



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ สมบัติการจดจำไอออนลบของสารรับไอออนลบชนิดเอไมด์

โดย ผศ.ดร.กรกฎ นวคุณ และคณะ

มิถุนายน 2555

สัญญาเลขที่.....

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ สมบัติการจดจำไอออนลบของสารรับไอออนลบชนิดเอไมด์

ผู้วิจัย

สังกัด

1 ผศ.ดร.กรกฏ นวคุณ

มหาวิทยาลัยรามคำแหง

2 รศ.ดร.วิทยา เรืองพรวิสุทธิ์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สนับสนุนโดยสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย
และมหาวิทยาลัยรามคำแหง

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกอ. และ สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.วิทยา เรืองพรวิสุทธิ์ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ปรึกษาโครงการวิจัย สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย สำนักคณะกรรมการการอุดมศึกษา และมหาวิทยาลัยรามคำแหง ที่สนับสนุนทุนการวิจัย และภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยรามคำแหง ที่อำนวยความสะดวกด้านสถานที่ในการทำงานวิจัยในครั้งนี้จนสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.กรกฎ นวคุณ
ผู้วิจัย

สารบัญ

บทคัดย่อ	1
Abstract	2
หน้าสรุปโครงการ	3
วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย	7
วิธีทดลอง	7
ผลการทดลองและการอภิปรายผล	10
สรุปผลการทดลอง และข้อเสนอแนะสำหรับงานวิจัยในอนาคต	34
การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์	35
ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการ	35
ภาคผนวก	35

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG5380135

ชื่อโครงการ: สมบัติการจดจำไอออนลบของสารรับไอออนลบชนิดเอไมด์

ื่อนักวิจัย และสถาบัน: ผศ.ดร.กรกฎ นวคุณ มหาวิทยาลัยรามคำแหง

อีเมล: n_korakot@ru.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 2 ปี

บทคัดย่อ:

สารรับไอออนลบชนิดเอไมด์สังเคราะห์เก้าสาร ได้แก่ *N,N'*-bis-(3,5-dichlorophenyl) isophthalamide (1) *N,N'*-bis-(3,5-difluorophenyl)isophthalamide (2) *N,N'*-bis-(3,5-bis-(trifluoromethyl)phenyl)isophthalamide (3) *N,N'*-bis-(3,5-dichlorophenyl)pyridine-2,6-dicarboxamide (4) *N,N'*-bis-(3,5-difluorophenyl)pyridine-2,6-dicarboxamide (5) *N,N'*-bis-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)pyridine-2,6-dicarboxamide (6) 2,6-bis(3,5-dichlorophenyl carbamoyl)pyridinium (7) 2,6-bis(3,5-difluorophenylcarbamoyl)pyridinium (8) และ 2,6-bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenylcarbamoyl)pyridinium (9) ถูกเตรียมขึ้นและศึกษาโครงสร้างและสมบัติการจดจำไอออนลบโดยวิธีทางการคำนวณและการทดลอง โครงสร้างที่เหมาะสมและสมบัติทางเทอร์โมไดนามิกส์หาได้จากทฤษฎี density functional theory (DFT) ที่ระดับ B3LYP/6-31G(d) ของทฤษฎีโดยวิธีทางเคมีคำนวณ และเทคนิคนิวเคลียร์แมกนีติกเรโซแนนซ์ไโตเตรชันใช้เพื่อหาค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (K_{asso}) ของสารเหล่านี้กับ tetrabutylammonium fluoride (TBAF) tetrabutylammonium chloride (TBACl) tetrabutylammonium bromide (TBABr) tetrabutylammonium dihydrogenphosphate (TBAH₂PO₄) tetrabutylammonium hydrogensulphate (TBAHSO₄) และ tetrabutylammonium nitrate (TBANO₃) ผลจากการทดลองเป็นไปตามการคำนวณที่สารรับไอออนลบชนิดไอโซพทาลาไมด์ (1, 2 และ 3) จับกับ H₂PO₄⁻ อย่างจำเพาะเจาะจง

คำหลัก : เคมีโคออร์ดิเนชันของไอออนลบ เคมีคำนวณ สารรับไอออนลบชนิดเอไมด์ NMR ไโตเตรชัน DFT

Abstract

Project Code : MRG5380135

Project Title : Anion Recognition Properties of Amide Based Anion Receptors

Investigator : Asst. Prof. Dr. Korakot Navakhun, Ramkhamhaeng University

E-mail Address : n_korakot@ru.ac.th

Project Period : 2 Years

Abstract:

Nine synthetic amide based anion receptors, *N,N'*-bis-(3,5-dichlorophenyl)isophthalamide, **1**, *N,N'*-bis-(3,5-difluorophenyl)isophthalamide, **2**, *N,N'*-bis-(3,5-bis-(trifluoromethyl)phenyl)isophthalamide, **3**, *N,N'*-bis-(3,5-dichlorophenyl)pyridine-2,6-dicarboxamide, **4**, *N,N'*-bis-(3,5-difluorophenyl)pyridine-2,6-dicarboxamide, **5**, *N,N'*-bis-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)pyridine-2,6-dicarboxamide, **6**, 2,6-bis(3,5-dichlorophenyl)carbamoylpyridinium, **7**, 2,6-bis(3,5-difluorophenyl)carbamoylpyridinium, **8**, and 2,6-bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)carbamoylpyridinium, **9**, have been prepared and studied their structures and their anions recognitions using both computational and experimental methods. The optimized structures and thermodynamic properties have been investigated with the density functional theory (DFT) at the B3LYP/6-31G(d) level of theory. The nuclear magnetic resonance titration techniques have been also used to obtain their associate constants (K_{asso}) with tetrabutylammonium fluoride (TBAF), tetrabutylammonium chloride (TBACl), tetrabutylammonium bromide (TBABr), tetrabutylammonium dihydrogenphosphate (TBAH_2PO_4), tetrabutylammonium hydrogensulphate (TBAHSO_4) and tetrabutylammonium nitrate (TBANO_3). The experimental results show agreement with the theoretical results that the isophthalamide based receptors, **1**, **2** and **3**, bind H_2PO_4^- selectively.

Keywords : Anion coordination chemistry, computational chemistry, amide based anion receptor, NMR titration, DFT

1. หน้าสรุปโครงการ (Executive Summary)

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา

เคมีโคออร์ดิเนชันของไอออนลบ (anion coordination chemistry) จัดเป็นสาขาหนึ่งในเคมีซูพราโมเลคิวลาร์ (supramolecular chemistry) ซึ่งเป็นการศึกษาปฏิสัมพันธ์ (interaction) ระหว่างโมเลกุลกับโมเลกุลหรือโมเลกุลกับไอออนที่ไม่ได้เกิดจากพันธะโควาเลนต์ เช่น ปฏิสัมพันธ์ทางไฟฟ้าสถิต พันธะไฮโดรเจน ปฏิสัมพันธ์ของระบบพันธะ π แร่งวาน เดอ วาลส์ และผลของตัวทำละลาย เหล่านี้เป็นต้น ไอออนลบมีความสำคัญในด้านต่างๆ ทั้งทางบวกและทางลบ ในด้านสิ่งแวดล้อม ปริมาณที่มากเกินไปของไอออนลบ เช่น ไนเตรตและฟอสเฟต ไอออนจากการเกษตร อุตสาหกรรมและบ้านเรือน ก่อให้เกิดมลภาวะต่อสิ่งแวดล้อม ในสิ่งมีชีวิต ตัวอย่างหนึ่งที่สำคัญก็คือ สายดับเบิลเฮลิคซ์ของดีเอ็นเอ (DNA) แต่ละสายของดีเอ็นเอจับกันด้วยพันธะไฮโดรเจนระหว่างคู่เบส โดยโมโนเมอร์ของดีเอ็นเอหรือนิวคลีโอไทด์มีฟอสเฟตเป็นองค์ประกอบของโมเลกุล กระบวนการขนส่งไอออนระหว่างเซลล์ของสิ่งมีชีวิตก็เป็นสิ่งที่น่าสนใจ ในกระบวนการนี้ไอออนจะเคลื่อนที่ผ่านช่องไอออน (ion channel) ซึ่งเป็นโปรตีนชนิดหนึ่งที่ยอมให้เฉพาะไอออนชนิดหนึ่งๆ เคลื่อนที่ผ่านไปได้ โดยทำหน้าที่เสมือนตัวกรองไอออน ตัวอย่างเช่น ช่องคลอไรด์ในแบคทีเรีย *E. coli* และ *S. typhimurium* นอกจากนี้ไอออนลบยังมีความสำคัญทางด้านการแพทย์ เห็นได้จาก Cystic fibrosis (CF) ซึ่งเป็นโรคทางพันธุกรรมชนิดหนึ่ง เกิดจากความผิดปกติของช่องคลอไรด์ในการถ่ายเทไอออน ทำให้เกิดความบกพร่องของระบบทางเดินหายใจ ผู้ป่วยเป็นโรคดังกล่าวมักมีอายุไม่เกิน 25 ปี แนวทางการรักษาโรคดังกล่าวอีกวิธีหนึ่งคือการรักษาสมดุลของคลอไรด์ไอออน นอกจากนั้นการศึกษาสมบัติของเอนไซม์ต่างๆ ยังช่วยให้เรารู้จักได้ไปใช้ในการออกแบบและพัฒนาตัวเร่งปฏิกิริยาของระบบที่มีไอออนลบมาเกี่ยวข้องได้อีกทางหนึ่งด้วย

สมบัติการจดจำไอออนลบ (anion recognition) ของสารรับไอออนลบ (anion receptor) เป็นงานวิจัยสาขาหนึ่งที่มีนักวิจัยหลายกลุ่มให้ความสนใจ เนื่องจากในการศึกษาสมบัติดังกล่าวมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องมีการออกแบบโมเลกุลของสารรับไอออนลบให้เหมาะสม โดยพิจารณาว่าไอออนลบที่สามารถชักนำให้เกิดกระบวนการรวมตัวกันของสารรับไอออนลบที่ต้องการศึกษานั้นเป็นชนิดใดและอยู่ในสภาวะแวดล้อมแบบใด นอกจากนี้หมู่ฟังก์ชันที่ใช้เป็นองค์ประกอบในโมเลกุลของสารรับไอออนลบก็มีความสำคัญ หมู่ฟังก์ชันที่ใช้อาจเป็นยูเรีย (urea) ไทโอยูเรีย (thiourea) กวานดิเนียม (guanidinium) และ เอมีดิเนียม (amidinium) เป็นต้น อย่างไรก็ตามหมู่เอไมด์ (amide) เป็นหมู่ฟังก์ชันหนึ่งที่พบว่าเป็นส่วนประกอบที่สำคัญในสารประกอบเคมีที่มีอยู่ในธรรมชาติ เช่น พันธะเปปไทด์ (peptide bond) ในโปรตีนและสายดีเอ็นเอ เป็นต้น ซึ่งหมู่เอไมด์นี้สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนกับไอออนลบผ่านหมู่เอมิโด (amido) NH จึงสามารถใช้เป็นองค์ประกอบหลักหนึ่งในการออกแบบสารรับไอออนลบที่มีสมบัติในการจดจำไอออนลบอย่างจำเพาะเจาะจงได้ รวมทั้งเมื่อเพิ่มหมู่ดึงอิเล็กตรอน (electron withdrawing

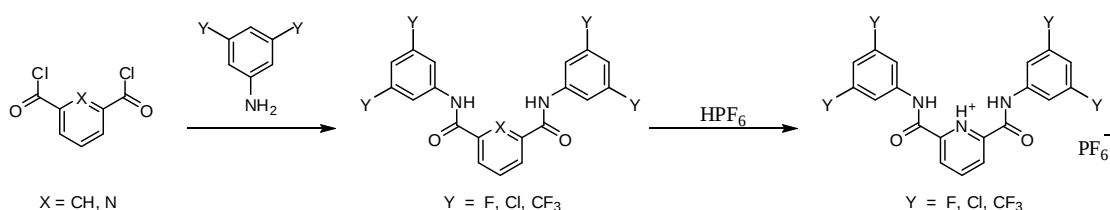
group) เข้าไปในโครงสร้างเป็นหมู่แทนที่ ทำให้สมบัติการจับกับไอออนลบดียิ่งขึ้น ดังนั้นการวิจัยในด้านดังกล่าวจะทำให้เข้าใจถึงกระบวนการและปัจจัยที่เหมาะสมของการจดจำของสารรับไอออนลบกับไอออนลบ และอาจพบโครงสร้างชนิดใหม่ๆ รวมถึงอาจนำไปใช้พัฒนาเป็นยา รักษาโรคและเครื่องมือนาโนได้ต่อไป

1.2. วัตถุประสงค์

- 1.2.1 เพื่อสังเคราะห์สารรับไอออนลบบางชนิดที่มีหมู่เอไมด์เป็นองค์ประกอบ
- 1.2.2 เพื่อศึกษาถึงสมบัติการจับกับไอออนลบบางชนิดของสารที่สังเคราะห์ได้
- 1.2.3 เพื่อหาโครงสร้างที่เสถียรและคำนวณค่าทางเทอร์โมไดนามิกส์ของสารประกอบเชิงซ้อนของสารรับไอออนลบชนิดเอไมด์บางชนิดกับไอออนลบโดยวิธีทางเคมีคำนวณ
- 1.2.4 เพื่อศึกษาถึงกลไกการจับกับไอออนลบของสารรับไอออนลบชนิดเอไมด์บางชนิดโดยวิธีทางเคมีคำนวณ และเปรียบเทียบกับข้อมูลจากการทดลองทางเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโคปี และข้อมูลทางโครงสร้างจากเทคนิคเอ็กซ์เรย์สเปกโตรสโคปี

1.3. ระเบียบวิธีวิจัย

1.3.1 สังเคราะห์สารรับไอออนลบที่มีหมู่เอไมด์และโครงสร้าง isophthalamide และ pyridine-2,6-dicarbonyl เป็นองค์ประกอบ โดยใช้ปฏิกิริยาควบนั่นของหมู่ฟังก์ชันแอซิดคลอไรด์กับหมู่เอมีโน และเตรียมอนุพันธ์ที่ถูกเติมโปรตอนของสารดังกล่าว ดังแสดงในแผนภาพที่ 1 ระยะเวลา 12 เดือน



แผนภาพที่ 1

1.3.2 พิสูจน์ทราบสารที่สังเคราะห์ได้ในข้อ 1.3.1 โดยใช้เครื่องมือทางสเปกโตรสโคปี ได้แก่ นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโคปี แมสสเปกโตรสโคปี เอกซ์เรย์สเปกโตรสโคปี และ การวิเคราะห์หาธาตุองค์ประกอบ ระยะเวลา 6 เดือน

1.3.3 ศึกษาสมบัติการจดจำไอออนลบของสารที่สังเคราะห์ได้ในข้อ 1.3.1 กับไอออนลบที่สนใจ เช่น ฟลูออไรด์ คลอไรด์ โบรไมด์ และไอโอดีนไอออน โดยใช้วิธีทางนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโคปี และ/หรือ เอกซ์เรย์สเปกโตรสโคปี และวิธีทางเคมีคำนวณ เพื่อหาค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน ระยะเวลา 9 เดือน

1.3.4 ศึกษาสมบัติการจดจำไอออนลบของสารรับไอออนลบชนิดเอไมด์บางชนิด เช่น อะมิโดไพโรลล์ และไอโซพทาลาไมด์ ที่มีผู้รายงานไว้ โดยใช้วิธีทางเคมีคำนวณเพื่อหาค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน เปรียบเทียบกับผลจากการทดลองทางเทคนิคทางนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโคปี ระยะเวลา 12 เดือน

1.3.5 ศึกษาถึงโครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อนของไอออนและสารรับไอออนลบชนิดเอไมด์บางชนิด เช่น อะมิโดไพโรลล์ และไอโซพทาลาไมด์ โดยวิธีทางเคมีคำนวณ และเปรียบเทียบกับข้อมูลจากการทดลองทางเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ และข้อมูลทางโครงสร้างจากเทคนิคเอ็กซ์เรย์สเปกโตรสโคปี ระยะเวลา 12 เดือน

1.4 แผนการดำเนินงานตลอดโครงการในแต่ละช่วง 6 เดือน

การวิจัยแบ่งออกเป็น 6 ขั้นตอนดังแสดงในตารางนี้

ปีที่	เดือนที่	ผลงานที่คาดว่าจะสำเร็จ
1	1-6	ศึกษาค้นคว้าข้อมูล สังเคราะห์สารรับไอออนลบบางชนิดที่มีหมู่เอไมด์เป็นองค์ประกอบ พิสูจน์ทราบสารที่สังเคราะห์ได้ ศึกษาสมบัติการจดจำไอออนลบของสารรับไอออนลบชนิดเอไมด์บางชนิด เช่น อะมิโดไพโรลล์ และไอโซพทาลาไมด์ ที่มีผู้รายงานไว้ โดยการคำนวณ
	6-12	สังเคราะห์สารรับไอออนลบบางชนิดที่มีหมู่เอไมด์เป็นองค์ประกอบ พิสูจน์ทราบสารที่สังเคราะห์ได้ ศึกษาสมบัติการจดจำไอออนลบของสารรับไอออนลบชนิดเอไมด์บางชนิด เช่น อะมิโดไพโรลล์ และไอโซพทาลาไมด์ ที่มีผู้รายงานไว้ โดยการคำนวณ
2	12-18	พิสูจน์ทราบสารที่สังเคราะห์ได้ ศึกษาสมบัติการจดจำไอออนลบของสารรับไอออนลบชนิดเอไมด์ที่สังเคราะห์ขึ้นโดยการทดลองและการคำนวณ การนำเสนอผลงานในการประชุมวิชาการระดับชาติ/นานาชาติ ครั้งที่ 1 ผลงานตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติในฐานข้อมูล ISI เรื่องที่ 1
	18-24	ศึกษาสมบัติการจดจำไอออนลบของสารรับไอออนลบชนิดเอไมด์ที่สังเคราะห์ขึ้นโดยการทดลองและการคำนวณ การนำเสนอผลงานในการประชุมวิชาการระดับชาติ/นานาชาติ ครั้งที่ 2 ผลงานตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติในฐานข้อมูล ISI เรื่องที่ 2

1.5 ผลงาน/หัวข้อเรื่องที่คาดว่าจะตีพิมพ์วารสารระดับนานาชาติในแต่ละปี

ปีที่ 1: ชื่อเรื่องที่คาดว่าจะตีพิมพ์: Anion Recognition Properties of Amido Pyrrole Derivatives: A DFT Study.

ชื่อวารสารที่คาดว่าจะตีพิมพ์: Journal of Molecular Structure: THEOCHEM

ปีที่ 2: ชื่อเรื่องที่คาดว่าจะตีพิมพ์: Anion Recognition Properties of Amide Based Receptors.

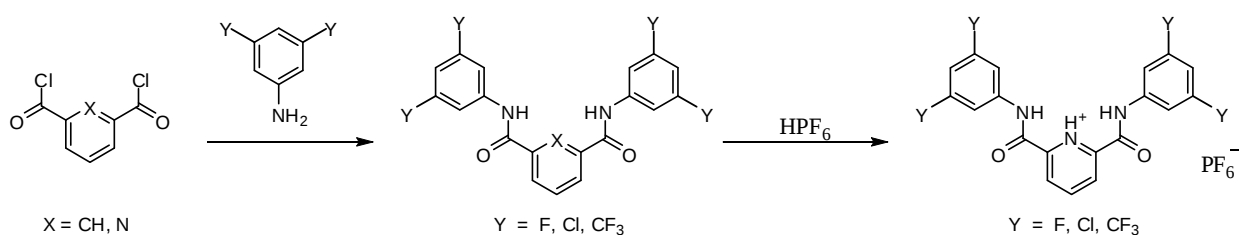
ชื่อวารสารที่คาดว่าจะตีพิมพ์: New Journal of Chemistry

2. วัตถุประสงค์ของโครงการ

- 2.1 เพื่อสังเคราะห์สารรับไอออนลบบางชนิดที่มีหมู่เอไมด์เป็นองค์ประกอบ
- 2.2 เพื่อศึกษาถึงสมบัติการจับกับไอออนลบบางชนิดของสารที่สังเคราะห์ได้
- 2.3 เพื่อหาโครงสร้างที่เสถียรและคำนวณค่าทางเทอร์โมไดนามิกส์ของสารประกอบเชิงซ้อนของสารรับไอออนลบชนิดเอไมด์บางชนิดกับไอออนลบโดยวิธีทางเคมีคำนวณ
- 2.4 เพื่อศึกษาถึงกลไกการจับกับไอออนลบของสารรับไอออนลบชนิดเอไมด์บางชนิดโดยวิธีทางเคมีคำนวณและเปรียบเทียบกับข้อมูลจากการทดลองทางเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโคปี และข้อมูลทางโครงสร้างจากเทคนิคเอ็กซ์เรย์สเปกโตรสโคปี

3. วิธีทดลอง

3.1 การสังเคราะห์



- | | | |
|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| 1 : X = CH, Y = Cl | 4 : X = N, Y = Cl | 7 : Y = Cl |
| 2 : X = CH, Y = F | 5 : X = N, Y = F | 8 : Y = F |
| 3 : X = CH, Y = CF ₃ | 6 : X = N, Y = CF ₃ | 9 : Y = CF ₃ |

แผนภาพที่ 1

3.1.1 การสังเคราะห์สารประกอบอนุพันธ์ของไอโซพธาลาไมด์ 1, 2 และ 3

สารประกอบอนุพันธ์ของไอโซพธาลาไมด์ได้แก่ *N,N'*-bis-(3,5-dichlorophenyl) isophthalamide (**1**) *N,N'*-bis-(3,5-difluorophenyl)isophthalamide (**2**) และ *N,N'*-bis-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)isophthalamide (**3**) สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยา coupling ของ isophthaloyl chloride และ 3,5-dichloroaniline, 3,5-difluoroaniline และ 3,5-bis(trifluoromethyl)aniline สำหรับสาร **1**, **2** และ **3** ตามลำดับ ดังแผนภาพที่ 1 ในตัวทำละลาย ไตคลอโรมีเทน โดยใช้ triethylamine เป็นเบส และ 4-dimethylaminopyridine (DMAP) เป็น

ตัวเร่งปฏิกิริยา ของผสมดังกล่าวถูกคนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง แล้วจึงระเหยตัวทำละลายออก ล้างของแข็งที่เหลือด้วยน้ำกลั่น ไตคลอโรมีเทน และเมทานอล นำของแข็งที่ได้ไปวิเคราะห์โครงสร้างด้วยเทคนิค ^1H และ ^{13}C นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโคปี เทคนิคแมสสเปกโตรสโคปี และเทคนิคการวิเคราะห์ธาตุ

3.1.2 การสังเคราะห์สารประกอบอนุพันธ์ของไพรีดีน 4, 5 และ 6

สารประกอบอนุพันธ์ของไพรีดีน ได้แก่ *N,N'*-bis-(3,5-dichlorophenyl)pyridine-2,6-dicarboxamide (4) *N,N'*-bis-(3,5-difluorophenyl)pyridine-2,6-dicarboxamide (5) และ *N,N'*-bis-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)pyridine-2,6-dicarboxamide (6) สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยา coupling ของ pyridine-2,6-dicarbonyl chloride และ 3,5-dichloroaniline, 3,5-difluoroaniline และ 3,5-bis(trifluoromethyl)aniline สำหรับสาร 4, 5 และ 6 ตามลำดับ ดังแผนภาพที่ 1 ในตัวทำละลายไตคลอโรมีเทน โดยใช้ tri-*n*-butylamine เป็นเบส และ 4-dimethylaminopyridine (DMAP) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ของผสมดังกล่าวถูกคนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง แล้วจึงระเหยตัวทำละลายออก ล้างของแข็งที่เหลือด้วยน้ำกลั่น ไตคลอโรมีเทน และเมทานอล นำของแข็งที่ได้ไปวิเคราะห์โครงสร้างด้วยเทคนิค ^1H และ ^{13}C นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโคปี เทคนิคแมสสเปกโตรสโคปี และเทคนิคการวิเคราะห์ธาตุ

3.1.3 การเตรียมสารประกอบที่ถูกโปรโตเนตของอนุพันธ์ของไพรีดีน 7, 8 และ 9

สารประกอบที่ถูกโปรโตเนตของอนุพันธ์ของ pyridine-2,6-dicarbonyl ได้แก่ 2,6-bis(3,5-dichlorophenylcarbamoyl)pyridinium (7) 2,6-bis(3,5-difluorophenylcarbamoyl)pyridinium (8) และ 2,6-bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenylcarbamoyl)pyridinium (9) เตรียมได้โดยละลายสารประกอบอนุพันธ์ของไพรีดีน 4, 5 และ 6 ในเมทานอล และเติมกรดเฮกซะฟลูออโรฟอสฟอริก 1 equivalent คนสารละลายเป็นเวลา 15 นาที ระเหยตัวทำละลายออก ทำให้แห้งด้วยปั๊มสุญญากาศ

3.2 การวิเคราะห์โดยใช้วิธีเคมีคำนวณ

วิเคราะห์โครงสร้างที่เหมาะสมของสารรับไอออนลบชนิดเอไมด์ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 และ 9 และโครงสร้างที่เหมาะสมรวมทั้งสมบัติการจดจำไอออนลบของสารประกอบเชิงซ้อนของสารรับไอออนลบชนิดเอไมด์ดังกล่าวกับฟลูออไรด์ คลอไรด์ โบรไมด์ ไดไฮโดรเจนฟอสเฟต ไฮโดรเจนซัลเฟต และไนเตรตไอออน ซึ่งอยู่ในรูปเกล็ดเตตระบิวทิลแอมโมเนียม โดยการคำนวณจากวิธีทางทฤษฎีเด้นซิตีฟังก์ชันนัล (DFT) ในสถานะก๊าซ การคำนวณกระทำโดยใช้ Becke's three-parameter exchange functional ร่วมกับ Lee-Yang-Parr correlation functional (B3LYP) โครงสร้างที่เหมาะสมทุกโครงสร้างทำการคำนวณทางโมเลกุลาร์ออร์บิทัล (MO) ที่ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) ซึ่งการคำนวณเหล่านี้ทำโดยใช้โปรแกรม GAUSSIAN09 และโปรแกรม GaussView5 ใช้เพื่อติดตาม และแสดงโครงสร้างของสารประกอบและสารประกอบเชิงซ้อนที่เปลี่ยนแปลงไปซึ่งได้จากข้อมูลที่คำนวณแล้วจากโปรแกรม GAUSSIAN09 รูปแสดงโครงสร้างของโมเลกุลได้จากโปรแกรม GaussView5

ค่า standard enthalpy change (ΔH_{298}^O) และ standard Gibbs free energy change (ΔG_{298}^O) ของทุกๆ การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน ได้จากการคำนวณค่า frequency ที่ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) และ zero point vibration energy (ZPVE) correction ค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (K) ที่ 298.15 K และ 1 ความดันบรรยากาศ สำหรับทุกปฏิกิริยาคำนวณจากสมการทางเทอร์โมไดนามิกส์ คือ

$$\Delta G^O = -RT \ln K$$

3.3 การวิเคราะห์โดยใช้เทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโคปี

วิเคราะห์สมบัติการจดจำไอออนลบของสารรับไอออนลบชนิดเอไมด์ **1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 และ 9** กับฟลูออไรด์ คลอไรด์ โบรไมด์ ไดไฮโดรเจนฟอสเฟต ไฮโดรเจนซัลเฟต และไนเตรต ไอออน ซึ่งอยู่ในรูปเกลือเตตระบิวทิลแอมโมเนียม โดยใช้เทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ไทดเรชัน (NMR titration) ในตัวทำละลาย dimethylsulfoxide- d_6 (DMSO- d_6) เพื่อสังเกตค่า chemical shift ของโปรตอนที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของกรดอะมิโนขณะทำการไทเตรต และนำผลที่ได้มาหาค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (K_{asso}) โดยใช้โปรแกรม EQNMR

ค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนสามารถบอกถึงความเสถียรของสารประกอบเชิงซ้อนที่เกิดขึ้น ซึ่งขึ้นอยู่กับแรงกระทำระหว่างลิแกนด์ (L) กับไอออนโลหะ หรือไอออนลบ หรือโมเลกุลที่เป็นกลางนั้นๆ (M) เมื่อพิจารณาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (ML)



ดังนั้นค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (K) เขียนได้เป็น

$$K = \frac{[ML]}{[M][L]}$$

เมื่อผสม M กับ L แล้วเกิดสารประกอบเชิงซ้อนขึ้นนั้น จะเกิดการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งของสัญญาณ NMR ไปจากตำแหน่งเดิมเมื่อมี M หรือ L อิสระเพียงอย่างเดียว ซึ่งเรียกว่า chemical induced shift

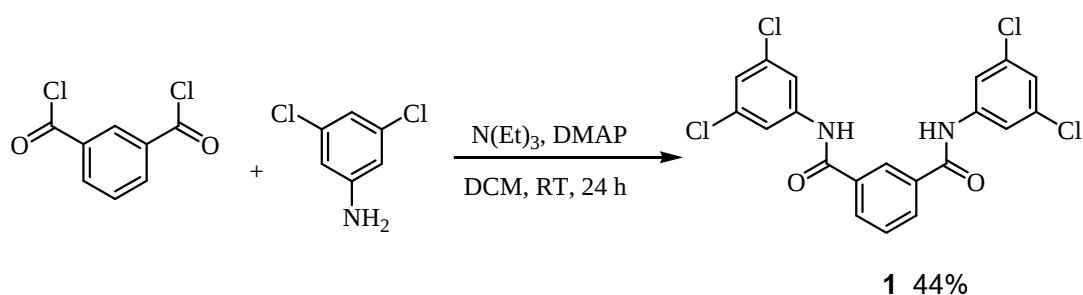
การหาค่า K โดยโปรแกรม EQNMR นั้นสามารถทำได้โดยวิธีการ iteration กล่าวคือเริ่มคำนวณค่าความเข้มข้นของ M ก่อน แล้วนำไปแทนค่าเพื่อให้ได้ค่า [L] นำค่า [L] ที่ได้คำนวณหาค่า [M] ต่อกันไปเรื่อยๆ จนกว่าค่าที่เบี่ยงเบนเข้าหากัน และอาศัยค่าสัดส่วนโมลและค่า chemical shift จากการทดลองประกอบเพื่อให้ค่า K ที่ได้มีความถูกต้องที่สุด

4. ผลการทดลองและการอภิปรายผล

4.1 การสังเคราะห์

4.1.1 การสังเคราะห์สารประกอบอนุพันธ์ของไอโซฟทาลาไมด์ 1, 2 และ 3

N,N'-Bis-(3,5-dichlorophenyl)isophthalamide, 1



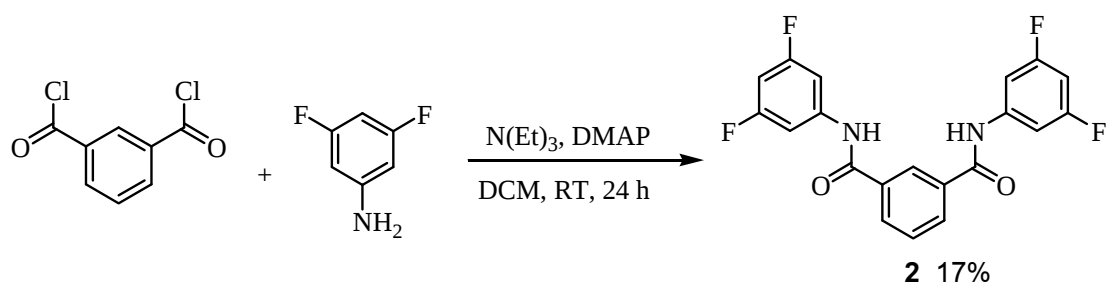
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 7.33 (2H, t, $J = 1.74$ Hz, ArHC para to NHCO), 7.73 (1H, t, $J = 7.75$ Hz, ArHC meta to CONH), 7.90 (4H, d, $J = 1.7$ Hz, ArHC ortho to NHCO), 8.15 (2H, d, $J = 7.75$ Hz, ArHC ortho to CONH), 8.50 (1H, s, ArHC ortho to CONH), 10.77 (2H, s, CONH)

$^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) δ 118.4 (4x CH_{Ar}), 123.1 (2x CH_{Ar}), 127.2, (CH_{Ar}), 129.0(CH_{Ar}), 131.2 (2x CH_{Ar}), 134.0 (2x $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{CONH}$), 134.5 (4x $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{Cl}$), 141.4, (2x $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{NH}$), 165.4. (2x CONH)

ESMS (-ve): m/z (% rel. Intensity) 453.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^-$ (89)

m.p. $> 270^\circ\text{C}$

N,N'-Bis-(3,5-difluorophenyl)isophthalamide, 2



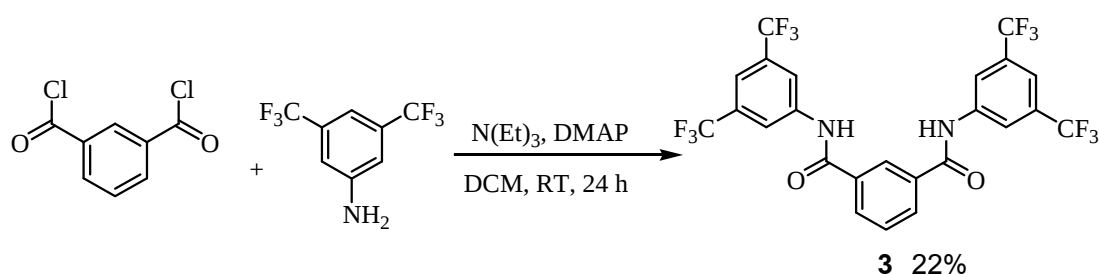
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 6.97 (2H, t, J = 16.39 Hz, ArHC para to NHCO), 7.56 (4H, d, J = 7.66 Hz, ArHC ortho to NHCO), 7.73 (1H, t, J = 7.75 Hz, ArHC meta to CONH), 8.15 (2H, d, J = 7.76 Hz, ArHC ortho to CONH), 8.50 (1H, s, ArHC ortho to CONH), 10.77 (2H, s, CONH)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 98.9 (4xCH_{Ar}), 103.1 (2xCH_{Ar}), 127.1, (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 131.1 (2xCH_{Ar}), 134.6 (2xC_{Ar}-CONH), 141.5 (4xC_{Ar}-F), 141.6, (2xC_{Ar}-NH), 165.4. (2x CONH)

ESMS (-ve): m/z (% rel. Intensity) 387.9 [M+H]⁻ (100)

m.p. > 270°C

***N,N'*-Bis-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)isophthalamide, 3**



¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.78 (1H, t, J = 7.60 Hz, ArHC meta to NHCO), 7.83 (2H, s, para NHCO), 8.24 (2H, d, J = 7.60 Hz, ArHC ortho to CONH), 8.54 (4H, s, ortho to CONH), 8.65 (1H, s, ortho to CONH), 11.05 (2H, s, CONH).

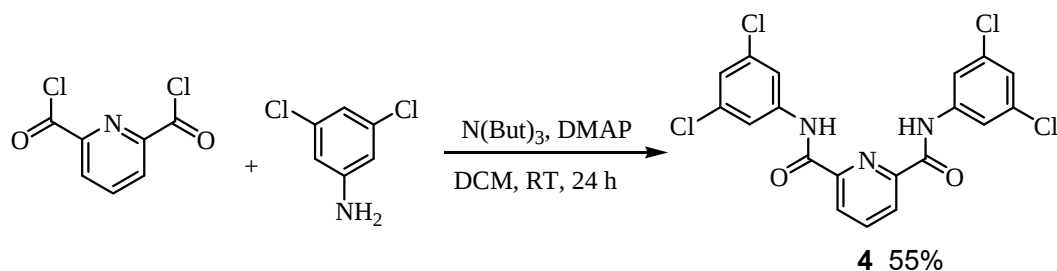
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 116.6 (2xCH_{Ar}), 120.0 (4xCF₃), 127.3, (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 130.6 (2xCH_{Ar}), 130.9, (2xCH_{Ar}), 131.2, (2xCH_{Ar}), 134.4 (4xC_{Ar}-CF₃), 140.9, (C_{Ar}), 165.6 (2x CONH).

ESMS (-ve): m/z (% rel. Intensity) 587.2 [M+H]⁻ (100)

m.p. > 270°C

4.1.2 การสังเคราะห์สารประกอบอนุพันธ์ของไพริดีน 4, 5 และ 6

***N,N'*-Bis(3,5-dichlorophenyl)pyridine-2,6-dicarboxamide, 4**



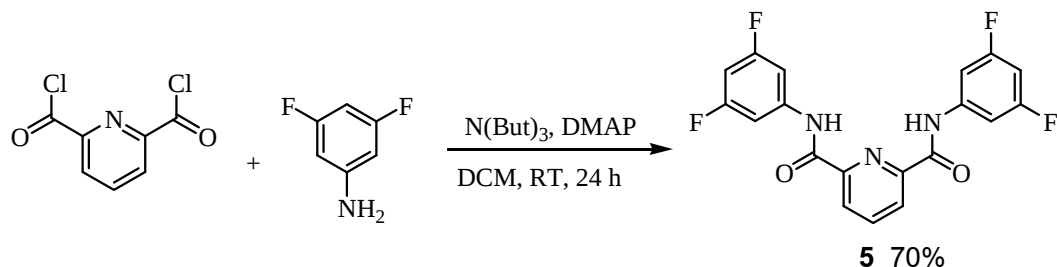
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.43 (2H, s, ArHC para to NHCO), 8.05 (4H, s, ArHC ortho to NHCO), 8.31 (1H, t, *J* = 7.80 Hz, ArHC meta to CONH), 8.41 (2H, d, *J* = 7.60 Hz, ArHC ortho to CONH), 11.09 (2H, s, CONH)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 119.5 (4xCH_{Ar}), 120.2 (2xCH_{Ar}), 123.6, (2xCH_{Pyridine}), 126.4 (4xC_{Ar}-Cl), 134.5 (CH_{Pyridine}), 140.8 (2xC_{Ar}-NH), 148.5 (2xC_{Pyridine}-CONH), 162.4. (2x CONH)

ESMS (-ve): *m/z* (% rel. Intensity) 454.0 [M+H]⁻ (100)

m.p. > 270°C

***N,N'*-Bis(3,5-difluorophenyl)pyridine-2,6-dicarboxamide, 5**



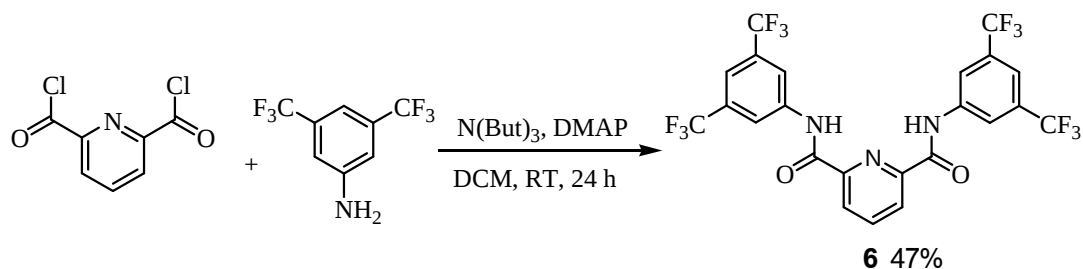
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.05 (2H, t, *J* = 9.0 Hz, ArHC para to NHCO), 7.71 (4H, d, *J* = 8.0 Hz, ArHC ortho to NHCO), 8.32 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, ArHC meta to CONH), 8.41 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, ArHC ortho to CONH), 11.15 (2H, s, CONH)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 100.0 (2xCH_{Ar}), 104.0, (2xCH_{Ar}), 104.3 (2xCH_{Ar}), 126.4, (2xCH_{Pyridine}), 140.8 (CH_{Pyridine}), 141.0 (C_{Ar}-NH), 141.2 (C_{Ar}-NH), 148.6 (2xC_{Pyridine}-CONH), 161.8 (2x CONH), 162.5 (2xC_{Ar}-F), 164.0 (C_{Ar}-F), 164.2 (C_{Ar}-F)

ESMS (-ve): *m/z* (% rel. Intensity) 388.2 [M+H]⁻ (100)

m.p. > 270°C

***N,N'*-Bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)pyridine-2,6-dicarboxamide, 6**



¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.91 (2H, s, ArHC para to NHCO), 8.37 (1H, t, J = 7.6 Hz, ArHC meta to CONH) 8.45 (2H, d, J = 7.2 Hz, ArHC ortho to CONH) 8.70(4H, s, ArHC ortho to NHCO 11.45 (2H, s, CONH)

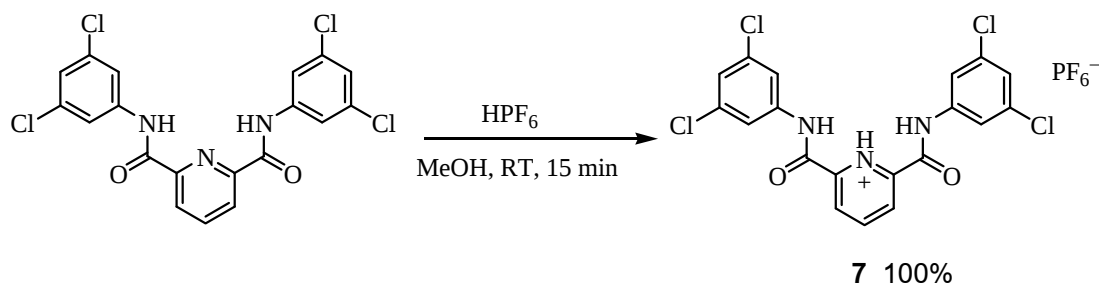
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 99.0 (2xCH_{Ar}), 114.7, (2xCH_{Pyridine}), 120.9 (4xCF₃), 126.4, (4xCH_{Ar}), 131.4 (2xC_{Ar}-CF₃), 131.7 (2xC_{Ar}-CF₃), 140.5 (2xC_{Ar}-NH), 141.0 (CH_{Pyridine}), 148.4 (2xC_{Pyridine}-CONH), 162.8 (2xCONH)

ESMS (-ve): m/z (% rel. Intensity) 588.1 [M+H]⁻ (100)

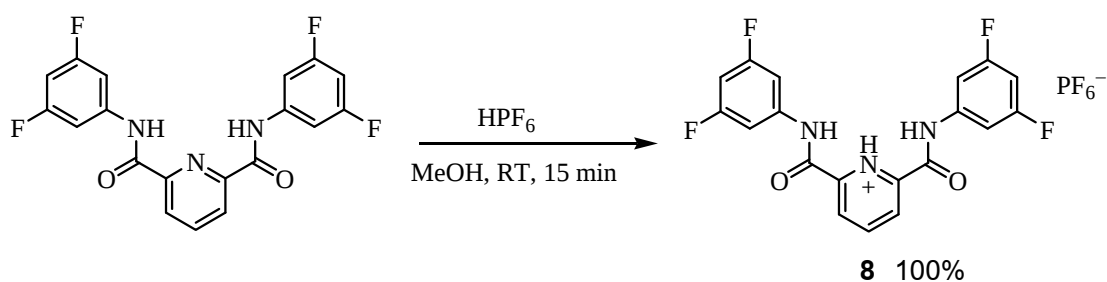
m.p. > 270°C

4.1.3 การเตรียมสารประกอบที่ถูกโปรโตเนตของอนุพันธ์ของไพริดีน 7, 8 และ 9

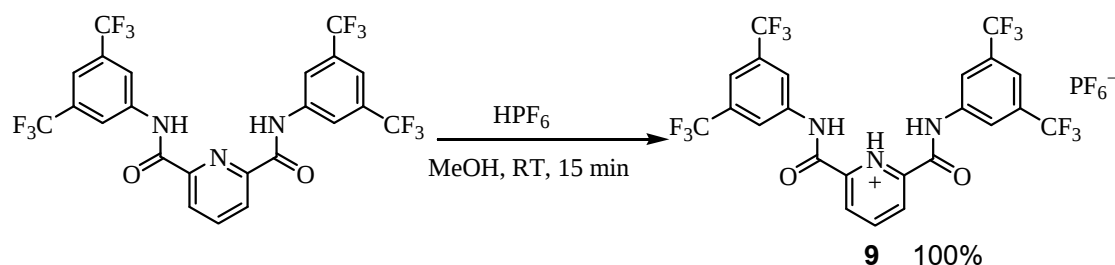
2,6-Bis(3,5-dichlorophenylcarbamoyl)pyridinium, 7



2,6-Bis(3,5-difluorophenylcarbamoyl)pyridinium, 8



2,6-Bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenylcarbamoyl)pyridinium, 9



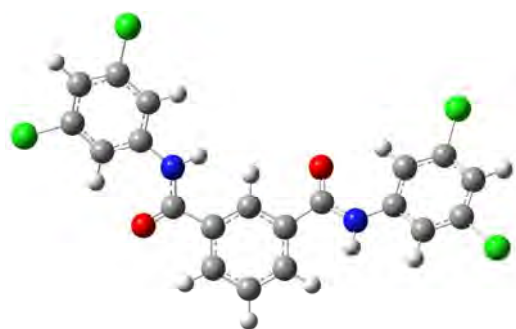
4.2 การวิเคราะห์โดยใช้วิธีเคมีคำนวณ

จากการคำนวณด้วยวิธีทางทฤษฎีเด้นซิตีฟังก์ชันนัล (DFT) ซึ่งคำนวณโดยใช้ Becke's three-parameter exchange functional ร่วมกับ Lee-Yang-Parr correlation functional (B3LYP) โครงสร้างที่เหมาะสมทุกโครงสร้างทำการคำนวณทางโมเลกุลลาร์ออร์บิทัล (MO) ที่ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) ในสถานะก๊าซ โดยใช้โปรแกรม GAUSSIAN09 และโปรแกรม GaussView5 ใช้เพื่อติดตาม พบว่าโครงสร้างที่เหมาะสมของสารประกอบอนุพันธ์ของไอโซพทาลาไมด์ **1**, **2** และ **3** สารประกอบอนุพันธ์ของไพรีดีน **4**, **5** และ **6** และสารประกอบที่ถูกโปรโตเนตของอนุพันธ์ของไพรีดีน **7**, **8** และ **9** แสดงดังรูปที่ 4.1, 4.2 และ 4.3 ตามลำดับ

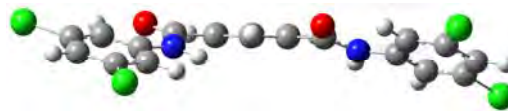
พบว่าโครงสร้างที่เหมาะสมของสารประกอบอนุพันธ์ของไอโซพทาลาไมด์ **1**, **2** และ **3** มีโครงสร้างแบบ *syn-anti* ทุกสารประกอบ ในขณะที่สารประกอบอนุพันธ์ของไพรีดีน **4**, **5** และ **6** มีโครงสร้างแบบ *syn-syn* ทุกสารประกอบ เนื่องจากการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่าง NH-เอไมด์และ N-ไพรีดีน และสารประกอบที่ถูกโปรโตเนตของอนุพันธ์ของไพรีดีน **7**, **8** และ **9** มีโครงสร้างแบบ *anti-anti* ทุกสารประกอบ เนื่องจากการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่าง CO-เอไมด์และ NH⁺-ไพรีดีเนียม

โครงสร้างที่เหมาะสมของสารประกอบเชิงซ้อนของสารรับไอออนลบชนิดเอไมด์ **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8** และ **9** กับฟลูออไรด์ คลอไรด์ โบรไมด์ ไดไฮโดรเจนฟอสเฟต ไฮโดรเจนซัลเฟต และไนเตรตไอออน ซึ่งอยู่ในรูปเกลือเตตระบิวทิลแอมโมเนียม แสดงดังรูปที่ 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 4.10, 4.11 และ 4.12 ตามลำดับ

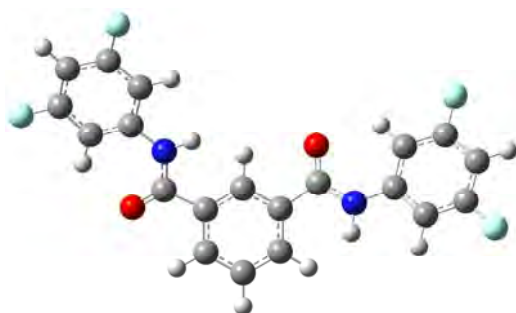
ซึ่งพบว่าทุกโครงสร้างที่เหมาะสมของสารประกอบเชิงซ้อนของสารรับไอออนลบชนิดเอไมด์ **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8** และ **9** กับฟลูออไรด์ คลอไรด์ โบรไมด์ ไดไฮโดรเจนฟอสเฟต ไฮโดรเจนซัลเฟต และไนเตรตไอออน มีโครงสร้างแบบ *syn-syn* เนื่องจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างไอออนลบกับ NH-เอไมด์และไฮโดรเจนอะตอมที่อยู่บนโครงสร้างหลัก



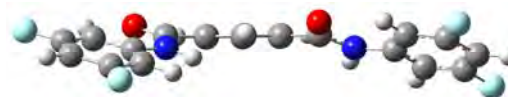
1 (Top view)



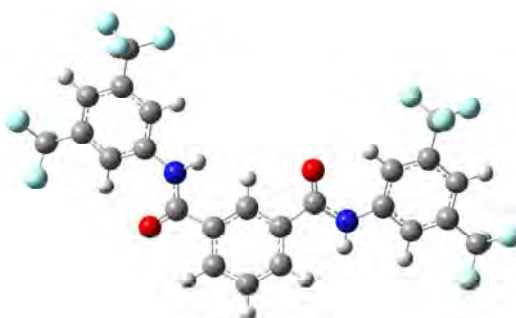
1 (Side view)



2 (Top view)



2 (Side view)

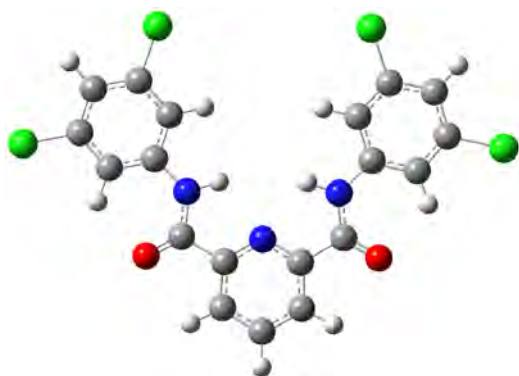


3 (Top view)



3 (Side view)

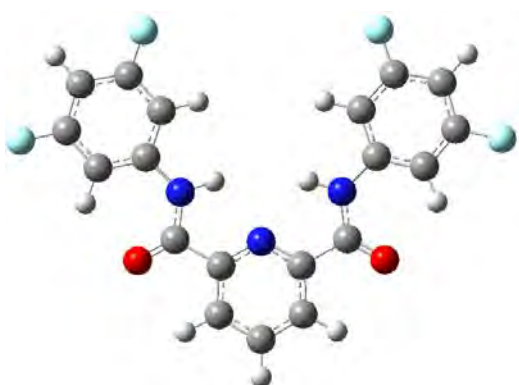
รูปที่ 4.1 โครงสร้างที่เหมาะสมของสารประกอบ **1**, **2** และ **3** ที่ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) ในสถานะก๊าซ



4 (Top view)



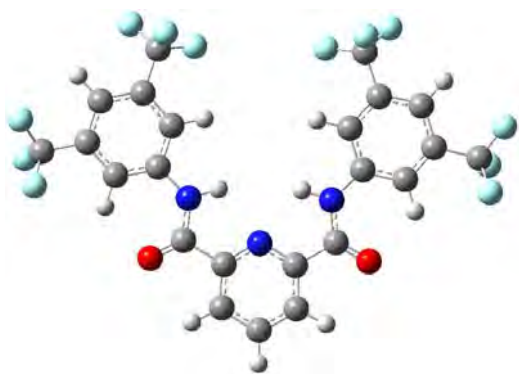
4 (Side view)



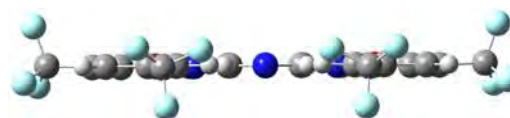
5 (Top view)



5 (Side view)



6 (Top view)



6 (Side view)

รูปที่ 4.2 โครงสร้างที่เหมาะสมของสารประกอบ 4, 5 และ 6 ที่ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) ในสถานะก๊าซ



7 (Top view)



7 (Side view)



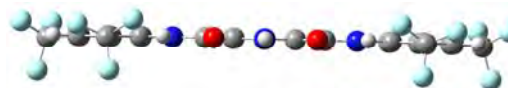
8 (Top view)



8 (Side view)

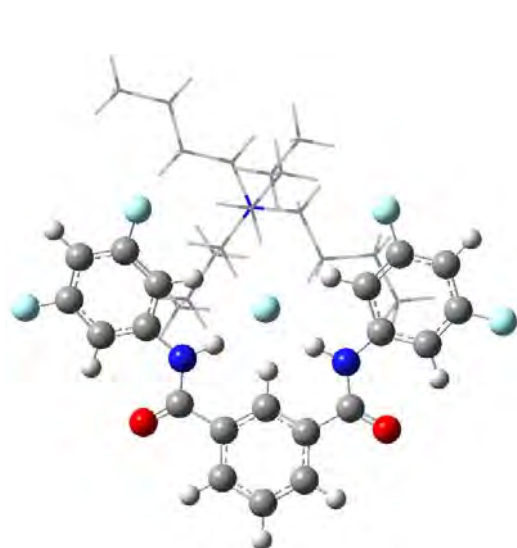


9 (Top view)

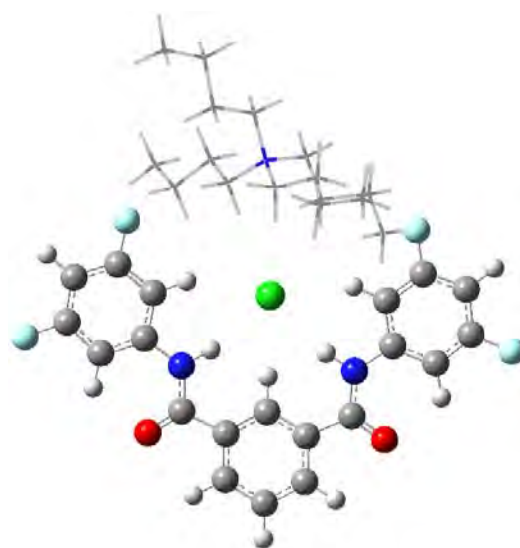


9 (Side view)

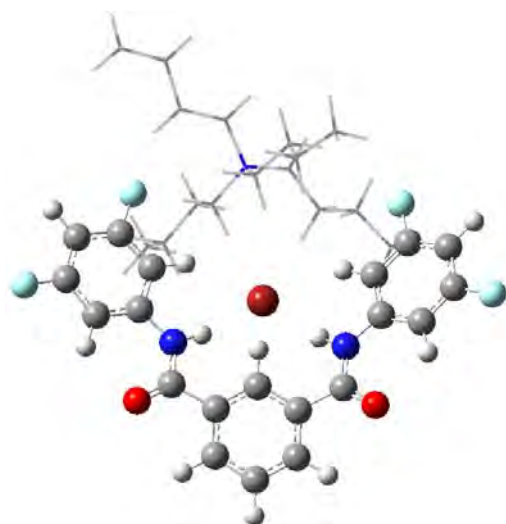
รูปที่ 4.3 โครงสร้างที่เหมาะสมของสารประกอบ 7, 8 และ 9 ที่ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) ในสถานะก๊าซ



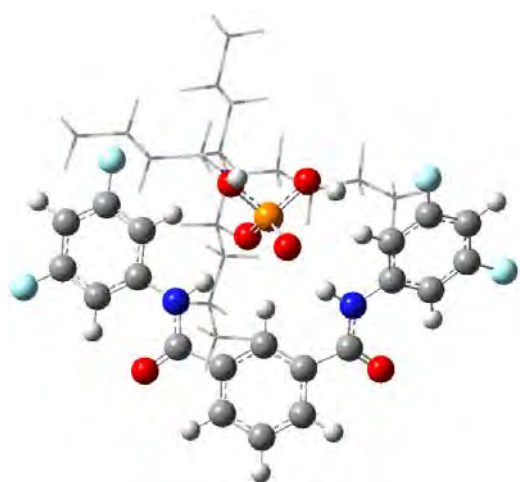
[1.F]TBA



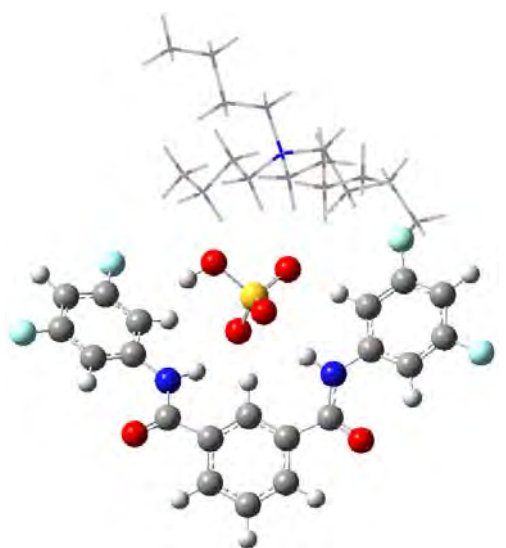
[1.Cl]TBA



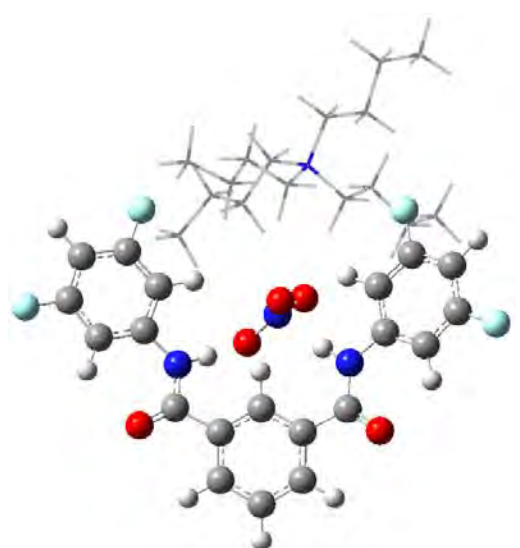
[1.Br]TBA



[1.H₂PO₄]TBA

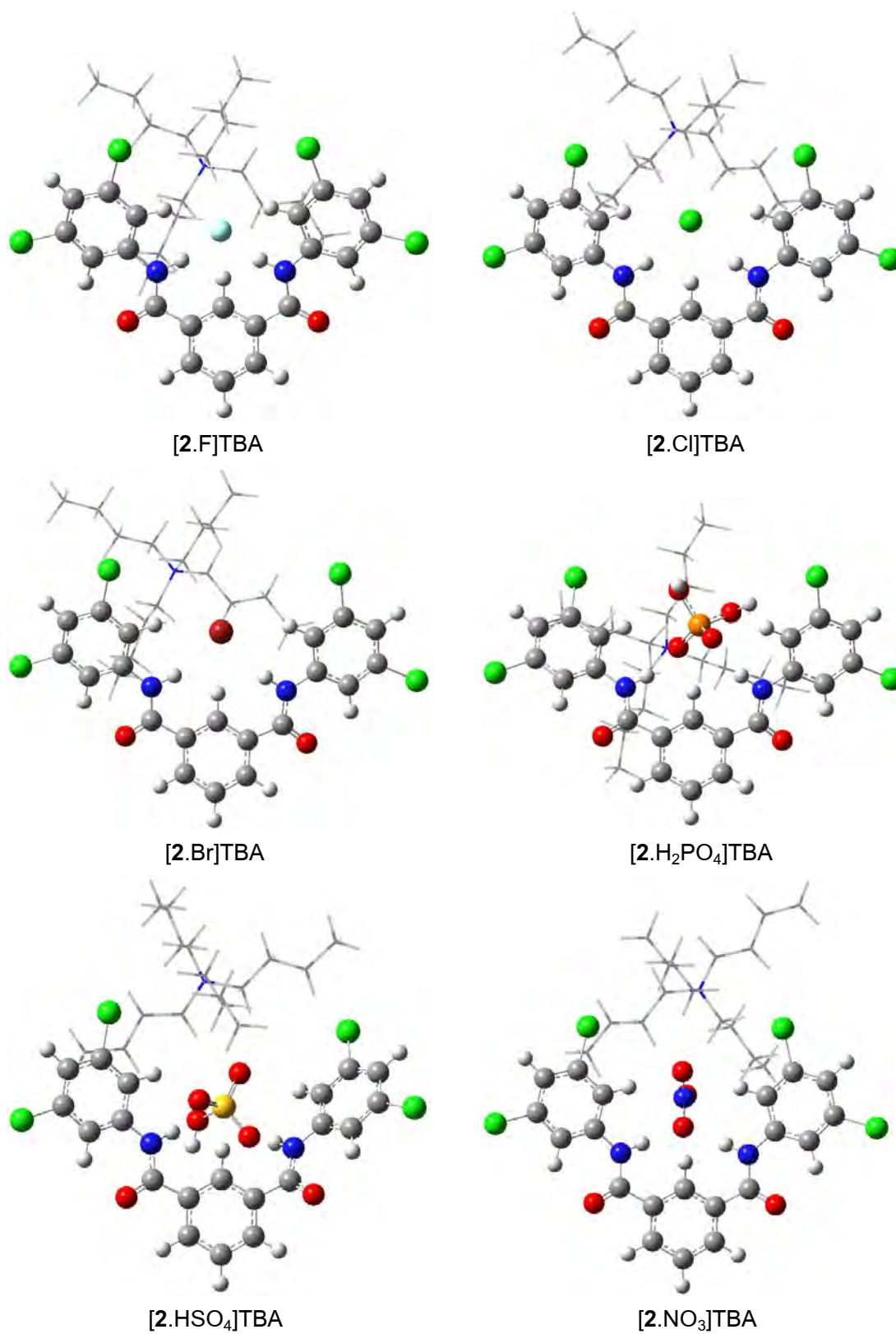


[1.HSO₄]TBA

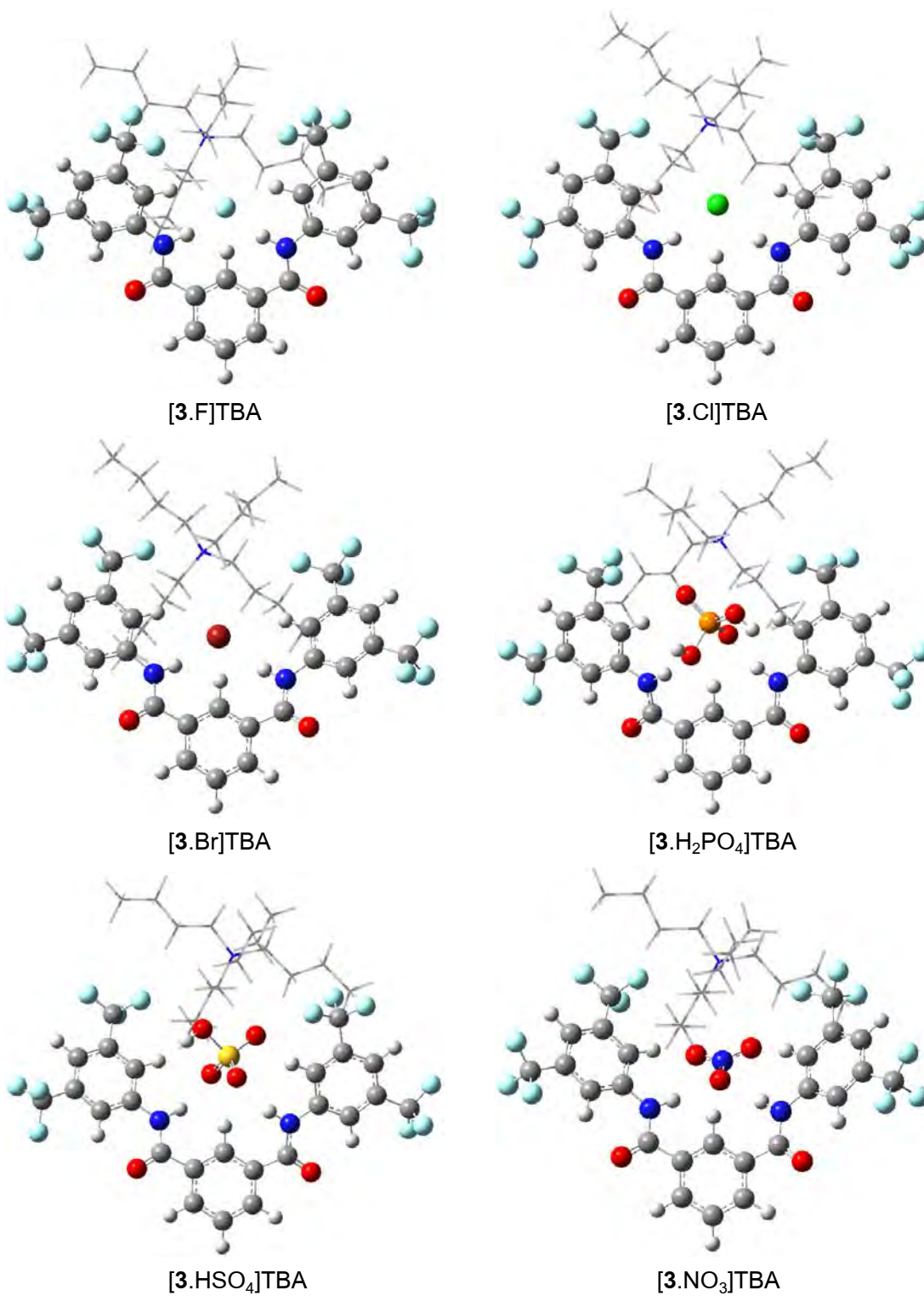


[1.NO₃]TBA

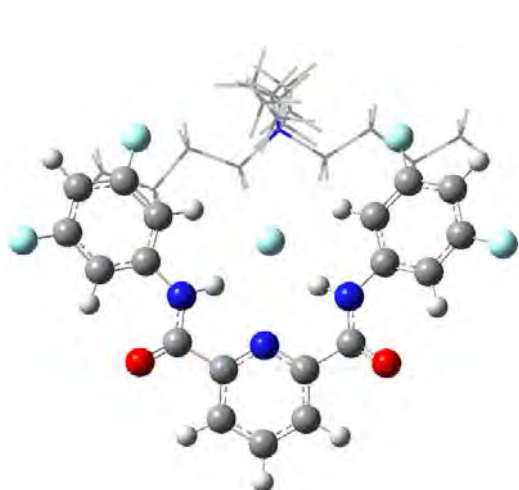
รูปที่ 4.4 โครงสร้างที่เหมาะสมของสารประกอบ 1 กับเกลือ TBA ของไอออนลบชนิดต่างๆ ที่ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) ในสถานะก๊าซ



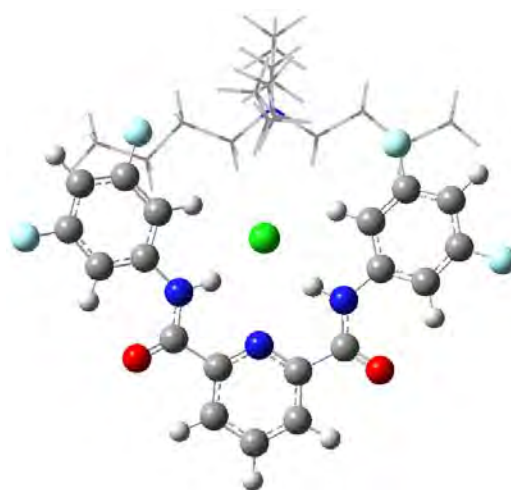
รูปที่ 4.5 โครงสร้างที่เหมาะสมของสารประกอบ 2 กับเกลือ TBA ของไอออนลบชนิดต่างๆ ที่ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) ในสถานะก๊าซ



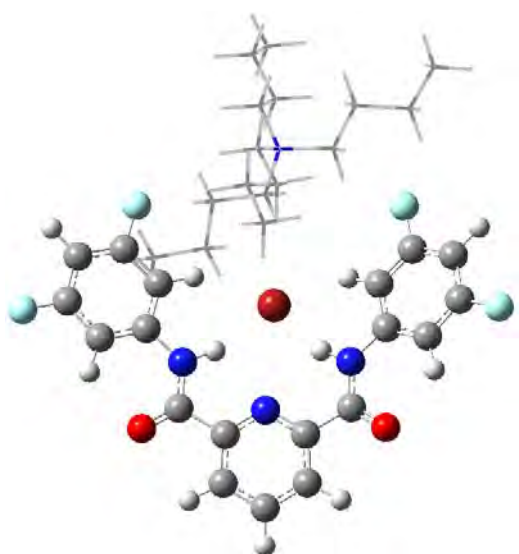
รูปที่ 4.6 โครงสร้างที่เหมาะสมของสารประกอบ 3 กับเกลือ TBA ของไอออนลบชนิดต่างๆ ที่ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) ในสถานะก๊าซ



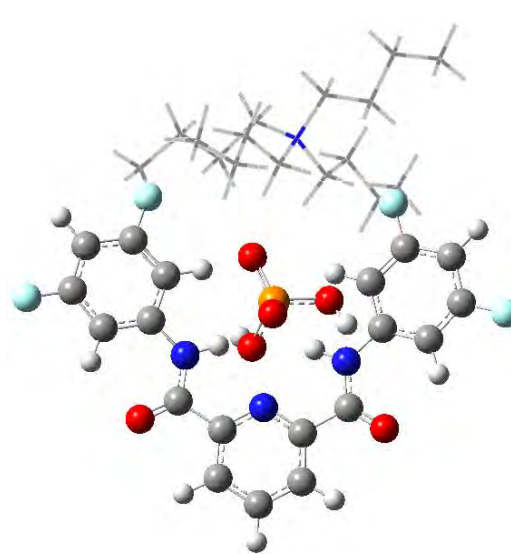
[4.F]TBA



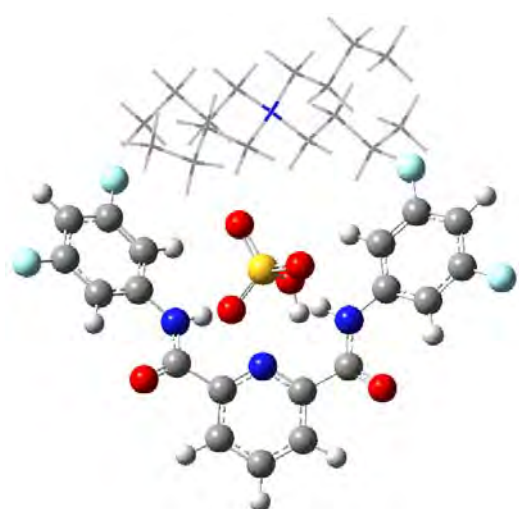
[4.Cl]TBA



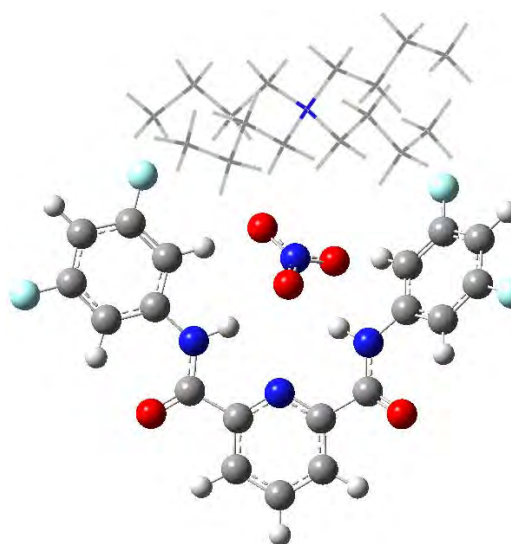
[4.Br]TBA



[4.H₂PO₄]TBA

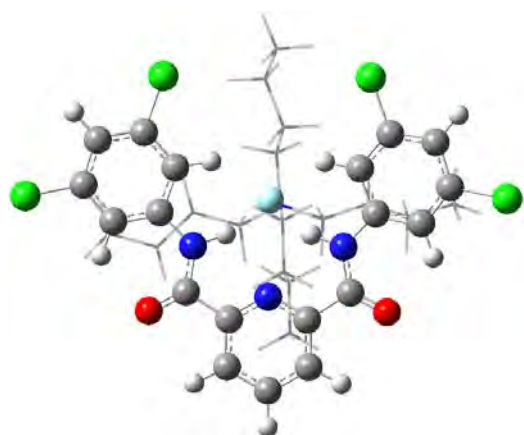


[4.HSO₄]TBA

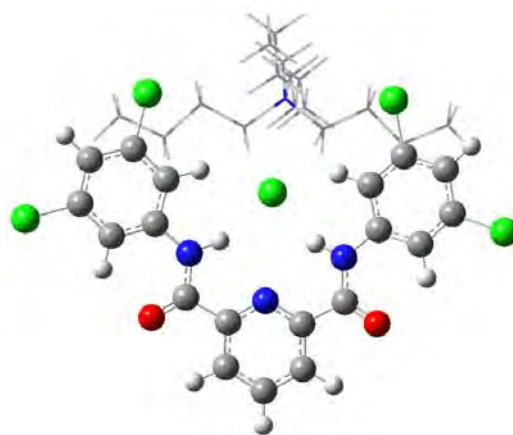


[4.NO₃]TBA

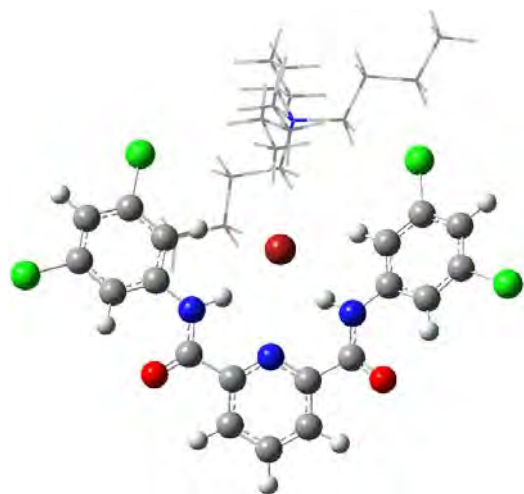
รูปที่ 4.7 โครงสร้างที่เหมาะสมของสารประกอบ 4 กับเกลือ TBA ของไอออนลบชนิดต่างๆ ที่ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) ในสถานะก๊าซ



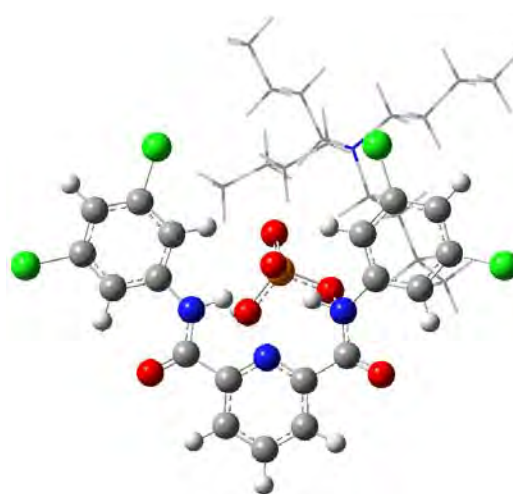
[5.F]TBA



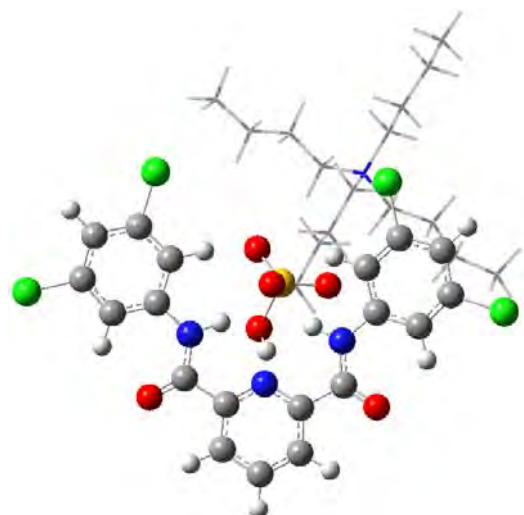
[5.Cl]TBA



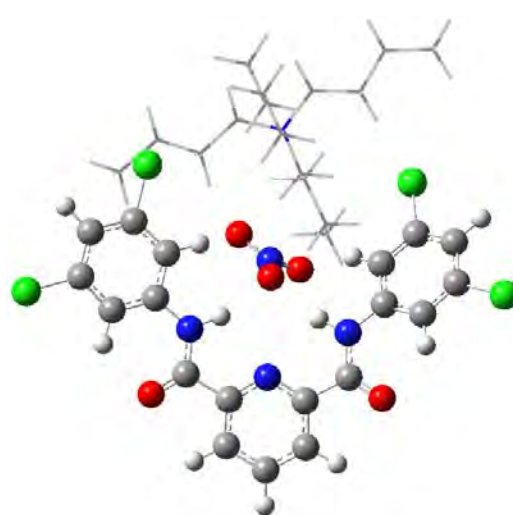
[5.Br]TBA



[5.H₂PO₄]TBA

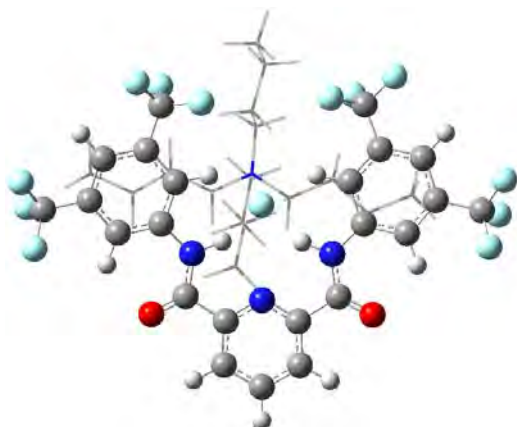


[5.HSO₄]TBA

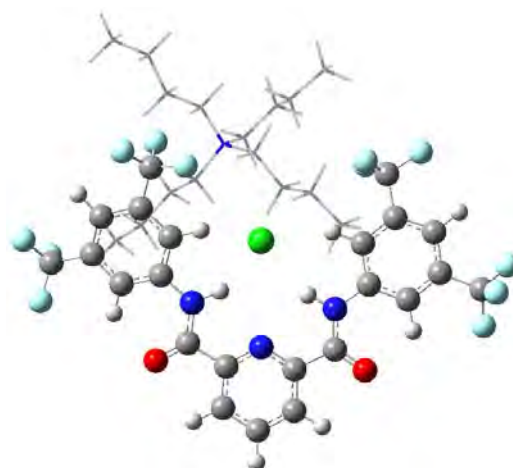


[5.NO₃]TBA

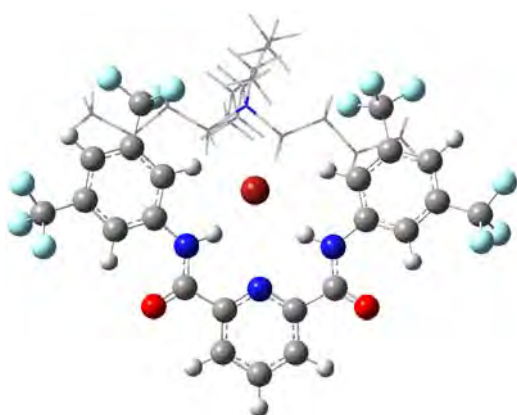
รูปที่ 4.8 โครงสร้างที่เหมาะสมของสารประกอบ 5 กับเกลือ TBA ของไอออนลบชนิดต่างๆ ที่ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) ในสถานะก๊าซ



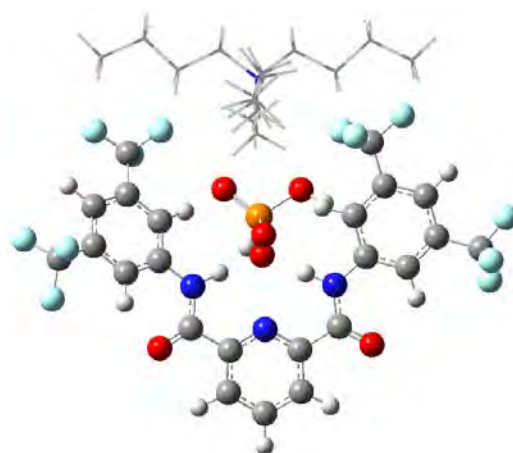
[6.F]TBA



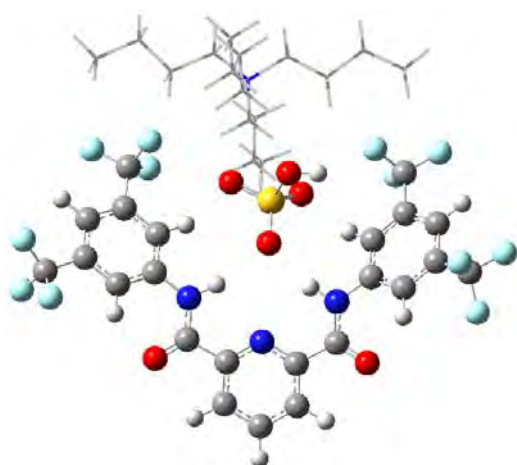
[6.Cl]TBA



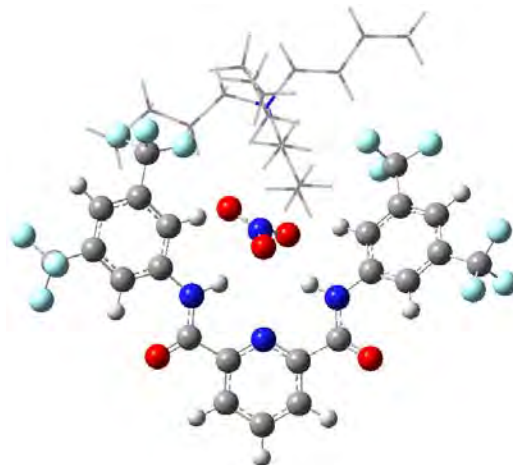
[6.Br]TBA



[6.H₂PO₄]TBA

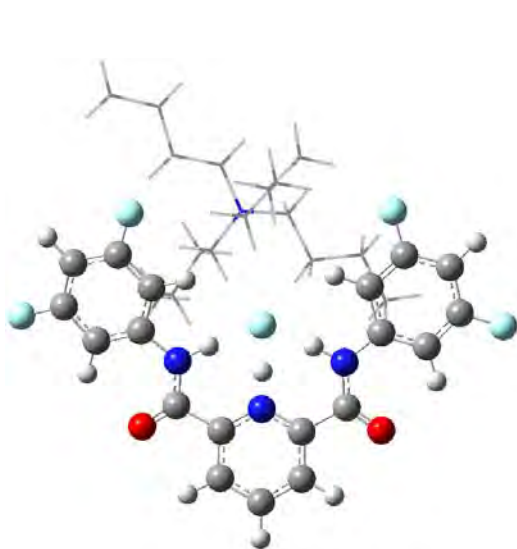


[6.HSO₄]TBA

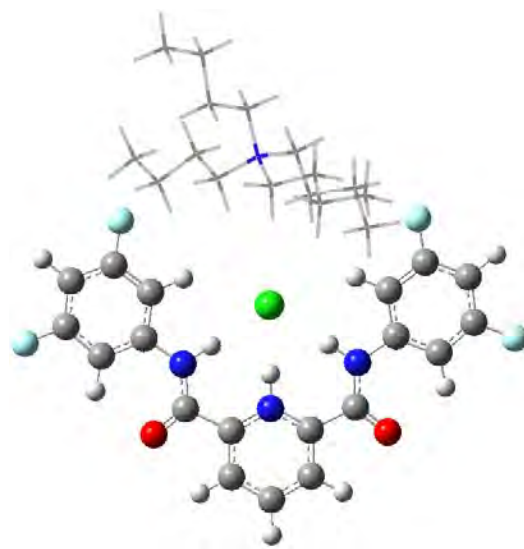


[6.NO₃]TBA

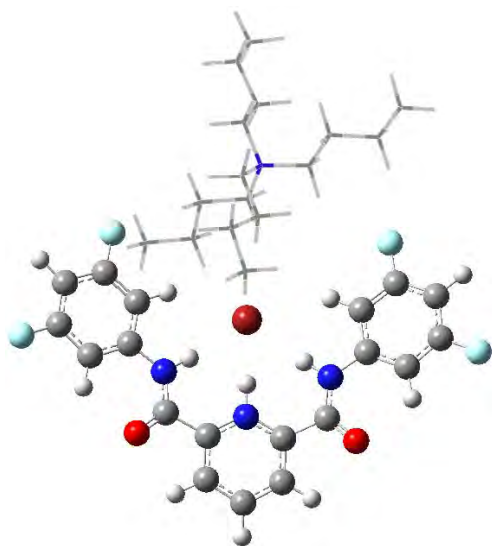
รูปที่ 4.9 โครงสร้างที่เหมาะสมของสารประกอบ 6 กับเกลือ TBA ของไอออนลบชนิดต่างๆ ที่ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) ในสถานะก๊าซ



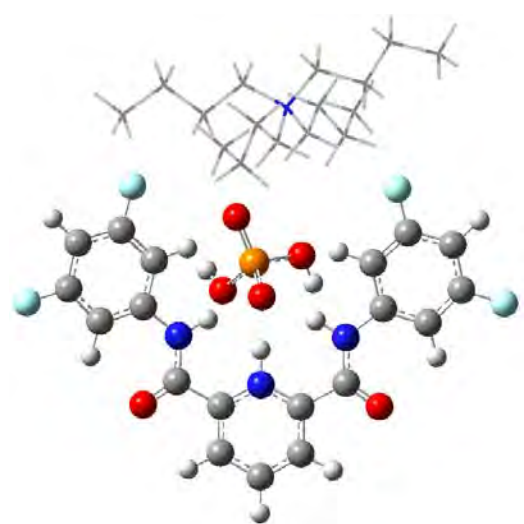
[7.F]TBA



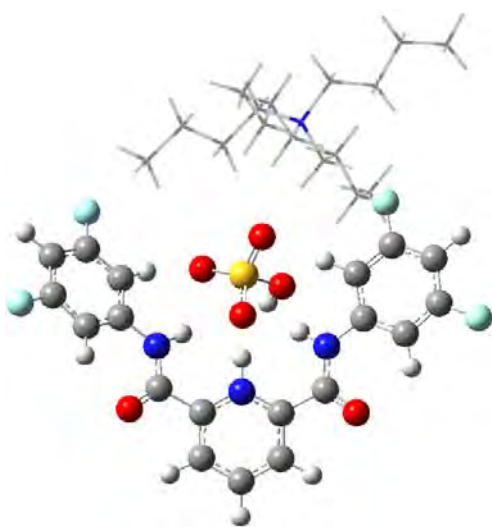
[7.Cl]TBA



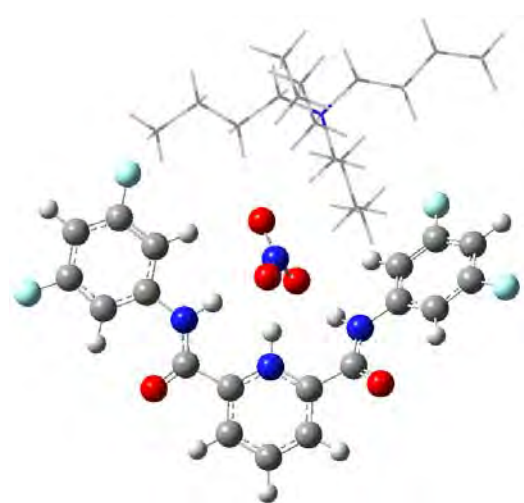
[7.Br]TBA



[7.H₂PO₄]TBA

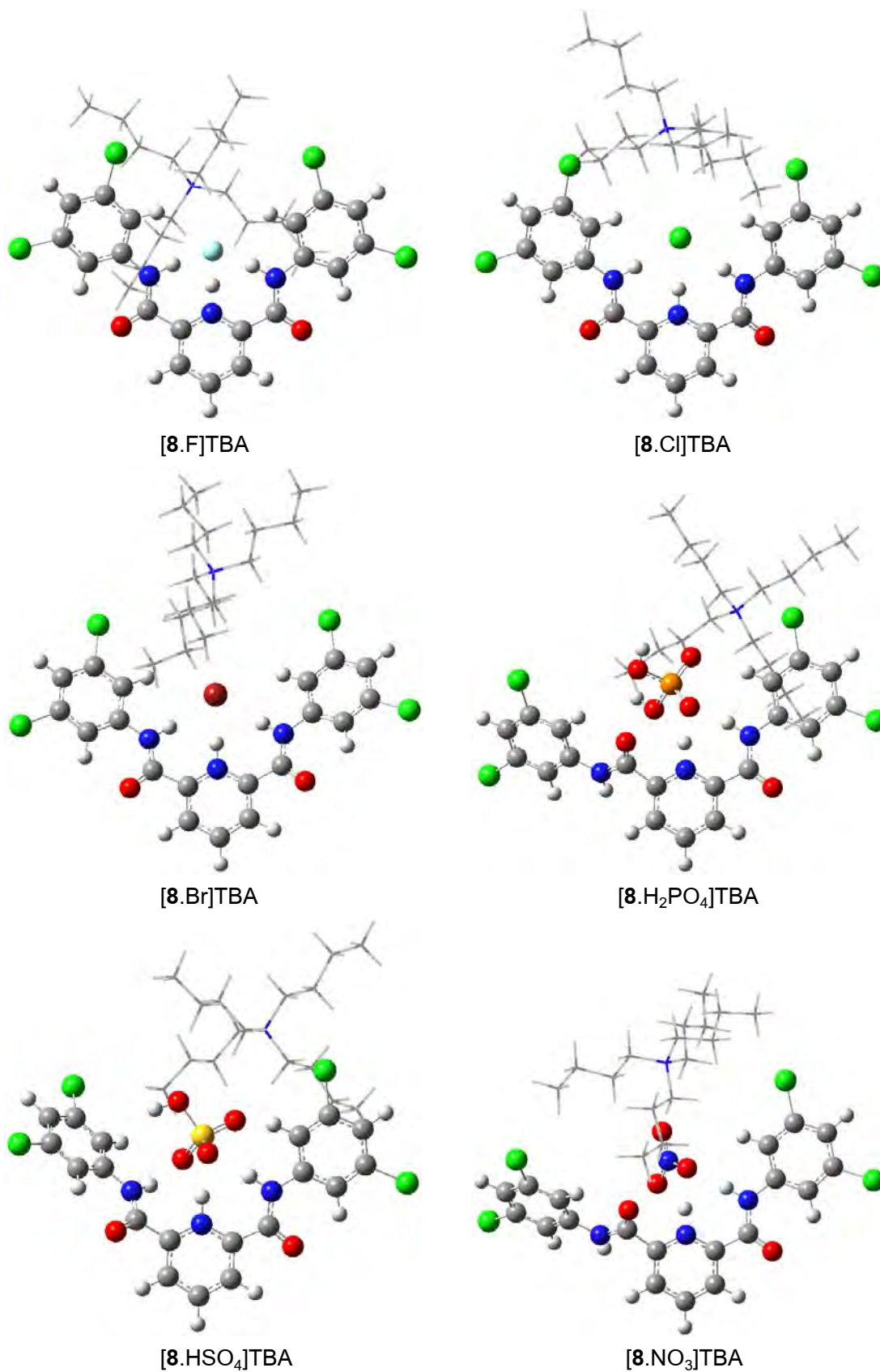


[7.HSO₄]TBA

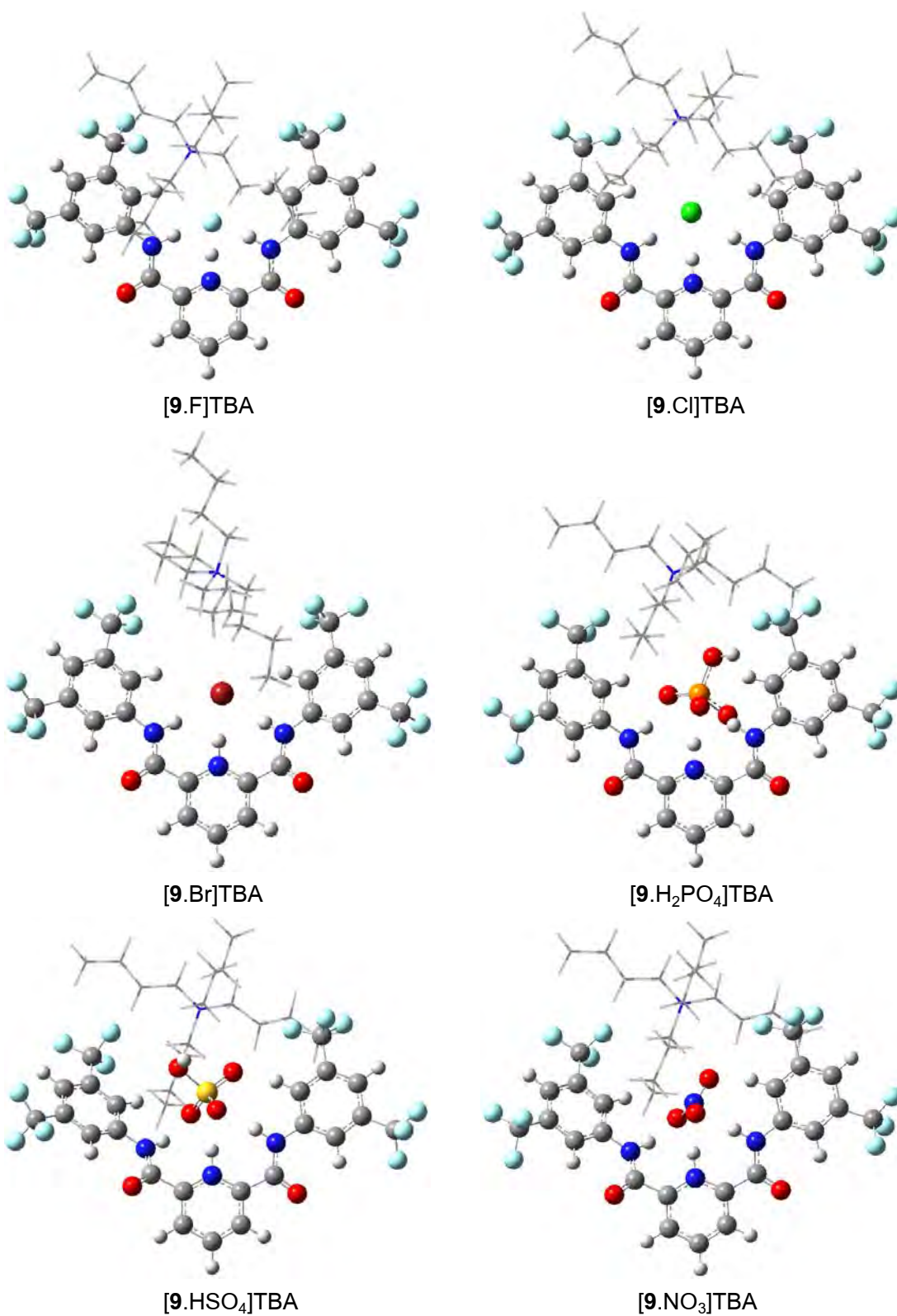


[7.NO₃]TBA

รูปที่ 4.10 โครงสร้างที่เหมาะสมของสารประกอบ 7 กับเกลือ TBA ของไอออนลบชนิดต่างๆ ที่ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) ในสถานะก๊าซ



รูปที่ 4.11 โครงสร้างที่เหมาะสมของสารประกอบ **8** กับเกลือ TBA ของไอออนลบชนิดต่างๆ ที่ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) ในสถานะก๊าซ



รูปที่ 4.12 โครงสร้างที่เหมาะสมของสารประกอบ **9** กับเกลือ TBA ของไอออนลบชนิดต่างๆ ที่ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) ในสถานะก๊าซ

ตารางที่ 4.1 ค่า ΔG_{298}° ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง **1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8** และ **9** กับไอออนลบชนิดต่างๆ ที่ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) ในสถานะก๊าซ

สารประกอบ	ΔG_{298}° (kcal.mol ⁻¹)					
	B3LYP/6-31G(d) ในสถานะก๊าซ					
	TBAF	TBACl	TBABr	TBAH ₂ PO ₄	TBAHSO ₄	TBANO ₃
1	-30.50	-16.10	-18.40	-18.45	-11.35	-12.75
2	-31.55	-15.20	-21.15	-15.70	-10.25	-14.75
3	-34.45	-22.45	-26.75	-18.60	-16.25	-22.00
4	-28.20	-12.15	-11.25	-11.00	-9.40	-9.35
5	-7.90	-9.40	-13.92	-13.75	-4.55	-9.15
6	-29.20	-13.75	-17.35	-12.55	-8.55	-14.50
7	-62.80	-37.90	-40.10	-37.90	-34.95	-32.75
8	-62.75	-36.95	-40.55	-41.40	-31.60	-36.85
9	-66.70	-43.90	-44.65	-44.10	-54.05	-59.95

ตารางที่ 4.2 ค่า Log K₂₉₈ ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง **1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8** และ **9** กับไอออนลบชนิดต่างๆ ที่ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) ในสถานะก๊าซ

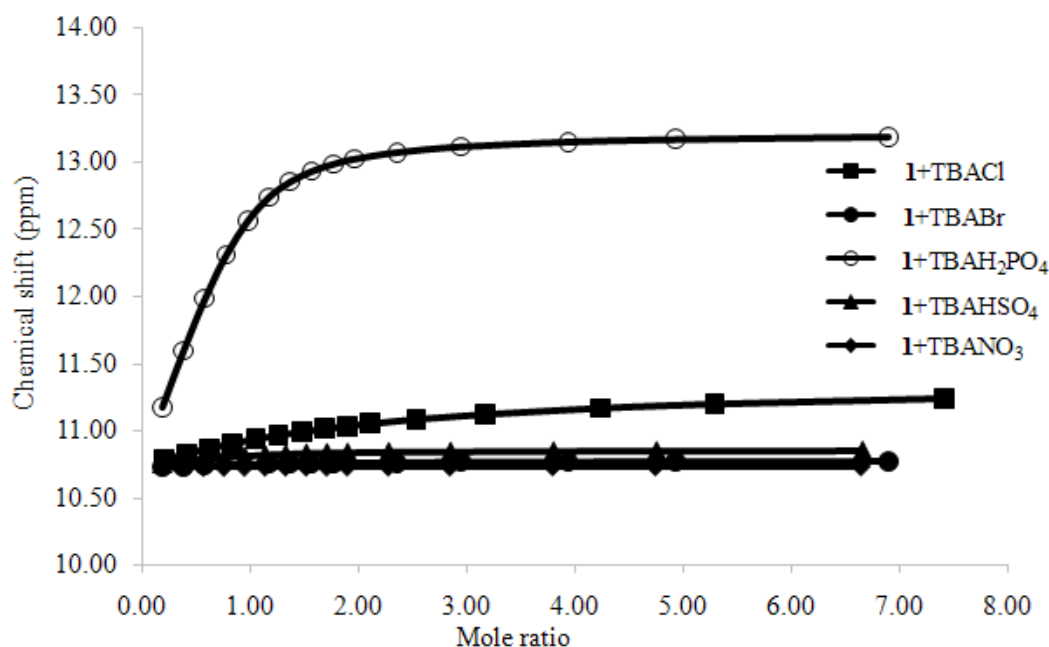
สารประกอบ	Log K ₂₉₈ (kcal.mol ⁻¹)					
	B3LYP/6-31G(d) ในสถานะก๊าซ					
	TBAF	TBACl	TBABr	TBAH ₂ PO ₄	TBAHSO ₄	TBANO ₃
1	22.45	11.85	13.50	13.55	8.35	9.40
2	23.20	11.20	15.60	11.55	7.55	10.85
3	23.35	16.50	19.65	13.70	11.95	16.20
4	20.75	8.95	8.30	8.10	6.90	6.90
5	5.80	6.90	10.25	10.10	3.35	6.70
6	21.50	10.10	12.75	9.22	6.30	10.65
7	46.20	27.90	29.50	27.90	25.70	24.10
8	46.15	27.20	29.80	30.45	23.25	27.10
9	49.10	32.30	32.85	32.45	27.55	30.40

ค่า standard Gibbs free energy change (ΔG_{298}^O) และค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (K) ที่ 298.15 K และ 1 ความดันบรรยากาศของทุกๆ การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน ที่ได้จากการคำนวณค่า frequency ที่ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) และ zero point vibration energy (ZPVE) correction ในสถานะก๊าซ แสดงในตารางที่ 4.1 และ 4.2 ตามลำดับ

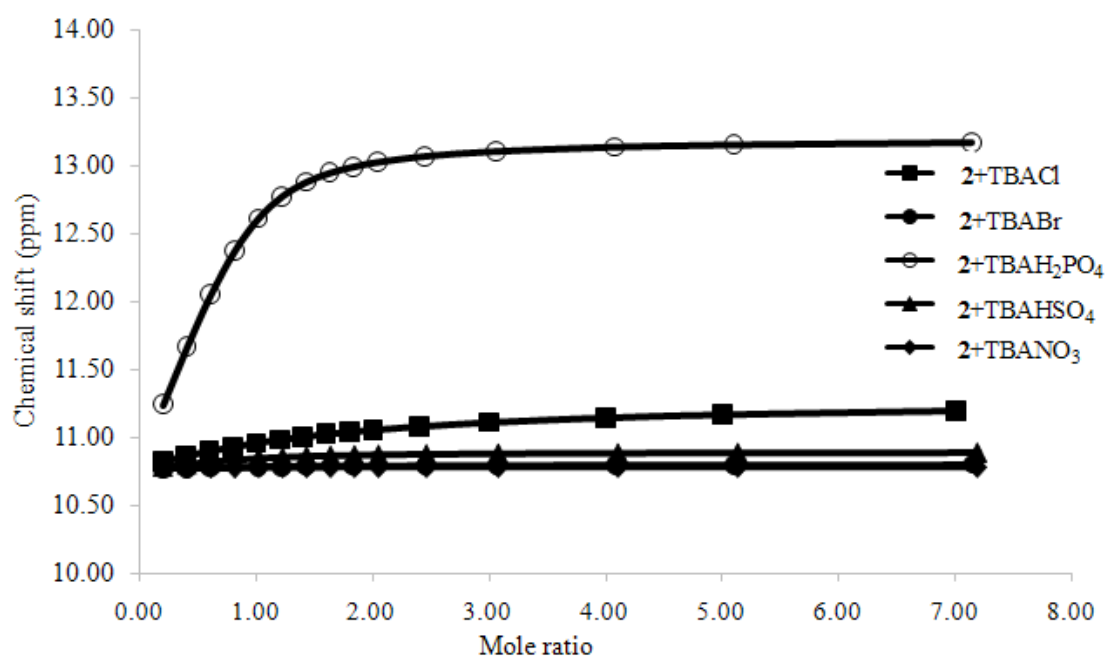
จากตารางพบว่าสารรับไอออนลบชนิดเอไมด์ **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8** และ **9** มีการจดจำฟลูออไรด์ไอออนได้ดีที่สุดเป็นส่วนใหญ่ และแตกต่างกันไปสำหรับไอออนลบชนิดอื่นๆ ในการคำนวณที่ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) ในสถานะก๊าซ

4.3 การวิเคราะห์โดยใช้เทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโคปี

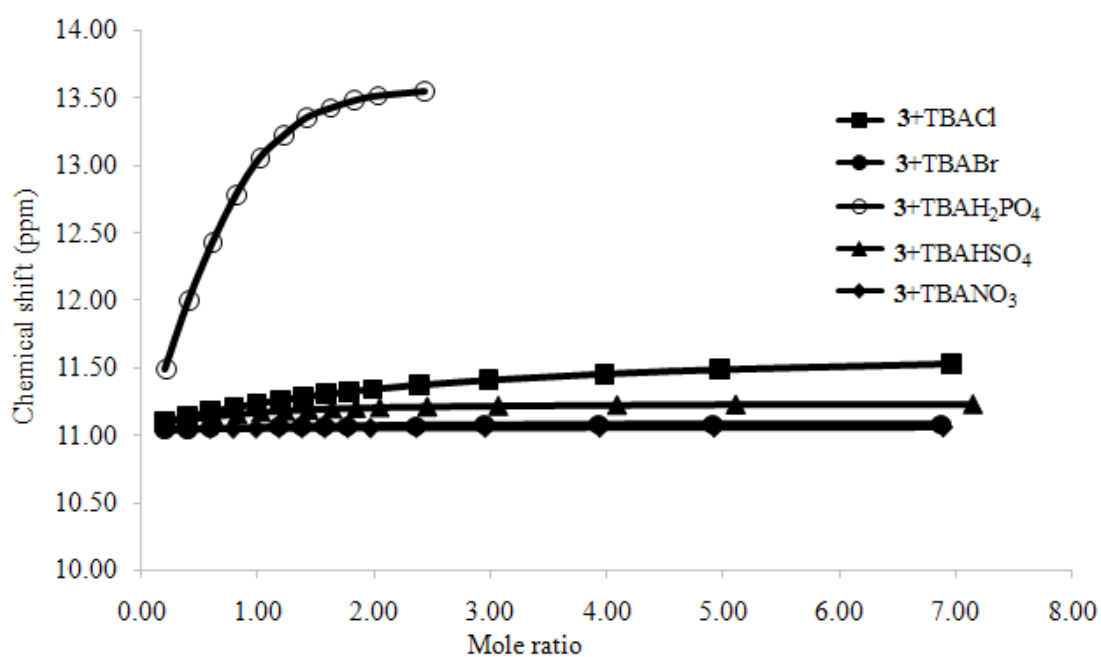
การวิเคราะห์สมบัติการจดจำไอออนลบของสารรับไอออนลบชนิดเอไมด์ **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8** และ **9** กับฟลูออไรด์ คลอไรด์ โบรไมด์ ไดไฮโดรเจนฟอสเฟต ไฮโดรเจนซัลเฟต และไนเตรตไอออน ซึ่งอยู่ในรูปเกลือเตตระบิวทิลแอมโมเนียม โดยใช้เทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ไฮโดรเจน (NMR titration) ในตัวทำละลาย dimethylsulfoxide- d_6 (DMSO- d_6) เพื่อสังเกตค่า chemical shift ของโปรตอนที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของไอออนลบ ขณะที่ทำการไทเทรต ได้กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า chemical shift (ppm) ที่ตำแหน่ง NH-เอไมด์กับอัตราส่วนโมลระหว่างสารรับไอออนลบชนิดเอไมด์กับไอออนลบชนิดต่างๆ ดังแสดงในรูปที่ 4.13, 4.14, 4.15, 4.16, 4.17, 4.18, 4.19, 4.20 และ 4.21 สำหรับสารรับไอออนลบชนิดเอไมด์ **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8** และ **9** ตามลำดับ



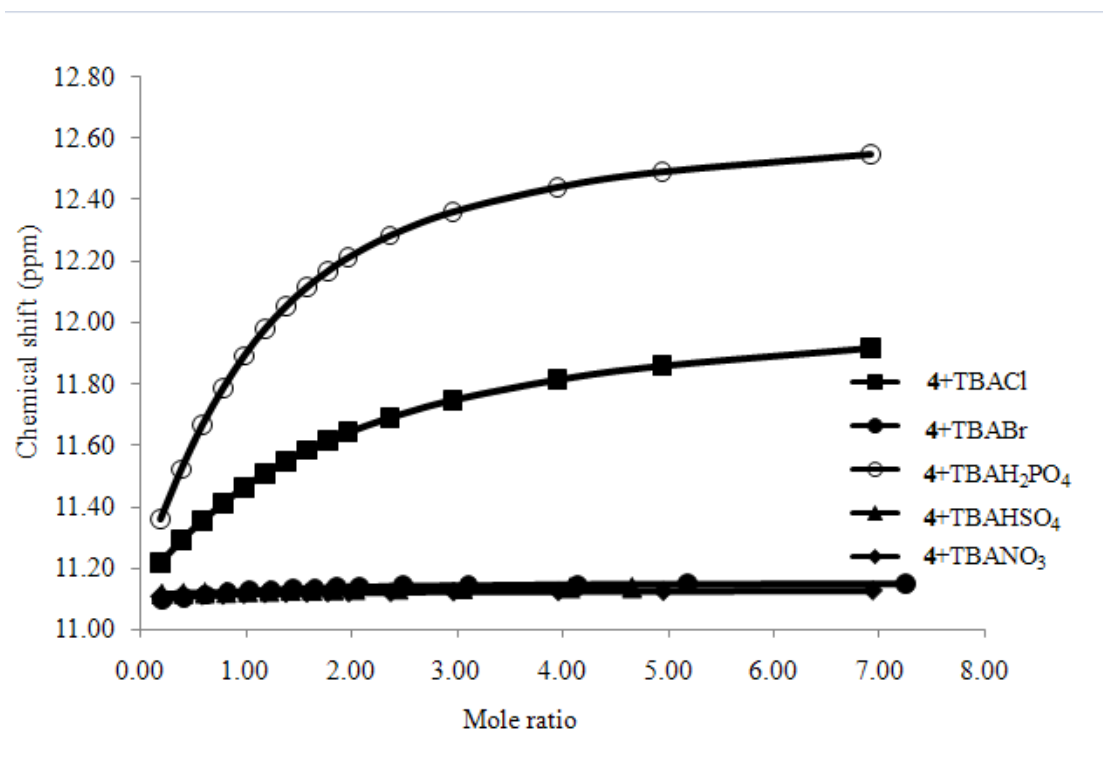
รูปที่ 4.13 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า chemical shift (ppm) ที่ตำแหน่ง NH-เอไมด์ของ **1** กับอัตราส่วนโมลระหว่าง **1** กับไอออนลบชนิดต่างๆ ใน DMSO- d_6



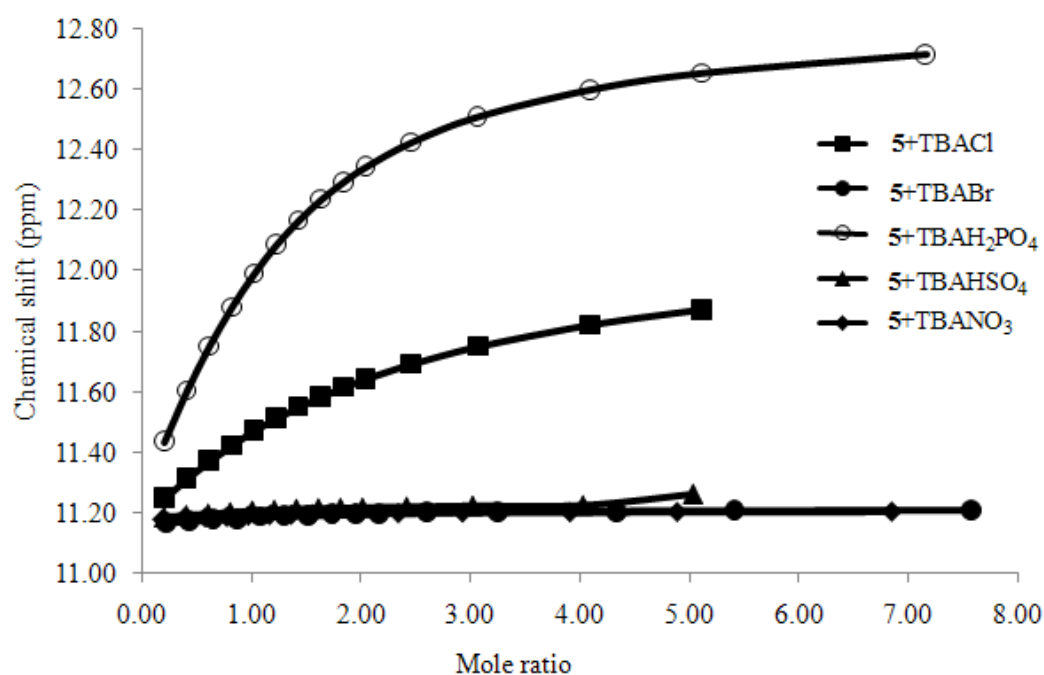
รูปที่ 4.14 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า chemical shift (ppm) ที่ตำแหน่ง NH-เอไมด์ ของ **2** กับอัตราส่วนโมลระหว่าง **2** กับไอออนลบชนิดต่างๆ ใน DMSO-*d*₆



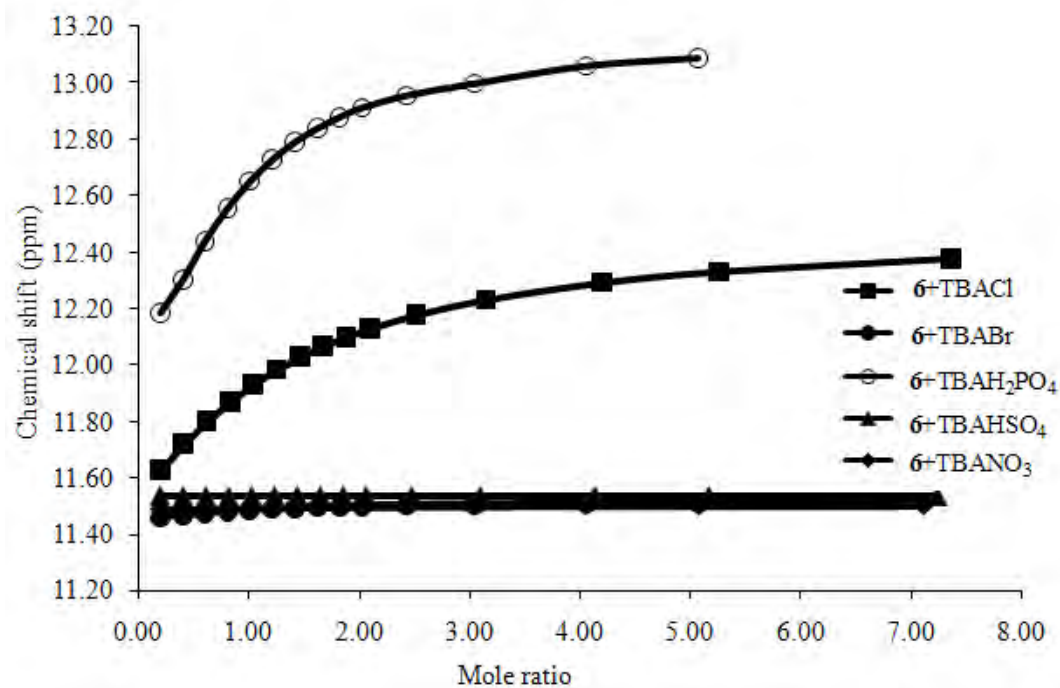
รูปที่ 4.15 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า chemical shift (ppm) ที่ตำแหน่ง NH-เอไมด์ ของ **3** กับอัตราส่วนโมลระหว่าง **3** กับไอออนลบชนิดต่างๆ ใน DMSO-*d*₆



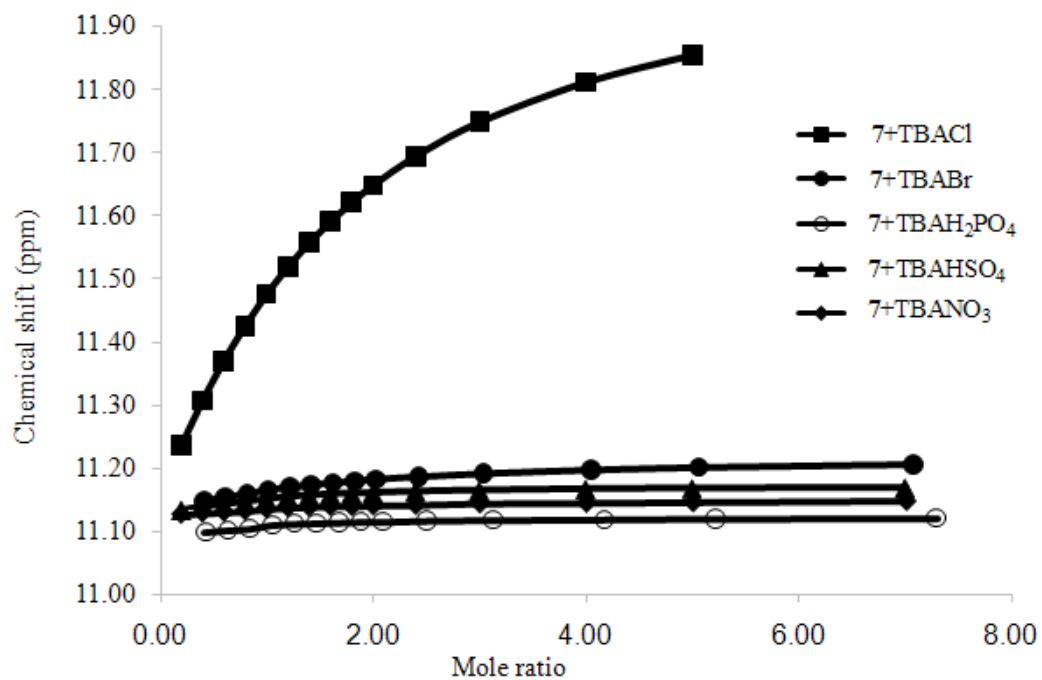
รูปที่ 4.16 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า chemical shift (ppm) ที่ตำแหน่ง NH-เอไมด์ ของ 4 กับอัตราส่วนโมลระหว่าง 4 กับไอออนลบชนิดต่างๆ ใน DMSO-*d*₆



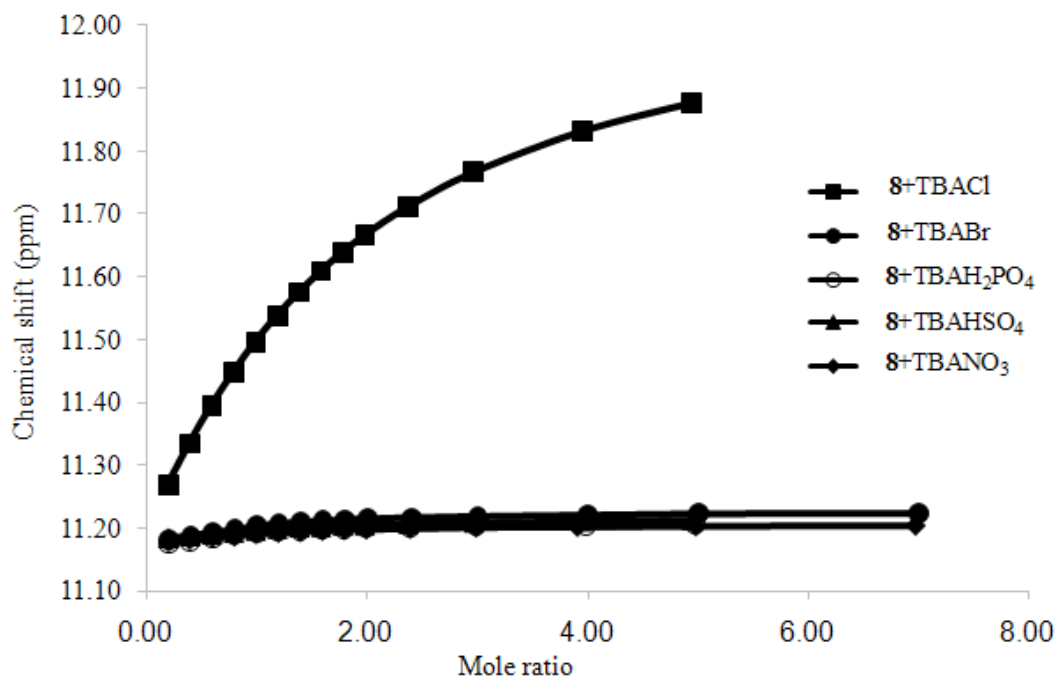
รูปที่ 4.17 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า chemical shift (ppm) ที่ตำแหน่ง NH-เอไมด์ ของ 5 กับอัตราส่วนโมลระหว่าง 5 กับไอออนลบชนิดต่างๆ ใน DMSO-*d*₆



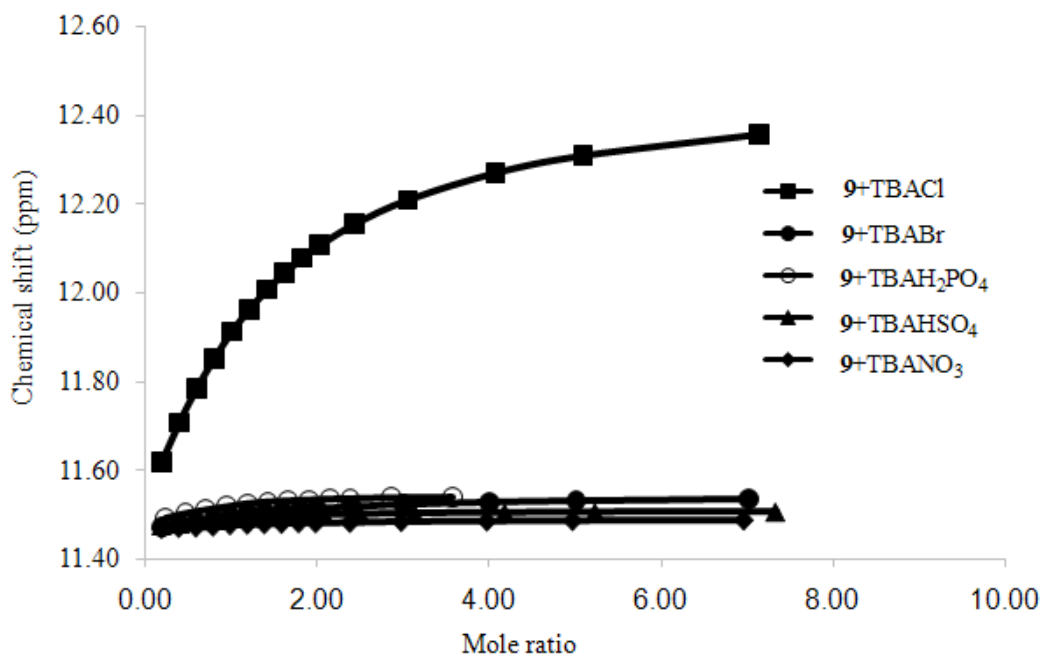
รูปที่ 4.18 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า chemical shift (ppm) ที่ตำแหน่ง NH-เอไมด์ ของ 6 กับอัตราส่วนโมลระหว่าง 6 กับไอออนลบชนิดต่างๆ ใน DMSO-*d*₆



รูปที่ 4.19 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า chemical shift (ppm) ที่ตำแหน่ง NH-เอไมด์ ของ 7 กับอัตราส่วนโมลระหว่าง 7 กับไอออนลบชนิดต่างๆ ใน DMSO-*d*₆



รูปที่ 4.20 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า chemical shift (ppm) ที่ตำแหน่ง NH-เอไมด์ ของ **8** กับอัตราส่วนโมลระหว่าง **8** กับไอออนลบชนิดต่างๆ ใน DMSO-*d*₆



รูปที่ 4.21 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า chemical shift (ppm) ที่ตำแหน่ง NH-เอไมด์ ของ **9** กับอัตราส่วนโมลระหว่าง **9** กับไอออนลบชนิดต่างๆ ใน DMSO-*d*₆

นำผลที่ได้มาหาค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (K_{asso}) โดยใช้โปรแกรม EQNMR ได้ค่า K_{asso} ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง **1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8** และ **9** กับไอออนลบชนิดต่างๆ ใน DMSO- d_6 ดังแสดงในตารางที่ 4.3

ตารางที่ 4.3 ค่า K_{asso} ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง **1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8** และ **9** กับไอออนลบชนิดต่างๆ ใน DMSO- d_6

สารประกอบ	$K_{\text{asso}} \text{ (M}^{-1}\text{)}$					
	NMR (DMSO- d_6)					
	TBAF	TBACl	TBABr	TBAH ₂ PO ₄	TBAHSO ₄	TBANO ₃
1	^a	60 ± 1	145 ± 10	1,135 ± 90	525 ± 50	55 ± 2
2	^a	75 ± 4	175 ± 10	1,225 ± 70	480 ± 45	110 ± 15
3	^a	45 ± 1	190 ± 15	1,315 ± 85	335 ± 30	30 ± 1
4	^a	70 ± 3	240 ± 25	160 ± 20	80 ± 4	90 ± 5
5	^a	50 ± 1	195 ± 15	145 ± 7	200 ± 15	100 ± 7
6	^a	110 ± 7	200 ± 15	280 ± 35	55 ± 3	85 ± 6
7	^a	70 ± 5	85 ± 5	165 ± 10	280 ± 15	100 ± 4
8	^a	60 ± 2	275 ± 20	260 ± 25	100 ± 4	180 ± 9
9	^a	100 ± 5	100 ± 10	535 ± 25	280 ± 20	90 ± 6

^a ไม่สามารถติดตามการเปลี่ยนแปลงได้

จากผลการทดลองพบว่าสารประกอบอนุพันธ์ของไอโซพทาลาไมด์ **1, 2** และ **3** มีการจดจำไดไฮโดรเจนฟอสเฟตไอออนได้ดีที่สุด และจดจำไฮโดรเจนซัลเฟตไอออนได้รองลงมา ส่วนไอออนลบชนิดอื่นไม่แตกต่างกันมากอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามในการศึกษาสมบัติการจดจำฟลูออไรด์ไอออนของทุกๆ สารรับไอออนลบชนิดเอไมด์ พบว่าไม่สามารถติดตามการเปลี่ยนแปลง chemical shift ของ NH-เอไมด์ได้ เนื่องจากอัตราการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวช้ากว่าระดับสัญญาณของเทคนิค NMR นอกจากนี้ยังพบว่าสารประกอบอนุพันธ์ของไพรีดิน **4, 5** และ **6** และสารประกอบที่ถูกโปรโตเนตของอนุพันธ์ของไพรีดิน **7, 8** และ **9** มีการจดจำไอออนลบชนิดต่างๆ ไม่แตกต่างกันมากอย่างมีนัยสำคัญในตัวทำละลาย DMSO- d_6 ซึ่งเป็นตัวทำละลายที่มีขั้วค่อนข้างมาก

5. สรุปผลการทดลอง และข้อเสนอแนะสำหรับงานวิจัยในอนาคต

สารประกอบอนุพันธ์ของไอโซพธาลาไมด์ ได้แก่ *N,N'*-bis-(3,5-dichlorophenyl) isophthalamide (1) *N,N'*-bis-(3,5-difluorophenyl)isophthalamide (2) และ *N,N'*-bis-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)isophthalamide (3) สารประกอบอนุพันธ์ของไพริดีน ได้แก่ *N,N'*-bis-(3,5-dichlorophenyl)pyridine-2,6-dicarboxamide (4) *N,N'*-bis-(3,5-difluorophenyl)pyridine-2,6-dicarboxamide (5) และ *N,N'*-bis-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)pyridine-2,6-dicarboxamide (6) สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยา coupling ของ isophthaloyl chloride, pyridine-2,6-dicarbonyl chloride และ 3,5-dichloroaniline, 3,5-difluoroaniline และ 3,5-bis(trifluoromethyl)aniline ตามลำดับ สำหรับสารประกอบที่ถูกโปรโตเนตของอนุพันธ์ของไพริดีน ได้แก่ 2,6-bis(3,5-dichlorophenyl carbamoyl)pyridinium (7) 2,6-bis(3,5-difluorophenyl carbamoyl)pyridinium (8) และ 2,6-bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenylcarbamoyl)pyridinium (9) เตรียมได้จากการเติมโปรตอนแก่สารประกอบ 4, 5 และ 6 ด้วยกรดเฮกซะฟลูออโรฟอสฟอริก

ศึกษาโครงสร้างและสมบัติการจดจำไอออนลบโดยวิธีทางการคำนวณและการทดลอง โครงสร้างที่เหมาะสมและสมบัติทางเทอร์โมไดนามิกส์หาได้จากทฤษฎี density functional theory (DFT) ที่ระดับ B3LYP/6-31G(d) ของทฤษฎีโดยวิธีทางเคมีคำนวณ พบว่าโครงสร้างที่เหมาะสมของสารประกอบอนุพันธ์ของไอโซพธาลาไมด์ 1, 2 และ 3 มีโครงสร้างแบบ *syn-anti* ทุกสารประกอบ ในขณะที่สารประกอบอนุพันธ์ของไพริดีน 4, 5 และ 6 มีโครงสร้างแบบ *syn-syn* ทุกสารประกอบ เนื่องจากการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่าง NH-เอไมด์และ N-ไพริดีน และ สารประกอบที่ถูกโปรโตเนตของอนุพันธ์ของไพริดีน 7, 8 และ 9 มีโครงสร้างแบบ *anti-anti* ทุกสารประกอบ เนื่องจากการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่าง CO-เอไมด์และ NH^+ -ไพริดิเนียม ขณะที่ทุกโครงสร้างที่เหมาะสมของสารประกอบเชิงซ้อนของสารรับไอออนลบชนิดเอไมด์ 1, 2, 3, 4, 5, 6 7, 8 และ 9 กับฟลูออไรด์ คลอไรด์ โบรไมด์ ไดไฮโดรเจนฟอสเฟต ไฮโดรเจนซัลเฟต และ ไนเตรตไอออน มีโครงสร้างแบบ *syn-syn* เนื่องจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างไอออนลบกับ NH-เอไมด์และไฮโดรเจนอะตอมที่อยู่บนโครงสร้างหลัก

เมื่อศึกษาการจดจำไอออนลบของสารรับไอออนลบชนิดเอไมด์เหล่านี้ด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกนีติกเรโซแนนซ์ไตรังค์เพื่อหาค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (K_{asso}) ของสารเหล่านี้กับ tetrabutylammonium fluoride (TBAF) tetrabutylammonium chloride (TBACl) tetrabutylammonium bromide (TBABr) tetrabutylammonium dihydrogenphosphate (TBAH_2PO_4) tetrabutylammonium hydrogensulphate (TBAHSO_4) และ tetrabutylammonium nitrate (TBANO_3) พบว่าสารรับไอออนลบชนิดไอโซพธาลาไมด์ (1, 2 และ 3) จับกับ H_2PO_4^- อย่างจำเพาะเจาะจง

สำหรับงานวิจัยในอนาคต อาจพัฒนาสารรับไอออนลบชนิดเอไมด์ดังกล่าวเป็น mobile carrier ในทางการแพทย์ หรือเป็นตัวตรวจจับไอออนลบต่างๆ ในสิ่งแวดล้อมต่อไป

การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์

1. ใช้ในการเรียนการสอนทั้งระดับปริญญาตรีและบัณฑิตศึกษา
2. สร้างนักวิจัยใหม่ระดับบัณฑิตศึกษา

ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการ

1. **Navakhun, K.** and Sawangsri, R. 2011. Anion Recognitions of Disubstituted Isophthalamide-Base Anion Receptors: Experimental and Theoretical Studies. Laos Journal on Applied Science. 2(1): 151-159.
2. Sawangsri, R and **Navakhun, K.** 2011. Oxo-Anion Recognitions of Disubstituted Isophthalamide-Base Anion Receptors: Experimental and Theoretical Studies. Proceeding of PURE AND APPLIED CHEMISTRY INTERNATIONAL CONFERENCE 2011. Srinakharinwirot University, Bangkok. 244-247.
3. Sawangsri, R. and **Navakhun, K.** 2010. Anion-directed assembly dimerization of *N,N'*-bis-(3,5-dinitro)isophthalamide: The DFT studies. Proceeding of PURE AND APPLIED CHEMISTRY INTERNATIONAL CONFERENCE 2010. Ubon Ratchathani University, Ubon Ratchathani. 351-354.
4. Sawangsri, R. and **Navakhun, K.** 2010. Halide ion recognitions of disubstituted isophthalamide-based anion receptors. Proceeding of 36th Congress on Science and Technology of Thailand. 2010, Bangkok International Trade & Exhibition Centre (BITEC), Bangkok. C2_C0043.