



โครงการ

การเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์

- ชื่อโครงการ** การสังเคราะห์โคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์ของอนุพันธ์ของเพนิซิลามีน
เพื่อใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์
- Synthesis of coordination polymers based on penicillamine
derivatives for heterogeneous catalyst
- ชื่อนิสิต** นางสาวอภิชญา แสนชัย
- ภาควิชา** เคมี
- ปีการศึกษา** 2560

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การสังเคราะห์โคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์ของอนุพันธ์ของเพนนิซิลามีนเพื่อใช้เป็น
ตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์

Synthesis of coordination polymers based on penicillamine
derivatives for heterogeneous catalyst

โดย

นางสาวอภิชญา แสนชัย

รายงานนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2560

โครงการ การสังเคราะห์โคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์ของอนุพันธ์ของเพนนิซิลามีนเพื่อใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาแบบ
วิธีพ่นสี

โดย นางสาวอภิษฎา แสนชัย

ได้รับอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาเคมี

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย


คณะกรรมการสอบโครงการ

 ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร.ชนิษฐา พุดหอม)

 อาจารย์ที่ปรึกษา

(รองศาสตราจารย์ ดร.บัญชา พูลโกศา)

 กรรมการ

(อาจารย์ ดร.ชฎิล กุลสิงห์)

รายงานฉบับนี้ได้รับความเห็นชอบและอนุมัติโดยหัวหน้าภาควิชาเคมี

..... หัวหน้าภาควิชาเคมี

(รองศาสตราจารย์ ดร.วุฒิชัย พาราสุข)

วันที่ เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2561

คุณภาพของการเขียนรายงานเล่มนี้อยู่ในระดับ ดีมาก ดี พอใช้

ชื่อโครงการ การสังเคราะห์โคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์ของอนุพันธ์ของเพนนิซิลามีนเพื่อใช้เป็น
ตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์

ชื่อนิสิตในโครงการ นางสาวอภิษฎา แสนชัย เลขประจำตัว 5733180823

ชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ ดร.บัญชา พูลโกคา

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2560

บทคัดย่อ

เพนนิซิลามีน เป็นยาที่ใช้ในทางการแพทย์โดยมีคุณสมบัติเป็นสารคีเลต คือสามารถจับกับธาตุโลหะหนักได้ดี มักนำมาใช้รักษาโรควิลสัน เพื่อลดระดับโลหะทองแดงในร่างกายและรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากโลหะหนัก ในงานวิจัยนี้ได้ออกแบบอนุพันธ์ของเพนนิซิลามีน คือ 2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (1) และ 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoic acid (2) เพื่อใช้เป็นลิแกนด์ในการสังเคราะห์ตัวเร่งปฏิกิริยาวิวิธพันธ์ด้วยปฏิกิริยาโคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์กับ Pt(II) Pd(II) และ Ni(II) อย่างไรก็ตามสำหรับการทำปฏิกิริยาของเพนนิซิลามีนกับ 2-chloromethylpyridine hydrochloride เพื่อสังเคราะห์สารประกอบ 1 พบว่าได้ผลิตภัณฑ์แบบที่มีหมู่แทนที่ 1 ตำแหน่ง ไม่ใช่สารประกอบ 1 ที่ต้องการ และสำหรับการสังเคราะห์สารประกอบ 2 ทดลองหาวิธีสังเคราะห์ที่เหมาะสม 2 วิธี โดยเกิดผ่านสารมัธยันตร์เอไซด์ วิธีที่ 1 คือการเปลี่ยนเพนนิซิลามีนให้เป็นสารประกอบอนุพันธ์ของโบรมีนซึ่งก็คือ 2-bromo-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (3) จากนั้นเกิดปฏิกิริยาแทนที่ด้วยเอไซด์เกิดเป็นสารมัธยันตร์เอไซด์ ผลการทดลองพบว่าไม่สามารถสังเคราะห์สารประกอบ 3 ได้ และวิธีที่ 2 คือการทำปฏิกิริยาของเพนนิซิลามีนกับไตรฟิอิลเอไซด์ ผลิตภัณฑ์ที่ได้คือ 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (4) ผลการทดลองพบว่าสารประกอบ 4 ที่สังเคราะห์ได้ มีร้อยละของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 43% จากนั้นนำสารประกอบ 4 มาทำให้เกิดการปิดวงกับแก๊สอะเซทิลีนด้วยปฏิกิริยาคลิก พบว่ายังไม่สามารถสังเคราะห์สารประกอบ 2 ได้ และผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้พิสูจน์ทราบโครงสร้างโดยใช้เทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโคปี และแมสสเปกโตรเมตรี

คำสำคัญ: เพนนิซิลามีน, โคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์, ตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์, ปฏิกิริยาคลิก

Project Title Synthesis of coordination polymers based on penicillamine derivatives
for heterogeneous catalyst

Student Name Miss Apitchaya Sanchai Student ID 5733180823

Advisor Name Associate Professor Buncha Pulpoka, Ph.D.

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

Abstract

Penicillamine is a pharmaceutical chelator which is a recommended chelating agent for the removal of excess copper in patients with Wilson's disease and other patients with heavy metal excess. In this research, new derivatives of Penicillamine, 2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (**1**) and 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoic acid (**2**) were designed to be potential ligands for coordination polymers by reacting with Pt(II), Pd(II) and Ni(II) aimed for heterogeneous catalyst. However, the reaction between penicillamine and 2-chloromethylpyridine hydrochloride could not provide 2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (**1**) but monosubstituted derivative, 2-(pyridin-2-ylmethyl)amino-3-mercapto-3-methylbutanoic acid, was obtained instead. The azide intermediate of Penicillamine, 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid, needed for synthesis of compound **2** was prepared by two pathways. The first one is a transformation of penicillamine to bromine derivative and, then, substitution by azide ion to provide azide intermediate. The second one concerns reaction between penicillamine with triflyl azide which provided 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid in 43% yield. The azide derivative was cyclized with acetylene using Azide-Alkyne Huisgen Cycloaddition (Click reaction) but the desired product **2** could not be isolated. The synthesized products were characterized by using nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR) and mass spectrometry (MS).

Keywords: Penicillamine, Coordination polymer, Heterogeneous catalyst, Click reaction

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยดีเนื่องจากความอนุเคราะห์ของรองศาสตราจารย์ ดร.บัญชา พูลโกคา อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการ ที่กรุณาเอื้อเฟื้อสถานที่และสารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย ให้ความรู้ คำปรึกษา คำแนะนำต่าง ๆ ต่อการดำเนินงานวิจัยนี้ ตลอดจนตรวจทาน แก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ ด้วยความใส่ใจตั้งแต่เริ่มต้นจนกระทั่งงานวิจัยนี้เสร็จสมบูรณ์ อีกทั้งยังได้ให้ข้อคิดและกำลังใจยามท้อแท้ ผู้วิจัยจึงขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูง

ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ ดร.ชนิษฐา พุดหอม และอาจารย์ ดร.ชฎิล กุลสิงห์ ที่สละเวลาให้เกียรติมาเป็นกรรมการสอบการวิจัยและตรวจสอบแก้ไขรายงานให้มีความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณคณะอาจารย์และนิสิตปริญญาเอกกลุ่มวิจัยซูปราโมเลกุล (SCRU lab) ที่ให้ความรู้ คำปรึกษาขณะทำงานวิจัยและช่วยเหลือในการใช้เครื่องมือทางวิทยาศาสตร์

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอขอบพระคุณคณาจารย์ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยทุกท่าน ที่ได้กรุณาถ่ายทอดความรู้ ประสบการณ์ และเทคนิคปฏิบัติการอันเป็นพื้นฐานในการทำงานวิจัยตลอดระยะเวลาที่ผ่านมา และขอระลึกถึงกำลังใจและความช่วยเหลือจากครอบครัวและเพื่อน ๆ รวมถึงบุคคลที่ไม่ได้เอ่ยนามมา ณ ที่นี้ จนสามารถดำเนินงานวิจัยให้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ	จ
สารบัญ	ฉ
สารบัญรูปภาพ.....	ฉ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและมูลเหตุจูงใจในการเสนอโครงการ	1
1.2 วัตถุประสงค์และขอบเขตงานวิจัย	6
1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	6
1.4 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง	6
1.4.1 โคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์ (coordination polymer).....	6
1.4.2 ตัวเร่งปฏิกิริยา (Catalyst).....	8
1.4.3 ปฏิกิริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ (Nucleophilic substitution).....	9
1.4.4 Click chemistry.....	11
1.4.5 ปฏิกิริยารีดักชันของ H ₂ O	13
1.4.7 โวลแทมเมตรี (voltammetry).....	14
1.4.7.1 ลิเนียร์สวீปโวลแทมเมตรี (linear sweep voltammetry).....	15
1.5 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	16
บทที่ 2 การทดลอง	18
2.1 เครื่องมือและอุปกรณ์.....	18
2.2 สารเคมี	18

2.3	สังเคราะห์ 2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (1).....	19
2.4	สังเคราะห์ 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoic acid ปฏิกริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์และปฏิกริยา Azide-Alkyne Huisgen Cycloaddition (2).....	20
2.4.1	สังเคราะห์ 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoic acid (2) วิธีที่ 1	20
2.4.1.1	สังเคราะห์ 2-bromo-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (3) ด้วยปฏิกริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์	20
2.4.1.2	สังเคราะห์ 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (4) จาก 2-bromo-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (3).....	21
2.4.1.3	สังเคราะห์ 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoic acid (2) จาก 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (4)	22
2.4.2	สังเคราะห์ 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoic acid (2) วิธีที่ 2	23
2.4.2.1	สังเคราะห์ ไตรฟิอิลเอไซด์ (Triflyl azide, TfN ₃).....	23
2.4.2.2	สังเคราะห์ 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (4) ด้วยปฏิกริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์	24
2.4.2.3	สังเคราะห์ 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoic acid (2) จาก 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (4).....	24
บทที่ 3 ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง		25
3.1	สังเคราะห์ 2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (1).....	25
3.2	สังเคราะห์ 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoic acid ปฏิกริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์และปฏิกริยา Azide-Alkyne Huisgen Cycloaddition (2).....	28
3.2.1	สังเคราะห์ 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoic acid (2) แบบที่ 1	28
3.2.1.1	สังเคราะห์ 2-bromo-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (3) ด้วยปฏิกริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์	28
3.2.2	สังเคราะห์ 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoic acid (2) แบบที่ 2	30
3.2.2.1	สังเคราะห์ ไตรฟิอิลเอไซด์ (Triflyl azide, TfN ₃).....	30

3.2.2.2 สังกะระหะ 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (3) ด้วยปฏิกิริยาแทนที่ด้วย
 นิวคลีโอไฟล์ 31

3.2.2.3 สังกะระหะ 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoic acid (2) จาก 2-
 azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (4) 33

บทที่ 4 สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ..... 34

เอกสารอ้างอิง 36

ภาคผนวก 40

ประวัติผู้วิจัย 46



สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูปที่ 1.1	สรุปคุณสมบัติของการทำโคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์ต่อการสังเคราะห์ตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์.....	2
รูปที่ 1.2	แสดงถึงโครงสร้างของ <i>L</i> -penicillamine (ซ้าย) และ <i>D</i> -penicillamine (ขวา).....	3
รูปที่ 1.3	แสดงถึงลำดับขั้นตอนการทำ heterometallic coordination polymer เพื่อสังเคราะห์ [Ni(H ₂ O) ₄][Pd ₂ Pt ₂ (NH ₃) ₄ (<i>D</i> -pen) ₄] ²⁺	4
รูปที่ 1.4	แสดงโครงสร้าง 1 มิติของ [Ni(H ₂ O) ₄][Pd ₂ Pt ₂ (NH ₃) ₄ (<i>D</i> -pen) ₄] ²⁺	4
รูปที่ 1.5	ปฏิกิริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ (nucleophilic substitution) ของหมู่อะมิโนบน penicillamine ด้วย 2-chloromethylpyridine hydrochloride.....	5
รูปที่ 1.6	แสดงปฏิกิริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์และปฏิกิริยา Azide-Alkyne Huisgen Cycloaddition.....	5
รูปที่ 1.7	แสดงถึงลักษณะโครงสร้างสารประกอบโคออร์ดิเนชันที่มี 1 มิติ 2 มิติ และ 3 มิติ.....	7
รูปที่ 1.8	แสดงแผนพลังงานศักย์กับการดำเนินไปของปฏิกิริยาขณะที่ไม่มีตัวเร่งปฏิกิริยา (ซ้าย) และมีตัวเร่ง ปฏิกิริยา (ขวา).....	8
รูปที่ 1.9	แสดงลักษณะของตัวเร่งปฏิกิริยาแบบเอกพันธ์และวิวิธพันธ์	9
รูปที่ 1.10	แสดงปฏิกิริยาแทนที่ของแอลคิลเฮไลด์	9
รูปที่ 1.11	แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาแบบ S _N 2	10
รูปที่ 1.12	แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาแบบ S _N 1	10
รูปที่ 1.13	แสดงการเข้าชนของนิวคลีโอไฟล์ต่อคาร์โบแคตไอออนได้ 2 แบบ.....	10
รูปที่ 1.14	แสดงตัวอย่างปฏิกิริยาคลิก	11
รูปที่ 1.15	แสดงปฏิกิริยา Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition แบบใช้ความร้อน	12
รูปที่ 1.16	แสดงกลไกการเร่งปฏิกิริยา copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC)	12
รูปที่ 1.17	แสดงกลไกการเร่งปฏิกิริยา ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (RuAAC)	13
รูปที่ 1.18	แสดง Excitation signal (E-T plot) ของเทคนิคลิเนียร์สวิตช์โวลแทมเมตรี	15
รูปที่ 1.19	แสดงโวลแทมโมแกรมของเทคนิคลิเนียร์สวิตช์โวลแทมเมตรี	15
รูปที่ 2.1	แสดงแผนการสังเคราะห์ลิแกนด์ 1	19
รูปที่ 2.2	แสดงแผนการสังเคราะห์ลิแกนด์ 2 วิธีที่ 1	20
รูปที่ 2.3	แสดงวิธีตั้งปฏิกิริยา Click chemistry แบบที่ 1	22
รูปที่ 2.4	แสดงวิธีการตั้งปฏิกิริยา Click chemistry แบบที่ 2.....	22

รูปที่ 2.5 แสดงแผนการสังเคราะห์ลิแกนด์ 2 วิธีที่ 2.....	23
รูปที่ 3.1 แสดงผลิตภัณฑ์ที่น่าจะเกิดขึ้นจากปฏิกิริยาสังเคราะห์ลิแกนด์ชนิดที่ 1.....	26
รูปที่ 3.2 แสดงฉลากบ่งบอกตำแหน่งโปรตอนของโครงสร้างของลิแกนด์ชนิดที่ 1.....	26
รูปที่ 3.3 แสดงกลไกปฏิกิริยาการสังเคราะห์ลิแกนด์ชนิดที่ 1.....	27
รูปที่ 3.4 แสดงกลไกปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 2-bromo-3-mercapto-3-methylbutanoic acid.....	31
รูปที่ 3.5 ปฏิกิริยาสังเคราะห์ TfN_3	30
รูปที่ 3.6 แสดงปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสของ Tf_2O	31
รูปที่ 3.7 แสดงปฏิกิริยาแทนที่ของนิวคลีโอไฟล์บน CH_2Cl_2	31
รูปที่ 3.8 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาที่คาดว่าจะเกิดขึ้นในการสังเคราะห์ 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid.....	32



บทที่ 1

บทนำ

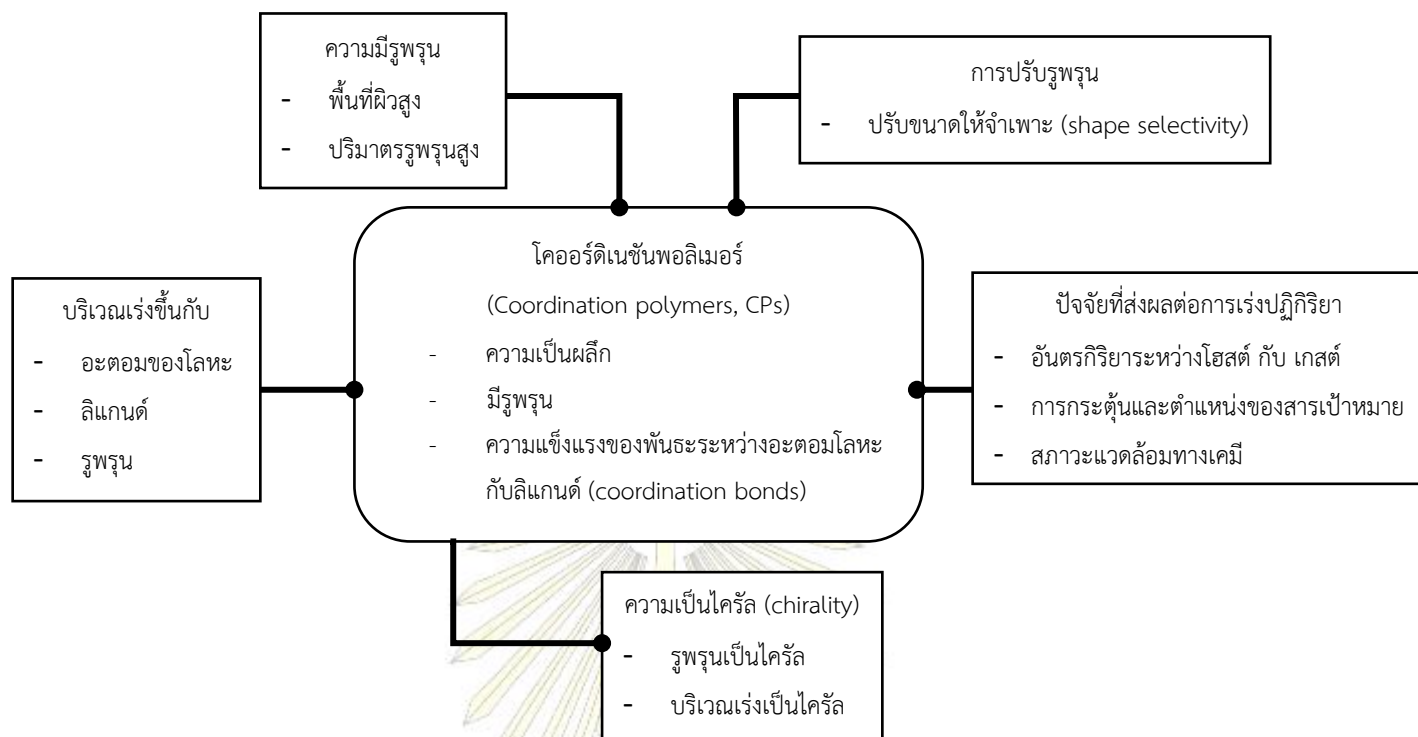
1.1 ความเป็นมาและมูลเหตุจูงใจในการเสนอโครงการ

โคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์ (Coordination polymer) คือพอลิเมอร์ที่สังเคราะห์โดยนำโลหะอะตอมกลางสร้างพันธะโคออร์ดิเนตโคเวเลนต์ (coordinate covalent) กับลิแกนด์ (ligand) ที่มีอะตอมที่ให้อิเล็กตรอนสลับกับอะตอมกลางต่อเนื่องกันไป ในงานวิจัยนี้จะสนใจลิแกนด์ที่เป็นสารประกอบอินทรีย์เป็นหลัก โครงสร้างที่ขยายต่อเนื่องออกไปของการทำโคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์อาจจะเป็นโครงสร้างที่มี หนึ่งมิติ สองมิติหรือสามมิติ¹

ในปัจจุบันนักวิจัยได้ให้ความสำคัญต่อโคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์อย่างมากเพราะสารประกอบชนิดนี้มีคุณสมบัติที่หลากหลายตามลักษณะโครงสร้างที่เกิดจากชนิดของอะตอมของโลหะและลิแกนด์ที่เชื่อมต่อกัน รวมทั้งสภาวะของสิ่งแวดล้อมที่ใช้ในการสังเคราะห์ โคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์จึงสามารถนำไปประยุกต์ใช้งานได้หลากหลายไม่ว่าจะเป็นการดูดซับเพื่อกักเก็บแก๊สหรือสาร² การแยกสาร ตัวตรวจวัด ความเป็นแม่เหล็ก และตัวเร่งปฏิกิริยา^{3,4} เป็นต้น

ตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์ (heterogeneous catalyst) มีความสำคัญมากต่อด้านอุตสาหกรรม เกษษกรรม และเคมี เพราะมีคุณสมบัติเด่นคือสามารถนำมาใช้ซ้ำ (reusability) ลดปริมาณของเสีย และทำผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ได้ง่าย (purification) การสังเคราะห์ตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์จากการทำโคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์ ได้รับความสนใจอย่างมากเพราะมีคุณสมบัติเด่นคือความสามารถในการดัดแปลงคุณสมบัติของสารที่สังเคราะห์ได้ เช่น ความเป็นผลึก (crystallinity) ความมีรูพรุน (porosity) และอันตรกิริยาระหว่างอะตอมของโลหะกับลิแกนด์มีความแข็งแรงมาก มี 3 ปัจจัยหลักที่ส่งผลต่อการออกแบบบริเวณเร่ง (active site) ซึ่งเป็นบริเวณที่สารเป้าหมาย (substrate) จะเข้ามาจับแล้วเกิดการเร่งปฏิกิริยาขึ้น คือ (1) อะตอมของโลหะ (2) ลิแกนด์ที่เป็นสารประกอบอินทรีย์ และ (3) ระบุรูพรุน (ขนาดและปริมาตร) โครงสร้างของตัวเร่งแบบวิวิธพันธ์ที่มีลักษณะเป็นรูพรุนจากการทำโคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์มีข้อดีคือทำให้โมเลกุลนั้นมีพื้นที่ผิวสูง และมีขนาดที่จำเพาะต่อสารเป้าหมาย ทำให้การเร่งปฏิกิริยามีประสิทธิภาพมากขึ้น ดังนั้นโคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์จึงเป็นวัสดุที่สามารถถูกปรับเปลี่ยนขนาดของช่องว่างให้มีความจำเพาะต่อสารเป้าหมายที่เข้ามาเร่งปฏิกิริยาได้ โดยทำการปรับเปลี่ยนชนิดลิแกนด์ที่เป็นสารอินทรีย์ อะตอมโลหะ โครงสร้างของสาร และสิ่งแวดล้อมทางเคมี ซึ่งทำให้สามารถปรับเปลี่ยนการเกิดอันตรกิริยาระหว่างโมเลกุลโฮสต์-เกสต์ (host-guest

interaction) โดยขึ้นกับโมเลกุลที่ถูกดูดซับบนรูพรุน หรือ สภาวะแทรนซิชัน (transition states) ขณะที่เกิด การเร่งปฏิกิริยา โดยการเกิดอันตรกิริยานี้สามารถกระตุ้นหรือจับสารเป้าหมายให้มาอยู่ที่บริเวณเร่ง



รูปที่ 1.1 สรุปคุณสมบัติของการทำโคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์ต่อการสังเคราะห์ตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์

จากความหลากหลายในการปรับแต่งการสังเคราะห์ตัวเร่งแบบวิวิธพันธ์จากการทำโคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์ที่กล่าวข้างต้น การสังเคราะห์นี้ยังสามารถนำไปออกแบบตัวเร่งให้มีบริเวณเร่งเป็นไครัล (chiral) ซึ่งนำไปสู่การเร่งปฏิกิริยาแบบอสมมาตร (asymmetric catalysis) เช่น ปฏิกิริยาแบบจำเพาะต่ออเนนทิโอเมอร์ (enantioselective reaction) ทำให้สังเคราะห์สารที่เป็นอเนนทิโอเมอร์เดี่ยว (enantiomer) ได้ เพราะสารที่เป็นอเนนทิโอเมอร์กันจะมีความสามารถในการจับกับตัวรับแบบอสมมาตรได้ไม่เหมือนกันซึ่งทำให้ผลในการออกฤทธิ์แตกต่างกันด้วย หรือกรณีที่อเนนทิโอเมอร์หนึ่งอาจให้ผลในการรักษาแต่อีกอเนนทิโอเมอร์หนึ่งให้พิษ ดังนั้นถ้ามีวิธีสังเคราะห์สารที่เป็นอเนนทิโอเมอร์เดี่ยวออกมาได้ก็จะเป็นการช่วยพัฒนาวิธีการในการสังเคราะห์ยาหรือในการสังเคราะห์สารตั้งต้นในทางอุตสาหกรรมได้⁵

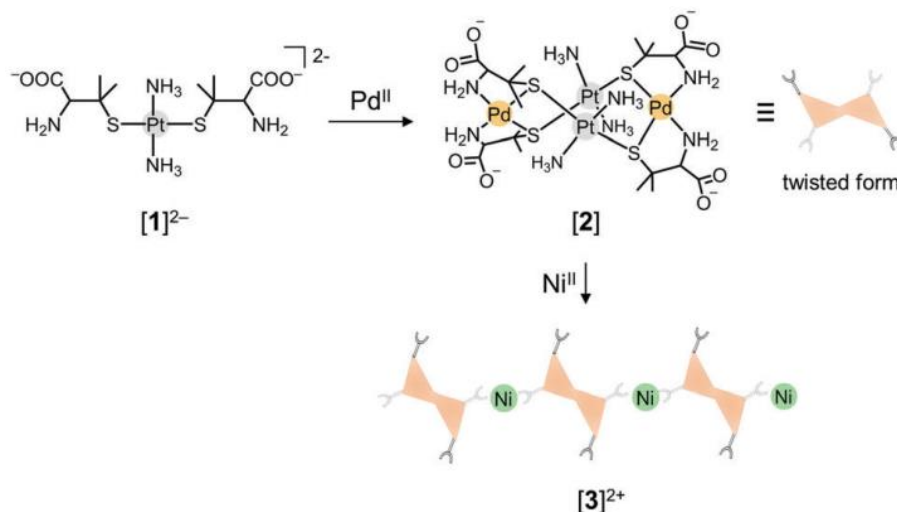
เพนนิซิลามีน (Penicillamine) เป็นสารประเภทกรดอะมิโนที่มี 2 อเนนทิโอเมอร์ คือ *L* กับ *D* (รูปที่ 1.2) เป็นสารเมตาบอไลต์ (metabolite) หรือสารที่เกิดจากปฏิกิริยาทางชีวเคมีของยาเพนนิซิลิน แต่อย่างไรก็ตามเพนนิซิลามีนไม่มีคุณสมบัติเป็นยาฆ่าเชื้อ แต่มีคุณสมบัติเป็นสารคีเลต (chelating agent) คือสามารถจับกับธาตุโลหะหนักได้ดี เช่น เหล็ก ทองแดง พรอทและโลหะหนักอื่นๆ ได้สารประกอบละลายน้ำที่มีความคงตัว

นำไปสู่การขับออกทางปัสสาวะทำให้ลดระดับโลหะหนักในร่างกายได้ เพนนิซิลามีนที่ใช้เป็นยาทางการแพทย์คือ *D*-penicillamine ในขณะที่ *L*-penicillamine เป็นพิษต่อการยับยั้งการทำงานของไพริดอกซิน (pyridoxine) หรือวิตามินบี 6 ซึ่งยาเพนนิซิลามีนนำมาใช้รักษาโรควิลสัน (Wilson's Disease) เพื่อลดระดับโลหะทองแดงในร่างกายและรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากโลหะหนัก⁶ และใช้รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะปัสสาวะมีสารซิสตินสูง (cystinuria) โดยเพนนิซิลามีนจะจับกับสารซิสติน (cystine) ที่เป็นสาเหตุที่ก่อให้เกิดโรคนิวไนด์ ในไต นิวไนด์ในท่อไตหรือนิวไนด์ในกระเพาะปัสสาวะเพื่อเปลี่ยนให้เป็นสารประกอบที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้⁷ นอกจากนี้ยังมีความสามารถในการก่อกวนภูมิคุ้มกันของร่างกาย ได้แก่ การลดการทำงานของสารภูมิคุ้มกัน (immunoglobulin) ของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดทีเซลล์ (T cell) หรือเซลล์เม็ดเลือดขาวที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกันและลดยูมาตอยด์แฟกเตอร์ (Rheumatoid Factor) ซึ่งก็คือระดับภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ต่อต้านเนื้อเยื่อของร่างกายเองที่ทำให้เกิดโรคข้อรูมาตอยด์ (Rheumatoid Arthritis)⁸ จึงมีการนำยานี้มาใช้ในการรักษาโรคข้อรูมาตอยด์องค์การอนามัยโลกได้จัดให้ยาเพนนิซิลามีนเป็นยาจำเป็น (essential medicines) ที่ควรมีไว้ในระบบสาธารณสุข

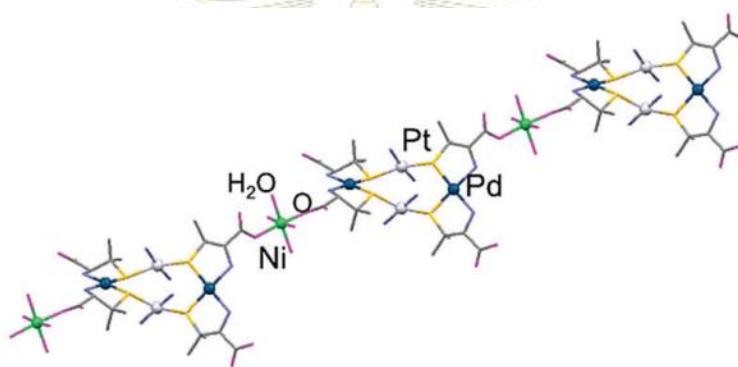
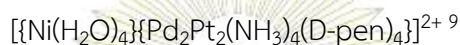


รูปที่ 1.2 แสดงถึงโครงสร้างของ *L*-penicillamine (ซ้าย) และ *D*-penicillamine (ขวา)

ในปี ค.ศ. 2017 Kuwamura และคณะ⁹ ได้นำ *D*-penicillamine กับ Pt(II) Pd(II) และ Ni(II) มาทำ heterometallic coordination polymer เพื่อสังเคราะห์ตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์ พบว่ามีความสามารถในการเร่งปฏิกิริยารีดักชัน (reduction reaction) ของ H_2O ได้ การทำ heterometallic coordination polymer เริ่มจากการทำปฏิกิริยาของ *D*-penicillamine กับ $trans-[PtCl_2(NH_3)_2]$ ได้ผลึกสีขาว จากนั้นนำไปทำปฏิกิริยากับ $Pd(OAc)_2$ ได้ผลึกสีเหลือง และทำปฏิกิริยาต่อกับ $NiCl_2$ ได้ผลึกสีเหลือง ทั้ง 3 ชั้นทำปฏิกิริยาโดยใช้ตัวทำละลายเป็นน้ำและตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ $0^\circ C$ เมื่อปฏิกิริยาสิ้นสุดผู้วิจัยได้ทำการตกผลึกผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้โดยใช้ตัวทำละลายที่เหมาะสม ผู้วิจัยพิสูจน์ทราบโครงสร้างโดยใช้เทคนิค Nuclear magnetic resonance (NMR), Infrared Spectroscopy (IR), X-ray-fluorescence และ X-ray crystallography และใช้เทคนิคลิเนียร์สวิตช์โวลแทมเมตรี (linear sweep voltammetry) สำหรับการศึกษาการเร่งปฏิกิริยารีดักชันของ H_2O



รูปที่ 1.3 แสดงถึงลำดับขั้นตอนการทำ heterometallic coordination polymer เพื่อสังเคราะห์

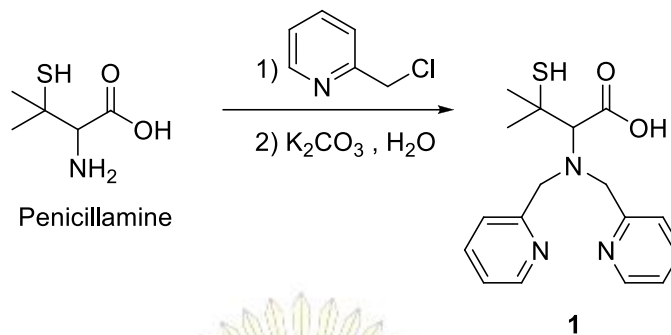


รูปที่ 1.4 แสดงโครงสร้างแบบ 1 มิติของ $[Ni(H_2O)_4]\{Pd_2Pt_2(NH_3)_4(D-pen)_4\}^{2+9}$

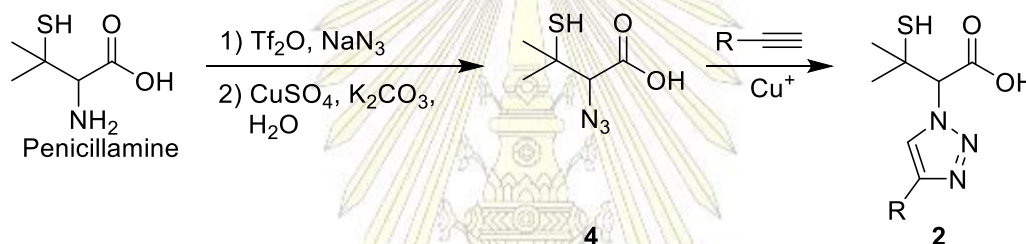
สำหรับงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยสนใจที่จะสังเคราะห์ตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์ จากการทำโคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์ของอนุพันธ์เพนนิซิลามีนที่สามารถนำไปใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีประสิทธิภาพสูงได้ ดังนั้นวัตถุประสงค์ของงานวิจัยคือสังเคราะห์ตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์ (heterogeneous catalyst) จากการทำโคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์ของอนุพันธ์ของ Penicillamine กับ Pt(II) Pd(II) และ Ni(II) เพื่อใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยารีดักชันของ H_2O

งานวิจัยนี้จะสังเคราะห์อนุพันธ์เพนนิซิลามีน 2 ชนิด เพื่อจะนำไปใช้เป็นลิแกนด์ ซึ่งลิแกนด์ชนิดที่ 1 คือ 2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (1) เริ่มจากทำปฏิกิริยาของ penicillamine กับ 2-chloromethylpyridine hydrochloride ด้วยปฏิกิริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ (nucleophilic substitution) (รูปที่ 1.5) และลิแกนด์ชนิดที่ 2 คือ 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-

triazol-1-yl)butanoic acid (2) เริ่มจากทำปฏิกิริยาของ penicillamine กับ TfN_3 (Triflyl azide) ด้วยปฏิกิริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์และนำผลิตภัณฑ์ที่ได้ไปทำปฏิกิริยา Azide-Alkyne Huisgen Cycloaddition (Click reaction) กับแก๊สอะเซทิลีน (รูปที่ 1.6)



รูปที่ 1.5 ปฏิกิริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ (nucleophilic substitution) ของหมู่อะมิโนบน penicillamine ด้วย 2-chloromethylpyridine hydrochloride



รูปที่ 1.6 แสดงปฏิกิริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์และปฏิกิริยา Azide-Alkyne Huisgen Cycloaddition

เลือกใช้ออนุพันธ์ของ penicillamine เป็นลิแกนด์เพราะมีอะตอมที่ให้อิเล็กตรอนแก่ Pt(II) Pd(II) และ Ni(II) ได้หลายตำแหน่งหรือเรียกว่า polydentate ligand ทำให้สารประกอบเชิงซ้อนที่สังเคราะห์ได้มีความเสถียรสูง อาจจะทำให้ประสิทธิภาพในการเร่งปฏิกิริยาสูงขึ้น และความเป็นไครัล (chirality) อาจนำไปประยุกต์ใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์ที่เป็นไครัล (chiral heterogeneous catalyst) สำหรับสังเคราะห์สารแบบ enantioselective synthesis ในอนาคตได้

1.2 วัตถุประสงค์และขอบเขตงานวิจัย

1. สังเคราะห์ 2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (1) ด้วยปฏิกิริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ (nucleophilic substitution)

2. สังเคราะห์ 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoic acid (2) ด้วยปฏิกิริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ (nucleophilic substitution) และปฏิกิริยา Azide-Alkyne Huisgen Cycloaddition

3. สังเคราะห์ตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์โดยการทำโคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์ระหว่าง 1 หรือ 2 กับ Pd(II) Pt(II) และ Ni(II)

4. ศึกษาความสามารถในการเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาของตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์ที่สังเคราะห์ได้ต่อปฏิกิริยารีดักชันของ H_2O ด้วยเทคนิค Linear sweep voltammetry

1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

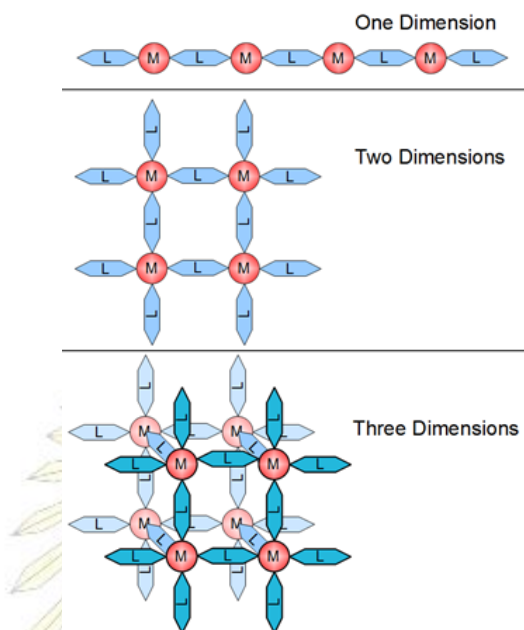
สังเคราะห์ตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์ (heterogeneous catalyst) จากการทำโคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์ (coordination polymer) ระหว่างอนุพันธ์ของ Penicillamine กับ Pd(II) Pt(II) และ Ni(II) เพื่อใช้เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยารีดักชันของ H_2O

1.4 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

1.4.1 โคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์ (coordination polymer)

สารประกอบโคออร์ดิเนชัน (coordination compounds) หรือสารเชิงซ้อนโคออร์ดิเนชัน (coordination complexes) หมายถึง ไอออนหรือโมเลกุลที่ประกอบด้วยอะตอมกลาง (central atom) โดยปกติแล้วจะเป็นอะตอมของธาตุโลหะ สร้างพันธะเชื่อมต่อกับอะตอมหรือกลุ่มของอะตอมรอบๆ ต่อเนื่องกันไป แต่ละอะตอมหรือกลุ่มอะตอมดังกล่าวที่สร้างพันธะกับอะตอมกลางเรียกว่าลิแกนด์ (ligand) ซึ่งเป็นอะตอมที่ให้อิเล็กตรอนแก่โลหะอะตอมกลาง หากลิแกนด์ที่นำมาเชื่อมต่อกับอะตอมกลางเป็นชนิด polydentate ligand จะได้สารประกอบโคออร์ดิเนชันที่มีโครงสร้างที่ขยายต่อเนื่องออกไปเกิดเป็นโคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์ ซึ่งอาจจะมีโครงสร้างที่เป็นแบบ 1 มิติ คือโครงสร้างที่มีการเชื่อมกันด้วยพันธะโคออร์ดิเนตโคเวเลนต์ 1 ทิศทาง จะเรียกว่าเกิดโคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์ 1 มิติ (one dimension coordinate polymer) ส่วนโครงสร้างที่มี 2 มิติ คือโครงสร้างที่มีการเชื่อมกันด้วยพันธะโคออร์ดิเนตโคเวเลนต์ 2 ทิศทาง จะเรียกว่าเกิดโคออร์ดิเนชัน

พอลิเมอร์ 2 มิติ (two dimension coordinate polymer) และโครงสร้างที่มี 3 มิติ คือโครงสร้างที่มีการเชื่อมกันด้วยพันธะโคออร์ดิเนตโคเวเลนต์ 3 ทิศทาง จะเรียกว่าเกิดโคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์ 3 มิติ (three dimension coordinate polymer)¹⁰ (รูปที่ 1.7)



รูปที่ 1.7 แสดงถึงลักษณะโครงสร้างสารประกอบโคออร์ดิเนชันที่มี 1 มิติ 2 มิติ และ 3 มิติ

วิธีสังเคราะห์สารประกอบโคออร์ดิเนชันที่ใช้ทั่วไปมีดังนี้¹¹

1. ปฏิกิริยา one-pot solution ทำโดยนำสารละลายของลิแกนด์และสารละลายเกลือของโลหะมาผสมกันโดยตรง ซึ่งตัวทำละลายที่มักใช้จะเป็นน้ำ หากสารที่จะใช้ไม่ละลายน้ำสามารถใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ เช่น แอลกอฮอล์ อะซิโตนไไตรล์ และอีเทอร์มาแก้ไขปัญหาคือความสามารถในการละลายน้ำได้ มักจะได้ผลิตภัณฑ์แบบผง ดังนั้นต้องทำ recrystallization เพื่อให้เกิดผลึกขึ้น

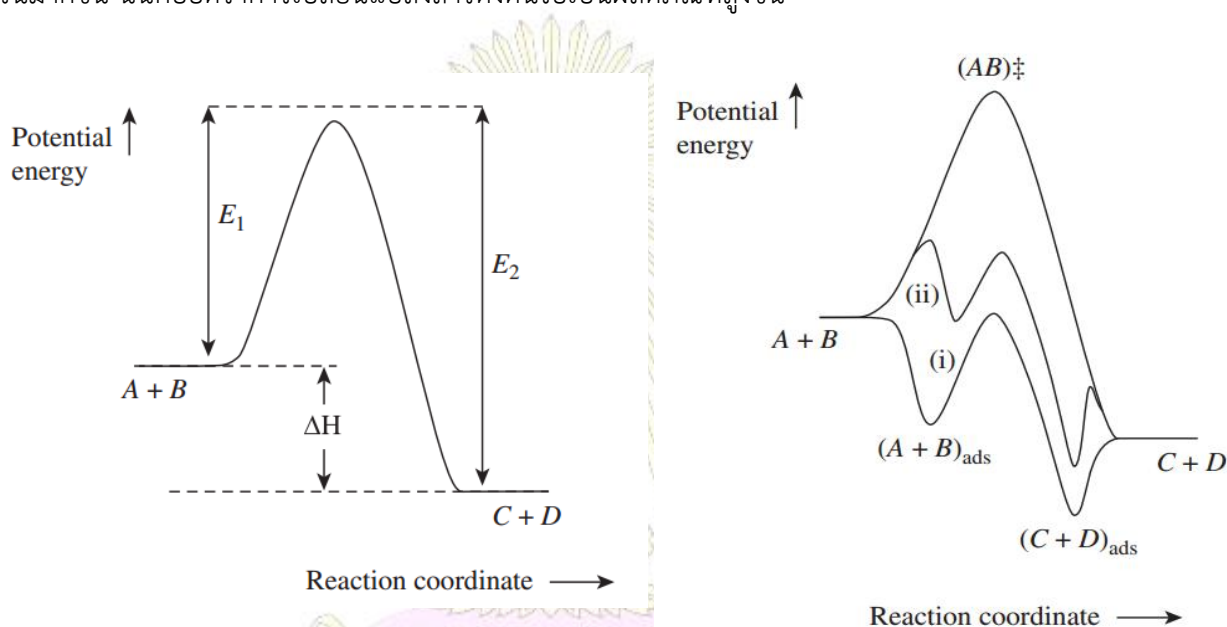
2. ปฏิกิริยา diffusion เป็นวิธีที่สำคัญต่อการก่อให้เกิดตะกอนและผลึก เพื่อที่จะให้ได้โครงสร้างเป็นผลึกเดี่ยว (single-crystal structure) ที่จะมีขนาดเหมาะสมและมีคุณภาพสูง ดังนั้นขณะที่สังเคราะห์จะต้องให้สารเกิดปฏิกิริยากันอย่างช้าๆ เช่น แยกภาชนะของสารละลายเกลือของโลหะออกจากสารละลายของลิแกนด์ จากนั้นควบคุมการแพร่ของสารให้มาเจอกันเพื่อเกิดปฏิกิริยา

3. ปฏิกิริยา mechanical grinding เป็นวิธีเชิงกลในการลดของอนุภาคของแข็งที่ใช้ในปฏิกิริยา ซึ่งจะช่วยลดเวลาที่ใช้ในการสังเคราะห์ได้

นอกจากนี้ นักวิจัยได้พัฒนาวิธีใหม่ในการสังเคราะห์โคออร์ดิเนชัน เช่น แบบใช้ไฟฟ้า , แบบใช้ความร้อนจากไมโครเวฟ และแบบใช้ 2 วัฏภาค (biphasic synthesis) เป็นต้น

1.4.2 ตัวเร่งปฏิกิริยา (Catalyst)

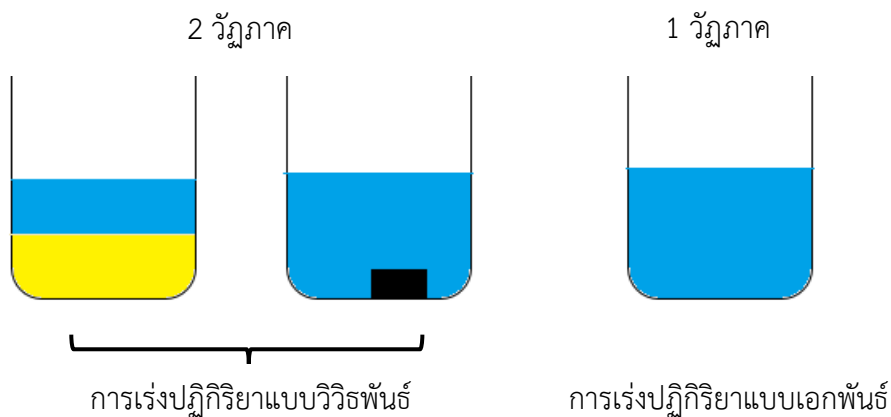
ตัวเร่ง (catalyst) คือสารที่เติมลงไปในการปฏิกิริยาแล้วทำให้ปฏิกิริยาเกิดขึ้นได้ หรือ ปฏิกิริยาเกิดได้เร็วขึ้น ตัวเร่งปฏิกิริยาเติมไปเพื่อเพิ่มปริมาณและควบคุมให้ได้ผลิตภัณฑ์เฉพาะตามต้องการ เมื่อสิ้นสุดปฏิกิริยา ตัวเร่งจะต้องมีปริมาณเท่าเดิมและมีสมบัติเหมือนเดิม ตัวเร่งสามารถเพิ่มอัตราการเกิดปฏิกิริยาได้ โดยช่วยลดพลังงานก่อกัมมันต์ของปฏิกิริยาให้ต่ำลง จึงทำให้มีโมเลกุลที่มีพลังงานสูงกว่าหรือเท่ากับพลังงานก่อกัมมันต์จำนวนมากขึ้น นั่นคืออัตราการเปลี่ยนแปลงสารตั้งต้นไปเป็นผลิตภัณฑ์สูงขึ้น¹²



รูปที่ 1.8 แสดงแผนพลังงานศักย์กับการดำเนินไปของปฏิกิริยาขณะที่ไม่มีตัวเร่งปฏิกิริยา (ซ้าย) และมีตัวเร่งปฏิกิริยา (ขวา)

ประเภทของตัวเร่งปฏิกิริยาแบ่งออกเป็น 2 ชนิด

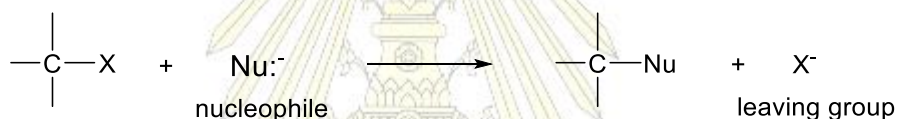
1. ตัวเร่งปฏิกิริยาแบบเอกพันธ์ (homogeneous catalyst) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาที่ละลายเป็นเนื้อเดียวกับสารตั้งต้น ตัวเร่งชนิดนี้มีข้อได้เปรียบคือ มีความจำเพาะต่อการเกิดปฏิกิริยาสูงกว่า แต่ข้อเสียคือการแยกตัวเร่งปฏิกิริยาออกจากผลิตภัณฑ์ทำได้ยาก
2. ตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์ (heterogeneous catalyst) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาที่ไม่รวมเป็นเนื้อเดียวกับสารตั้งต้น โดยทั่วไปจะเป็นของแข็ง ซึ่งมีข้อดีคือสามารถแยกออกจากผลิตภัณฑ์ได้ง่าย สามารถนำมาใช้ซ้ำ และลดปริมาณของเสียได้



รูปที่ 1.9 แสดงลักษณะของตัวเร่งปฏิกิริยาแบบเอกพันธ์และวิวิธพันธ์

1.4.3 ปฏิกิริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ (Nucleophilic substitution)

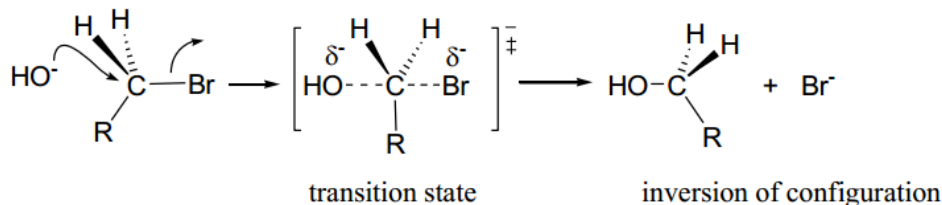
คือปฏิกิริยาที่อะตอมหรือหมู่ของอะตอมในโมเลกุลหรือไอออน ถูกแทนที่ด้วยอะตอมหรือหมู่อะตอมใหม่ที่มีคุณสมบัติเป็นนิวคลีโอไฟล์ (Nucleophile) นิวคลีโอไฟล์คือไอออนที่มีประจุลบหรือโมเลกุลเป็นกลางที่มีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนสูง ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวให้อิเล็กตรอนในปฏิกิริยาแทนที่¹³



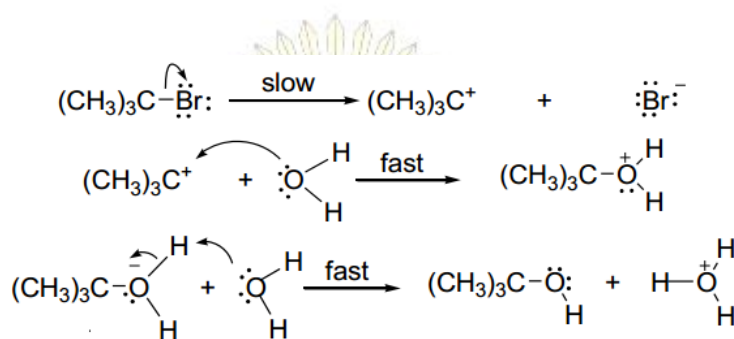
รูปที่ 1.10 แสดงปฏิกิริยาแทนที่ของแอลคิลเฮไลด์

กลไกการเกิดปฏิกิริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์มี 2 แบบ คือ S_N2 และ S_N1

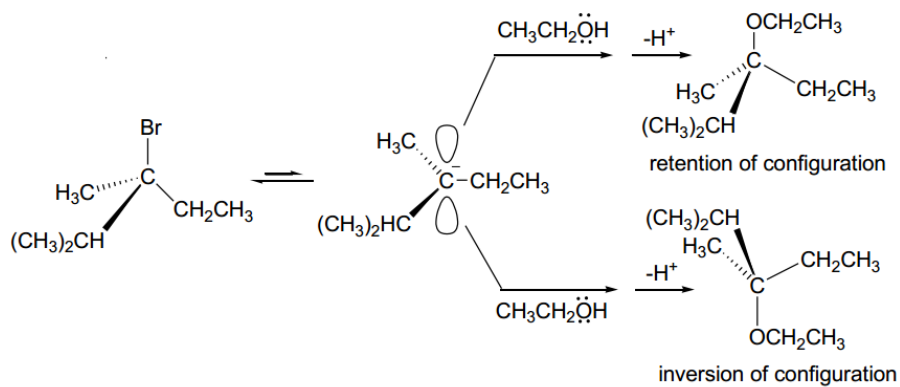
1. กลไกแบบ S_N2 (bimolecular nucleophilic substitution) กลไกนี้เป็นกระบวนการขั้นตอนเดียว ที่การสร้างพันธะระหว่างคาร์บอน (เช่น แอลคิลเฮไลด์) กับนิวคลีโอไฟล์ และการแตกพันธะ C-X เกิดพร้อมกัน การชนของนิวคลีโอไฟล์ เกิดทางด้านตรงกันข้ามกับหมู่จากไป (leaving group) ทำให้นิวคลีโอไฟล์ในผลิตภัณฑ์อยู่ตรงกันข้ามกับหมู่จากไป ในสารตั้งต้น เรียกว่าเกิด inversion of configuration (รูปที่ 1.11) อัตราการเกิดปฏิกิริยาขึ้นกับความเข้มข้นของทั้งแอลคิลเฮไลด์และนิวคลีโอไฟล์

รูปที่ 1.11 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาแบบ S_N2

2. กลไกแบบ S_N1 (unimolecular nucleophilic substitution) ปฏิกิริยาที่เกิดโดยกลไกนี้จะมีคาร์โบแคตไอออน (carbocation) เป็นสารมัธยันตร์ (intermediate) อัตราการเกิดปฏิกิริยาขึ้นกับความเข้มข้นของแอลคิลเฮไลด์เท่านั้น นิวคลีโอไฟล์ในปฏิกิริยาแบบ S_N1 มักเป็นตัวทำละลาย จึงเรียกว่าปฏิกิริยา solvolysis

รูปที่ 1.12 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาแบบ S_N1

คาร์โบแคตไอออนมีโครงสร้างแบนราบนิวคลีโอไฟล์จึงเข้าทำปฏิกิริยาได้ทั้งสองด้าน ถ้าเป็นด้านที่เฮไลด์ไอออนหลุด ผลิตภัณฑ์ที่ได้จะมีคอนฟิกูเรชัน (configuration) เหมือนสารตั้งต้น เรียก retention of configuration ถ้านิวคลีโอไฟล์เข้าทางด้านตรงกันข้ามกับที่เฮไลด์ไอออนหลุด จะได้ผลิตภัณฑ์ที่เกิด inversion of configuration (รูปที่ 1.13) กรณีสารตั้งต้นแอลคิลเฮไลด์มีสเตอริโอเคมีที่คาร์บอนที่เกิดปฏิกิริยาจะได้ผลิตภัณฑ์เป็นของผสมราซิมิก (racemic mixtures) การเข้าทำปฏิกิริยาของนิวคลีโอไฟล์ที่เข้าทางด้านเดียวกับเฮไลด์ไอออนมักไม่เกิดของผสมราซิมิกเนื่องจากเฮไลด์ไอออนที่หลุดออกมากีดขวางไว้



รูปที่ 1.13 แสดงการเข้าชนของนิวคลีโอไฟล์ต่อคาร์โบแคตไอออนได้ 2 แบบ

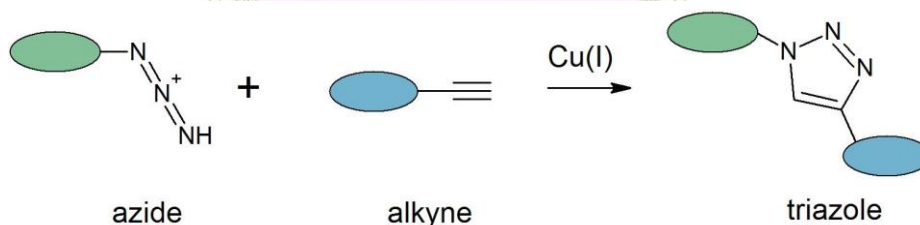
ปัจจัยที่ส่งผลต่อกลไกปฏิกิริยา¹³

1. ผลของความเสถียรของคาร์โบแคตไอออน: เนื่องจากกลไกปฏิกิริยาแบบ S_N1 เกิดโดยมีคาร์โบแคตไอออนเป็นสารมัธยันตร์ ขณะที่ปฏิกิริยา S_N2 เกิดโดยไม่มีสารมัธยันตร์ที่เป็นแอลคิลเฮไลด์ขึ้น ดังนั้นปฏิกิริยาที่ให้คาร์โบแคตไอออนที่เสถียรจะจึงเกิดผ่านกลไก S_N1 ส่วนพวกที่ให้คาร์โบแคตไอออนที่ไม่เสถียรจะเกิดผ่านกลไก S_N2

2. ผลของหมู่เกาะ: ในกลไก S_N1 ตั้งต้นจากแอลคิลเฮไลด์ที่เป็นคาร์บอนที่มี 4 แขนแล้วกลายเป็นคาร์โบแคตไอออนที่มี 3 แขนจึงมีความเกาะก่ลดลง ขณะที่ในกลไกแบบ S_N2 สภาวะแทนซิชัน (transition state) เกิดขึ้นเป็นคาร์บอน 5 แขน ทำให้ความเกาะก่เพิ่มขึ้นแอลคิลเฮไลด์ ดังนั้นจึงเกิดปฏิกิริยาด้วยกลไกทั้งสองได้อย่างง่ายต่างกัน

1.4.4 Click chemistry

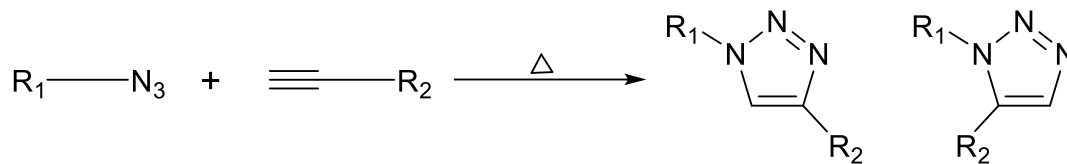
ปฏิกิริยาคลิก (Click reaction) คือปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเมื่อ 2 โมเลกุลที่มีหมู่ฟังก์ชันที่เฉพาะต่อการเกิดอันตรกิริยากัน ณ ภายใต้สภาวะที่เหมาะสมจะทำให้การสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์เกิดขึ้นได้อย่างมีประสิทธิภาพ ในปี 2002 Sharpless และคณะ¹⁴ ค้นพบปฏิกิริยานี้และได้กล่าวไว้ว่าปฏิกิริยานี้เป็นเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพ มีความน่าเชื่อถือ ปฏิกิริยาเกิดขึ้นอย่างจำเพาะและรวดเร็วซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการสังเคราะห์สารใหม่ๆ หรือใช้สังเคราะห์สารปริมาณสูงๆ ได้และใช้ได้อย่างกว้างขวาง การสังเคราะห์สารโดยใช้ปฏิกิริยาคลิกผลิตภัณฑ์ที่ได้จะเกิดขึ้นอย่างมีประสิทธิภาพมักจะได้ผลิตภัณฑ์เพียงหนึ่งชนิดและมีปริมาณมาก ขั้นตอนการทดลองทำได้ง่าย สารเคมีตั้งต้นที่ใช้หาได้ง่าย ทำผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ให้บริสุทธิ์ได้ง่ายและความเสถียรเชิงกายภาพ



รูปที่ 1.14 แสดงตัวอย่างปฏิกิริยาคลิก

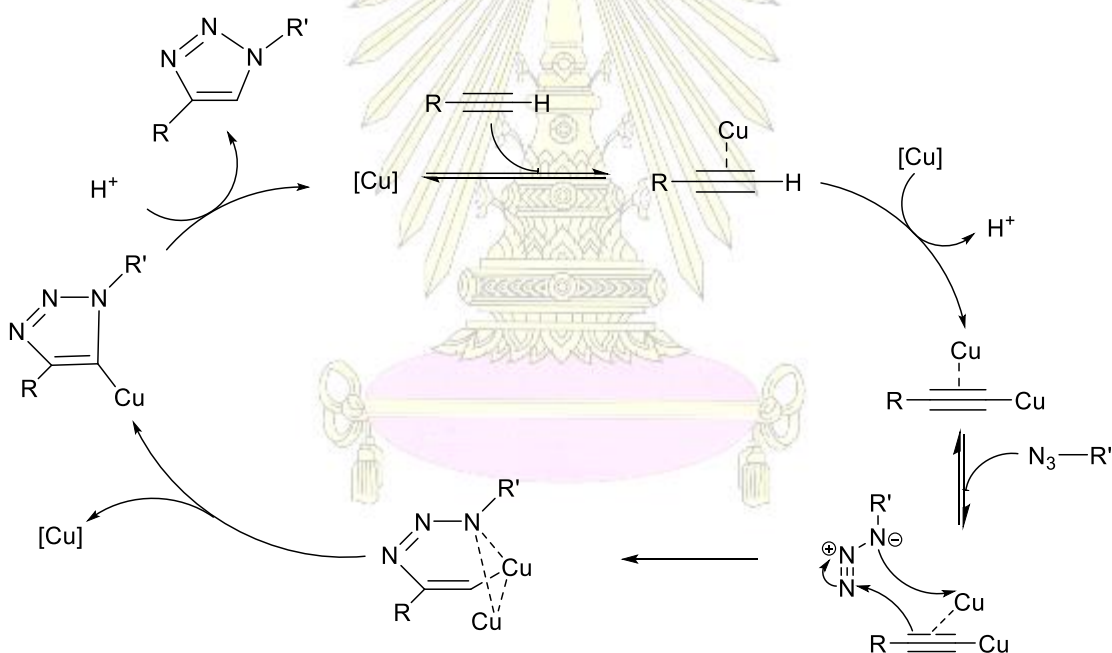
Cycloaddition reaction เป็นปฏิกิริยาของคลิกชนิดหนึ่งที่ได้รับคามนิยมมากที่สุดเพราะสารที่สังเคราะห์ได้จะประกอบด้วยเฮเทอโรอะตอม (heteroatom) ซึ่งสามารถนำมาใช้ในการสังเคราะห์สารใหม่ๆ และสารชีววิทยาเพื่อใช้เป็นยา โดยปฏิกิริยาเกิดจากนำสารอินทรีย์ที่ไม่อิมตัวสองชนิดมาทำปฏิกิริยากันจะได้ผลิตภัณฑ์เฮเทอโรไซคลิก (heterocyclic) เป็นวง 5 หรือ 6 เหลี่ยม ปฏิกิริยา Huisgen 1,3-dipolar

cycloaddition แบบใช้ความร้อนได้นำเอาไซด์ (azides) ทำปฏิกิริยากับแอลไคน์ (alkyne) ให้ผลิตภัณฑ์เป็นสารผสมระหว่างระหว่าง 1,4- และ 1,5-triazoles ซึ่งเป็นเรจิโอไอโซเมอร์กัน (regioisomer) หรือสารที่มีสูตรโมเลกุลเหมือนกันแต่มีตำแหน่งของอะตอมต่างกัน (รูปที่ 1.15)

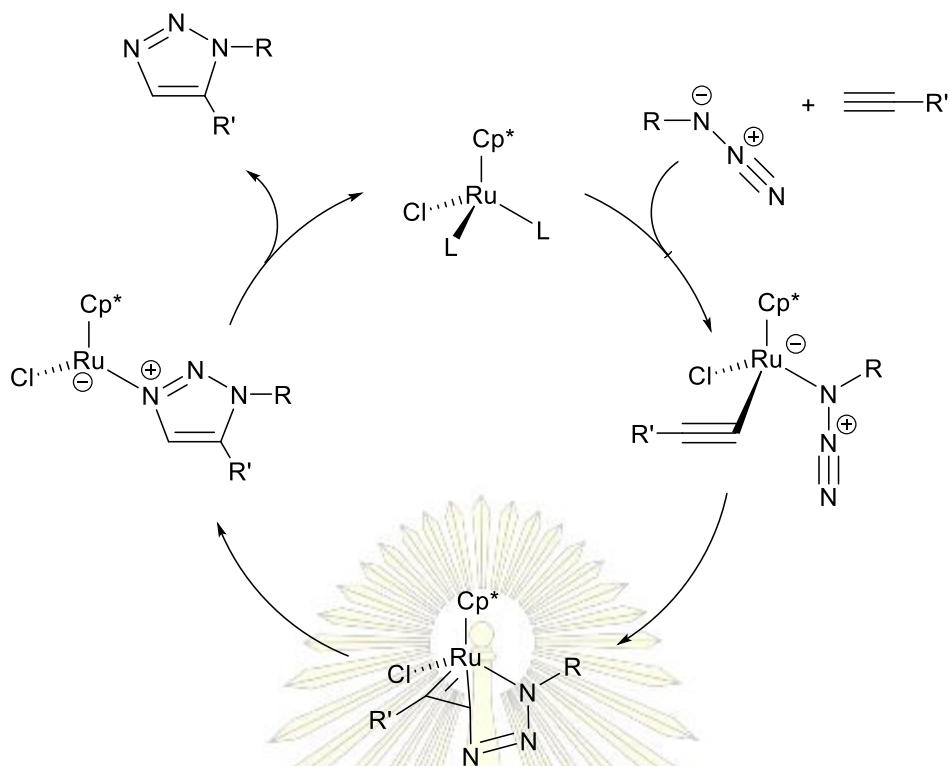


รูปที่ 1.15 แสดงปฏิกิริยา Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition แบบใช้ความร้อน

ต่อมาคณะวิจัยของ Sharpless และ Medal¹⁵ ได้ค้นพบตัวเร่งปฏิกิริยา Cu(I) ที่สามารถควบคุมปฏิกิริยาและมีความสามารถในการเลือกจำเพาะ (regioselectivity) ให้เกิด 1,4-triazole เพียงชนิดเดียว (รูปที่ 1.16) โดยสามารถเพิ่มอัตราการผลิตปฏิกิริยาและลดอุณหภูมิที่ใช้ และตัวเร่งปฏิกิริยา Rh(II) สามารถควบคุมให้เกิด 1,5-triazole เพียงชนิดเดียวได้ (รูปที่ 1.17)¹⁶



รูปที่ 1.16 แสดงกลไกการเร่งปฏิกิริยา copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC)¹⁵

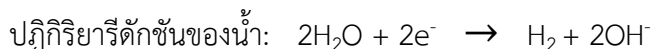


รูปที่ 1.17 แสดงกลไกการเร่งปฏิกิริยา ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (RuAAC)¹⁶

จากที่กล่าวข้างต้นตัวเร่งปฏิกิริยาที่เหมาะสมของปฏิกิริยาคลิก คือ Cu(I) โดยสามารถเร่งปฏิกิริยาได้ทั้งที่อยู่ในรูปของไอออนหรือสารประกอบเชิงซ้อน แต่ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดนี้มีหลายรูปแบบซึ่งมีความสามารถในการเร่งปฏิกิริยาต่างกันขึ้นกับกลไกการเร่งปฏิกิริยา เช่น คอปเปอร์เฮไลด์ (copper halide) คอปเปอร์ซัลเฟต (copper sulfate) คอปเปอร์อะซิเตต (copper acetate) คอปเปอร์ไตรเฟลต (Copper triflate) และตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดอื่นที่ใช้สำหรับปฏิกิริยาในเชิงชีววิทยา เนื่องจากพบว่าโลหะทองแดงสามารถตกค้างในสิ่งมีชีวิตแล้วก่อให้เกิดพิษได้

1.4.5 ปฏิกิริยารีดักชันของ H₂O

ปฏิกิริยาทางเคมีไฟฟ้า เป็นปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนที่แลกเปลี่ยนอิเล็กตรอนระหว่างสารตั้งต้น ปฏิกิริยาทางเคมีไฟฟ้าแบ่งเป็น 2 ประเภทหลักคือ (1) ปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidation reaction) คือปฏิกิริยาที่มีการให้อิเล็กตรอน สารที่เป็นตัวให้อิเล็กตรอน (reducing agent) จะมีเลขออกซิเดชัน (oxidation number) เพิ่มขึ้น (2) ปฏิกิริยารีดักชัน (reduction reaction) คือปฏิกิริยาที่มีการรับอิเล็กตรอน สารที่เป็นตัวรับอิเล็กตรอน (oxidizing agent) จะมีเลขออกซิเดชัน (oxidation number) ลดลง ปฏิกิริยาออกซิเดชันและรีดักชันรวมกันจะเรียกว่า ปฏิกิริยารีดอกซ์ (redox reaction)

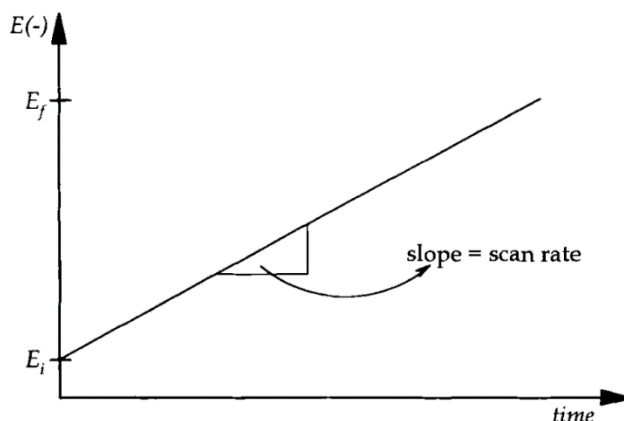


แก๊สไฮโดรเจนที่ได้จากปฏิกิริยารีดักชันของน้ำสามารถนำไปเป็นแหล่งเชื้อเพลิง ในการผลิตพลังงานไฟฟ้าจาก เซลล์เชื้อเพลิงไฮโดรเจน (Hydrogen fuel cell) ซึ่งเป็นพลังงานทางเลือกใหม่ที่น่าสนใจมาก เพราะเป็นพลังงานที่สะอาดเพราะผลพลอยได้จากปฏิกิริยาหลักมาเป็นน้ำและความร้อน วิธีการผลิตแก๊สไฮโดรเจนมีหลายวิธี เช่น กระบวนการทางความร้อนจากแก๊สธรรมชาติ การกระบวนการทางชีวภาพโดยใช้แบคทีเรีย กระบวนการทางไฟฟ้าหรือแสงในการแยกน้ำให้เป็นแก๊สไฮโดรเจนและออกซิเจน¹⁷

1.4.7 โวลแทมเมตรี (voltammetry)

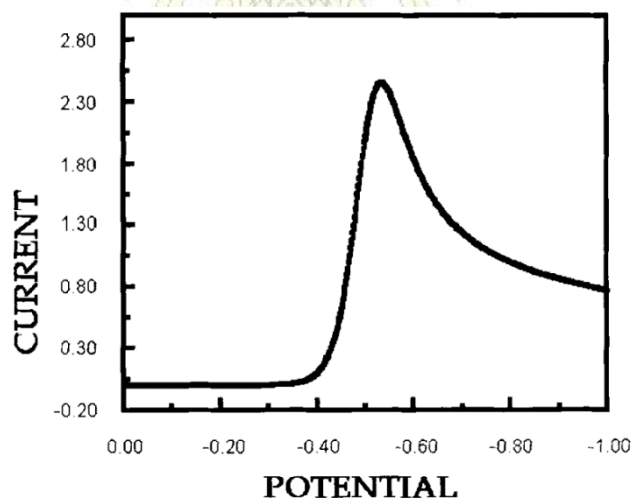
โวลแทมเมตรี (voltammetry) เป็นชื่อรวมของกลุ่มวิธีวิเคราะห์ทางเคมีไฟฟ้าที่เกิดจากการให้ศักย์ไฟฟ้าเข้าสู่เซลล์ไฟฟ้าเคมีและวัดกระแสไฟฟ้าที่เกิดขึ้น ณ ศักย์ไฟฟ้าต่าง ๆ ที่ให้กับระบบ เซลล์ไฟฟ้าเคมีที่นิยมใช้สำหรับเทคนิคโวลแทมเมตรี ประกอบด้วยขั้วไฟฟ้า 3 ขั้ว ได้แก่ (1) ขั้วไฟฟ้าใช้งาน (working electrode) เป็นขั้วไฟฟ้าที่สารที่เราสนใจเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันหรือรีดักชันบนผิวหน้าขั้วเมื่อมีการให้ศักย์ไฟฟ้าเข้าไปในระบบ (2) ขั้วไฟฟ้าอ้างอิง (reference electrode) เป็นขั้วไฟฟ้าที่มีศักย์ไฟฟ้าที่คงที่ และ (3) ขั้วไฟฟ้าช่วย (counter electrode) เป็นขั้วไฟฟ้าสำหรับการเกิดปฏิกิริยาของอีกครึ่งปฏิกิริยาตรงกันข้าม (counter reaction) ถ้าถือว่าศักย์ไฟฟ้าที่ให้กับวงจรหรือขั้วไฟฟ้าเปรียบเสมือนสัญญาณกระตุ้นให้สารที่เราสนใจเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันหรือรีดักชันและเกิดการไหลของกระแสไฟฟ้าขึ้น ดังนั้น สัญญาณกระตุ้นที่แตกต่างกันไป ย่อมทำให้เกิดการตอบสนองของกระแสไฟฟ้าที่ต่างกัน เกิดเป็นเทคนิคการวิเคราะห์รูปแบบต่าง ๆ เช่น ลิเนียร์สวEEP โวลแทมเมตรี (linear sweep voltammetry) พัลส์โวลแทมเมตรี (pulse voltammetry) หรือ ไซคลิกโวลแทมเมตรี (cyclic voltammetry) เป็นต้น กระแสไฟฟ้าที่วัดได้ตามศักย์ไฟฟ้าที่ให้กับวงจรจะถูกนำมาสร้างกราฟ (I-E plot) เรียกรูปที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างกระแสไฟฟ้า ณ ศักย์ไฟฟ้าต่าง ๆ ที่ให้กับวงจรว่า “โวลแทมโมแกรม” (voltammogram)¹⁸

1.4.7.1 ลิเนียร์สวீปโวลแทมเมตรี (linear sweep voltammetry)



รูปที่ 1.18 แสดงตัวอย่าง Excitation signal (E-T plot) ของเทคนิคลิเนียร์สวี่ปโวลแทมเมตรี¹⁹

เป็นเทคนิคโวลแทมเมตรีที่ให้ศักย์ไฟฟ้าเพิ่มหรือลดเป็นเส้นตรง (รูปที่ 1.18) แก่ขั้วไฟฟ้าทำงานภายใต้สภาวะที่เกิด concentration polarization อย่างสมบูรณ์ คือมีการจำกัดการเคลื่อนที่เข้าออก (mass transfer) ของ analyte บริเวณผิวหน้าขั้วภายใต้สภาวะการทดลองโดยทั่วไป ไม่ว่าจะให้ศักย์ไฟฟ้าแก่ระบบเท่าไร อัตราการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันและรีดักชันจะคงที่ ผลการทดลองที่ได้จากเทคนิคจะได้เป็นโวลแทมโมแกรม (voltammogram) เป็นกราฟความสัมพันธ์ระหว่างศักย์ไฟฟ้าที่ให้ต่อระบบต่อกระแสไฟฟ้าที่เกิดขึ้นโดย E_p คือ ศักย์ไฟฟ้าที่ให้กระแสสูงสุด¹⁹ (รูปที่ 1.19)



รูปที่ 1.19 แสดงตัวอย่างโวลแทมโมแกรมของเทคนิคลิเนียร์สวี่ปโวลแทมเมตรี¹⁹

1.5 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในปี ค.ศ. 2014 Sotnik และคณะ²⁰ สังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนที่มีรูปร่างเป็นสามเหลี่ยมแบนราบ จากการทำโคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์ของ Fe(III) และ Ni(II) ใช้ลิแกนด์เป็นกลุ่มของ polypyridine พิสูจน์ทราบโครงสร้างโดยใช้เทคนิควิเคราะห์ธาตุคาร์บอน ไฮโดรเจนและไนโตรเจนโดยใช้เครื่อง Carlo Erba 1106 analyzer และเทคนิค X-ray powder diffraction (XRPD) พบว่าสารที่สังเคราะห์ได้มีการประยุกต์ใช้งานในหลายด้าน เช่น เป็นตัวดูดซับเมทานอล เอทานอล แก๊สไฮโดรเจนและไนโตรเจน และมีความสามารถในการเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์สำหรับปฏิกิริยา condensation ของ salicylaldehyde หรือ 9-anthracenecarbaldehyde กับ malononitrile ได้ผลิตภัณฑ์เป็น 2-imino-2H-chromen-3-carbonitrile

ในปี ค.ศ. 2015 Bansal และคณะ²¹ สังเคราะห์โคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์แบบ 1 มิติ (one-dimensional coordination polymers) ของ {Co(III)-Zn(II)} {Co(III)-Cd(II)} และ {Co(III)-Hg(II)} ใช้ลิแกนด์ที่มีวงไธเอโซล (thiazole ring) เป็นองค์ประกอบและมีอะตอมที่ให้อิเล็กตรอน (donor atom) เป็นไนโตรเจนและซัลเฟอร์ พบว่าผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้มีลักษณะเป็นผลึก และถูกวิเคราะห์โดยใช้เทคนิค Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), X-ray powder diffraction (XRPD) และ thermogravimetric analysis (TGA) และมีความสามารถในการเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์สำหรับปฏิกิริยาเปิดวงอีพ็อกไซด์ของไซโคลเฮกซีนออกไซด์ (ring opening of cyclohexene oxide) ที่ทำปฏิกิริยากับแอนิลีน (aniline) ปฏิกิริยาวงอีพ็อกไซด์ของสไตรีนออกไซด์ที่ทำปฏิกิริยากับแอนิลีน ปฏิกิริยา Knoevenagel condensation reaction ระหว่างเบนซัลดีไฮด์ (Benzaldehyde) กับเบนโซไทลดีไฮด์ (benzothialdehyde) และปฏิกิริยา cyanation ของแอลดีไฮด์กับคาร์โบไทลดีไฮด์ (Carbothialdehyde) ผลการทดลองบ่งบอกว่าขนาดของสารประกอบเชิงซ้อนและความเป็นกรดลิวอิสของโลหะชนิดที่ 2 ที่เข้ามาทำปฏิกิริยาโคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์สามารถควบคุมประสิทธิภาพของตัวเร่งปฏิกิริยาได้

ในปี ค.ศ. 2016 Rodpun และคณะ²² สังเคราะห์นาโนคริสตัลโคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์ (nanocrystal coordination polymers, NCPs) ของ Zn(II) และ Cu(II) ใช้ 6-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)hexanoic acid เป็นลิแกนด์ คณะวิจัยได้เสนอวิธีสังเคราะห์แบบไมโครอิมัลชัน (microemulsion) แบบใหม่ที่สามารถควบคุมขนาดอนุภาคของนาโนคริสตัลโคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์ที่สังเคราะห์ และพิสูจน์ทราบโครงสร้างโดยใช้เทคนิค transmission electron microscopy (TEM) และ XRPD พบว่าผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้ที่มีความสามารถในการกระจายในตัวทำละลายสูงและมีพื้นที่ผิวสูงเหมาะแก่การประยุกต์ใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์ จากผลการทดลอง Zn(II)- และ Cu(II)-NCPs มีความสามารถเป็นตัวเร่งสำหรับปฏิกิริยาเปิดวง

อีพ็อกไซด์ของไซโคลเฮกซีน (ring opening of cyclohexene oxide) ที่ทำปฏิกิริยากับแอนิลีน (aniline) และนอกจากนี้ reduced Cu-NCPs ซึ่งสังเคราะห์จาก Cu-NCPs ทำปฏิกิริยากับ $(\text{NH}_2)_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ พบว่าสามารถเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาสำหรับปฏิกิริยาคลิก (azide-alkyne cycloaddition reaction) โดยใช้ตัวทำละลายเป็นเฮปแทนซึ่งเป็นตัวทำละลายที่ไม่มีขั้ว

ในปี ค.ศ. 2017 Wang และคณะ²³ สังเคราะห์โคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์ของ Cu(I) ใช้ *N,N,N*-tris(3-pyridinyl)-1,3,5-benzenetricarboxamide เป็นลิแกนด์ โดยพิสูจน์ทราบโครงสร้างโดยใช้เทคนิค single-crystal X-ray diffraction และ IR พบว่ามีความสามารถในการเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์สำหรับปฏิกิริยาของการเปลี่ยนเอริลแอลเคน (arylalkane) ไปเป็นคีโตน (ketone) โดยมีสภาวะของการเร่งปฏิกิริยาที่อ่อนโยนคือปฏิกิริยาเกิดที่อุณหภูมิห้องและใช้น้ำเป็นตัวทำละลายได้ดี

ในปี ค.ศ. 2017 Zhou และคณะ²⁴ สังเคราะห์ตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์จากการทำโคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์แบบรูพรุน (porous coordination polymers) ของ Ag(I) และใช้ tetrakis(4-carboxyphenyl)ethylene (H_4TCPE) เป็นลิแกนด์ โดยพิสูจน์ทราบโครงสร้างโดยใช้เทคนิค IR, crystallography และ scanning electron microscope (SEM) โคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์แบบรูพรุนมีข้อดีคือสามารถสังเคราะห์โดยใช้โลหะและลิแกนด์ที่เป็นสารอินทรีย์ในปริมาณน้อยแต่สามารถให้พื้นที่ผิวสูงได้ จากการวิจัยพบว่าตัวเร่งปฏิกิริยาที่สังเคราะห์ได้สามารถนำไปใช้ในการตรึงคาร์บอนไดออกไซด์ (CO_2 fixation) นั่นคือการที่มีรูพรุนขนาดใหญ่จะสามารถดูดซับแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ที่เป็นมลพิษแล้วเปลี่ยนให้อยู่รูปของสารอื่นผ่านปฏิกิริยา cycloaddition ของ epoxide โดยเกิดจากการที่ CO_2 ทำปฏิกิริยากับแอลไคน์แล้วเกิดเป็น cyclic carbonates เนื่องจาก Ag-TCPE มีความสามารถในการกระตุ้นพันธะสามในตำแหน่ง σ และ π

จากงานวิจัยที่เกี่ยวข้องพบว่าการสังเคราะห์โคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์และสารที่สังเคราะห์มีความสามารถในการเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์แต่ยังไม่มีการสังเคราะห์ตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์จากการทำโคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์ของอนุพันธ์ของ penicillamine ที่สามารถนำไปใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีประสิทธิภาพสูงได้ ดังนั้นวัตถุประสงค์ของโครงการคือสังเคราะห์ตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์จากการทำโคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์ของอนุพันธ์ของ penicillamine กับ Pt(II) Pd(II) และ Ni(II) และศึกษาสมบัติของสารประกอบเชิงซ้อนของอนุพันธ์เพนิซิลามีนในเป็นการตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์สำหรับเร่งปฏิกิริยารีดักชันของ H_2O โดยใช้เทคนิคลิเนียร์สวீปโวลแทมเมตรี (linear sweep voltammetry)

บทที่ 2

การทดลอง

2.1 เครื่องมือและอุปกรณ์

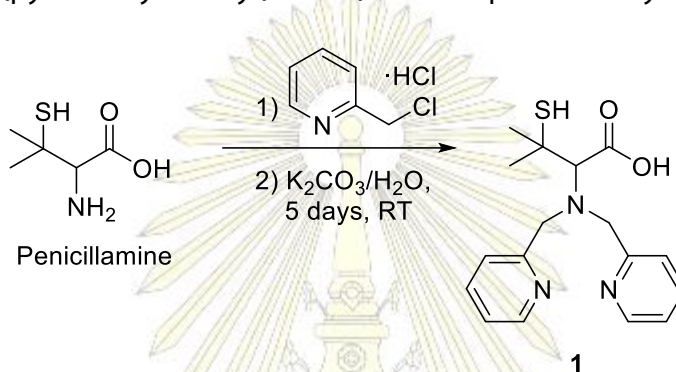
1. เครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรมิเตอร์ (Varian company, USA)
2. เครื่องแมสสเปกโทรมิเตอร์ (Bruker Daltonics Ultraflex, Germany)
3. เครื่องชั่งละเอียดทศนิยม 3 ตำแหน่ง (OHAUS, USA)
4. เครื่องกลั่นระเหยสารแบบหมุนภายใต้สุญญากาศ (BÜCHI, Germany)
5. Universal indicator
6. เตาให้ความร้อนและกวนสาร (hot plate and stirrer)
7. ตู้ดูดควัน
8. เครื่องแก้วต่างๆ เช่น ขวดกั่นกลม ขวดรูปชมพู่ กรวยแยก แท่งแก้วคน และปิเกตอร์
9. แผ่น TLC
10. เทอร์โมมิเตอร์

2.2 สารเคมี

1. Acetone (RCI Labscan, Thailand)
2. Acetonitrile (Merck, Germany)
3. 2-(Chloromethyl)pyridine hydrochloride 98% (TCI, Japan)
4. Calcium carbide (Sigma-Aldrich, Singapore)
5. Chloroform-d (D, 99.8%) (Cambridge Isotope Laboratories, USA)
6. Copper (I) iodide (Sigma-Aldrich, USA)
7. Copper(II) sulfate pentahydrate (Riedel-de-Haen, USA)
8. Dichloromethane (RCI Labscan, Thailand)
9. Ethyl acetate (RCI Labscan, Thailand)
10. Hexane (RCI Labscan, Thailand)
11. Hydrobromic acid (Merck, Germany)
12. Hydrochloric acid (Merck, Germany)
13. Methanol (RCI Labscan, Thailand)
14. Methanol-D4 (D, 99.8%) (Cambridge Isotope Laboratories, USA)

15. *D*-penicillamine 98.0% (TCI, Japan)
16. *L*-penicillamine 98.0% (TCI, Japan)
17. Potassium Carbonate (Sigma-Aldrich, France)
18. Sodium azide (CARLO ERBA REAGENT, Italy)
19. Sodium nitrite (Fluka, Switzerland)
20. Sodium sulfate (Merck, Germany)
21. Triethylamine (Sigma-Aldrich, Belgium)
22. Trifluoromethanesulfonic anhydride (Sigma-Aldrich, China)

2.3 สังเคราะห์ 2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (1)

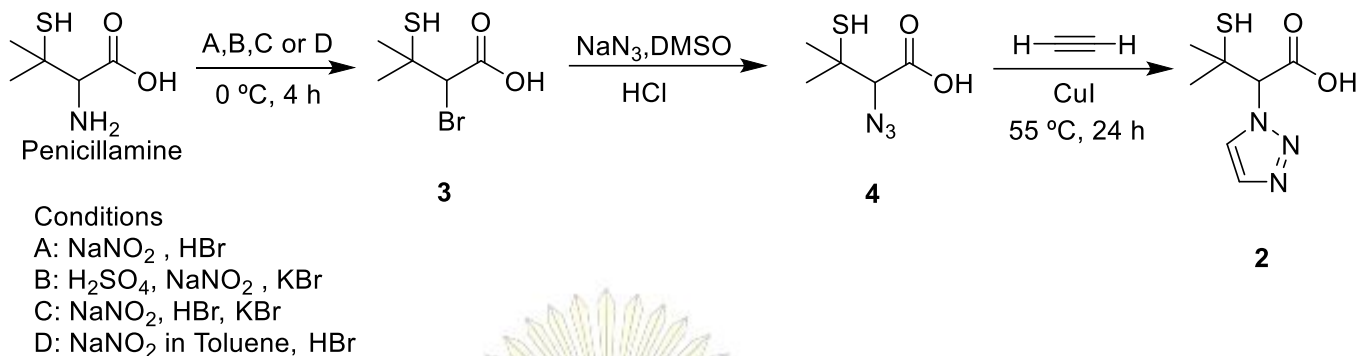


รูปที่ 2.1 แสดงแผนการสังเคราะห์ 1

วิธีสังเคราะห์อ้างอิงจากงานวิจัยของ likura และคณะ²⁵ โดยมีขั้นตอนสังเคราะห์ดังนี้ นำ 2-chloromethylpyridine hydrochloride 1.033 กรัม (6.3 mmol) และ penicillamine 0.448 กรัม (3.0 mmol) ไปละลายในน้ำ (15 mL) จากนั้นเติม K_2CO_3 1.244 กรัม (9.0 mmol) เพื่อปรับ pH ของสารละลายให้อยู่ที่ 10 – 11 คนสารละลายที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 5 วัน จะได้สารละลายสีน้ำตาลเข้ม จากนั้นปรับสารละลายให้มี pH ประมาณ 5 – 6 ด้วย สารละลายกรด 1 M HCl แล้วสกัดสารละลายด้วย EtOAc (3 x 10 mL) จากนั้นนำไปทำให้แห้งด้วย Na_2SO_4 anhydrous หลังจากกรองแล้วนำไประเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นระเหยสารแบบหมุน (rotary evaporator) ทำผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ให้บริสุทธิ์ขึ้นโดยใช้คอลัมน์โครมาโตกราฟีซึ่งใช้ซิลิกาเจลเป็นตัวดูดซับและใช้ของผสม 50:50 โดยปริมาตรของ EtOAc : CH_2Cl_2 เป็นตัวชะ (eluent) ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีลักษณะเป็นของเหลวสีน้ำตาลเข้ม

2.4 สังเคราะห์ 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoic acid ปฏิกริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์และปฏิกริยา Azide-Alkyne Huisgen Cycloaddition (2)

2.4.1 สังเคราะห์ 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoic acid วิธีที่ 1



รูปที่ 2.2 แสดงแผนการสังเคราะห์ 2 วิธีที่ 1

2.4.1.1 สังเคราะห์ 2-bromo-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (3) ด้วยปฏิกริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์

สภาวะ A : วิธีสังเคราะห์อ้างอิงจากงานวิจัยของ Jozwiak และคณะ²⁶ โดยมีขั้นตอนสังเคราะห์ดังนี้ นำ penicillamine มา 0.149 กรัม (1.0 mmol) ละลายในสารละลายกรด 6 M HBr 3 mL ปรับอุณหภูมิของสารละลายให้เย็นลงเป็น 0°C โดยใช้อ่างน้ำแข็ง จากนั้นค่อยๆเติม NaNO_2 0.110 กรัม (1.6 mmol) เป็นเวลา 20 นาที พร้อมคนที่อุณหภูมิ 0°C และคนสารละลายต่ออีก 3 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 0°C และให้คนต่อทิ้งไว้ข้ามคืนที่อุณหภูมิห้อง นำสารละลายที่ได้มาสกัดด้วย CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) ทำสารละลายให้แห้งโดยใช้ Na_2SO_4 anhydrous ระเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นระเหยสารแบบหมุน ทำผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ให้บริสุทธิ์ขึ้นโดยใช้คอลัมน์โครมาโตกราฟีซึ่งใช้ซิลิกาเจลเป็นตัวดูดซับและใช้ตัวทำละลายผสม 10:90 โดยปริมาตรของ $\text{MeOH} : \text{CH}_2\text{Cl}_2$ เป็นตัวชะ

สภาวะ B : วิธีสังเคราะห์อ้างอิงจากงานวิจัยของ Weigu และคณะ²⁷ โดยมีขั้นตอนสังเคราะห์ดังนี้ นำ penicillamine มา 0.149 กรัม (1.0 mmol) และ KBr 0.476 กรัม (4.0 mmol) ละลายในสารละลายกรด 1M H_2SO_4 จนได้สารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน ปรับอุณหภูมิของสารละลายให้เย็นลงเป็น 0°C โดยใช้อ่างน้ำแข็ง จากนั้นค่อยๆเติม NaNO_2 0.110 กรัม (1.6 mmol) เป็นเวลา 0.5 – 1 ชั่วโมง พร้อมคนที่อุณหภูมิ 0°C จากนั้นคนสารละลายต่อที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง นำสารละลายที่ได้มาสกัดด้วย EtOAc (3 x 10 mL) ดูดความชื้นออกจากสารละลายโดยใช้ Na_2SO_4 anhydrous ระเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นระเหยสารแบบหมุน ทำผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ให้บริสุทธิ์ขึ้นด้วยวิธีการเดียวกับสภาวะ A

สภาวะ C : วิธีสังเคราะห์ปรับปรุงจากสภาวะ A โดยนำ penicillamine มา 0.149 กรัม (1.0 mmol) ละลายในสารละลายกรด 6 M HBr 3 mL ปรับอุณหภูมิของสารละลายให้เย็นลงเป็น 0° C โดยใช้อ่างน้ำแข็ง จากนั้นค่อยๆเติม NaNO₂ 0.110 กรัม (1.6 mmol) เป็นเวลา 20 นาที พร้อมคนให้อุณหภูมิ 0° C และคนสารละลายต่ออีก 3 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 0° C จากนั้นเติม KBr 0.119 g (1.0 mmol) และให้คนต่อทิ้งไว้ข้ามคืนที่อุณหภูมิห้อง นำสารละลายที่ได้มาสกัดด้วย CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) ดูดความชื้นออกจากสารละลายโดยใช้ Na₂SO₄ anhydrous ระเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นระเหยสารแบบหมุน ทำผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ให้บริสุทธิ์ขึ้นด้วยวิธีการเดียวกับสภาวะ A

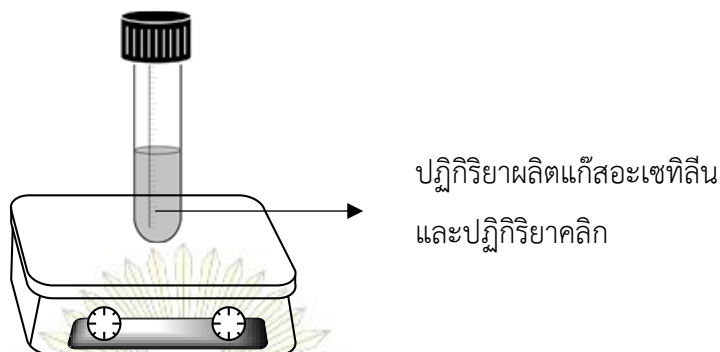
สภาวะ D : วิธีสังเคราะห์อ้างอิงจากงานวิจัยของ Barde และคณะ²⁸ ซึ่งมีขั้นตอนสังเคราะห์ดังนี้ นำ penicillamine มา 0.149 กรัม (1.0 mmol) ละลายในสารละลายกรด 6M HBr (2 mL) และตัวทำละลายโทลูอีน (Toluene) 1 mL ปรับอุณหภูมิของสารละลายให้เย็นลงเป็น 0° C โดยใช้อ่างน้ำแข็ง จากนั้นค่อยๆเติม NaNO₂ 0.110 กรัม (1.6 mmol) เป็นเวลา 1 ชั่วโมง พร้อมคนให้อุณหภูมิ 0° C และคนสารละลายต่ออีก 3 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 0° C จากนั้นเติม KBr 0.119 กรัม (1.0 mmol) และให้คนต่อทิ้งไว้ข้ามคืนที่อุณหภูมิห้อง นำสารละลายที่ได้มาสกัดด้วย EtOAc (3 x 10 mL) ทำสารละลายให้แห้งโดยใช้ Na₂SO₄ anhydrous ระเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นระเหยสารแบบหมุน ทำผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ให้บริสุทธิ์ขึ้นด้วยวิธีการเดียวกับสภาวะ A

2.4.1.2 สังเคราะห์ 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (4) จาก 2-bromo-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (3)

วิธีสังเคราะห์อ้างอิงจากงานวิจัยของ Huang และ William²⁹ โดยขั้นตอนสังเคราะห์เริ่มจากการนำ 2-bromo-3-mercapto-3-methylbutanoic acid ที่สังเคราะห์ได้ละลายใน CH₂Cl₂ ปริมาตร 2 mL จากนั้นค่อยๆ เติมลงในสารละลาย NaN₃ 0.032 กรัม (0.5 mmol) ใน DMSO ปริมาตร 3 mL คนสารละลายต่อทิ้งไว้ข้ามคืนที่อุณหภูมิห้อง หลังจากนั้นเจือจางสารละลายที่ได้ด้วยน้ำ 4 mL ปรับสารละลายให้มี pH เท่ากับ 1 ด้วยสารละลายกรด 1 M HCl นำสารละลายที่ได้มาสกัดด้วย EtOAc (3 x 10 mL) ทำสารละลายให้แห้งโดยใช้ Na₂SO₄ anhydrous ระเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นระเหยสารแบบหมุน ทำผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ให้บริสุทธิ์ขึ้นโดยใช้คอลัมน์โครมาโตกราฟีซึ่งใช้ซิลิกาเจลเป็นตัวดูดซับ จะได้สารที่มีลักษณะเป็นของเหลวสีน้ำตาล

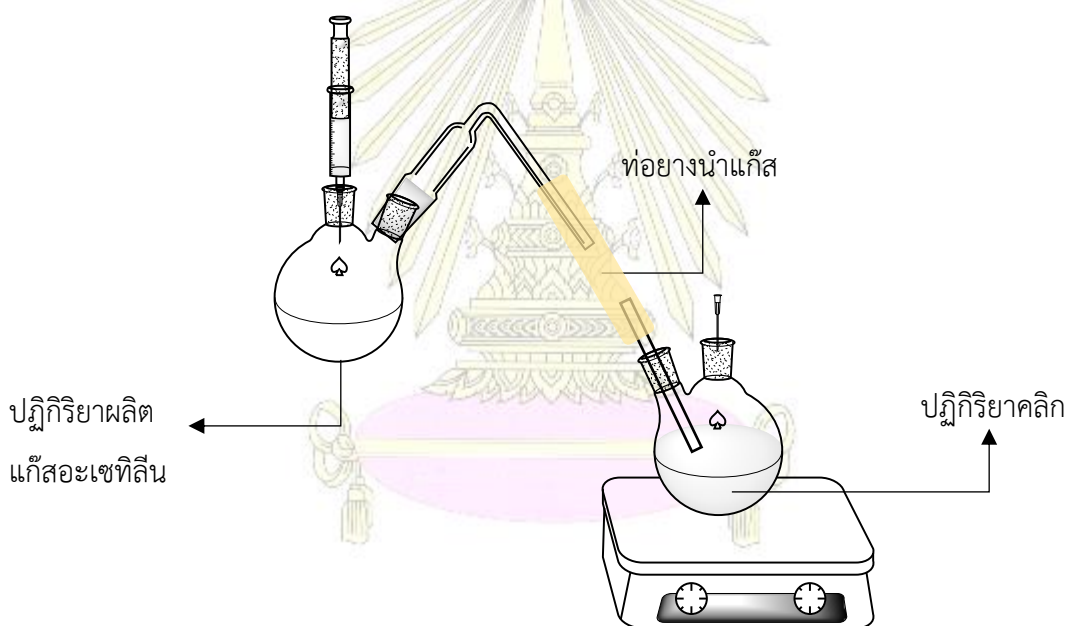
2.4.1.3 สังเคราะห์ 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoic acid (2)
จาก 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (4)

วิธีสังเคราะห์อ้างอิงจากงานวิจัยของ Gonda และคณะ³⁰ โดยผู้วิจัยได้ออกแบบวิธีตั้งปฏิกิริยาเป็น 2 แบบ (รูปที่ 2.3 และ 2.4)



ปฏิกิริยาผลิตแก๊สอะเซทิลีน
และปฏิกิริยาคลิก

รูปที่ 2.3 แสดงวิธีตั้งปฏิกิริยา Click chemistry แบบที่ 1



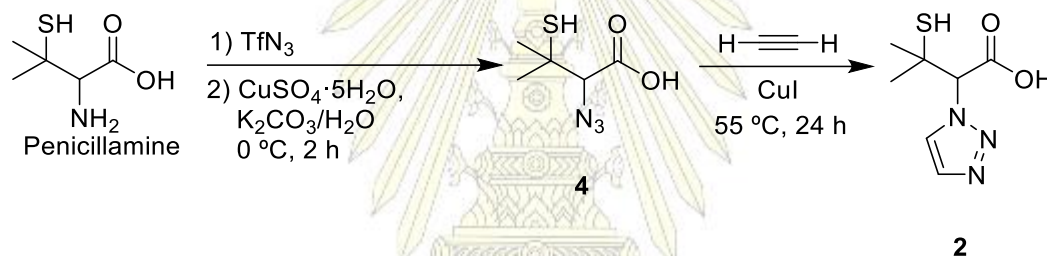
รูปที่ 2.4 แสดงวิธีการตั้งปฏิกิริยา Click chemistry แบบที่ 2

แบบที่ 1 คือใช้หลอดทดลองที่มีฝาปิดและใส่สารตั้งต้นทุกตัวลงไปพร้อมกันเป็นการผลิตแก๊สอะเซทิลีนจากภายใน คือซัง 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid ที่สังเคราะห์ได้จำนวน 0.350 กรัม (2 mmol) CuI จำนวน 0.017 กรัม (0.09 mmol) และ CaC_2 จำนวน 0.756 กรัม (11.8 mmol) ใส่ลง sealed tube ขนาด 15 mL ที่บรรจุ MeOH 3 mL และ Et_3N 1.5 mL (10.9 mmol) ค่อยๆ เติมน้ำ DI ลงในสารละลาย และให้ความร้อนแก่ปฏิกิริยาที่ 55°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

แบบที่ 2 คือแยกภาชนะของปฏิกิริยาคลิกกับปฏิกิริยาการผลิตแก๊สอะเซทิลีนออกจากกันเป็นการผลิตแก๊สอะเซทิลีนจากภายนอก คือ นำ 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid ที่สังเคราะห์ได้จำนวน 0.350 กรัม (2.0 mmol) ใส่ในขวดก้นกลม 2 คอขนาด 50 mL ที่บรรจุ MeOH 3.00 mL และ Et₃N 1.48 mL (10.9 mmol) ค่อยๆ เติม CuI จำนวน 0.017 กรัม (0.09 mmol) ที่ละลายในน้ำ DI ปริมาตร 1.50 mL ลงในสารละลาย จากนั้นค่อยผลิตแก๊สอะเซทิลีนโดยหยดน้ำลงบน CaC₂ ที่บรรจุในขวดก้นกลม 3 คอ ซึ่งแก๊สอะเซทิลีนที่เกิดขึ้นจะไหลผ่านท่อ นำแก๊สเข้าไปในสารละลายของปฏิกิริยาคลิกที่เตรียมไว้ ให้ความร้อนแก่ปฏิกิริยาที่ 55° C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

เมื่อปฏิกิริยาเสร็จสิ้นปรับ pH ของสารละลายให้เป็น 2 - 3 แล้วสกัดสารละลายด้วย EtOAc (3 x 10 mL) เติม Na₂SO₄ เพื่อดูดความชื้น และนำไประเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นระเหยสารแบบหมุน นำผลิตภัณฑ์ที่ได้ไปทำให้บริสุทธิ์โดยใช้คอลัมน์โครมาโตกราฟีซึ่งใช้ซิลิกาเจลเป็นตัวดูดซับและใช้ (1) CH₂Cl₂ (2) 2% MeOH โดยปริมาตรใน CH₂Cl₂ และ (3) 5% MeOH โดยปริมาตรใน CH₂Cl₂ เป็นตัวชะตามลำดับ

2.4.2 สังเคราะห์ 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoic acid (2) วิธีที่ 2



รูปที่ 2.5 แสดงแผนการสังเคราะห์ 2 วิธีที่ 2

2.4.2.1 สังเคราะห์ ไตรฟิอิลเอไซด์ (Triflyl azide, TfN₃)

แบบที่ 1 วิธีสังเคราะห์อ้างอิงจากงานวิจัยของ Alper และคณะ³¹ โดยมีขั้นตอนสังเคราะห์ดังนี้ นำ NaN₃ มา 1.300 กรัม (20 mmol) ละลายในน้ำ 4.0 mL และ CH₂Cl₂ 8 mL ควบคุมให้สารละลายมีอุณหภูมิประมาณ 0° C โดยใช้อ่างน้ำแข็ง จากนั้นค่อยๆหยด Tf₂O 0.67 mL (4.0 mmol) ลงไปเป็นเวลา 5 นาที และคนสารละลายต่อที่ 0° C เป็นเวลา 2 ชั่วโมง นำสารละลายที่ได้มาสกัดด้วย CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) แล้วนำมาทำให้แห้งด้วย Na₂SO₄ anhydrous นำไประเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นระเหยสารแบบหมุน

แบบที่ 2 วิธีสังเคราะห์อ้างอิงจากงานวิจัยของ Yan และคณะ³² โดยการสังเคราะห์เริ่มโดยนำ NaN₃ มา 1.301 กรัม (20.0 mmol) ละลาย CH₃CN 8 mL ควบคุมให้สารละลายมีอุณหภูมิประมาณ 0° C โดยใช้อ่างน้ำแข็ง จากนั้นค่อยๆหยด Tf₂O 0.7 mL (4.0 mmol) ลงไปเป็นเวลา 5 นาที และคนสารละลายต่อที่

0° C เป็นเวลา 2 ชั่วโมง นำไประเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นระเหยสารแบบหมุน นำ TfN₃ ที่สังเคราะห์ได้ซึ่งมีลักษณะเป็นของเหลวใสไม่มีสีไปใช้ต่อในขั้นต่อไปได้โดยไม่ต้องทำให้บริสุทธิ์ก่อน

2.4.2.2 สังเคราะห์ 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (4) ด้วยปฏิกิริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์

วิธีสังเคราะห์อ้างอิงจากงานวิจัยของ Yan และคณะ³² โดยมีขั้นตอนสังเคราะห์ดังนี้ นำ penicillamine จำนวน 0.2984 กรัม (2.0 mmol) K₂CO₃ จำนวน 0.4146 กรัม (3.0 mmol) และ CuSO₄·5H₂O จำนวน 0.005 กรัม (0.02 mmol) มาละลายด้วย MeOH 12 mL และ น้ำ DI 6 mL ค่อยเติมสารละลาย TfN₃ ที่เตรียมได้ในข้อ 2.4.2.1 ลงในปฏิกิริยา คนสารละลายต่อที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง นำไประเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นระเหยสารแบบหมุน จะได้ชิ้นน้ำมีลักษณะเป็นของเหลวข้น (slurry) เจือจางสารละลายด้วย H₂O ปรับ pH ของสารละลายให้เป็น 6 ด้วยสารละลายกรด 1 M HCl และเติมสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 0.25 M pH = 6 ปริมาตร 0.5 mL เพื่อควบคุม pH แล้วสกัดสารละลายด้วย EtOAc เพื่อเอา Sulfonamide ที่เป็นผลิตภัณฑ์ข้างเคียง (byproduct) ออก จากนั้นนำชิ้นน้ำมาปรับให้ pH = 2 สกัดสารละลายด้วย EtOAc เติม Na₂SO₄ anhydrous เพื่อดูดความชื้น และนำไประเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นระเหยสารแบบหมุน นำ 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid ที่สังเคราะห์ได้ซึ่งมีลักษณะเป็นของเหลวสีเขียวน้ำเงิน ไปใช้ต่อในขั้นต่อไปได้โดยไม่ต้องทำให้บริสุทธิ์ก่อน

2.4.2.3 สังเคราะห์ 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoic acid (2) จาก 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (4)

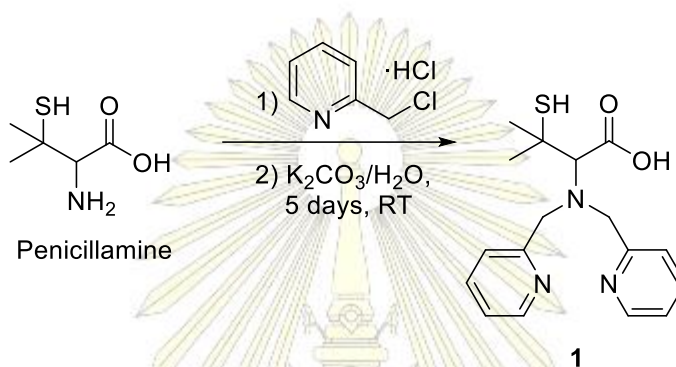
ขั้นตอนการสังเคราะห์ทำเหมือนกับข้อที่ 2.4.1.3 โดยใช้ 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid ที่สังเคราะห์ได้จำนวน 0.350 กรัม (2.0 mmol) ใส่ในขวดก้นกลม 2 คอขนาด 50 mL ที่บรรจุ MeOH 3 mL และ Et₃N 1.48 mL (10.9 mmol) ค่อยๆ เติม CuI จำนวน 0.017 กรัม (0.09 mmol) ที่ละลายในน้ำ DI ปริมาตร 1.5 mL ลงในสารละลาย จากนั้นค่อยผลิตแก๊สอะเซทิลีนโดยหยดน้ำลงบน CaC₂ ที่บรรจุในขวดก้นกลม 2 คอ ซึ่งแก๊สอะเซทิลีนที่เกิดขึ้นจะไหลผ่านท่อนำแก๊สเข้าไปในสารละลายของปฏิกิริยาคลิกที่เตรียมไว้ ให้ความร้อนแก่ปฏิกิริยาที่ 55° C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เมื่อปฏิกิริยาเสร็จสิ้นปรับ pH ของสารละลายให้เป็น 2 - 3 แล้วสกัดสารละลายด้วย EtOAc (3 x 10 mL) เติม Na₂SO₄ anhydrous เพื่อดูดความชื้น และนำไประเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องกลั่นระเหยสารแบบหมุน นำผลิตภัณฑ์ที่ได้ไปทำให้บริสุทธิ์โดยใช้คอลัมน์โครมาโตกราฟีซึ่งใช้ซิลิกาเจลเป็นตัวดูดซับและใช้ CH₂Cl₂, 2% MeOH โดยปริมาตรใน CH₂Cl₂ และ 5% MeOH โดยปริมาตรใน CH₂Cl₂ เป็นตัวชะตามลำดับ

บทที่ 3

ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง

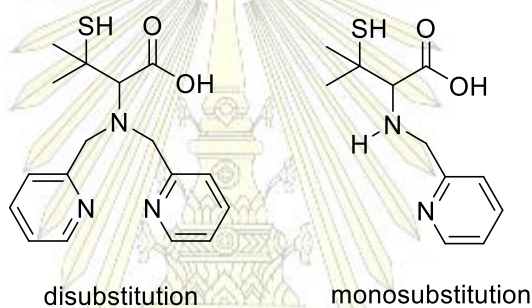
งานวิจัยนี้ได้ออกแบบและสังเคราะห์อนุพันธ์ของเพนนิซิลามีนเพื่อเป็นลิแกนด์ในการสังเคราะห์ตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์ด้วยปฏิกิริยาโคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์กับ Pt(II) Pd(II) และ Ni(II) ได้ทดลองหาวิธีสังเคราะห์ และสภาวะการสังเคราะห์ที่เหมาะสม และพิสูจน์ทราบโครงสร้างของผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้ด้วยเทคนิค NMR ได้ผลการทดลองดังนี้

3.1 สังเคราะห์ 2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (1)

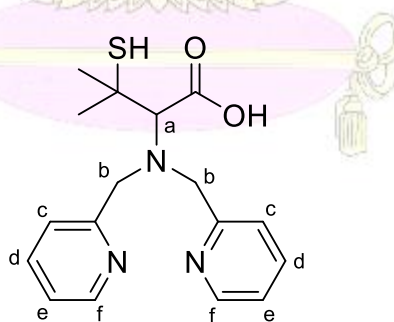


สังเคราะห์ลิแกนด์ชนิดที่ 1 จากการทำปฏิกิริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ของ penicillamine กับ 2-chloromethylpyridine hydrochloride โดยใช้ K₂CO₃ เป็นเบส และใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย การสังเคราะห์นี้ใช้สารตั้งต้นเป็นทั้ง *D*-penicillamine และ *L*-penicillamine ผลจาก TLC และ ¹H NMR พบว่าผลที่ได้มีลักษณะเหมือนกันซึ่งแสดงใน ¹H NMR สเปกตรัม (รูปที่ ก.1 และ ก.2 , ภาคผนวก ก) ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีลักษณะเป็นของเหลวสีน้ำตาลเข้มน้ำหนัก 0.005 กรัม คิดเป็นร้อยละของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 4 % ซึ่งต่ำมาก อาจเป็นผลมาจากสภาวะในการสังเคราะห์ที่มีน้ำเป็นตัวทำละลาย น้ำสามารถทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์แข่งขันกับ penicillamine ที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ของปฏิกิริยาได้ และการปรับ pH ให้มีความเป็นกรดหลังปฏิกิริยาเสร็จสิ้นอาจจะต่ำไปจึงทำให้สารที่สังเคราะห์ได้บางตัวยังอยู่ในรูปไอออนแสดงในกลไกปฏิกิริยา (รูปที่ 3.3) เมื่อนำผลิตภัณฑ์ไปวิเคราะห์ด้วยเทคนิค TLC โดยใช้ตัวชะเป็น 50:50 โดยปริมาตรของ EtOAc : CH₂Cl₂ พบว่าคุณสมบัติของการดูดกลืนแสงและค่า R_f ของสารเปลี่ยนไปจากสารตั้งต้น penicillamine ที่ไม่ดูดกลืนแสงยูวี และ 2-chloromethylpyridine hydrochloride สามารถดูดกลืนแสงยูวีได้และมีค่า R_f = 0.68 ส่วนผลิตภัณฑ์ที่ได้สามารถดูดกลืนแสงยูวีได้และ ค่า R_f = 0.06 จากนั้นพิสูจน์ทราบโครงสร้างของผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วย ¹H NMR สเปกโตรสโกปี (400 MHz, CDCl₃, δ(ppm)) พบว่าค่าสัญญาณที่ 7.27 - 7.69 ppm (m, 3H, Ar_{py}H_c) ที่ 8.50 ppm (s, 1H, Ar_{py}H_f) ที่ 4.77 ppm (s, 1H, H_o) ที่ 3.83 ppm (s, 2H, H_b) ที่ 1.26 ppm (s,

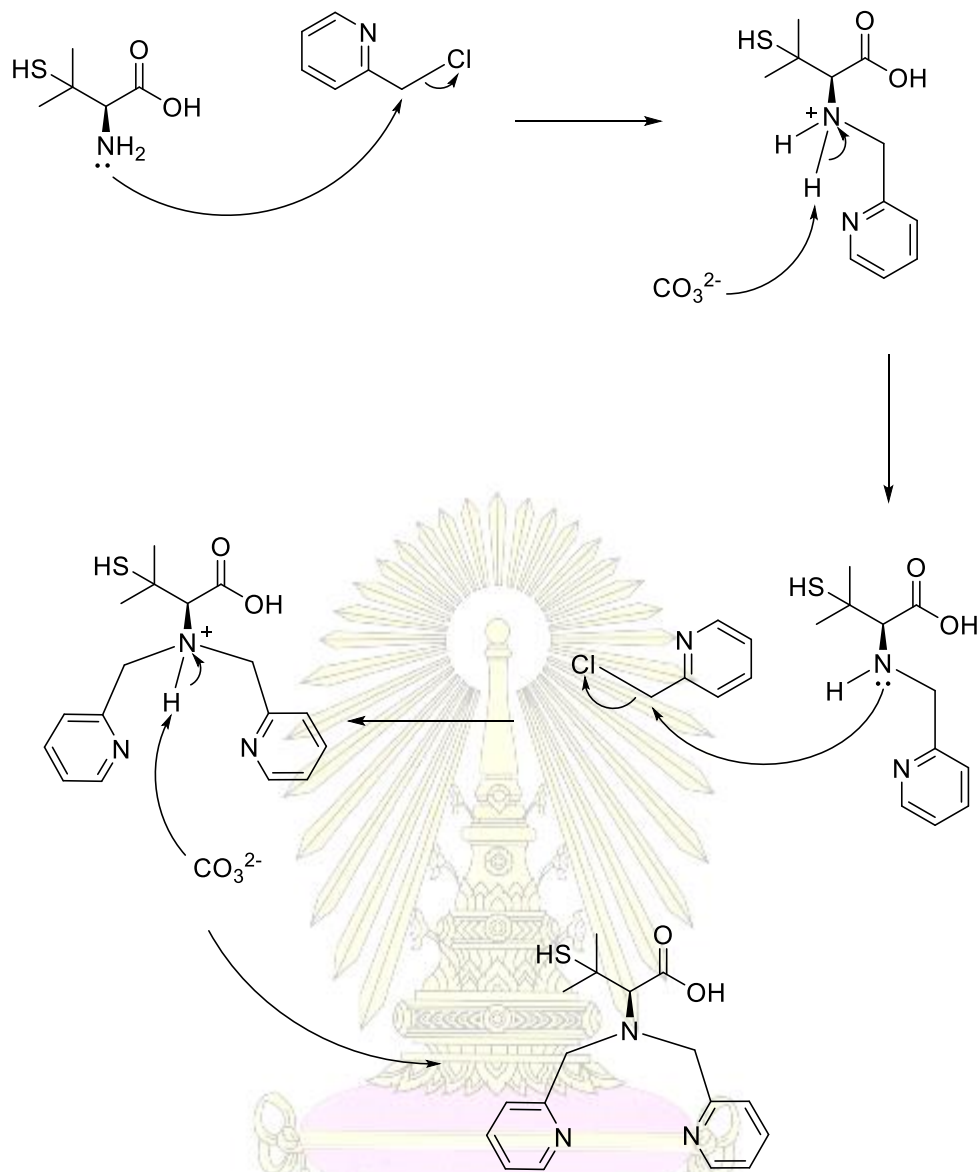
3H, CH_3) และที่ 2.04 ppm (s, 3H, CH_3) แต่อาจจะถูกบดบังด้วยสิ่งเจือปนอื่นๆ ที่ไม่สามารถแยกออกได้ พิจารณาค่าสัญญาณของ H_a มีค่าอยู่ที่ 4.77 ppm โดยทั่วไป H ของหมู่เอมีนจะอยู่ในช่วง 0.5 – 5.0 ppm ส่วน H ของหมู่ไทออลจะอยู่ในช่วง 1.35 – 2.20 แสดงว่า 2-chloromethylpyridine hydrochloride ถูกชนด้วยหมู่เอมีน และแมสสเปกตรัม (รูปที่ ก.10, ภาคผนวก ก) ไม่ปรากฏสัญญาณที่ m/z เท่ากับ 331.14 สำหรับผลิตภัณฑ์ที่หมู่แทนที่ 2 ตำแหน่ง และ 240.09 สำหรับผลิตภัณฑ์ที่หมู่แทนที่ 1 ตำแหน่ง พบเพียงสัญญาณจากเมทริกซ์ที่ใช้คือ α -Cyano-4-hydroxycinnamic acid (CCA) ที่ m/z = 215.948 และ 352.150 นั้นคือไม่สามารถวิเคราะห์ได้เนื่องจากสารที่สังเคราะห์ได้มีความไวต่อความชื้น จึงมีผลการทดลองไม่เพียงพอที่จะยืนยันว่าผลิตภัณฑ์ที่แยกออกมาได้เป็นผลิตภัณฑ์ที่หมู่แทนที่ 1 หรือ 2 ตำแหน่ง (mono-, di-substitution) หรือ ได้ทั้ง 2 รวมกัน แต่เมื่อพิจารณาจากสัดส่วนของ H ในวงพิริดีนมีสัดส่วนประมาณ 1:3 กับ H ของหมู่เมทิล และความเกะกะของโครงสร้างของ penicillamine ส่งผลให้การเข้าชนครั้งที่ 2 ทำได้ยาก ผลิตภัณฑ์หลักที่แยกได้น่าจะเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีหมู่แทนที่ 1 ตำแหน่ง



รูปที่ 3.1 แสดงผลิตภัณฑ์ที่น่าจะเกิดขึ้นจากปฏิกิริยาสังเคราะห์ 1



รูปที่ 3.2 แสดงฉลากบ่งบอกตำแหน่งโปรตอนของโครงสร้างของ 1

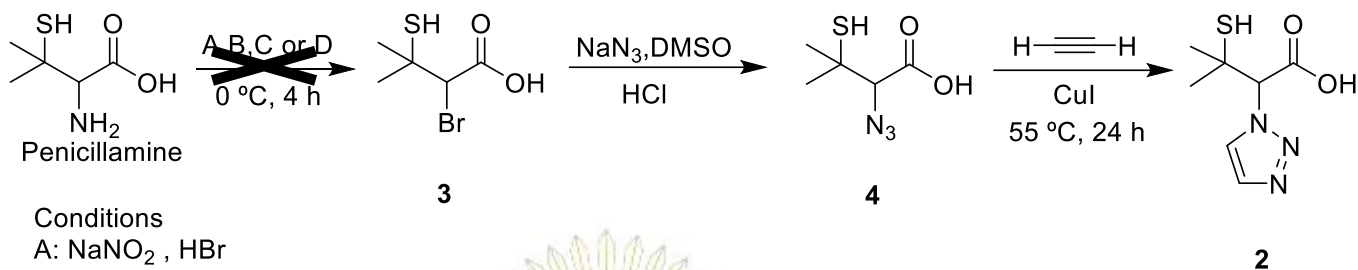


รูปที่ 3.3 แสดงกลไกปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 1

3.2 สังเคราะห์ 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoic acid ปฏิกริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์และปฏิกริยา Azide-Alkyne Huisgen Cycloaddition (2)

3.2.1 สังเคราะห์ 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoic acid (4)

แบบที่ 1



Conditions

A: NaNO_2 , HBr

B: H_2SO_4 , NaNO_2 , KBr

C: NaNO_2 , HBr, KBr

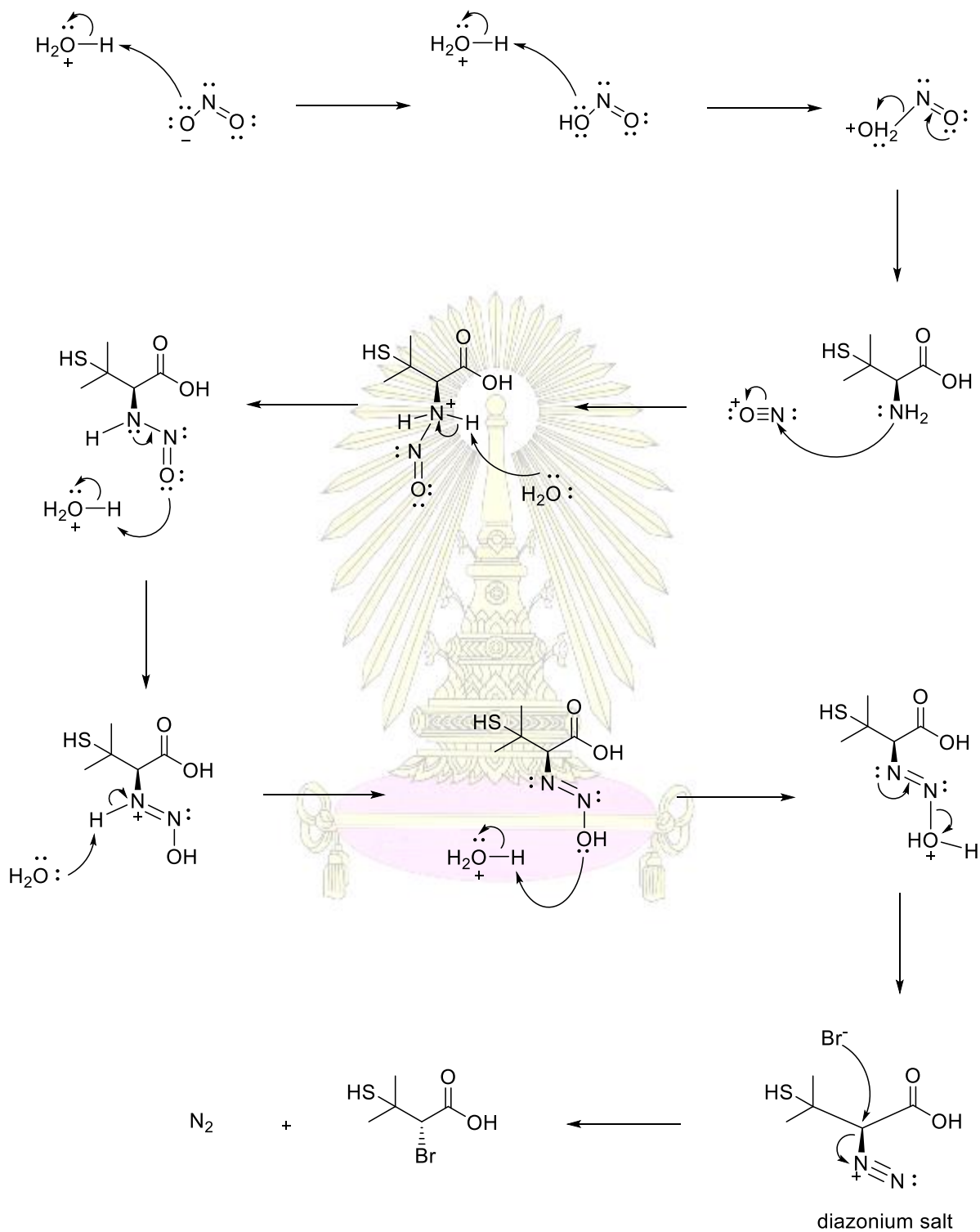
D: NaNO_2 in Toluene, HBr

สังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ชนิดที่ 2 เริ่มจากขั้นแรกคือการสังเคราะห์ 2-bromo-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (3) ด้วยปฏิกริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ ขั้นต่อมาคือการสังเคราะห์ 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (4) และขั้นสุดท้ายคือการสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ 2 ด้วยปฏิกริยา Azide-Alkyne Huisgen Cycloaddition (2)

3.2.1.1 สังเคราะห์ 2-bromo-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (3) ด้วยปฏิกริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์

สังเคราะห์ 2-bromo-3-mercapto-3-methylbutanoic acid ด้วยปฏิกริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ของ penicillamine กับ NaNO_2 และ HBr เพื่อให้เกิดสารมัธยันตร์เป็น diazonium salt (รูปที่ 3.4) โดยได้ทำการทดลองเพื่อหาสภาวะที่เหมาะสม 4 สภาวะ พบว่าทั้ง 4 สภาวะ มีสารละลายที่ได้หลังการสกัดมีปริมาณน้อยมาก และเมื่อนำไปแยกสารให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟีพบว่ามีเพียงผลิตภัณฑ์ของสภาวะ A และ C ที่มีความเข้มข้นเพียงพอต่อการวิเคราะห์ด้วย ^1H NMR สเปกโตรสโกปี เมื่อพิจารณา ^1H NMR สเปกตรัมที่วิเคราะห์ในตัวทำละลาย CDCl_3 ของสารที่ได้จากการสังเคราะห์ด้วยสภาวะ A และ C (รูปที่ ก.3 และ ก.4 , ภาคผนวก ก) ไม่ปรากฏลักษณะของพีคที่สามารถระบุว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่คาดว่าจะสังเคราะห์ได้ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะปฏิกริยาเกิดขึ้นได้ไม่สมบูรณ์หรือไม่เกิดเนื่องจากความเกะกะ (steric effect) ของหมู่เมทิล (methyl group) หมู่ไทออล (Thiol group) และหมู่คาร์บอกซิล (Carboxyl group) บนโครงสร้างของเพนนิซิลามีน ทำให้โบรมไอดีไอออน (Br^-) ที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ไม่สามารถเข้าชนบริเวณคาร์บอนเพื่อเกิดปฏิกริยาได้ และหมู่

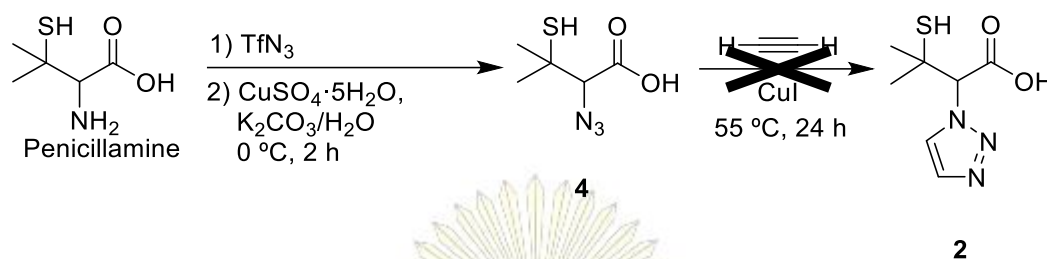
ฟังก์ชันที่อยู่บน penicillamine เช่น หมู่ไทออลและหมู่คาร์บอกซิล อาจเกิดปฏิกิริยาอื่นรบกวนในระบบ ทำให้เกิดผลิตภัณฑ์ข้างเคียง (byproduct) ซึ่งไม่สามารถพิสูจน์โครงสร้างด้วยเทคนิค NMR ได้



รูปที่ 3.4 แสดงกลไกปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 2-bromo-3-mercapto-3-methylbutanoic acid

ดังนั้นวิธีสังเคราะห์ 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoic acid แบบที่ 1 จึงไม่สามารถทำการทดลองต่อได้ เนื่องจากไม่สามารถสังเคราะห์ 2-bromo-3-mercapto-3-methylbutanoic acid ได้ ผู้วิจัยจึงหาวิธีสังเคราะห์ 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoic acid โดยใช้แนวทางอื่นแสดงในข้อ 3.2.2

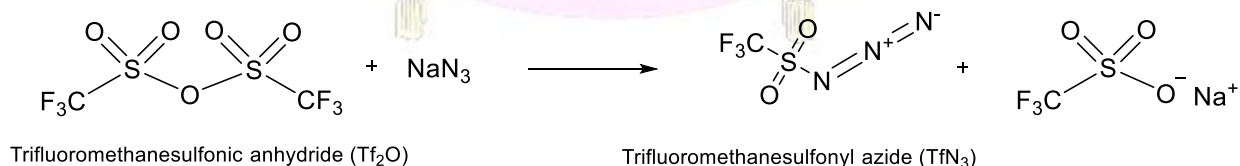
3.2.2 สังเคราะห์ 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoic acid (2) แบบที่ 2



สังเคราะห์ลิแกนด์ชนิด 2 เริ่มจากขั้นแรกคือการสังเคราะห์ 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid ด้วยปฏิกิริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ของ triflyl azide (TfN_3) กับ penicillamine แต่เนื่องจาก TfN_3 เป็นสารที่ว่องไวต่อปฏิกิริยา จึงต้องทำการเตรียมขึ้นแล้วนำไปใช้ทันที³³ และขั้นต่อมาคือการสังเคราะห์ลิแกนด์ชนิดที่ 2 ด้วยปฏิกิริยา Azide-Alkyne Huisgen Cycloaddition ของแก๊สอะเซทิลีนกับ 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid ที่สังเคราะห์ได้

3.2.2.1 สังเคราะห์ ไตรฟลูออไรด์ (Triflyl azide, TfN_3)

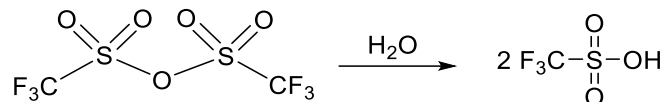
การสังเคราะห์ TfN_3 เป็นการทำปฏิกิริยาของ Tf_2O กับ NaN_3 โดยทดลองหาสภาวะที่เหมาะสม 2 วิธี คือ แบบที่ 1 และ 2 โดยแตกต่างกันที่ตัวทำละลายที่ใช้ แบบที่ 1 จะใช้ CH_2Cl_2 และน้ำเป็นตัวทำละลาย ส่วนแบบที่ 2 จะใช้ CH_3CN เป็นตัวทำละลาย



รูปที่ 3.5 ปฏิกิริยาสังเคราะห์ TfN_3

แบบที่ 1 วิธีสังเคราะห์อ้างอิงจากงานวิจัยของ Alper และคณะ³¹ พบว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้มีลักษณะเป็นของเหลวใสไม่มีสี แต่วิธีนี้ Tf_2O เป็นสารเคมีที่ทำปฏิกิริยารุนแรงกับน้ำ ดังนั้นการควบคุมอุณหภูมิขณะทำปฏิกิริยาจึงเป็นเรื่องสำคัญ ทั้งยังใช้ตัวทำละลายผสมที่ต้องควบคุมอัตราส่วนที่เหมาะสมเพื่อให้ระบบเป็นเอกพันธ์ (homogeneous phase) ทำให้เกิดปฏิกิริยาได้ดีขึ้น แต่ CH_2Cl_2 เป็นตัวทำละลายไม่สามารถละลาย

สารที่ทำปฏิกิริยาได้อย่างกว้างขวางกล่าวคือ เมื่อนำไปทำปฏิกิริยาต่อกับเพนนิซิลามีนที่ไม่ละลายใน CH_2Cl_2 ทำให้ระบบของปฏิกิริยาเป็นวิวิธพันธ์ และการที่มีน้ำเป็นตัวทำละลายในระบบอาจทำให้เกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (Hydrolysis reaction) ของ Tf_2O ได้ผลิตภัณฑ์เป็น Trifluoromethanesulfonic acid



รูปที่ 3.6 แสดงปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสของ Tf_2O

และอาจมีแนวโน้มในการเกิดปฏิกิริยาแทนที่ของนิวคลีโอไฟล์บน CH_2Cl_2 ได้ผลิตภัณฑ์เป็น azido-chloromethane และ diazidomethane ซึ่ง Banert และคณะ³⁴ ได้รายงานไว้ว่าปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเป็นดังแสดง



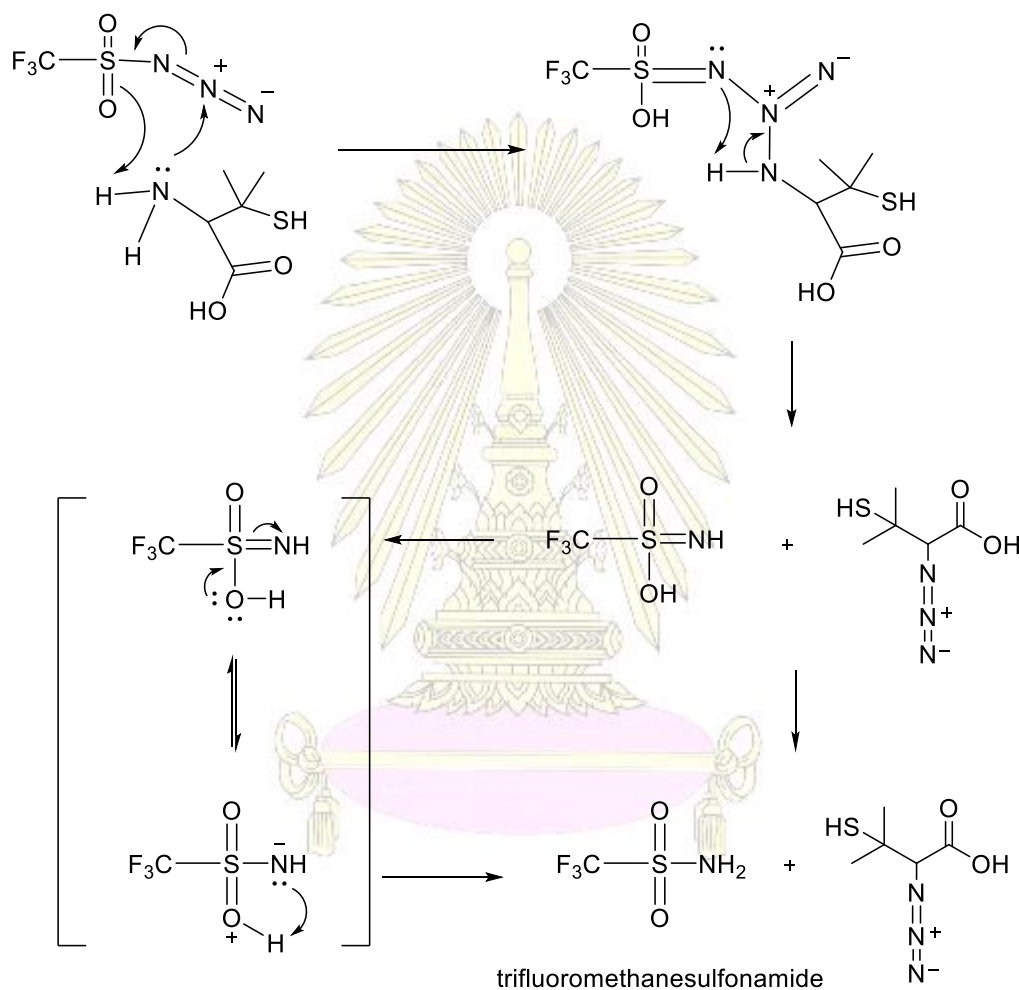
รูปที่ 3.7 แสดงปฏิกิริยาแทนที่ของนิวคลีโอไฟล์บน CH_2Cl_2

แบบที่ 2 วิธีสังเคราะห์อ้างอิงจากงานวิจัยของ Yan และคณะ³² ที่ต้องการปรับปรุงปัญหาที่เกิดผลพลอยได้จากปฏิกิริยาอื่นที่ไม่ใช่ปฏิกิริยาที่ต้องการ ในวิธีสังเคราะห์แบบที่ 2 จะใช้ตัวทำละลายที่มีขั้วสูงซึ่งก็คือ CH_3CN แทนและ CH_2Cl_2 พบว่าเพนนิซิลามีนสามารถละลายได้ใน CH_3CN ซึ่งวิธีนี้มีข้อดีคือเมื่อปฏิกิริยาเสร็จสิ้นสามารถนำไประเหยตัวละลายออกแล้วนำไปใช้ในปฏิกิริยาต่อไปได้โดยไม่ต้องนำไปสกัดอย่างวิธีที่ 1 พบว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้มีลักษณะเป็นของเหลวใสไม่มีสีและมีของแข็งสีขาวปนซึ่งคือเกลือของ NaTfO ที่เกิดขึ้นและ NaN_3 ที่ไม่เกิดปฏิกิริยา

3.2.2.2 สังเคราะห์ 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (3) ด้วยปฏิกิริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์

การสังเคราะห์ 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid เป็นการทำปฏิกิริยาของ TfN_3 ที่สังเคราะห์ได้จากข้อ 3.2.2.1 กับ penicillamine ซึ่งใช้วิธีสังเคราะห์แบบที่ 2 เมื่อพิจารณาจากกลไกในการเกิดปฏิกิริยามีให้ผลพลอยเป็น sulfonamide (รูปที่ 3.8) ผลการทดลองพบว่าผลิตภัณฑ์ได้เป็นมีลักษณะเป็นของเหลวสีน้ำตาลเข้ม มีร้อยละของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 43% และเมื่อพิจารณาสเปกตรัมของผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์โดยใช้สารตั้งต้นเป็น *L*-penicillamine และ *D*-penicillamine จากการวิเคราะห์ด้วย ^1H NMR สเปกโตรสโกปี (400 MHz, CD_3OD , $\delta(\text{ppm})$) (รูปที่ ก.5 และ ก.6 , ภาคผนวก ก) พบว่าค่าสัญญาณที่ 1.26

ppm (s, 3H, CH_3) ที่ 1.4 ppm (s, 3H, CH_3) และที่ 4.10 ppm (s, 1H, CH) พบว่าพีคของโปรตอนที่ตำแหน่ง α คาร์บอนมีค่าสัญญาณ (chemical shift) ที่สูงขึ้นเป็น 4.10 ซึ่งเทียบกับ 1H NMR สเปกตรัมของ penicillamine อ้างอิง³⁵ (รูปที่ ก.9, ภาคผนวก ก) โปรตอนที่ α คาร์บอนของ penicillamine จะมีค่า chemical shift = 3.50 - 3.70³⁵ การที่ค่า chemical shift เพิ่มขึ้นเป็นผลมาจากหมู่ azide ที่มีความสามารถในการดึงอิเล็กตรอนได้ดีกว่าหมู่อะมิโนเดิม ทำให้อิเล็กตรอนรอบๆ โปรตอนบริเวณ α คาร์บอนหนาแน่นน้อยลง โปรตอนจะถูกบดบังน้อยลง (deshielding effect) ทำให้ค่า chemical shift เพิ่มขึ้น (downfield)



รูปที่ 3.8 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาที่คาดว่าจะเกิดขึ้นในการสังเคราะห์³⁶

3.2.2.3 สังเคราะห์ 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoic acid (2) จาก 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (4)

เมื่อสังเคราะห์ 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid จึงนำมาทำปฏิกิริยา Azide-Alkyne Huisgen Cycloaddition โดยใช้ alkyne เป็นแก๊สอะเซทิลีน (acetylene) ซึ่งผลิตจากปฏิกิริยาของ CaC_2 และน้ำ ผลการทดลองพบว่า ^1H NMR สเปกตรัม (400 MHz, CD_3OD , $\delta(\text{ppm})$) (รูปที่ ก.7 และ ก.8 , ภาคผนวก ก) ของผลิตภัณฑ์หลักที่ได้หลังการสกัดและการทำสารให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟีพบสัญญาณที่ 4.75 ppm (s, 1H, CD_3OD) ที่ 3.21 ppm (m, 3H, CD_3OD) เป็นสัญญาณของ H จากตัวทำละลาย และไม่พบสัญญาณในช่วง 7.0-7.5 ppm ซึ่งเป็นค่าสัญญาณเด่นของวง triazole ที่อยู่ในโครงสร้างของ 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoic acid จึงสรุปได้ว่าผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้นั้นไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ แต่อาจจะเป็นสารอื่นที่ไม่สามารถแยกให้บริสุทธิ์ได้เนื่องจากเมื่อปฏิกิริยาเสร็จสิ้นนำสารละลายที่สกัดได้มาตรวจสอบความบริสุทธิ์เบื้องต้นโดยใช้แผ่น TLC พบว่ามีจุดสารหลายจุดและมีลักษณะเป็นหาง (tailing spot) ทำให้การทดลองหาระบบตัวทำละลายในการลงคอลัมน์แยกเพื่อทำให้ผลิตภัณฑ์บริสุทธิ์ทำได้ยาก

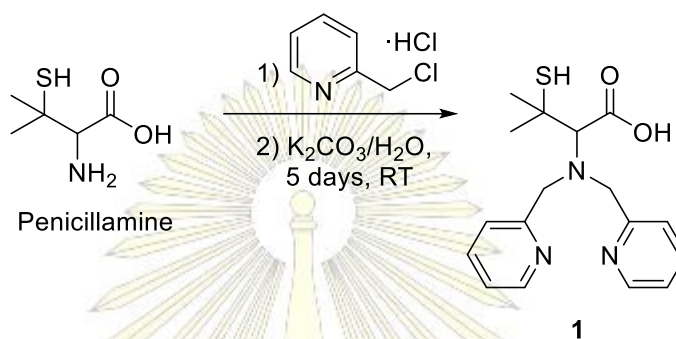
ผู้วิจัยได้ทดลองตั้งปฏิกิริยา 2 แบบ แบบที่ 1 คือใช้หลอดทดลองที่มีฝาปิดด้วยและสารตั้งต้นทุกตัวลงไปพร้อมกัน (การผลิตแก๊สอะเซทิลีนจากภายใน) ผลการทดลองพบว่า ปฏิกิริยาที่ผลิตแก๊สอะเซทิลีนจากการทำปฏิกิริยาของ CaC_2 กับ น้ำ เกิดปฏิกิริยาขึ้นอย่างรุนแรงและเกิดตะกอน $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ซึ่งตะกอนนี้จะขัดขวางการทำปฏิกิริยาของสารตั้งต้นได้

แบบที่ 2 คือแยกภาชนะของปฏิกิริยาคลึงกับปฏิกิริยาการผลิตแก๊สอะเซทิลีนออกจากกัน (การผลิตแก๊สอะเซทิลีนจากภายนอก) เพื่อต้องออกแบบให้แก๊สอะเซทิลีนที่ผลิตขึ้นค่อยๆ ให้ทำปฏิกิริยากับ 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid ซ้ำๆ พบว่าในปฏิกิริยาที่มีตัวทำละลายเป็น CH_3CN และแก๊สอะเซทิลีนมีความสามารถในการละลายตัวใน CH_3CN ต่ำ ทำให้ระบบของปฏิกิริยาเป็นระบบวิวิธพันธ์จึงทำให้โอกาสในการเจอกันของสารตั้งต้นน้อยลง และแก๊สอะเซทิลีนมีโอกาสรั่วออกจากระบบได้เนื่องจากใช้สายยางเป็นทางขนส่งแก๊ส และอาจจะมีผลพลอยได้อื่นที่เกิดขึ้นตั้งแต่การสังเคราะห์ TfN_3 และ 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid ที่อยู่ในระบบ เช่น Trifluoromethanesulfonic acid และ trifluoromethanesulfonamide เป็นต้น ทำให้เกิดปฏิกิริยาอื่นรบกวนปฏิกิริยาคลึง เนื่องจากนำสารเหล่านี้มาใช้ต่อโดยไม่มีการทำให้บริสุทธิ์ แต่หากนำมาทำให้บริสุทธิ์เช่น การสกัดและคอลัมน์แยกที่ต้องใช้เวลานาน อาจทำให้สารเหล่านี้เสียสภาพได้เนื่องจากเป็นสารที่ไวต่อการทำปฏิกิริยา

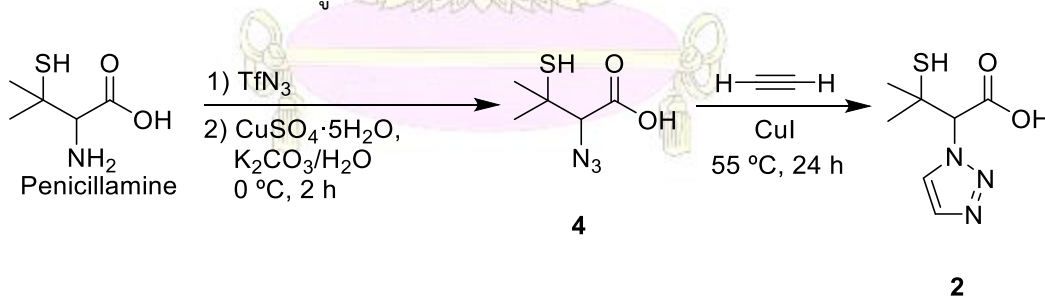
บทที่ 4

สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ

งานวิจัยนี้ได้ออกแบบและสังเคราะห์อนุพันธ์ของ penicillamine เพื่อใช้เป็นลิแกนด์ในการทำปฏิกิริยาโคออร์ดิเนชันพอลิเมอร์เพื่อใช้สังเคราะห์ตัวเร่งปฏิกิริยาแบบวิวิธพันธ์ต่อไป ลิแกนด์ชนิดที่ 1 คือ 2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)-3-mercapto-3-methylbutanoic acid สังเคราะห์จากปฏิกิริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ของ penicillamine กับ 2-chloromethylpyridine hydrochloride



ผลการทดลองจาก 1H NMR สเปกตรัมบ่งบอกว่าสามารถสังเคราะห์ลิแกนด์ที่ 1 ได้แต่มี %yield ต่ำมาก เนื่องจากความเกะกะโดยรอบหมู่เอมิโนที่ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ และยังมีผลการทดลองไม่เพียงพอที่จะยืนยันว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็นผลิตภัณฑ์ที่มีหมู่แทนที่ 1 หรือ 2 ตำแหน่ง หรือ ได้ทั้ง 2 รวมกัน แต่เนื่องจากความเกะกะของโครงสร้างของ penicillamine ส่งผลให้การเข้าชนครั้งที่ 2 ทำได้ยาก ผู้วิจัยจึงคิดว่าผลิตภัณฑ์หลักน่าจะเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีหมู่แทนที่ 1 ตำแหน่ง



การสังเคราะห์ลิแกนด์ชนิดที่ 2 เริ่มจาก การสังเคราะห์ 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid ด้วยปฏิกิริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ของ TfN_3 กับ penicillamine และขั้นตอนต่อไปคือการสังเคราะห์ลิแกนด์ชนิดที่ 2 ด้วยปฏิกิริยา Azide-Alkyne Huisgen Cycloaddition ของแก๊สอะไซด์ที่ลิ้นกับ 2-azido-3-mercapto-3-methylbutanoic acid ที่สังเคราะห์ได้ โดยทดลองหาวิธีสังเคราะห์ TfN_3 2 แบบ และวิธีตั้งปฏิกิริยาในการทำปฏิกิริยา Click chemistry 2 วิธีคือ แบบผลิตแก๊สอะไซด์ที่ลิ้นจากภายใน และ แบบผลิตแก๊ส

อะเซทิลีนจากภายนอก ผลการทดลองพบว่าสารประกอบ 4 ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์จากขั้นที่ 1 ของการสังเคราะห์ลิแกนด์ชนิดที่ 2 ที่มีร้อยละของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 43% และเมื่อนำมาปฏิกิริยาคลิกเพื่อสังเคราะห์ลิแกนด์ชนิดที่ 2 ที่ใช้แอลโคไนด์เป็นแก๊สอะเซทิลีนพบว่ายังไม่สามารถสังเคราะห์ลิแกนด์ชนิดที่ 2 ได้

ข้อเสนอแนะ

1. ทดลองหาวิธีและสภาวะที่เหมาะสมต่อการสังเคราะห์ 2-(bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)-3-mercapto-3-methylbutanoic acid (1) เช่น ปรับอัตราส่วนของโมลของสารตั้งต้น และหาตัวทำละลายที่เหมาะสมเพื่อจะแยกผลิตภัณฑ์ที่มีหมู่แทนที่ 1 หรือ 2 ตำแหน่ง
2. หาวิธีทำผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้ให้แห้งหรือดูความชื้นออกเพื่อที่จะสามารถนำไปวิเคราะห์ด้วยเทคนิค Mass spectrometry ^1H NMR และ IR ให้มีผลทดลองสมบูรณ์มากขึ้น
3. ออกแบบวิธีตั้งปฏิกิริยาใหม่สำหรับการสังเคราะห์ 3-mercapto-3-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoic acid (2) ที่ใช้แอลโคไนด์เป็นแก๊สอะเซทิลีน โดยจะต้องคำนึงถึงการป้องกันการรั่วของแก๊ส และแก๊สอะเซทิลีนที่ผลิตขึ้นจะต้องให้เกิดปฏิกิริยากับเอไซด์ในระบบอย่างช้าๆ หรือเปลี่ยนสารตั้งต้นเป็นแอลโคไนด์ชนิดอื่นที่มีสถานะเป็นของเหลวที่อุณหภูมิห้อง เช่น 2-butyne และ Phenylacetylene เป็นต้น เพื่อควบคุมการเกิดปฏิกิริยาได้ง่ายขึ้นและทำให้ระบบปฏิกิริยามีความเป็นเอกพันธ์

เอกสารอ้างอิง

1. Patra, R.; Hatem, M.; Titi, H.M.; Goldberg, I. 1D, 2D and 3D coordination polymers of 5,5'-methylenebis(oxy)dinicotinic acid with Co(II), Mn(II), Cu(II) and Cd(II) ions. *Crystal Engineering Communications* **2013**, *15*, 7257-7266.
2. Latroche, M.; Surble, S.; Serre, C.; Mellot-Draznieks, C.; Llewellyn, P.L.; Lee, J.H.; Chang, J.S.; Jhung, S.H.; Ferey, G. Hydrogen storage in the giant-pore metal-organic frameworks MIL-100 and MIL-101. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45*, 8227-8231.
3. Yadav, M.; Bhunia, A.; Jana, S.K.; Roesky, P.W. Manganese- and Lanthanide-based 1D chiral coordination polymers as an enantioselective catalyst for sulfoxidation. *Inorganic Chemistry* **2016**, *55*, 2701-2708.
4. Keshipour, S.; Ahmadi, F.; Seyyedi, B. Chitosan-modified Pd(II)-d-penicillamine: preparation, characterization, and catalyst application. *Cellulose* **2017**, *24*, 1455-1462.
5. Ortiz, O. L.; Ramirez, L. D., Coordination Polymers and Metal Organic Frameworks : Properties, Types, and Applications. Nova Science Publishers, Inc: Hauppauge, N.Y., 2012.
6. Brewer, G. J., Novel therapeutic approaches to the treatment of Wilson's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **2006**, *7* (3), 317-324.
7. Rosenberg, L. E.; Hayslett, J. P., Nephrotoxic effects of penicillamine in cystinuria. *JAMA* **1967**, *201* (9), 698-699.
8. Camp, A. V., Penicillamine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* **1977**, *70* (2), 67-69.
9. Kuwamura, N.; Kurioka, Y.; Konno, T. A platinum(II)-palladium(II)-nickel(II) heterotrimetallic coordination polymer showing a cooperative effect on catalytic hydrogen evolution. *Chemical Communications* **2017**, *53*, 846-849.
10. Xu, R.; Pang, W.; Huo, Q., Modern Inorganic Synthetic Chemistry. Elsevier: 2011.
11. Tong, M. L.; Chen, X. M., Chapter 8 - Synthesis of Coordination Compounds and Coordination Polymers. In Modern Inorganic Synthetic Chemistry (Second Edition), Elsevier: Amsterdam, 2017; pp 189-217.

12. Ross, J. R. H., *Heterogeneous Catalysis: Fundamentals and Applications*. Elsevier: 2012.
13. Carey, F., *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms*. Springer US: 2012.
14. Singh, M. S.; Chowdhury, S.; Koley, S., Advances of azide-alkyne cycloaddition-click chemistry over the recent decade. *Tetrahedron* **2016**, *72* (35), 5257-5283.
15. Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V., Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu(i)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. *Science* **2013**, *340* (6131), 457.
16. Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V., Ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition: scope and mechanism. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (28), 8923-8930.
17. Hosseini, S. E.; Wahid, M. A., Hydrogen production from renewable and sustainable energy resources: Promising green energy carrier for clean development. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **2016**, *57*, 850-866.
18. Christian, G. D., *ANALYTICAL CHEMISTRY, 6TH ED.* Wiley India Pvt. Limited: 2007.
19. Kaifer, A.; Gómez-Kaifer, M., Potential sweep methods: voltammetry. 2007; p 32-44.
20. Sotnik, S. A.; Polunin, R. A.; Kiskin, M. A.; Kirillov, A. M.; Dorofeeva, V. N.; Gavrilenko, K. S.; Eremenko, I. L.; Novotortsev, V. M.; Kolotilov, S. V., Heterometallic coordination polymers assembled from trigonal trinuclear Fe₂Ni-pivalate blocks and polypyridine spacers: topological diversity, sorption, and catalytic properties. *Inorganic Chemistry* **2015**, *54* (11), 5169-5181.
21. Bansal, D.; Pandey, S.; Hundal, G.; Gupta, R., Heterometallic coordination polymers: syntheses, structures and heterogeneous catalytic applications. *New Journal of Chemistry* **2015**, *39* (12), 9772-9781.
22. Rodpun, K.; Lucas, N. T.; Tan, E. W.; Meledandri, C. J., Development of solvent-dispersible coordination polymer nanocrystals and application as efficient heterogeneous catalysts. *Crystal Growth & Design* **2016**, *16* (7), 3940-3946.
23. Wang, X.; Liu, M.; Wang, Y.; Fan, H.; Wu, J.; Huang, C.; Hou, H., Cu(i) coordination polymers as the green heterogeneous catalysts for direct C-H bonds activation of

- Arylalkanes to ketones in water with spatial confinement effect. *Inorganic Chemistry* **2017**, *56* (21), 13329-13336.
24. Zhou, Z.; He, C.; Yang, L.; Wang, Y.; Liu, T.; Duan, C., Alkyne Activation by a Porous Silver Coordination Polymer for Heterogeneous Catalysis of Carbon Dioxide Cycloaddition. *ACS Catalysis* **2017**, *7* (3), 2248-2256.
25. Iikura, H.; Nagata, T. Structural Variation in Manganese Complexes: Synthesis and Characterization of Manganese Complexes from Carboxylate-containing Chelating Ligands. *Inorganic Chemistry* **1998**, *37*, 4702-4711.
26. Jozwiak, K.; Woo, A. Y.-H.; Tanga, M. J.; Toll, L.; Jimenez, L.; Kozocas, J. A.; Plazinska, A.; Xiao, R.-P.; Wainer, I. W., Comparative molecular field analysis of fenoterol derivatives: A platform towards highly selective and effective β_2 -adrenergic receptor agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18* (2), 728-736.
27. Liu, W.; Liu, K.; Wood, H. B.; McCann, M. E.; Doebber, T. W.; Chang, C. H.; Akiyama, T. E.; Einstein, M.; Berger, J. P.; Meinke, P. T., Discovery of a peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ) modulator with balanced PPAR α activity for the treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia. *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *52* (14), 4443-4453.
28. Barde, E.; Guérinot, A.; Cossy, J., Cobalt-catalyzed cross-coupling of α -Bromo amides with Grignard reagents. *Organic Letters* **2017**, *19* (22), 6068-6071.
29. Huang, L.; Wulff, W. D., Catalytic asymmetric synthesis of trisubstituted aziridines. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133* (23), 8892-8895.
30. Gonda, Z.; Lőrincz, K.; Novák, Z., Efficient synthesis of deuterated 1,2,3-triazoles. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51* (48), 6275-6277.
31. Alper, P. B.; Hung, S.-C.; Wong, C.-H., Metal catalyzed diazo transfer for the synthesis of azides from amines. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37* (34), 6029-6032.
32. Yan, R.-B.; Yang, F.; Wu, Y.; Zhang, L.-H.; Ye, X.-S., An efficient and improved procedure for preparation of triflyl azide and application in catalytic diazotransfer reaction. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46* (52), 8993-8995.
33. Ye, T.; McKervey, M. A. Organic synthesis with α -diazo carbonyl compounds. *Chemical Reviews* **1994**, *94* (4), 1091-1160.

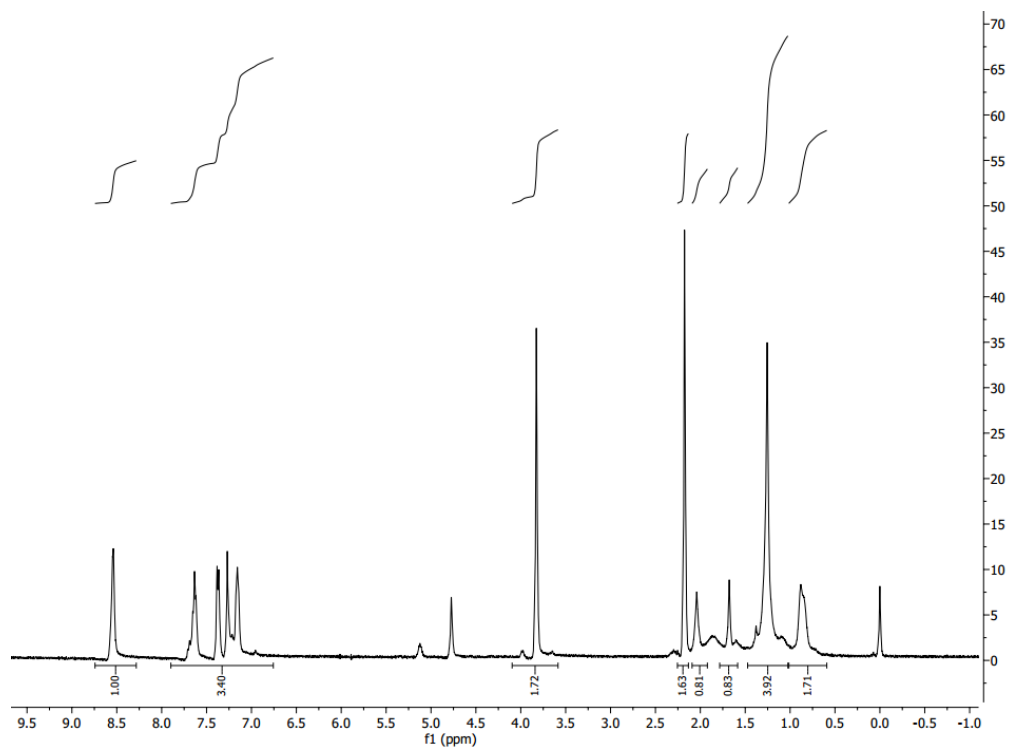
34. Banert, K.; Joo, Y.-H.; Ruffer, T.; Walfort, B.; Lang, H., Synthesis of azidochloromethane and azidobromomethane. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51* (21), 2880-2882.
35. Al-Majed, A.; Belal, F.; Julkhuf, S.; El-Subbagh, H., Penicillamine: physical profile. *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology* **2005**, *32*, 119-130.
36. Pandiakumar, A. K.; Sarma, S. P.; Samuelson, A. G., Mechanistic studies on the diazo transfer reaction. *Tetrahedron Letters* **2014**, *55* (18), 2917-2920.



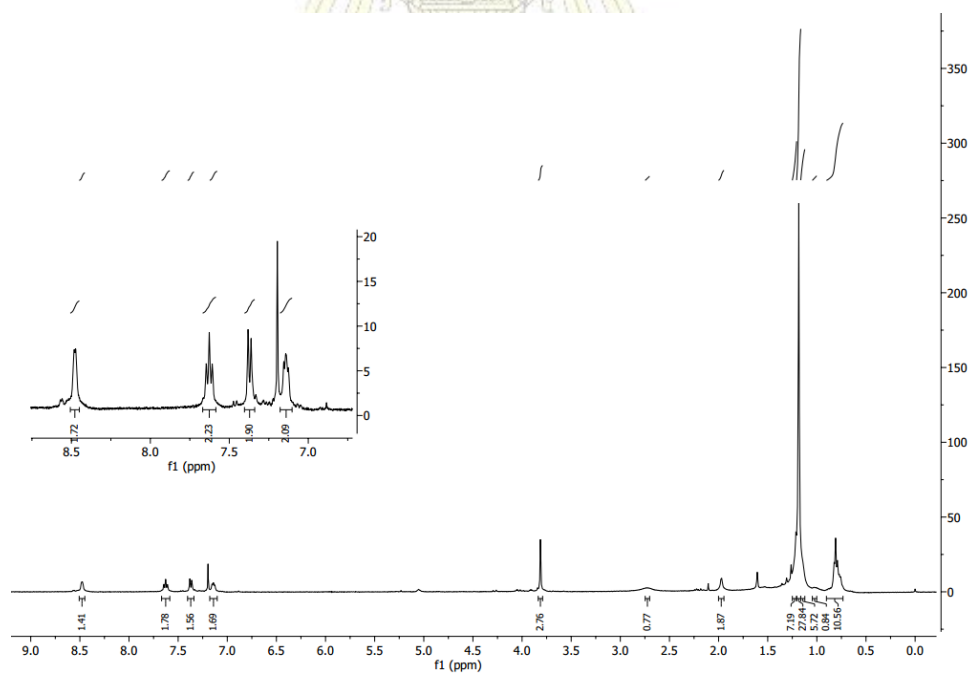


ภาคผนวก

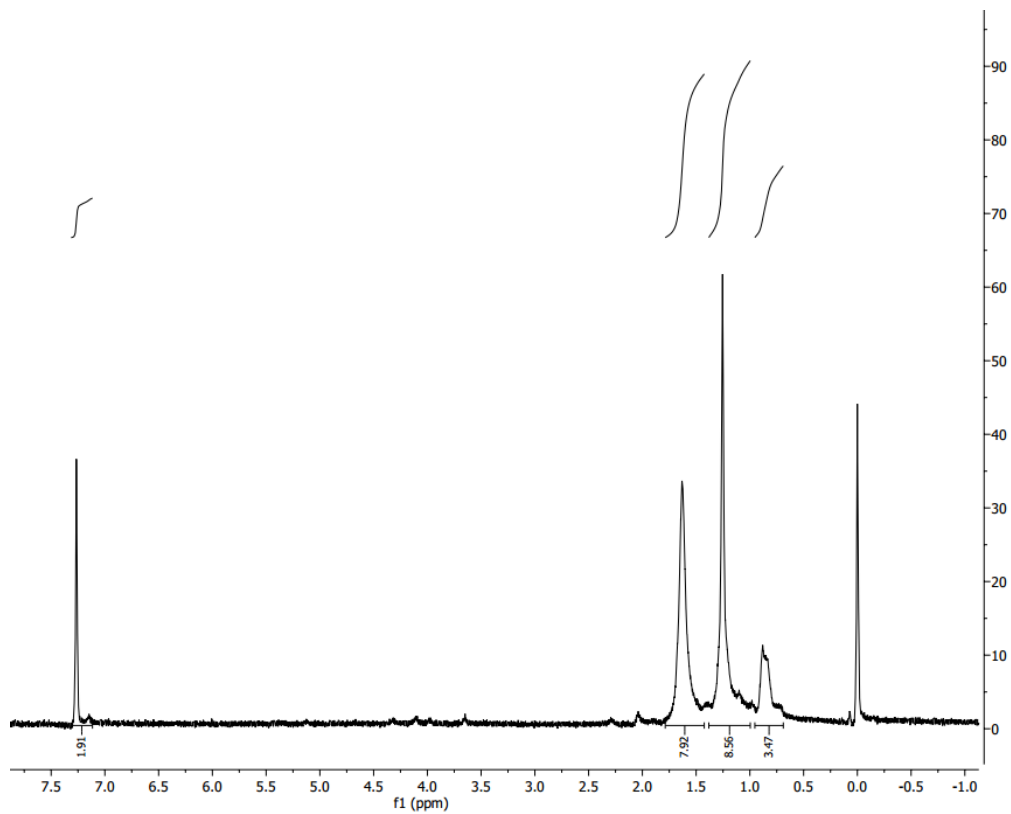
ภาคผนวก ก
 ^1H NMR สเปกตรัม



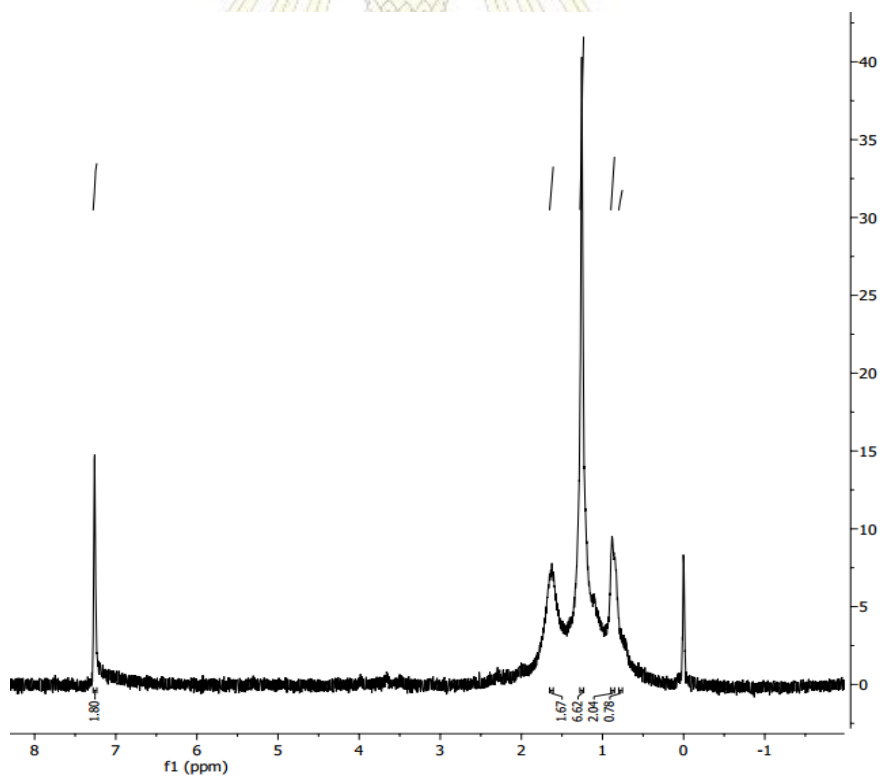
รูปที่ ก.1 ^1H NMR สเปกตรัม (CDCl₃) 1 ที่ใช้ D-penicillamine เป็นสารตั้งต้น



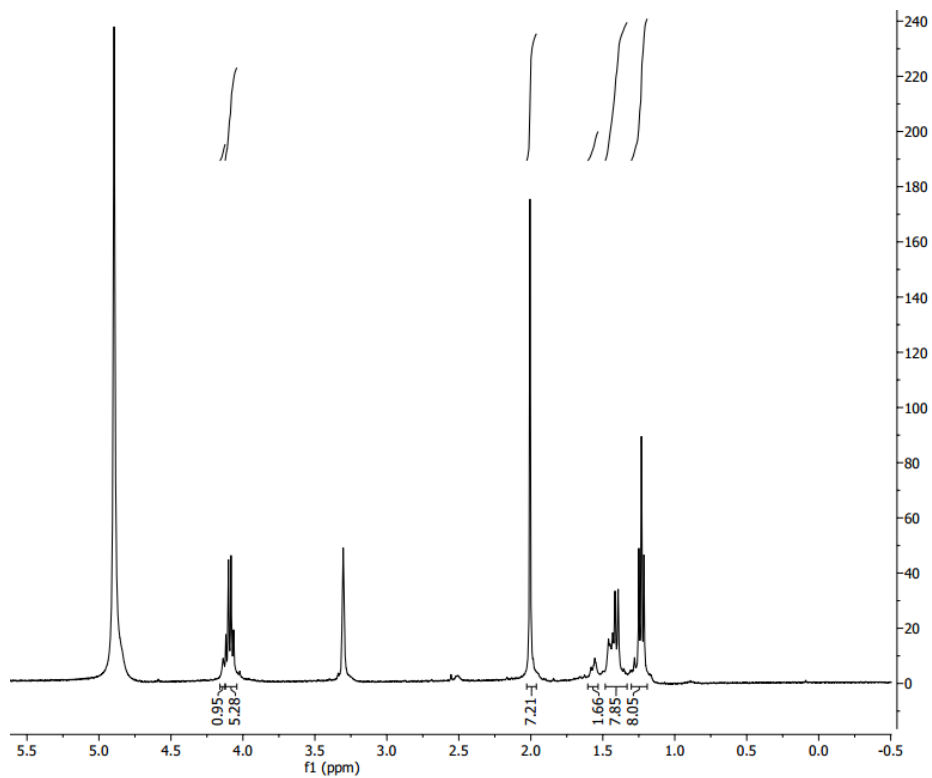
รูปที่ ก.2 ^1H NMR สเปกตรัม (CDCl₃) ของ 1 ที่ใช้ L-penicillamine เป็นสารตั้งต้น



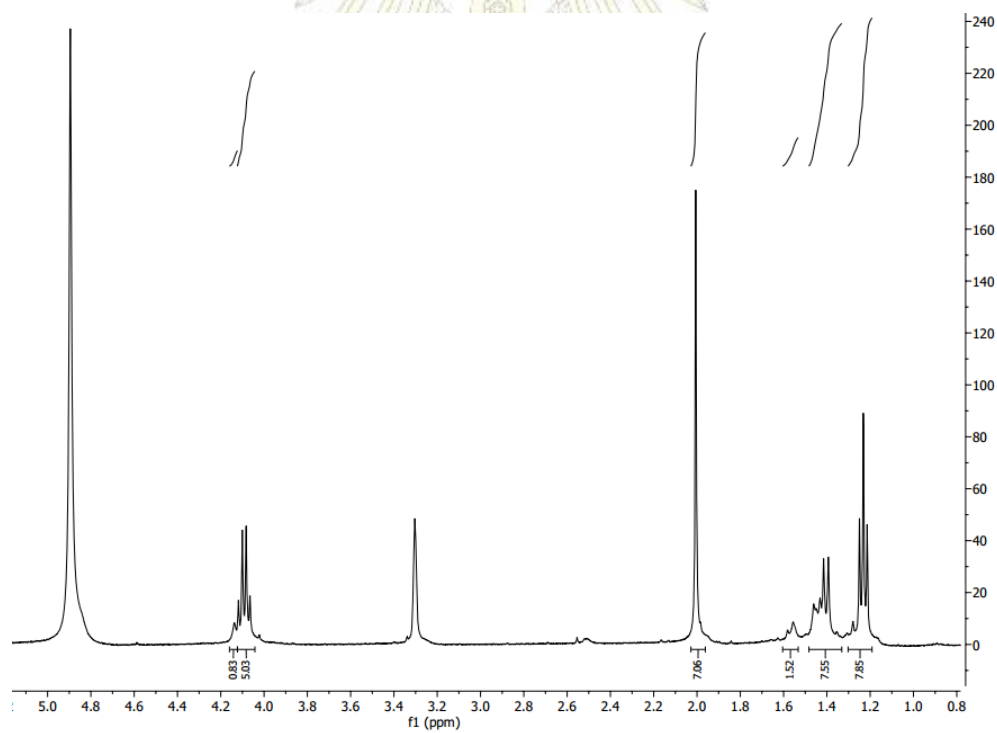
รูปที่ ก.3 ^1H NMR สเปกตรัม (CDCl₃) ของผลิตภัณฑ์จากขั้น 3.2.1.1 (สภาวะ A)



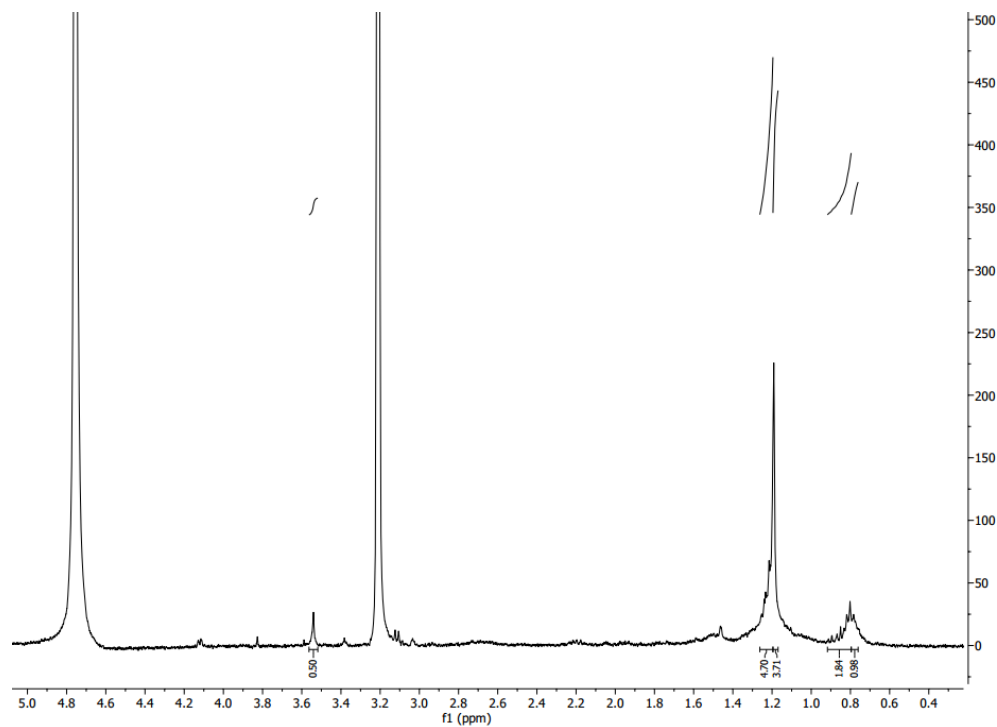
รูปที่ ก.4 ^1H NMR สเปกตรัม (CDCl₃) ของผลิตภัณฑ์จากขั้น 3.2.1.1 (สภาวะ C)



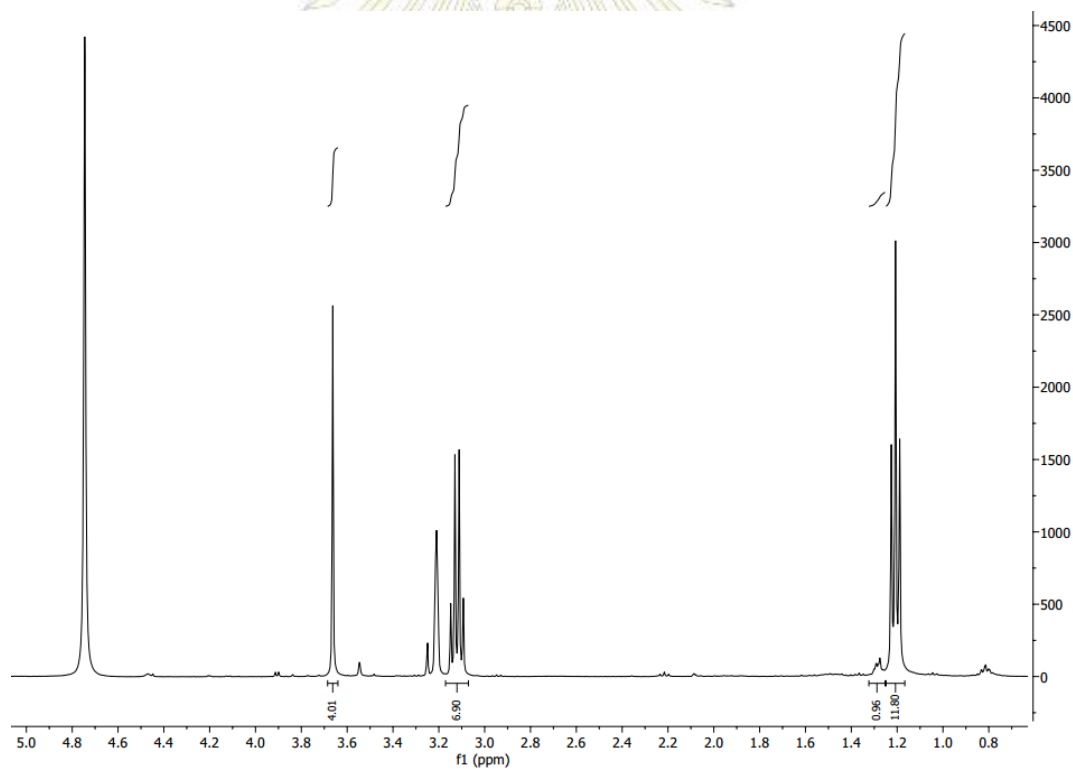
รูปที่ ก.5 ^1H NMR สเปกตรัม (CD_3OD) ของสารประกอบ 4 ที่ใช้ D-penicillamine เป็นสารตั้งต้น



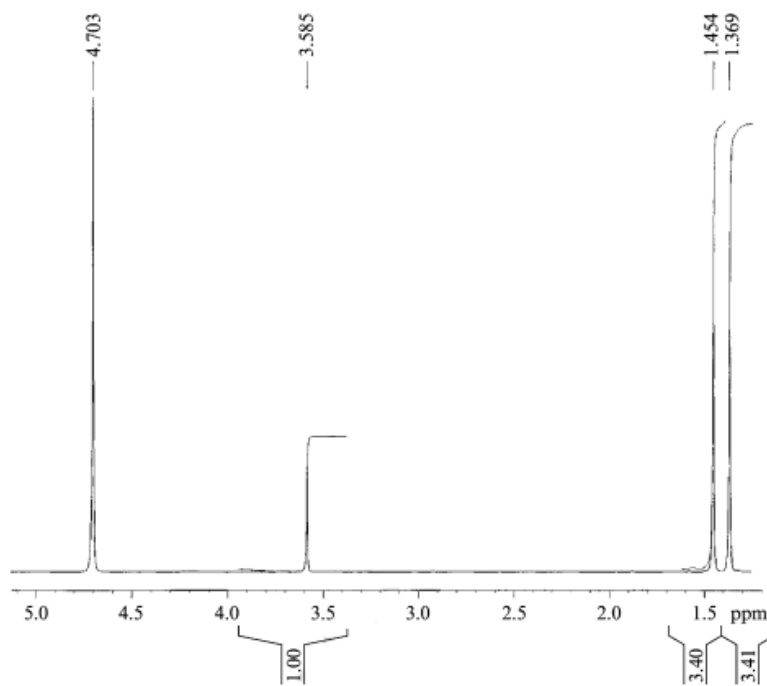
รูปที่ ก.6 ^1H NMR สเปกตรัม (CD_3OD) ของสารประกอบ 4 ที่ใช้ L-penicillamine เป็นสารตั้งต้น



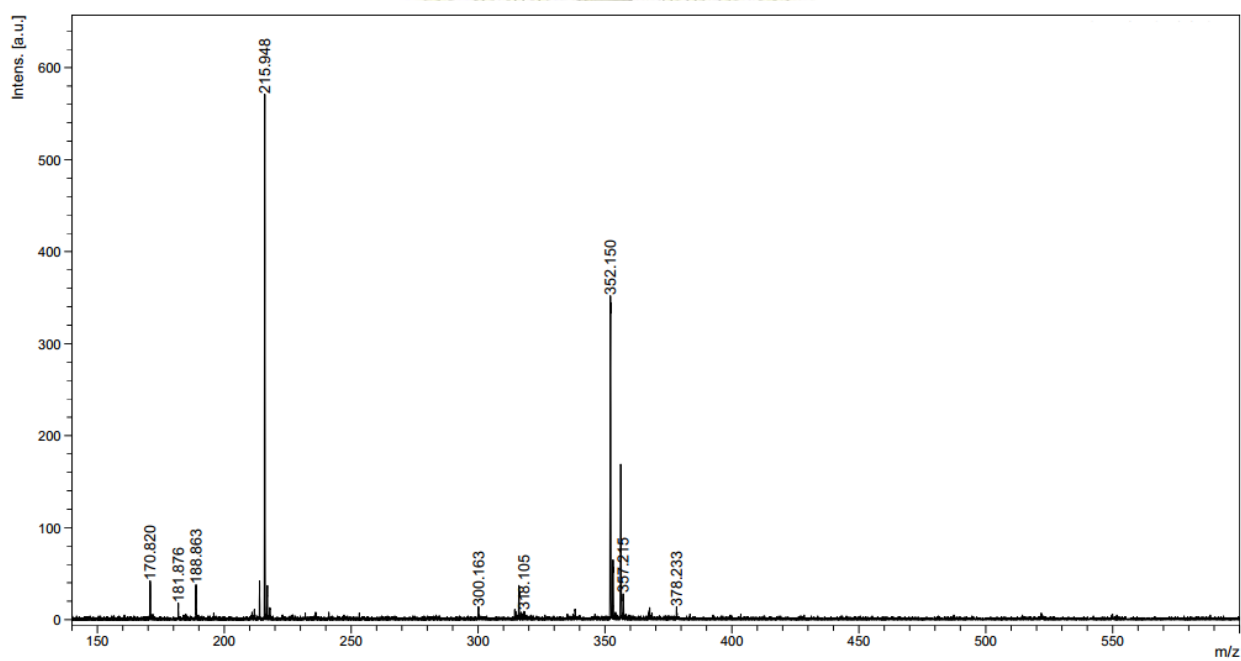
รูปที่ ก.7 ^1H NMR สเปกตรัม (CD₃OD) ของผลิตภัณฑ์จากขั้น 3.2.2.3 แบบที่ 1



รูปที่ ก.8 ^1H NMR สเปกตรัม (CD₃OD) ของผลิตภัณฑ์จากขั้น 3.2.2.3 แบบที่ 2



รูปที่ ก.9 ^1H NMR สเปกตรัม (D_2O) ของ D-penicillamine³⁵



รูปที่ ก.10 แมสสเปกตรัมของสารประกอบ 1 ที่ใช้ L-penicillamine เป็นสารตั้งต้น

ประวัติผู้วิจัย

นางสาวอภิชญา แสนชัย เกิดเมื่อวันที่ 24 เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2539 ที่จังหวัดอุบลราชธานี สำเร็จการศึกษาชั้นมัธยมศึกษาตอนปลายจากโรงเรียนเบ็ญจะมะมหาราช จังหวัดอุบลราชธานี เข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2557 เคยได้ทุนอุดหนุนการศึกษากองทุนสมเด็จพระบรมโอรสาธิราช เจ้าฟ้ามหาวชิราลงกรณ สยามมกุฎราชกุมาร เมื่อ พ.ศ.2560 ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้ บ้านเลขที่ 39 ซอยทุ่งแสงจันทร์ บ้านค้อ ตำบลศรีโค ถนนวารินฯ-เดชฯ อำเภอวารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี รหัสไปรษณีย์ 34190 อีเมล apitchaya.sc@gmail.com

