริยาโดยทำให้สารละลายเป็นกลาง ด้วยการเติมสารละลาย NH₄Cl กรองแยกของแข็งสีน้ำตาลออกและสกัดเอาสารตั้งต้น **2** กลับมาด้วย ethyl acetate และล้างชั้นอินทรีย์ด้วยน้ำ และสารละลายอิมิตัว NaCl และเติมผง Na₂SO₄ เพื่อกำจัดน้ำ นำไประเหยตัวทำละลายอินทรีย์ออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ได้เป็นของเหลวสีน้ำตาลเข้ม นำมาทำให้บริสุทธิ์เพิ่มขึ้นด้วยการละลายสารใน 30% ethyl acetate/hexanes และผ่านสารละลายลงใน silica gel ที่บรรจุใน sintered-glass funnel สูงประมาณ 3.5 cm แล้วชะสารด้วย 50% ethyl acetate/hexanes 3 ครั้ง และ 100% ethyl acetate/hexanes จนกระทั่งไม่พบจุดสารที่ต้องการเมื่อตรวจสอบด้วย thin layer chromatography นำสารละลายไประเหยตัวทำละลายอินทรีย์ด้วยเครื่อง rotary evaporator จนสารละลายหนืดมากที่สุด ทำให้สารบริสุทธิ์เพิ่มขึ้นด้วยการทำให้ตกผลึกใน diethyl ether/hexanes วางไว้ที่อุณหภูมิห้อง 1 คืนและแช่ในอ่างน้ำแข็งอีก 50 นาที กรองและล้างตะกอนสีน้ำตาล ด้วย 5% diethyl ether/hexanes เย็น ตรวจสอบของแข็งด้วยเทคนิค thin layer chromatography พบว่า ไม่ใช่สารที่ต้องการ จึงเก็บส่วนสารละลาย หลังจากการกรองระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ด้วย rotary evaporator และแยกสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ขึ้น

ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี ที่มีวัฏภาคหนึ่งเป็น silica gel และวัฏภาคเคลื่อนที่เป็น 10-20% ethyl acetate/hexanes โดยละลายสารทั้งหมดด้วย 10% ethyl acetate/hexanes และ dichloromethane แล้วนำสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ ซึ่งยืนยันว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการด้วยการเทียบ R_f กับสารจริงซึ่งได้จากนิติตในห้องปฏิบัติการ โดยใช้เทคนิค thin layer chromatography ไประเหยตัวทำละลายอินทรีย์ออกด้วย rotary evaporator ได้สาร **3** เป็นของเหลวหนืดสีน้ำตาลอมส้ม หนัก 4.8027 g

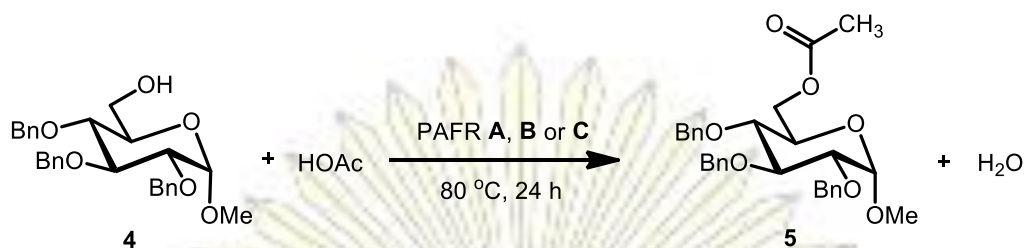
ปฏิกิริยา detritylation



รูปที่ 2.8 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยา detritylation ของสาร **3** เป็นสาร **4**

เติม 30% acetic acid 34.0 mL และ tetrahydrofuran 34.0 mL ลงในขวดก้นกลมที่มีสาร **3** หยด 3 M sulfuric acid 20 หยด คนสารละลายที่อุณหภูมิ 70 °C ในอ่างน้ำมัน หลังเวลาผ่านไป 2.5 ชั่วโมง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography ในระบบ 20% ethyl acetate/hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และย้อมด้วย *p*-anisaldehyde พบว่า จุดสารตั้งต้นมีขนาดใหญ่และเข้มเมื่อเทียบกับสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ จึงเพิ่มเวลาอีก 6.5 ชั่วโมงและติดตามการเกิดปฏิกิริยาอีกครั้งพบว่า จุดสารตั้งต้นมีขนาดเล็กลงเล็กน้อยเมื่อเทียบกับก่อนหน้า จึงเติม glacial acetic acid 10.0 mL 2 M sulfuric acid 20 หยด และเพิ่มอุณหภูมิอ่างน้ำมันเป็น 83 °C เมื่อติดตามการเกิดปฏิกิริยา พบว่า จุดสารตั้งต้นหายไป หลังเวลา 2.5 ชั่วโมง จึงทำการหยุดปฏิกิริยาด้วยการเติมผง NaHCO_3 และ Na_2CO_3 สกัดสารด้วย ethyl acetate และล้างชั้นอินทรีย์ด้วยน้ำ และสารละลายอิมตัว NaCl และเติมผง Na_2SO_4 เพื่อกำจัดน้ำ นำไประเหยตัวทำละลายอินทรีย์ออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ได้ของเหลวสีส้มหนืดมีของแข็งผสม แยกสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ขึ้นด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีที่มีวัฏภาคหนึ่งเป็น silica gel และวัฏภาคเคลื่อนที่เป็น 20-50% ethyl acetate/hexanes โดยละลายสารทั้งหมดด้วย 20% และ 30% ethyl acetate/hexanes และทำให้สารมีความบริสุทธิ์เพิ่มขึ้น ด้วยการตกผลึกในระบบตัวทำละลายผสม diethyl ether/dichloromethane/hexanes ภายใต้อุณหภูมิต่ำในตู้เย็นเป็นเวลา 3 คืน ผลิตภัณฑ์ที่เกิด เป็นผลึกของแข็งสีขาว รูปเข็ม หนัก 1.6297 g และจากการตกผลึกซ้ำ ได้ของแข็งสีขาวผสมเหลือง หนัก 0.0744 g ผลิตภัณฑ์ทั้งหมดหลังตกผลึกหนัก 1.7041 g คิดเป็น 14% yield (3 ขั้นตอน) พิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค ^1H NMR พบว่าเป็นผลิตภัณฑ์ **4** ตามที่ต้องการจริงโดยเปรียบเทียบกับข้อมูลที่มีรายงานมาก่อนหน้านี้

2.3.3 การทำปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันของ methyl 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranoside (4)



รูปที่ 2.9 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ acetic acid

ตารางที่ 2.1 แสดงชนิดและปริมาณสารที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ acetic acid

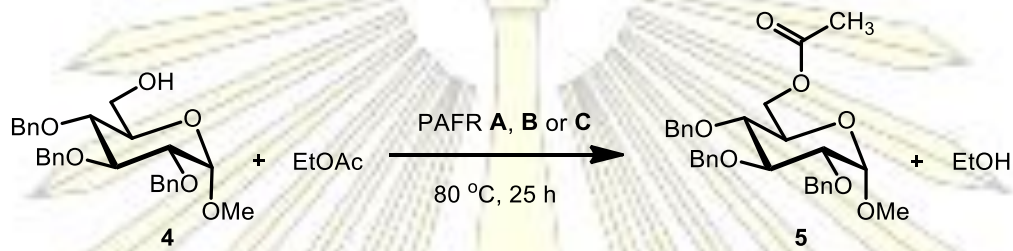
การทดลอง ที่	สาร	mmol	ปริมาณที่ใช้
1	PAFR A	-	12 mg
	สาร 4	0.11	50 mg
	acetic acid	17	1.0 mL
2	PAFR B	-	12 mg
	สาร 4	0.11	50 mg
	acetic acid	17	1.0 mL
3	PAFR C	-	12 mg
	สาร 4	0.11	50 mg
	acetic acid	17	1.0 mL

ซึ่ง methyl 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranoside (4) 50 mg (0.11 mmol) สำหรับการทดลองที่ 1 2 และ 3 ใส่หลอดทดลองที่มีฝาเกลียวปิด เติม PAFR A หนัก 12 mg สำหรับการทดลองที่ 1 PAFR B 12 mg สำหรับการทดลองที่ 2 และ PAFR C สำหรับการทดลองที่ 3 และเติม glacial acetic acid 1.0 mL (17 mmol) สำหรับการทดลองที่ 1 2 และ 3 คนสารละลายทั้ง 3 การทดลองไว้ในอ่างน้ำมันที่อุณหภูมิ 80 °C ติดตามการเกิดปฏิกิริยาทั้ง 3 การทดลองด้วยเทคนิค thin layer chromatography ที่ชั่วโมงที่ 5, 10, 17 และ 24 ตามลำดับ ในระบบ 30% ethyl acetate/hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และสารละลาย *p*-anisaldehyde พบว่าจุดสารตั้งต้นลดลงและเกิดจุดผลิตภัณฑ์ที่มีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้นขนาดใหญ่ขึ้น เมื่อเวลาผ่านไป 17 ชั่วโมง และมีขนาดจุดสารทั้งสองไม่เปลี่ยนแปลงตั้งปฏิกิริยาต่อไปอีก

7 ชั่วโมง จึงหยุดปฏิกิริยาโดยกรองแยก PAFR ออก แล้วทำให้สารละลายเป็นกลางด้วยการเติมสารละลาย NaHCO_3 สกัดสารด้วย ethyl acetate และล้างชั้นอินทรีย์ด้วยน้ำ และสารละลายอิมตัว NaCl และเติมผง Na_2SO_4 เพื่อกำจัดน้ำ นำไประเหยตัวทำละลายอินทรีย์ออกด้วยเครื่อง rotary evaporator และทำให้แห้งเพิ่มขึ้นด้วยเพิ่มด้วยปั๊มสุญญากาศ การทดลองที่ 1 2 และ 3 ได้สารเป็นของเหลวหนืด สีสีเหลืองอ่อน และหนัก 48 mg, 50 mg และ 46 mg ตามลำดับ

2.3.4 การทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน methyl 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranoside (4)

2.3.4.1 ปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ ethyl acetate



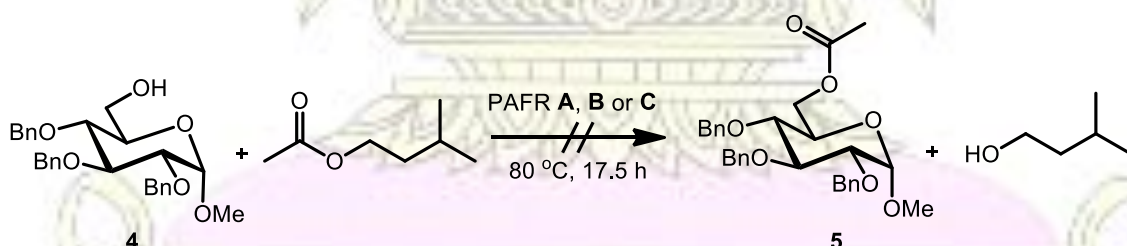
รูปที่ 2.10 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ ethyl acetate

ตารางที่ 2.2 แสดงชนิดและปริมาณสารที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ ethyl acetate

การทดลอง ที่	สาร	mmol	ปริมาณที่ใช้
1	PAFR A	-	12 mg
	สาร 4	0.11	50 mg
	ethyl acetate	10	1.0 mL
2	PAFR B	-	12 mg
	สาร 4	0.11	50 mg
	ethyl acetate	10	1.0 mL
3	PAFR C	-	12 mg
	สาร 4	0.11	50 mg
	ethyl acetate	10	1.0 mL

ซึ่ง methyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside (**4**) 50 mg (0.11 mmol) สำหรับการทดลองที่ 1 2 และ 3 ใส่หลอดทดลองที่มีฝาเกลียวปิด เต็ม PAFR **A** หนัก 12 mg สำหรับการทดลองที่ 1 PAFR **B** 12 mg สำหรับการทดลองที่ 2 และ PAFR **C** สำหรับการทดลองที่ 3 และเติม ethyl acetate 1.0 mL (10 mmol) สำหรับการทดลองที่ 1 2 และ 3 คนสารละลายทั้ง 3 การทดลองไว้ในอ่างน้ำมันที่อุณหภูมิ 80 °C ติดตามการเกิดปฏิกิริยาทั้ง 3 การทดลองด้วยเทคนิค thin layer chromatography ที่ชั่วโมงที่ 5, 21 และ 25 ตามลำดับ ในระบบ 30% ethyl acetate/hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และสารละลาย *p*-anisaldehyde พบว่าจุดสารตั้งต้นลดลงและเกิดจุดที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการมีขนาดใหญ่ขึ้น เมื่อเวลาผ่านไป 21 ชั่วโมง และมีขนาดจุดสารทั้งสองไม่เปลี่ยนแปลงหลังจากผ่านไปอีก 4 ชั่วโมง จึงหยุดปฏิกิริยาโดยกรองแยก PAFR ออก แล้วทำให้สารละลายเป็นกลางด้วยการเติมสารละลายอิ่มตัว NaHCO₃ สกัดสารด้วย ethyl acetate และล้างชั้นอินทรีย์ด้วยน้ำ และสารละลายอิ่มตัว NaCl และเติมผง Na₂SO₄ เพื่อกำจัดน้ำ นำไประเหยตัวทำละลายอินทรีย์ออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ทั้งการทดลองที่ 1 2 และ 3 ได้สารเป็นของเหลวหนืด สีสีเหลือง และหนัก 63 mg, 67 mg และ 80 mg ตามลำดับ แยกสารที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์และสารตั้งต้นที่เหลือด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีที่มีวัฏภาคหนึ่งเป็น silica gel และวัฏภาคเคลื่อนที่เป็น 10-30% ethyl acetate/hexanes โดยละลายสารทั้งหมดด้วย 10% ethyl acetate/hexanes และ dichloromethane แล้วนำสารที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการและสารตั้งต้นระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ออกด้วย rotary evaporator และทำให้แห้งเพิ่มขึ้นด้วยเพิ่มด้วยปั๊มสุญญากาศ ทั้งการทดลองที่ 1 2 และ 3 ได้สารที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง หนัก 43 mg, 40 mg และ 36 mg คิดปริมาณผลิตภัณฑ์เป็น 77% 71% และ 64% ตามลำดับ และสารตั้งต้นที่เหลือหนัก 9 mg 8 mg 7 mg คิดการเปลี่ยนแปลงไปเป็นสารผลิตภัณฑ์ (conversion) เป็น 82% 84% และ 86% ตามลำดับ พิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์และสารตั้งต้นด้วยเทคนิค ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, รูปที่ 3.22 และรูป ก-1 ถึง ก-5) พบว่าเป็นสารที่ต้องการจริงโดยเปรียบเทียบกับข้อมูลที่มีรายงานมาก่อนหน้านี้

2.3.4.2 ปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ isopentyl acetate



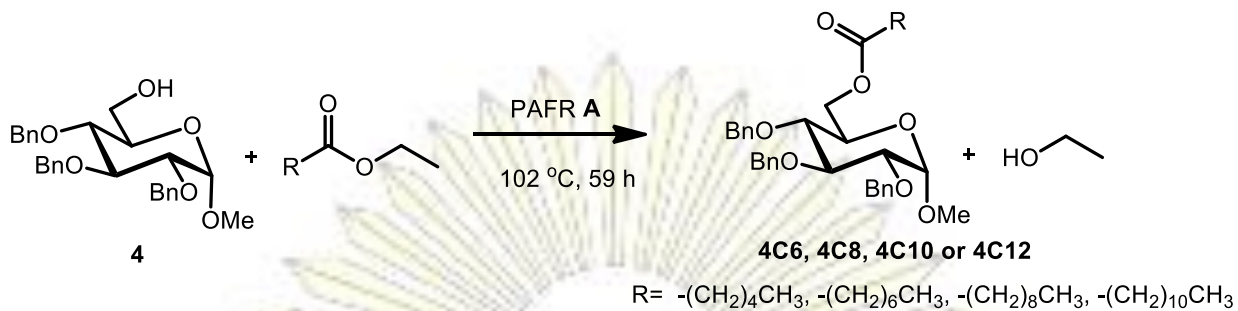
รูปที่ 2.11 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ isopentyl acetate

ตารางที่ 2.3 แสดงชนิดและปริมาณสารที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ isopentyl acetate

การทดลอง ที่	สาร	mmol	ปริมาณที่ใช้
1	PAFR A	-	12 mg
	สาร 4	0.11	50 mg
	isopentyl acetate	6.7	1.0 mL
2	PAFR B	-	12 mg
	สาร 4	0.11	50 mg
	isopentyl acetate	6.7	1.0 mL
3	PAFR C	-	12 mg
	สาร 4	0.11	50 mg
	isopentyl acetate	6.7	1.0 mL

ซึ่ง methyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside 50 mg (0.11 mmol) สำหรับการทดลองที่ 1 2 และ 3 ใส่หลอดทดลองที่มีฝาเกลียวปิด เติม PAFR A หนัก 12 mg สำหรับการทดลองที่ 1 PAFR B 12 mg สำหรับการทดลองที่ 2 และ PAFR C สำหรับการทดลองที่ 3 และเติม isopentyl acetate 1.0 mL (6.7 mmol) สำหรับการทดลองที่ 1 2 และ 3 คนสารละลายทั้ง 3 การทดลองไว้ในอ่างน้ำมันที่อุณหภูมิ 80 °C ติดตามการเกิดปฏิกิริยาทั้ง 3 การทดลองด้วยเทคนิค thin layer chromatography หลังผ่านไป 13 ชั่วโมง ในระบบ 30% ethyl acetate/hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และสารละลาย *p*-anisaldehyde พบว่า ไม่ปรากฏจุดสารผลิตภัณฑ์ใดเกิดขึ้น โดยยังคงมีสารตั้งต้นอยู่ชัดเจน หลังตั้งปฏิกิริยาต่อไปอีก 4.5 ชั่วโมง พบว่า ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงใด

2.3.4.3 ปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ เอทิลเอสเทอร์ชนิดต่างๆ



รูปที่ 2.12 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ เอทิลเอสเทอร์ชนิดต่างๆ

ตารางที่ 2.4 แสดงชนิดและปริมาณสารที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ เอทิลเอสเทอร์ชนิดต่างๆ

การทดลอง ที่	สาร	mmol	ปริมาณที่ใช้
1	PAFR A	-	36+24 mg
	สาร 4	0.11	50 mg
	ethyl hexanoate	6.7	1.0 mL
2	PAFR A	-	36+24 mg
	สาร 4	0.11	50 mg
	ethyl octanoate	6.7	1.0 mL
3	PAFR A	-	36+25 mg
	สาร 4	0.11	50 mg
	ethyl decanoate	6.7	1.0 mL
4	PAFR A	-	36+29 mg
	สาร 4	0.11	50 mg
	ethyl dodecanoate	6.7	1.0 mL

ซึ่ง methyl 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranoside 50 mg (0.11 mmol) และ PAFR A น้หนัก 36 mg ใส่หลอดทดลองที่มีฝาเกลียวปิด สำหรับการทดลองที่ 1, 2, 3 และ 4 เติม ethyl hexanoate 1.0 mL สำหรับการทดลองที่ 1 ethyl octanoate 1.0 mL สำหรับการทดลองที่ 2 ethyl decanoate 1.0 mL

สำหรับการทดลองที่ 3 และเติม ethyl dodecanoate 1.0 mL สำหรับการทดลองที่ 4 คนสารละลายทั้ง 4 การทดลองไว้ในอ่างน้ำมันที่อุณหภูมิ 102 °C ติดตามการเกิดปฏิกิริยาทั้ง 4 การทดลองด้วยเทคนิค thin layer chromatography หลังเวลาผ่านไป 15 ชั่วโมง ในระบบ 20% ethyl acetate/hexanes ตรวจสอบตำแหน่งของผลิตภัณฑ์ด้วย UV lamp และสารละลาย *p*-anisaldehyde พบว่า ปรากฏจุดสารที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการขึ้น แต่ยังคงมีสารตั้งต้นเหลืออยู่มากและขนาดใหญ่กว่าสารผลิตภัณฑ์ จึงเพิ่ม PAFR A หนัก 24 mg, 24 mg, 25 mg และ 29 mg สำหรับการทดลองที่ 1, 2, 3 และ 4 ตามลำดับ แล้วติดตามการเปลี่ยนแปลงของปฏิกิริยาที่ชั่วโมงที่ 36 และ 59 (นับตั้งแต่เริ่มต้นปฏิกิริยา) พบว่า จุดสารที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการมีขนาดใหญ่ขึ้น และมีขนาดใหญ่กว่าขนาดจุดสารตั้งต้น จากนั้นจึงหยุดปฏิกิริยาทั้ง 4 การทดลอง โดยกรองแยก PAFR A ออก แล้วทำให้สารละลายเป็นกลางด้วยการเติมสารละลายอิมตัว NaHCO_3 สกัดสารด้วย ethyl acetate และล้างชั้นอินทรีย์ด้วยน้ำ และสารละลายอิมตัว NaCl และเติมผง Na_2SO_4 เพื่อกำจัดน้ำ นำไประเหยตัวทำละลายอินทรีย์ออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ทั้งการทดลองที่ 1, 2, 3 และ 4 ได้สารเป็นของเหลวใสสีเหลืองอ่อน ประมาณ 1 mL ซึ่งคาดว่ายังคงมีเอทิลเอสเทอร์ตั้งต้นที่เหลือยู่มาก และระเหยไม่ออกเนื่องจากจุดเดือดสูง จึงแยกสารที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์และสารตั้งต้นที่เหลือด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีที่มีวัฏภาคหนึ่งเป็น silica gel และวัฏภาคเคลื่อนที่เป็น 0-10% ethyl acetate/hexanes โดยดูดละลายสารทั้งหมดใส่คองคอลัมน์ และชะภาชนะใส่สารด้วย dichloromethane และ hexanes แล้วนำสารที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการและสารตั้งต้นระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ออกด้วย rotary evaporator และทำให้แห้งเพิ่มขึ้นด้วยเพิ่มด้วยปั๊มสุญญากาศ การทดลองที่ 1, 2, และ 3 ได้สารที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ **4C6**, **4C8** และ **4C10** ที่ต้องการเป็นของเหลวหนืดใสไม่มีสี ผสมกับของแข็งใสไม่มีสี หนัก 41 mg, 42 mg และ 42 mg คิดปริมาณผลิตภัณฑ์เป็น 66% 65% และ 62% ตามลำดับ การทดลองที่ 4 ได้สารที่คาดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ **4C12** เป็นเกล็ดของแข็งใส รูปเหลี่ยมแบน สีขาว หนัก 44 mg คิดปริมาณผลิตภัณฑ์เป็น 62% พิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) พบว่าเป็นสารที่ต้องการจริงโดยเปรียบเทียบกับข้อมูลที่มีรายงานมาก่อนหน้านี้

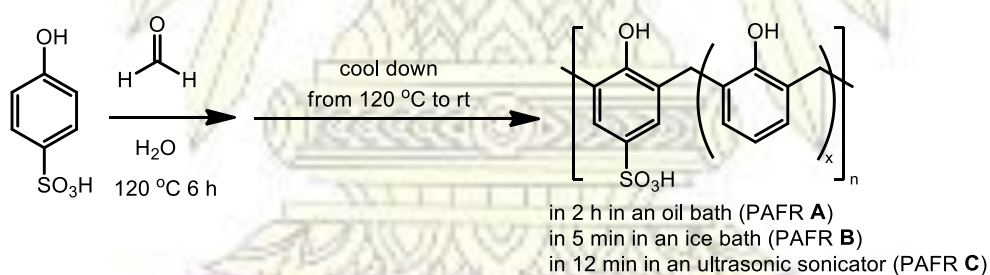
บทที่ 3

ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง

ในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยสนใจศึกษาการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของสารคาร์โบไฮเดรต เป็นคาร์โบไฮเดรตเอสเทอร์ โดยใช้ Phenolsulfonic Acid-Formaldehyde Resin (PAFR) เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชัน และทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน โดยเริ่มจากการสังเคราะห์ Phenolsulfonic Acid-Formaldehyde Resin (PAFR) ตามวิธีการของ Baek H. และคณะ¹¹ ที่ได้เคยรายงานไว้ จากนั้นจึงสังเคราะห์คาร์โบไฮเดรตต้นแบบ (model substrate) ชนิด methyl 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranoside (**4**) ในปริมาณมากให้เพียงพอต่อการทดลอง และศึกษาการปรับเปลี่ยนโครงสร้างสารคาร์โบไฮเดรต โดยใช้ปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชัน (กรดคาร์บอกซิลิก) และทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน (เอสเทอร์) ใช้ PAFR เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ได้วางแผนการทดลองดังนี้

1. สังเคราะห์ Phenolsulfonic Acid-Formaldehyde Resin (PAFR) 3 ชนิด ได้แก่ PAFR **A**, **B** และ **C** โดยสังเคราะห์ PAFR **A** และ **B** ตามรายงานวิจัยของ Baek และคณะ¹¹ และออกแบบวิธีการสังเคราะห์ PAFR **C** เพิ่มเติม โดยการสั่นด้วยคลื่น ultrasonic ระหว่างรอให้เย็นตัวลง
2. สังเคราะห์สารคาร์โบไฮเดรต **4** ในปริมาณมาก เพื่อใช้เป็นสารต้นแบบในการศึกษาปรับเปลี่ยนโครงสร้างของสารประกอบคาร์โบไฮเดรต
3. ศึกษาปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันและเอสเทอร์ฟิเคชันของสารคาร์โบไฮเดรต **4** กับเอสเทอร์หรือกรดคาร์บอกซิลิก โดยมี PAFR **A**, **B** และ **C** เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

3.1 การศึกษาการสังเคราะห์ Phenolsulfonic Acid-Formaldehyde Resin (PAFR)

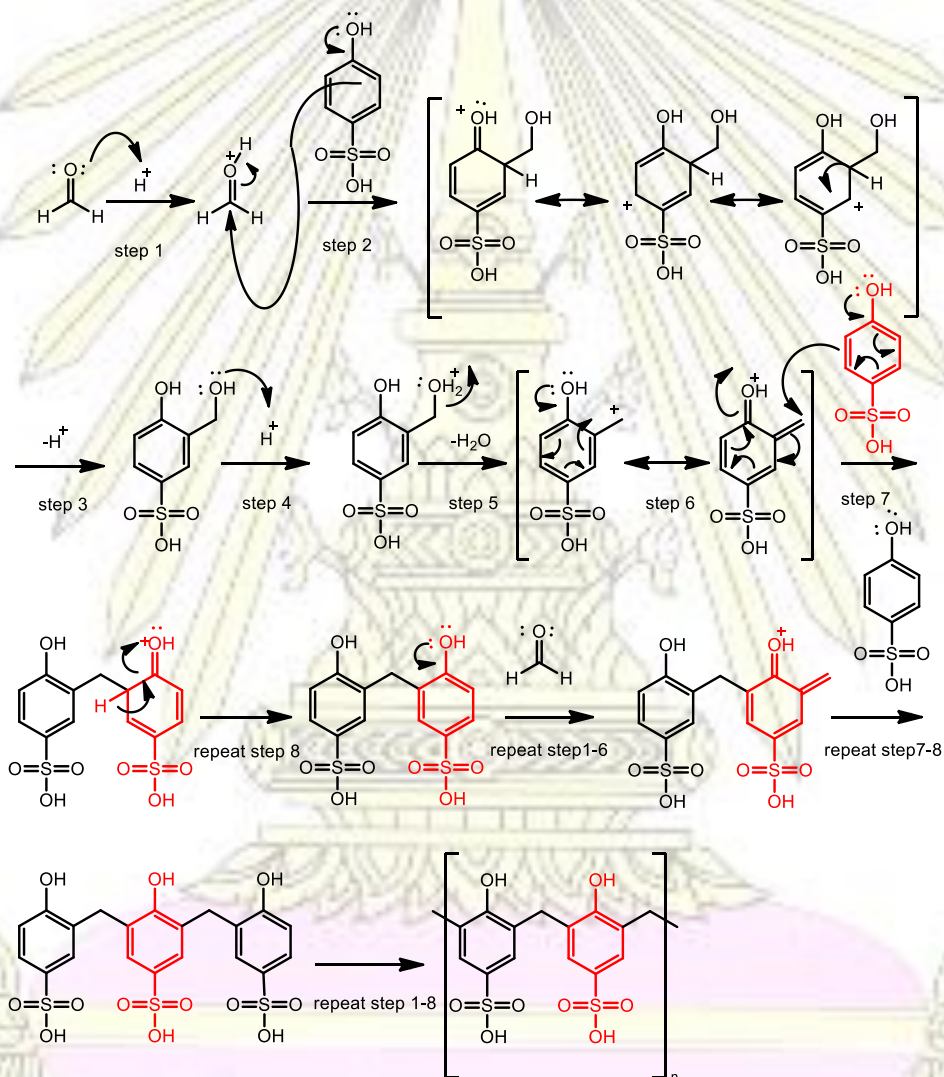


รูปที่ 3.7 แผนภาพแสดงการสังเคราะห์ PAFR **A**, **B** และ **C**

Baek H. และคณะ¹¹ รายงานการสังเคราะห์ PAFR 2 ชนิด ที่มีลักษณะของรูพรุนแตกต่างกัน และพบว่า PAFR ที่มีรูพรุน ชนิด macroporous และมีพื้นที่ผิวสูง จะประสิทธิภาพในการเร่งปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันและทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันที่สูงกว่า PAFR ที่ไม่มีรูพรุนและพื้นที่ผิวต่ำ โดยขั้นตอนการปล่อยให้ PAFR ซึ่งอยู่ในรูปเจลเย็นตัวลงในระยะเวลาต่างกัน ส่งผลต่อความมีรูพรุน ในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยวางแผนที่จะสังเคราะห์ PAFR ให้มีลักษณะทางกายภาพเช่นเดียวกับ PAFR ตามงานวิจัยของ Baek H. และคณะ โดยใช้วิธีการสังเคราะห์เดียวกัน (ในงานวิจัยนี้ กำหนดให้เป็น PAFR **A**) ผู้วิจัยได้สังเคราะห์ PAFR ที่งานวิจัยของ

Baek H. รายงานว่ามีประสิทธิภาพต่ำร่วมด้วย (กำหนดให้เป็น PAFR B) และออกแบบวิธีการสังเคราะห์ PAFR เอง เพิ่มอีกหนึ่งชนิด (กำหนดให้เป็น PAFR C)

ปฏิกิริยาเคมีที่สำคัญในการสังเคราะห์ PAFR A, B และ C นั้นเป็นปฏิกิริยาระหว่าง formaldehyde และ *p*-phenolsulfonic acid ภายใต้การรีฟลักซ์ที่อุณหภูมิ 120 °C ผ่านปฏิกิริยาแทนที่ของอิเล็กโตรไฟล์บนวงอะโรมาติก (electrophilic aromatic substitution) โดย formaldehyde ในสภาวะกรดจะถูกโปรโตเนตและทำหน้าที่เป็นอิเล็กโตรไฟล์ เข้าทำปฏิกิริยากับวงอะโรมาติกที่มีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนสูงของ *p*-phenolsulfonic acid จากนั้นจะทำให้สารผลิตภัณฑ์ชั้นกลางที่สามารถถูกโปรโตเนตและสูญเสียน้ำ แสดงคุณสมบัติเป็นอิเล็กโตรไฟล์และเกิดการแทนที่โปรตอนบนวงอะโรมาติกของ *p*-phenolsulfonic acid อีกโมเลกุลได้ ส่งผลให้เกิดเป็นไดเมอร์ จากนั้นไดเมอร์จะถูก formaldehyde เข้าทำปฏิกิริยาอีกครั้งด้วยกระบวนการเดิม ส่งผลให้เกิดการต่อกันเป็นโพลีเมอร์ที่สายยาวขึ้น ดังรูปที่ 3.2

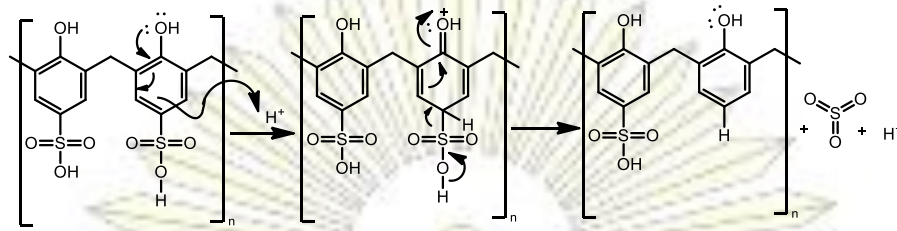


รูปที่ 3.8 แสดงกลไกการเกิด Phenolsulfonic Acid-Formaldehyde Resin (PAFR)

ผ่านปฏิกิริยาแทนที่ของอิเล็กโตรไฟล์บนวงอะโรมาติก (Electrophilic aromatic substitution)

ทั้งนี้จากรายงานก่อนหน้าของ Baek H. คณะ¹¹ พบว่าโครงสร้างของ PAFR ที่สังเคราะห์ได้มีการหายไปของหมู่ซัลโฟนิคบางส่วน ซึ่งผู้วิจัยจึงคาดว่า เกิดจากการเข้าแทนที่หมู่ซัลโฟนิคบนวงอะโรมาติกที่

ตำแหน่ง *ipso* (*ipso*-substitution) ของโปรตอนและก๊าซซัลเฟอร์ไดออกไซด์ทำหน้าที่เป็นหมู่หลุดออก (leaving group) ดังรูปที่ 3.3




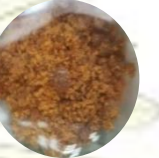


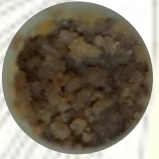

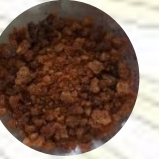


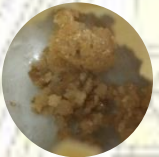





รูปที่ 3.9 แสดงกลไกการหลุดออกของหมู่กรดซัลโฟนิก (desulfonation)

ผ่านปฏิกิริยาแทนที่ของอิเล็กโตรไฟล์บนวงอะโรมาติกที่ตำแหน่ง *ipso* (*ipso*-substitution)

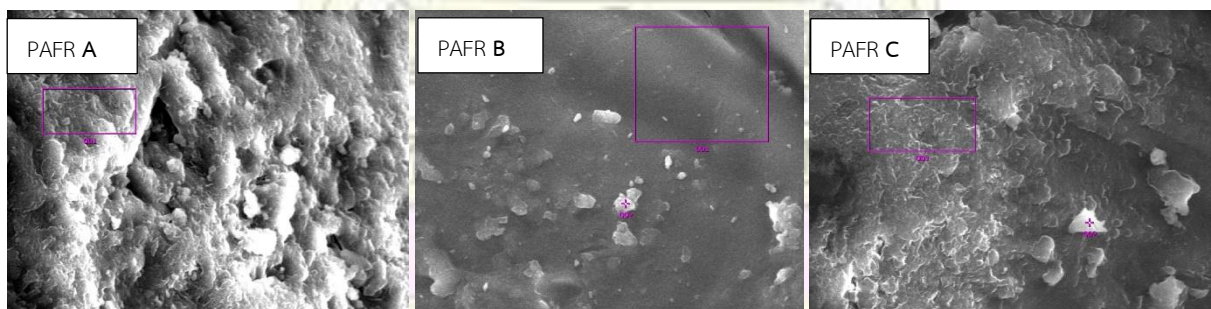
การเกิดเป็นพอลิเมอร์นี้ สังเกตได้จากการที่สารละลายเกิดการเปลี่ยนแปลงจากสารละลายใสสีเหลือง ไม่หนืด เป็นสารละลายที่มีความหนืดเพิ่มขึ้น และเกิดการแข็งตัวของแข็งที่มีลักษณะเป็นเจลสีน้ำตาลอ่อน เมื่อทำปฏิกิริยาให้ความร้อนผ่านไป 6 ชั่วโมง จากนั้นเจลที่ได้จะถูกทำให้เย็นตัวลงด้วยระยะเวลาและวิธีการที่ต่างกัน โดยเจลที่ถูกทำให้เย็นลงอย่างช้าๆ บนอ่างน้ำมันจากอุณหภูมิ 120 °C จนถึงอุณหภูมิห้อง ในระยะเวลา 2 ชั่วโมง เป็น PAFR A เจลที่ถูกทำให้เย็นตัวลงอย่างรวดเร็ว โดยการแช่ในอ่างน้ำแข็งทันที เป็นเวลา 6 นาที เป็น PAFR B และเจลที่ถูกทำให้เย็นตัวลงโดยการแช่ในอ่างน้ำพร้อมการสั่นด้วยคลื่น ultrasonic เป็นเวลา 12 นาที เป็น PAFR C โดยผู้วิจัยตั้งสมมุติฐานไว้ว่าการปล่อยให้พอลิเมอร์เย็นตัวลงด้วยอัตราที่ต่างกัน จะส่งผลให้ PAFR A มีรูพรุนและมีพื้นที่ผิวมากกว่า PAFR B ดังงานวิจัยของ Baek H.¹¹ ส่วน PAFR C จะเป็น PAFR ที่มีลักษณะพื้นที่ผิวแตกต่างจาก PAFR A และ B เนื่องจากเจลถูกรบกวนขณะเย็นตัวลงด้วยการสั่น หลังจากเย็นตัว PAFR ทั้ง 3 ชนิดจะถูกล้างด้วยเมทานอล น้ำที่ปราศจากไอออน (reverse osmosis water) และอะซิโตน เพื่อกำจัดสารตั้งต้นที่เหลือออกไป โดยเฉพาะกรด *p*-phenolsulfonic acid เนื่องจากกรดดังกล่าวอาจส่งผลให้ประสิทธิภาพของตัวเร่งที่สังเคราะห์ขึ้นคลาดเคลื่อนจากความจริง การยืนยันว่ากรด *p*-phenolsulfonic acid ถูกล้างออกหมดโดยการทดสอบด้วยกระดาษลิตมัส พบว่า สารละลายจากการล้างเจล PAFR ไม่ทำให้สีของกระดาษลิตมัสสีน้ำเงินเกิดการเปลี่ยนแปลง จากนั้นจึงทำให้เจลแห้งด้วยการระเหยตัวทำละลายออกภายใต้การลดความดัน โดยพบว่า เมื่อเวลาผ่านไป เจลแห้งเพิ่มขึ้น สีจะเข้มขึ้น และแข็งขึ้น จนกลายเป็นของแข็งขนาดเล็กสีน้ำตาลเข้มอมแดง เช่นเดียวกันทั้ง PAFR A, B และ C ดังตารางที่ 3.1 และมีน้ำหนัก 2.9645 g, 3.0771 g และ 2.8925 g ตามลำดับ

ตารางที่ 3.1 แสดงลักษณะทางกายภาพของ PAFR ที่สังเคราะห์ได้

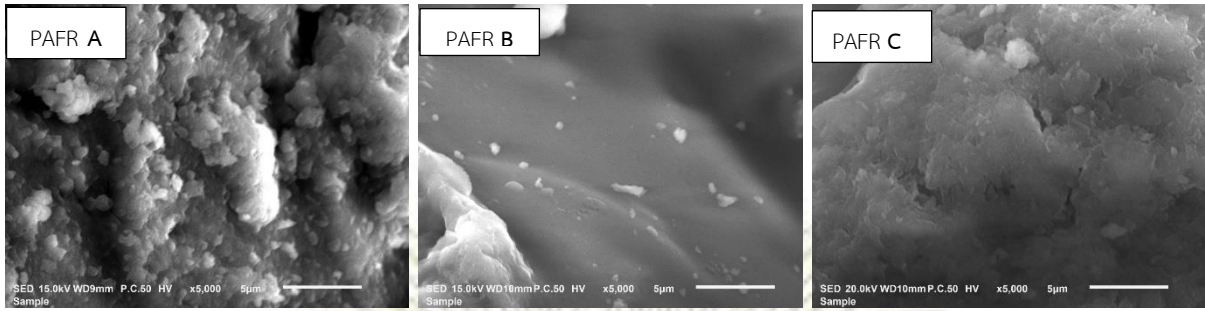
สาร	ลักษณะทางกายภาพหลัง				
	เย็นตัวลง	ระเหยตัวทำละลายภายใต้การลดความดัน			
		ด้วยระยะเวลา (ชั่วโมง)			
		0-1	1-2	2-4	7-8
PAFR A					
PAFR B					
PAFR C					

3.1.1 การศึกษาลักษณะพื้นผิว ความมีรูพรุน และธาตุองค์ประกอบบนพื้นผิวของ PAFR

จากการศึกษาลักษณะพื้นผิวของ PAFR ที่สังเคราะห์ได้ทั้ง 3 ชนิด ได้แก่ PAFR A, B และ C ด้วยเทคนิค Scanning Electron Microscopy (SEM) พบว่า จากภาพ SEM ที่กำลังขยาย 2,500 เท่า และ 5,000 เท่า PAFR ที่สังเคราะห์ได้ทั้ง 3 ชนิด ไม่มีรูพรุนแสดงให้เห็นดังที่คาดการณ์ไว้ก่อนหน้านี้ โดย PAFR A มีพื้นผิวค่อนข้างขรุขระมาก เมื่อเทียบกับ PAFR C และ PAFR B ซึ่งมีพื้นผิวเรียบที่สุด ดังรูปที่ 3.4 และ 3.5

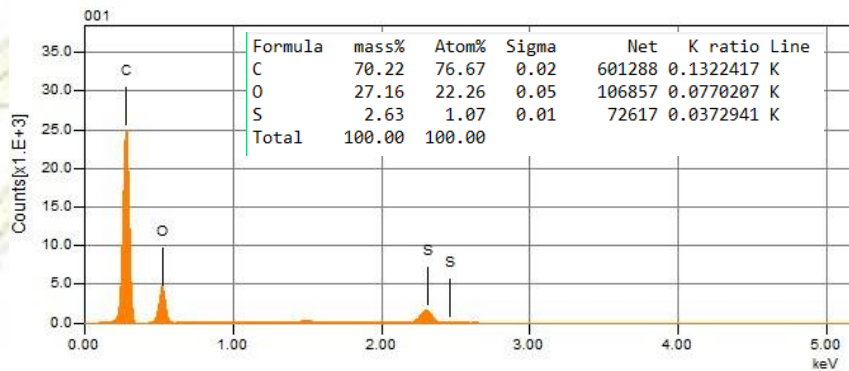


รูปที่ 3.10 แสดงผล SEM ของ PAFR A, B และ C ที่กำลังขยาย 2,500 เท่า

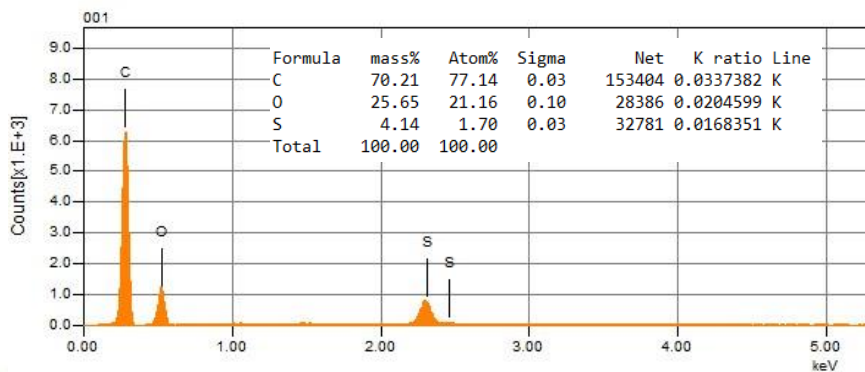


รูปที่ 3.11 แสดงผล SEM ของ PAFR A, B และ C ที่กำลังขยาย 5,000 เท่า

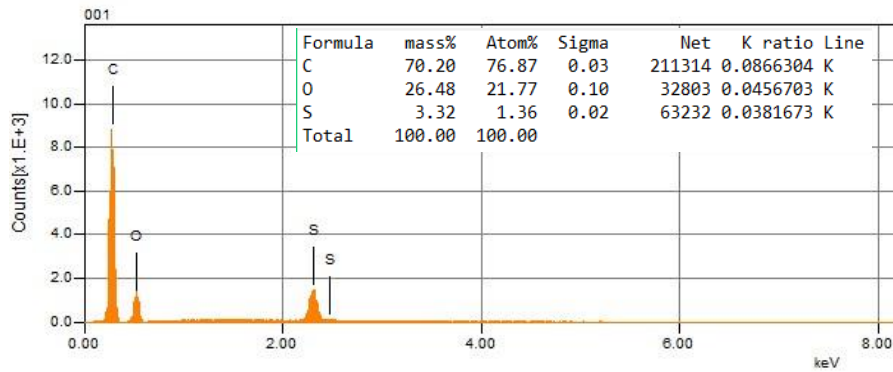
จากการวิเคราะห์ธาตุองค์ประกอบบนพื้นผิวของ PAFR ด้วยเทคนิค Energy Dispersive X-Ray Spectrometry พบว่า PAFR ทั้ง 3 ชนิด มีธาตุซัลเฟอร์เป็นองค์ประกอบ จึงยืนยันได้ว่า PAFR ที่สังเคราะห์ได้ ยังคงมีหมู่ซัลโฟนิกอยู่ ($-SO_3H$) ซึ่งมีความจำเป็นต่อการเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเคมีและเมื่อเปรียบเทียบปริมาณซัลเฟอร์ที่วิเคราะห์ได้ พบว่าสัดส่วนของธาตุซัลเฟอร์ที่มีใน PAFR ทั้ง 3 ชนิด ไม่แตกต่างกัน ดังรูปที่ 3.6 ถึง 3.8



รูปที่ 3.12 แสดง EDS spectrum ของ PAFR A

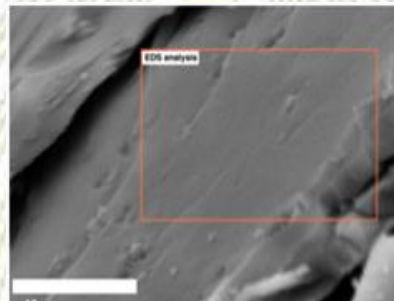


รูปที่ 3.13 แสดง EDS spectrum ของ PAFR B



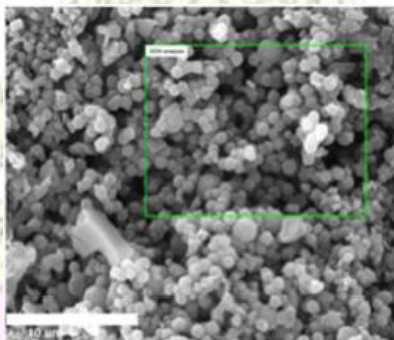
รูปที่ 3.14 แสดง EDS spectrum ของ PAFR C

เมื่อเปรียบเทียบ PAFR B ซึ่งผู้วิจัยต้องการสังเคราะห์ให้ได้ลักษณะที่ไม่มีรูพรุนเช่นเดียวกับที่ Baek H. และคณะสังเคราะห์ได้ พบว่า ภาพกำลังขยาย 5,000 เท่า PAFR B มีพื้นผิวค่อนข้างเรียบและไม่มีรูพรุนใกล้เคียงกัน ดังรูป 3.9



รูปที่ 3.15 แสดงผล SEM ที่กำลังขยาย 5,000 เท่า ของ PAFR ที่ Baek H. และคณะ¹¹ สังเคราะห์ได้ชนิดไม่มีรูพรุน

อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบ PAFR A ซึ่งผู้วิจัยต้องการสังเคราะห์ให้ได้ลักษณะเช่นเดียวกับที่ Baek H. และคณะสังเคราะห์ได้ พบว่า ภาพที่กำลังขยายเท่ากัน 5,000 เท่า PAFR A ควรจะมีรูพรุนขนาด 1- 5 μm ดังรูปที่ 3.10



รูปที่ 3.16 แสดงผล SEM ที่กำลังขยาย 5,000 เท่า ของ PAFR ที่ Baek H. และคณะ¹¹ สังเคราะห์ได้ชนิดมีรูพรุน

ทั้งนี้ผู้วิจัยคาดว่า สาเหตุที่ทำให้ PAFR A ที่สังเคราะห์ได้ ไม่มีรูพรุนแตกต่างจากรายงานก่อนหน้านี้คือ ขั้นตอนการทำให้เย็นตัวลง ซึ่งกรรมวิธีที่รายงานไว้ในการสังเคราะห์ PAFR A คือ ปล่อยให้เย็นตัวลงที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 12 ชั่วโมง โดยผู้วิจัยปล่อยให้พอลิเมอร์เย็นตัวลงอย่างช้าๆ จากอุณหภูมิ 120 °C ถึงอุณหภูมิห้องในอ่างน้ำมัน แต่ปรากฏว่าใช้เวลาเพียง 2 ชั่วโมงเท่านั้น ซึ่งต่างกันมากเมื่อเทียบกับวิธีที่ Baek H. และคณะ¹¹ รายงานไว้คือ 12 ชั่วโมง จากการสอบถามทางอีเมลไปยัง Dr.Heeyoel Baek ซึ่งได้แสดงความคิดเห็นว่า น่าจะ

เกิดจากขนาดของปฏิกิริยาที่ผู้วิจัยทำการสังเคราะห์ PAFR A มีขนาดเล็ก (small scale) ส่งผลให้ระยะเวลาที่ใช้ในการปล่อยไอน้ำตัวลง เกิดขึ้นค่อนข้างเร็ว ควรพยายามใช้ระยะเวลาให้ได้ 12 ชั่วโมง ผู้วิจัยจึงมีแนวคิด ว่า ควรปรับปรุงการสังเคราะห์ PAFR A ในครั้งต่อไป โดยการควบคุมไอน้ำตัวอย่างช้าๆ ในเวลา 12 ชั่วโมง ด้วยการปรับอุณหภูมิให้ลดลงเป็นขั้นบันได (stepwise) เช่น เริ่มจาก 120 °C, 100 °C, 80 °C, 60 °C, 40 °C ตามลำดับ

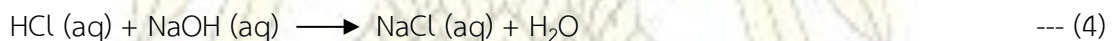
3.1.2 การหาปริมาณหมู่ซัลโฟนิกใน PAFR A

ปริมาณหมู่ซัลโฟนิกใน PAFR A ที่สังเคราะห์ได้มีผลต่อการเร่งปฏิกิริยาเคมี ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือกใช้วิธีการไทเทรตในการหาปริมาณหมู่ซัลโฟนิก เนื่องจากเป็นวิธีการที่ผู้วิจัยสามารถทำได้ด้วยตัวเองอย่างง่ายและรวดเร็ว

การหาปริมาณกรดที่มีใน PAFR A ทำได้โดยอาศัยหลักการแลกเปลี่ยนไอออน ร่วมกับการไทเทรตกรด-เบส โดยใช้วิธีการของ Zhang X. และคณะ²³ เนื่องจาก PAFR เป็นเรซินชนิดประจุบวก (cation exchange resin) ชนิดหนึ่ง ซึ่งมีหมู่กรดซัลโฟนิก เป็นหมู่ที่ทำหน้าที่แลกเปลี่ยนไอออนประจุบวกกับสารละลายได้ หลังทำการผสม PAFR ที่ทราบน้ำหนักในสารละลาย NaCl ที่มีปริมาณโซเดียมไอออนมากเกินไป จะทำให้เกิดการแลกเปลี่ยนไอออนโซเดียมกับโปรตอนและเกิดกรด HCl ขึ้น ดังสมการ



จากสมการข้างต้น ปริมาณกรด HCl ที่เกิดขึ้นจะเท่ากับปริมาณโปรตอนของกรดซัลโฟนิกของ PAFR จึงสามารถหาปริมาณกรดซัลโฟนิกใน PAFR ได้โดยการหาปริมาณ HCl ด้วยการไทเทรตด้วยสารละลาย NaOH ที่ทราบความเข้มข้นที่แน่นอน โดยอาศัยความสัมพันธ์ ดังสมการ



จากการไทเทรตหาความเข้มข้นที่แน่นอนของสารละลาย NaOH โดยใช้สารมาตรฐาน KHP เข้มข้น 1.02 mM ดังตารางที่ 3.2 และคำนวณดังสมการที่ (5) พบว่าสารละลาย NaOH มีความเข้มข้น 1.45 mM

ตารางที่ 3.2 แสดงผลการไทเทรตสารละลายมาตรฐาน KHP ปริมาตร 10.00 mL ด้วยสารละลาย NaOH

ครั้งที่	ปริมาตรของสารละลาย NaOH (mL)		
	เริ่มต้น	สุดท้าย	ที่ใช้
1	10.00	17.10	7.10
2	25.00	32.00	7.10
3	32.00	95.00	6.95
ปริมาตรเฉลี่ย			7.05

$$C_{\text{NaOH}} = \frac{1 \text{ mol NaOH}}{1 \text{ mol KHP}} \times \frac{1.02 \times 10^{-3} \text{ mol KHP}}{1000 \text{ mL KHP sol.}} \times 10.00 \text{ mL KHP} \times \frac{1}{7.05 \text{ mL NaOH}} \times \frac{1000 \text{ mL}}{1 \text{ L}} \quad \text{--- (5)}$$

$$= 1.45 \text{ mM}$$

จากนั้นจึงไทเทรตหาความเข้มข้นของสารละลาย HCl ในสารละลายตัวอย่างที่เตรียมจาก PAFR A 105 mg ในสารละลายรวมปริมาตร 50.00 mL ด้วยสารละลาย NaOH เข้มข้น 1.45 mM ดังตารางที่ 3.3 และคำนวณหาปริมาณ HCl และปริมาณซัลโฟนิกใน PAFR A ดังสมการ (6) และ (7) ตามลำดับ พบว่ามีปริมาณหมู่ซัลโฟนิกใน PAFR A เท่ากับ 1.18 mmol/mg

ตารางที่ 3.3 แสดงผลการไทเทรตสารละลายตัวอย่าง 10.00 mL ด้วยสารละลาย NaOH

ครั้งที่	ปริมาตรของสารละลาย NaOH (mL)		
	เริ่มต้น	สุดท้าย	ที่ใช้
1	0.00	17.00	17.00
2	17.00	34.10	17.10
3	7.00	24.00	17.00
4	10.00	27.10	17.10
ปริมาตรเฉลี่ย			17.05

$$\text{HCl} = \frac{1 \text{ mol HCl}}{1 \text{ mol NaOH}} \times \frac{1.45 \times 10^{-3} \text{ mol NaOH}}{1000 \text{ mL NaOH sol.}} \times 17.05 \text{ mL NaOH} = 2.47 \times 10^{-5} \text{ mol} \quad \text{--- (6)}$$

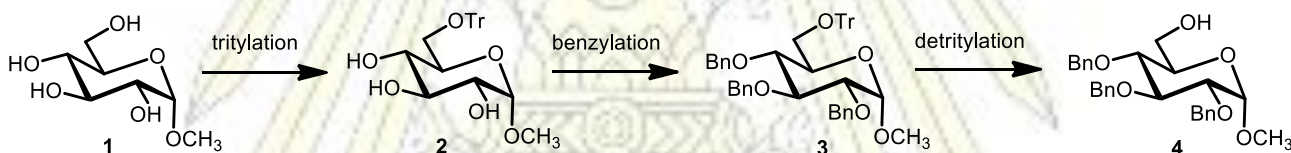
$$\text{HCl} = 2.47 \times 10^{-5} \text{ mol HCl} \times 5 = 1.24 \times 10^{-4} \text{ mol} \quad \text{--- (7)}$$

จากเปรียบเทียบพบว่ามีปริมาณกรดซัลโฟนิกใน PAFR A ที่ผู้วิจัยวิเคราะห์ด้วยการไทเทรตกรด-เบส มีค่าเท่ากับ 1.18 mmol/mg ซึ่งใกล้เคียงกับ PAFR ที่ Baek H. และคณะ¹¹ ได้ทำการสังเคราะห์และวิเคราะห์ปริมาณซัลเฟอร์ด้วยวิธี elemental analysis คือ 1.27 mmol/mg อย่างไรก็ตาม ผลการวิเคราะห์ด้วยวิธีการไทเทรตกรด-เบสที่ผู้วิจัยใช้ อาจให้ค่าที่คลาดเคลื่อนจากความเป็นจริง โดยความคลาดเคลื่อนประเภท systematic error นี้ อาจมีสาเหตุมาจากเครื่องมือ จากวิธีการวิเคราะห์ เช่น การเตรียมสารละลายมาตรฐานเบส NaOH จากของแข็งมักจะมีคาร์บอนเนตปนเปื้อนอยู่ด้วยเสมอ จะส่งผลให้จุดยุติไม่ชัดเจน²⁴ ทั้งนี้ผู้วิจัยอาจปรับปรุงได้โดยเตรียมสารละลาย NaOH ที่ปราศจากคาร์บอนเนต จากการเตรียมสารละลาย NaOH เข้มข้น

50% ก่อน เนื่องจาก Na_2CO_3 ละลายได้น้อยมากในสารละลายเบสเข้มข้น จากนั้นจึงนำส่วนสารละลายไปเจือจางตามต้องการ²⁴ และการใช้ความเข้มข้นของสารละลายในการวิเคราะห์ที่ต่ำมาก ส่งผลการเปลี่ยนแปลงสีของอินดิเคเตอร์สังเกตได้ค่อนข้างยาก โดยผู้วิจัยพบว่าปริมาณตัวไทเทรตที่ใช้ที่แตกต่างกันส่งผลต่อความต่างของระดับสีน้อยมาก ทั้งนี้อาจปรับปรุงโดยการเพิ่มปริมาณสารตัวอย่างให้มากขึ้น และเตรียมความเข้มข้นของสารมาตรฐานให้สูงขึ้น หรืออาจเลือกใช้วิธีการวิเคราะห์อื่นที่เหมาะสมต่อการวิเคราะห์ในระดับความเข้มข้นต่ำๆ เช่น การไทเทรตแบบโพเทนชิโอเมทรี (potentiometric titration)

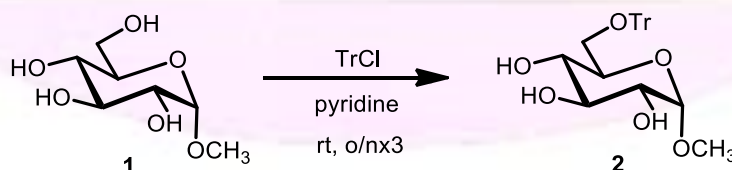
3.2 การสังเคราะห์สารคาร์โบไฮเดรตตั้งต้น methyl 2, 3, 4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside (4) ในปริมาณมาก

ผู้วิจัยต้องการศึกษาการปรับเปลี่ยนโครงสร้างทางเคมีของสารคาร์โบไฮเดรตโดยใช้ PAFR เป็นตัวเร่งชนิดกรดในปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันและทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน โดยการเปลี่ยนหมู่ไฮดรอกซีเป็นเอสเทอร์เพื่อความสะดวกต่อการศึกษาในเบื้องต้น ผู้วิจัยจึงเลือกศึกษากับสารคาร์โบไฮเดรตที่หมู่ไฮดรอกซีเพียงตำแหน่งเดียว และมีโครงสร้างที่ค่อนข้างเสถียรในสภาวะกรด ทำให้เกิดการออกแบบและสังเคราะห์สาร methyl 2, 3, 4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside (4) ขึ้นมา (รูปที่ 3.11) โดยสาร 4 สังเคราะห์ได้จากสารตั้งต้น α -D-methyl glucoside (1) ผ่านการทำปฏิกิริยา 3 ขั้นตอน ได้แก่ ปฏิกิริยา tritylation ปฏิกิริยา benzylation และปฏิกิริยา detritylation โดยใช้วิธีที่ได้มีการศึกษาไว้ภายในกลุ่มวิจัย



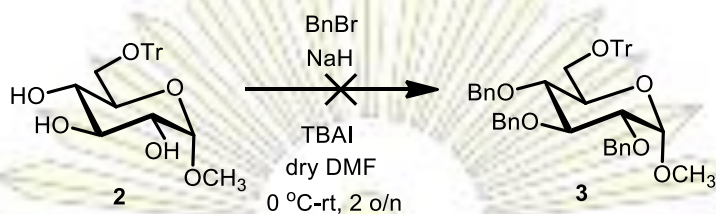
รูปที่ 3.17 แผนภาพแสดงปฏิกิริยาที่ใช้ในการสังเคราะห์สาร 4 จากสาร 1

การทำปฏิกิริยา tritylation มีวัตถุประสงค์เพื่อปกป้องหมู่ไฮดรอกซีชนิดปฐมภูมิ (primary alcohol) ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 6 โดยการเปลี่ยนให้เป็น trityl (triphenylmethyl) ether ที่มีความเสถียรต่อสภาวะเบสและนิวคลีโอไฟล์²⁵ (รูปที่ 3.12) เมื่อติดตามการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography และพบว่าจุดสารตั้งต้น 1 ซึ่งเป็นสารกำหนดปฏิกิริยา (limiting agent) หายไปหมดและเกิดจุดที่มีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้นเกิดขึ้นชัดเจน ซึ่งคาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ 2 ที่ต้องการ ผู้วิจัยจึงนำสารที่ได้ทั้งหมดไปทำปฏิกิริยา benzylation ต่อ โดยไม่ผ่านการหยุดปฏิกิริยาปฏิกิริยา (quench) และ aqueous work up



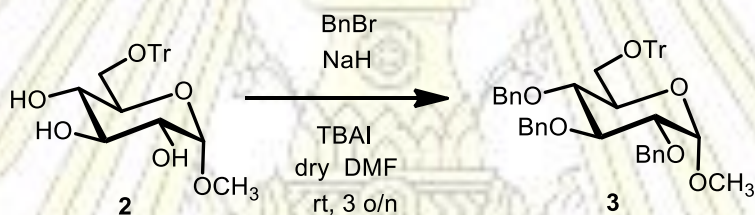
รูปที่ 3.18 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยา tritylation ของสาร 1 เป็นสาร 2

การทำปฏิกิริยา benzylation มีวัตถุประสงค์เพื่อปรับเปลี่ยนหมู่ไฮดรอกซีชนิดทุติยภูมิ (secondary alcohol) ให้เป็น benzyl ether ที่มีความเสถียรสูงทั้งในสภาวะกรดและเบส²⁵ แต่อย่างไรก็ตามจากการทำปฏิกิริยาพบว่า ไม่เกิดผลิตภัณฑ์ตามที่ต้องการ (รูปที่ 3.13)



รูปที่ 3.19 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยา benzylation ของสาร 2 เป็นสาร 3

สาเหตุที่ไม่ประสบความสำเร็จ น่าจะเกิดมาจากผู้วิจัยได้ปรับเปลี่ยนขั้นตอนการสังเคราะห์ที่ไม่ผ่าน aqueous work up ผู้วิจัยจึงทำการแยกเอาสารตั้งต้น 2 กลับมา โดยหยุดปฏิกิริยาด้วยการทำให้เป็นกลางด้วยการเติมสารละลาย NH_4Cl ในการทำให้สารละลายเป็นกลางนี้ ผู้วิจัยพบว่ามีของแข็งเป็นก้อนหนืดนอนก้นจำนวนมากในสารละลายที่มีสีน้ำตาลเข้มทึบ ไม่ละลายน้ำและละลายได้น้อยใน ethyl acetate จึงกรองแยกเอาของแข็งออกก่อนแล้วสกัดด้วย ethyl acetate และล้างเอา *N,N*-dimethyl formamide ออกด้วยน้ำประมาณ 5 ครั้ง

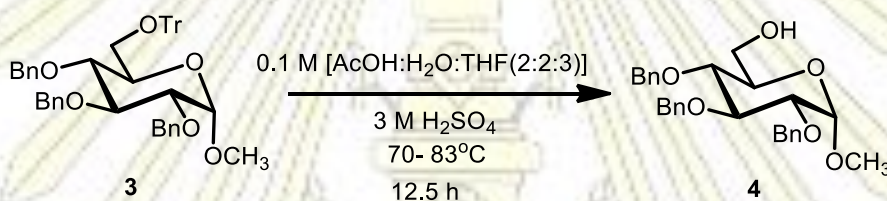


รูปที่ 3.20 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยา benzylation ของสาร 2 เป็นสาร 3

หลังสกัดสารตั้งต้น 2 กลับมา โดยยืนยันจากเทคนิค thin-layer chromatography ผู้วิจัยได้ทำปฏิกิริยา benzylation อีกครั้ง โดยเตรียมระบบให้อยู่ในสภาวะที่ปราศจากความชื้นภายใต้บรรยากาศของ Ar ก่อนด้วยการคนสารละลายไว้กับ molecular sieve 3 Å เป็นเวลา 1 คืนภายใต้บรรยากาศของ Ar จากนั้นจึงเติมรีเอเจนต์ ได้แก่ benzyl bromide, sodium hydride, tetrabutylammonium iodide และตัวทำละลาย *N,N*-dimethyl formamide เมื่อติดตามการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin layer chromatography และพบว่าจุดสารตั้งต้น 2 ซึ่งเป็นสารกำหนดปฏิกิริยา (limiting agent) จางหายไปหมดและเกิดจุดที่มีค่า R_f ต่างจากสารตั้งต้น ซึ่งคาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ 3 ที่ต้องการเกิดขึ้นชัดเจน จึงหยุดปฏิกิริยาด้วยการเติมสารละลาย NH_4Cl และสกัดด้วย ethyl acetate และล้างเอา *N,N*-dimethyl formamide ออกด้วยน้ำ จากนั้นจึงนำสารที่ได้ไปแยกให้บริสุทธิ์ขึ้น โดยใช้การกรองสารผ่านคอลัมน์บรรจุซิลิกาเจลขนาดสั้น (short plug) อย่างรวดเร็ว แล้วนำไปทำการตกผลึกในระบบตัวทำละลาย diethyl ether/hexanes หลังการตกผลึกนี้ พบว่าสารที่ได้มีลักษณะเป็นตะกอนขนาดเล็ก และเมื่อตรวจสอบด้วยเทคนิค thin-layer chromatography พบว่า ตะกอนของแข็งนั้นไม่ใช่สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ จึงนำเอาสารส่วนที่เป็นของเหลวมาทำการระเหยตัวทำ

ละลายอินทรีย์ออกและทำให้บริสุทธิ์ขึ้นด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีน้ำตาลอมเหลือง หนัก 4.8027 g คิดเป็น 26% yield (2 ขั้นตอน) ซึ่งค่อนข้างต่ำ ผู้วิจัยคาดว่า เป็นผลมาจากการทำปฏิกิริยาขั้น benzylation ที่ไม่สำเร็จในครั้งแรก ทำให้เกิดการเสียสาร 2 หลังการสกัดไป โดยขั้นตอนการนำสารกลับมาด้วยการสกัดนั้นค่อนข้างยุ่งยากเนื่องจากสารมีการแยกชั้นไม่ชัดเจนในกรวยแยก และมีของแข็งจำนวนมาก ทำให้ต้องเพิ่มขั้นตอนการกรองเอาของแข็งออก อีกทั้งต้องแบ่งสกัดหลายครั้ง เนื่องจากสารมีปริมาณมาก นอกจากนี้มีผลจากผู้วิจัยเลือกใช้ตัวทำละลายที่ชั่วไม่เหมาะสมต่อการสกัด และอาจสูญเสียสารไปกับชั้นน้ำจำนวนมาก เนื่องจากโครงสร้างของสาร 2 มีหมู่ไฮดรอกซิลอยู่จำนวนมาก จึงละลายได้ดีในชั้นน้ำ ซึ่งอาจปรับปรุงได้โดยการเก็บชั้นน้ำมาตรวจสอบและสกัดซ้ำอีกครั้งด้วยตัวทำละลายอื่น เช่น dichloromethane หรือทำการระเหยน้ำออก

ในขั้นตอนสุดท้ายผู้วิจัยได้นำสาร 3 ทำปฏิกิริยา detritylation เพื่อให้ได้สารผลิตภัณฑ์ 4 ที่มีหมู่ไฮดรอกซิลเพียง 1 ตำแหน่งที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 6 ดังที่ออกแบบไว้ในตอนต้น โดยการทำปฏิกิริยาในสภาวะที่เป็นกรดนี้ จะทำให้เกิดการหลุดออกของหมู่ trityl กลายเป็นหมู่ไฮดรอกซิลได้ (รูปที่ 3.15)

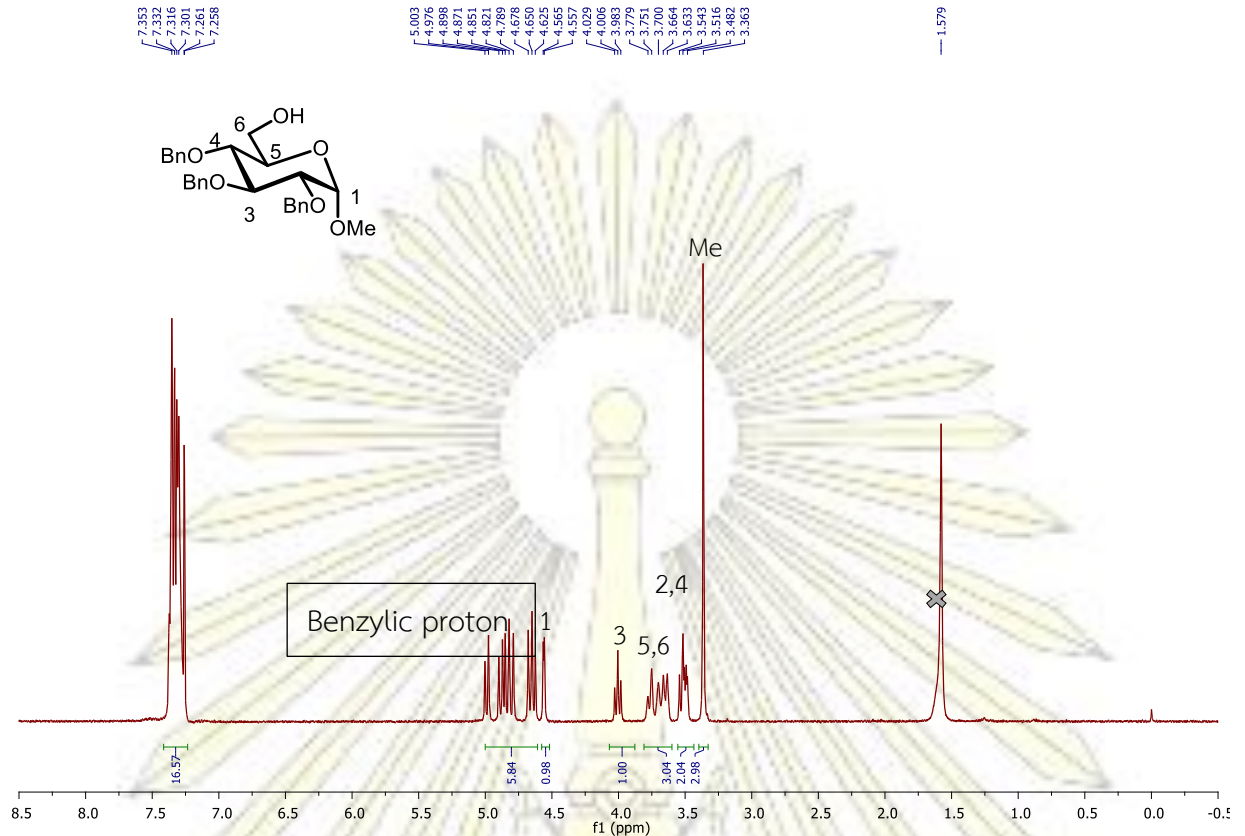


รูปที่ 3.21 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยา detritylation ของสาร 3 เป็นสาร 4

จากการติดตามปฏิกิริยาเมื่อเวลาผ่านไป 9 ชั่วโมง ด้วยเทคนิค thin-layer chromatography เมื่อใช้ภาวะที่มีอัตราส่วนของ acetic acid: H₂O: THF เป็น 1: 2: 3 และมี 3 M H₂SO₄ 20 หยดเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ที่อุณหภูมิ 70 °C พบว่าปฏิกิริยายังเกิดไม่สมบูรณ์ เนื่องจากเกิดจุดสารผลิตภัณฑ์ขึ้น แต่ยังมีจุดสารตั้งต้นเหลืออยู่จำนวนมาก ผู้วิจัยจึงปรับสภาวะโดยเพิ่มปริมาณ 3 M H₂SO₄ อีก 20 หยด ปรับสัดส่วนของ acetic acid : H₂O : THF เป็น 2: 2: 3 และเพิ่มอุณหภูมิเป็น 83 °C พบว่าปฏิกิริยาเกิดได้สมบูรณ์หลังเวลาผ่านไปเพียง 2.5 ชั่วโมง จากนั้นจึงหยุดปฏิกิริยาด้วยการทำให้สารละลายเป็นกลางโดยเติมของแข็ง NaHCO₃ และ Na₂CO₃ แล้วสกัดด้วย ethyl acetate และทำให้การแยกให้สารผลิตภัณฑ์มีความบริสุทธิ์ขึ้นด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีส้ม อย่างไรก็ตามผลิตภัณฑ์ที่บริสุทธิ์สูงควรมีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว และสารที่เป็นของแข็งจะทำให้สะดวกต่อการนำไปใช้ศึกษาในขั้นต่อไป ผู้วิจัยจึงเพิ่มความบริสุทธิ์ของผลิตภัณฑ์ด้วยการตกผลึก ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารของแข็งสีขาวหนัก 1.6297 g และเมื่อตกผลึกซ้ำได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเหลืองอ่อนเพิ่มอีก 0.0744 g รวมคิดเป็น 14% yield (3 ขั้นตอน)

จากการพิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ด้วย ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (รูปที่ 3.16) พบว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ต้องการจริงเมื่อเทียบกับข้อมูลที่มีรายงานมาก่อนหน้านี้ โดยสัญญาณของโปรตอนมีดังนี้

δ 7.35 - 7.26 (m, 17H), 5.00 - 4.63 (m, 6H), 4.56 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.78 - 3.60 (m, 3H), 3.54 -3.48 (m, 2H), 3.36 (s, 3H)

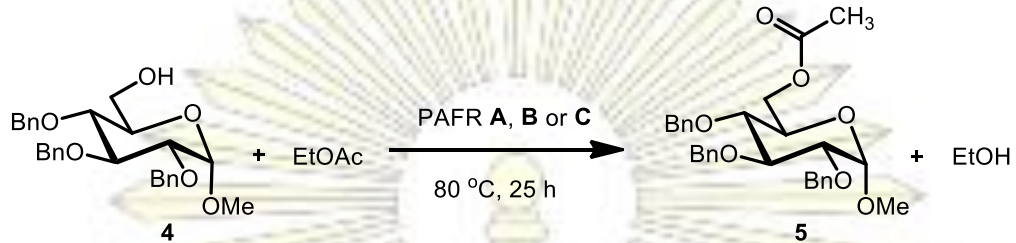


รูปที่ 3.22 แสดง ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 4
และมีอัตราส่วน integration จากซ้ายไปขวาเป็น 16:6:1:1:3:2:3

โดยพบสัญญาณของโปรตอนบนวงอะโรมาติกของวงเบนซิลแบบ multiplet ที่ δ 7.35 - 7.26 สัญญาณของโปรตอนที่ต่ออยู่บนคาร์บอนที่ติดกับวงอะโรมาติก (CH_2 benzylic proton) แบบ multiplet ที่ δ 5.00 - 4.63 สัญญาณโปรตอนบน anomeric คาร์บอนของคาร์โบไฮเดรต แบบ doublet ที่ δ 4.56 สัญญาณโปรตอนบนคาร์บอนของคาร์โบไฮเดรตตำแหน่งที่ 3 แบบ triplet ที่ δ 4.01 สัญญาณโปรตอนบนคาร์บอนของคาร์โบไฮเดรตตำแหน่งอีก 4 ตำแหน่งที่ δ 3.78 - 3.60 และ 3.54 - 3.48 และพบสัญญาณโปรตอนของ methyl แบบ singlet ที่ δ 3.36 ทั้งนี้สัญญาณโปรตอนของหมู่ไฮดรอกซี อาจพบที่ δ 1.56 การที่สัดส่วน integration ค่อนข้างสูงเนื่องจากอาจมีสัญญาณโปรตอนจากน้ำรวมอยู่ด้วย เช่นเดียวกับสัดส่วน integration ของโปรตอนบนวงอะโรมาติกที่มีค่าเกิน 15 อาจมาจากมีสัญญาณของตัวทำละลาย CDCl_3 รวมอยู่

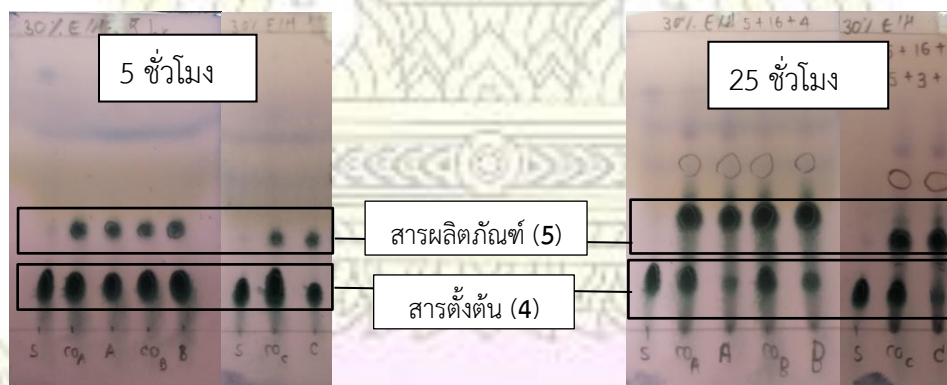
เพิ่มปริมาณตัวเร่งปฏิกิริยา เนื่องจากหากปฏิกิริยาเข้าสู่สมดุลแล้วการเพิ่มระยะเวลาและตัวเร่งจะไม่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสารตั้งต้นและสารผลิตภัณฑ์อีก

3.3.2 ปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ ethyl acetate



รูปที่ 3.25 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ ethyl acetate

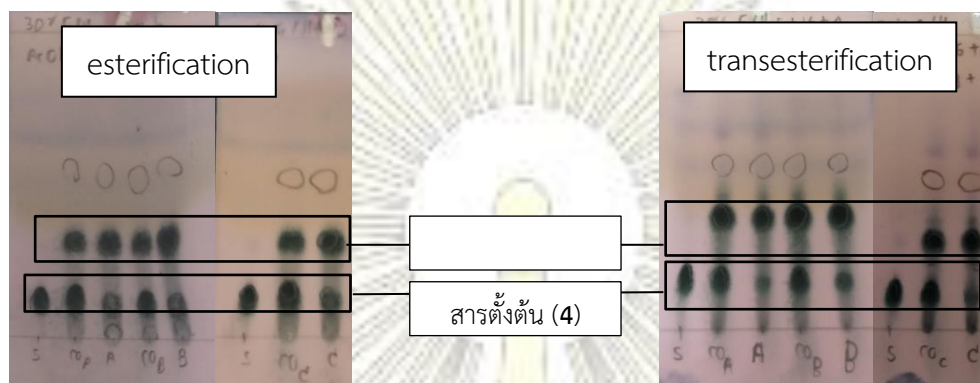
การทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ ethyl acetate มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบความสามารถในการเร่งปฏิกิริยาของ PAFR A, B และ C โดยตัวแปรต้นในการศึกษานี้ คือ ชนิดของ PAFR ตัวแปรควบคุม ได้แก่ ปริมาณ PAFR ปริมาณ ethyl acetate อุณหภูมิ และระยะเวลาที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา จากการติดตามการเปลี่ยนแปลงของปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin-layer chromatography พบว่า ปฏิกิริยาที่ใช้ตัวเร่งทั้ง 3 ชนิด เกิดได้มากขึ้น เมื่อใช้ระยะเวลาในการทำปฏิกิริยามากขึ้น โดยสังเกตได้จากขนาดของจุดสารผลิตภัณฑ์ที่มีขนาดใหญ่ขึ้น และเมื่อเทียบกับจุดสารตั้งต้นที่มีขนาดเล็กลง และหลังใช้เวลาในการทำปฏิกิริยาทั้งหมด 25 ชั่วโมง พบว่า PAFR A มีความสามารถในการเร่งปฏิกิริยาได้สูงที่สุด และ PAFR C มีประสิทธิภาพต่ำสุด โดยสังเกตเบื้องต้นได้จากขนาดจุดสารตั้งต้นที่เล็กลงมากที่สุด และจุดสารตั้งต้นมีขนาดใหญ่ที่สุดของปฏิกิริยาที่ถูกเร่งด้วย PAFR A เมื่อเทียบกับ PAFR B และ C ดังรูป 3.20



รูปที่ 3.26 TLC profile แสดงการติดตามปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ ethyl acetate ที่ 5 ชั่วโมงและ 25 ชั่วโมง; หมายเหตุ: A B และ C คือ ปฏิกิริยาที่ถูกเร่งด้วย PAFR A, B และ C ตามลำดับ

เมื่อเปรียบเทียบการสังเคราะห์สาร 5 ระหว่างปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน และปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชัน จากผล TLC profile รูปที่ 3.21 พบว่า ที่ระยะเวลาใกล้เคียงกัน (24-25 ชั่วโมง) ปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันสามารถดำเนินไปข้างหน้าได้ดีกว่าปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชัน โดยเปรียบเทียบจากสัดส่วนขนาดจุดสารผลิตภัณฑ์ต่อสารตั้งต้นที่มากกว่า ดังรูป 3.21 ทั้งนี้อาจมีสาเหตุจากความสามารถในการ

เป็นอิเล็กโตรไฟล์ (electrophilicity) ที่ต่างกันของ ethyl acetate และ acetic acid โดยเอสเทอร์ว่องไวกว่า กรดคาร์บอกซิลิก การทำปฏิกิริยาระหว่างสารคาร์โบไฮเดรต กับ ethyl acetate จึงว่องไวกว่า การทำปฏิกิริยาระหว่างสารคาร์โบไฮเดรต กับ acetic acid



รูปที่ 3.27 TLC profile แสดงการติดตามปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันและทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 เป็นสาร 5
หมายเหตุ : ก) ปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชัน ที่เวลา 24 ชั่วโมง, ข) ปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน ที่เวลา 25 ชั่วโมง

ผู้วิจัยจึงเลือกศึกษาการปรับเปลี่ยนโครงสร้างสารคาร์โบไฮเดรต โดยใช้ปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน และเพื่อให้ผลการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการเร่งปฏิกิริยาของ PAFR A, B และ C ผู้วิจัยแยกของผสมจากปฏิกิริยาด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี เพื่อหาปริมาณผลิตภัณฑ์และสารตั้งต้นที่เหลือจากการทำปฏิกิริยา พบว่า PAFR A, B และ C มีค่าการเปลี่ยนแปลงของสารตั้งต้น (%conversion) ที่ใกล้เคียงกัน คือ 82, 84 และ 86 % ตามลำดับ และได้ปริมาณผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ 77, 71 และ 64% ตามลำดับ ดังตารางที่ 3.4

ตารางที่ 3.4 แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงสารตั้งต้นและปริมาณผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน

การทดลองที่	ตัวเร่งปฏิกิริยา	%conversion	%yield
1	PAFR A	82	77
2	PAFR B	84	71
3	PAFR C	86	64

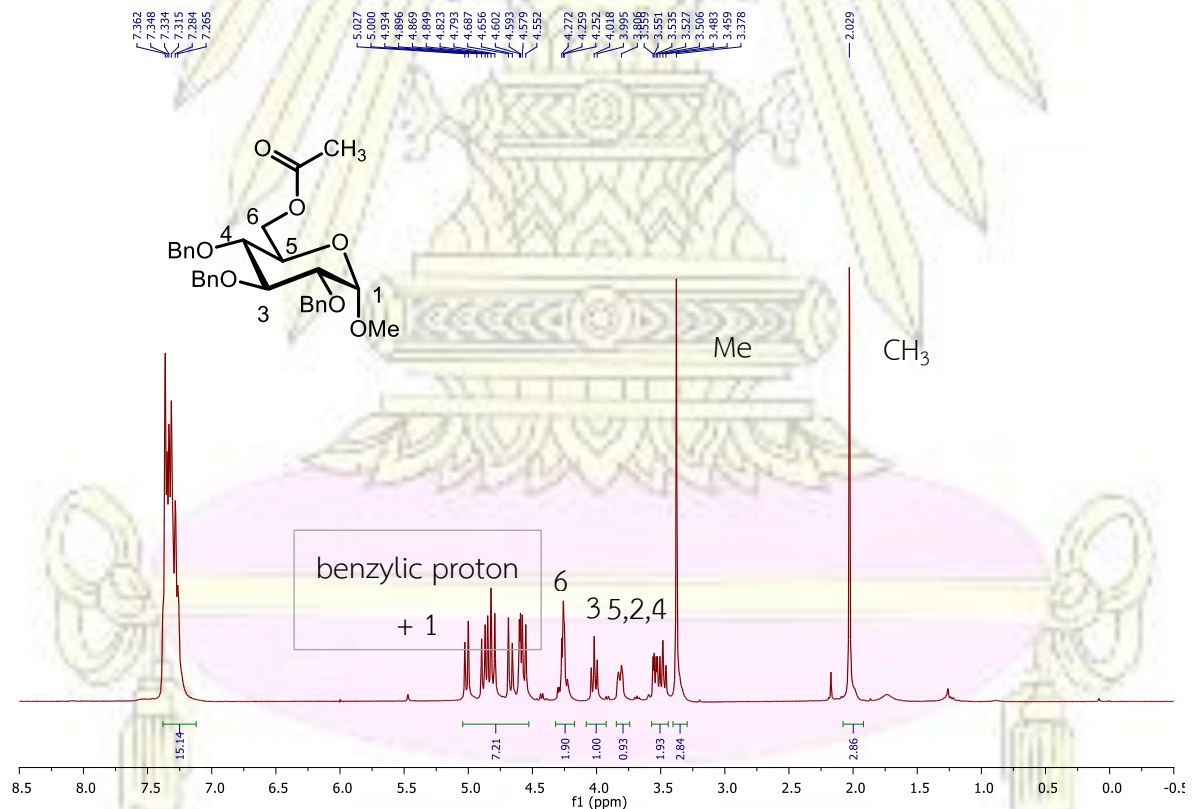
จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า PAFR A มีประสิทธิภาพในการเร่งปฏิกิริยาสูงสุด เนื่องจากได้ปริมาณผลิตภัณฑ์สูงสุด ทั้งนี้จากการศึกษางานวิจัยที่ผ่านมา ปริมาณหมู่ซัลโฟนิคในตัวเร่ง ความมีรูพรุน และขนาดพื้นที่ผิวที่ต่างกัน เป็นปัจจัยที่สามารถส่งผลให้ความสามารถในการเร่งปฏิกิริยาต่างกันได้ ซึ่งจากการวิเคราะห์ธาตุองค์ประกอบบนพื้นผิวของ PAFR ด้วยเทคนิค Energy Dispersive X-Ray Spectrometry พบว่า PAFR ทั้ง 3 ชนิด มีธาตุซัลเฟอร์เป็นองค์ประกอบในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน แสดงว่ามีปริมาณหมู่ซัลโฟนิคไม่แตกต่างกัน ดังนั้นปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อความสามารถในการเร่งปฏิกิริยาของ PAFR ทั้ง 3 ชนิด ให้แตกต่างกัน คือความมีรูพรุน และขนาดพื้นที่ผิว อย่างไรก็ตามจากภาพ SEM พบว่า PAFR ทั้ง 3 ชนิด ไม่มีรูพรุนแสดงให้เห็น

เห็นอย่างชัดเจนจากเทคนิค SEM ดังนั้นในอนาคตผู้วิจัยวางแผนที่จะใช้เทคนิคการดูดซับก๊าซ ตามทฤษฎีของ Brunauer-Emmett-Telle (BET) เพื่อให้ได้ข้อมูลขนาดพื้นที่ผิว และขนาดรูพรุนของ PAFR ที่ชัดเจนมากขึ้น

จากการพิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการเร่งปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ิฟิเคชันโดยใช้ PAFR ทั้ง 3 ชนิด ด้วยเทคนิค ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (รูปที่ 3.22, ก-2, ก-4) และเปรียบเทียบกับรายงานที่มีมาก่อนหน้า พบว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ตามต้องการจริง ในที่นี้ผู้วิจัยขอแสดงข้อมูลและอธิบายสัญญาณของโปรตอนของผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการเร่งปฏิกิริยาโดยใช้ PAFR A เท่านั้น (รูปที่ 3.22) เนื่องจากเป็นผลิตภัณฑ์ชนิดเดียวกัน โดยสัญญาณมีดังนี้

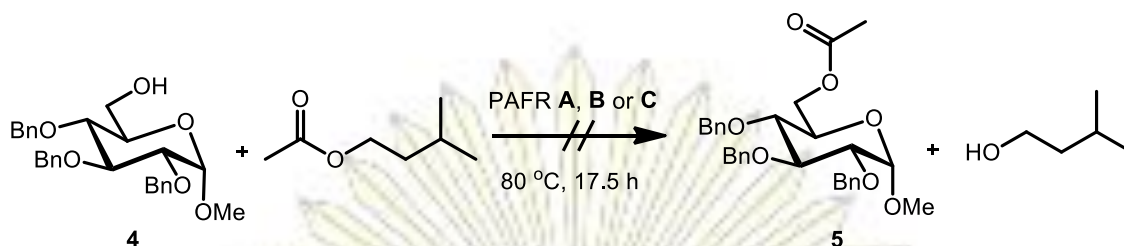
δ 7.36 - 7.27 (m, 15H), 5.03 - 4.55 (m, 7H), 4.27 - 4.25 (m, 2H), 4.02 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.83 - 3.81 (m, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)

พบสัญญาณของโปรตอนบนวงอะโรมาติกของวงเบนซิล แบบ multiplet ที่ δ 7.36 - 7.27 สัญญาณของโปรตอนที่ต่ออยู่บนคาร์บอนที่ติดกับวงอะโรมาติก (CH_2 benzylic proton) และโปรตอนที่ anomeric คาร์บอน แบบ multiplet ที่ δ 5.03 - 4.55 สัญญาณโปรตอนบนคาร์บอนของคาร์โบไฮเดรตตำแหน่งที่ 6 แบบ multiplet ที่ δ 4.27 - 4.25 สัญญาณโปรตอนบนคาร์บอนของคาร์โบไฮเดรตตำแหน่งที่ 3 แบบ triplet ที่ δ 4.02 โปรตอนบนคาร์บอนของคาร์โบไฮเดรตอีก 3 ตำแหน่งที่ 3.83 - 3.81, 3.56 - 3.46 สัญญาณโปรตอนของ methyl (Me) แบบ singlet ที่ δ 3.38 และสัญญาณโปรตอนของ methyl (CH_3) ที่ต่อกับคาร์บอนิลซึ่งยืนยันว่าเป็น acetyl ที่ δ 2.03 และมีสัดส่วน integration ทุกตำแหน่งสอดคล้องกับจำนวนโปรตอนตามโครงสร้าง เป็น 15:7:2:1:1:2:3:3 ตามลำดับ



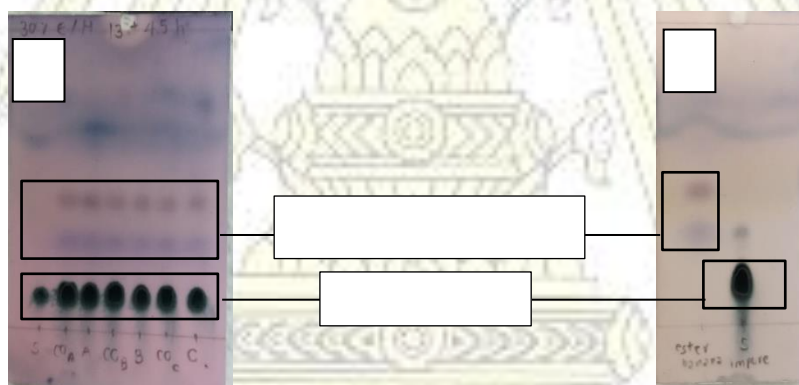
รูปที่ 3.28 แสดง ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 5 และมีอัตราส่วน integration จากซ้ายไปขวาเป็น 15:7:2:1:1:2:3:3

3.3.3 ปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ isopentyl acetate



รูปที่ 3.29 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ isopentyl acetate

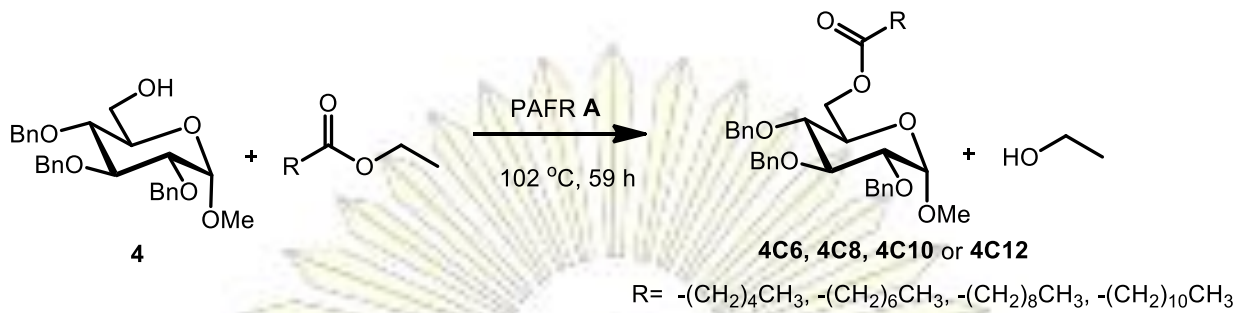
เนื่องจากการปรับเปลี่ยนโครงสร้างสารคาร์โบไฮเดรต โดยใช้ปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ ethyl acetate ในปฏิกิริยาก่อนหน้าให้ปริมาณผลิตภัณฑ์ 5 สูง ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาผลของการเปลี่ยนโครงสร้างของเอสเทอร์ด้านที่มาจากแอลกอฮอล์ต่อการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันกับสาร 4 โดยเอสเทอร์ที่เลือกใช้คือ isopentyl acetate จากการติดตามการเปลี่ยนแปลงของปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin-layer chromatography พบว่า หลังเวลาผ่านไป 13 ชั่วโมง ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงใดๆ ในปฏิกิริยาที่ถูกเร่งด้วย PAFR A, B และ C คือไม่เกิดจุดสารผลิตภัณฑ์ใดเพิ่มเติม นอกจากจุดสารตั้งต้น และที่ระยะเวลาทั้งหมด 17.5 ชั่วโมง ปฏิกิริยาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงใด ดังรูปที่ 3.24 จึงสรุปว่าไม่เกิดปฏิกิริยา สาเหตุที่ทำให้ปฏิกิริยาเกิดขึ้นยาก อาจมาจากโครงสร้างของ isopentyl acetate ที่มีความกะทัดรัดมากกว่า ethyl acetate จึงส่งผลให้ความสามารถในการเข้าชนนิวคลีโอไฟล์หรือหมู่ไฮดรอกซิลของสาร 4 ลดลง



รูปที่ 3.30 TLC profile

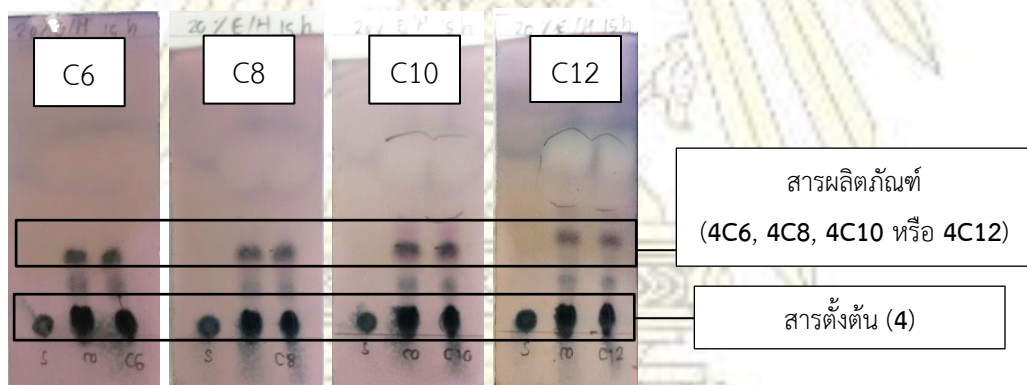
หมายเหตุ : ก) ปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน ที่เวลา 17.5 ชั่วโมง, ข) สารตั้งต้นที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา

3.3.4 ปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ เอทิลเอสเทอร์ชนิดต่างๆ



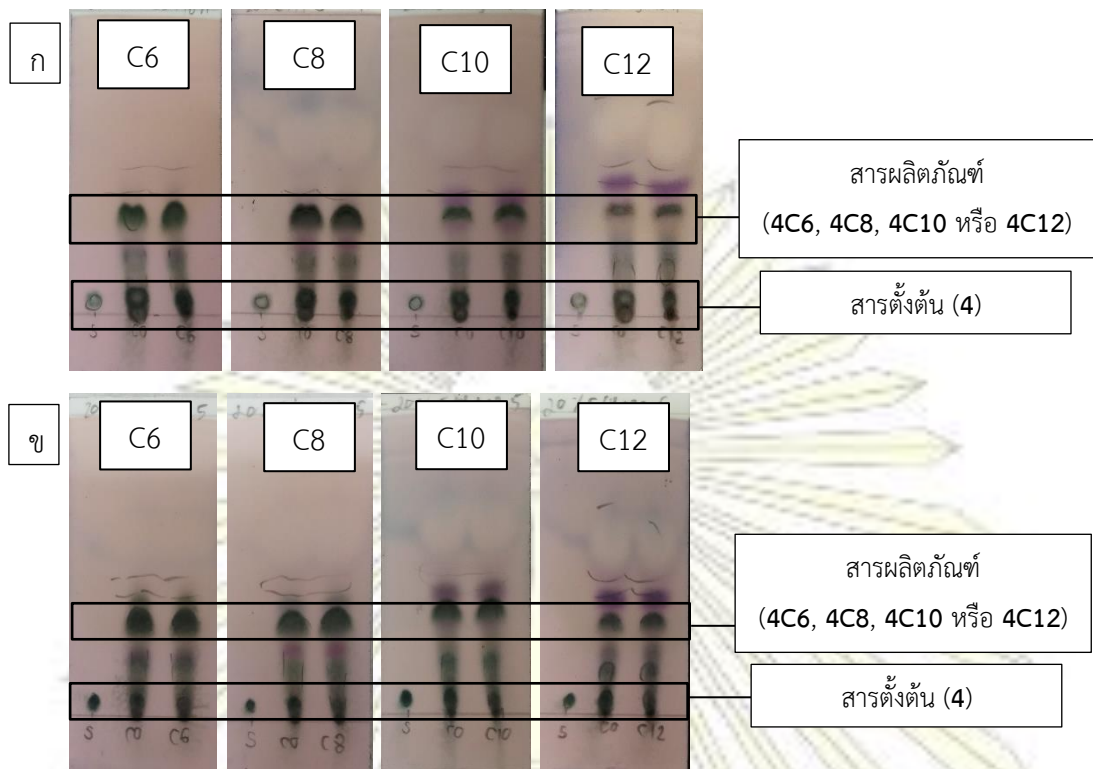
รูปที่ 3.315 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ เอทิลเอสเทอร์ชนิดต่างๆ

เนื่องจากการปรับเปลี่ยนโครงสร้างสารคาร์โบไฮเดรต โดยใช้ PAFR A เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ ethyl acetate ในปฏิกิริยาก่อนหน้าให้ปริมาณผลิตภัณฑ์ 5 ค่อนข้างสูง และสูงกว่าการใช้ PAFR B และ C ผู้วิจัยจึงเลือกใช้ PAFR A ในการศึกษาผลของการเปลี่ยนโครงสร้างของเอสเทอร์ด้านหมู่เอซิลต่อการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันกับสาร 4 โดยเลือกใช้เอทิลเอสเทอร์ที่มีความยาวของสายไฮโดรคาร์บอนด้านหมู่ต่างกัน ได้แก่ ethyl hexanoate (C6), ethyl octanoate (C8), ethyl decanoate (C10) และ ethyl dodecanoate (C12) จากการติดตามการเปลี่ยนแปลงของปฏิกิริยาด้วยเทคนิค thin-layer chromatography พบว่า หลังทำปฏิกิริยาผ่านไป 15 ชั่วโมง เกิดจุดสารที่คาดว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการขึ้น แต่ยังคงเกิดขึ้นได้น้อยทั้ง 4 การทดลอง สังเกตได้จุดสารผลิตภัณฑ์ที่มีขนาดเล็กเมื่อเทียบกับขนาดจุดสารตั้งต้น ดังรูปที่ 3.26



รูปที่ 3.26 TLC profile ปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ เอทิลเอสเทอร์ชนิดต่างๆ ที่เวลา 15 ชั่วโมง

เนื่องจากปฏิกิริยาทั้ง 4 การทดลองข้างต้น มีแนวโน้มในการเกิดขึ้นได้ แต่ค่อนข้างต่ำ อาจเนื่องจากปฏิกิริยาเกิดได้ช้า ผู้วิจัยจึงเพิ่มปริมาณ PAFR A ในทุกการทดลอง เพื่อเร่งปฏิกิริยา และติดตามการเปลี่ยนแปลงปฏิกิริยาหลังเพิ่มปริมาณ PAFR A ไปอีก 21 ชั่วโมง (ชั่วโมงที่ 36) พบว่า สารผลิตภัณฑ์เกิดได้มากขึ้น โดยสังเกตได้จากขนาดจุดที่ใหญ่กว่าเมื่อเทียบกับจุดสารตั้งต้น จึงเพิ่มระยะเวลาในการทำปฏิกิริยาอีก 23 ชั่วโมง (ชั่วโมงที่ 59) และพบว่า สารตั้งต้นมีขนาดจุดเล็กลง และสารผลิตภัณฑ์มีจุดขนาดใหญ่ขึ้นเล็กน้อย เมื่อเทียบกับก่อนเพิ่มระยะเวลา ดังรูปที่ 3.27



รูปที่ 3.27 TLC profile ปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับ เอทิลเอสเทอร์ชนิดต่างๆ
หมายเหตุ* ก) ที่เวลา 36 ชั่วโมง และข) ที่เวลา 59 ชั่วโมง

เนื่องจากระยะเวลารวมที่ใช้ทำปฏิกิริยาก่อนข้างนานมากแล้ว (59 ชั่วโมง) แต่ปฏิกิริยายังเกิดไม่สมบูรณ์ ผู้วิจัยจึงหยุดปฏิกิริยา และแยกของผสมจากปฏิกิริยาทั้ง 4 การทดลองด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี เพื่อหาปริมาณผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ พบว่า การใช้เอทิลเอสเทอร์ ได้แก่ ethyl hexanoate (C6), ethyl octanoate (C8), ethyl decanoate (C10) และ ethyl dodecanoate (C12) ให้ปริมาณผลิตภัณฑ์ 4C6, 4C8, 4C10 และ 4C12 ใกล้เคียงกันเท่ากับ 66%, 65%, 62% และ 62% ตามลำดับ ดังตารางที่ 3.5

ตารางที่ 3.5 แสดงปริมาณผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับเอทิลเอสเทอร์ชนิดต่างๆ

การทดลองที่	เอทิลเอสเทอร์ตั้งต้น	%yield
1	ethyl hexanoate (C6)	66
2	ethyl octanoate (C8)	65
3	ethyl decanoate (C10)	62
4	ethyl dodecanoate (C12)	62

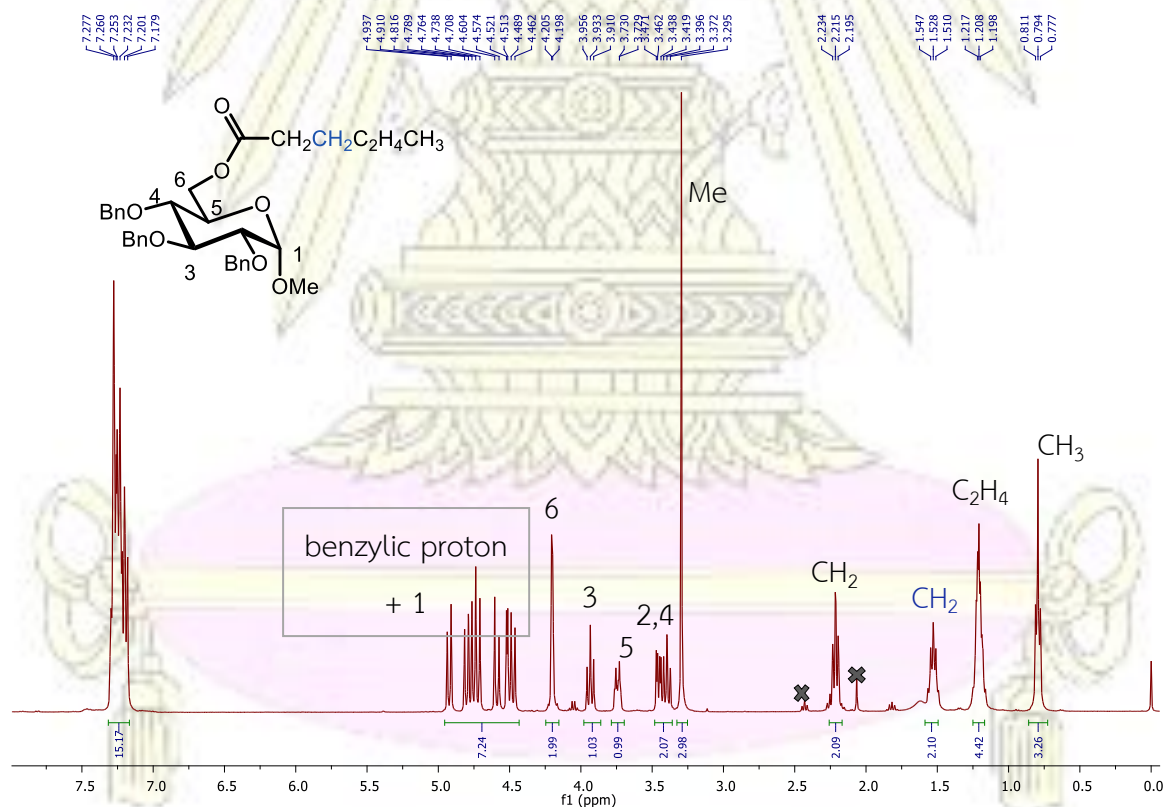
จากการพิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของสาร 4 กับเอทิลเอสเทอร์ชนิดต่างๆ ใช้ PAFR A เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ด้วยเทคนิค ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (รูปที่ 3.28 - 3.31) และเปรียบเทียบกับรายงานที่มีมาก่อนหน้า พบว่าเป็นสารผลิตภัณฑ์ ซึ่งเกิดจากเอทิลเอสเทอร์

ได้แก่ ethyl hexanoate (C6), ethyl octanoate (C8), ethyl decanoate (C10) และ ethyl dodecanoate (C12) ตามต้องการจริง

สัญญาณของสารผลิตภัณฑ์ 4C6 ซึ่งเกิดจาก ethyl hexanoate (C6) (รูปที่ 3.28) มีดังนี้

δ 7.28 - 7.18 (m, 15H), 4.94 - 4.46 (m, 7H), 4.20 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.21 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.55 - 1.51 (m, 2H), 1.22 - 1.20 (m, 4H), 0.79 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)

พบสัญญาณของโปรตอนบนวงอะโรมาติกของวงเบนซิล แบบ multiplet ที่ δ 7.28 - 7.18 สัญญาณของโปรตอนที่ต่ออยู่บนคาร์บอนที่ติดกับวงอะโรมาติก (CH_2 benzylic proton) และโปรตอนที่เป็น anomeric คาร์บอน แบบ multiplet ที่ δ 4.94 - 4.46 สัญญาณโปรตอนบนคาร์บอนของคาร์โบไฮเดรตตำแหน่งที่ 6 แบบ doublet ที่ δ 4.20 สัญญาณโปรตอนบนคาร์บอนของคาร์โบไฮเดรตตำแหน่งที่ 3 แบบ triplet ที่ δ 3.93 สัญญาณโปรตอนบนคาร์บอนของคาร์โบไฮเดรตตำแหน่งที่ 5 แบบ multiplet ที่ δ 3.73 สัญญาณโปรตอนบนคาร์บอนของคาร์โบไฮเดรตตำแหน่งที่ 2 และ 4 แบบ multiplet ที่ δ 3.47 - 3.37 สัญญาณโปรตอนของ methyl (Me) ที่ต่อกับออกซิเจน แบบ singlet ที่ δ 3.30 สัญญาณโปรตอนของ methylene (CH_2) ที่ต่อกับคาร์บอนิล แบบ triplet ที่ δ 2.21 สัญญาณโปรตอนบนสายอะลิฟาติกไฮโดรคาร์บอนที่ใกล้เคียงกันได้แก่ CH_2 , C_2H_4 และ CH_3 แบบ multiplet ที่ δ 1.55 - 1.51, 1.22 - 1.20 และ triplet ที่ δ 0.79 ตามลำดับ และมีสัดส่วน integration ทุกตำแหน่งสอดคล้องกับจำนวนโปรตอนตามโครงสร้าง เป็น 15:7:2:1:1:2:3:2:2:4:3 ตามลำดับ

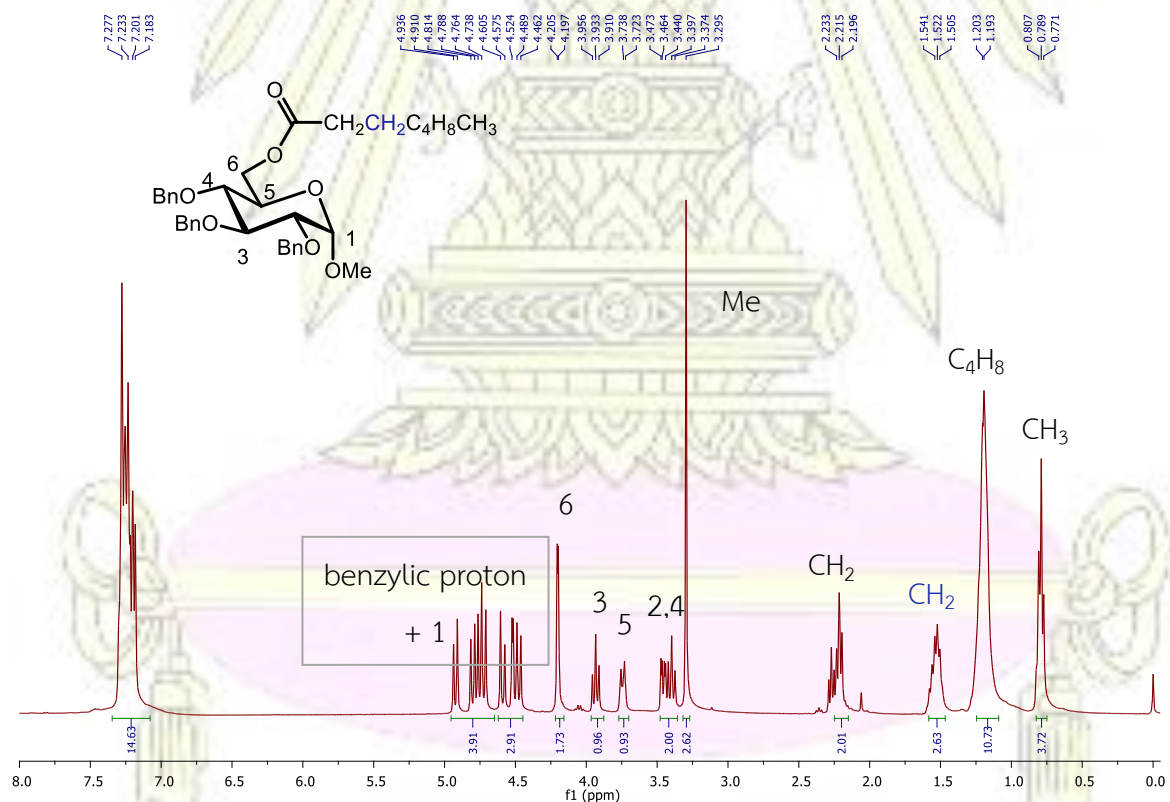


รูปที่ 3.28 แสดง ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 4C6 และมีอัตราส่วน integration จากซ้ายไปขวาเป็น 15:7:2:1:1:2:3:2:2:4:3

สัญญาณของสารผลิตภัณฑ์ 4C8 ซึ่งเกิดจาก ethyl octanoate (C8) (รูปที่ 3.29) มีดังนี้

δ 7.28 - 7.18 (m, 15H), 4.94 - 4.46 (m, 7H), 4.20 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.74 - 4.73 (m, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.54 - 1.50 (m, 3H), 1.20 - 1.19 (m, 11H), 0.81 - 0.77 (m, 4H)

พบสัญญาณของโปรตอนบนวงอะโรมาติกของวงเบนซิล แบบ multiplet ที่ δ 7.28 - 7.18 สัญญาณของโปรตอนที่ต่ออยู่บนคาร์บอนที่ติดกับวงอะโรมาติก (CH_2 benzylic proton) และโปรตอน anomeric คาร์บอน แบบ multiplet ที่ δ 4.94 - 4.46 สัญญาณโปรตอนบนคาร์บอนของคาร์โบไฮเดรตตำแหน่งที่ 6 แบบ doublet ที่ δ 4.20 สัญญาณโปรตอนบนคาร์บอนของคาร์โบไฮเดรตตำแหน่งที่ 3 แบบ triplet ที่ δ 3.93 สัญญาณโปรตอนบนคาร์บอนของคาร์โบไฮเดรตตำแหน่งที่ 5 แบบ multiplet ที่ δ 3.74-3.73 สัญญาณโปรตอนบนคาร์บอนของคาร์โบไฮเดรตตำแหน่งที่ 2 และ 4 แบบ multiplet ที่ δ 3.47 - 3.37 สัญญาณโปรตอนของ methyl (Me) ที่ต่อกับออกซิเจน แบบ singlet ที่ δ 3.30 สัญญาณโปรตอนของ methylene (CH_2) ที่ต่อกับคาร์บอนิล แบบ triplet ที่ δ 2.21 สัญญาณโปรตอนบนสายอะลิฟาติกไฮโดรคาร์บอนที่ใกล้เคียงกันได้แก่ CH_2 , C_4H_8 และ CH_3 แบบ multiplet ที่ δ 1.54 - 1.50, 1.20 - 1.19 และ triplet ที่ δ 0.81 - 0.77 ตามลำดับ และมีสัดส่วน integration เป็น 15:7:2:1:1:2:3:2:3:11:4 อย่างไรก็ตาม สัดส่วน integration ดังกล่าวมีบางส่วนค่อนข้างสูงกว่าค่าจริง (15:7:2:1:1:2:3:2:2:8:3) ที่สัญญาณโปรตอนบนสายอะลิฟาติกไฮโดรคาร์บอน ได้แก่ CH_2 , C_4H_8 และ CH_3 เนื่องจากสารผลิตภัณฑ์นี้มีสารอื่นเจือปนเล็กน้อย (trace impurity)

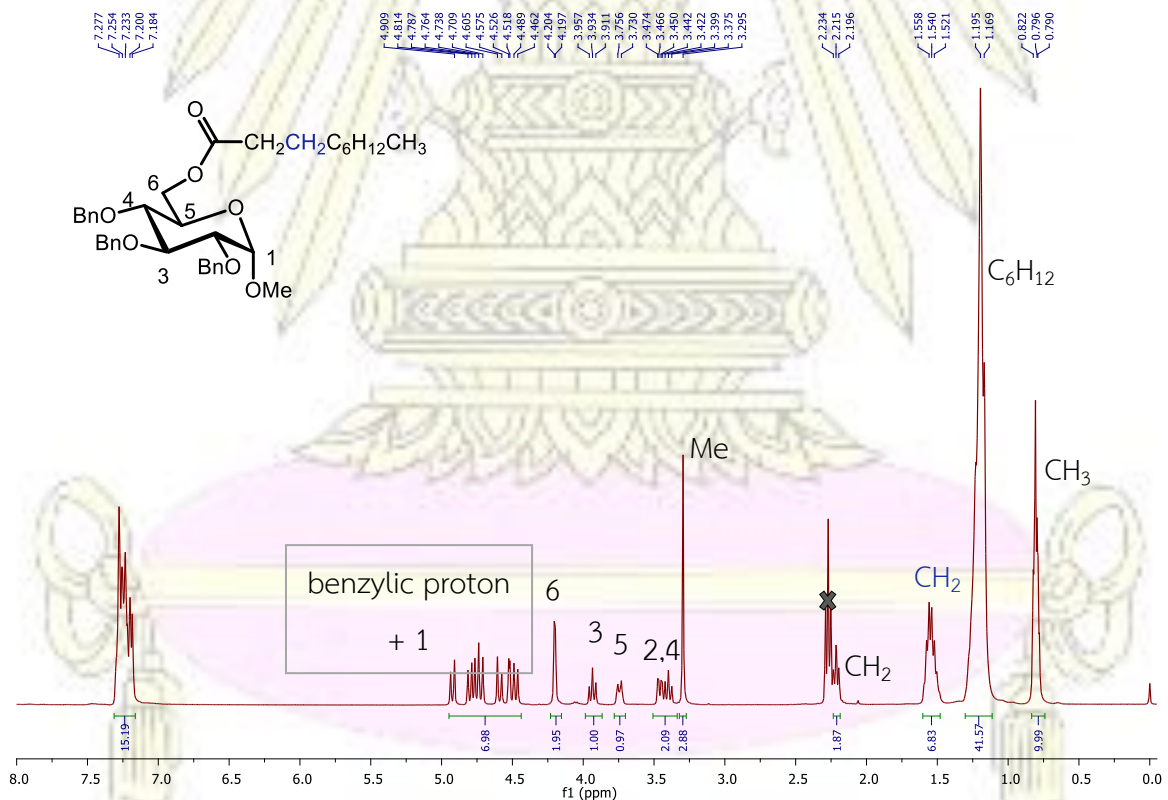


รูปที่ 3.29 แสดง ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 4C8 และมีอัตราส่วน integration จากซ้ายไปขวาเป็น 15:7:2:1:1:2:3:2:3:11:4

สัญญาณของสารผลิตภัณฑ์ **4C10** ซึ่งเกิดจาก ethyl decanoate (C10) (รูปที่ 3.30) มีดังนี้

δ 7.28 - 7.18 (m, 15H), 4.91 - 4.46 (m, 7H), 4.20 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.76 - 3.73(m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 3.30 (s, 1H), 2.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.56 - 1.52 (m, 7H), 1.20 - 1.17 (m, 42H), 0.82 - 0.79 (m, 10H)

พบสัญญาณของโปรตอนบนวงอะโรมาติกของวงเบนซิล แบบ multiplet ที่ δ 7.28 - 7.18 สัญญาณของโปรตอนที่ต่ออยู่บนคาร์บอนที่ติดกับวงอะโรมาติก (CH_2 benzylic proton) และโปรตอน anomeric คาร์บอน แบบ multiplet ที่ δ 4.91 - 4.46 สัญญาณโปรตอนบนคาร์บอนของคาร์โบไฮเดรตตำแหน่งที่ 6 แบบ doublet ที่ δ 4.20 สัญญาณโปรตอนบนคาร์บอนของคาร์โบไฮเดรตตำแหน่งที่ 3 แบบ triplet ที่ δ 3.93 สัญญาณโปรตอนบนคาร์บอนของคาร์โบไฮเดรตตำแหน่งที่ 5 แบบ multiplet ที่ δ 3.76-3.73 สัญญาณโปรตอนบนคาร์บอนของคาร์โบไฮเดรตตำแหน่งที่ 2 และ 4 แบบ multiplet ที่ δ 3.47 - 3.38 สัญญาณโปรตอนของ methyl (Me) ที่ต่อกับออกซิเจน แบบ singlet ที่ δ 3.30 สัญญาณโปรตอนของ methylene (CH_2) ที่ต่อกับคาร์บอนิล แบบ triplet ที่ δ 2.22 สัญญาณโปรตอนบนสายอะลิฟาติกไฮโดรคาร์บอนที่ใกล้เคียงกันได้แก่ CH_2 , C_6H_{12} และ CH_3 แบบ multiplet ที่ δ 1.56 - 1.52, 1.20 - 1.17 และ triplet ที่ δ 0.82 - 0.79 ตามลำดับ และมีสัดส่วน integration เป็น 15:7:2:1:1:2:3:2:7:42:10 อย่างไรก็ตามสัดส่วน integration ดังกล่าวมีบางส่วนค่อนข้างสูงกว่าค่าจริง (15:7:2:1:1:2:3:2:2:12:3) ที่สัญญาณโปรตอนบนสายอะลิฟาติกไฮโดรคาร์บอน ได้แก่ CH_2 , C_6H_{12} และ CH_3 เนื่องจากสารผลิตภัณฑ์นี้ ยังมีสารอื่นเจือปนเล็กน้อย (trace impurity)

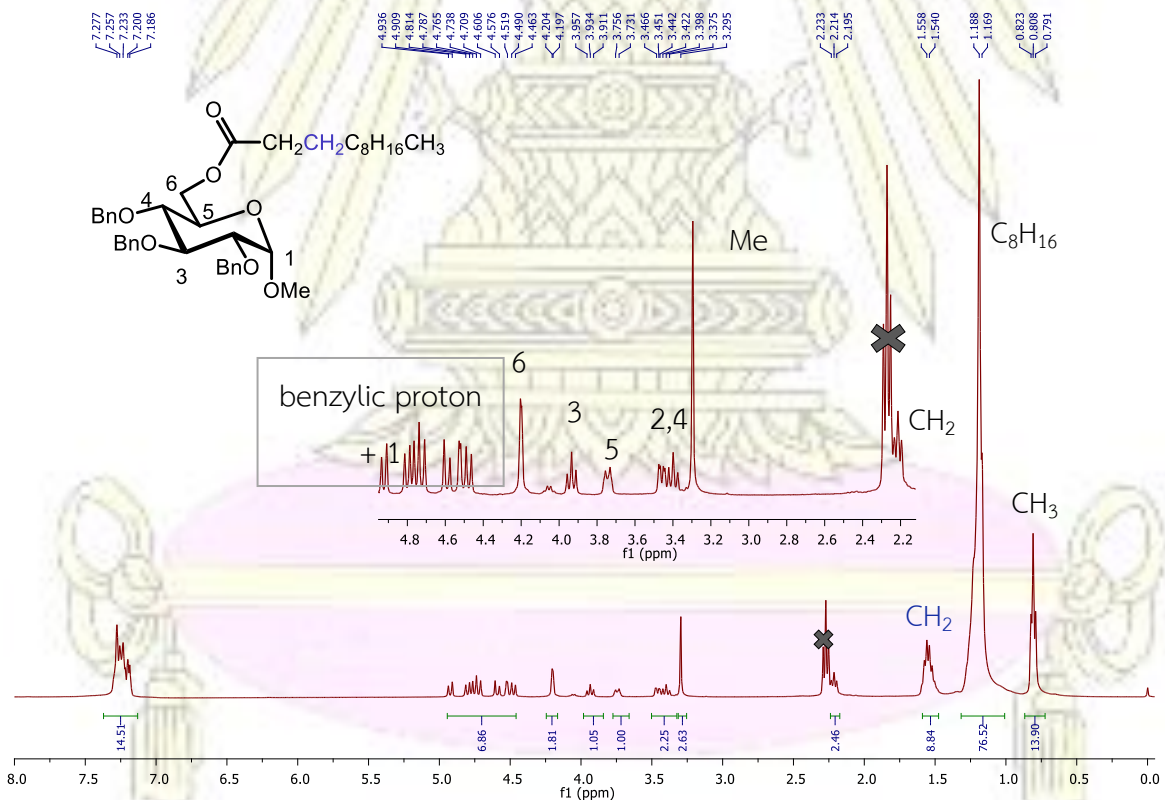


รูปที่ 3.30 แสดง ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร **4C10** และมีอัตราส่วน integration จากซ้ายไปขวาเป็น 15:7:2:1:1:2:3:2:7:42:10

สัญญาณของสารผลิตภัณฑ์ 4C12 ซึ่งเกิดจาก ethyl dodecanoate (C12) (รูปที่ 3.31) มีดังนี้

δ 7.28– 7.19 (m, 15H), 4.94 – 4.46 (m, 7H), 4.20 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.47 – 3.38 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.56-1.54 (m, 9H), 1.19-1.17 (m, 77H), 0.82-0.79 (m, 14H)

พบสัญญาณของโปรตอนบนวงอะโรมาติกของวงเบนซิล แบบ multiplet ที่ δ 7.28 - 7.19 สัญญาณของโปรตอนที่ต่ออยู่บนคาร์บอนที่ติดกับวงอะโรมาติก (CH_2 benzylic proton) และโปรตอนที่เป็น anomeric คาร์บอน แบบ multiplet ที่ δ 4.94 - 4.46 สัญญาณโปรตอนบนคาร์บอนของคาร์โบไฮเดรตตำแหน่งที่ 6 แบบ doublet ที่ δ 4.20 สัญญาณโปรตอนบนคาร์บอนของคาร์โบไฮเดรตตำแหน่งที่ 3 แบบ triplet ที่ δ 3.93 สัญญาณโปรตอนบนคาร์บอนของคาร์โบไฮเดรตตำแหน่งที่ 5 แบบ multiplet ที่ δ 3.76-3.73 สัญญาณโปรตอนบนคาร์บอนของคาร์โบไฮเดรตตำแหน่งที่ 2 และ 4 แบบ multiplet ที่ δ 3.47 - 3.38 สัญญาณโปรตอนของ methyl (Me) ที่ต่อกับออกซิเจน แบบ singlet ที่ δ 3.30 สัญญาณโปรตอนของ methylene (CH_2) ที่ต่อกับคาร์บอนิล แบบ triplet ที่ δ 2.20 สัญญาณโปรตอนบนสายอะลิฟาติกไฮโดรคาร์บอนที่ใกล้เคียง ได้แก่ CH_2 , C_8H_{16} และ CH_3 แบบ multiplet ที่ δ 1.56 - 1.54, 1.19 - 1.17 และ triplet ที่ δ 0.82 - 0.79 ตามลำดับ และมีสัดส่วน integration เป็น 15:7:2:1:1:2:3:2:9:77:14 อย่างไรก็ตามการ integration ดังกล่าวมีบางส่วนค่อนข้างสูงกว่าค่าจริง (15:7:2:1:1:2:3:2:16:3) ที่สัญญาณโปรตอนบนสายอะลิฟาติกไฮโดรคาร์บอน ได้แก่ CH_2 , C_8H_{16} และ CH_3 เนื่องจากสารผลิตภัณฑ์นี้ ยังมีสารอื่นเจือปนเล็กน้อย (trace impurity)



รูปที่ 3.31 แสดง ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) ของสาร 4C12

และมีอัตราส่วน integration จากซ้ายไปขวาเป็น 15:7:2:1:1:2:3:3:9:77:14

บทที่ 4

สรุปผลการทดลอง

งานวิจัยนี้ได้ออกแบบและสังเคราะห์ Phenolsulfonic Acid-Formaldehyde Resin (PAFR) 3 ชนิด ได้แก่ PAFR A, B และ C ผ่านปฏิกิริยาแทนที่ของอิเล็กโตรไฟล์บนวงอะโรมาติก (electrophilic aromatic substitution) โดยมี phenolsulfonic acid และ formaldehyde เป็นสารตั้งต้น ชนิดของ PAFR ถูกแบ่งออกตามระยะเวลาและวิธีการเย็นตัวของสารที่ต่างกัน โดย PAFR A คือ PAFR ที่ถูกปล่อยให้เย็นลงอย่างช้าๆ บนอ่างน้ำมันจาก 120 °C จนถึงอุณหภูมิห้อง ในเวลา 2 ชั่วโมง PAFR B คือ PAFR ที่ถูกทำให้เย็นตัวอย่างรวดเร็ว โดยการแช่ในอ่างน้ำแข็งทันที เป็นเวลา 6 นาที และ PAFR C คือ PAFR ที่ถูกทำให้เย็นตัวลงโดยการแช่ในอ่างน้ำพร้อมการสั่นด้วยคลื่น ultrasonic เป็นเวลา 12 นาที ลักษณะของ PAFR ทั้ง 3 ชนิดที่สังเคราะห์ได้หลังการทำให้เย็นตัวลงและแห้ง เป็นเม็ดของแข็งขนาดเล็กสีน้ำตาลเข้มอมแดง โดยได้ทำการวิเคราะห์ดังต่อไปนี้

1. ศึกษาลักษณะพื้นผิวของ PAFR ที่สังเคราะห์ได้ด้วยเทคนิค SEM (Scanning Electron Microscopy) พบว่า PAFR A มีลักษณะพื้นผิวไม่สอดคล้องกับ PAFR ที่ Baek H. และคณะรายงานว่ามีประสิทธิภาพสูง¹¹ คือไม่มีรูพรุนตามที่คาดหวัง ส่วน PAFR B มีพื้นผิวค่อนข้างเรียบและไม่มีรูพรุนใกล้เคียงกับ PAFR ที่ Baek H. และคณะรายงานว่ามีประสิทธิภาพต่ำ และ PAFR C มีพื้นผิวค่อนข้างขรุขระมากกว่า B และน้อยกว่า A

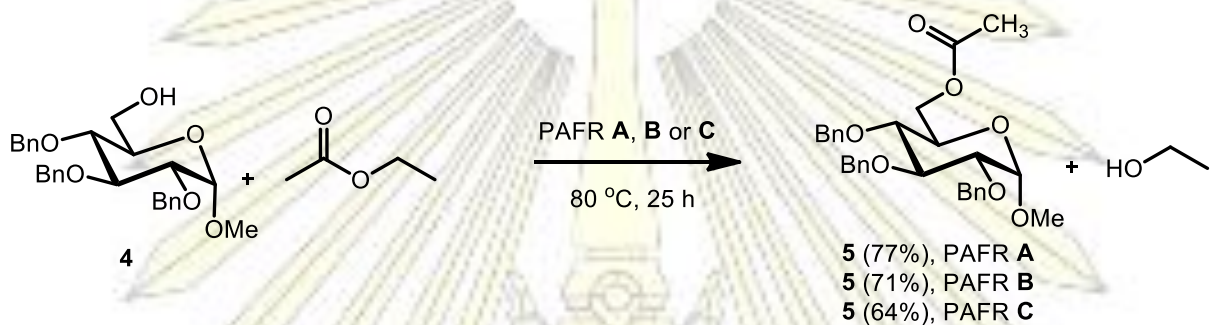
2. ศึกษาธาตุองค์ประกอบด้วยเทคนิค EDS (Energy Dispersive X-Ray Spectrometry) พบว่า PAFR ทั้ง 3 ชนิดยังคงมีหมู่ซัลโฟนิค เนื่องจากพบธาตุซัลเฟอร์เป็นองค์ประกอบ

3. การวิเคราะห์ปริมาณหมู่กรดซัลโฟนิคใน PAFR A ด้วยการไทเทรตกรด-เบส มีค่าเท่ากับ 1.18 mmol/mg ใกล้เคียงกับค่าที่ Baek H. และคณะรายงาน

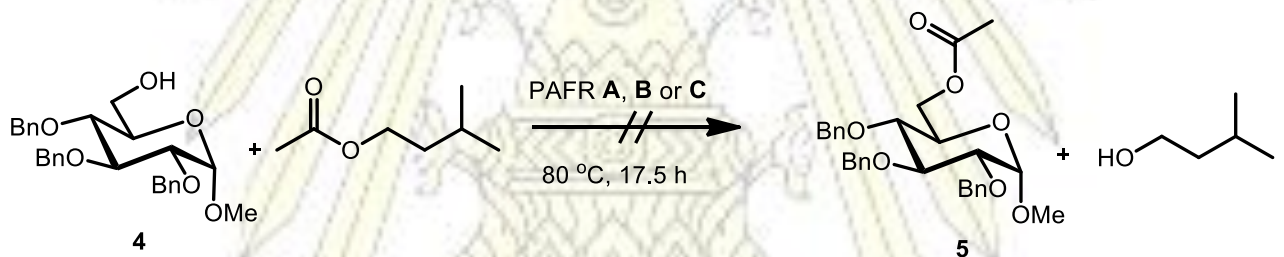
จากนั้นผู้วิจัยจึงได้สังเคราะห์สารคาร์โบไฮเดรตต้นแบบเพื่อใช้ในการวิจัยนี้ ชนิด methyl 2, 3, 4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranoside (4) สามารถสังเคราะห์ได้จาก α -D-methyl glucoside ด้วยการทำปฏิกิริยา 3 ขั้นตอน ได้แก่ ปฏิกิริยา tritylation, ปฏิกิริยา benzylation และปฏิกิริยา detritylation ได้ปริมาณผลิตภัณฑ์รวม 14% (3 ขั้นตอน)

เมื่อศึกษาการปรับเปลี่ยนโครงสร้างสารคาร์โบไฮเดรต 4 โดยใช้ PAFR A, B และ C เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันกับ acetic acid และปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันกับ ethyl acetate พบว่าปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันมีประสิทธิภาพมากกว่าปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชัน เนื่องจากให้สารผลิตภัณฑ์ 5 มากกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับเทคนิค thin-layer chromatography ผู้วิจัยจึงเลือกศึกษาการปรับเปลี่ยนโครงสร้างสารคาร์โบไฮเดรตโดยใช้ปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันต่อไป และจากการเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการเร่งปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันของ PAFR ทั้ง 3 ชนิด พบว่า PAFR A มีประสิทธิภาพสูงสุด เนื่องจากให้ปริมาณผลิตภัณฑ์ 5 สูงถึง 77% เมื่อเทียบกับ PAFR B และ C ซึ่งให้ปริมาณผลิตภัณฑ์ 5 และ 64% ตามลำดับ (รูปที่ 4.321) และเมื่อเปลี่ยนชนิดของเอสเทอร์เป็น isopentyl acetate เพื่อศึกษาผล

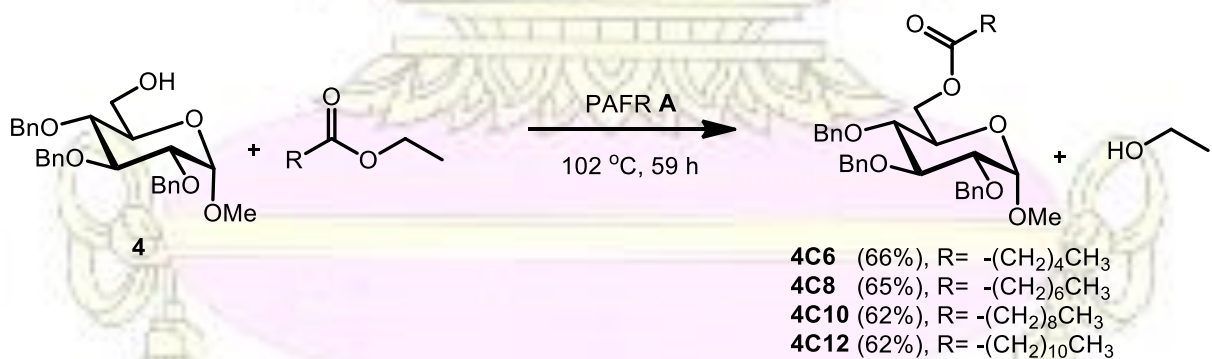
ของการเปลี่ยนโครงสร้างของเอสเทอร์ โดยเพิ่มความยาวสายไฮโดรคาร์บอนด้านที่มาจากแอลกอฮอล์ และทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอริฟิเคชัน โดยมี PAFR A, B และ C เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่า ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงใด (รูปที่ 4.332) อาจเนื่องมาจากผลของความเกะกะที่ทำให้การเข้าปฏิกิริยากันระหว่างสารคาร์โบไฮเดรต **4** และเอสเทอร์ เกิดขึ้นลดลง และสถานะที่ใช้ในการศึกษาอาจไม่เหมาะสม เมื่อปรับเปลี่ยนชนิดของเอสเทอร์เป็นเอทิลเอสเทอร์ที่มีความยาวสายไฮโดรคาร์บอนด้านเอซิลต่างกัน ได้แก่ ethyl hexanoate (C6), ethyl octanoate (C8), ethyl decanoate (C10) และ ethyl dodecanoate (C12) ทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอริฟิเคชันกับสารคาร์โบไฮเดรต **4** โดยมี PAFR A เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่าให้ปริมาณผลิตภัณฑ์ **4C6**, **4C8**, **4C10** และ **4C12** ใกล้เคียงกันเท่ากับ 66%, 65%, 62% และ 62% ตามลำดับ (รูปที่ 4.343)



รูปที่ 4.351 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอริฟิเคชันของสาร **4** กับ ethyl acetate



รูปที่ 4.362 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอริฟิเคชันของสาร **4** กับ isopentyl acetate



รูปที่ 4.373 แผนภาพแสดงการทำปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอริฟิเคชันของสาร **4** กับ เอทิลเอสเทอร์ชนิดต่างๆ

แนวทางการดำเนินงานวิจัยในอนาคต

จากการศึกษาการปรับเปลี่ยนโครงสร้างสารคาร์โบไฮเดรตโดยใช้ PAFR เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา เอสเทอร์ฟิเคชันและทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน ทางผู้วิจัยได้มีแนวทางวิจัยต่อไปในอนาคต ได้แก่

1. ศึกษาและปรับปรุงวิธีการสังเคราะห์ PAFR เพื่อใช้มีลักษณะทางกายภาพและทางเคมี ได้แก่ ความมีรูพรุนและปริมาณหมู่ซัลโฟนิค ที่สอดคล้องกับงานวิจัยของ Bae H. และคณะ¹¹ มากขึ้น
2. ศึกษาการใช้ซ้ำของ PAFR ในการเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน



เอกสารอ้างอิง

- 1 Yousefi, S.; Bayat, S.; Rahman, M. B. A.; Ismail, I. S.; Sakie, E.; Abdulmalek, E. Synthesis and in Vitro Bioactivity Evaluation of New Glucose and Xylitol Ester Derivatives of 5-Aminosalicylic Acid. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 97295.
- 2 Guang, J.; Rumlow, A. Z.; Wiles, M. L.; O'Neill, S.; Walczak, A. M. Sulfated liposaccharides inspired by telomerase inhibitor axinelloside A. *Tetrahedron Letters.* **2017**, *58*, 4867-4871.
- 3 AlFindee, N. M.; Zhang, Q.; Subedi, Y. P.; Shrestha, P. J.; Kawasaki, Y.; Grilley, M.; Takemoto, Y. J.; Chang, Cheng-W. T. One-step synthesis of carbohydrate esters as antibacterial and antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* **2018**, *26*, 765-774.
- 4 Yang, Z.; Huang, Z. L. Enzymatic Synthesis of Sugar Fatty Acid Esters in Ionic Liquids. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 1767-1775.
- 5 Mukherjee, S.; Mukhopadhyay, B. Phase Selective Carbohydrate Gelator. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 2270-2273
- 6 Gremos, S.; Zarafeta, D.; Kekos, D.; Kolis, F. Direct enzymatic acylation of cellulose pretreated in BMIMCl ionic liquid. *Bioresource Technology.* **2011**, *102*, 1378-1382.
- 7 Manabe, K.; Limura, S.; Sun, X.; Kobayashi, S. Dehydration Reactions in Water. Brønsted Acid- surfactant- Combined Catalyst for Ester, Ether, Thioether, and Dithioacetal Formation in Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11971-11978.
- 8 Wang, Z. M.; Wu, C. Z.; Yuan, Z. H.; Lee, J. S.; Park S. C. Repeated use of methanol and sulfuric acid to pretreat jatropha oil for biodiesel production. Proceedings of ISES solar world congress 2007: solar energy and human settlement **2007**, *5*, 2413-2417.
- 9 Minakawa, M.; Baek, H.; Yamada, Y. M. A.; Han, J. W.; Uozumi, Y. Direct Dehydrative Esterification of Alcohols and Carboxylic Acids with a Macroporous Polymeric Acid Catalyst. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5798.
- 10 Kim, Y. H.; Han, J.; Jung, B. Y.; Baek, H.; Yamada, Y. M. A.; Uozumi, Y.; Lee, Y. S. Production of Valuable Esters from Oleic Acid with a Porous Polymeric Acid Catalyst without Water Removal. *Synlett.* **2015**, *27*, 29-32.
- 11 Baek, H.; Minakawa, M.; Yamada, Y. M. A.; Han, J. W.; Uozumi, Y. In-Water and Neat Batch and Continuous-Flow Direct Esterification and Transesterification by a Porous Polymeric Acid Catalyst. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 25925.

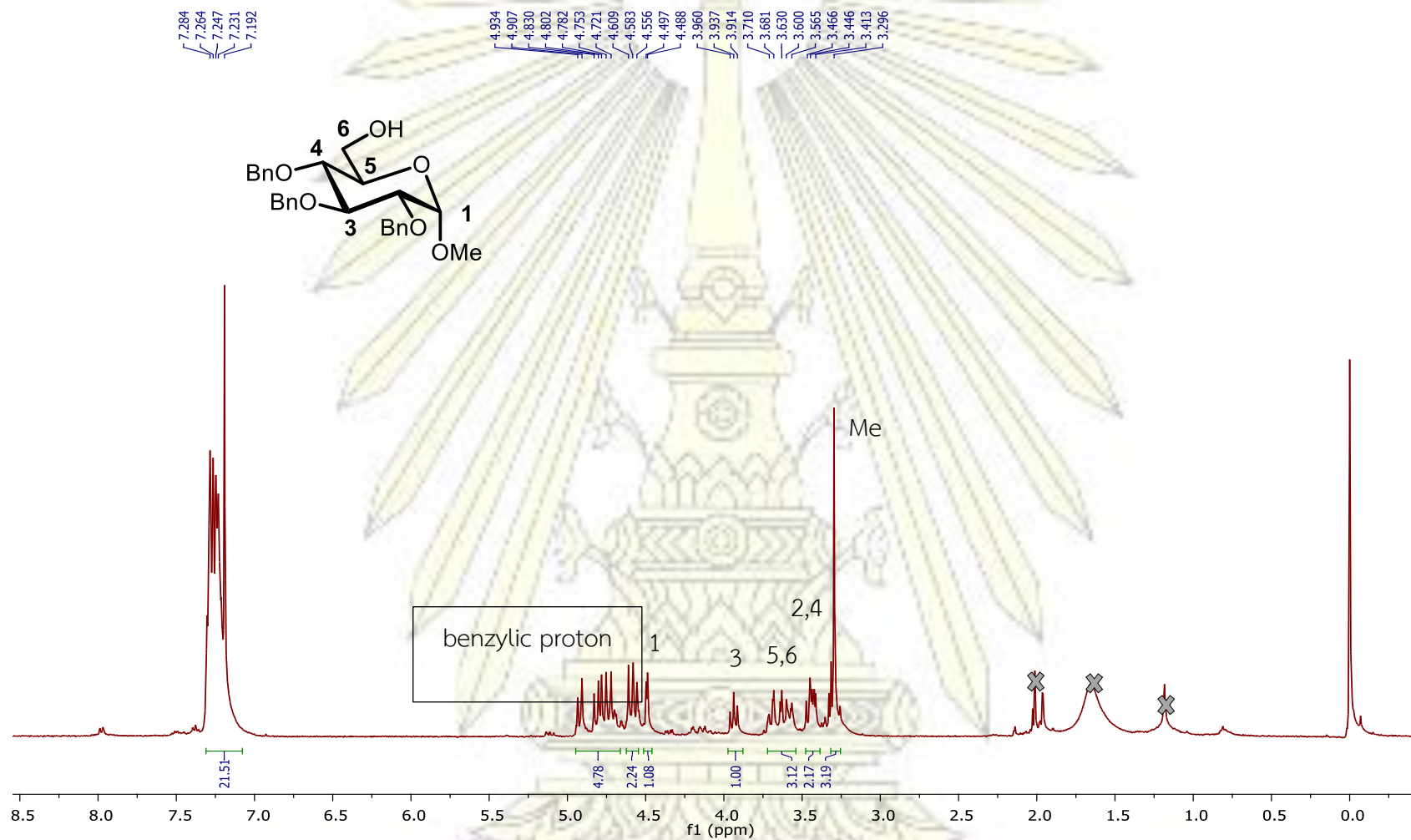
- 12 Tejero, M. A.; Ramírez, E.; Fité, C.; Tejero, J. Esterification of levulinic acid with butanol over ion exchange resins. *Applied Catalysis A: General*. **2016**, *517*, 56-66.
- 13 Fu, J; Chen, L; Lv, P; Yang, L; Yuan, Z. Free fatty acids esterification for biodiesel production using self-synthesized macroporous cation exchange resin as solid acid catalyst. *Fuel*. **2015**, *514*, 1-8.
- 14 Alrouh, F.; Karam, A.; Alshaghel, A.; El-Kadri, S. Direct esterification of olive-pomace oil using mesoporous silica supported sulfonic acids. *Arab. J. Chem.* **2017**, *10*, S281–S286.
- 15 Guan, Q.; Li, Y.; Chen, Y.; Shi, Y.; Gu, J.; B, Li.; Miao, R.; Chen, Q.; Ning, P. Sulfonated multi-walled carbon nanotubes for biodiesel production through triglycerides transesterification. *RSC Advances*. **2017**, *7*, 7250.
- 16 Pan, H.; Li, H.; Liu, X. F.; Zhang, H.; Yang, K. L.; Huang, S.; Yang, S. Mesoporous polymeric solid acid as efficient catalyst for (trans)esterification of crude *Jatropha curcas* oil. *Fuel Processing Technology*. **2016**, *150*, 50-57.
- 17 Su, F.; Guo, Y. Advancements in solid acid catalysts for biodiesel production. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2934.
- 18 Peters, T. A.; Benes, N. E.; Holmen, A.; Keurentjes, J. T. F. Comparison of commercial solid acid catalysts for the esterification of acetic acid with butanol. *Appl. Catal., A*. **2006**, *297*, 182.
- 19 Chemical information management unit, Center of excellence on hazardous substance management Chulalongkorn University. Acetyl chloride. <http://www.chemtrack.org/Chem-Detail.asp?ID=00024&NAME=Acetic%20chloride> (accessed April 27, 2018).
- 20 Mitsubishi-Chemical Foods Corporation. Sugar esters. <http://www.mfc.co.jp/english/whatsse.htm> (accessed April 6, 2018).
- 21 Gremos, S.; Zarafeta, D.; Kekos, D.; Kolisis, F. Direct enzymatic acylation of cellulose pretreated in BMIMCl ionic liquid. *Bioresour. Technol.* **2011**, *102*, 1378-1382.
- 22 Tamborini, L.H.; Casco, M. E.; Militello, M. P.; Silvestre-Albero, J.; Barbero, C. A.; Acevedo, D. F. Sulfonated porous carbon catalysts for biodiesel production: Clear effect of the carbon particle size on the catalyst synthesis and properties. *Fuel Process. Technol.* **2016**, *149*, 209-217.
- 23 Zhang, X.; Zhao, Y.; Xu, S.; Yang, Y.; Liu, J.; Wei, Y.; Yang, Q. Polystyrene sulphonic acid resins with enhanced acid strength via macromolecular self-assembly within confined nanospace. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3170.

- 24 เจริญขวัญ ไกรยา, พนมสันต์ เอี่ยมจันทร์, พุทธรักษา วรานุศุภากุล, ปกรณ์ วรานุศุภากุล, ภัสสรณ์พล งามอุโฆษ, สุชาดา จุอนุวัฒน์กุล, วัลภา เอื้องไมตรีภิมย์, อภิชาติ อิ่มยิ้ม *คู่มือปฏิบัติการเคมีปริมาณวิเคราะห์*, สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2558, 65-84.
- 25 Zweife, G. S.; Nantz, M. H. *Modern organic synthesis: an introduction*, Craig Bleyer, the United States of America, 2007, 61-63.

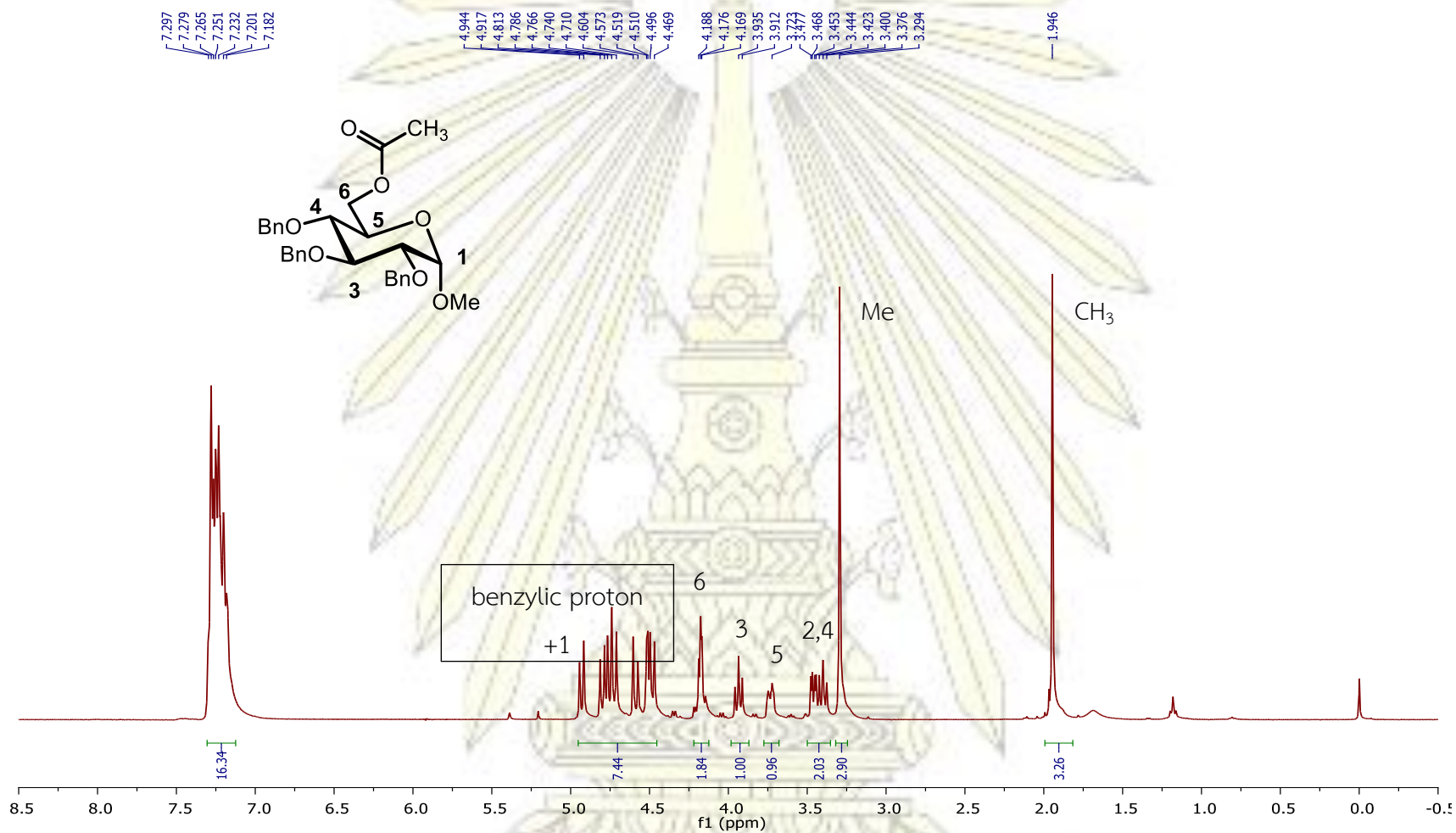




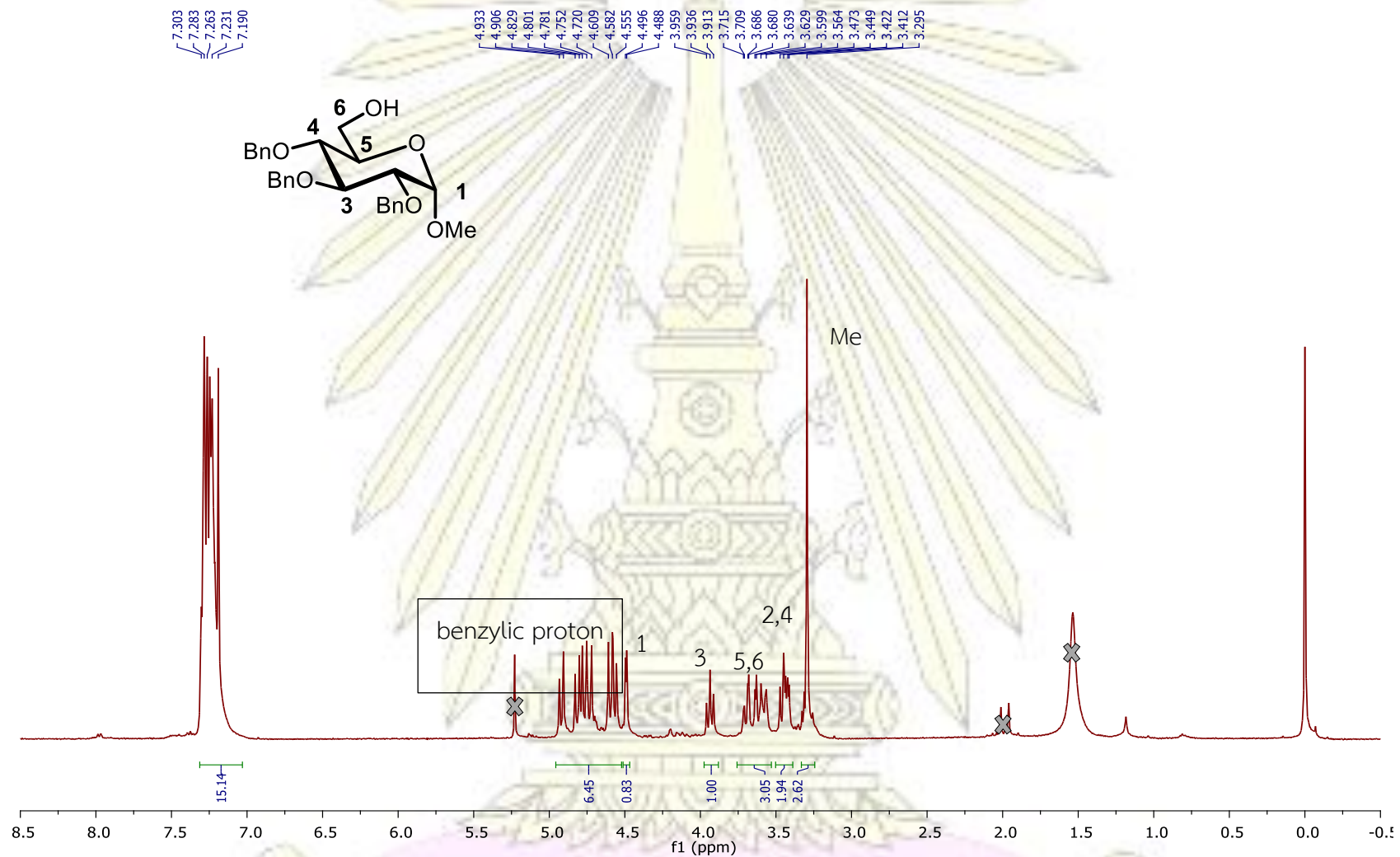
ภาคผนวก



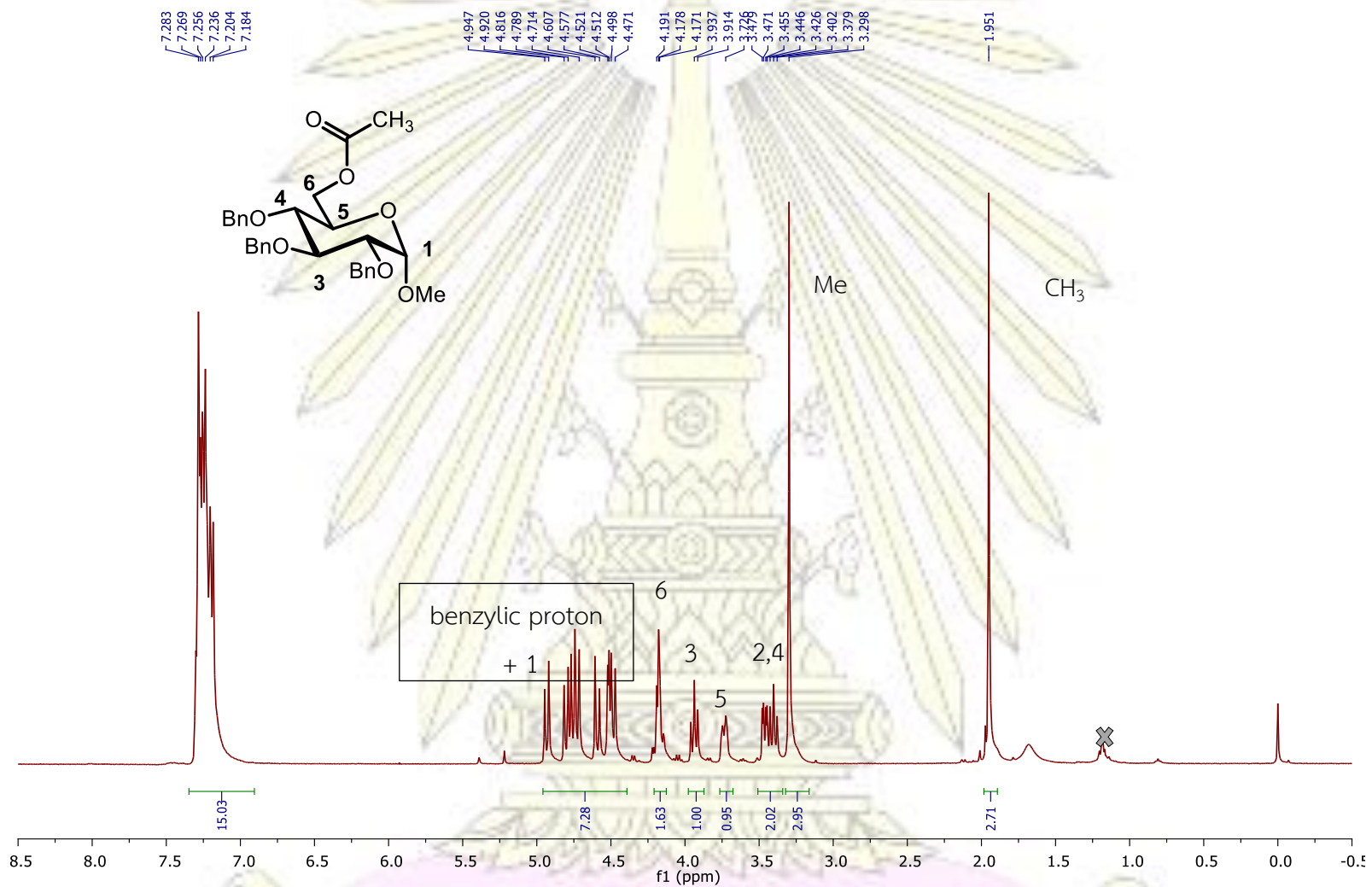
รูป ก-1 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ของสารตั้งต้นที่เหลือจากจากปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน โดยมี PAFR A เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา



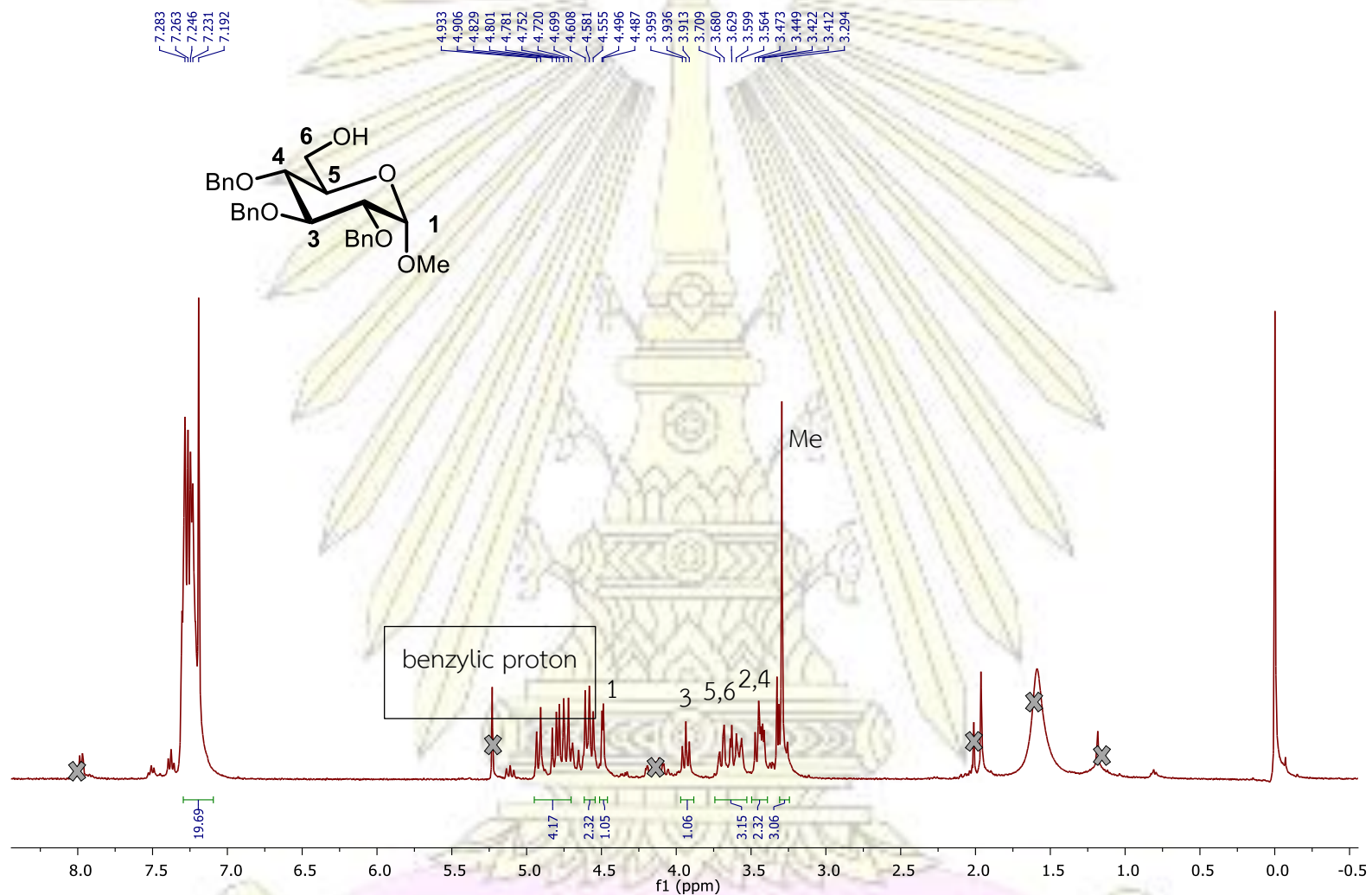
รูป ก-2 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน โดยมี PAFR B เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา



รูป ก-3 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ของสารตั้งต้นที่เหลือจากจากปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ิฟิเคชัน โดยมี PAFR B เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา



รูป ก-4 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน โดยมี PAFR C เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา



รูป ก-5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ของสารตั้งต้นที่เหลือจากจากปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน โดยมี PAFR C เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

ประวัติผู้วิจัย

นางสาวกนกกาญจน์ ศรีวายุพราหมณ์ เกิดเมื่อวันที่ 17 เดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2538 ที่จังหวัดสุราษฎร์ธานี สำเร็จการศึกษาชั้นมัธยมศึกษาตอนปลายจากโรงเรียนจุฬาภรณราชวิทยาลัย นครศรีธรรมราช จังหวัดนครศรีธรรมราช เมื่อปีการศึกษา 2556 เข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2557 ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้ บ้านเลขที่ 168 หมู่ 5 ตำบลทุ่งหลวง อำเภอเวียงสระ จังหวัดสุราษฎร์ธานี รหัสไปรษณีย์ 84190 อีเมล Kanokkansyp@hotmail.com

