

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การสังเคราะห์สารประกอบเบนซีนที่มีหมู่ฟังก์ชันแยกกันในแต่ละด้าน
เพื่อใช้เป็นโครงสร้างเจ้าบ้านและอุปกรณ์ตรวจวัดระดับโมเลกุล

ยงศักดิ์ ศรีธนาอนันต์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สนับสนุนโดย สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย
และสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว. และ สกอ. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ ดร. สุพจน์ หารหนองบัว ที่ปรึกษาโครงการ ที่ได้รับเป็นที่ปรึกษาในช่วงเริ่มโครงการที่ทำให้โครงการวิจัยนี้ สามารถเริ่มต้นและดำเนินไปได้ และอาจารย์ยังคงประสานงาน ให้คำปรึกษาเมื่อถึงเวลาจำเป็น ให้กำลังใจ และแม้แต่จัดหาทุนวิจัยเพิ่มเติม ที่ช่วยให้ผู้วิจัยมีความมั่นใจเพียงพอที่จะดำเนินการวิจัยด้วยตนเอง และมีผลสนับสนุนต่อเนื่องไปยังโครงการวิจัยอื่นๆ ด้วย ผู้วิจัยขอขอบคุณ นางสาวเสาวนาภรณ์ โชคสกุลพร นิสิตระดับปริญญาโทบัณฑิตศึกษาได้การเป็นที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ของผู้วิจัย ซึ่งในภายหลังได้เปลี่ยนระดับเป็นปริญญาดุษฎีบัณฑิต ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่เป็นการสำคัญในการดำเนินการทดลองส่วนใหญ่ในห้องปฏิบัติการ อันนำไปสู่ผลงานที่นำเสนอในรายงานฉบับนี้ และยังรวมถึงนิสิตภายใต้การเป็นที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ของผู้วิจัยผู้อื่น ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับผลงานบางส่วน of โครงการทั้งโดยตรงและทางอ้อม ขอขอบคุณสมาชิกในหน่วยวิจัยเคมีอินทรีย์สังเคราะห์ ภาควิชาเคมี ที่คอยให้ความช่วยเหลือให้คำปรึกษา สนับสนุนและเป็นกำลังใจทั้งในเรื่องงานและเรื่องอื่นๆ ขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. ธรรมรัตน์ อารีย์ ที่มีส่วนช่วยเหลือในการวิเคราะห์โครงสร้างของสารด้วยเทคนิคทางรังสีเอกซ์ และ ดร. วิวัฒน์ วชรวงศ์กวิน ที่มีส่วนช่วยในการคำนวณพลังงานของสารด้วยวิธีทางเคมีคอมพิวเตอร์ ซึ่งแม้ว่าผลงานทั้งสองจะยังไม่ประสบผลสำเร็จ หรือมีข้อมูลเพียงพอที่จะอภิปรายได้ แต่ก็เป็นส่วนสำคัญที่ช่วยให้ผู้วิจัยสามารถตัดสินใจทิศทางของงาน และแก้ปัญหาบางประการในระหว่างดำเนินการโครงการ นอกจากนี้ ผู้วิจัยขอขอบคุณ ภาควิชาเคมี ที่ได้ให้โอกาสและสถานที่ ตลอดจนวัสดุอุปกรณ์ เครื่องมือที่จำเป็นในการทำวิจัย และรวมไปถึงบุคลากรในส่วนต่างๆ ที่มีส่วนในการสนับสนุนการทำวิจัย และที่สำคัญที่สุด ผู้วิจัยต้องขอขอบคุณ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) และ สำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา (สกอ.) ที่ได้ให้โอกาส และสนับสนุนทุนวิจัยหลักที่ใช้ในการดำเนินการโครงการ อันเป็นจุดเริ่มต้นที่นำไปสู่ความสำเร็จที่พึงมีทั้งหมดของโครงการ

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ MRG4880176
ชื่อโครงการ การสังเคราะห์สารประกอบเบนซีนที่มีหมู่ฟังก์ชันแยกกันในแต่ละด้านเพื่อใช้เป็นโครงสร้างเจ้าบ้านและอุปกรณ์ตรวจวัดระดับโมเลกุล
ชื่อนักวิจัย ยงศักดิ์ ศรีธนาอนันต์
E-mail Address: yongsak.s@chula.ac.th
ระยะเวลาโครงการ มี.ย. 2548 – ม.ค. 2552

ปฏิกิริยาการเติมหมู่เอซิดลงบนฟลอโรกลูซินอล เพื่อให้ได้อนุพันธ์ 1,3,5-triacyl-2,4,6-trihydroxybenzene หรือ triacylphloroglucinol สามารถทำได้ด้วยวิธีการทำปฏิกิริยาระหว่างฟลอโรกลูซินอลกับแอซิดคลอไรด์ที่มากเกินไป โดยมี aluminum chloride เป็นกรดลิวอิสที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาที่ดีที่สุด อนุพันธ์ triacetyl (**7**) สังเคราะห์ได้ถึง 85% ในขณะที่อนุพันธ์อื่นๆ เช่น tribenzoyl (**8**), trioctanoyl (**9**), triformyl (**10**) สังเคราะห์ได้ในปริมาณน้อยกว่า (10-54%) ส่วนอนุพันธ์ tris-chloroacetyl (**11**), tricarbamoyl (**15**) นั้น ยังไม่ประสบความสำเร็จ หรือยังไม่สามารถยืนยันโครงสร้างของผลิตภัณฑ์ได้อย่างชัดเจน อนุพันธ์อื่นๆ นอกเหนือจากหมู่เอซิดที่ได้ทดลองคือ อนุพันธ์ tris-diazo (**17**) ที่สังเคราะห์ได้ถึง 99% แต่อนุพันธ์ triallyl ยังไม่สามารถสังเคราะห์ได้ อนุพันธ์ที่สังเคราะห์ได้ในกลุ่มนี้ทุกชนิดจะมีค่า chemical shift ของฟีนอลิกโปรตอนใน ^1H NMR spectra ที่ downfield มากเป็นพิเศษอันเนื่องมาจากการเกิด intramolecular hydrogen bond และเมื่อทดลองเติมหมู่ฟังก์ชันลงบนหมู่ไฮดรอกซีของสาร **7** พบว่าสามารถเติมหมู่เมทิลและเบนซิลได้ผลิตภัณฑ์เป็นสาร **18** และ **19** ในปริมาณ 87% และ 65% ตามลำดับ แต่หมู่ chloroacetyl จะเกิดปฏิกิริยาต่อเนื่องให้ผลิตภัณฑ์เป็น trifuranyl triester **21** แทน สำหรับการทดลองเติมหมู่ฟังก์ชันที่หมู่คาร์บอนิลของสาร **7** สามารถสังเคราะห์อนุพันธ์ tris-phenylhydrazone (**22**) ได้ในปริมาณ 18% แต่ยังไม่สามารถสังเคราะห์ tris-oxime ได้ โดยคาดว่าจะเกิดจากปฏิกิริยาข้างเคียงบนวงอะโรมาติกที่ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์หลายชนิดที่แยกออกจากกันไม่ได้ อย่างไรก็ตาม เมื่อใช้สารตั้งต้น **18** ที่เติมหมู่เมทิลไว้ก่อนแล้ว ก็สามารถทำปฏิกิริยาได้ผลิตภัณฑ์ tris-oxime (**23**) ได้ในปริมาณ 53% ได้ทดลองนำสาร **23** ไปทดสอบการยึดจับแคตไอออนของโลหะทรานสิชัน แต่กลับพบว่า สารนี้ไม่สามารถเกิดสารเชิงซ้อนกับไอออนของโลหะที่ใช้ในการทดสอบ

คำหลัก: ลิแกนด์สามขา, เบนซีนที่มีหมู่แทนที่ 6 หมู่, ฟลอโรกลูซินอล

Abstract

Project Code: MRG4880176
Project Title: Development of Functionalized, Facially Segregated Benzenes Towards Host Structures and Molecular Sensing Devices
Investigator: Yongsak Sritana-anant
E-mail Address: yongsak.s@chula.ac.th
Project Period: June 2005 – January 2009

The acylation reactions on phloroglucinol towards 1,3,5-triacyl-2,4,6-trihydroxybenzene derivatives or triacylphloroglucinols had been carried out by the reactions of phloroglucinol with excess acid chlorides in the presence of aluminum chloride as the best Lewis acid catalyst. The triacetyl derivative (**7**) could be prepared in 85% yield while other derivatives, the tribenzoyl (**8**), trioctanoyl (**9**) and triformyl (**10**), were obtained in lower yields (10-54%), whereas the syntheses of the tris-chloroacetyl (**11**) and tricarbamoyl (**15**) derivatives had not yet been successfully achieved or the structures of the products could not be confirmed. Apart from the acyl derivatives, the tris-diazo derivative (**17**) was synthesized in 99% yield while the attempt for the triallyl analog failed to yield the desired product. All derivatives in this group showed very large downfield shift of the chemical shift of the phenolic proton signal in the ^1H NMR spectra due to the intramolecular hydrogen bond. Upon the functionalizations of the hydroxy groups of compound **7**, methyl and benzyl groups could be added to yield the products **18** and **19** in 87% and 65% yields respectively. However, the attempt to add the chloroacetyl groups triggered a domino reaction to give trifuranyl triester **21** instead. In the functionalizations of the carbonyl groups of compound **7**, the synthesis of tris-phenylhydrazone (**22**) was accomplished in 18% yield while that of the tris-oxime could not yet been confirmed, probably because of the potential side reactions on the aromatic ring, providing many inseparable products. Nevertheless, when the pre-methylated precursor **18** was used, the preparation of the tris-oxime product (**23**) could be furnished in 53% yield. Finally, compound **23** was tested on its binding capability of the cations of some transition metals. Unfortunately, none of the tested cations was found to form complexes with this compound.

Keywords: tripodal ligand, hexasubstituted benzene, phloroglucinol

	หน้า
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความสำคัญและที่มา	1
1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการ	4
1.3 ผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	4
บทที่ 2 การทดลอง	8
2.1 เครื่องมือและอุปกรณ์	8
2.2 วัสดุและสารเคมี	8
2.3 การสังเคราะห์อนุพันธ์ Hexasubstituted Benzene จาก Phloroglucinol	9
2.4 การเติมหมู่ฟังก์ชันลงบนอนุพันธ์ phloroglucinol ที่หมู่ไฮดรอกซี	15
2.5 การเติมหมู่ฟังก์ชันลงบนอนุพันธ์ 2,4,6-triacylphloroglucinol ที่หมู่คาร์บอนิล	18
2.6 การศึกษา Coordination	19
บทที่ 3 ผลการทดลองและวิจารณ์	21
3.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ Hexasubstituted Benzene จาก Phloroglucinol	21
3.2 การเติมหมู่ฟังก์ชันลงบนอนุพันธ์ phloroglucinol ที่หมู่ไฮดรอกซี	31
3.3 การเติมหมู่ฟังก์ชันลงบนอนุพันธ์ 2,4,6-triacylphloroglucinol ที่หมู่คาร์บอนิล	35
3.4 การศึกษา Coordination	38
บทที่ 4 สรุปผลการทดลอง	40
บทที่ 5 เอกสารอ้างอิง	43
บทที่ 6 ภาคผนวก	46
6.1 ข้อมูลผลการวิเคราะห์โครงสร้างของสารที่สังเคราะห์ได้ด้วยเทคนิคทางสเปกโตรสโคปี	46
6.2 ข้อมูลการศึกษา Coordination ของสาร 23 กับแคตไอออนด้วย UV-Visible Spectroscopy	65
6.3 Output จากโครงการ	67

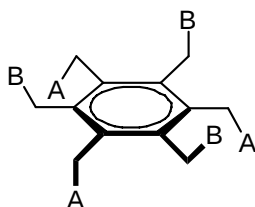
1.1 ความสำคัญและที่มา

การศึกษาวิจัยทางด้านเคมีซูพราโมเลกุลาร์ (Supramolecular Chemistry)^{1, 2} ที่สำคัญที่สุดส่วนหนึ่งคือ การออกแบบและสังเคราะห์โมเลกุลเจ้าบ้าน (host) ที่เหมาะสม ที่จะสามารถสร้างแรงกระทำระหว่างโมเลกุล (Intermolecular force) ที่จะดึงดูดและจดจำโมเลกุลที่เป็นผู้อาศัย (guest) ได้อย่างจำเพาะเจาะจง อันจะนำไปสู่การพัฒนาเป็นเครื่องมือระดับโมเลกุล (Molecular device) ต่อไปได้ หลักการสำคัญที่ใช้ออกแบบโมเลกุลเจ้าบ้านนั้น จะต้องอาศัยการวางหมู่ฟังก์ชันที่จะทำหน้าที่สร้างแรงกระทำดังกล่าวจำนวนมากกว่า 1 หมู่ขึ้นไป ณ ตำแหน่งที่พอเหมาะ (Preorganization) ที่จะเกิดการดึงดูดร่วมกันต่อโมเลกุลผู้อาศัยที่ต้องการ ซึ่งการจัดตำแหน่งที่เหมาะสมนี้ มักจะต้องอาศัยโครงสร้างหลักที่มีขนาดใหญ่และเป็นวง (macrocycle) และมีความแข็งเกร็ง (rigidity) สูง ในการควบคุมการต่อหมู่ฟังก์ชันทั้งหลายให้ได้ตำแหน่งตามต้องการ ตัวอย่างของโครงสร้างที่เป็นวงขนาดใหญ่ที่นำมาใช้ในการต่อหมู่ฟังก์ชันต่างๆ ได้แก่ สารพวก Cyclophanes โดยเฉพาะที่ใช้มากคือ Calixarenes, สารพวก Crown ethers, Cyclodextrins เป็นต้น² โดยทั่วไป ปัญหาที่สำคัญที่สุดในการสร้างโมเลกุลเหล่านี้มาใช้ในการสังเคราะห์ ซึ่งโมเลกุลที่เป็นวงขนาดใหญ่ มักจะต้องการวิธีการสังเคราะห์พิเศษที่แตกต่างจากวิธีการทั่วไป เช่น ในบางกรณีต้องใช้ระบบที่มีความเข้มข้นต่ำมาก ๆ (High dilution) ซึ่งมักจะให้ปริมาณผลิตภัณฑ์ต่ำ และไม่สามารถขยายขนาดของการสังเคราะห์ให้มากขึ้น เนื่องจากความไม่เหมาะสมของเครื่องมือ และแนวโน้มที่จะได้ปริมาณผลิตภัณฑ์ที่ต่ำลงไปอีก จึงเป็นอุปสรรคสำคัญในการพัฒนาในระดับอุตสาหกรรมในอนาคต

หลักการหนึ่งที่ได้มีผู้เสนอในการออกแบบโมเลกุลโครงสร้างหลักคือ ใช้โครงสร้างที่ไม่เป็นวง (noncyclic) แต่มีการควบคุมหมู่ฟังก์ชันโดยอาศัยความเกะกะของหมู่เหล่านั้นเองบนโครงสร้างหลัก (Steric gearing)³ ในการจัดตำแหน่งคอนฟอร์เมชัน (Conformation) ให้มีความเสถียรมากที่สุด แล้วทำให้หมู่ฟังก์ชันที่จะส่งแรงกระทำอยู่ในตำแหน่งที่ต้องการ ตัวอย่างของโครงสร้างเหล่านี้ได้แก่ Kemp's acid,⁴ Tris(spirotrioxo) compound⁵ เป็นต้น การสังเคราะห์โครงสร้างที่ไม่เป็นวงนี้ จะช่วยลดหรือหลีกเลี่ยงปัญหาจากการสังเคราะห์ข้างต้น แต่ก็มีข้อจำกัดที่มีตัวอย่างน้อย และไม่หลากหลายเพียงพอที่จะใช้ออกแบบโมเลกุลที่มีโครงสร้างและสมบัติตามต้องการ ตลอดจนผลลัพธ์จากการควบคุมด้วยความเกะกะนี้มีความว่องไวต่อสภาวะแวดล้อม และอาจเปลี่ยนแปลงได้เมื่อมีการเพิ่มหมู่ฟังก์ชันเข้าไปในโมเลกุล ซึ่งอาจทำให้ไม่ได้โมเลกุลเจ้าบ้านตามที่คาดไว้

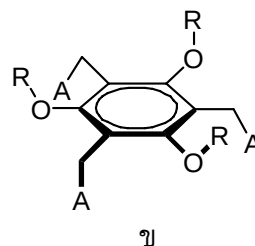
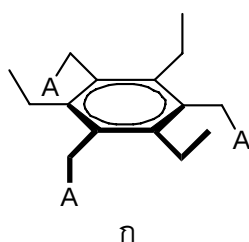
เบนซินและสารประกอบอะโรมาติกต่าง ๆ เป็นสารกลุ่มหนึ่งที่มีความแข็งเกร็งสูง และเป็นที่ยอมรับใช้เป็นส่วนประกอบส่วนหนึ่งในโมเลกุลเจ้าบ้านแบบต่าง ๆ เพื่อใช้ลดความยืดหยุ่นอันเนื่องมาจากการหมุนของพันธะเป็นคอนฟอร์เมชันต่าง ๆ เบนซินสามารถที่จะต่อหมู่ฟังก์ชันบนตำแหน่งต่าง ๆ ได้ง่าย แต่ยากที่จะควบคุมคอนฟอร์เมชัน จนกระทั่งในปี 1976 ได้มีการค้นพบว่าถ้าเติมหมู่ฟังก์ชันบนเบนซิน

จนครบทั้ง 6 หมู่ จะได้โครงสร้างที่มีการจัดตำแหน่งของหมู่แทนที่เหล่านั้นสลับกันขึ้นลงบนคนละด้านของระนาบของวงเบนซีน อันเนื่องมาจากความเกะกะของหมู่แทนที่ที่ติดกัน (*ortho*)⁶⁻⁷ โดยที่หมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 1, 3, 5 ชี้ไปทางด้านหนึ่งของวงเบนซีน และหมู่แทนที่ที่ 2, 4, 6 ชี้ไปทางอีกด้านหนึ่ง ซึ่งอาจเรียกการจัดตัวในลักษณะนี้ว่า เป็น geometry แบบ *ababab* (รูปที่ 1)⁸ ได้มีรายงานจากกลุ่มวิจัยอื่น ๆ อีกหลายกลุ่ม ที่ทำการศึกษาการจัดตัวอันเนื่องมาจากความเกะกะในโมเลกุลลักษณะนี้ และล้วนให้ผลการทดลองสนับสนุนโครงสร้างที่พิเศษนี้ในทำนองเดียวกัน⁹⁻¹² จึงมีความเป็นไปได้ ที่จะนำโมเลกุลเบนซีนที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งทั้ง 6 มาพัฒนาขึ้นเป็นโครงสร้างหลักของโมเลกุลเจ้าบ้านที่ไม่เป็นวง โดยมีหมู่ฟังก์ชันที่ทำหน้าที่ส่งแรงกระทำอยู่ที่หมู่แทนที่กลุ่มที่ชี้ไปทางเดียวกันทั้ง 3 กลุ่มใดกลุ่มหนึ่งหรือทั้ง 2 กลุ่ม เป็นลิแกนด์แบบ 3 ขา (*tridentate ligand*) อันเป็นการจัดตำแหน่งที่อาศัยความเกะกะของหมู่ที่อยู่ติดกันดังกล่าวแล้ว¹³



รูปที่ 1 โครงสร้างอนุพันธ์เบนซีนที่มีหมู่แทนที่ทั้งหกตำแหน่ง A และ B เป็นหมู่ฟังก์ชันที่อาจเป็นชนิดเดียวกันหรือต่างกันได้

เช่นเดียวกับโครงสร้างหลักทางซูปราโมเลกุลควาร์อื่น ๆ ที่เงื่อนไขของการสังเคราะห์มักเป็นปัญหาอันดับต้น ๆ ของการพัฒนา สารประกอบเบนซีนที่มีหมู่แทนที่ 6 หมู่ในช่วงแรก ๆ ประสบปัญหาการสังเคราะห์ที่ซับซ้อน และได้ปริมาณผลิตภัณฑ์ต่ำ อันเป็นผลเนื่องมาจากความเกะกะที่เพิ่มมากขึ้นนี้เอง อย่างไรก็ตาม วิธีการสังเคราะห์ในช่วงหลังได้พัฒนาจนกระทั่งได้วิธีที่สะดวก และให้ปริมาณผลิตภัณฑ์มากขึ้น ดังปรากฏว่ามีรายงานการสังเคราะห์สารประกอบโมเลกุลเจ้าบ้านที่อยู่ในกลุ่มโครงสร้างนี้เกิดขึ้นมากมายในช่วงเวลาไม่กี่ปีที่ผ่านมา โมเลกุลเจ้าบ้านส่วนใหญ่ที่พบ พัฒนาขึ้นจากโครงสร้างหลักคือ 1,3,5-triethyl-2,4,6-trisubstituted benzene (รูปที่ 2 ก) ซึ่งผ่านวิธีสังเคราะห์ที่เริ่มจาก 1,3,5-triethylbenzene ประมาณ 2-3 ขั้นตอนก่อนที่จะเติมหมู่ฟังก์ชันที่จะใช้ในการยึดจับโมเลกุลผู้อาศัย¹⁴⁻¹⁹ นอกเหนือจากวิธีนี้ ยังมีวิธีการสังเคราะห์อื่นที่ทำให้ได้หมู่แทนที่ 6 หมู่บนวงเบนซีน ได้แก่ปฏิกิริยา cyclotrimerization ของแอลไคโน²⁰ ปฏิกิริยา hexaalkylation²¹ เป็นต้น



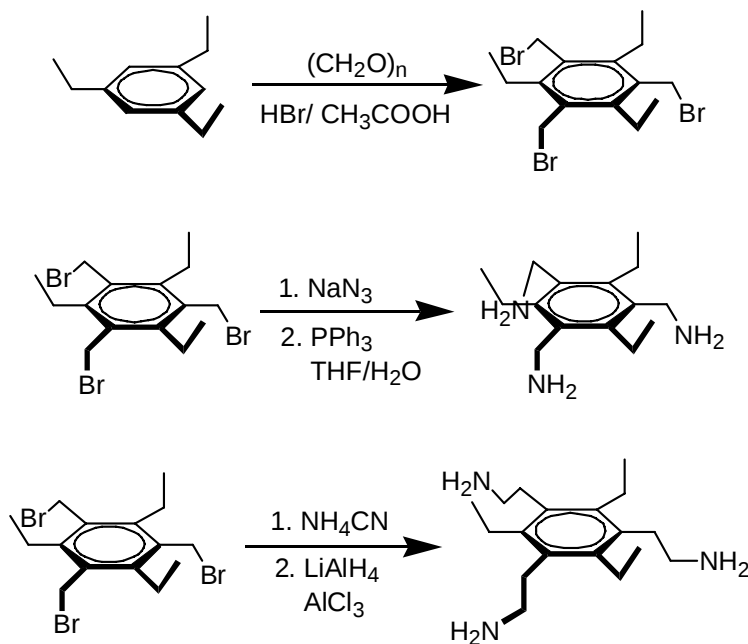
รูปที่ 2 โครงสร้างของโมเลกุลเจ้าบ้านที่มาจาก ก) 1,3,5-triethylbenzene และ ข) phloroglucinol โดยที่ A คือหมู่ฟังก์ชันที่จะใช้ยึดจับโมเลกุลผู้อาศัย และ R คือไฮโดรเจนหรือหมู่แอลคิลต่าง ๆ

จากการศึกษาการออกแบบโมเลกุลในลักษณะนี้ ผู้วิจัยจึงได้เสนอวิธีการสังเคราะห์สารประกอบเบนซีนที่มีหมู่แทนที่ 6 ตำแหน่งวิธีใหม่ โดยเริ่มจาก phloroglucinol หรือ 1,3,5-trihydroxybenzene เป็นสารตั้งต้น (รูปที่ 2 ข) ซึ่งอาศัยการเติมหมู่แทนที่อีก 3 หมู่ ลงในตำแหน่งทั้ง 3 ที่อยู่ระหว่างหมู่ hydroxyl ซึ่งน่าจะได้รับผลกระทบจากความเกะกะของหมู่แทนที่น้อยกว่ากรณีของ 1,3,5-triethylbenzene ซึ่งจะทำให้ได้ปริมาณผลิตภัณฑ์มากกว่าวิธีเดิม และช่วยลดขั้นตอนการสังเคราะห์ให้สั้นลงด้วย นอกจากนี้ สารประกอบที่ได้ยังมีโอกาสที่จะเติมหมู่ฟังก์ชันที่จะใช้ยึดจับโมเลกุลผู้อาศัยได้ทั้งสองด้าน ทำให้มีโอกาสนในการพัฒนาขึ้นเป็นโมเลกุลเจ้าบ้านที่มีสมบัติที่พึงประสงค์ได้มากกว่าโครงสร้างเดิม และอาจมากกว่าโครงสร้างเจ้าบ้านอื่นๆ ที่มักมีส่วนที่ใช้ยึดจับเพียงด้านเดียว ดังเช่นโครงสร้างที่พัฒนามาจาก 1,3,5-triethylbenzene

การวิจัยนี้ จึงเน้นถึงการศึกษาวิธีการสังเคราะห์ดังกล่าวนี้ โดยวิธีการที่ทดลองใช้ จะเริ่มจากปฏิกิริยาที่ง่ายและพื้นฐาน ที่มีแนวโน้มที่จะมีประสิทธิภาพมากที่สุดโดยเฉพาะเมื่อต้องพัฒนาการสังเคราะห์ในระดับสเกลใหญ่ขึ้น นั่นคือ กระบวนการเอสเทอริฟิเคชัน (esterification) ของสารประกอบแอซิดคลอไรด์กับหมู่ไฮดรอกซีของ phloroglucinol แล้วตามด้วยการจัดตัวใหม่ของฟรีส์ (Fries rearrangement)²² (รูปที่ 3) ซึ่งแม้ว่าวิธีนี้จะมีศึกษามากแล้ว แต่การทดลองใช้กับสารประกอบที่ต้องมีการแทนที่ครบทั้งสามตำแหน่งดังเช่นงานวิจัยนี้ ยังเป็นกระบวนการที่มีได้ศึกษาลึกลงไปในรายละเอียดซึ่งจำเป็นต้องทดลองถึงความเป็นไปได้ โดยเฉพาะเมื่อพิจารณาถึงธรรมชาติของปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่นี้ที่เป็นปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุล (intermolecular) ซึ่งมีโอกาสที่จะทำให้ไม่ได้การแทนที่ครบทุกตำแหน่งตามต้องการ อย่างไรก็ตาม การที่โมเลกุลมีลักษณะสมมาตร ทำให้ง่ายต่อการออกแบบการทดลอง การวิเคราะห์โครงสร้างของผลิตภัณฑ์ และลดปัญหาความซับซ้อนจากการวิเคราะห์โครงสร้างไอโซเมอร์ต่างๆ ที่อาจเจือปนอยู่ภายหลังการทำปฏิกิริยา

นอกจากนี้ ยังมีการนำสารในกลุ่มนี้เป็นโมเลกุลต้นแบบในการศึกษาธรรมชาติของพันธะไฮโดรเจน ทั้งโดยการทดลองและการคำนวณทางทฤษฎี²⁹

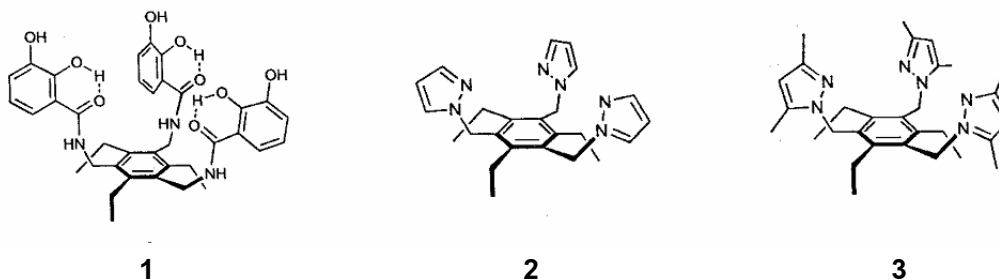
อย่างไรก็ตาม อุปสรรคสำคัญของการพัฒนาโมเลกุลเพื่อใช้เป็นโมเลกุลเจ้าบ้านคือ กระบวนการสังเคราะห์ แม้สารประกอบนี้จะแสดงให้เห็นถึงแนวโน้มการนำไปใช้เป็นโมเลกุลเจ้าบ้านได้ และสามารถหลีกเลี่ยงกระบวนการสังเคราะห์ที่ซับซ้อนของการสังเคราะห์สารที่เป็นวงขนาดใหญ่ แต่วิธีการสังเคราะห์ในอดีต ก็ประสบปัญหาในตัวเอง อันเนื่องมาจากความเกะกะของหมู่แทนที่เหล่านี้ ทำให้ปฏิกิริยาเคมีทั่วไปใช้ไม่ได้ผล หรือให้ปริมาณผลิตภัณฑ์ต่ำ ใช้สภาวะการทำปฏิกิริยารุนแรง และให้สารเจือปนมากมาย ต้องใช้กระบวนการแยกสารให้บริสุทธิ์หลายขั้นตอน วิธีการสังเคราะห์รุ่นใหม่ได้พัฒนาให้มีประสิทธิภาพดีขึ้นกว่าเดิม โดยเริ่มจากการสังเคราะห์ 1,3,5-tris(bromomethyl)-2,4,6-triethylbenzene ในขั้นตอนเดียวโดยเริ่มจาก 1,3,5-triethylbenzene เป็นสารตั้งต้น แล้วเปลี่ยนหมู่โบรมไปเป็นหมู่อะมิโน ที่สามารถจะนำไปเติมหมู่ฟังก์ชันได้หลากหลายตามต้องการ¹⁴⁻¹⁷ (รูปที่ 4) นอกจากนี้ ยังมีรายงานวิธีการสังเคราะห์อื่นๆ อีก ที่คล้ายคลึงกันเช่น ปฏิกิริยา halomethylation หรือ cyanation^{18,19} บน 1,3,5-trialkylbenzene ปฏิกิริยา cyclotrimerization ของแอลไคโน²⁰ และปฏิกิริยา hexaalkylation²¹ เป็นต้น



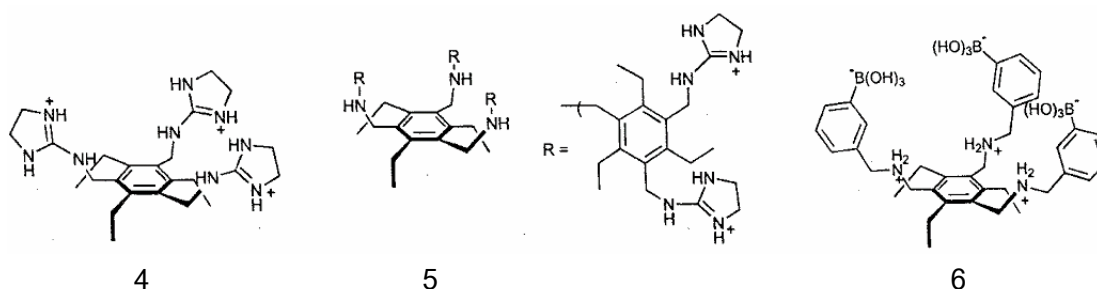
รูปที่ 4 แสดงขั้นตอนการสังเคราะห์วิธีต่าง ๆ ของ 1,3,5-tris(aminomethyl)-2,4,6-triethylbenzene และ 1,3,5-tris(2'-aminoethyl)-2,4,6-triethylbenzene

การออกแบบและสังเคราะห์โมเลกุลในกลุ่มนี้ ได้ขยายขอบเขตอย่างกว้างขวางหลังจากที่วิธีการสังเคราะห์ได้พัฒนาขึ้นอย่างมีประสิทธิภาพ โดยตัวอย่างของโมเลกุลเจ้าบ้านที่มีรายงานมากที่สุดคือ โมเลกุลที่ยึดจับกับแคตไอออน ดังเช่น ลิแกนด์ **1** ที่สามารถจับไอออนของ Fe (III) ได้ ตามรายงานของ

Raymond และคณะ³⁰⁻³¹ สารประกอบที่เรียกว่า Coelenterand หรือลิแกนด์ **2** ที่เกิดการจับตัวกันเอง (self-assembly) เป็น metallosupramolecular cage³² ลิแกนด์ในลักษณะเดียวกันที่มีหมู่ฟังก์ชันเป็น indolethiol ที่ยึดจับกับ Fe₄S₄ clusters³³ และลิแกนด์อีกหลายกลุ่มที่สังเคราะห์ขึ้นโดย Kim, Ahn และคณะทั้งที่เป็นโมเลกุล 3 ขาดล้ายกับลิแกนด์ **1** ดังเช่น สาร **3** และที่มีโครงสร้างเป็นกรง (cage) ซึ่งมีเป้าหมายในการยึดจับกับแอมโมเนียม และแอลคิลแอมโมเนียมแคตไอออน³⁴⁻⁴¹ และรวมถึงการศึกษาการยึดจับแคตไอออนของ dopamine⁴²



การออกแบบโมเลกุลเจ้าบ้านที่ยึดจับกับโมเลกุลที่เป็นแอนไอออน ได้มีรายงานการศึกษาจากกลุ่มวิจัยของ Anslyn และคณะ ดังเช่น สารไตรแคตไอออน **4** ที่จับอย่างจำเพาะกับ citrate¹⁶ แอนไอออนและอนุพันธ์อื่นๆ อีกหลายชนิดดังเช่น สาร **5** และ **6** ที่จับกับแอนไอออนของสารอินทรีย์^{13,43} ได้แก่ organic phosphates, tartrate, malate และ carboxylate อีกหลายชนิด ซึ่งรวมถึงสารที่มีโครงสร้างเป็นกรง ที่สามารถจับกับ nitrate, acetate⁴⁴ และการพัฒนาโมเลกุลขึ้นเป็น sensor เพื่อตรวจจับแอนไอออน ดังเช่น Fluorescent sensor สำหรับ phosphoglycerate⁴⁵ นอกจากนี้ ยังมีตัวอย่างของ host molecules ที่มีลักษณะเป็น molecular flytrap นั่นคือแขนทั้งสามที่ยื่นออกมาจากวงเบนซีนตรงกลางมีสมบัติเป็นแคตไอออน ที่โดยปกติจะหมุนออกจากกัน แต่เมื่อมีแอนไอออน ก็จะหันเข้าหากันและ trap anion guest นี้ไว้ ซึ่งได้มีการศึกษาการจับในลักษณะนี้ทั้ง organic และ inorganic anion guests^{46,47}



นอกจากการศึกษากการยึดจับการไอออนต่างๆ แล้ว ก็ยังมีตัวอย่างของการจับกับโมเลกุลอินทรีย์อีกหลากหลายประเภท ดังเช่น โมเลกุลของน้ำตาลและคาร์โบไฮเดรต ที่เลียนแบบโครงสร้างของการจับกันของโปรตีนและคาร์โบไฮเดรตในธรรมชาติ⁴⁸ การจัดหมู่แทนที่ในทิศทางเดียวกันในลักษณะนี้ สามารถช่วยให้การสังเคราะห์โมเลกุลที่เป็นวงขนาดใหญ่มีประสิทธิภาพมากขึ้น โดยเหินยวนำให้เกิดการจับตัว

กันเองระหว่างปฏิกิริยา⁴⁹ หรือทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีแนวโน้มที่จะจับตัวกันเองได้ อันจะนำไปสู่โครงสร้าง 3 มิติที่เป็นกรงโดยไม่มีการสร้างพันธะโคเวเลนต์ใหม่ หรือโมเลกุลแคปซูล (Self-assembled host or molecular capsule) ซึ่งพัฒนาขึ้นในกลุ่มวิจัยของ Rebek และคณะ^{50,51}

Phloroglucinol (1,3,5-trihydroxybenzene) เป็นสารตั้งต้นอีกกลุ่มหนึ่ง ที่สามารถนำมาใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบเบนซีนที่มีหมู่แทนที่ทั้ง 6 หมู่ (รูปที่ 2 ข) ซึ่งได้นำมาใช้ประโยชน์เป็นโมเลกุลต้นแบบของการศึกษาพันธะไฮโดรเจน²⁹ และการศึกษาความเกะกะของหมู่แทนที่²⁸ แม้ว่าสารตั้งต้นนี้จะมีข้อด้อยกว่า 1,3,5-triethylbenzene ตรงที่มีความเกะกะของหมู่แทนที่น้อยกว่า และอาจทำให้มีโอกาสน้อยลงที่จะเกิดโครงสร้างที่สลับซับซ้อนในลักษณะของ *ababab* geometry ของหมู่แทนที่ต่างๆ ที่อยู่ติดกันรอบวงเบนซีนตามต้องการ จึงทำให้ยังมีการศึกษาไม่มากนัก อย่างไรก็ตาม จากความว่องไวต่อปฏิกิริยาอันเนื่องมาจากการเพิ่มปริมาณอิเล็กตรอนจำนวนมากจากหมู่ไฮดรอกซีเข้าไปในวงเบนซีน และความเป็นไปได้ที่จะใส่หมู่ฟังก์ชันที่หลากหลายที่ชี้ไปทั้ง 2 ด้านของระนาบเบนซีน เมื่อเทียบกับกรณีของ 1,3,5-triethylbenzene ที่จะเติมหมู่ฟังก์ชันได้เพียงด้านเดียว จึงถือเป็นข้อได้เปรียบ ในแง่ที่สามารถออกแบบโมเลกุลเจ้าบ้าน ที่มีช่องว่างที่จะรับโมเลกุลผู้อาศัยได้ทั้ง 2 ด้านในเวลาเดียวกัน มีผู้สนใจทดลองสังเคราะห์สารประกอบในกลุ่มนี้บ้างแล้ว และพบว่า เมื่อเพิ่มความเกะกะขึ้นในระดับหนึ่ง ก็สามารถทำให้ได้โครงสร้างในลักษณะ *ababab* geometry เช่นเดียวกัน²² นอกจากนี้ ยังมีรายงานการนำเอาอนุพันธ์ trisubstituted phloroglucinol ไปสังเคราะห์ต่อเป็น platform ใหม่ คือ trisubstituted 1-aza-adamantanetrione เพื่อใช้เป็นโครงสร้างหลักของการสังเคราะห์ donor- σ -acceptor chromophores⁵² ซึ่งเป็น building block ชนิดใหม่สำหรับการวิจัยทางวัสดุขั้นสูงและพอลิเมอร์ ดังนั้น หากมีการพัฒนาวิธีการสังเคราะห์ที่มีประสิทธิภาพสำหรับสารกลุ่มนี้ ก็จะมีความเป็นไปได้ ที่จะได้ผลิตภัณฑ์ที่มีสมบัติเป็นอุปกรณ์ตรวจวัดระดับโมเลกุล (molecular sensing device) ในทำนองเดียวกันกับ 1,3,5-triethylbenzene ตามที่กล่าวแล้วข้างต้น แต่สามารถสังเคราะห์ได้ง่ายกว่า ซึ่งทำให้มีโอกาสที่จะพัฒนาในระดับสเกลขนาดใหญ่ขึ้นได้

บทที่ 2

การทดลอง

2.1 เครื่องมือและอุปกรณ์

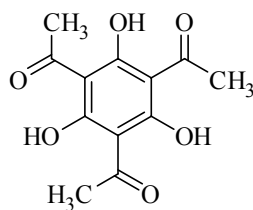
จุดหลอมเหลวของสารต่างๆ ทำการวัดจากเครื่องหาจุดหลอมเหลว Stuart Scientific SMP1 (Bibby Sterlin Ltd., Staffordshire, UK) FT-IR spectra ได้จากการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Nicolet Fourier Transform Infrared Spectrophotometer: Impact 410 (Nicolet Instruments Technologies, Inc. WI, USA) ซึ่งสารตัวอย่างที่เป็นของแข็งจะผสมกับโปแตสเซียม โบรไมด์ แล้วอัดเป็นเม็ด ส่วนของเหลวจะนำไปวิเคราะห์โดยตรง (neat) ^1H NMR และ ^{13}C NMR spectra วิเคราะห์จากสารตัวอย่างละลายใน deuterated chloroform (CDCl_3) หรือ deuterated dimethylsulfoxide ($\text{DMSO}-d_6$) โดยใช้เครื่อง Varian Mercury NMR spectrometer ทำการวิเคราะห์ที่ความถี่ 400.00 MHz สำหรับ ^1H nuclei และ 100.00 MHz สำหรับ ^{13}C nuclei (Varian Company, CA, USA) Mass spectra วิเคราะห์จากเครื่อง Mass Spectrometer: Waters Micromass Quattro micro API ESCi (Waters, MA, USA.) UV-Visible spectra วิเคราะห์จากเครื่อง UV-Visible Spectrometer: UV-2550 (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan)

2.2 วัสดุและสารเคมี

Thin layer chromatography (TLC) ใช้แผ่นสำเร็จที่เป็น aluminium sheets precoat ด้วย silica gel (Merck Kieselgel 60 F₂₅₄) (Merck KgaA, Darmstadt, Germany) Column chromatography ใช้ silica gel (0.06-0.2 mm, 70-230 mesh ASTM) จาก Merck Kieselgel 60 G (Merck KgaA, Darmstadt, Germany) หรือ Scharlau Chemie S. A. (Barcelona, Spain) ตัวทำละลายที่ใช้ในการสังเคราะห์จะใช้ reagent หรือ analytical grade ส่วนตัวทำละลายที่ใช้ใน column chromatography จะกลั่นจาก commercial grade ก่อนใช้ รีเอเจนต์อื่นๆ ที่ใช้ในการสังเคราะห์จะใช้จากที่ซื้อโดยตรงจากบริษัทผู้จำหน่ายโดยมิได้ทำให้บริสุทธิ์เพิ่มเติมอีก

2.3 การสังเคราะห์อนุพันธ์ Hexasubstituted Benzene จาก Phloroglucinol

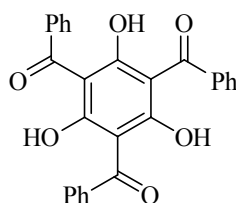
2.3.1 การสังเคราะห์ 1,3,5-triacetyl-2,4,6-trihydroxybenzene (7)



7

ละลาย Phloroglucinol dihydrate (1,3,5-trihydroxy benzene dihydrate, 0.32 g, 2 mmol) ใน excess acetyl chloride ประมาณ 5 mL แล้วเติม anhydrous AlCl_3 (1.30 g, 10 mmol) นำของผสมไปตั้ง reflux เป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วหยุดปฏิกิริยาด้วยการเติมน้ำ 15 mL นำของผสมที่ได้ไปกรอง แล้วเก็บของแข็งที่กรองได้มาตกผลึกด้วยเอทานอล จะได้ผลิตภัณฑ์ 7 เป็นผลึกรูปเข็มไม่มีสี (0.43 g, 85% yield) มีจุดหลอมเหลว 149-151 °C และเมื่อนำมาวิเคราะห์ด้วยเทคนิคทางสเปกโตรสโกปีต่างๆ ได้ผลดังนี้ IR (KBr, cm^{-1}): 3433 (O-H st), 1622 (C=O st), 1576 (C=C st); ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 2.8 (s, 9H), 17.2 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 32.9, 103.1, 175.8, 205.0; MS ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z = 253

2.3.2 การสังเคราะห์ 1,3,5-tribenzoyl-2,4,6-trihydroxybenzene (8)



8

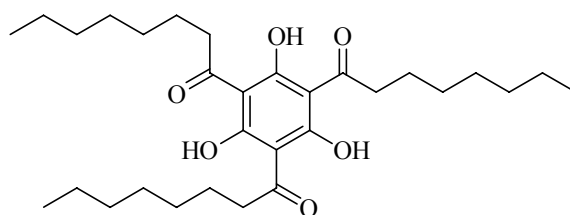
วิธีที่ 1 (2 ขั้นตอน) ใช้วิธีการสังเคราะห์เช่นเดียวกับการสังเคราะห์สาร 7 แต่ใช้ benzoyl chloride เป็น electrophile และตัวทำละลายแทน acetyl chloride และเพิ่มเวลาในการทำปฏิกิริยาเป็น 2 ชั่วโมง ภายหลังจากหยุดปฏิกิริยาและกรองแล้ว ล้างของแข็งที่ได้ด้วย 1 M NaHCO_3 แล้วนำไปแยกให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography (ตัวชะ 80:20 Hexane/EtOAc) พบว่า จะได้ผลิตภัณฑ์เป็น triester intermediate คือ 1,3,5-tribenzoyloxybenzene (0.68 g, 79% yield) เป็นผลึกรูปเข็มไม่มีสี มีจุดหลอมเหลว 174-176 °C และเมื่อนำมาวิเคราะห์ด้วยเทคนิคทางสเปกโตรสโกปีต่างๆ ได้ผลดังนี้ IR (KBr, cm^{-1}): 1744, (C=O st), 1604 (C=C st); ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.2 (s, 3H), 7.5 (t, 6H),

7.6 (t, 3H), 8.2 (d, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 113.3, 128.7, 129.0, 130.2, 133.9, 151.5, 164.4; MS ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z = 439

สารประกอบ triester intermediate (0.44 g, 1 mmol) ที่ได้จากขั้นแรก จะนำไปทำปฏิกิริยาการจับตัวใหม่เป็นสาร **8** โดยการผสมกับ anhydrous AlCl_3 (0.44 g, 3.3 mmol) แล้วให้ความร้อนที่ $150\text{ }^\circ\text{C}$ เป็นเวลา 3 ชั่วโมง หลังจากทำให้เย็นลงแล้ว เติม 15 mL 10% HCl แล้วกรองตะกอนที่ได้ ออกมาละลายใน 1 M NaOH กรองตะกอนที่ไม่ละลายทิ้งไป นำสารละลายมาปรับให้เป็นกรดด้วย 10% HCl กรองตะกอนที่ได้มาตกผลึกด้วยเอทานอล จะได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีขาว (0.06 g, 13% yield) มีจุดหลอมเหลว $168\text{--}170\text{ }^\circ\text{C}$ และเมื่อนำมาวิเคราะห์ด้วยเทคนิคทางสเปกโตรสโกปีต่างๆ ได้ผลดังนี้ IR (KBr, cm^{-1}): 3436 (O-H st), 1692, ($\text{C}=\text{O}$ st), 1616 ($\text{C}=\text{C}$ st); ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.4 (t, 6H), 7.5 (t, 3H), 7.6 (d, 6H), 14.6 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 102.9, 128.0, 132.0, 140.3, 172.4, 199.9; MS ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z = 439

วิธีที่ 2 (ขั้นตอนเดียว) นำ Phloroglucinol dihydrate (0.16 g, 1 mmol) มาละลายใน benzoyl chloride (0.7 mL, 6 mmol) และ chlorobenzene (2 mL) ซึ่งใช้เป็นตัวทำละลาย หลังจากนั้นเติม anhydrous AlCl_3 (1.33 g, 10 mmol) คนและให้ความร้อนกับปฏิกิริยาที่ $150\text{ }^\circ\text{C}$ ภายใต้บรรยากาศของ N_2 เป็นเวลา 5 ชั่วโมง แล้วหยุดปฏิกิริยาด้วยการเติม 10% HCl 15 mL กรองตะกอนที่ได้ ล้างด้วยน้ำ แล้วนำมาละลายใน 1 M NaOH กรองตะกอนที่ไม่ละลายทิ้งไป นำสารละลายมาปรับให้เป็นกรดด้วย 10% HCl กรองตะกอนที่ได้มาตกผลึกด้วยเอทานอล จะได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีขาว (0.16 g, 37% yield) มีจุดหลอมเหลวและผลการวิเคราะห์ทางสเปกโตรสโกปีต่างๆ เหมือนกันกับผลิตภัณฑ์ที่ได้จากวิธีแรก

2.3.3 การสังเคราะห์ 1,3,5-trihydroxy-2,4,6-trioctanoylbenzene (**9**)

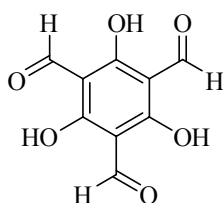


9

ใช้วิธีการสังเคราะห์เดียวกันกับการสังเคราะห์สาร **7** ข้างต้น แต่เปลี่ยนใช้ octanoyl chloride เป็น electrophile และตัวทำละลายแทน acetyl chloride และใช้เวลาในการทำปฏิกิริยา 2 ชั่วโมง หยุดปฏิกิริยาด้วย 10% HCl 15 mL นำของผสมที่ได้มาสกัดด้วย hexane แล้วแยกเอาชั้นของตัวทำละลายอินทรีย์มาทำให้แห้งด้วย Na_2SO_4 anhydrous หลังจากกลั่นตัวทำละลายออกไปแล้ว นำผลิตภัณฑ์หยาบมาทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography ซึ่ง elute ด้วย hexane ได้ผลิตภัณฑ์เป็นสาร **9** เป็นของเหลวสีเหลือง (0.14 g, 14% yield) มีจุดหลอมเหลว $28\text{--}30\text{ }^\circ\text{C}$ และเมื่อนำมาวิเคราะห์ด้วยเทคนิค

ทางสเปกโทรสโกปีต่างๆ ได้ผลดังนี้ IR (KBr, cm^{-1}): 3427 (O-H st), 2924 และ 2851 (=C-H st), 1698, (C=O st), 1619, 1573 (C=C st); ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 0.8-1.6 (m, 39H), 3.0 (t, 6H, J = 7.2 Hz), 17.2 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 14.0, 22.6, 24.6, 29.1, 29.3, 31.7, 44.2, 102.9, 175.7, 208.0; MS ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z = 505

2.3.4 การสังเคราะห์ 1,3,5-triformyl-2,4,6-trihydroxybenzene (10)



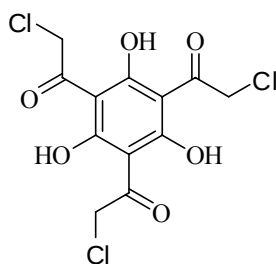
10

วิธีที่ 1 (Reimer-Tiemann Reaction)⁵³ เติม NaOH ที่บดละเอียด (2.88 g, 72 mmol) ลงใน สารละลายแขวนลอยของ phloroglucinol (0.51 g, 4 mmol) ใน CHCl_3 30 mL และน้ำ (0.45 mL) ให้ ความร้อนที่ reflux ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน ระหว่างนี้ ทำการเติม NaOH เพิ่มอีก 2 ครั้ง (ครั้งละ 0.24 g, 6 mmol) เมื่อเวลาผ่านไป 1 และ 1.5 ชั่วโมง ทำการ reflux ต่อไปอีกเป็นเวลา 24 ชั่วโมงแล้วจึง ปลดปล่อยให้ปฏิกิริยาเย็นลง กำจัด CHCl_3 ออก เติมน้ำ 30 mL แล้วปรับให้เป็นกรดด้วย 10% HCl จนมี pH เท่ากับ 1 แล้วทำการสกัดด้วย ethyl acetate หลายๆ ครั้ง แล้วรวมเอาชั้นตัวทำละลายอินทรีย์มาล้าง ด้วยสารละลาย NaCl อิ่มตัว ทำให้แห้งด้วย Na_2SO_4 anhydrous จากนั้นนำไปกำจัดตัวทำละลายออก จะได้ผลิตภัณฑ์ 10 เป็นของแข็งสีแดง (0.46 g, 54% yield)

วิธีที่ 2 (Duff Reaction)⁵⁴ เติม hexamethylenetetramine (1.54 g, 11 mmol) และ phloroglucinol (0.63 g, 5 mmol) ลงใน TFA 12 mL ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน ให้ความร้อนที่ 100 °C เป็นเวลา 2.5 ชั่วโมง จากนั้นเติม 3 M HCl (15 mL) แล้วให้ความร้อนที่ 100 °C ต่ออีก 1 ชั่วโมง ปลดปล่อยให้ปฏิกิริยาเย็นลงแล้วสกัดด้วย CH_2Cl_2 หลายๆ ครั้ง แยกชั้นตัวทำละลายอินทรีย์มารวมกันแล้ว ทำให้แห้งด้วย Na_2SO_4 anhydrous จากนั้นนำไปกำจัดตัวทำละลายออก จะได้ผลิตภัณฑ์ 10 เป็น ของแข็งสีเหลืองอ่อน (0.10 g, 10% yield) มีจุดหลอมเหลว 198-200 °C

การทำปฏิกิริยาทั้งสองวิธี หากเริ่มจากใช้สารตั้งต้นเป็น phloroglucinol dihydrate แทน anhydrous form ตามที่ใช้ข้างต้น ก็ยังคงให้ผลการทดลองไม่แตกต่างกัน ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากทั้งสองวิธี มีความบริสุทธิ์สูงเพียงพอที่จะนำไปใช้ต่อ เมื่อนำมาวิเคราะห์ด้วยเทคนิคทางสเปกโทรสโกปีต่างๆ ได้ผล ดังนี้ ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 10.15 (s, 3H), 14.11 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 102.8, 173.5, 192.0

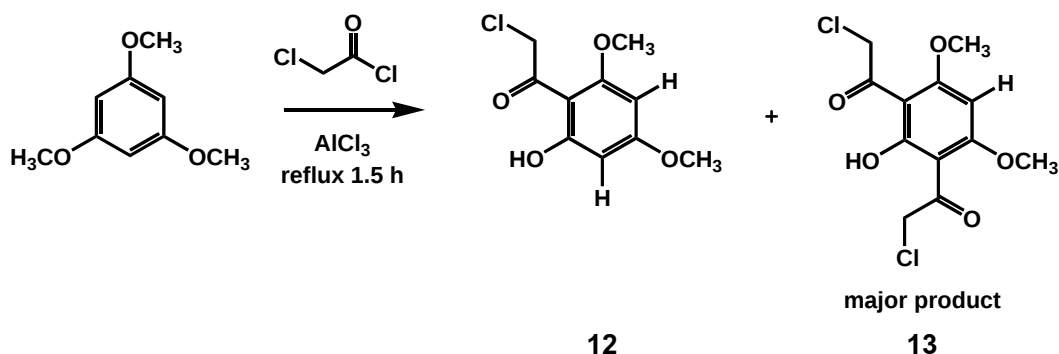
2.3.5 ปฏิกริยา chloroacetylation บน phloroglucinol



11

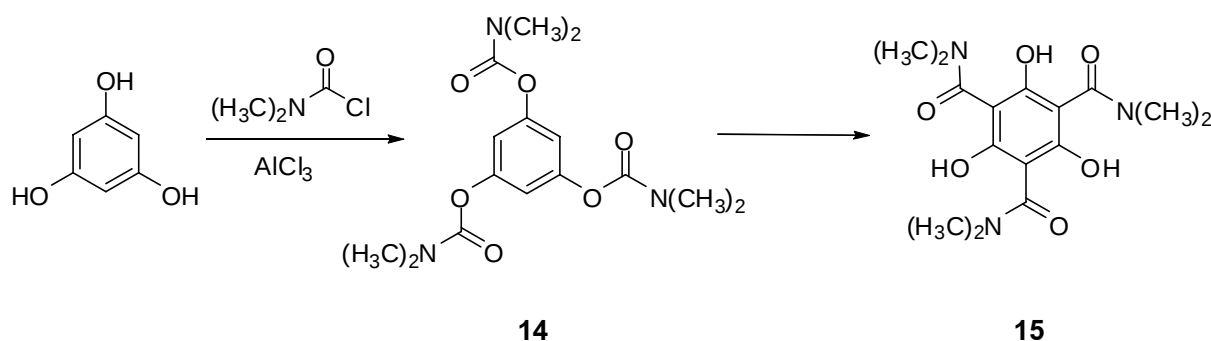
ละลาย phloroglucinol dihydrate (0.34 g, 2.1 mmol) ใน excess chloroacetyl chloride ประมาณ 7 mL แล้วเติม anhydrous AlCl_3 (1.42 g, 10.5 mmol) นำของผสมไปตั้ง reflux เป็นเวลา 1.5 ชั่วโมง แล้วหยุดปฏิกิริยาด้วยน้ำ 15 mL นำของผสมที่ได้ไปกรอง แล้วเก็บของแข็งที่ได้มาตกผลึกด้วย EtOAc จะได้ผลิตภัณฑ์เป็นผลึกรูปเข็มสีน้ำตาลที่น้ำจะยังไม่บริสุทธิ์นัก (น้ำหนักรวม 0.45 g, ประมาณ 60.3% yield) ผลิตภัณฑ์ละลายได้ดีใน DMF, DMSO และสารละลาย NaOH และสามารถละลายได้บ้างใน CH_2Cl_2 , EtOAc เมื่อนำมาวิเคราะห์ด้วยเทคนิค ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 4.96 (s), 16.47 (s) โดยที่สัดส่วนของค่า integration ยังไม่สอดคล้องพอดีกับโครงสร้างของผลิตภัณฑ์ 11 ที่คาดไว้; ^1H NMR (DMSO): δ (ppm) = 5.05 (s)

ในกรณีที่เมื่อใช้ 1,3,5-trimethoxybenzene เป็นสารตั้งต้นแทน phloroglucinol แล้วทำการสังเคราะห์ด้วยวิธีเดียวกัน พบว่า ได้ผลิตภัณฑ์หลักเป็นของแข็งสีขาว 2 ชนิด ซึ่งผลิตภัณฑ์ทั้งสองนี้ ไม่ให้ผลการวิเคราะห์ทางสเปกโตรสโกปีที่ไม่สอดคล้องกับโครงสร้างของผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ คาดว่า ผลิตภัณฑ์ทั้งสอง มีโครงสร้างตามแผนภาพที่ 1 โดยสาร 13 เป็น major product ให้ผลการวิเคราะห์ด้วย ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 3.95 (s, 6H), 4.64 (s, 4H), 5.98 (s, 1H), 13.64 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 50.6, 56.2, 86.4, 106.3, 164.2, 164.4, 194.2 ส่วน minor product 12 ให้ผลการวิเคราะห์ด้วย ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 3.83 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 5.94 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 13.33 (s, 1H)



แผนภาพที่ 1

2.3.6 ปฏิกิริยา carbamoylation บน phloroglucinol



แผนภาพที่ 2

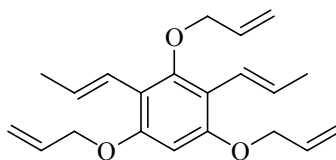
วิธีที่ 1 (2 ขั้นตอน) ละลาย phloroglucinol dihydrate (0.34 g, 2.1 mmol) ใน excess carbamoyl chloride ประมาณ 8 mL แล้วเติม anhydrous AlCl_3 (1.42 g, 10.5 mmol) นำของผสมไปตั้ง reflux เป็นเวลา 1.5 ชั่วโมง แล้วหยุดปฏิกิริยาด้วยน้ำ 15 mL นำของผสมที่ได้ไปสกัดด้วย CH_2Cl_2 หลายๆ ครั้ง แยกชั้นตัวทำละลายอินทรีย์มารวมกันแล้วทำให้แห้งด้วย Na_2SO_4 anhydrous จากนั้นนำไปกำจัดตัวทำละลายออก ผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็นผลึกใสไม่มีสีของ tricarbamate **14** (0.51 g, 69.9% yield) เมื่อนำมาวิเคราะห์ด้วยเทคนิคทางสเปกโตรสโกปีได้ผลดังนี้ ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 2.80 (s, 9H), 2.88 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 36.2, 36.4, 112.1, 151.7, 153.9; MS ($\text{M}+\text{H}^++\text{H}_2\text{O}$): m/z = 358.29

สารประกอบ tricarbamate **14** (0.51 g, 1.5 mmol) นำไปทำปฏิกิริยาการจัดเรียงตัวใหม่ของ ฟรีส์ โดยผสมกับ carbamoyl chloride 4 mL และ anhydrous AlCl_3 (0.66 g, 5 mmol) แล้วให้ความร้อนที่ reflux เป็นเวลา 3 ชั่วโมงภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน หลังจากทำให้เย็นลงแล้วหยุดปฏิกิริยาด้วยการเติมน้ำแล้วนำไปสกัดด้วย CH_2Cl_2 หลายๆ ครั้ง แยกชั้นตัวทำละลายอินทรีย์มารวมกันแล้วทำให้แห้งด้วย Na_2SO_4 anhydrous จากนั้นนำไปกำจัดตัวทำละลายออก ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวหนืดสีน้ำตาลแดงที่เป็นของผสมของผลิตภัณฑ์หลายชนิด และมีข้อมูลการวิเคราะห์ที่ยังไม่สามารถระบุโครงสร้างได้

วิธีที่ 2 (ขั้นตอนเดียว) ใช้วิธีเดียวกันกับการสังเคราะห์สาร **8** หรือ 1,3,5-tribenzoyl-2,4,6-trihydroxybenzene (วิธีที่ 2) แต่เปลี่ยนใช้ carbamoyl chloride เป็นรีเอเจนต์ และยังคงใช้ chlorobenzene เป็นตัวทำละลาย เมื่อทำการหยุดปฏิกิริยาด้วยน้ำแล้วนำมาปรับให้สารละลายมีสมบัติเป็นกลางด้วยสารละลาย NaOH จะได้ตะกอนละเอียดสีขาวนวลซึ่งละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์ที่มีขั้วสูงและละลายได้ดีในสารละลายกรดและเบส เมื่อนำมาวิเคราะห์ด้วยเทคนิคทางสเปกโตรสโกปีทั้ง ^1H NMR และ ^{13}C NMR ใน $\text{DMSO}-d_6$ ไม่พบสัญญาณใดๆปรากฏขึ้นเลย แม้ว่าจะเพิ่มปริมาณสารให้เข้มข้นขึ้น แต่จากการตรวจสอบด้วย TLC พบว่าผลิตภัณฑ์ดังกล่าวนั้นยังคงให้ผล active ต่อการดูดกลืนแสง UV อย่างชัดเจน แต่ไม่ควรเป็นผลิตภัณฑ์ **15** อย่างที่ต้องการ

2.3.7 ปฏิกิริยา Allylation บน phloroglucinol⁵⁵

ละลาย phloroglucinol dihydrate (0.32 g, 2 mmol) ใน DMF 15 mL เติม K_2CO_3 (4.14 g, 30 mmol) แล้วคนให้เข้ากัน ให้ความร้อนที่ reflux เป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วเติม allyl bromide (1 mL, 12 mmol) ทำการ reflux ต่อไปอีกเป็นเวลา 3.5 ชั่วโมง แล้วจึงปล่อยให้ปฏิกิริยาเย็นลง เติมน้ำ 15 mL of water แล้วปรับสารละลายให้เป็นกลางหรือกรดอ่อนๆ ด้วย 10% HCl สกัดของผสมที่ได้ด้วย CH_2Cl_2 20 mL จำนวน 3 ครั้ง แยกชั้นตัวทำละลายอินทรีย์มารวมกันแล้วทำให้แห้งด้วย Na_2SO_4 anhydrous จากนั้นนำไปกำจัดตัวทำละลายออก แล้วทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography (ใช้ตัวชะ 90:10 Hexane/EtOAc) จะได้ของเหลวใสสีเหลืองเป็นผลิตภัณฑ์หลัก ซึ่งเมื่อทำการวิเคราะห์โครงสร้างแล้วพบว่า ผลิตภัณฑ์ไม่ใช่สารที่คาดไว้ แต่ให้ข้อมูลที่สอดคล้องกับโครงสร้างของ 1,3,5-triallyloxy-2,4-di(1-propenyl)benzene **16** (0.17 g, 35% yield) ให้ผลการวิเคราะห์ทางสเปกโตรสโกปีต่างๆ ดังนี้ IR (neat, cm^{-1}): 3078 (=C-H st), 2980 และ 2925 (C-H st), 1709 (C=O st), 1690-1610 (C=C st), 1216 (C-O st); 1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.50 (m, 6H), 2.66 (d, 1H, J = 8 Hz), 2.69 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 4.43 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 5.00 (d, 6H, J = 10.2 Hz), 5.02 (d, 2H, J = 4.5 Hz), 5.34 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 5.41 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 5.54 (m, 4H), 5.67 (s, 1H), 5.98 (octet, 1H, J = 5.5 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm); 40.1, 41.8, 56.5, 62.8, 69.5, 104.4, 118.9, 119.0, 130.9, 132.5, 132.7, 174.2, 197.1, 209.2; MS ($M+H^+$): m/z = 327.0

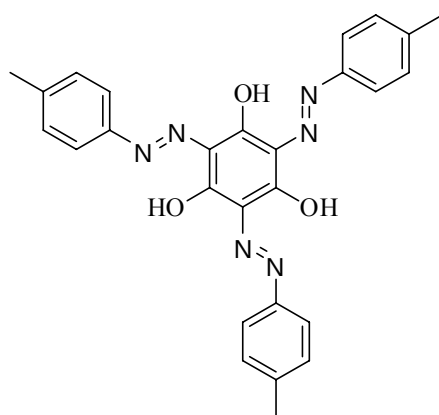


16

2.3.8 ปฏิกิริยา diazo coupling บน phloroglucinol⁵⁶

ละลาย p-toluidine (0.535 g, 5 mmol) ใน 1 M HCl 12.5 mL ในอ่างน้ำแข็ง จากนั้นเติม $NaNO_2$ (0.414 g, 6 mmol) คนจนสารทั้งหมดละลายเป็นเนื้อเดียว นำสารละลายที่ได้มาเติมอย่างช้าๆ ลงในสารละลายของ phloroglucinol dihydrate (0.16 g, 1 mmol) ใน 1 M NaOH 6 mL ที่แช่ไว้ในอ่างน้ำแข็งจนเย็นจัดอยู่แล้ว ซึ่งจะค่อยๆ เกิดตะกอนสีแดงขึ้น เมื่อเติมจนหมดแล้ว ปรับสารละลายให้เป็นเบสด้วย 3 M $NaHCO_3$ แล้วกรองตะกอนที่เกิดขึ้น ทิ้งให้แห้งในอากาศ ผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็นตะกอนสีแดงเล็ดตกของสาร tris-azo **17** (0.46 g, 98.9% yield) เมื่อนำมาวิเคราะห์ด้วยเทคนิคทางสเปกโตรสโกปี

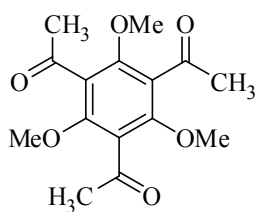
ได้ผลดังนี้ ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 2.38 (s, 9H), 7.25 (d, J = 8 Hz, 6H), 7.52 (d, J = 8 Hz, 6H), 16.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 21.2, 117.5, 130.3, 137.7, 139.0, 178.5



17

2.4 การเติมหมู่ฟังก์ชันลงบนอนุพันธ์ phloroglucinol ที่หมู่ไฮดรอกซี⁵⁷

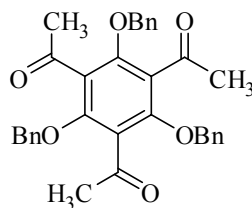
2.4.1 การสังเคราะห์ 1,3,5-triacetyl-2,4,6-trimethoxybenzene (18)



18

ละลายสารตั้งต้น 1,3,5-triacetyl-2,4,6-trihydroxybenzene **7** (0.25 g, 1 mmol) ใน 20 mL MeCN แล้วเติม K_2CO_3 (2.07 g, 15 mmol) คนให้เข้ากัน ให้ความร้อนที่ reflux เป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วเติม dimethyl sulfate (6 mmol) ทำการคนและให้ความร้อนต่อไปจนกระทั่งไม่พบสารตั้งต้นเหลืออยู่ในปฏิกิริยาเมื่อติดตามด้วยเทคนิค TLC (ประมาณ 13 ชั่วโมง) ปล่องให้ปฏิกิริยาเย็นลง เติมน้ำ 15 mL แล้วปรับสารละลายให้เป็นกลางหรือกรดอ่อนๆ ด้วย 10% HCl สกัดของผสมที่ได้ด้วย CH_2Cl_2 20 mL จำนวน 3 ครั้ง แยกชั้นตัวทำละลายอินทรีย์มารวมกันแล้วทำให้แห้งด้วย Na_2SO_4 anhydrous กำจัดตัวทำละลายออก แล้วนำผลิตภัณฑ์หยาบที่ได้มาตกผลึกด้วยตัวทำละลายผสม 3:7 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ จะได้ผลิตภัณฑ์ **18** ที่ต้องการเป็นผลึกรูปเข็มไม่มีสี (0.26 g, 87% yield) เมื่อนำสารมาวิเคราะห์ด้วยเทคนิคทางสเปกโตรสโกปีได้ผลดังนี้ ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 2.50 (s, 9H), 3.80 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 32.2, 64.1, 127.0, 154.8, 200.7; MS ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z = 295.14

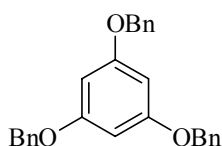
2.4.2 การสังเคราะห์ 1,3,5-triacetyl-2,4,6-tribenzyloxybenzene (19)



19

ละลายสารตั้งต้น 1,3,5-triacetyl-2,4,6-trihydroxybenzene **7** (0.25 g, 1 mmol) ใน 20 mL MeCN แล้วเติม K_2CO_3 (2.07 g, 15 mmol) คนให้เข้ากัน ให้ความร้อนที่ reflux เป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วเติม benzyl bromide (0.7 mL, 6 mmol) ทำการคนและให้ความร้อนต่อไปจนกระทั่งไม่พบสารตั้งต้นเหลืออยู่ในปฏิกิริยาเมื่อติดตามด้วยเทคนิค TLC (ประมาณ 8 ชั่วโมง) ปล่องให้ปฏิกิริยาเย็นลง เติมน้ำ 15 mL แล้วปรับสารละลายให้เป็นกลางหรือกรดอ่อนๆ ด้วย 10% HCl สกัดของผสมที่ได้ด้วย CH_2Cl_2 20 mL จำนวน 3 ครั้ง แยกชั้นตัวทำละลายอินทรีย์มารวมกันแล้วทำให้แห้งด้วย Na_2SO_4 anhydrous กำจัดตัวทำละลายออก แล้วนำผลิตภัณฑ์หยาบที่ได้มาตกผลึกด้วยตัวทำละลายผสม 3:7 CH_2Cl_2 /EtOH จะได้ผลิตภัณฑ์ **19** ที่ต้องการเป็นผลึกรูปเข็มไม่มีสี (0.52 g, 65% yield) มีจุดหลอมเหลว 189-191 °C ให้ผลการวิเคราะห์ทางสเปกโตรสโกปีต่างๆ ดังนี้ IR (KBr, cm^{-1}): 3027 (=C-H st), 2920 (C-H st), 1706 (C=O st), 1578 (C=C st), 1417 และ 1361 (C-H bending), 1204 และ 1085 (C-O st); 1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.5 (s, 9H), 4.9 (s, 6H), 7.4 (m, 15H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 32.7, 79.9, 128.6, 128.7, 128.9, 135.7, 153.8, 200.9; MS ($M+H^+$, CH_2Cl_2): m/z = 523

2.4.3 การสังเคราะห์ 1,3,5-tribenzyloxybenzene (20)



20

ละลายสารตั้งต้น phloroglucinol dihydrate (0.32 g, 2 mmol) ใน 15 mL MeCN แล้วเติม K_2CO_3 (4.14 g, 30 mmol) คนให้เข้ากัน ให้ความร้อนที่ reflux เป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วเติม benzyl bromide (1.4 mL, 12 mmol) ทำการคนและให้ความร้อนต่อไปจนกระทั่งไม่พบสารตั้งต้นเหลืออยู่ในปฏิกิริยาเมื่อติดตามด้วยเทคนิค TLC (ประมาณ 1.5 ชั่วโมง) ปล่องให้ปฏิกิริยาเย็นลง เติมน้ำ 15 mL แล้วปรับสารละลายให้เป็นกลางหรือกรดอ่อนๆ ด้วย 10% HCl สกัดของผสมที่ได้ด้วย CH_2Cl_2 20 mL จำนวน 3 ครั้ง แยกชั้นตัวทำละลายอินทรีย์มารวมกันแล้วทำให้แห้งด้วย Na_2SO_4 anhydrous กำจัดตัว

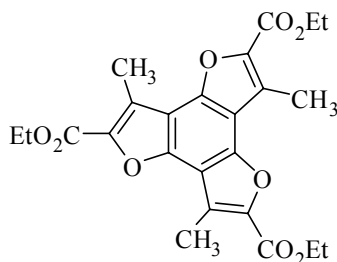
ทำละลายออก แล้วนำผลิตภัณฑ์หยาบที่ได้มาทำให้บริสุทธิ์ด้วย column chromatography (ใช้ตัวชะ 80:20 Hexane/EtOAc) จะได้ผลิตภัณฑ์ **20** ที่ต้องการเป็นผลึกรูปเข็มไม่มีสี (0.54 g, 69% yield) มีจุดหลอมเหลว 80-83 °C ให้ผลการวิเคราะห์ทางสเปกโทรสโกปีต่างๆ ดังนี้ IR (KBr, cm^{-1}): 3030 (=C-H st), 2863 (C-H st), 1601 (C=C st), 1451 และ 1378 (C-H bending), 1159 (C-O st); ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 5.03 (s, 2H), 5.05 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.40 (m, 15H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 70.1, 70.3, 127, 128, 157.9, 158.7, 160.7; MS ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z = 397

2.4.4 ปฏิกริยาการเติมหมู่ฟังก์ชันด้วย α -haloester

การสังเคราะห์สารนี้ ดำเนินการเป็น 2 ขั้นตอน โดยขั้นแรกจะต้องสังเคราะห์สารประกอบเฮไลด์ที่จะเป็น electrophile เสียก่อนคือ ethyl iodoacetate ซึ่งมีวิธีการสังเคราะห์ดังนี้: นำ Chloroacetyl chloride (5 mL, 63 mmol) มาคนในอ่างน้ำแข็ง เติมเอทานอล 5 mL ที่ละลายอย่างช้าๆ เป็นเวลา 10 นาที นำอ่างน้ำแข็งออก แล้วคนต่อที่อุณหภูมิห้องอีกเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ระเหยเอาเอทานอลส่วนเกินที่เหลือออก จะได้ของเหลวใส ไม่มีสีของ ethyl chloroacetate เป็น intermediate หลังจากนั้นจึงนำสารที่ได้ไปละลายใน acetone 20 mL เติม NaI (10.4 g, 69 mmol) แล้วนำไปให้ความร้อนที่ reflux เป็นเวลา 3 ชั่วโมง กรองของผสมที่ได้ และเก็บสารละลายที่กรองได้มาระเหยเอาตัวทำละลายออก จะได้ ethyl iodoacetate เป็นของเหลวสีเหลือง ในปริมาณ 89% overall yield เมื่อเทียบกับ chloroacetyl chloride ตั้งต้น ผลิตภัณฑ์ให้ผลการวิเคราะห์ทางสเปกโทรสโกปีต่างๆ ดังนี้ IR (neat, cm^{-1}): 2981 (C-H st), 1730 (C=O st), 1092 (C-O st); ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 1.2 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 3.6 (s, 2H), 4.1 (q, 2H, J = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 0, 18.9, 67.1, 173.9

เมื่อได้ electrophile ที่ต้องการแล้ว จึงนำสารตั้งต้น 1,3,5-triacetyl-2,4,6-trihydroxybenzene **7** (0.25 g, 1 mmol) มาละลายใน 20 mL MeCN แล้วเติม K_2CO_3 (2.07 g, 15 mmol) คนให้เข้ากัน ให้ความร้อนที่ reflux เป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วเติม ethyl iodoacetate (1.28 g, 6 mmol) ทำการคนและให้ความร้อนต่อไปจนกระทั่งไม่พบสารตั้งต้นเหลืออยู่ในปฏิกิริยาเมื่อติดตามด้วยเทคนิค TLC (ประมาณ 23 ชั่วโมง) ปล่อยให้ปฏิกิริยาเย็นลง เติมน้ำ 15 mL แล้วปรับสารละลายให้เป็นกลางหรือกรดอ่อนๆ ด้วย 10% HCl สกัดของผสมที่ได้ด้วย CH_2Cl_2 20 mL จำนวน 3 ครั้ง แยกชั้นตัวทำละลายอินทรีย์มารวมกัน แล้วทำให้แห้งด้วย Na_2SO_4 anhydrous กำจัดตัวทำละลายออก แล้วเติม MeCN ลงไปในสารละลายเข้มข้นของผลิตภัณฑ์เล็กน้อยจะเกิดตะกอนขุ่นขาว กรองตะกอนที่ได้มาตกผลึกด้วย EtOAc จะได้ผลิตภัณฑ์เป็นผลึกรูปเข็มไม่มีสี ซึ่งจากการวิเคราะห์โครงสร้างพบว่า ผลิตภัณฑ์ที่ได้ มีใช้สารที่เกิดการแทนที่ตามปกติที่คาดไว้ แต่เป็นผลิตภัณฑ์ที่เกิดการปิดวงต่อเป็นอนุพันธ์ trifuranyl triester **21** (0.13 g, 18% yield) มีจุดหลอมเหลว 269-273 °C ให้ผลการวิเคราะห์ทางสเปกโทรสโกปีต่างๆ ดังนี้ IR (KBr, cm^{-1}): 2972 (C-H st), 1714 (C=O st), 1581 (C=C st), 1267-1075 (C-O st); ^1H NMR (CDCl_3): δ

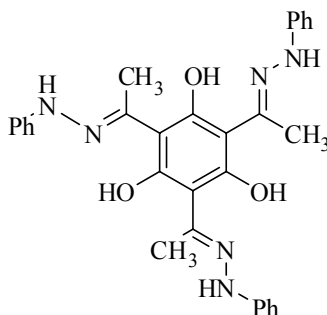
(ppm) = 1.4 (t, 9H, J = 7.2 Hz), 2.8 (s, 9H), 4.4 (q, 6H, J = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 9.0, 13.3, 60.0, 110.7, 123.9, 139.8, 147.4; MS ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z = 457



21

2.5 การเติมหมู่ฟังก์ชันลงบนอนุพันธ์ 2,4,6-triacetylphloroglucinol ที่หมู่คาร์บอนิล

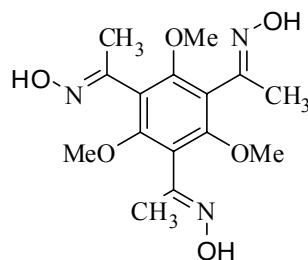
2.5.1 อนุพันธ์ Tris-Phenylhydrazone (22)



22

นำสารตั้งต้น 1,3,5-triacetyl-2,4,6-trihydroxybenzene **7** (0.25 g, 1 mmol) มาละลายใน CH_2Cl_2 20 mL แล้วเติม phenylhydrazine (0.6 mL, 6 mmol) คนสารละลายที่อุณหภูมิห้องจนกระทั่งไม่พบสารตั้งต้นเหลืออยู่ในปฏิกิริยาเมื่อติดตามด้วยเทคนิค TLC (ประมาณ 3 ชั่วโมง) นำสารละลายไประเหยเพื่อกำจัดตัวทำละลายออก แล้วมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography (ใช้ตัวชะ 90:10 Hexane/EtOAc) ได้ผลิตภัณฑ์ **22** เป็นของแข็งสีเหลือง (93 mg, 18% yield) มีจุดหลอมเหลว 178-180 °C ให้ผลการวิเคราะห์ทางสเปกโตรสโกปีต่างๆ ดังนี้ IR (KBr, cm^{-1}): 3306 (N-H), 1606-1410 (C=N st และ C=C st), 1263 (C-N st); ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 2.5 (s, 9H), 6.9 (t, 3H), 7.0 (d, 6H), 7.3 (t, 6H), 15.4 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 33.3, 103.7, 113.1, 120.9, 129.5, 144.2, 160.0; MS ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z = 523

2.5.2 อนุพันธ์ Tris-oxime (23)



23

หยดสารละลาย NaOH (0.45 g ในน้ำ 5 mL) อย่างช้าๆ ลงในสารละลาย $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0.47 g ในน้ำ 3 mL) ที่แช่ในอ่างน้ำแข็ง จากนั้นเติม 1,3,5-triacetyl-2,4,6-trimethoxybenzene **18** (0.28 g, 1.1 mmol) และ Ethanol 8 mL นำปฏิกิริยาออกจากอ่างน้ำแข็ง แล้วให้ความร้อนที่ reflux เป็นเวลา 2 ชั่วโมง ทิ้งให้เย็น จากนั้นปรับสมบัติของสารละลายด้วย 10% HCl จนมี pH = 1 นำไปสกัดด้วย Ethyl acetate หลายๆ ครั้ง แยกชั้นตัวทำละลายอินทรีย์มารวมกันแล้วทำให้แห้งด้วย Na_2SO_4 anhydrous จากนั้นนำไปกำจัดตัวทำละลายออก และนำผลิตภัณฑ์หยาบมาทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography (ใช้ตัวชะ 50% Ethyl acetate/hexane) จะได้ผลิตภัณฑ์ **23** เป็นของแข็งสีขาว (0.20 g, 53.1% yield) เมื่อนำมาวิเคราะห์ด้วยเทคนิคทางสเปกโตรสโกปีได้ผลดังนี้ ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 2.00 (s, 9H), 3.56 (s, 9H), 11.08 (s, 3H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 16.5, 62.5, 122.9, 150.0, 157.2

2.6 การศึกษา Coordination^{58,59}

2.6.1 UV-Visible Spectroscopy

เตรียม stock สารละลายมาตรฐานของสาร **23** ใน Ethyl acetate ที่ความเข้มข้น 0.1 mM ในขวดวัดปริมาตรขนาด 10 mL เจือจางสารละลายนี้ให้มีความเข้มข้น 0.01 mM ในขวดวัดปริมาตรขนาด 10 mL เตรียมสารละลายของเกลือโลหะที่สนใจแต่ละชนิดเป็น stock สารละลายมาตรฐานที่ความเข้มข้น 4 mM ใน Ethyl acetate แล้วเจือจางให้มีความเข้มข้น 0.2 mM ผสมสารละลายที่เจือจางแล้วของเกลือโลหะและสาร **23** เข้าด้วยกัน ในสัดส่วน 2 mL ของสาร **23** และ 1.5 mL ของสารละลายของเกลือโลหะ (จะได้สัดส่วนความเข้มข้นของสาร **23** ต่อโลหะเท่ากับ 1:15) เขย่าเป็นเวลา 2 นาที แล้ววัดค่าการ

ดูดกลืนคลื่นแสงของสารละลายผสมในช่วง 200 and 800 nm โดยใช้ 1 cm quartz cell เทียบกับสารละลายของสาร **23** และของโลหะที่ไม่ได้ผสมกัน

2.6.2 ^1H NMR Spectroscopy

ผสมสาร **23** (5 mg, 0.01 mmol) กับเกลือโลหะที่ศึกษา (0.05 mmol) แต่ละชนิด 1 ชนิด (FeCl_3 8.1 mg, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 7.5 mg, $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 10.9 mg หรือ $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 9.4 mg) ใน CHCl_3 2 mL คนของผสมที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 5 วัน หลังจากนั้นนำของผสมมาระเหยเอาตัวทำละลายออกจนหมด แล้วเติม deuterated chloroform (CDCl_3) ในหลอด NMR แล้วทำการวิเคราะห์ ^1H NMR spectra เทียบกับสารที่ไม่ได้ผสมกัน ทำการทดลองซ้ำในทำนองเดียวกัน โดยผสมสาร **23** กับเกลือโลหะชนิดอื่นๆ

บทที่ 3

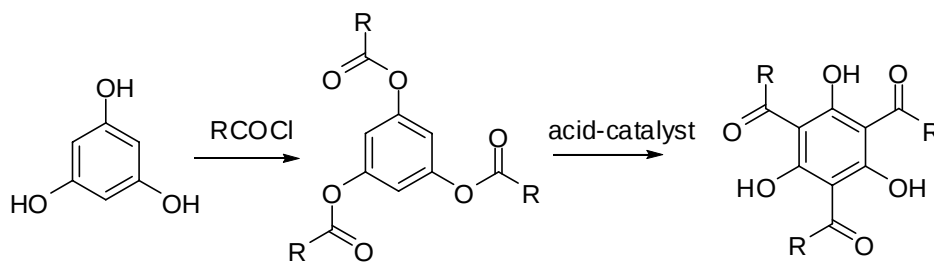
ผลการทดลองและวิจารณ์

การวิจารณ์ผลการทดลอง จะแบ่งออกเป็น 4 หัวข้อย่อย โดยเริ่มจากการสังเคราะห์ 3 ขั้นหลัก คือ การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ Hexasubstituted benzene ประเภทต่างๆ จากสารตั้งต้นคือ phloroglucinol หลังจากนั้น จะเป็นความพยายามในการเติมหมู่ฟังก์ชันต่างๆ ลงบนอนุพันธ์ของ Hexasubstituted benzene ที่สังเคราะห์ได้ในขั้นแรก โดยการเติมหมู่ฟังก์ชันเหล่านี้ จะแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มย่อยคือ การเติมหมู่ฟังก์ชันเข้าที่ตำแหน่งของหมู่ไฮดรอกซีทั้งสาม และอีกกลุ่มหนึ่งคือ การเติมหมู่ฟังก์ชันเข้าที่ตำแหน่งของหมู่คาร์บอนิลทั้งสาม ซึ่งผลิตภัณฑ์ภายหลังการเติมหมู่ฟังก์ชัน อาจทำการเติมทั้งสองส่วนไปพร้อมๆ กันก็ได้ ซึ่งในท้ายที่สุดแล้ว การเติมหมู่ฟังก์ชันลงในทั้งสองส่วน ก็จะนำไปสู่โครงสร้างที่มีการจัดหมู่แทนที่รอบวงเบนซีนให้สลับขึ้นลงจากะนาบวงเบนซีน ในลักษณะ *ababab* geometry ตามที่ต้องการ ในหัวข้อสุดท้าย ก็จะทดลองนำโครงสร้างที่เติมหมู่ฟังก์ชันเรียบร้อยแล้ว ไปทดลองศึกษาความสามารถเบื้องต้นในการเป็นลิแกนด์เพื่อยึดจับแคตไอออนบางชนิด ผลการทดลองในส่วนนี้ จะใช้เป็นแนวทางที่จะพัฒนาโครงสร้างเพื่อปรับปรุงสมบัติการเป็นลิแกนด์สำหรับการจับไอออนหรือสารอินทรีย์อื่นๆ ต่อไป

3.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ Hexasubstituted Benzene จาก Phloroglucinol

3.1.1 การสังเคราะห์ platform หลัก 1,3,5-triacetyl-2,4,6-trihydroxybenzene (7)

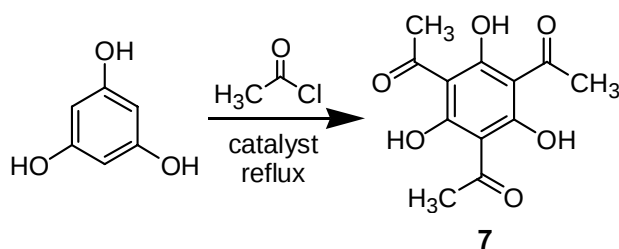
จากการที่สารประกอบ Hexasubstituted benzene มักจะมีความเกะกะระหว่างหมู่แทนที่รอบวงเบนซีนค่อนข้างมาก เป็นเหตุให้มีปัญหาในการสังเคราะห์ให้เกิดการแทนที่อย่างสมบูรณ์ และวิธีการสังเคราะห์มักจะมีหลายขั้นตอน การสังเคราะห์ให้ได้อนุพันธ์ที่มีหมู่แทนที่ครบทั้ง 6 หมู่ และมีหมู่ฟังก์ชันพร้อมที่จะนำไปใช้ต่อภายในขั้นตอนเดียวจึงเป็นวิธีการที่น่าสนใจ และเป็นเป้าหมายหลักของการวิจัยนี้ ผู้วิจัยได้คาดว่า ปฏิกิริยา acylation ลงบน phloroglucinol พร้อมกันทีเดียว 3 หมู่ จะเป็นเส้นทางตรงที่ง่ายต่อการบรรลุเป้าหมายดังกล่าว ภายใต้ภาวะที่มีรีเอเจนต์ที่มากเกินไป ประกอบกับความว่องไวต่อการแทนที่แบบอิเล็กโตรฟิลิกของ phloroglucinol น่าจะผลักดันให้ปฏิกิริยาเกิดการแทนที่จนถึงที่สุด โดยปฏิกิริยาน่าจะผ่าน triple O-acylation ได้เป็น triester intermediate แล้วตามด้วยปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ของฟรีส์ (Fries rearrangement) เมื่อมีกรดเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ได้เป็นสารประกอบ 1,3,5-triacetylphloroglucinol ตามต้องการ ดังแผนภาพที่ 3



แผนภาพที่ 3

ผู้วิจัยได้เลือก 1,3,5-triacetyl-2,4,6-trihydroxybenzene (7, R = CH₃) เป็นโครงสร้างหลักที่จะทดลองสังเคราะห์ก่อน เพราะสังเคราะห์ได้ง่าย ใช้รีเอเจนต์ที่มีอยู่ในห้องปฏิบัติการคือ acetyl chloride โดยขั้นตอนการทำการทดลอง สรุปได้คร่าวๆ คือ ทำการรีฟลักซ์สารตั้งต้น phloroglucinol dihydrate เป็นเวลา 1 ชั่วโมงในสารละลาย acetyl chloride ที่มากเกินไป ทำหน้าที่เป็นทั้งรีเอเจนต์และตัวทำละลาย และมีกรดที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาประมาณ 5 equivalent ได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการเป็นของแข็งสีขาวที่ค่อนข้างบริสุทธิ์ และสามารถนำมาตกผลึกด้วยเอทานอลได้เป็นผลึกรูปเข็ม และให้ผลการวิเคราะห์โครงสร้างด้วยเทคนิคทางสเปกโตรสโกปีต่างๆ สอดคล้องกับโครงสร้างของผลิตภัณฑ์ โดยเฉพาะตำแหน่งสัญญาณ ¹H NMR ของ phenolic protons ที่ขึ้น ณ ตำแหน่งที่ downfield มากเป็นพิเศษ คือที่ประมาณ 17 ppm เทียบกับ TMS อันเนื่องมาจากการเกิด intramolecular hydrogen bond กับหมู่คาร์บอนิลข้างเคียง ซึ่งทำให้สามารถบอกได้ว่า โครงสร้างโดยรวมของสารนี้มีลักษณะค่อนข้างแบนราบ โดยที่หมู่เมทิลของแต่ละหมู่ acetyl มิได้มีความเกะกะมากนัก จึงทำให้สามารถเกิด hydrogen bond ระหว่างหมู่ไฮดรอกซีและหมู่คาร์บอนิลได้ดี

ในการทดลองเปลี่ยนปัจจัยต่างๆ ในการสังเคราะห์ อันได้แก่ ชนิดของกรดที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา และระยะเวลาในการทำปฏิกิริยา พบว่า กรดลิวอิสที่ใช้มีผลโดยตรงต่อปริมาณของผลิตภัณฑ์ ดังข้อมูลในตารางที่ 1 โดยในจำนวนกรดหลากหลายชนิดที่นำมาทดสอบทั้งหมด Aluminium chloride anhydrous จะเป็นกรดลิวอิสที่ให้ผลดีที่สุด สามารถให้ปริมาณผลิตภัณฑ์ถึง 85 % yield และเมื่อใช้กรดลิวอิสชนิดนี้ในการทำปฏิกิริยาที่ระยะเวลาต่างๆ พบว่า ปริมาณของผลิตภัณฑ์ไม่ได้เพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มเวลาในการทำปฏิกิริยา แต่กลับลดลงเล็กน้อย จึงสรุปได้ว่า เวลาประมาณ 1 ชั่วโมงของการรีฟลักซ์ น่าจะเป็นเวลาที่เหมาะสมในการสังเคราะห์



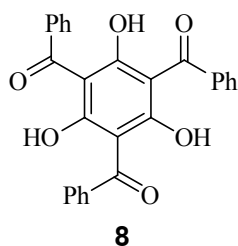
แผนภาพที่ 4

ตารางที่ 1 แสดงภาวะต่างๆ ที่ใช้ในการสังเคราะห์ 1,3,5-triacetyl-2,4,6-trihydroxybenzene (7)

Entry	Catalyst	Reaction time (h)	% Yield of product
1	AlCl ₃	1	85
2	TiCl ₄	1	40
3	FeCl ₃	1	32
4	ZnCl ₂	7	ND ^a
5	conc. H ₂ SO ₄	4.5	14
6	BF ₃ .OEt ₂	1	17
7	AlCl ₃	2	60
8	AlCl ₃	4	70

^aND = no product detected

3.1.2 การสังเคราะห์ 1,3,5-tribenzoyl-2,4,6-trihydroxybenzene (8)

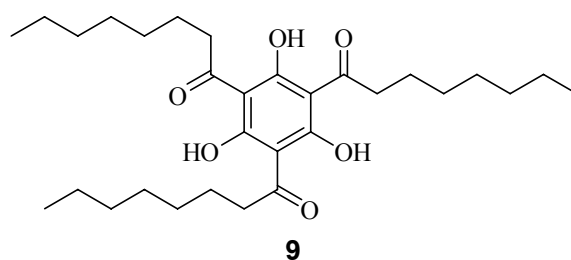


นอกจากอนุพันธ์ triacetyl **7** แล้ว ผู้วิจัยได้ทดลองใช้วิธีการสังเคราะห์ในทำนองเดียวกันตามแผนภาพที่ 2 เพื่อสังเคราะห์สารประกอบ tribenzoyl **8** (R = Ph) โดยใช้ benzoyl chloride เป็นรีเอเจนต์ที่มากเกินไปแทน acetyl chloride เมื่อพยายามติดตามปฏิกิริยาพบว่า จะใช้เวลานานขึ้นมากกว่ากรณีที่แล้วกว่าจะตรวจไม่พบ phloroglucinol ที่ใช้เป็นสารตั้งต้น และผลิตภัณฑ์ที่ได้ เป็นสารตัวกลางคือ tribenzoyl ester ของ phloroglucinol ที่มาจาก esterification แต่ยังไม่เกิดการจัดตัวใหม่ตามที่เกิดขึ้นกับอนุพันธ์ triacetyl **7** ก่อนหน้านี้ โดยได้ถึง 79% ซึ่งเมื่อนำผลิตภัณฑ์ tribenzoyl ester ที่ได้ไปให้ความร้อนที่สูงขึ้นโดยไม่มีตัวทำละลาย ก็จะเหนี่ยวนำให้เกิดการจัดตัวใหม่ได้ตามที่คาดไว้ แต่ได้ผลิตภัณฑ์ **8** เพียง 13% หรือประมาณ 10% เมื่อนำนวนรวมทั้งสองขั้น จากการทดลองปรับสภาวะใหม่

โดยใช้ตัวทำละลายต่างๆ ช่วยในการทำปฏิกิริยาพบว่า chlorobenzene สามารถนำมาใช้เป็นตัวทำละลายที่ทำให้เกิดปฏิกิริยารวมกันทั้ง 2 ขั้นตอนคือ esterification และ rearrangement จาก phloroglucinol ต่อเนื่องกันได้เป็น 1,3,5-tribenzoyl-2,4,6-trihydroxybenzene (**8**) ในขั้นเดียว ซึ่งได้ปริมาณผลิตภัณฑ์มากขึ้นเป็น 37%

จากการวิเคราะห์ข้อมูล ^1H NMR พบสิ่งที่น่าสนใจประการหนึ่งคือ สัญญาณ phenolic protons ขึ้นที่ประมาณ 15 ppm ต่ำกว่าค่าของอนุพันธ์ triacetyl **7** ผู้วิจัยคาดว่า เป็นผลมาจากการเกิด intramolecular hydrogen bond กับหมู่คาร์บอนิลข้างเคียงที่อ่อนกว่า ซึ่งอาจเป็นเพราะขนาดของหมู่ phenyl บนแขน benzoyl แต่ละข้างนั้นมีขนาดใหญ่และเกะกะกว่าหมู่ methyl บนแขน acetyl ในสาร **7** ทำให้เป็นไปได้ว่า โครงสร้างโดยรวมของสาร **8** นี้ จะมีการบิดแขนแต่ละข้างออกจากระนาบที่แบนราบของวงเบนซีนตรงกลางเมื่อเทียบกับสาร **7**

3.1.3 การสังเคราะห์ 1,3,5-trihydroxy-2,4,6-trioctanoylbenzene (**9**)

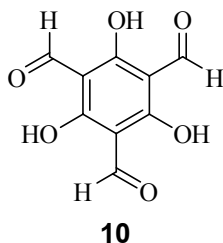


ผู้วิจัยได้ทำการทดลองสังเคราะห์อีกอนุพันธ์หนึ่งคือ อนุพันธ์ trioctanoyl ที่ใช้ octanoyl chloride เป็นทั้งรีเอเจนต์และตัวทำละลาย ทำนองเดียวกับกรณีของอนุพันธ์ triacetyl **7** ข้างต้น ซึ่งอนุพันธ์นี้ จะเป็นตัวอย่างของโครงสร้างที่มีสายโซ่อะลิฟาติกยาวๆ ที่เป็นโครงสร้างหลักของการสังเคราะห์สารที่มีสมบัติเป็น liquid crystal หรือสารที่มีความสามารถในการ self-assemble เป็น nanostructure ผลการสังเคราะห์ (ตามแผนภาพที่ 2) ได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการคือ 1,3,5-trihydroxy-2,4,6-trioctanoylbenzene (**9**, $\text{R} = \text{n-C}_7\text{H}_{15}$) ในปริมาณ 14% โดยที่จะต้องใช้เวลาในการทำปฏิกิริยานานขึ้นเป็น 2 เท่าเมื่อเทียบกับการสังเคราะห์อนุพันธ์ triacetyl **7** และประสบปัญหาในการสกัดแยกผลิตภัณฑ์ออกมา เนื่องจาก octanoyl chloride ที่ใช้เป็นตัวทำละลายส่วนเกินจำนวนมาก ได้เปลี่ยนไปเป็น octanoic acid ภายหลังจากการหยุดปฏิกิริยา มีความสามารถในการละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ค่อนข้างดี แม้ว่าจะอยู่ในรูปเกลือคาร์บอกซิเลต จึงล้างออกได้ยากมากในระหว่างการสกัดแยกเมื่อเทียบกับอนุพันธ์อื่นก่อนหน้านี้

ข้อมูล ^1H NMR spectrum ของสาร **9** แสดงสัญญาณ phenolic protons ขึ้นที่ค่า chemical shift ประมาณ 17 ppm ทัดเทียมกับค่าของอนุพันธ์ triacetyl **7** ซึ่งแสดงให้เห็นว่า ยังคงมีการเกิด intramolecular hydrogen bond ระหว่าง phenolic protons กับหมู่คาร์บอนิลข้างเคียง โดยที่ไม่ได้รับผลกระทบจากความเกะกะของหมู่แอลคิลที่มีขนาดใหญ่ขึ้น ซึ่งเป็นไปได้ว่า โมเลกุลได้ปรับโครงสร้างให้มี

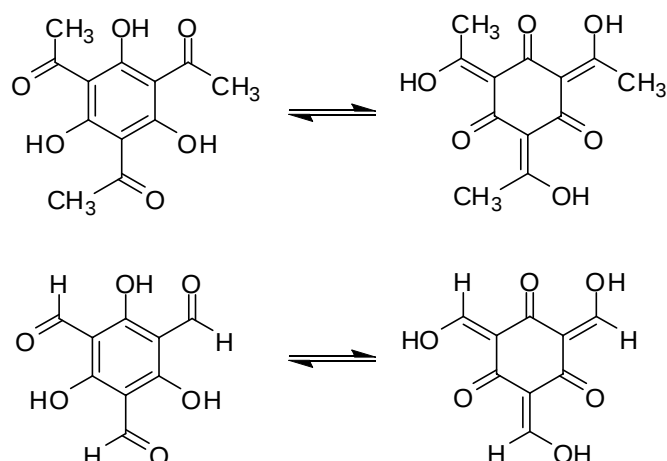
การหมุนสารโซอะลิฟาติกทั้งสาม ออกจากระนาบของวงเบนซีนตรงกลาง เพื่อลดความเกะกะ เพื่อให้สามารถเกิด intramolecular hydrogen bond ได้ตามปกติ

3.1.4 การสังเคราะห์ 1,3,5-triformyl-2,4,6-trihydroxybenzene (10)



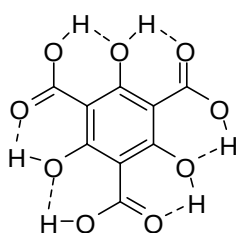
หมู่ formyl ไม่สามารถเตรียมได้ด้วยวิธีเดียวกันกับการเติมหมู่ acyl ดังที่ใช้กับอนุพันธ์ต่างๆ ข้างต้น เนื่องจากไม่มีรีเอเจนต์ที่เป็น acid chloride ที่เหมาะสม แต่ปฏิกิริยา formylation มีตัวอย่างที่ปรากฏอยู่ในรายงานต่างๆ อยู่หลากหลาย ผู้วิจัยได้ทดลองแล้วหลายวิธี พบว่ามี 2 วิธีที่พอจะให้ผลการสังเคราะห์สาร **10** ได้ คือ ปฏิกิริยา Reimer-Tiemann ที่สร้าง dichlorocarbene แบบ in situ เป็นรีเอเจนต์ในการเติมหมู่ formyl อีกวิธีหนึ่งคือ ปฏิกิริยา Duff ซึ่งอาศัยการถ่ายโอนหมู่ formyl มาจาก hexamethylenetetramine วิธีแรก ให้ปริมาณผลิตภัณฑ์มากกว่า แต่มีสารเจือปนที่มีสีปนออกมาจำนวนหนึ่ง แม้ว่าข้อมูลจากการวิเคราะห์ทางสเปกโตรสโคปีจะมีความบริสุทธิ์ดีอยู่ก็ตาม ซึ่งผู้วิจัยได้พยายามที่จะกำจัดสารเจือปนนี้ออกด้วยวิธีการทำสารให้บริสุทธิ์หลายวิธี พบว่า ผลิตภัณฑ์ **10** มีความว่องไวต่อปฏิกิริยาและสภาพแวดล้อมมากเกินไป จึงมีแนวโน้มที่จะเกิดปฏิกิริยาต่อกับความชื้นหรืออากาศในระหว่างกระบวนการทำให้บริสุทธิ์ต่างๆ เป็นเหตุให้สารมีปริมาณน้อยลงมาก หรือในบางครั้งอาจไม่เหลือเลย หรือมีความบริสุทธิ์ลดน้อยลงกว่าเดิม ส่วนวิธีสังเคราะห์วิธีหลังให้ปริมาณผลิตภัณฑ์ค่อนข้างน้อย แต่มีความบริสุทธิ์สูงและไม่มีสารมีสีเจือปน การเลือกใช้วิธีสังเคราะห์สารนี้ที่เหมาะสมจึงต้องคำนึงถึงความจำเป็นของการนำสารไปใช้ต่อที่จะต้องมีความคุณภาพความบริสุทธิ์เพียงพอ

จากข้อมูล ^1H NMR ของสาร **10** พบว่า ตำแหน่งสัญญาณของ phenolic protons นั้น มีได้เคลื่อน downfield ไปมากอย่างที่คาดไว้แต่เดิม เพราะว่าหมู่ formyl น่าจะมีขนาดเล็กมาก เกะกะน้อยที่สุด จึงไม่น่าจะขัดขวางการเกิด intramolecular hydrogen bond ระหว่าง phenolic protons กับหมู่คาร์บอนิล แต่โดยแท้จริงแล้ว กลับพบสัญญาณนี้ ที่ประมาณ 14 ppm ในกรณีนี้ พอจะอธิบายได้ว่า intramolecular hydrogen bond เหล่านี้ เกี่ยวข้องโดยตรงกับกระบวนการ tautomerization ระหว่างโครงสร้าง acylphenol ดังที่แสดงตามปกติ กับโครงสร้าง enolcketone หรือ hydroxyquinone form ดังแสดงในรูปที่ 5 ซึ่งหาก tautomer แบบหลังมีความเสถียรสูง ก็น่าจะทำให้เกิด intramolecular hydrogen bond ที่แข็งแรงมาก และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างสาร **7** และสาร **10** แล้ว สาร **7** น่าจะให้ hydroxyquinone form ที่เสถียรมากกว่า เพราะหมู่แทนที่แอลคิลบนพันธะคู่ของส่วนของ enol มีมากกว่า จึงทำให้มีการเกิด hydrogen bond ที่แข็งแรงกว่าด้วย



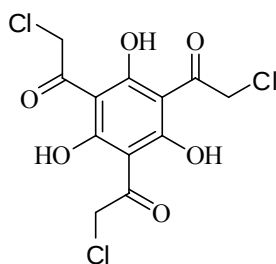
รูปที่ 5 แสดงการเกิด Tautomerization ในสาร **7** และสาร **10**

ผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการสลายตัว หรือการทำปฏิกิริยาต่อกับความชื้นและอากาศของสาร **10** นั้น เป็นของแข็งสีขาว ซึ่งไม่ละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ส่วนใหญ่ พอจะละลายได้บ้างใน dimethyl sulfoxide และละลายได้ดีในน้ำ สารละลาย HCl หรือ NaOH เมื่อนำสารนี้ไปวิเคราะห์ด้วย ^1H NMR กลับไม่พบสัญญาณใดๆ แม้ว่าจะปรากฏสมบัติการดูดกลืนแสง UV เมื่อตรวจสอบด้วยเทคนิค TLC ผู้วิจัย คาดว่าสารนี้น่าจะเป็น 2,4,6-trihydroxy-1,3,5-benzenetricarboxylic acid (**24**) ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยา ออกซิเดชันของหมู่แอลดีไฮด์ทั้งสามหมู่บนสาร **10** ด้วยอากาศ ซึ่งสาร **24** นี้ น่าจะมี extended intramolecular hydrogen bond ของทุกๆ หมู่ที่ค่อนข้างแข็งแรงรอบๆ โมเลกุล (รูปที่ 6) ที่อาจเป็นเหตุ ให้ค่าสัญญาณของ protons ในโมเลกุลทั้งหมดนั้นขึ้นที่ตำแหน่ง downfield มากเป็นพิเศษ จนไม่สามารถ ตรวจวิเคราะห์ได้ด้วยการ scan ในช่วงปกติของ ^1H NMR



รูปที่ 6 แสดงโครงสร้างของ 2,4,6-trihydroxy-1,3,5-benzenetricarboxylic acid (**24**) และการเกิด extended intramolecular hydrogen bond

3.1.5 ปฏิกิริยา chloroacetylation บน phloroglucinol

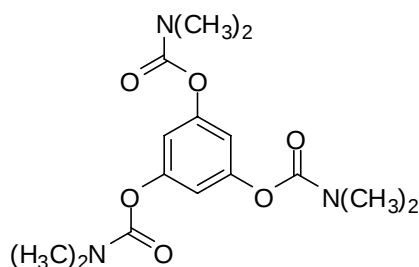


11

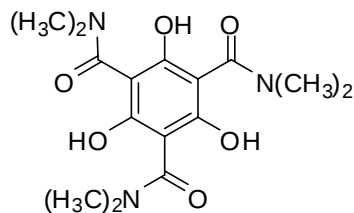
หมู่ chloroacetyl นับเป็นหมู่แทนที่หมู่แรกที่ประกอบไปด้วย 2 หมู่ฟังก์ชัน ที่เพิ่มโอกาสการออกแบบและสังเคราะห์โครงสร้างที่หลากหลายและมีประโยชน์มากขึ้น เมื่อทดลองใช้วิธีสังเคราะห์วิธีเดิมที่ใช้กับอนุพันธ์ acetyl ธรรมดา ผลการสังเคราะห์ในเบื้องต้น ให้ผลใกล้เคียงกับผลิตภัณฑ์ที่ต้องการคือ 1,3,5-tris(2'-chloroacetyl)-2,4,6-trihydroxybenzene **11** แต่ไม่บริสุทธิ์นัก เนื่องจากตำแหน่งสัญญาณของโปรตอนใน ^1H NMR spectrum ที่ประมาณ 5 ppm ที่น่าจะเป็นโปรตอนตำแหน่งของหมู่ CH_2 นั้น มีสัญญาณอื่นที่น่าจะมาจากสารอื่นที่เจือปนแทรกซ้อนอยู่ ทำให้สัดส่วนของค่า integration ของสัญญาณนี้มากกว่าที่ควรจะเป็นเมื่อเทียบกับ phenolic protons ซึ่งปรากฏที่ประมาณ 16 ppm อันเนื่องมาจาก intramolecular hydrogen bond เช่นเดียวกับอนุพันธ์อื่นๆ ในกลุ่มนี้ และใกล้เคียงกับอนุพันธ์ triacetyl **7** ผู้วิจัยได้พยายามที่จะทำสารที่ได้นี้ให้บริสุทธิ์ขึ้นด้วยวิธีต่างๆ แต่กลับพบว่า สารที่สังเคราะห์ได้นี้มีความว่องไวต่อปฏิกิริยาพอสสมควร ทำให้เมื่อผ่านกระบวนการทำให้บริสุทธิ์แล้ว กลับเกิดปฏิกิริยาอื่นแทรกซ้อน ทำให้ผลิตภัณฑ์ในภายหลังมีความบริสุทธิ์ลดลง รวมทั้งปริมาณผลิตภัณฑ์โดยรวมก็ลดลงอย่างมาก ผู้วิจัยยังคงพยายามที่จะหาวิธีตรวจสอบและทำสารให้บริสุทธิ์ต่อไป แต่จะยังไม่สามารถสรุปผลสำเร็จของการสังเคราะห์สาร **11** ในรายงานนี้

เมื่อทดลองใช้ 1,3,5-trimethoxybenzene เป็นสารตั้งต้นแทน phloroglucinol พบว่าปฏิกิริยาเกิดยากและสกปรกมากขึ้น และเมื่อแยกผลิตภัณฑ์หลักๆ ที่ได้ออกมา ก็พบว่ามียู 2 ชนิดที่มีปริมาณมากที่สุดคือสาร **12** และ **13** (แผนภาพที่ 1) อันมีข้อสังเกตว่า ปฏิกิริยาไม่เกิดการแทนที่บนวงเบนซีนตรงกลางได้ครบทั้งสามตำแหน่งแม้ว่าจะมีรีเอเจนต์มากเกินไป รวมทั้งหมู่ methyl ก็เกิดการหลุดออกไปบางส่วนภายใต้ภาวะของปฏิกิริยาที่ใช้ ทำให้ได้หมู่ฟีนอลอิสระ ที่เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ได้จำนวนชนิดของผลิตภัณฑ์ที่ไม่เป็นไปตามที่คาดไว้จำนวนมาก และยังไม่ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีการแทนที่ครบทุกตำแหน่งตามที่ต้องการ ความไม่สมบูรณ์ของปฏิกิริยานี้ อาจเนื่องมาจากความเกะกะที่มากขึ้นของหมู่ methoxy และความสามารถในการให้อิเล็กตรอนเพื่อ activate วงเบนซีนให้ว่องไวต่ออิเล็กโตรไฟล์มีน้อยกว่าหมู่ฟีนอลอิสระ จึงเป็นข้อมูลที่บอกว่า การเติมหมู่เข้าแทนที่บนตำแหน่ง phenolic proton ควรจะเติมภายหลังจากที่ทำปฏิกิริยา acylation บนวงเบนซีนเรียบร้อยแล้ว

3.1.6 ปฏิกิริยา carbamoylation บน phloroglucinol



14



15

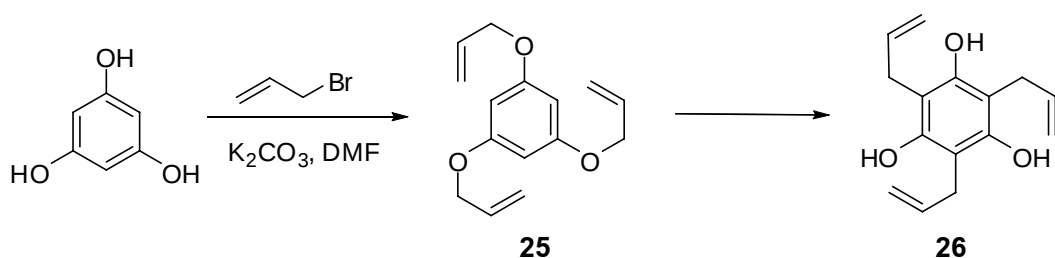
ปฏิกิริยา carbamoylation มีลักษณะที่คล้ายคลึงกับปฏิกิริยา benzoylation (หัวข้อ 3.1.2) เพราะสามารถแบ่งวิธีการสังเคราะห์ออกเป็น 2 วิธี (แผนภาพที่ 2, หัวข้อ 2.3.6) ในวิธีแรกซึ่งแยกขั้นตอนเป็น 2 ขั้นตอน ภายหลังการทำปฏิกิริยาในขั้นแรก สามารถแยกสารตัวกลางคาร์บาเมต **14** ออกมาได้ปริมาณมาก แต่เมื่อนำไปทำปฏิกิริยาต่อ พบว่า ปฏิกิริยาให้ผลการทดลองค่อนข้างซับซ้อน เกิดสารที่เป็นผลิตภัณฑ์ออกมาหลายชนิด และยังไม่สามารถแยกออกจากกันได้อย่างเด็ดขาด ประกอบกับข้อมูลการวิเคราะห์สารผสมเท่าที่แยกได้ก็ยังซับซ้อนเกินไป แม้ว่าจะมีข้อมูลบางส่วนที่แสดงให้เห็นถึงความเป็นไปได้ที่จะได้ผลิตภัณฑ์ **15** ตามที่ต้องการ แต่ก็ไม่สามารถสรุปได้อย่างแน่ชัด

ในการสังเคราะห์ด้วยวิธีที่ 2 ที่รวมเอาทั้ง 2 ขั้นตอนของวิธีแรกเข้าด้วยกันเป็นขั้นเดียว ไม่มีการแยกสารตัวกลาง **14** ออกมาก่อน พบว่าปฏิกิริยาค่อนข้างสะอาดกว่าวิธีแรกมาก ให้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งเพียงชนิดเดียวแยกออกมาภายหลังการหยุดปฏิกิริยา แต่จากการวิเคราะห์โครงสร้าง กลับไม่พบสัญญาณใดๆ ใน ^1H NMR และสารนี้ละลายได้ไม่หมดในตัวทำละลายอินทรีย์ ผู้วิจัยคาดว่า ปฏิกิริยาอาจจะให้ผลิตภัณฑ์ **15** ตามที่ต้องการ แต่สารนี้อาจจะไวต่อการทำปฏิกิริยาต่อ โดยเฉพาะกับน้ำ นั่นคือเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสอย่างช้าๆ หลังจากหยุดปฏิกิริยา ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายเป็นอนุพันธ์ tricarboxylic acid **24** แทน เช่นเดียวกับในกรณีที่เคยเกิดขึ้นมาแล้วก่อนหน้านี้กับปฏิกิริยาออกซิเดชันของสาร **10** (หัวข้อ 3.1.4) ซึ่งสาร **24** จะไม่ปรากฏสัญญาณใน ^1H NMR ในช่วงที่วิเคราะห์ ละลายได้ในน้ำ และสามารถดูดกลืนแสง UV ได้ และจากการที่มีการเกิด extended intramolecular hydrogen bond (รูปที่ 6) จึงน่าจะทำให้สารนี้มีความเสถียรสูง เป็นแรงผลักดันประการหนึ่งที่ทำให้ triamide **15** ถ้าเกิดขึ้น ก็จะเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสต่อดังที่กล่าวแล้ว

3.1.7 ปฏิกิริยา Allylation บน phloroglucinol

การเติมหมู่ allyl เป็นวิธีหนึ่งในการเปิดโอกาสที่จะเติมหมู่ฟังก์ชันต่างๆ ลงบนโครงสร้างหลักของ phloroglucinol เพราะพันธะคู่สามารถที่จะทำปฏิกิริยาต่อให้ได้หมู่ฟังก์ชันที่มีประโยชน์ได้หลากหลาย ปฏิกิริยา allylation บนฟีนอล เป็นปฏิกิริยาที่มีการใช้กันทั่วไป โดยมักจะเกิดผ่านปฏิกิริยา

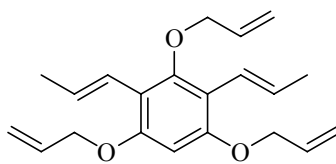
การแทนที่แบบ Nucleophilic substitution ตามปกติ ที่ตำแหน่งของออกซิเจนอะตอมหรือ O-allylation แล้วตามด้วยปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ของ Claisen ซึ่งเป็น [3,3]-sigmatropic rearrangement ที่ย้ายหมู่ allyl ไปที่คาร์บอนที่ตำแหน่ง ortho ของฟีนอลตั้งต้น ได้เป็น 2-allylphenol ในที่สุด เมื่อใช้ phloroglucinol เป็นสารตั้งต้น ก็จะมีโอกาสที่จะเกิดปฏิกิริยาในลักษณะเดียวกันนี้ พร้อมๆ กันไปทั้งสามตำแหน่งบนหมู่ไฮดรอกซีทั้งสามหมู่ ได้เป็น triallyloxy intermediate **25** แล้วตามด้วยปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ทั้งสามหมู่ ไปเป็นผลิตภัณฑ์คือ triallylphloroglucinol **26** (แผนภาพที่ 5) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ hexasubstituted benzene ชนิดหนึ่ง แต่ได้มาจากกลไกการเกิดปฏิกิริยาที่แตกต่างจากอนุพันธ์ triacyl ต่างๆ ก่อนหน้านี้



แผนภาพที่ 5

จากการทดลองที่ใช้ภาวะของปฏิกิริยา คล้ายคลึงตามระบบที่มีการเกิดปฏิกิริยาเพียงหมู่เดียวบนอนุพันธ์ฟีนอล แต่เพิ่มปริมาณรีเอเจนต์ตามสัดส่วนที่เหมาะสม พบว่า ปฏิกิริยาเกิดได้ดีกว่าที่เกิดกับการใช้ฟีนอลเป็นสารตั้งต้นมาก และน่าจะมีการปฏิกิริยาต่อเนื่องนอกเหนือไปจากที่คาดไว้อีกหลายปฏิกิริยาจากการแยกผลิตภัณฑ์หลักที่ได้ออกมาพบว่า ได้ผลิตภัณฑ์ **16** ที่ได้มาจากการทำปฏิกิริยาที่เริ่มจาก phloroglucinol กับ allylic reagent ถึง 5 หมู่ โดยผู้วิจัยคาดว่าผลิตภัณฑ์นี้ น่าจะมาจาก phloroglucinol ทำปฏิกิริยากับ allyl bromide ที่มากเกินไป เกิดเป็น intermediate **25** ซึ่งได้เกิดการจัดตัวใหม่ไปเป็นผลิตภัณฑ์ **26** ที่ต้องการตามที่คาดไว้ขึ้นมาก่อน แต่ผลิตภัณฑ์นี้ ว่องไวเพียงพอที่จะเกิดปฏิกิริยาต่อกับรีเอเจนต์ที่ตำแหน่งออกซิเจนทั้งสาม ได้เป็น hexaallylation แล้วจึงเกิดการหลุดออกของหมู่ allyl หมู่หนึ่งออกจากวงอันเนื่องมาจากความเคอะกะที่เกิดขึ้นสูงมาก พร้อมกับการเลื่อนตำแหน่งของพันธะคู่ของหมู่ allyl ที่เหลือและต่อกับวงเบนซินเพื่อให้เกิด conjugation กับวงเบนซิน อันจะทำให้เกิดความเสถียรมากขึ้น ได้เป็นผลิตภัณฑ์ **16** ในที่สุด อีกกลไกหนึ่งที่เป็นไปได้คือ เกิดปฏิกิริยาการแทนที่หรือการจัดตัวใหม่ที่ไม่ว่าสมบรูณ์ในระหว่างที่ทำปฏิกิริยาให้ได้เป็นสาร **25** และ **26** ได้สารตัวกลางที่มีหมู่ allyl ต่ออยู่กับวงเบนซินเพียง 2 หมู่ ซึ่งหมู่ไฮดรอกซีที่เหลืออยู่ก็สามารถเกิดการแทนที่ต่อได้อีก แต่ไม่สามารถเกิดการย้ายหมู่ allyl เข้าที่ตำแหน่งสุดท้ายที่ว่างอยู่เพราะความเคอะกะที่เกิดขึ้นมากเมื่อมีหมู่ต่างๆ อยู่ทั้ง 5 ตำแหน่งบนวงเบนซิน ในที่สุดจึงได้ผลิตภัณฑ์ **16** เป็นสารที่เสถียรที่สุดออกมา จากการวิเคราะห์ทั้ง 2 กรณี แสดงถึงความว่องไวต่อการแทนที่ที่หมู่ไฮดรอกซี ส่วนการจัดตัวใหม่เข้าที่วงเบนซินนั้นยังไม่

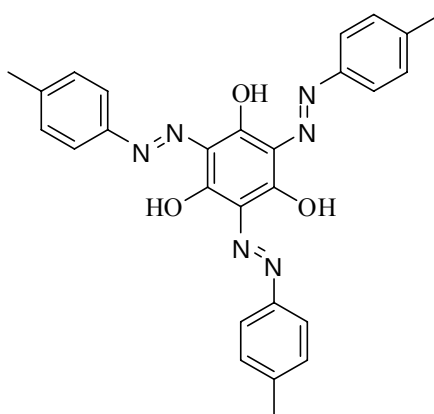
ชัดเจนนักถึงความว่องไวต่อปฏิกิริยา ตามเหตุผลทั้ง 2 กลไกที่กล่าวข้างต้น ซึ่งจะต้องทำการศึกษาโดยการปรับภาวะของปฏิกิริยาเพื่อหาข้อมูลเพิ่มเติม และจุดที่ลงตัวของปฏิกิริยาต่อไป



16

3.1.8 ปฏิกิริยา diazo coupling บน phloroglucinol

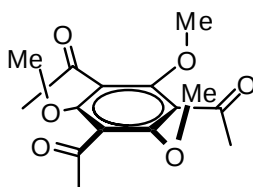
Phloroglucinol จัดเป็นสารประกอบอะโรมาติกที่มีปริมาณอิเล็กตรอนมาก สามารถทำปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ได้ดี โดยเฉพาะปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ที่อ่อนอย่างเช่น diazonium salt หรือ diazo coupling ปฏิกิริยา coupling บนตำแหน่งที่ว่างทั้งสามตำแหน่ง ก็จะได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น hexasubstituted benzene มีหมู่ฟังก์ชันเป็น tris-diazo จากผลการทดลองที่ใช้ tolyl diazonium salt เป็นอิเล็กโตรไฟล์ พบว่าสามารถสังเคราะห์ได้สารประกอบ tris-diazo 17 ที่ต้องการในปริมาณมาก ผลิตภัณฑ์มีสีแดงเข้ม ตามธรรมชาติของสารในกลุ่มนี้ที่มักมีสีเข้ม และดูดกลืนแสงในช่วง visible ใช้เป็นสีย้อมได้ จากข้อมูลใน ^1H NMR ตำแหน่งของ phenolic proton ขึ้นในช่วงที่ downfield มาก คล้ายคลึงกับที่พบในกลุ่มอนุพันธ์ triacyl แสดงว่า สารในกลุ่ม tris-diazo นี้ สามารถเกิด intramolecular hydrogen bond ได้อย่างดี ระหว่าง phenolic proton กับไนโตรเจนอะตอมของหมู่ diazo ข้างเคียง ทัดเทียมกับที่พบในอนุพันธ์ triacyl ทั้งหมด



17

3.2 การเติมหมู่ฟังก์ชันลงบนอนุพันธ์ phloroglucinol ที่หมู่ไฮดรอกซี

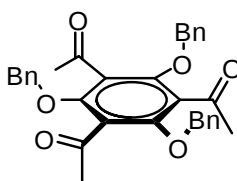
3.2.1 การสังเคราะห์ 1,3,5-triacetyl-2,4,6-trimethoxybenzene



18

ผู้วิจัยได้ทดลองทำปฏิกิริยา exhaustive acetylation ในทำนองเดียวกันกับการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ triacetyl 7 แต่เปลี่ยนใช้ 1,3,5-trimethoxybenzene เป็นสารตั้งต้น พบว่า ไม่สามารถทำการ acetylate ได้ครบทั้งสามตำแหน่งดังที่ได้กับ phloroglucinol นอกจากนี้ ยังพบการหลุดออกของหมู่ methyl ได้เป็นหมู่ไฮดรอกซีอิสระ ทั้งที่หลุดเพียงบางหมู่ และที่หลุดออกทั้งหมดจนได้เป็นสาร 7 ออกมาเป็นผลิตภัณฑ์ข้างเคียง จึงทำให้เชื่อได้ว่า หมู่ methoxy มิได้ทำให้วงอะโรมาติกวงไวต่ออิเล็กโตรไฟล์เพียงพอที่จะเกิดการแทนที่จนครบทั้งสามตำแหน่ง และอาจมีส่วนเพิ่มความเกะกะทำให้ทำการแทนที่ได้ยากขึ้นอีกด้วย อีกทั้งยังอาจเกิดการแทนที่เสียเองแล้วหลุดออก ให้หมู่ไฮดรอกซีที่ว่องไวมากกว่า จนได้สาร 7 เป็นผลิตภัณฑ์ในที่สุด ดังนั้น การสังเคราะห์อนุพันธ์ 1,3,5-triacetyl-2,4,6-trimethoxybenzene 18 จึงต้องทำปฏิกิริยา methylation ลงบนสาร 7 อีกทีหนึ่ง และนับเป็นตัวอย่างแรกของการเติมหมู่ฟังก์ชันลงบนอนุพันธ์ของ phloroglucinol ที่หมู่ไฮดรอกซี และสารในกลุ่มนี้ ก็จะเป็นกลุ่มที่หมู่แทนที่ทั้งหมดจะไม่อยู่ในระนาบเดียวกันกับวงเบนซีน เนื่องจากไม่มีพันธะไฮโดรเจนเหลืออยู่ และเกิดความเกะกะระหว่างหมู่ข้างเคียงที่อยู่ติดกัน ทำให้เกิดการหมุนคอนฟอร์เมชันออกจากระนาบของวงเบนซีน เกิดเป็น *ababab* geometry ตามที่ต้องการ จากการทดลองพบว่า ปฏิกิริยาสามารถกระทำได้ง่าย ให้ผลิตภัณฑ์ปริมาณมาก เมื่อใช้ dimethyl sulfate เป็น methylating agent ในขณะที่ปฏิกิริยากับ methyl iodide ไม่ค่อยประสบความสำเร็จนัก

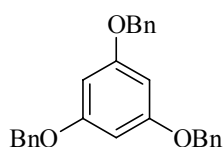
3.2.2 การสังเคราะห์ 1,3,5-triacetyl-2,4,6-tribenzyloxybenzene



19

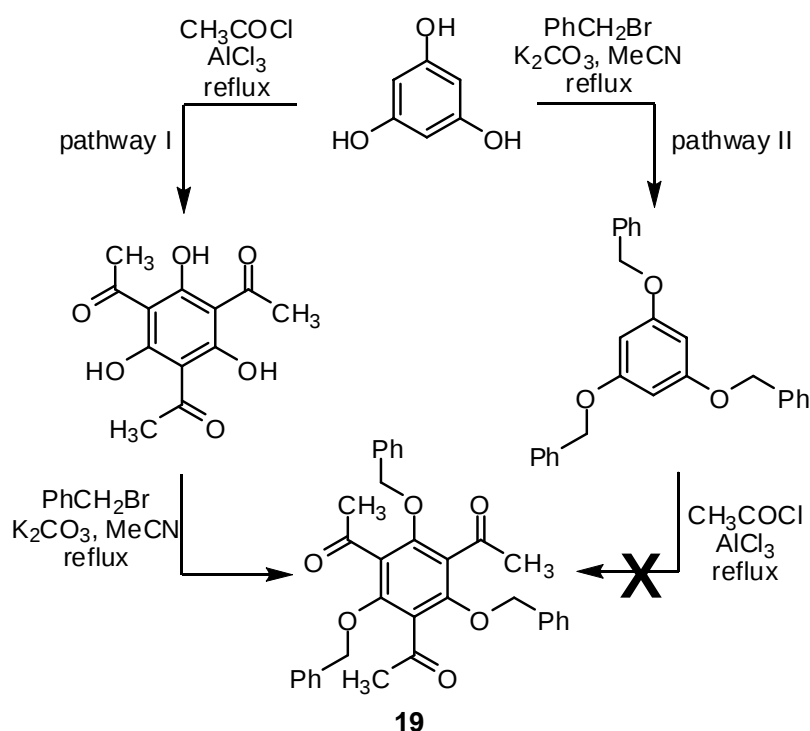
การทำปฏิกิริยา benzylation ที่หมู่ไฮดรอกซีทั้งสามของสาร **7** ด้วย benzyl bromide ในทำนองเดียวกันกับการทำ methylation ให้ผลการสังเคราะห์ที่ค่อนข้างดีเช่นเดียวกัน ผลิตภัณฑ์ tribenzylated **19** นี้ จัดเป็นตัวอย่างของอนุพันธ์ hexasubstituted benzene ที่มีหมู่แทนที่ชี้ออกไปทั้งสองด้านของวงเบนซีนตรงกลาง ด้านละ 3 หมู่ ตามลักษณะของ *ababab* geometry แต่สามารถออกแบบให้มีการเพิ่มเติมหมู่ฟังก์ชันอื่นๆ บนหมู่เบนซิล ที่จะนำไปสู่การสร้าง binding sites ของด้านที่อยู่คนละฝั่งกับหมู่ acetyl ได้ รวมทั้งอาจใช้หมู่เบนซิล ในฐานะของหมู่ปกป้องของหมู่ไฮดรอกซี ซึ่งเมื่อทำการเติมหมู่ฟังก์ชันต่างๆ ในฝั่งของหมู่ acetyl เรียบร้อยแล้ว ก็อาจทำการกำจัดหมู่เบนซิลเหล่านี้ออก แล้วจึงเติมหมู่ฟังก์ชันอื่นๆ ที่ต้องการ ลงบนหมู่ไฮดรอกซีในภายหลังต่อไป

3.2.3 การสังเคราะห์ 1,3,5-tribenzyloxybenzene และการศึกษาปฏิกิริยา acylation



20

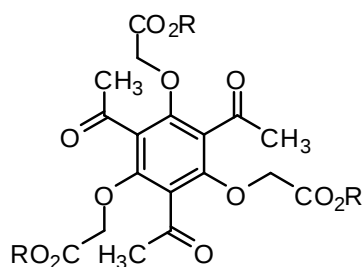
จากผลการทดลองสังเคราะห์สาร **19** ด้วยกระบวนการ 2 ขั้นตอนผ่านอนุพันธ์ triacetyl **7** นั้น ทำให้อาจมองการวางแผนการสังเคราะห์ที่สลับขั้นตอนโดยการทำการ benzylation เสียก่อน แล้วจึงนำผลิตภัณฑ์ tribenzylated **20** มาทำการ acetylation ต่อไปเป็นสาร **19** ผู้วิจัยจึงได้ทดลองสังเคราะห์สารตัวกลาง **20** จาก phloroglucinol กับ benzyl bromide ได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการในปริมาณปานกลาง แต่เมื่อนำสารตัวกลางนี้ไปทำปฏิกิริยา acetylation ต่อ หลังจากปฏิกิริยาสิ้นสุดและแยกผลิตภัณฑ์ต่างๆ ออกจากกันพบว่า ไม่ได้สาร **19** ตามที่ต้องการ กลับพบสาร **7** หรืออนุพันธ์ triacetyl ที่หมู่เบนซิลทั้งหมด หลุดออกเป็นผลิตภัณฑ์หลักถึง 46% เมื่อเทียบกับสารตั้งต้น **20** รวมทั้งพบพอลิเมอร์ที่ละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์อีกปริมาณหนึ่ง ซึ่งจากการวิเคราะห์ข้อมูลทางสเปกโตรสโกปี คาดว่าเป็นพอลิเมอร์ที่เกิดจากหมู่เบนซิลที่หลุดออกมา ทำการแทนที่ลงบนวงเบนซีนของหมู่เบนซิลอีกหมู่หนึ่ง ต่อเนื่องกันไปเรื่อยๆ จนเป็นพอลิเมอร์ จากผลการศึกษาในส่วนนี้ทำให้สรุปได้ว่าการสังเคราะห์อนุพันธ์ hexasubstituted benzene ในกลุ่มนี้ จะต้องทำการแทนที่แบบ acylation ลงบน phloroglucinol เสียก่อน แล้วจึงทำการเติมหมู่ฟังก์ชันลงบนหมู่ไฮดรอกซีในภายหลัง ตามแผนภาพที่ 6



แผนภาพที่ 6

3.2.4 ปฏิกริยาการเติมหมู่ฟังก์ชันด้วย α -haloester

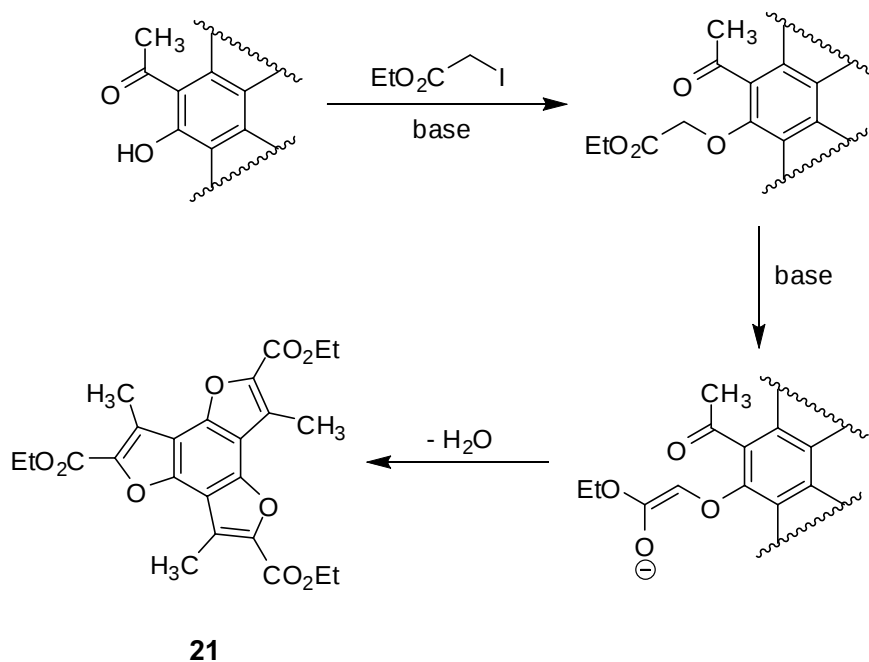
ปฏิกิริยา methylation และ benzylation ก่อนหน้านี้ เป็นการขยายขนาดของหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งของหมู่ไฮดรอกซีทั้งสาม ทำให้มีความเกะกะระหว่างหมู่ข้างเคียงบนวงเบนซีนตรงกลางมากขึ้น จนทำให้เกิดการจัดหมู่แทนที่ต่างๆ ออกจากระนาบของวงเบนซีน เกิดเป็น *ababab* geometry ตามที่ต้องการ แต่การขยายขนาดของหมู่แทนที่นี้ อาจพ่วงหมู่ฟังก์ชันอื่นเข้าไปด้วยในปลายอีกข้างหนึ่ง แล้วทำให้ได้โครงสร้างโดยรวมที่มีหมู่ฟังก์ชันที่ทำงานในลักษณะที่ต้องการได้สองแบบ แต่ชี้ไปคนละด้านของวงเบนซีน ในกรณีนี้ ผู้วิจัยได้ออกแบบการทดลองทำปฏิกิริยาการแทนที่บนหมู่ไฮดรอกซีทั้งสามของสารตั้งต้น **7** ด้วย α -haloester ซึ่งหากประสบผลสำเร็จ ก็จะทำให้ได้สาร **24** ที่มีหมู่เอสเทอร์เพิ่มขึ้นมาสำหรับนำไปเปลี่ยนเป็นหมู่ฟังก์ชันอื่นที่มีประโยชน์ต่อไป เช่น หมู่คาร์บอกซิล เป็นต้น



24

จากการทดลองใช้ α -chloroacetic ester เป็นอิเล็กโตรไฟล์ในการแทนที่ด้วยหมู่ไฮดรอกซีของสาร **7** ในภาวะเบสพบว่า ปฏิกริยาแทนจะไม่เกิดขึ้นกับสาร **7** เลย แต่กลับเกิดปฏิกิริยากันเองระหว่าง α -chloroacetic ester ด้วยกัน ซึ่งทำหน้าที่เป็นได้ทั้งอิเล็กโตรไฟล์และนิวคลีโอไฟล์ในสภาวะเบส จึงอาจเป็นไปได้ว่า หมู่ไฮดรอกซีของสาร **7** นั้นเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่ไม่ดีนัก ประกอบกับหมู่คลอโรเป็นหมู่ที่หลุดออก (leaving group) ที่ไม่ดีเช่นกัน จึงทำให้ปฏิกิริยาดำเนินไปได้ช้ากว่าปฏิกิริยาข้างเคียง ผู้วิจัยจึงต้องทำการสังเคราะห์อิเล็กโตรไฟล์ใหม่ คือ α -iodoacetic ester ซึ่งมีหมู่ไอโอดีนที่มีความว่องไวต่อปฏิกิริยามากขึ้น เพื่อให้สามารถทำปฏิกิริยากับสาร **7** ได้ สาร α -iodoacetic ester นี้ สามารถสังเคราะห์ได้ง่ายจากปฏิกิริยา 2 ขั้นตอน โดยเริ่มจากการทำปฏิกิริยา esterification ของ chloroacetyl chloride กับเอทานอล แล้วตามด้วย Finkelstein reaction หรือการแทนที่แบบนิวคลีโอฟิลิกของหมู่คลอโรด้วยไอโอดีนไดออดอน ได้ผลิตภัณฑ์เป็น α -iodoacetic ester ในปริมาณ 89% yield

ปฏิกิริยาการแทนที่ที่ใช้ α -iodoacetic ester เป็นอิเล็กโตรไฟล์นั้น พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของสารตั้งต้น **7** และเมื่อสารเกิดปฏิกิริยาจนหมด กลับพบว่าผลิตภัณฑ์ที่แยกได้ ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่ปกติเป็นสาร **24** ตามที่คาดไว้ แต่ได้สารประกอบ trifuranyl triester **21** ออกมาแทน ซึ่งสรุปได้จากการศึกษาผลการวิเคราะห์โครงสร้างของผลิตภัณฑ์ ผู้วิจัยคาดว่า ผลิตภัณฑ์ **21** นี้ เกิดจากการเกิดปฏิกิริยาต่อเนื่องภายหลังจากที่ได้สาร **24** ที่ต้องการออกมาแล้ว แต่เบสที่มากเกินไป ยังสามารถไปทำให้เกิด enolate anion ขึ้นที่หมู่เอสเทอร์ แล้วเกิด intramolecular condensation กับหมู่คาร์บอนิลของคีโตนข้างเคียง เกิดเป็นวง furan ที่มีความเสถียรสูง ซึ่งเมื่อเกิดปฏิกิริยาครบทั้งสามหมู่ก็จะได้ผลิตภัณฑ์เป็นสาร **21** ตามแผนภาพที่ 7



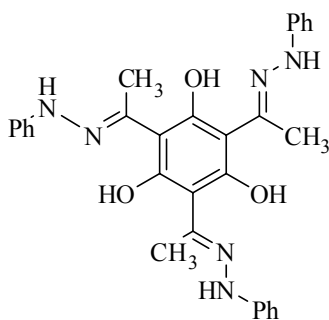
แผนภาพที่ 7

แม้ว่าสาร **21** นี้ จะเป็นสารใหม่ และมีโครงสร้างที่น่าสนใจที่อาจนำไปใช้ประโยชน์อื่นได้ แต่ก็ยังสังเคราะห์ได้ในปริมาณน้อย และคาดว่าจะมีโครงสร้างแบนราบ ซึ่งอยู่นอกขอบเขตของงานวิจัยนี้ แนวทางการปรับปรุงการสังเคราะห์สารนี้ และการประยุกต์เพื่อนำไปใช้งานหรือเพื่อนำไปใช้เป็นสารตั้งต้นที่จะสังเคราะห์สารอื่นที่น่าสนใจต่อไป จะไม่กล่าวถึงในที่นี้ ส่วนแผนการสังเคราะห์เดิมที่จะให้ได้สาร **24** จังยังไม่ประสบผลสำเร็จ แต่ผู้วิจัยมีแนวทางปรับปรุงแผนการสังเคราะห์ในส่วนนี้แล้วคือ น่าจะเปลี่ยนใช้สารประกอบ β -halopropionic ester แทน ซึ่งจะลดปัญหา intramolecular condensation เพราะปฏิกิริยา cyclization ไปเป็นวงขนาด 7 เหลี่ยมเกิดขึ้นได้ยากกว่า หรืออาจใช้เอสเทอร์ที่ยาวขึ้นอีก ที่มีหมู่เอไมด์แทนที่ตำแหน่งห่างไกลออกไปจากหมู่เอสเทอร์ ก็สามารถแก้ปัญหาการเกิด intramolecular cyclization ได้ดียิ่งขึ้น อย่างไรก็ตาม แผนการสังเคราะห์ใหม่นี้ ไม่สามารถดำเนินการได้ทันในช่วงเวลาของงานวิจัยนี้ จึงจัดเป็นแผนงานที่จะดำเนินการต่อไปในอนาคต

3.3 การเติมหมู่ฟังก์ชันลงบนอนุพันธ์ 2,4,6-triacetylphloroglucinol ที่หมู่คาร์บอนิล

3.3.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ Tris-Phenylhydrazone

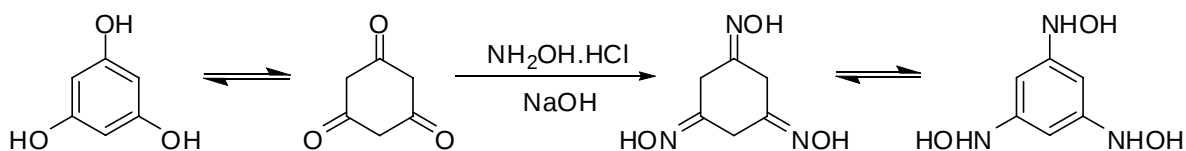
ปฏิกิริยาสำคัญที่ใช้ในการทดสอบหมู่ฟังก์ชันคาร์บอนิลจำพวกคีโตนและแอลดีไฮด์คือ การทำปฏิกิริยากับสารประกอบที่เป็นอนุพันธ์ของไฮดราซีน โดยจะเกิดการเติมของหมู่อะมิโนข้างหนึ่งของไฮดราซีนเข้าแทนที่ออกซิเจน เกิดเป็นอนุพันธ์อิมินหรือไฮดราโซน ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นได้ดีกับหมู่คาร์บอนิลส่วนใหญ่ และมักให้ผลิตภัณฑ์ที่มีสี และอาจตกตะกอนออกมาจากปฏิกิริยา ทำให้ได้ปริมาณผลิตภัณฑ์มาก และตรวจสอบได้ง่าย ดังนั้น ผู้วิจัยจึงเลือกปฏิกิริยากลุ่มนี้เป็นกลุ่มแรก ในการทดลองทำการเติมหมู่ฟังก์ชันเข้าที่ตำแหน่งของหมู่คาร์บอนิล จากการทดลองใช้ phenylhydrazine เป็นรีเอเจนต์เข้าทำปฏิกิริยากับสารประกอบ tricarbonyl **7** ที่มีอยู่พบว่า สามารถให้ผลิตภัณฑ์เป็น tris-phenylhydrazone **22** ได้ตามที่คาดไว้ เป็นของแข็งสีเหลือง และใน ^1H NMR spectrum ปรากฏสัญญาณของ phenolic proton ที่ตำแหน่ง downfield เป็นพิเศษ ซึ่งแสดงถึงการเกิด intramolecular hydrogen bond ระหว่างหมู่ฟีนอลกับอิมินในโครงสร้างของหมู่ไฮดราโซน ในทำนองเดียวกันกับที่เกิดกับหมู่คีโตนในสารตั้งต้น ตามที่ได้เคยอภิปรายไว้แล้วก่อนหน้านี้ อย่างไรก็ตาม ปริมาณของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการสังเคราะห์ยังมีปริมาณน้อย และผู้วิจัยยังมิได้ทดลองปรับภาวะของปฏิกิริยาเพื่อให้ได้ปริมาณผลิตภัณฑ์มากขึ้น โดยมีความเป็นไปได้ว่าปฏิกิริยาอาจยังดำเนินไปไม่สมบูรณ์ ดังเช่น หมู่ไฮดราโซนยังเกิดไม่ครบทั้งสามหมู่ หรืออาจเกิดปฏิกิริยาที่หมู่ไฮดรอกซีของวงเบนซีน (จะกล่าวในรายละเอียดของเรื่องนี้ในหัวข้อถัดไป) เป็นต้น นอกจากนี้ ผู้วิจัยยังคาดว่า ผลิตภัณฑ์ไฮดราโซนนี้ อาจมีการสลายตัวได้โดยเกิดปฏิกิริยาไฮโดรลิซิส ย้อนกลับไปเป็นสารตั้งต้นคีโตนและไฮดราซีน ในระหว่างที่พยายามแยกและทำผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ ซึ่งเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ปริมาณผลิตภัณฑ์ที่ได้ลดลง



22

3.3.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ Tris-oxime

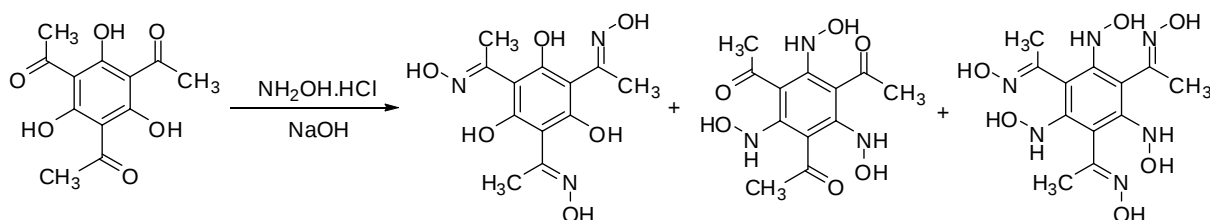
นอกจากการทำปฏิกิริยากับไฮดรอกซีแลนแล้ว สารประกอบเอมีนที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ที่ดีอื่นๆ ก็น่าที่จะทำปฏิกิริยากับคีโตนในสารตั้งต้น 7 ได้เป็นผลิตภัณฑ์อิมีนชนิดต่างๆ เช่นเดียวกัน ในการทดลองส่วนนี้ ผู้วิจัยได้เลือกไฮดรอกซีแลนเป็นรีเอเจนต์เพื่อทำการสังเคราะห์สารประกอบ tris-oxime เนื่องจากเป็นอีกกลุ่มปฏิกิริยาหนึ่งที่สามารถเกิดได้ดีหัดเทียบกับการเกิดไฮดราโซน จากการทดลองทำปฏิกิริยาในลักษณะเดียวกันกับการสังเคราะห์ tris-phenylhydrazone 22 ปรากฏว่าได้ผลิตภัณฑ์ออกมาหลายชนิดที่มีสมบัติคล้ายคลึงกันมาก และสามารถแยกผลิตภัณฑ์ออกมาได้เพียงบางชนิดด้วยการใช้คอลัมน์โครมาโตกราฟีตามปกติ จากการนำผลิตภัณฑ์บางส่วนที่แยกได้ไปวิเคราะห์พบว่า มีองค์ประกอบของโครงสร้างของสารตั้งต้นรวมกับส่วนของรีเอเจนต์ในสัดส่วนต่างๆ ซึ่งในเบื้องต้นผู้วิจัยยังไม่สามารถสรุปโครงสร้างของผลิตภัณฑ์เหล่านี้ได้อย่างแน่ชัด และเมื่อได้ศึกษาข้อมูลในเอกสารอ้างอิงต่างๆ เพิ่มเติม พบว่ามีผู้ที่ได้เคยศึกษาปฏิกิริยาในทำนองเดียวกันนี้มาแล้ว^{54,60} โดยรายงานหนึ่ง เป็นการทำปฏิกิริยากันระหว่าง ฟลอรอกลูซินอลกับไฮดรอกซีแลน โดยที่ฟลอรอกลูซินอลสามารถเกิด tautomerization ได้บางส่วน เกิดเป็น triketo tautomer ซึ่งนิวคลีโอไฟล์ก็จะเข้าทำปฏิกิริยากับหมู่คาร์บอนิลของ tautomer นี้ ได้เป็น tris-oxime ออกมาก่อน แล้วจึง tautomerize กลับไปเป็นสารประกอบอะโรมาติกอีกครั้งหนึ่ง (แผนภาพที่ 8) ซึ่งอนุพันธ์ tris-hydroxylamine นี้ สามารถทำปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสแล้วเกิดปฏิกิริยาย้อนกลับไปได้สารตั้งต้นทั้งสองคืนมา



แผนภาพที่ 8

ในการทดลองนี้ ใช้สารตั้งต้น 7 ซึ่งเป็นอนุพันธ์ triacyl ของฟลอรอกลูซินอลที่น่าจะสามารถเกิด tautomerization ได้ดี และอาจดีกว่าฟลอรอกลูซินอลที่ไม่มีหมู่แทนที่ ตามที่ได้เคยอธิบายไว้แล้ว ในหัวข้อ

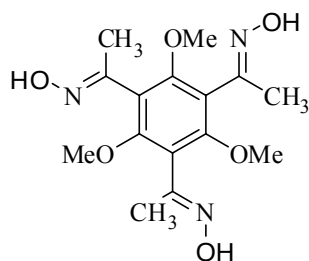
3.1.4 และรูปที่ 5 ดังนั้น การทำปฏิกิริยาของสารตั้งต้น **7** กับไฮดรอกซีลามีนในที่นี้ จึงน่าจะเกิดปฏิกิริยาที่หมู่ไฮดรอกซีของวงเบนซีนได้ เช่นเดียวกับที่เกิดกับฟลูออโรกลูซินอลข้างต้น รวมทั้งยังเกิดปฏิกิริยาที่หมู่คีโตนเดิม เกิดเป็นของผสมหลายชนิด ที่อาจรวมไปถึงสารตัวกลางบางส่วนที่ยังเกิดปฏิกิริยาการเติมไม่ครบทุกตำแหน่ง (แผนภาพที่ 9) ด้วยเหตุนี้ จึงมีความเป็นไปได้ที่ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากปฏิกิริยา จึงมีองค์ประกอบของสารจำนวนมากที่คล้ายคลึงกัน และยากที่จะแยกออกจากกันให้บริสุทธิ์



7

แผนภาพที่ 9

จากปัญหาการสังเคราะห์ข้างต้น ผู้วิจัยจึงได้เปลี่ยนใช้สารตั้งต้นที่หมู่ไฮดรอกซีของวงเบนซีนไม่สามารถที่จะเกิด tautomerization ได้ สารประกอบ triacyltrimethoxybenzene **18** ที่ได้จากการทำ methylation ของสาร **7** จึงเป็นสารที่เหมาะสมที่จะมาใช้ทดแทน จากการทำปฏิกิริยากับไฮดรอกซีลามีนเช่นเดิม พบว่าได้ผลิตภัณฑ์หลักออกมาเป็น tris-oxime **23** ตามที่ต้องการในปริมาณมาก โดยมีผลิตภัณฑ์ข้างเคียงอื่นๆ ปะปนมาเพียงเล็กน้อย และไม่ปรากฏผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการเข้าทำปฏิกิริยาโดยตรงบนวงเบนซีน การสังเคราะห์นี้ จึงประสบผลสำเร็จได้หมู่ฟังก์ชันเพิ่มเติมบนหมู่คาร์บอนิลเดิม มีหมู่ไฮดรอกซีเพิ่มขึ้นมาสำหรับใช้เป็น binding groups หรือใช้เติมหมู่ฟังก์ชันอื่นๆ ได้อีก และการมีหมู่ methyl อยู่บนหมู่ไฮดรอกซีเดิมของวงเบนซีน ย่อมทำให้โมเลกุลจัดตัวเพื่อหลบเลี่ยงความเกะกะระหว่างหมู่แทนที่ สาร **23** จึงน่าที่จะมีการจัดตัวเป็น *ababab* geometry ตามที่คาดไว้ อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลการวิเคราะห์ในขณะนี้ ยังไม่สามารถสรุปได้อย่างแน่นอนว่า สารมีการจัดตัวแบบ *ababab* geometry จริงหรือไม่ ผู้วิจัยกำลังพยายามที่จะตกผลึกสารเพื่อนำไปวิเคราะห์ด้วยเทคนิคทาง X-ray ต่อไป



23

3.4 การศึกษา Coordination

จากผลการสังเคราะห์ต่างๆ พบว่า มีผลิตภัณฑ์ที่มีแนวโน้มที่จะมีโครงสร้างการจัดตัวของหมู่แทนที่รอบๆ วงเบนซีนตรงกลางเป็นแบบ *ababab* geometry ตามที่ต้องการเพียงชนิดเดียว คือ สารประกอบ tris-oxime **23** ส่วนกรณีอื่นๆ นั้น น่าจะมีโครงสร้างที่แบนราบ หรือยังไม่สามารถคาดเดาได้แน่ชัด ดังนั้น ผู้วิจัยจึงเลือกสาร **23** เพียงชนิดเดียว มาทดสอบสมบัติการจับกับไอออน ซึ่งโครงสร้างของสาร **23** จะมีหมู่ไฮดรอกซีและหมู่อิมีนของ oxime ทั้งสาม ที่น่าจะมีสมบัติในการเป็นลิแกนด์ ที่จับกับแคตไอออนได้ โดยการศึกษาสมบัติการจับกับแคตไอออนนี้ ผู้วิจัยได้เลือกที่จะศึกษาแคตไอออนในกลุ่มของโลหะทรานสิชันก่อน เพราะเป็นกลุ่มที่มีโอกาสสูงในการจับกับลิแกนด์ได้หลากหลายชนิด รวมทั้งไอออนของโลหะทรานสิชันหรือสารเชิงซ้อนที่ได้ มักจะมีสีหรือดูดกลืนแสงในช่วง visible ทำให้ง่ายต่อการติดตามการเกิดสารเชิงซ้อนด้วยเทคนิค UV-Visible spectroscopy ในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยได้ทดลองใช้เทคนิคดังกล่าว ร่วมกับเทคนิค NMR spectroscopy ในการศึกษาการเกิดสารเชิงซ้อน ของไอออนของโลหะทรานสิชัน กับสาร **23**

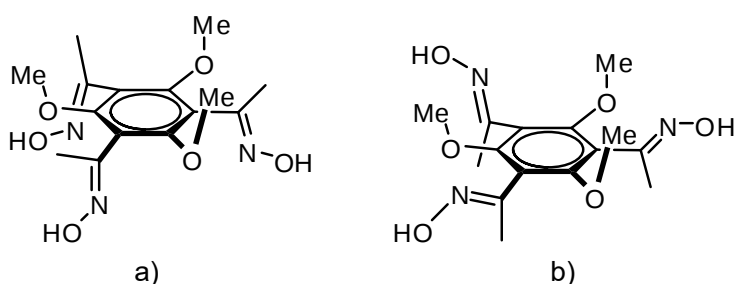
การทดลองเริ่มจากการผสมสารละลายของไอออนของ Fe(III) กับสาร **23** แล้ววัดค่าการดูดกลืนแสงในช่วงประมาณ 200-800 nm พบว่า spectrum ของสารละลายผสมนั้น มีลักษณะที่อยู่กึ่งกลางระหว่าง spectrum ของสารละลายเดี่ยวของไอออนของ Fe(III) กับของสาร **23** ที่แสดงถึงการผสมกันของสารทั้งสอง แต่ไม่มีปฏิกิริยาเคมีต่อกัน ไม่ปรากฏการดูดกลืนแสงที่ค่าความยาวคลื่นใหม่ ที่อาจสะท้อนถึงการเกิดสารเชิงซ้อน รวมทั้งไม่มีการเปลี่ยนแปลงค่าความเข้มของการดูดกลืนที่เป็นพิเศษ เมื่อเทียบกับความเข้มข้นของสารตั้งต้นทั้งสองที่ใช้ผสมกัน ดังนั้นจึงพอสรุปได้ว่า สาร **23** ไม่สามารถที่จะจับกับไอออนของ Fe(III) ได้อย่างรวดเร็วและเสถียรเพียงพอที่จะตรวจวัดได้ด้วยวิธีการวัดค่าการดูดกลืนแสงในช่วง UV-Visible นี้

ผู้วิจัยได้ทดลองศึกษาการจับไอออนของโลหะชนิดอื่นๆ ในทำนองเดียวกัน อันได้แก่ Cu(II), Zn(II), Ni(II), Co(II) และ Mn(II) แต่ก็ไม่ปรากฏผลการทดลองที่แสดงถึงการเกิดสารเชิงซ้อนที่ต้องการจากข้อมูลของ spectrum ต่างๆ ที่ได้ แม้ว่าในบางกรณีได้ทดลองเพิ่มปริมาณความเข้มข้นของไอออนของโลหะขึ้นเป็นถึง 100 เท่าของความเข้มข้นของสาร **23** แล้วก็ตาม ผลการทดลองในส่วนนี้ จึงทำให้คาดได้ว่า สาร **23** ยังไม่มีสมบัติในการจับกับไอออนโลหะได้

ในส่วนของการศึกษาการจับไอออนของโลหะของสาร **23** โดยอาศัยการติดตามด้วยเทคนิค NMR spectroscopy นั้น พบว่า spectrum ของของผสมระหว่างเกลือของโลหะแต่ละชนิด กับสาร **23** ไม่ปรากฏการเปลี่ยนแปลงค่า chemical shift ของสัญญาณต่างๆ ของสาร **23** เกิดขึ้นกับเกลือโลหะทุกชนิดที่ทดลอง ซึ่งแสดงให้เห็นว่า สาร **23** ไม่น่าที่จะมีปฏิกิริยาใดๆ กับเกลือของโลหะแต่ละชนิดที่ศึกษา หรือสารเชิงซ้อนที่อาจเกิดขึ้นมาก่อนนั้น ไม่เสถียรเพียงพอในสารละลายที่ใช้วิเคราะห์ และเมื่อพิจารณา ร่วมกับผลการทดลองที่ใช้การดูดกลืนแสง UV-Visible เป็นหลักในการศึกษาข้างต้น ทำให้ผู้วิจัยเชื่อว่า สาร **23** นี้ น่าจะยังไม่สามารถที่จะเกิดสารเชิงซ้อนกับไอออนของโลหะได้

เหตุผลหนึ่งที่เป็นไปได้ก็คือ หมู่แทนที่ที่น่าจะทำหน้าที่เป็นหมู่ให้อิเล็กตรอน หรือ donor ที่ทำให้เกิดเป็น binding site คือหมู่ oxime ทั้งสาม ซึ่งหมู่ไฮดรอกซี หรือ ไนโตรเจนของ oxime ต่างก็เป็นหมู่ที่สามารถให้อิเล็กตรอนคู่เพื่อไปจับกับไอออนของโลหะได้ แต่โครงสร้างของสาร **23** ก็ยังไม่เหมาะสมด้วยเหตุผลหลายประการ ได้แก่

- 1) ระยะทางของ binding site บนหมู่ oxime เมื่อเทียบจากวงเบนซีนตรงกลางสั้นเกินไป เป็นเหตุให้ oxime ที่เกิดขึ้น เลือกที่จะหันหมู่ไฮดรอกซีออกด้านนอก แทนที่จะชี้เข้าด้านใน ในลักษณะที่จะใช้ในการจับกับไอออนของโลหะ เพื่อลดความเกะกะกับหมู่ข้างเคียงบนวงเบนซีน
- 2) ขนาดของหมู่ oxime อาจจัดได้ว่า เล็กกว่าหมู่ methyl ที่ต่ออยู่ด้วยกัน รวมทั้งแขนที่ต่ออยู่กับวงเบนซีนตรงกลาง ก็ไม่ถูกจำกัดทิศทางและหมุนได้อย่างอิสระ จึงเป็นไปได้ ที่ส่วนของ oxime นั้นหันไปด้านเดียวกันกับ methyl ของหมู่ methoxy ในขณะที่หมู่ methyl ข้างๆ oxime หันลงเข้าสู่ที่ว่างที่จะใช้ในการจับไอออนของโลหะ (รูปที่ 7b) จึงทำให้ binding groups ไม่อยู่ในสภาพที่จะร่วมกันจับไอออนของโลหะได้
- 3) หมู่ไฮดรอกซีของ oxime อาจเกิดพันธะไฮโดรเจนได้บางส่วน กับออกซิเจนอะตอมของหมู่ methoxy ข้างเคียง ประกอบกับพันธะคู่ของ oxime ที่ต้องการที่จะ conjugate กับวงเบนซีน ทำให้โมเลกุลมีการจัดตัวที่แบนราบมากขึ้น และ conformation ของหมู่ oxime ทั้งสาม จะไม่อยู่ในตำแหน่งที่จะจับกับไอออนของโลหะได้



รูปที่ 7 แสดงภาพการจัดตัวของหมู่ oxime ในสาร **23**: a) conformation ที่มีโอกาสที่จะเกิดสารเชิงซ้อนได้และ b) conformation ที่ไม่สามารถจะจับกับไอออนของโลหะได้

บทที่ 4

สรุปผลการทดลอง

จากแผนงานของโครงการวิจัยที่เริ่มจากการสังเคราะห์อนุพันธ์ Hexasubstituted Benzene จาก Phloroglucinol โดยที่ platform หลักคือ 1,3,5-triacetyl-2,4,6-trihydroxybenzene นั้น สามารถสังเคราะห์ได้ด้วยวิธีการทำปฏิกิริยาผ่าน triple O-acylation กับ acid chloride ที่สอดคล้องกันโดยมีกรดลิวอิสเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ได้เป็น triester intermediate แล้วตามด้วยปฏิกิริยา Fries rearrangement โดยพบว่าอนุพันธ์ triacetyl (7) สามารถสังเคราะห์ได้ในปริมาณมากถึง 85 %yield เมื่อใช้ aluminum chloride เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา และใช้ acetyl chloride มากเกินพอเป็นทั้งรีเอเจนต์และตัวทำละลาย ใช้เวลา 1 ชั่วโมงในการรีฟลักซ์ ส่วนอนุพันธ์อื่นๆ อันได้แก่ อนุพันธ์ tribenzoyl (8) และ อนุพันธ์ trioctanoyl (9) สามารถสังเคราะห์ได้ในทำนองเดียวกัน นั่นคือ ใช้ benzoyl chloride และ octanoyl chloride เป็นทั้งรีเอเจนต์และตัวทำละลาย ตามลำดับ แต่ใน 2 กรณีหลังนี้ ได้ปริมาณของผลิตภัณฑ์น้อยกว่ามาก ผลิตภัณฑ์จากทั้งสามกรณี ให้สัญญาณของโปรตอนของหมู่ฟีนอลิกไฮดรอกซีทั้งสาม ตามที่ปรากฏใน ^1H NMR spectra มีค่า chemical shift ที่ downfield มากเป็นพิเศษ ดังเช่น สาร 7 และ 9 มีค่ามากถึง 17 ppm อันแสดงถึงการเกิด intramolecular hydrogen bond ที่ดี กับหมู่คาร์บอนิลข้างเคียง

กรณีของอนุพันธ์ triformyl (10) ประสบปัญหาความว่องไวต่อปฏิกิริยาและสิ่งแวดล้อมของสาร ซึ่งแม้ว่าจะสามารถสังเคราะห์ได้สำเร็จ แต่ก็ได้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณน้อย และผลิตภัณฑ์เองมีสมบัติที่ไม่เสถียรนักต่อสภาวะแวดล้อม ซึ่งค่อยๆ สลายตัวได้อย่างช้าๆ ทำให้เป็นอุปสรรคต่อการนำไปใช้ในการสังเคราะห์ต่อไป

ในความพยายามที่จะเติมหมู่ chloroacetyl 3 หมู่ ลงบน phloroglucinol โดยใช้วิธีการทำนองเดียวกันกับการทำปฏิกิริยาข้างต้นนั้น ยังไม่สามารถยืนยันผลการสังเคราะห์ได้อย่างแน่ชัด เนื่องจากผลิตภัณฑ์ที่ได้ค่อนข้างว่องไวต่อภาวะของปฏิกิริยาและสิ่งแวดล้อม และในกระบวนการที่จะทำสารให้บริสุทธิ์นั้น กลับมีแนวโน้มที่จะทำให้ปริมาณของผลิตภัณฑ์ลดลงและมีสารเจือปนมากขึ้น ส่วนปฏิกิริยาที่ทดลองใช้ 1,3,5-trimethoxybenzene เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ โดยผ่านปฏิกิริยา acylation โดยตรง ไม่ประสบผลสำเร็จ ซึ่งพบว่าเกิดการเติมหมู่ acyl เข้าไปไม่สมบูรณ์ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากความเกะกะที่มีมากขึ้นของหมู่เมทอกซี และปริมาณอิเล็กตรอนที่ลดลงในวงเบนซีน

ได้ทำการทดลองทำปฏิกิริยา carbamoylation ลงบน phloroglucinol 2 วิธี ซึ่งผลการสังเคราะห์ทั้ง 2 กรณี ยังไม่สามารถระบุได้อย่างแน่ชัดว่าได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็นอนุพันธ์ triamide (15) ตามที่ต้องการ มีเพียงสารตัวกลาง ที่เป็นอนุพันธ์ tricarbamate (14) ที่สามารถแยกออกมาได้อย่างบริสุทธิ์ในปริมาณมาก และยืนยันโครงสร้างได้อย่างชัดเจน

ปฏิกิริยาการเติมหมู่ allyl ลงบน phloroglucinol ด้วยการแทนที่และตามด้วยการจัดตัวใหม่ของ Claisen พบว่า ไม่สามารถเติมหมู่ allyl ลงบนวงเบนซีนตรงกลางได้ครบ โดยสามารถเติมได้เพียง 2 หมู่ บนวงเบนซีน และอีก 3 หมู่บนหมู่ไฮดรอกซี แม้ว่าปฏิกิริยาการแทนที่จะเกิดได้ค่อนข้างดี โดยคาดว่าเมื่อมีหมู่แทนที่ต่างๆ บนวงเบนซีนถึง 5 หมู่ แล้ว จะทำให้เกิดความเกะกะมาก จนขัดขวางปฏิกิริยาการ

แทนที่ หรือในขั้นการจัดตัวใหม่เพื่อให้เกิดการเติมหมู่สุดท้ายลงบนวงเบนซีน เป็นเหตุให้ปฏิกิริยาไม่สมบูรณ์ดังกล่าว

การทำปฏิกิริยา diazo coupling บน phloroglucinol นั้น ประสบความสำเร็จตามแผนงานที่วางไว้ โดยสามารถสังเคราะห์อนุพันธ์ tris-diazo (17) ได้ ในปริมาณมาก ให้สารสีแดงเข้มเช่นเดียวกับสารประกอบ diazo ทั่วไป รวมทั้งมีการให้สัญญาณ phenolic proton ใน ^1H NMR spectrum ที่มีค่า chemical shift ที่ downfield มากถึง 16.41 ppm ที่บ่งบอกถึงการเกิด intramolecular hydrogen bond ทัดเทียมกับอนุพันธ์ triacyl ต่างๆ ข้างต้น

ในกลุ่มของการเติมหมู่ฟังก์ชันลงบนหมู่ไฮดรอกซีของอนุพันธ์ triacetyl (7) ที่สังเคราะห์ได้นั้น สามารถเติมหมู่เมทิลและเบนซิลได้ผลิตภัณฑ์ 18 และ 19 โดยรีเอเจนต์ที่ให้ผลการทดลองที่ดีคือ dimethyl sulfate และ benzyl bromide ตามลำดับ แต่เมื่อทดลองสลับขั้นตอน โดยการเติมหมู่เบนซิลลงไปก่อนบน phloroglucinol หรือใช้ 1,3,5-trimethoxybenzene เป็นสารตั้งต้น พบว่า ไม่สามารถทำปฏิกิริยาเติมหมู่ acetyl ลงไปบนวงเบนซีนได้ครบ และยังพบการหลุดออกของหมู่เมทิลหรือหมู่เบนซิลที่มีอยู่ก่อนแล้วบนสารตั้งต้นอีกด้วย จนกระทั่งได้ผลิตภัณฑ์ย้อนกลับไปเป็นอนุพันธ์ triacetyl (7) ที่เป็นจุดเริ่มต้นในที่สุด ซึ่งแสดงถึงความเกะกะที่มีมากขึ้นจากหมู่แทนที่แอลคอกซี ไม่ว่าจะเป็นหมู่ methoxy หรือ benzyloxy ที่ทำให้มีแนวโน้มที่จะขัดขวางการเข้าทำปฏิกิริยาการแทนที่โดยตรงบนวงเบนซีน และเกิดการหลุดออกของส่วนแอลคิลจากหมู่แอลคอกซี ได้เป็นหมู่ไฮดรอกซีคืนมา เกิดเป็นอนุพันธ์ของ phloroglucinol เดิม ที่มีความเสถียรกว่า

เมื่อทดลองใช้รีเอเจนต์แอลคิลเฮไลด์ที่มีหมู่ฟังก์ชันเอสเทอร์อยู่แล้ว ไปเติมลงบนหมู่ไฮดรอกซีของสาร 7 พบว่า α -chloroacetic ester ไม่ว่องไวเพียงพอที่จะเกิดปฏิกิริยาได้ และเมื่อเปลี่ยนใช้ α -iodoacetic ester ที่สังเคราะห์ขึ้นใหม่มาใช้ พบว่า ปฏิกิริยาการแทนที่ลงบนหมู่ไฮดรอกซีของสาร 7 สามารถเกิดขึ้นได้ แต่เกิดปฏิกิริยาต่อเนื่องที่เป็น intramolecular cyclisation ได้เป็น trifuranyl triester 21 ขึ้นมาแทน ซึ่งการแก้ปัญหานี้ อาจทดลองใช้เอสเทอร์ที่มีหมู่เฮไลเจนที่ตำแหน่งไกลออกไป ก็น่าจะลดโอกาสการเกิดปฏิกิริยาต่อเนื่องนี้ได้

สำหรับการเติมหมู่ฟังก์ชันที่หมู่คาร์บอนิลของสาร 7 โดยใช้ phenylhydrazine และ hydroxylamine เพื่อให้ได้อนุพันธ์ tris-phenylhydrazone และ tris-oxime ตามลำดับ พบว่า สาร 7 ประสบปัญหาหมู่คาร์บอนิลมีความว่องไวต่อปฏิกิริยาน้อยกว่าปกติ ในขณะที่พบปฏิกิริยาแทรกซ้อนอันเนื่องมาจากหมู่ฟีนอลกลับว่องไวต่อการเติมด้วยรีเอเจนต์ข้างต้นด้วย ซึ่งคาดว่าน่าจะเป็นผลมาจากการเกิด tautomerization ที่ทำให้หมู่ฟีนอล เกิดเป็น keto form ขึ้นมาได้บางส่วน และหมู่คาร์บอนิลของคีโตนเดิม เกิดเป็น enol tautomer มากขึ้น จึงไม่ว่องไวต่อปฏิกิริยาการเติมด้วยนิวคลีโอไฟล์ เป็นเหตุให้แม้ว่าจะสามารถสังเคราะห์สารที่ต้องการได้บ้าง แต่ก็มีผลิตภัณฑ์อื่นที่น่าจะมีโครงสร้างคล้ายคลึงกันเจือปนอยู่หลายชนิด ทำให้ได้ปริมาณผลิตภัณฑ์ต่ำและต้องผ่านกระบวนการแยกสารอีกหลายขั้นตอน ซึ่งในขณะนี้ ยังไม่สามารถแยกสารที่ต้องการออกมาให้บริสุทธิ์ได้

ในขณะที่เมื่อใช้สารตั้งต้นที่เติมหมู่เมทิลลงบนหมู่ไฮดรอกซีของฟีนอลทั้งสามเรียบร้อยแล้ว ก็สามารถทำปฏิกิริยาการเติมบนหมู่คาร์บอนิลได้โดยไม่มีปฏิกิริยาแทรกซ้อน ซึ่งในกรณีหลังนี้ สามารถ

สังเคราะห์อนุพันธ์ tris-oxime **23** ได้ตามที่ต้องการ ซึ่งนับเป็นอนุพันธ์แรกที่มีแนวโน้มของการจัดตัวแบบ *ababab* geometry และมีหมู่ฟังก์ชันที่มีโอกาสที่จะทำหน้าที่เป็น binding groups สำหรับแคตไอออนได้ อย่างไรก็ตาม เมื่อทดลองนำสาร **23** ที่ได้นี้ ไปศึกษาสมบัติการยึดจับกับแคตไอออนในกลุ่มของโลหะทรานสิชันหลายชนิด กลับไม่พบสัญญาณใดๆ ที่แสดงถึงการเกิดสารเชิงซ้อนกับไอออนของโลหะที่ทดสอบ ไม่ว่าจะเป็นการติดตามด้วยวิธีการดูดกลืนแสงของสารละลายผสมในช่วง UV-Visible หรือแนวโน้มการเกิด chemical induced shift ของค่า chemical shift ของโปรตอนของสาร **23** เมื่อผสมกับไอออนของโลหะใน ^1H NMR spectrum ซึ่งอาจเป็นเพราะโครงสร้างของสาร **23** เองนั้นมีข้อจำกัดบางประการที่ทำให้ยึดจับไอออนโลหะได้ยาก เช่น ตำแหน่งของ binding sites หรือ conformation ของหมู่ที่เป็น binding groups ไม่อยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสม เป็นต้น

1. Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives* VCH: Weinheim, **1995**.
2. Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry* Wiley: Chichester, **2000**.
3. Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2055.
4. Kemp, D. S.; Petrakis, K. S. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5140.
5. Paquette, L. A.; Tae, J.; Hickey, E. R.; Rodgers, R. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1409.
6. MacNicol, D. D.; Wilson, D. R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 355.
7. MacNicol, D. D.; Mallinson, P. R.; Murphy, A.; Sym, G. J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4131.
8. Hunter, G.; MacKay, R. L.; Kremminger, P.; Weissensteiner, W. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1991**, 3349.
9. Kilway, K. V.; Siegel, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2332.
10. Kilway, K. V.; Siegel, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 255.
11. Chudek, J. A.; Hunter, G.; MacKay, R. L.; Farber, W.; Weissensteiner, W. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 377, C69.
12. Chudek, J. A.; Hunter, G.; MacKay, R. L.; Kremminger, P.; W.; Weissensteiner, W. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1991**, 3337.
13. Hennrich, G.; Anslyn, E. V. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2219.
14. van der Made, A. W.; van der Made, R. H. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1262.
15. Walsdorff, C.; Saak, W.; Pohl, S. *J. Chem. Res. (M)* **1996**, 1601.
16. Metzger, A.; Lynch, V. M.; Anslyn, E. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 862.
17. Kilway, K. V.; Siegel, J. S. *Tetrahedron* **2001**, 57, 3615.
18. Závada, J.; Pánková, M.; Holý, P.; Tichý, M. *Synthesis* **1994**, 1132.
19. Weiss, C. D. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 2964.
20. Li, J.; Jiang, H.; Chen, M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3627.
21. Cho, E. J.; Lee, V.; Yoo, B. R.; Jung, I. N.; Sohn, H.; Powell, D. R.; West, R. *Organometallics* **1997**, 16, 4200.
22. Simaan, S.; Siegel, J. S.; Biali, S. E. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3699.
23. Gill, G. B.; Willis, M. R. *Pericyclic Reactions* Chapman and Hall: London, **1974**.

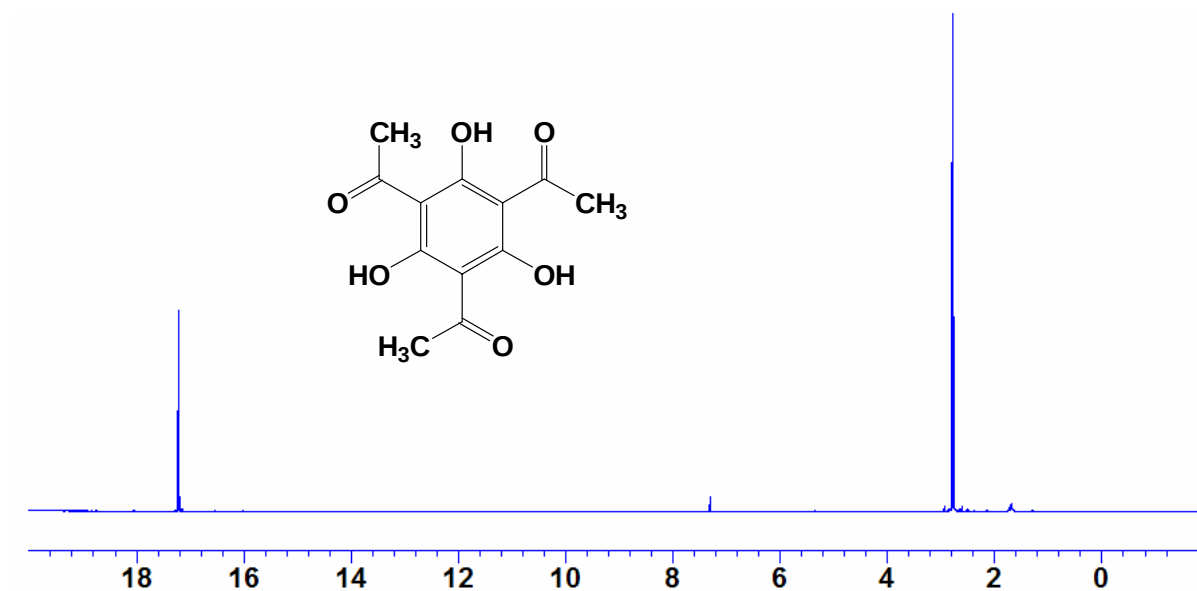
24. Gozzo, F. C.; Fernandes, S. A.; Rodrigues, D. C.; Eberlin, M. N.; Marsaioli, A. J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5493.
25. Sakai, N.; Hirasawa, M.; Hamajima, T.; Konakahara, T. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 483.
26. de Meijere, A.; Diederich, F., eds. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed., Wiley: New York, **2004**.
27. Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspective for the 21st Century* Wiley: New York, **2004**.
28. Bushey, M. L.; Hwang, A.; Stephens, P. W.; Nuckolls, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8157.
29. Abildgaard, J.; Bolvig, S.; Hansen, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9063.
30. Hou, Z.; Stack, T. D. P.; Sunderland, C. J.; Raymond, K. N. *Inorg. Chim. Acta* **1997**, 263, 341.
31. Hay, B. P.; Dixon, D. A.; Vargas, A.; Garza, J.; Raymond, K. N. *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 3922.
32. Hartshorn, C. M.; Steel, P. J. *Chem. Commun.* **1997**, 541.
33. Walsdorff, C.; Saak, W.; Pohl, S. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 1857.
34. Chin, J.; Walsdorff, C.; Stanix, B.; Oh, J.; Chung, H. J.; Park, S.-M.; Kim, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2756.
35. Jon, S. Y.; Kim, J.; Kim, M.; Park, S.-H.; Jeon, W. S.; Heo, J.; Kim, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2116.
36. Kim, S.-G.; Kim, K.-H.; Jung, J.; Shin, S. K.; Ahn, K. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 591.
37. Kim, S.-G.; Kim, K.-H.; Jung, J.; Shin, S. K.; Ahn, K. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13819.
38. Kim, S.-G.; Ahn, K. H. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3399.
39. Ahn, K. H.; Ku, H.; Kim, Y.; Kim, Y. K.; Son, H. S.; Ku, J. K. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1419.
40. Kim, J.; Kim, S.-G.; Seong, H. R.; Ahn, K. H. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7227.
41. Kim, J.; Ryu, D.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Ahn, K. H. *Chem. Commun.* **2006**, 1136.
42. Kim, J.; Raman, B.; Ahn, K. H. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 38.
43. Zhong, Z.; Anslyn, E. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9014.
44. Bisson, A. P.; Lynch, V. M.; Monahan, M.-K. C.; Anslyn, E. V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2340.
45. Best, M. D.; Anslyn, E. V. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 51.
46. Schmuck, C.; Schwegmann, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3373.

47. Abouderbala, L. O.; Belcher, W. J.; Boutelle, M. G.; Cragg, P. J.; Dhaliwal, J.; Fabre, M.; Steed, J. W.; Turner, D. R.; Wallace, K. J. *Chem. Commun.* **2002**, 358.
48. Mazik, M.; Cavga, H.; Jones, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9045.
49. Tam-Chang, S.-W.; Stehouwer, J. S.; Hao, J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 334.
50. Szabo, T.; O'Leary, B. M.; Rebek, J., Jr. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3410.
51. O'Leary, B. M.; Szabo, T.; Sventrup, N.; Schalley, C. A.; Lützen, A.; Schäfer, M.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11519.
52. Li, H.; Homan, E. A.; Lampkins, A. J.; Ghiviriga, I.; Castellano, R. K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 443.
53. Jung, M. E.; Lazarova, T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1553.
54. Chong, J. H.; Sauer, M.; Patrick, B. O.; MacLachlan, M. J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3823.
55. Kupczyk-Subotkowska, L.; Saunders, W. H., Jr.; Shine, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7153-7159.
56. Lehman, J. W. *Multiscale Operational Organic Chemistry* Prentice Hall: Upper Saddle River, **2002**.
57. Dean, F. M.; Robertson, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 1241.
58. Connors, K. A. *Binding Constants* John Wiley and Sons: New York, **1987**.
59. Cragg, P. J. *A Practical Guide to Supramolecular Chemistry* Wiley: Chichester, **2005**.
60. Baeyer, A. *Chem. Ber.* **1886**, 19, 159.

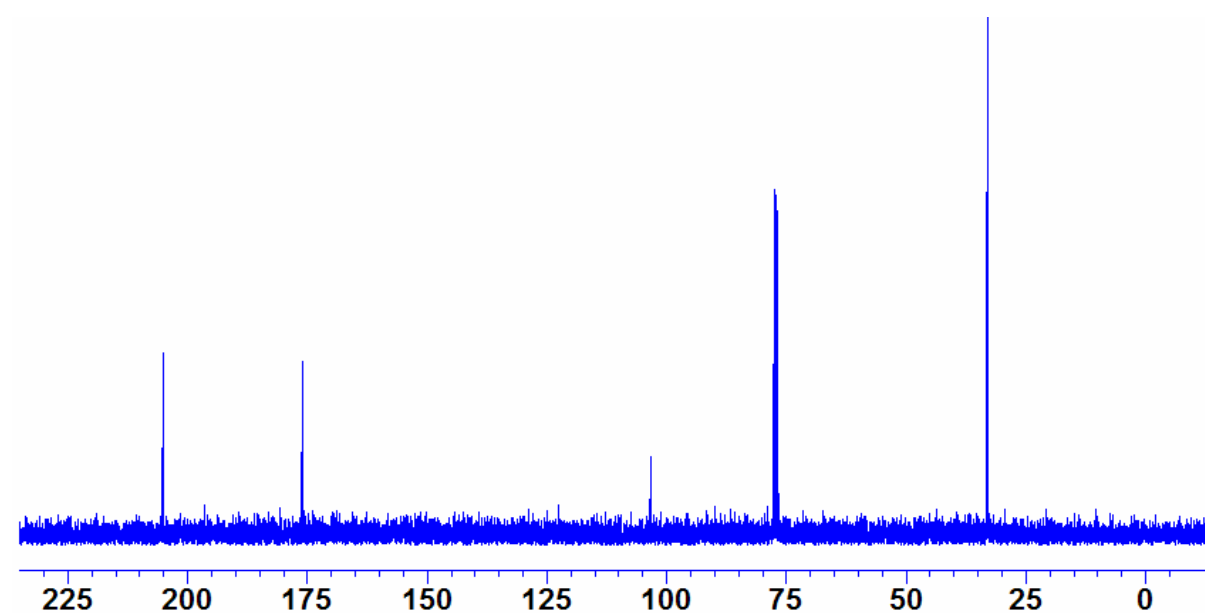
บทที่ 6

ภาคผนวก

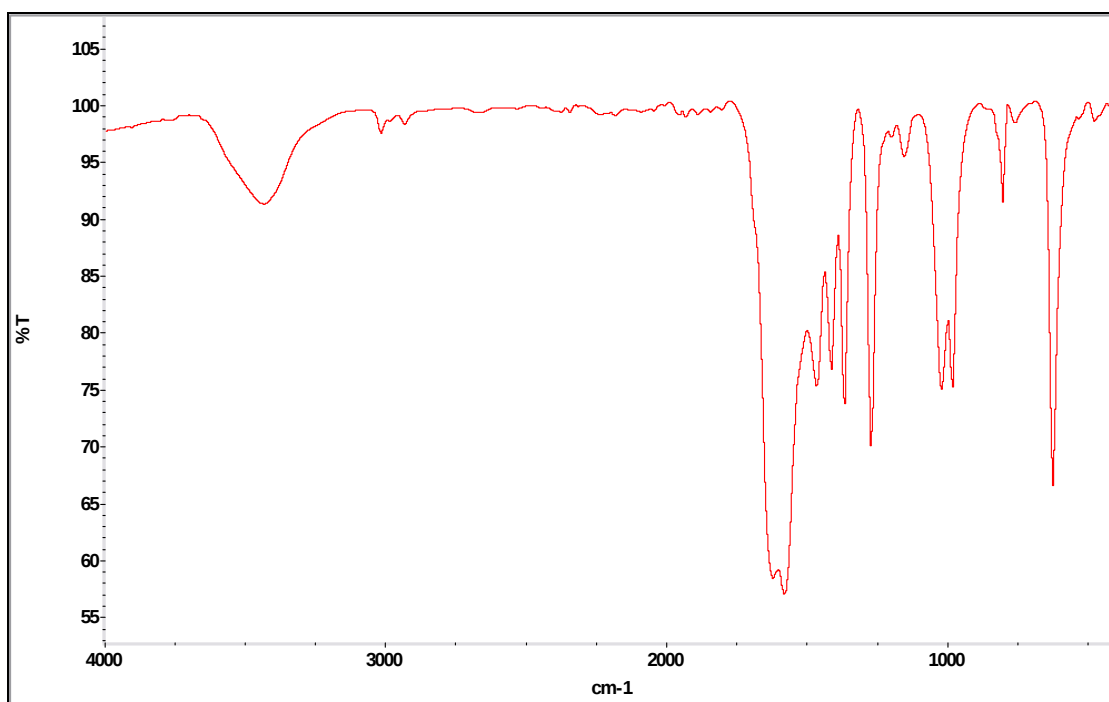
6.1 ข้อมูลผลการวิเคราะห์โครงสร้างของสารที่สังเคราะห์ได้ด้วยเทคนิคทางสเปกโตรสโคปี



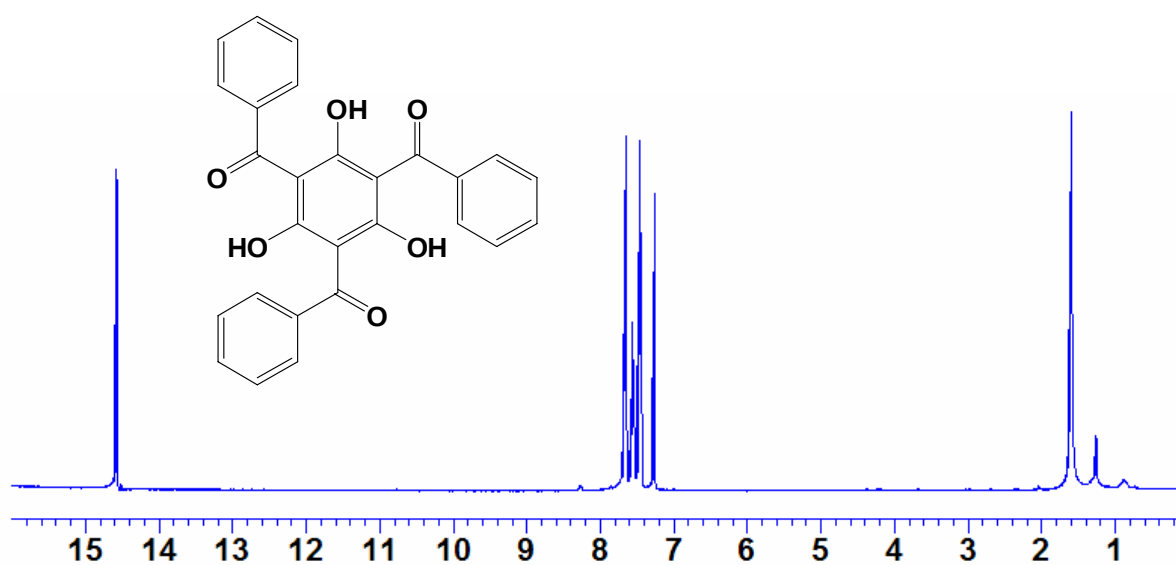
รูปที่ 8 แสดง ^1H NMR spectrum ของ 1,3,5-triacetyl-2,4,6-trihydroxybenzene (7)



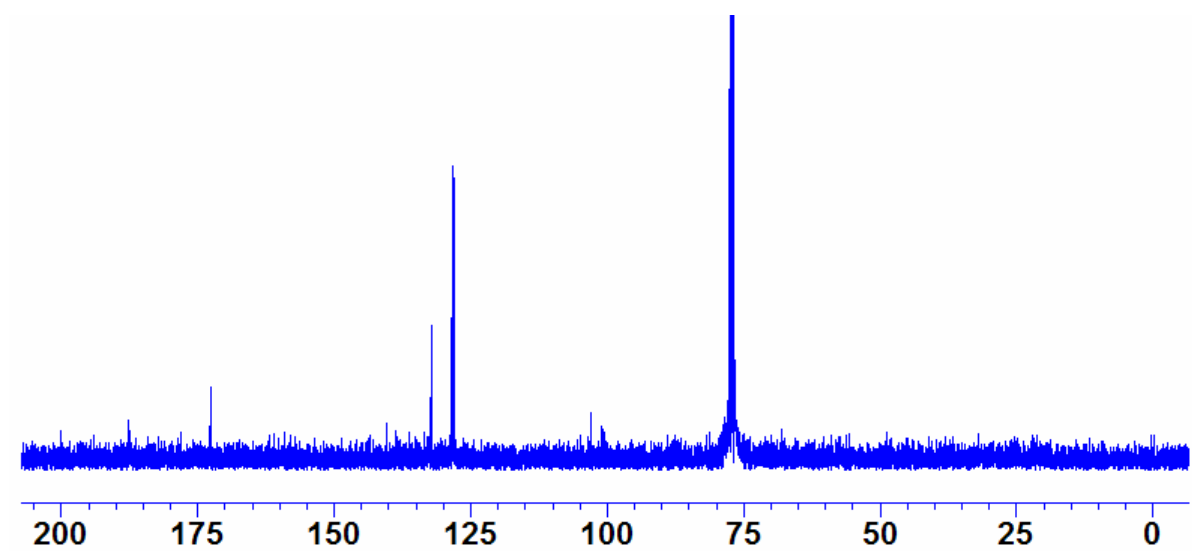
รูปที่ 9 แสดง ^{13}C NMR spectrum ของ 1,3,5-triacetyl-2,4,6-trihydroxybenzene (7)



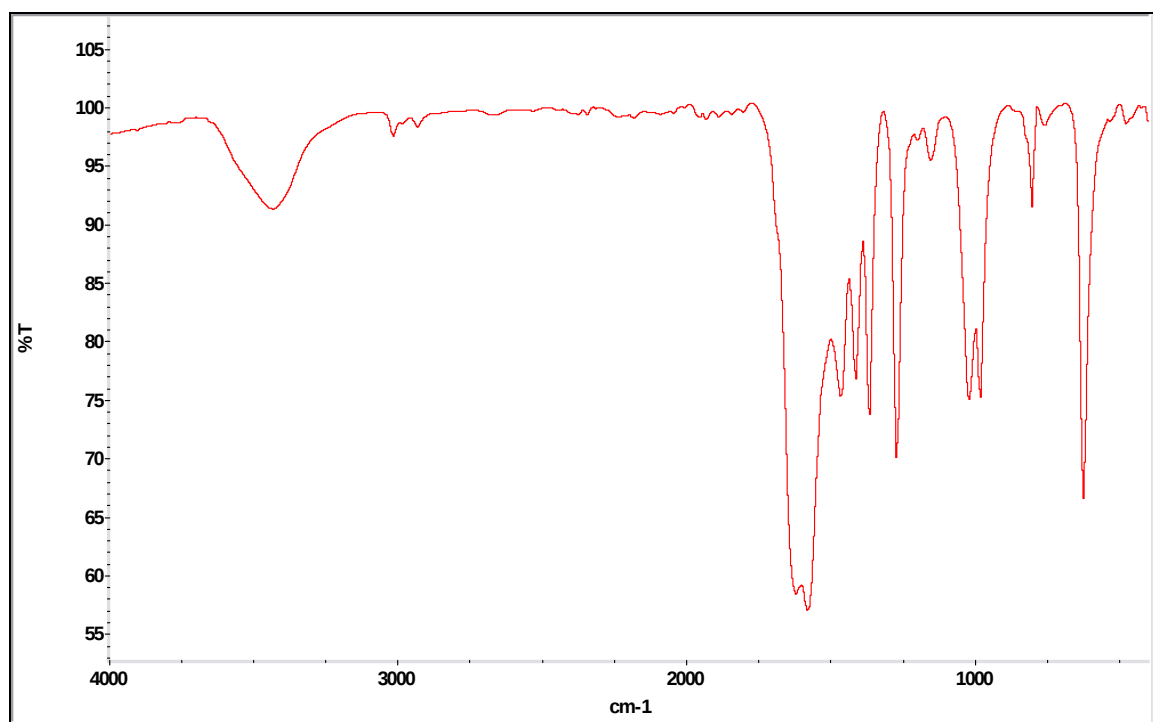
รูปที่ 10 แสดง IR spectrum ของ 1,3,5-triacetyl-2,4,6-trihydroxybenzene (7)



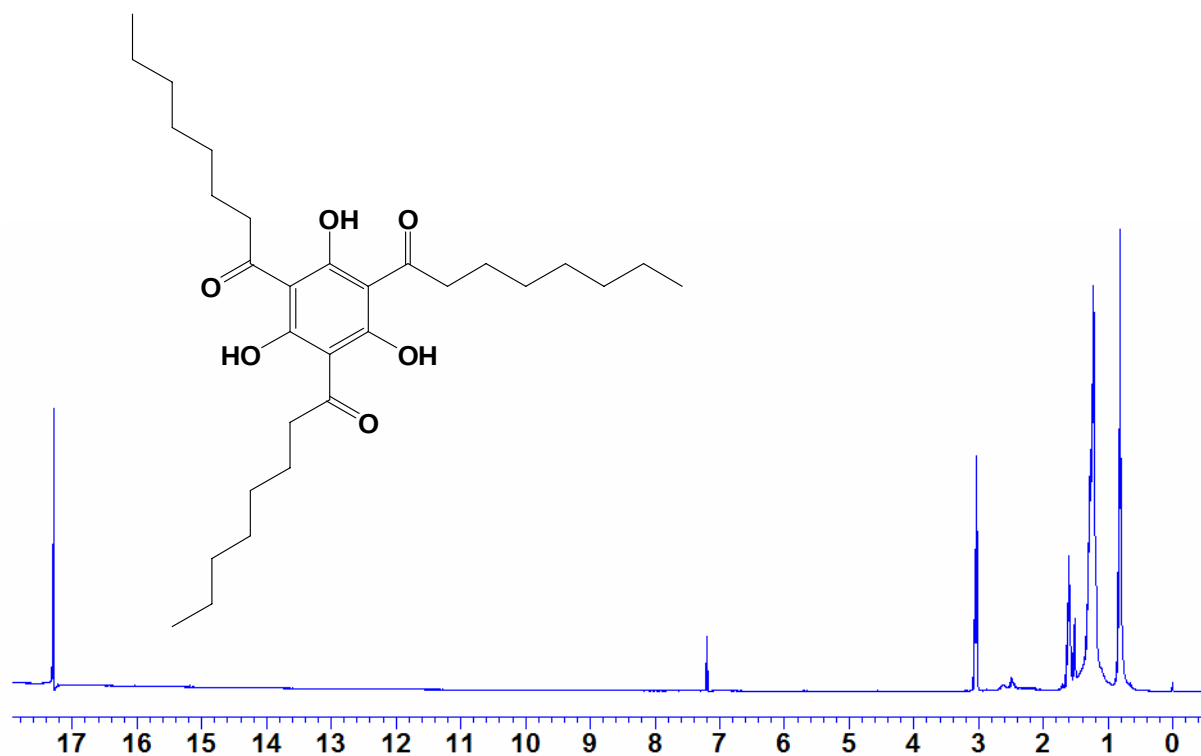
รูปที่ 11 แสดง ^1H NMR spectrum ของ 1,3,5-tribenzoyl-2,4,6-trihydroxybenzene (8)



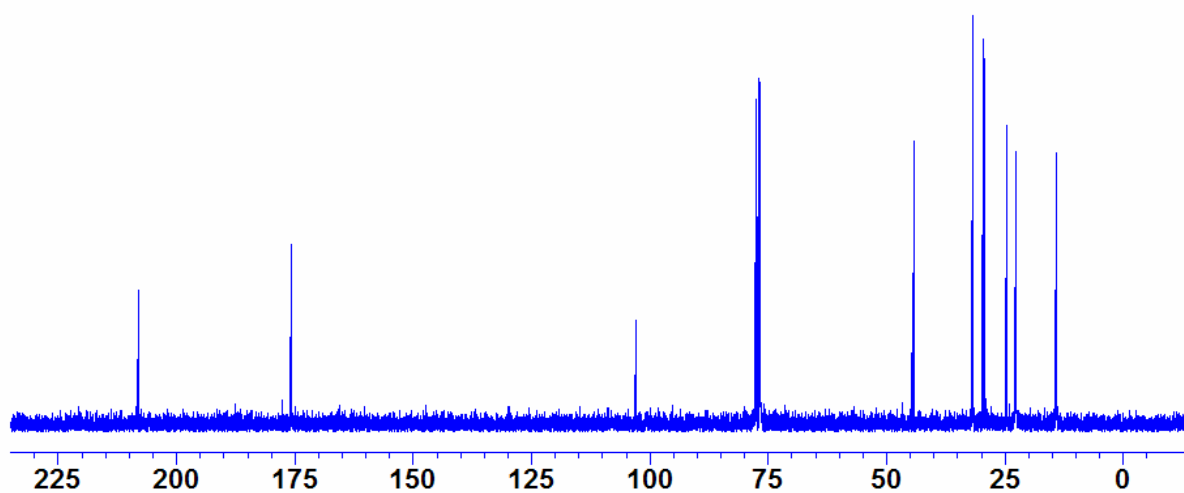
รูปที่ 12 แสดง ^{13}C NMR spectrum ของ 1,3,5-tribenzoyl-2,4,6-trihydroxybenzene (8)



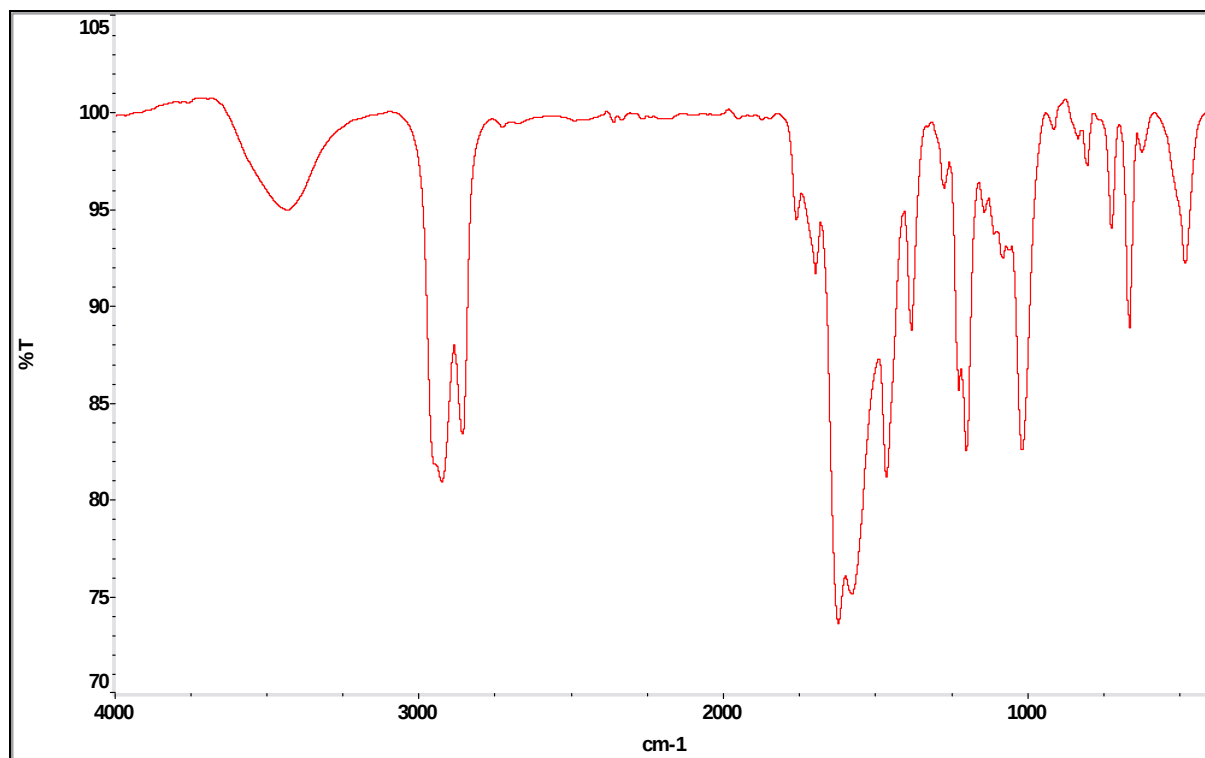
รูปที่ 13 แสดง IR spectrum ของ 1,3,5-tribenzoyl-2,4,6-trihydroxybenzene (8)



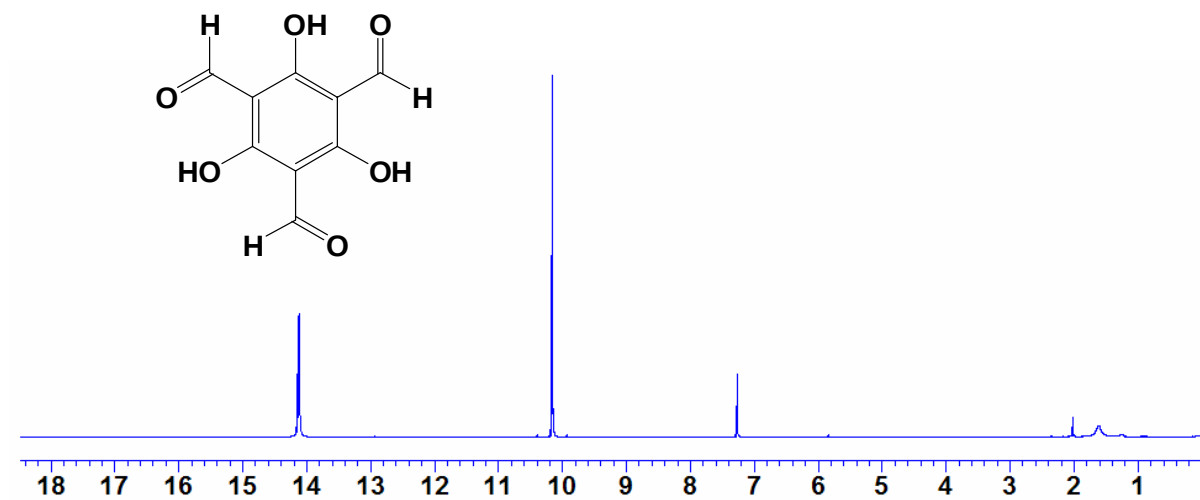
รูปที่ 14 แสดง ^1H NMR spectrum ของ 1,3,5-trihydroxy-2,4,6-trioctanoylbenzene (9)



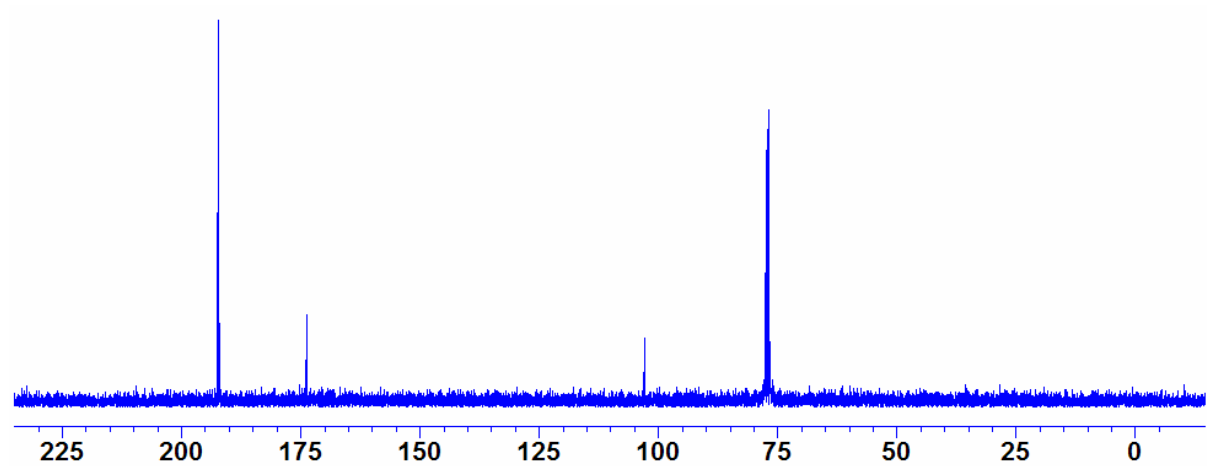
รูปที่ 15 แสดง ^{13}C NMR spectrum ของ 1,3,5-trihydroxy-2,4,6-trioctanoylbenzene (9)



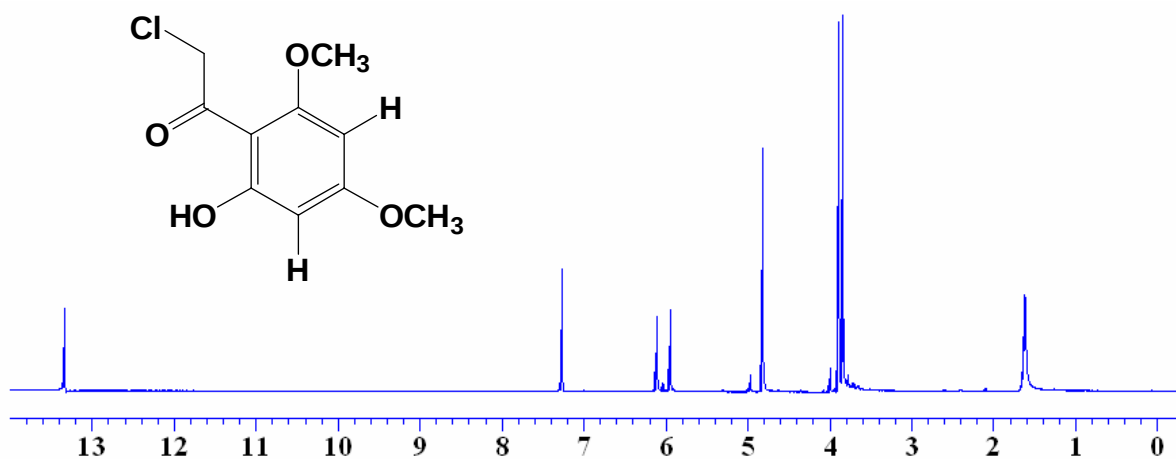
รูปที่ 16 แสดง IR spectrum ของ 1,3,5-trihydroxy-2,4,6-trioctanoylbenzene (9)



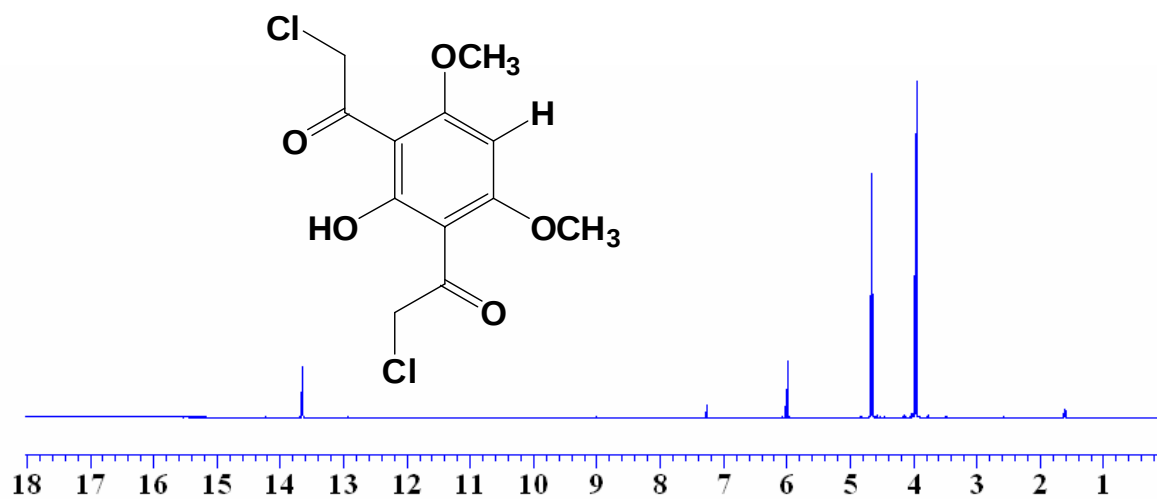
รูปที่ 17 แสดง ^1H NMR spectrum ของ 1,3,5-triformyl-2,4,6-trihydroxybenzene (10)



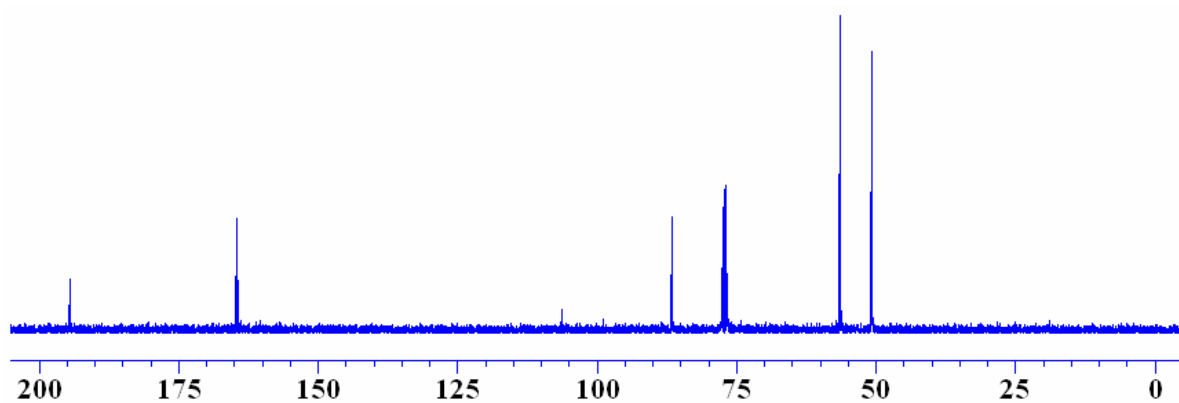
รูปที่ 18 แสดง ^{13}C NMR spectrum ของ 1,3,5-triformyl-2,4,6-trihydroxybenzene (10)



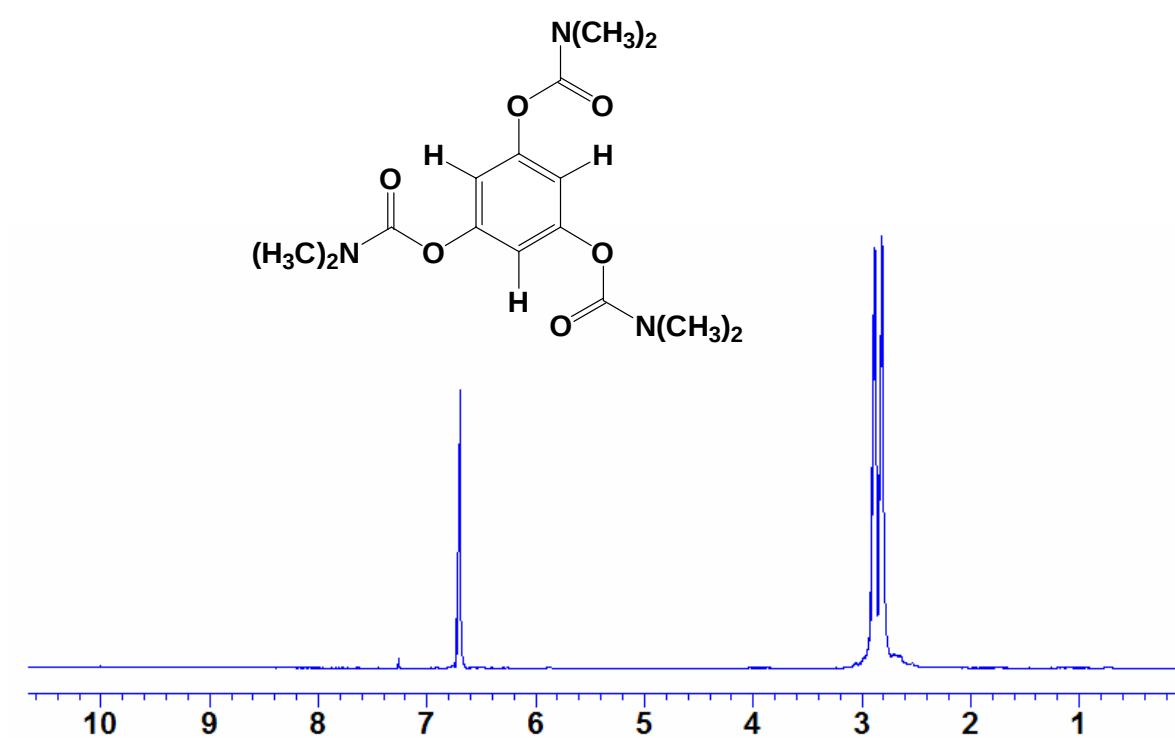
รูปที่ 19 แสดง ^1H NMR spectrum ของสาร 12



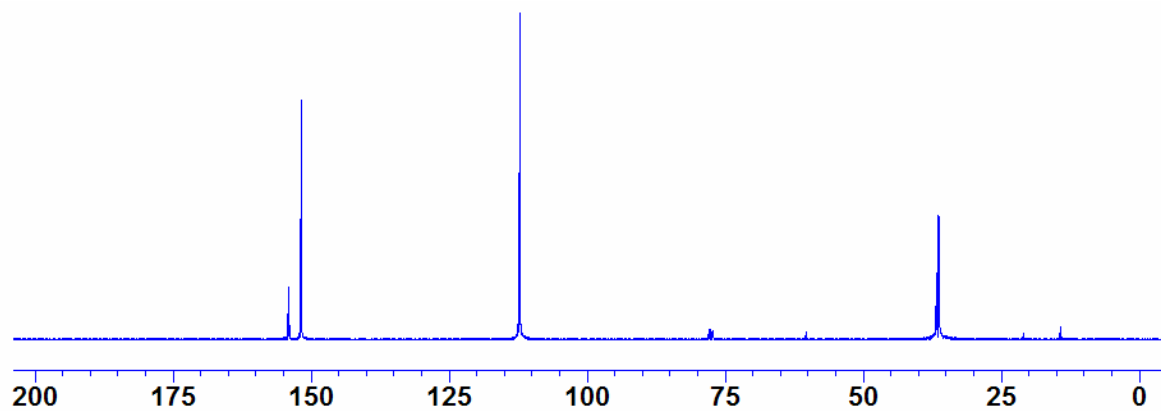
รูปที่ 20 แสดง ^1H NMR spectrum ของสาร 13



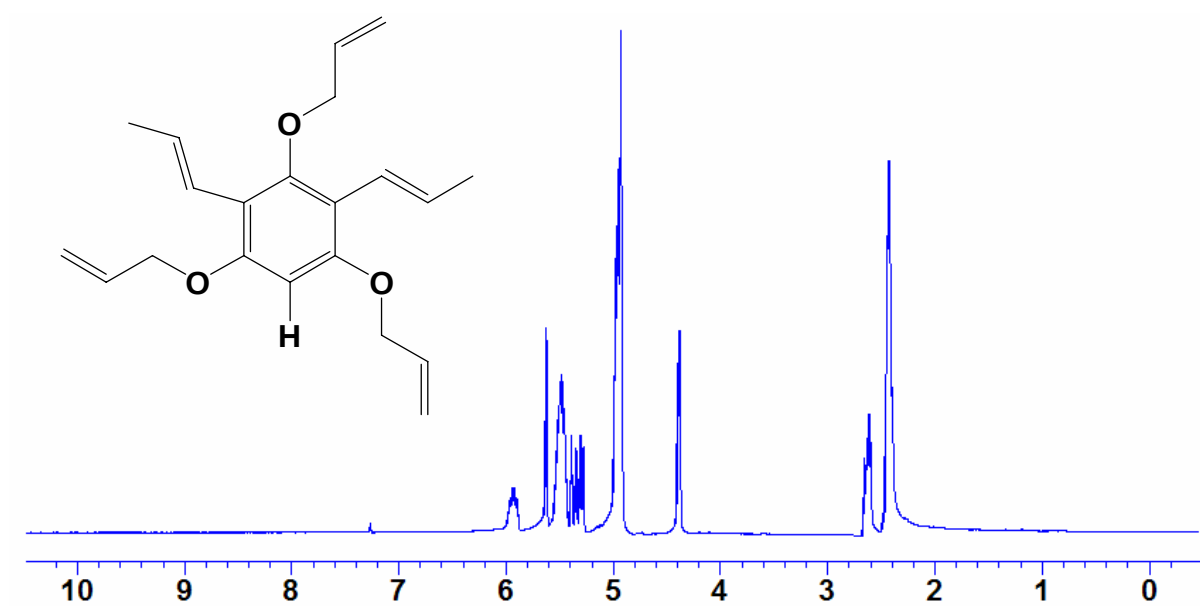
รูปที่ 21 แสดง ^{13}C NMR spectrum ของสาร 13



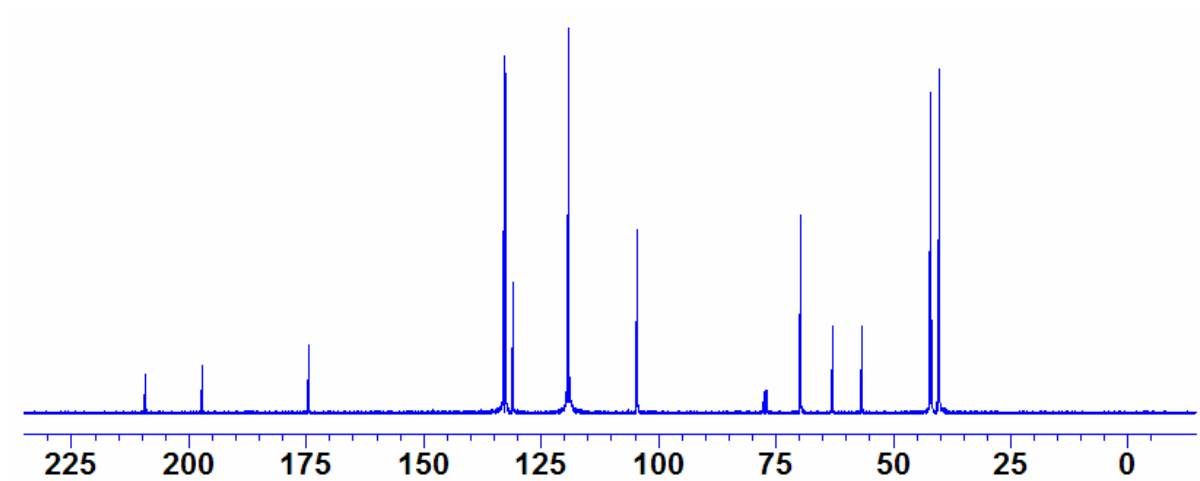
รูปที่ 22 แสดง ^1H NMR spectrum ของสาร **14**



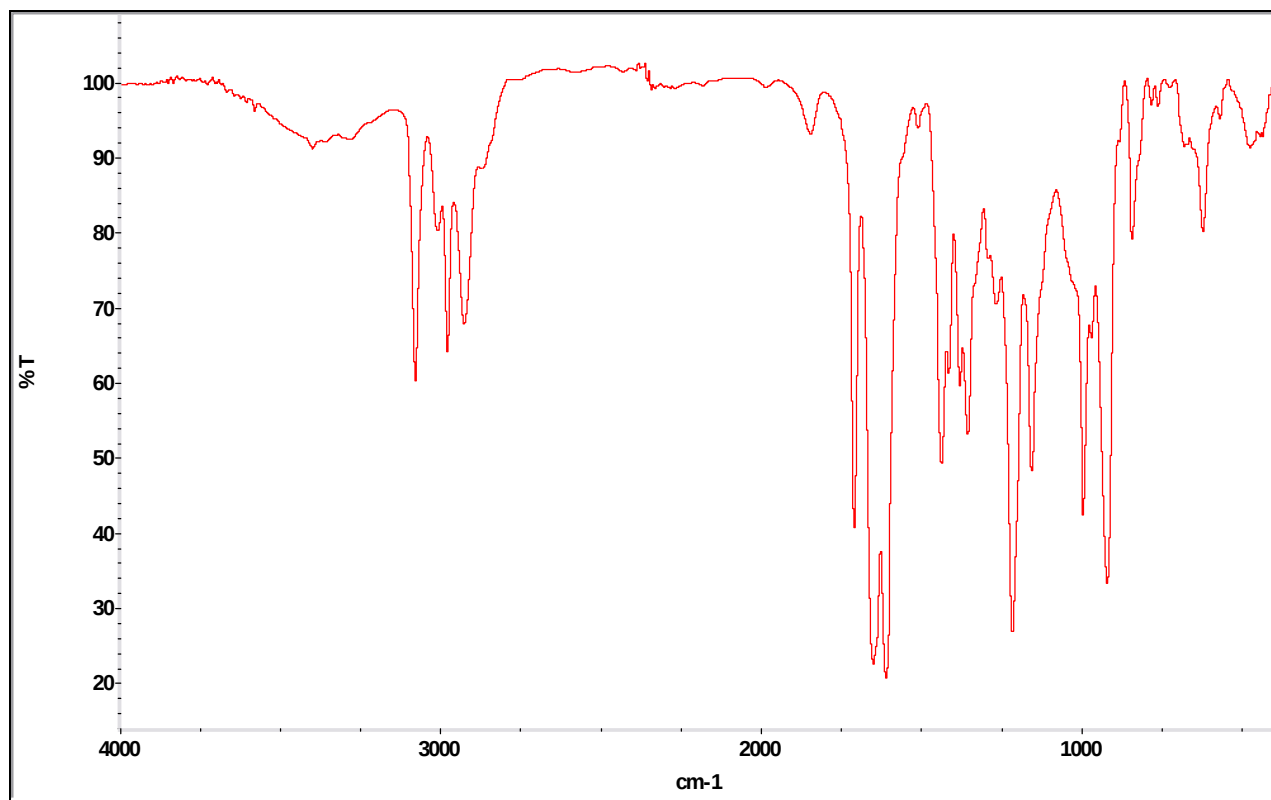
รูปที่ 23 แสดง ^{13}C NMR spectrum ของสาร **14**



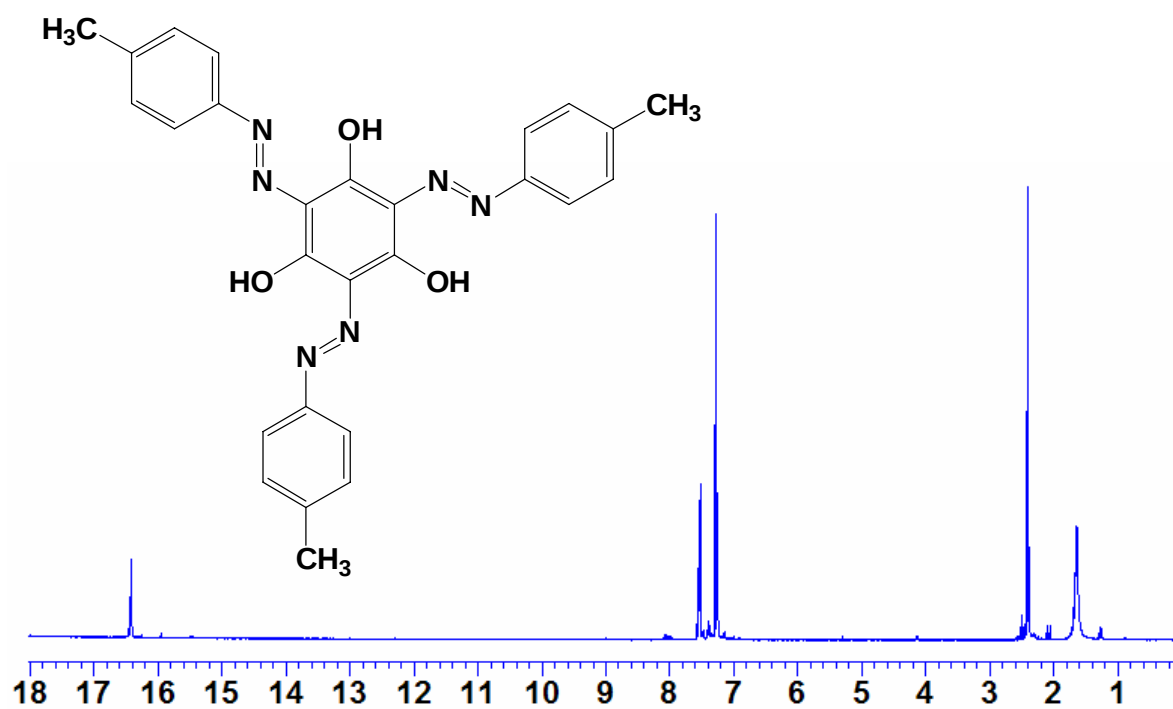
รูปที่ 24 แสดง ^1H NMR spectrum ของสาร **16**



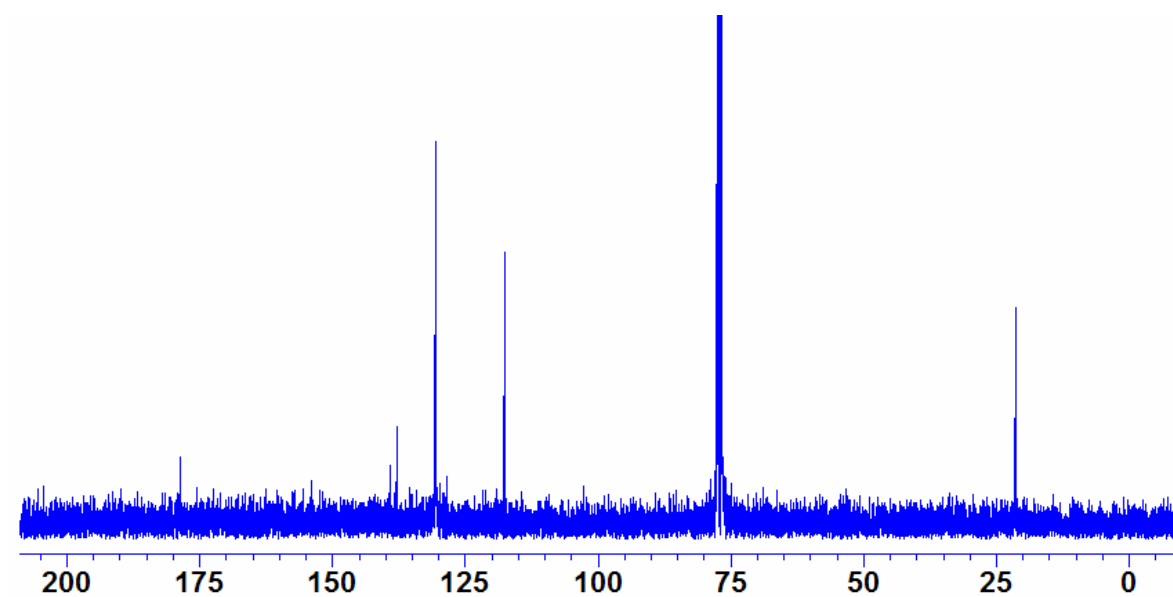
รูปที่ 25 แสดง ^{13}C NMR spectrum ของสาร **16**



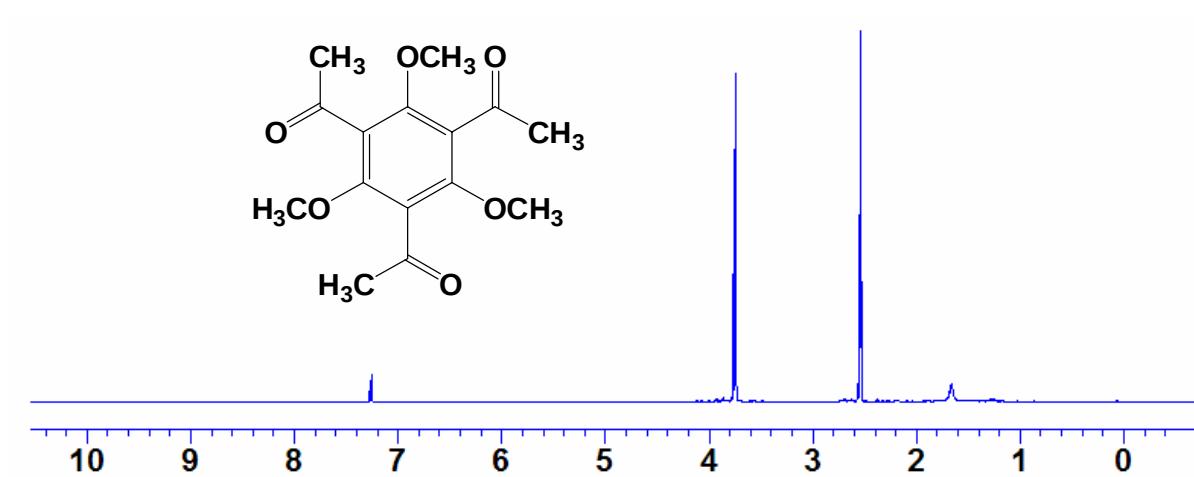
รูปที่ 26 แสดง IR spectrum ของสาร 16



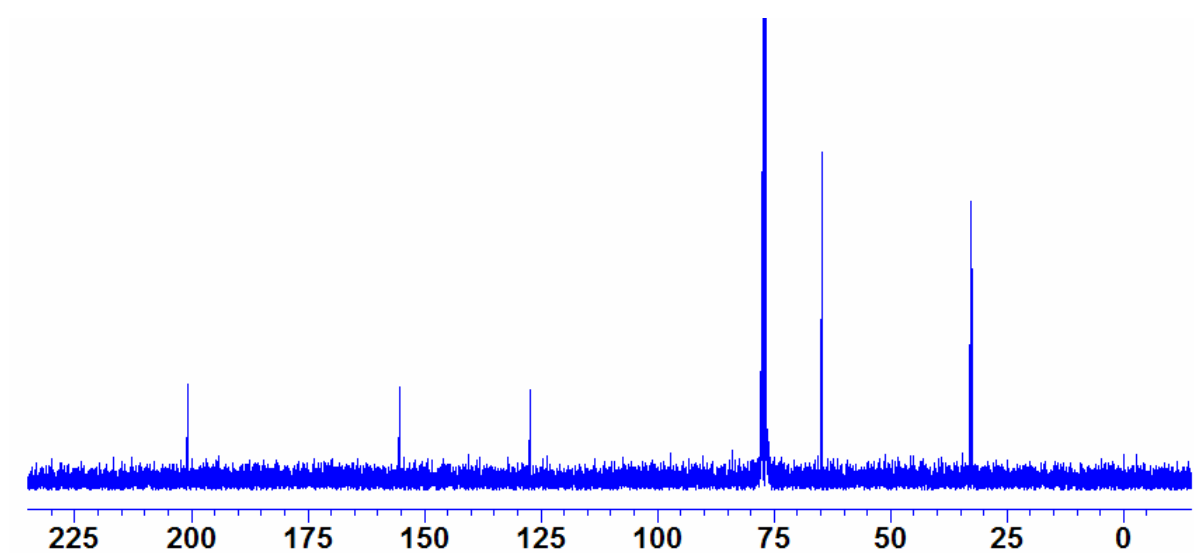
รูปที่ 27 แสดง ^1H NMR spectrum ของสาร 17



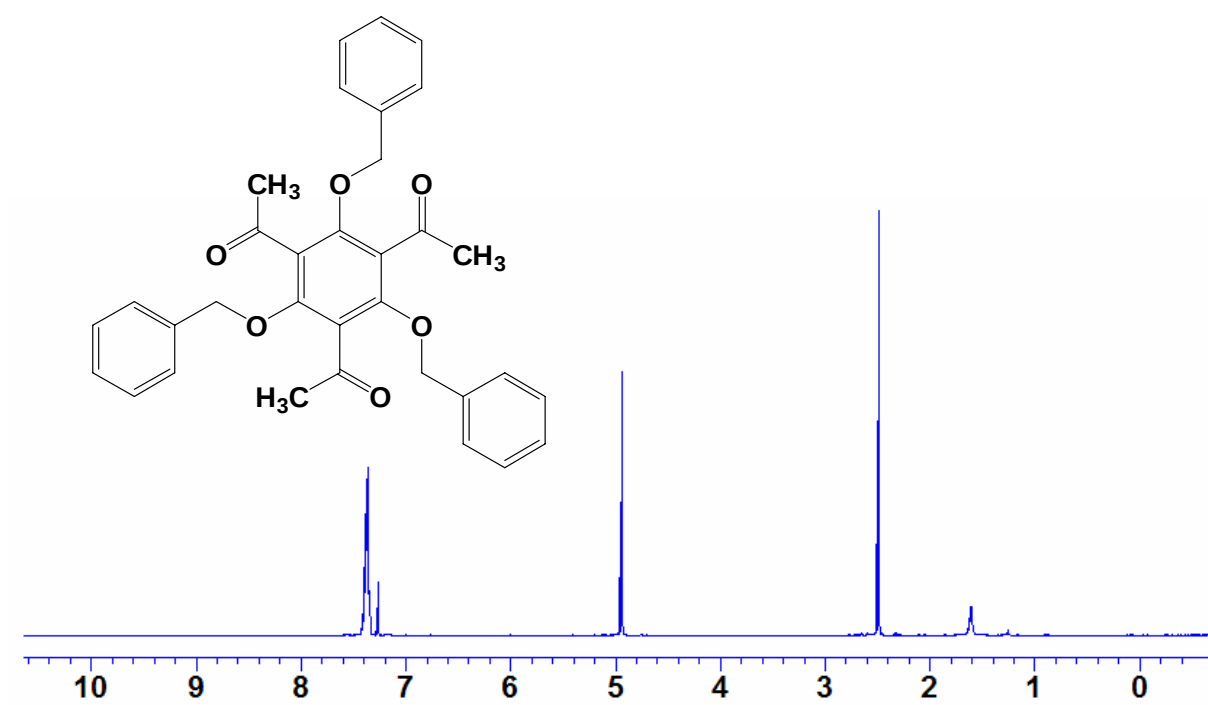
รูปที่ 28 แสดง ^{13}C NMR spectrum ของสาร 17



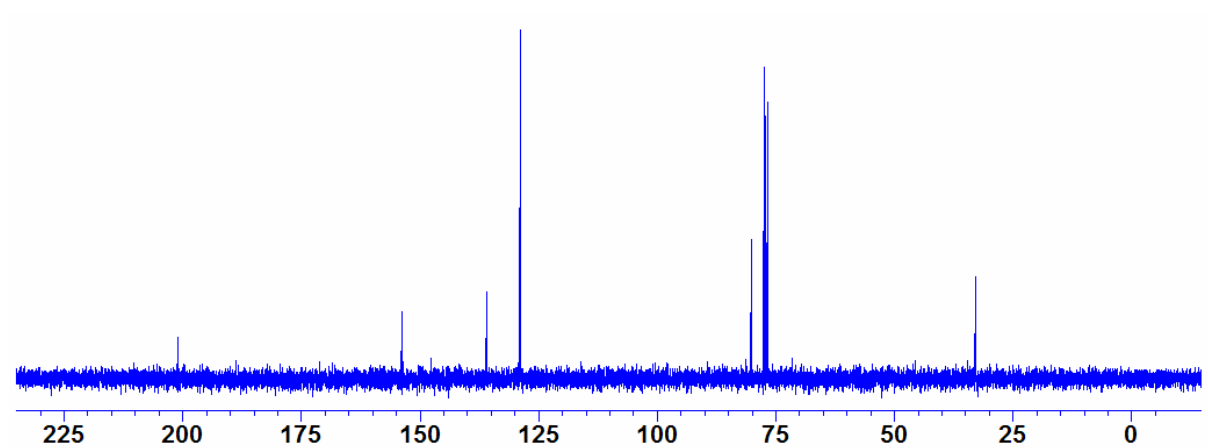
รูปที่ 29 แสดง ^1H NMR spectrum ของสาร **18**



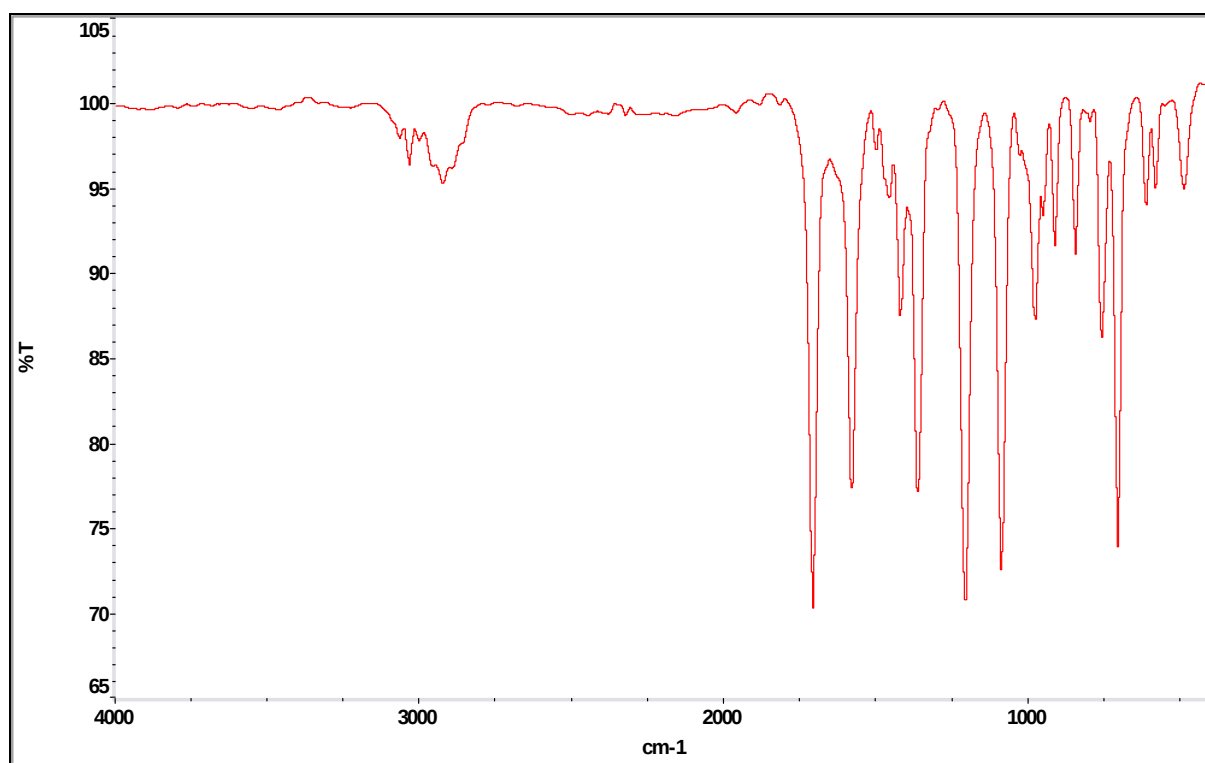
รูปที่ 30 แสดง ^{13}C NMR spectrum ของสาร **18**



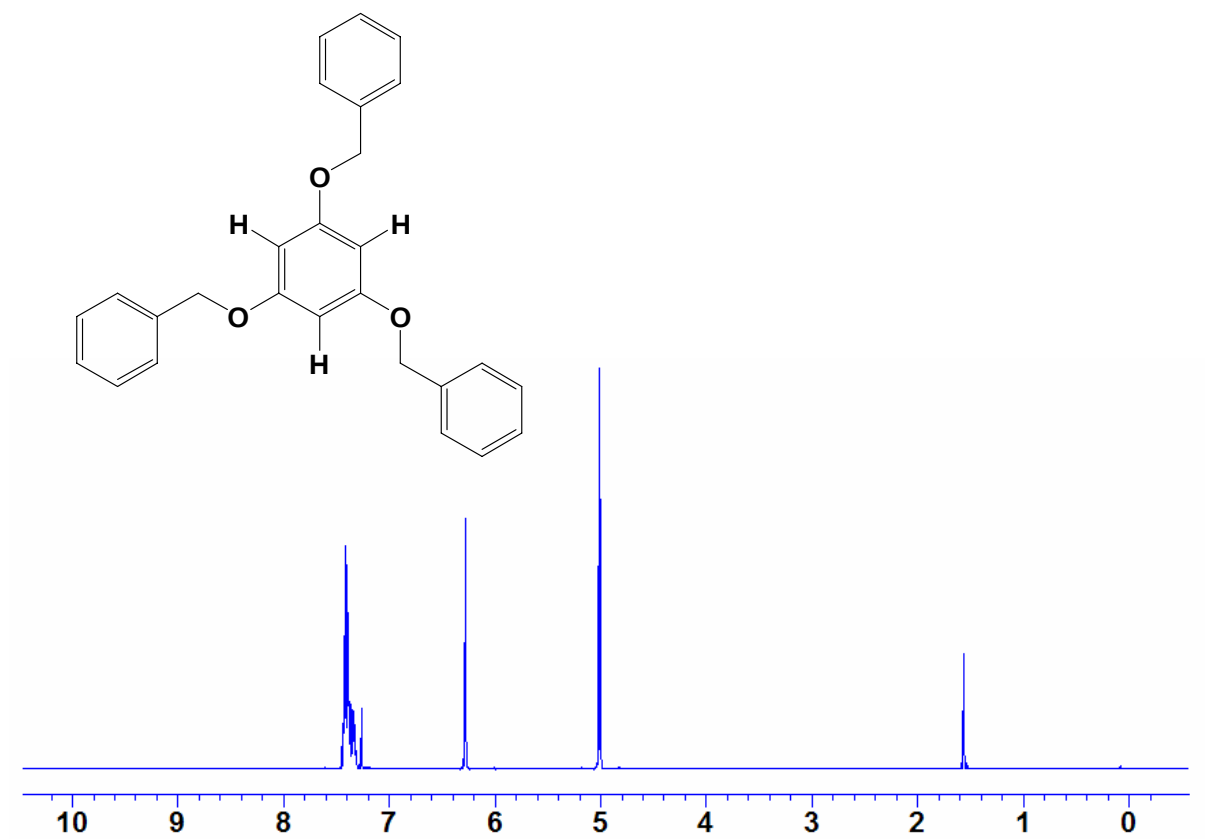
รูปที่ 31 แสดง ^1H NMR spectrum ของสาร **19**



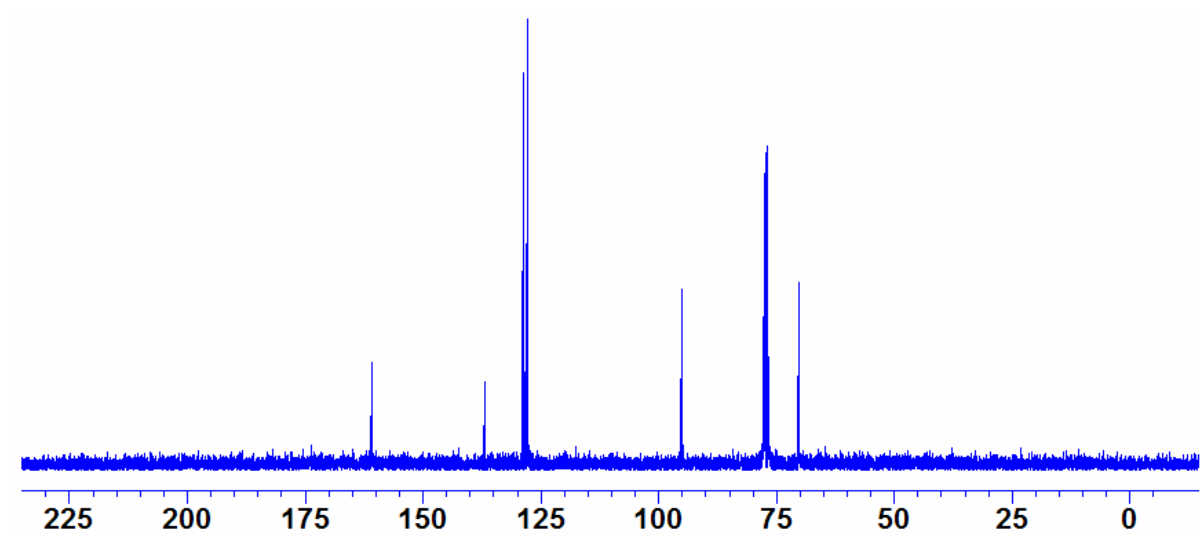
รูปที่ 32 แสดง ^{13}C NMR spectrum ของสาร **19**



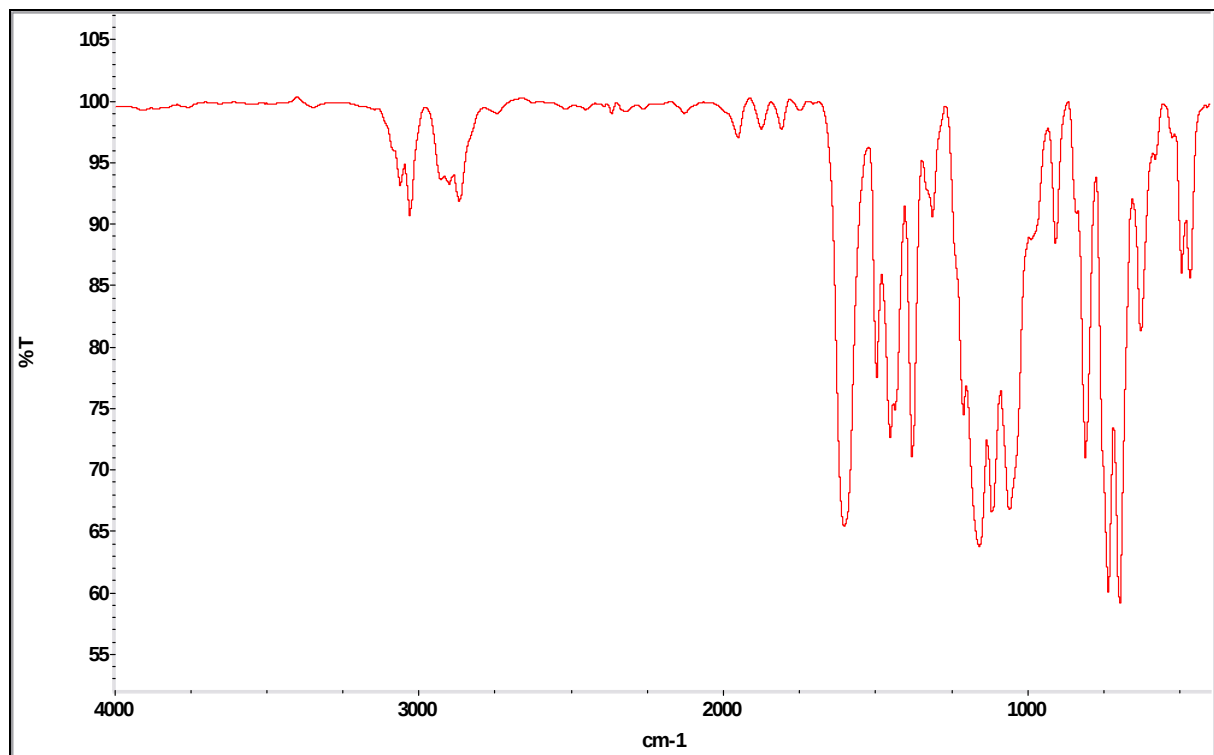
รูปที่ 33 แสดง IR spectrum ของสาร **19**



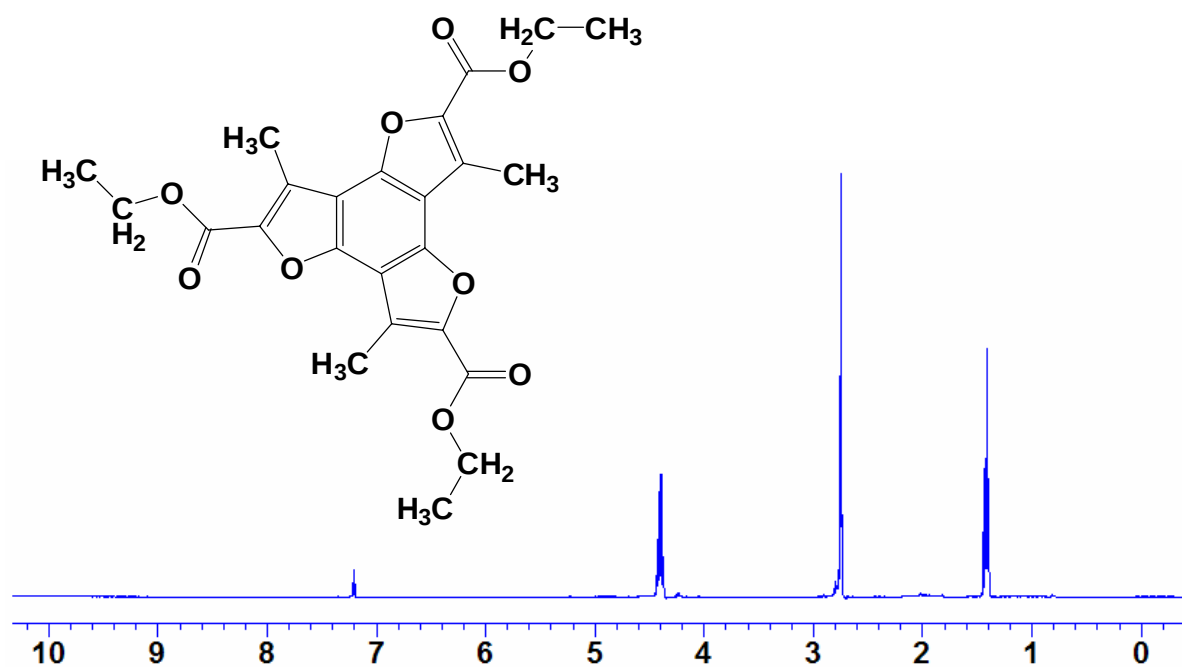
รูปที่ 34 แสดง ^1H NMR spectrum ของสาร **20**



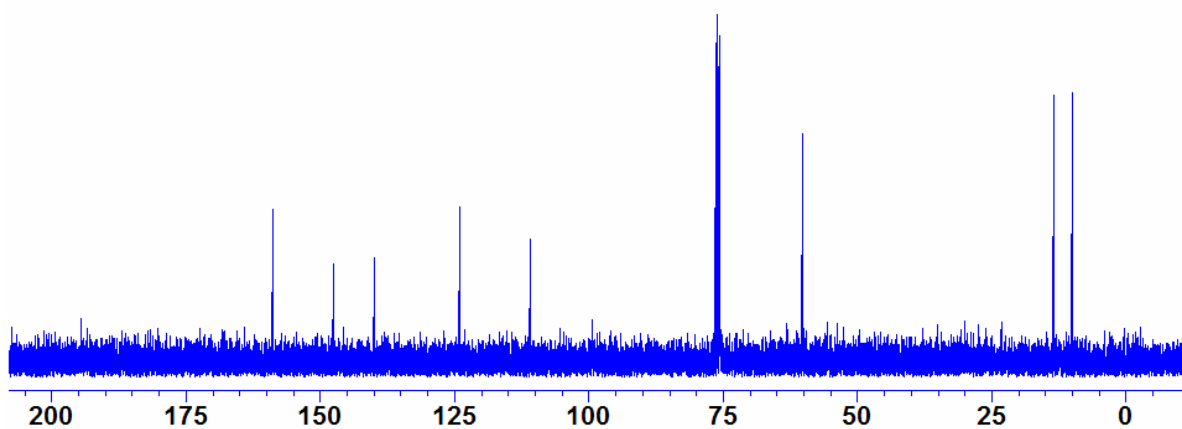
รูปที่ 35 แสดง ^{13}C NMR spectrum ของสาร **20**



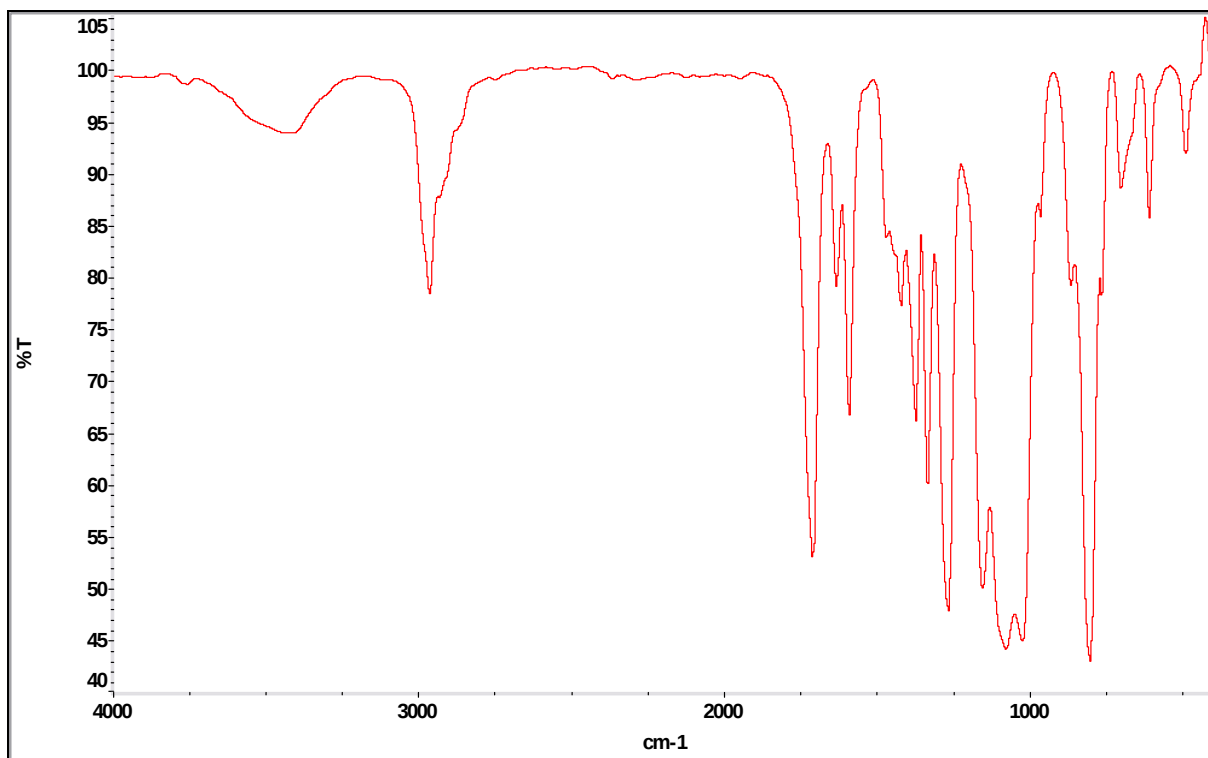
รูปที่ 36 แสดง IR spectrum ของสาร **20**



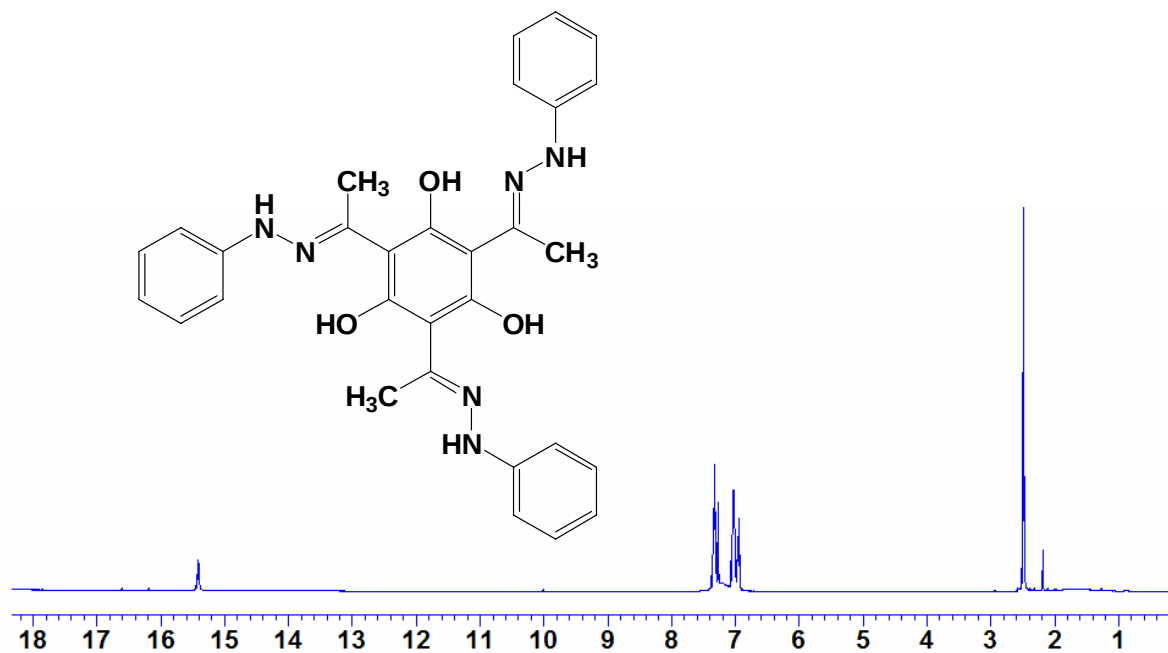
รูปที่ 37 แสดง ¹H NMR spectrum ของสาร 21



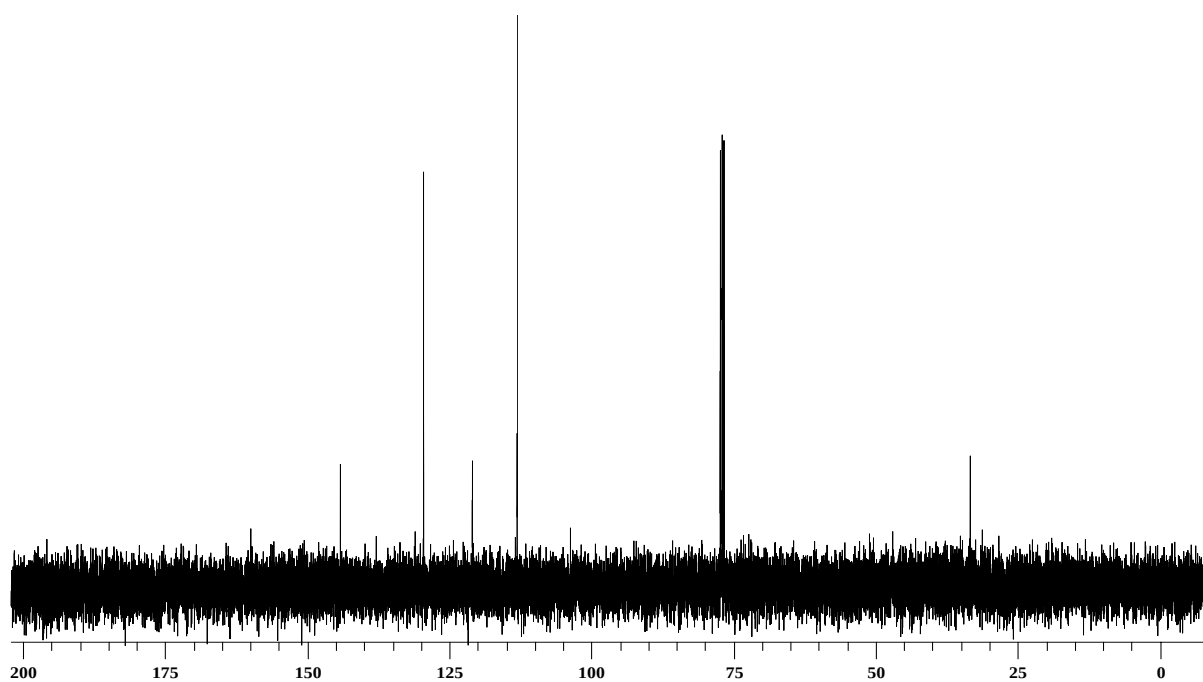
รูปที่ 38 แสดง ¹³C NMR spectrum ของสาร 21



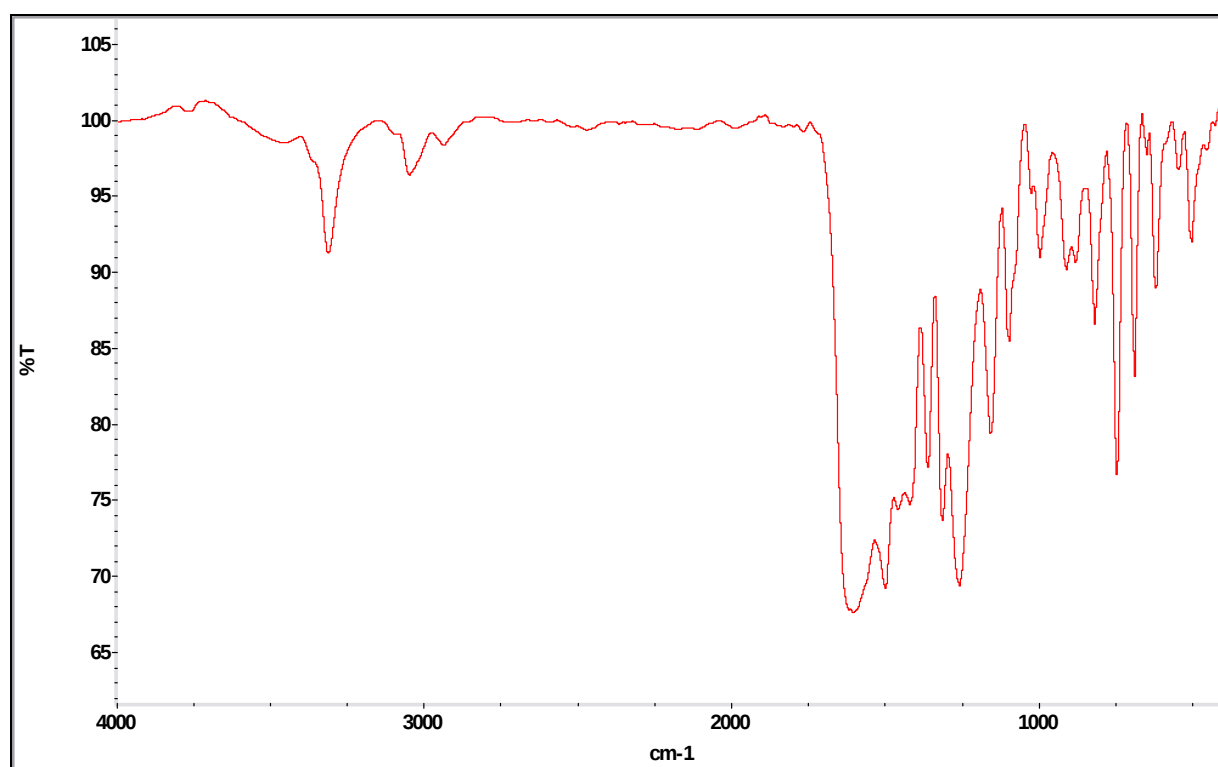
รูปที่ 39 แสดง IR spectrum ของสาร **21**



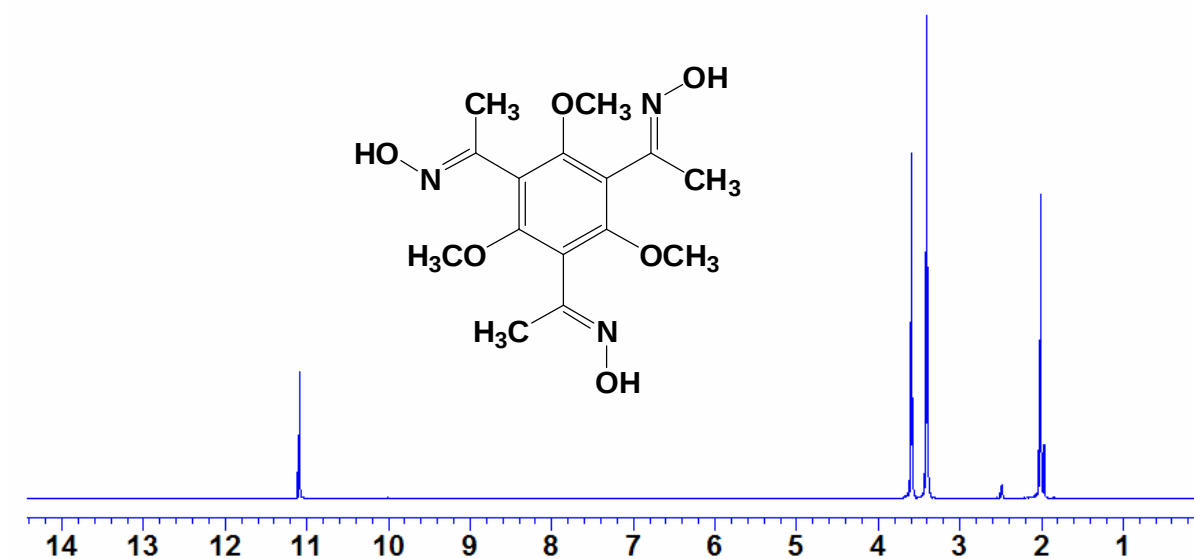
รูปที่ 40 แสดง ¹H NMR spectrum ของสาร **22**



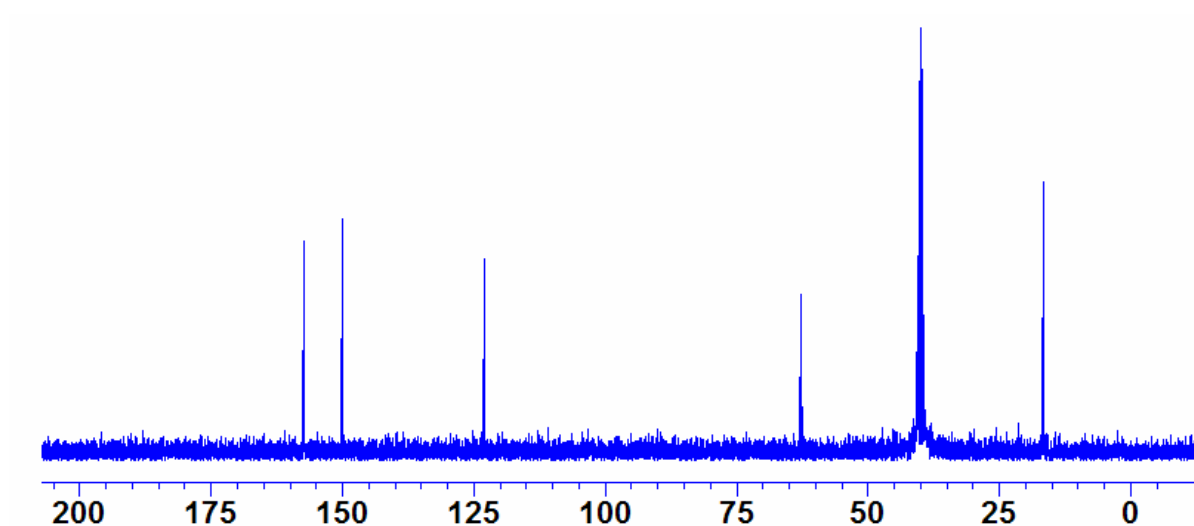
รูปที่ 41 แสดง ^{13}C NMR spectrum ของสาร **22**



รูปที่ 42 แสดง IR spectrum ของสาร **22**

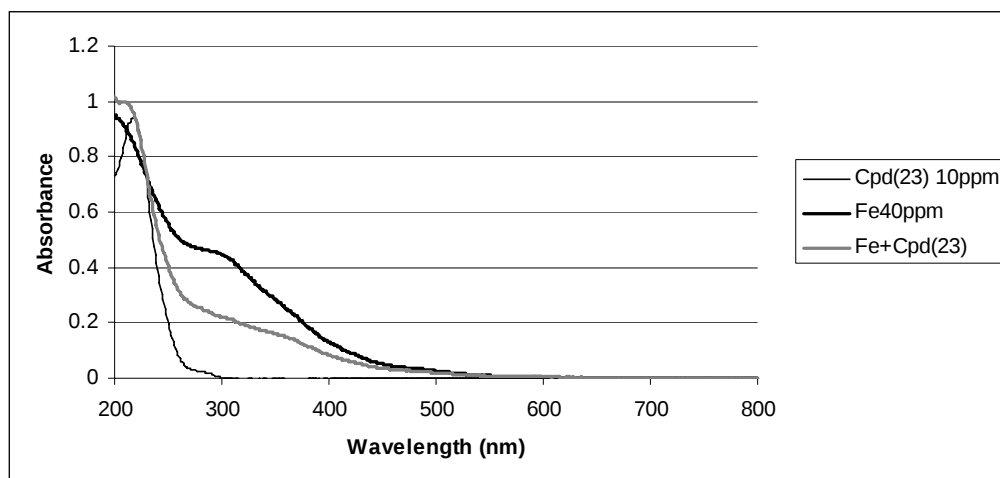


รูปที่ 43 แสดง ^1H NMR spectrum ของสาร **23** (ใน DMSO-d_6)

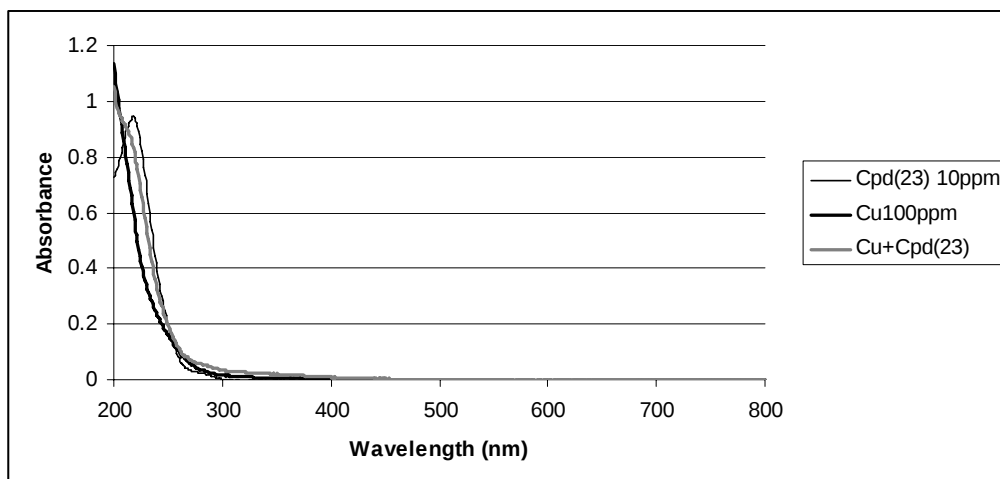


รูปที่ 44 แสดง ^{13}C NMR spectrum ของสาร **23** (ใน DMSO-d_6)

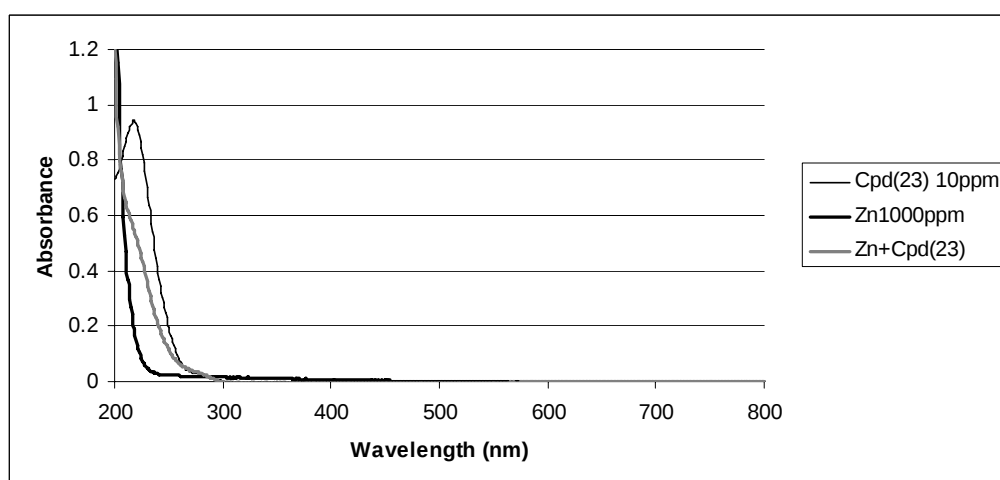
6.2 ข้อมูลการศึกษา Coordination ของสาร **23** กับแคตไอออนด้วย UV-Visible Spectroscopy



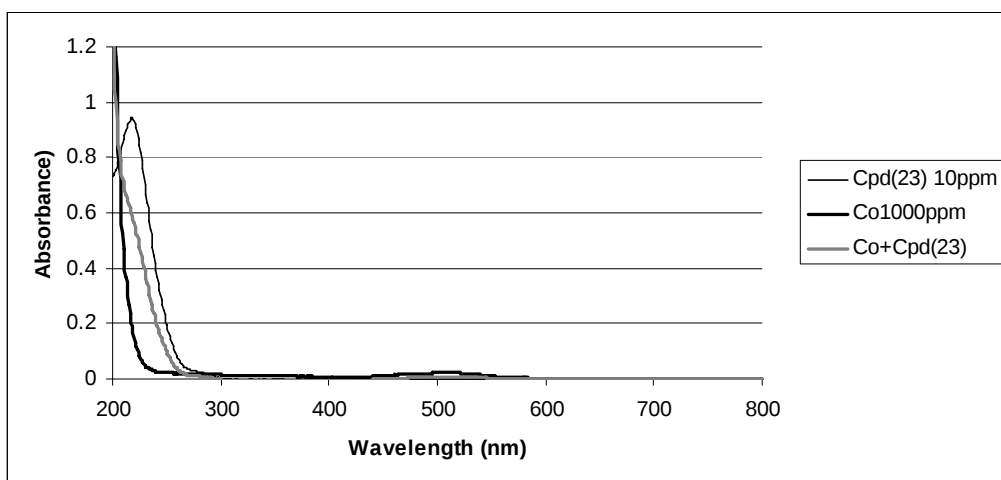
รูปที่ 45 แสดง UV-Visible spectrum ของสาร **23**, Iron (III) chloride และสารผสม



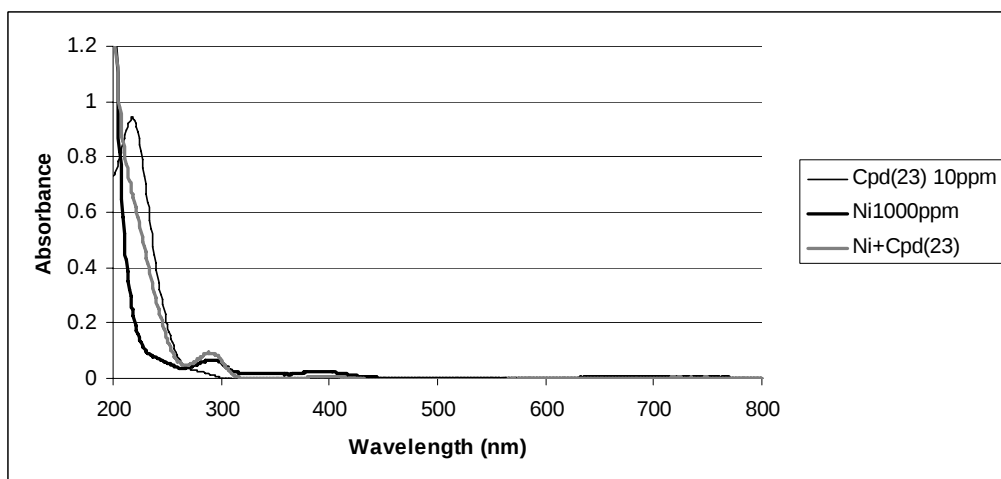
รูปที่ 46 แสดง UV-Visible spectrum ของสาร **23**, Copper (II) acetate และสารผสม



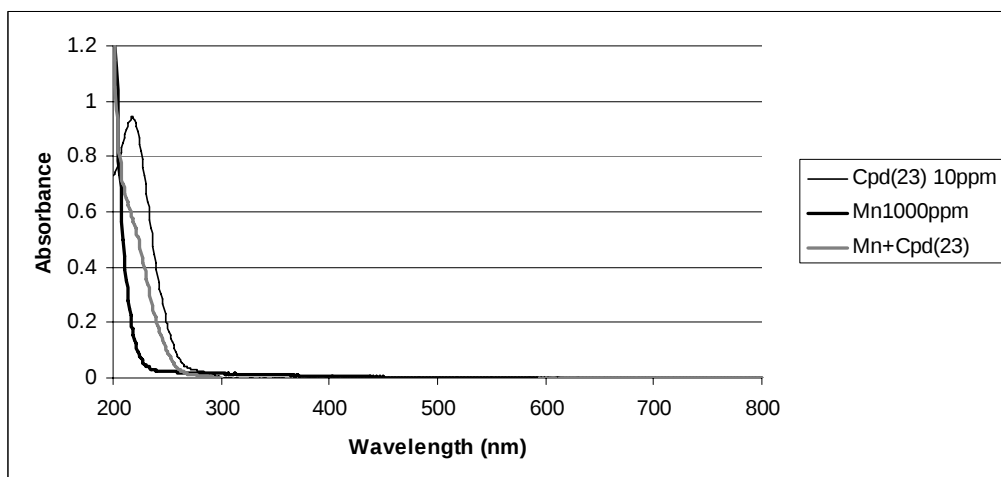
รูปที่ 47 แสดง UV-Visible spectrum ของสาร **23**, Zinc (II) acetate และสารผสม



รูปที่ 48 แสดง UV-Visible spectrum ของสาร **23**, Cobalt (II) acetate และสารผสม



รูปที่ 49 แสดง UV-Visible spectrum ของสาร **23**, Nickel (II) acetate และสารผสม



รูปที่ 50 แสดง UV-Visible spectrum ของสาร **23**, Manganese (II) acetate และสารผสม

6.3 Output จากโครงการ

การเสนอผลงานในการประชุมวิชาการ

- Choksakulporn, S.; Sritana-anant, Y. "Synthesis of Hexasubstituted Benzene Derivatives from Phloroglucinol", 30th Congress on Science and Technology of Thailand, 19-21 October 2004, Muang Thong Thani, Nontaburi.
- Sritana-anant, Y.; Choksakulporn, S. "Synthesis of Facially Segregated Hexasubstituted Benzene Derivatives", การประชุมนักวิจัยรุ่นใหม่พบमेธีวียอวูโส สกว., 12-14 ตุลาคม 2549, เพชรบุรี
- Sritana-anant, Y.; Choksakulporn, S. "Synthesis of facially segregated hexasubstituted benzene derivatives from phloroglucinol", การประชุมนักวิจัยรุ่นใหม่พบเมธีวียอวูโส สกว., 11-13 ตุลาคม 2550, ชลบุรี
- Choksakulporn, S.; Sritana-anant, Y. "Synthesis of Hexasubstituted Benzene Derivatives from Phloroglucinol", Pure and Applied Chemistry International Conference (PACCON) 2008, 30 January-1 February 2008, Bangkok.