รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การสังเคราะห์ไตรเอริลมีเทนโดยใช้ของเหลวไอออนิกชนิดกรดเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาแบบนำกลับมาใช้ใหม่ได้ในตัวกลางน้ำ

Acidic ionic liquid as reusable catalyst for the synthesis of triarylmethanes in water media

อุทัยวรรณ ศิริอ่อน และคณะ

โครงการวิจัยประเภทงบประมาณเงินรายได้
(เงินอุดหนุนจากรัฐบาล) ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. ๒๕๖๑
มหาวิทยาลัยบูรพา

รหัสโครงการ 691770
สัญญาเลขที่ 162/2561

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การสังเคราะห์ไตรเอริลมีเทนโดยใช้ของเหลวไอออนิกชนิดกรดเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาแบบนำกลับมาใช้ใหม่ได้ในตัวกลางน้ำ

Acidic ionic liquid as reusable catalyst for the synthesis of triarylmethanes in water media

อุทัยวรรณ ศิริอ่อน และคณะ
คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

กิตติกรรมประกาศ

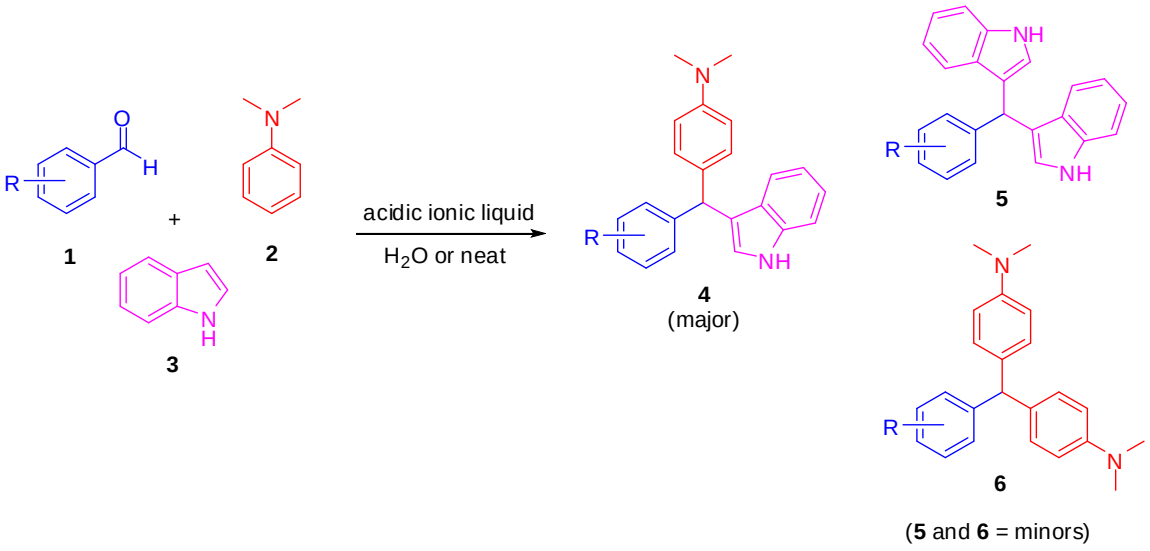
งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากงบประมาณเงินรายได้ (เงินอุดหนุนจากรัฐบาล) ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2561 มหาวิทยาลัยบูรพา ผ่านสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ เลขที่สัญญา 162/2561

Acknowledgment

This work was financially supported by the Research Grant of Burapha University through National Research Council of Thailand (Grant no. 162/2561).

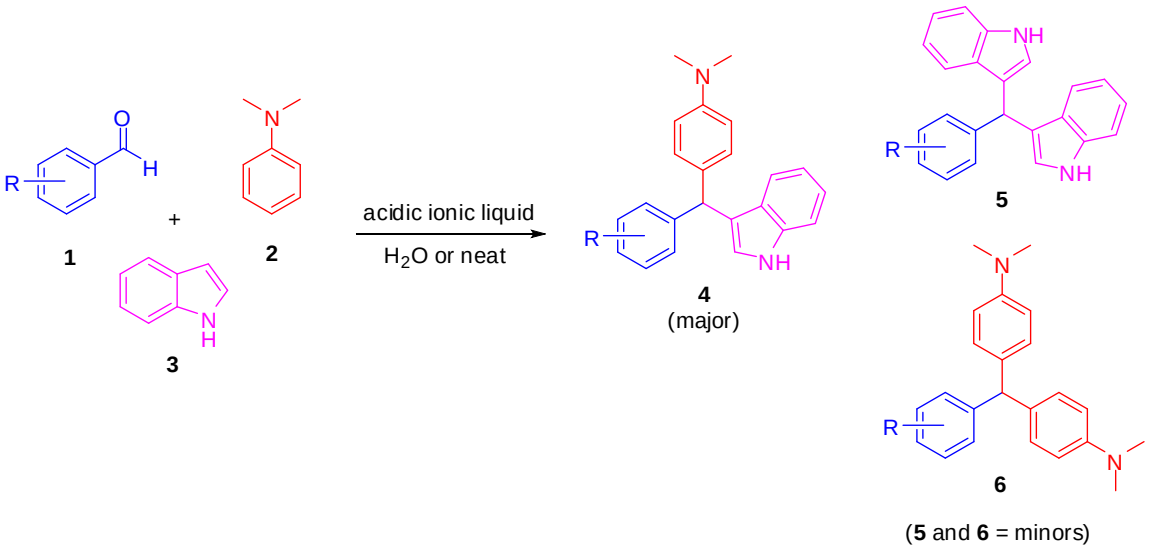
บทคัดย่อ

ศึกษาการสังเคราะห์แบบสะอาดของสารประกอบกลุ่มไตรเอริลมีเทน (triarylmethanes) ผ่านปฏิกิริยา Friedel-Crafts reaction ที่ใช้สารตั้งต้นสามชนิดในขั้นตอนเดียว (Friedel-Crafts one-pot three-component reaction) โดยมีของเหลวไอออนิกชนิดกรดเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ผลการศึกษาพบว่า ของเหลวไอออนิกชนิดกรดมีประสิทธิภาพสูงสำหรับใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์สารประกอบไตรเอริลมีเทนชนิดไม่สมมาตร (**4**) ได้ทั้งในสภาวะที่ใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย (water media) และสภาวะที่ไม่ใช้ตัวทำละลาย (neat) ระหว่างสารตั้งต้นสามชนิด ได้แก่ อัลดีไฮด์ (**1**) *N,N*-ไดเมทิลอะนีลีน (**2**) และอินโดล (**3**) ได้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์หลัก (**4**) ปานกลางถึงดี (23-75 %) และได้สารผลิตภัณฑ์รอง (**5**) และ (**6**) ในปริมาณเล็กน้อย



Abstract

This project is aimed to study the green synthesis of triarylmethane compounds *via* Friedel-Crafts one-pot three-component reaction using acidic ionic liquid as catalyst. The result showed that acidic ionic liquid exhibit as an efficient catalyst for the synthesis of unsymmetrical triarylmethanes (**4**) under water solvent or neat conditions, employing three-component starting commercial materials, aldehyde (**1**), *N,N*-dimetjylanline (**2**) and indole (**3**). The corresponding major products (**4**) were obtained in moderate to good yields (23-75%) along with small amount of minor products (**5**) and (**6**).



สารบัญเรื่อง (Table of Contents)

		หน้า
บทที่ 1 บทนำ	.....	**1**
1.1 ความเป็นมา และความสำคัญของปัญหา	.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	.....	2
1.3 ขอบเขตของการวิจัย	.....	2
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	.....	3
1.5 คำสำคัญ (keywords)	.....	3
บทที่ 2 ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	.....	**4**
2.1 ทฤษฎี	.....	4
2.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	.....	5
บทที่ 3 การทดลองและผลการทดลอง	.....	**10**
3.1 สารเคมี	.....	10
3.2 เครื่องมือ และอุปกรณ์	.....	11
3.3 การสังเคราะห์ของเหลวไอออนิกชนิดกรด (synthesis of acidic ionic liquids)	.....	11
3.4 ผลการสังเคราะห์ของเหลวไอออนิกชนิดกรด (synthesis of acidic ionic liquids)	.....	14
3.5 การหาสภาวะที่เหมาะสม	.....	14
3.6 ผลการหาสภาวะที่เหมาะสม	.....	16
3.7 ผลการศึกษาลำดับขั้นตอนการเติมสารตั้งต้น	.....	20
3.8 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบไตรเอริลมีเทน	.....	23
3.9 ผลการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบไตรเอริลมีเทนจากอัลดีไฮด์ชนิดต่างๆ	.....	24
3.10 พิสูจน์เอกลักษณ์ของเหลวไอออนิกด้วยเทคนิค NMR-spectroscopy	.....	29
3.11 พิสูจน์เอกลักษณ์สารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค NMR-spectroscopy	.....	31
บทที่ 4 อภิปรายและสรุปผลการทดลอง	.....	**39**
4.1 อภิปรายและสรุปผลการทดลอง	.....	39
4.2 ปัญหาของงานวิจัย	.....	40
4.3 ข้อเสนอแนะ	.....	40
ผลผลิต (Output)	.....	41
รายงานสรุปการเงิน	.....	42
บรรณานุกรม	.....	43
ประวัตินักวิจัยและคณะ	.....	46

สารบัญตาราง (List of Tables)

ตารางที่			หน้า
1	แสดงผลการสังเคราะห์ acidic ionic liquids	.....	14
2	แสดงผลของตัวเร่งปฏิกิริยา ปริมาณสารตั้งต้น ผลของอุณหภูมิ และเวลาที่เหมาะสมในการสังเคราะห์สารประกอบไตรแอริลมีเทน	.....	16
3	แสดงผลการสังเคราะห์สารประกอบไตรเอริลมีเทนในสภาวะที่ไม่ใช้ตัวทำละลา	.....	18
4	แสดงผลการสังเคราะห์สารประกอบไตรเอริลมีเทนในสภาวะที่ไม่ใช้ตัวทำละลาย	.....	20
5	แสดงผลลำดับขั้นตอนการเติมสารในการสังเคราะห์สารประกอบไตรเอริลมีเทน	.....	21
6	แสดงผลการสังเคราะห์สารประกอบไตรเอริลมีเทนจาก aldehydes ชนิดต่างๆ	.....	24

สารบัญรูป (List of illustrations)

รูปที่		หน้า
1	triarylmethanes ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพบางชนิด	2
2	แสดงโครงสร้างของของเหลวไอออนิกที่ประกอบด้วยประจุบวกและประจุลบบางชนิด	4
3	แสดงข้อดีของของเหลวไอออนิก	4
4	research proposol	5
5	ของเหลวไอออนิกชนิด functionalized ionic liquids บางชนิด	6
6	ตัวอย่างปฏิกิริยาที่ใช้ SO_3H-functionalized ionic liquid เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา	6
7	การสังเคราะห์ triarylmethanes โดยใช้ $FeCl_3$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา	7
8	การสังเคราะห์ triarylmethanes โดยใช้ $FeCl_3$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา	7
9	การสังเคราะห์ triarylmethanes โดยใช้ $FeCl_3.6H_2O$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา	7
10	การสังเคราะห์ triarylmethanes โดยใช้ $Cu(OTf)_2$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา	8
11	การสังเคราะห์ triarylmethanes โดยใช้ $ZnCl_2$ หรือ $CuCl_2.2H_2O$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา	8
12	แสดงการสังเคราะห์ของเหลวไอออนิกชนิดกรด [bsmim][CF_3SO_3], [bsmim][HSO_4] และ [bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$]	11
13	การสังเคราะห์ของเหลวไอออนิกชนิดกรด [bsdodecim][$N(CF_3SO_2)_2$]	12
14	การสังเคราะห์ของเหลวไอออนิกชนิดกรด [dodecim][$N(CF_3SO_2)_2$]	13
15	การหาสภาวะที่เหมาะสมที่ใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย	14
16	การหาสภาวะที่เหมาะสมที่ไม่ใช้ตัวทำละลาย	15
17	**a)** แสดงลำดับขั้นตอนการเติมสาร indole ตามด้วย *N*,*N*-dimethylaniline ในการสังเคราะห์ไตรเอริลมีเทน (triarylmethanes) **; 17b)** แสดงลำดับขั้นตอนการเติมสาร *N*,*N*-dimethylaniline ตามด้วย indole ในการสังเคราะห์ไตรเอริลมีเทน (triarylmethanes)	22
18	แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาของสารประกอบไตรเอริลมีเทน	22
19	การสังเคราะห์อนุพันธ์สารประกอบ triarylmethanes	23
20	แสดงชนิดของ aldehydes ที่ใช้ในการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบ triarylmethanes	23
21	สรุปสภาวะที่เหมาะสม	39
22	สรุปร้อยละของสารอนุพันธ์ไตรเอริลมีเทนที่สังเคราะห์ได้	40

บทสรุปสำหรับผู้บริหาร
(Executive Summary)

ข้าพเจ้า ผศ.ดร. อุทัยวรรณ ศิริอ่อน ได้รับทุนสนับสนุนโครงการวิจัยจากมหาวิทยาลัยบูรพา ประเภทงบประมาณเงินรายได้ (เงินอุดหนุนจากรัฐบาล) มหาวิทยาลัยบูรพา

โครงการวิจัยเรื่อง (ภาษาไทย) การสังเคราะห์ไตรเอริลมีเทนโดยใช้ของเหลวไอออนิกชนิดกรดเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาแบบนำกลับมาใช้ใหม่ได้ในตัวกลางน้ำ

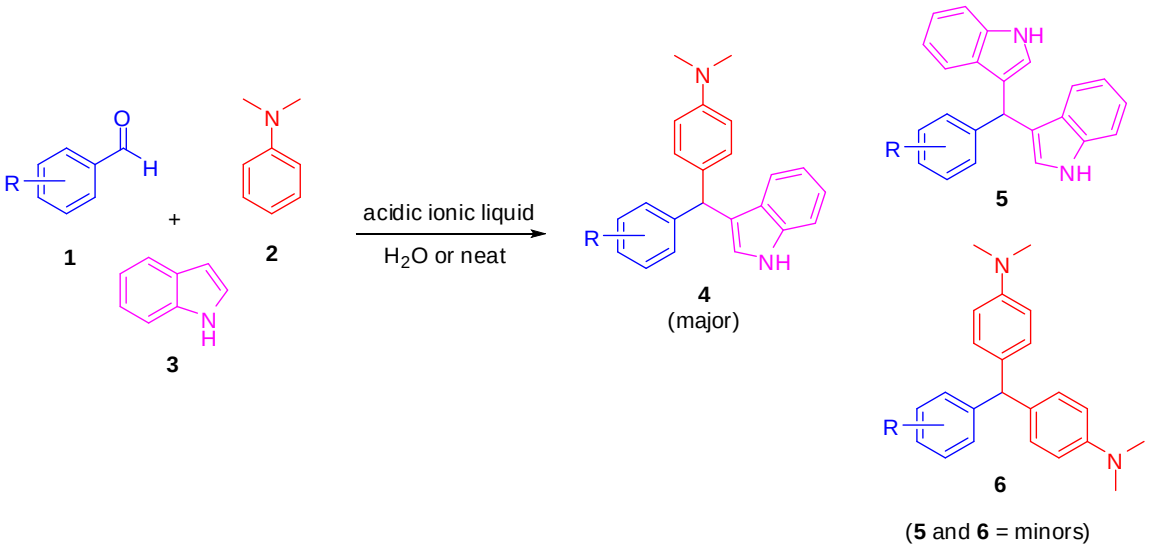
(ภาษาอังกฤษ) Acidic ionic liquid as reusable catalyst for the synthesis of triarylmethanes in water media

รหัสโครงการ 619770 / สัญญาเลขที่ 162/2561 ได้รับงบประมาณรวมทั้งสิ้น 586,200 บาท (ห้าแสนแปดหมื่นหกพันสองร้อยบาทถ้วน)

ระยะเวลาการดำเนินงาน 1 ปี (ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2561)

บทคัดย่อ

ศึกษาการสังเคราะห์แบบสะอาดของสารประกอบกลุ่มไตรเอริลมีเทน (triarylmethanes) ผ่านปฏิกิริยา Friedel-Crafts reaction ที่ใช้สารตั้งต้นสามชนิดในขั้นตอนเดียว (Friedel-Crafts one-pot three-component reaction) โดยมีของเหลวไอออนิกชนิดกรดเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ผลการศึกษาพบว่า ของเหลวไอออนิกชนิดกรดมีประสิทธิภาพสูงสำหรับใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์สารประกอบไตรเอริลมีเทนชนิดไม่สมมาตร (**4**) ได้ทั้งในสภาวะที่ใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย (water media) และสภาวะที่ไม่ใช้ตัวทำละลาย (neat) ระหว่างสารตั้งต้นสามชนิด ได้แก่ อัลดีไฮด์ (**1**) *N,N*-ไดเมทิลอะนีลีน (**2**) และอินโดล (**3**) ได้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์หลัก (**4**) ปานกลางถึงดี (23-75 %) และได้สารผลิตภัณฑ์รอง (**5**) และ (**6**) ในปริมาณเล็กน้อย



Output / Outcome

- Senapak, W.; Saeeng, R.; Jaratjaroonphong, J.; Sirion, U. Metal and oxidant-free selective synthesis of 2-substituted benzimidazoles catalyzed by Brönsted acidic ionic liquid: Convenient access to one-pot synthesis of unsymmetrical 1,2-disubstituted benzimidazoles. *In press.*
- Senapak, W.; Saeeng, R.; Jaratjaroonphong, J.; Sirion, U. An efficient synthsis of primary, secondary and teritery aniline-based triarylmethanes using Bronsted acidic ionic liquid as catalyst. *In press.*
- Senapak, W.; Saeeng, R.; Jaratjaroonphong, J.; Sirion, U. One-pot three-component approach for unsymmetrical triarylmethanes using acidic ionic liquid as catalyst. *In press.*

ข้อเสนอแนะ

-

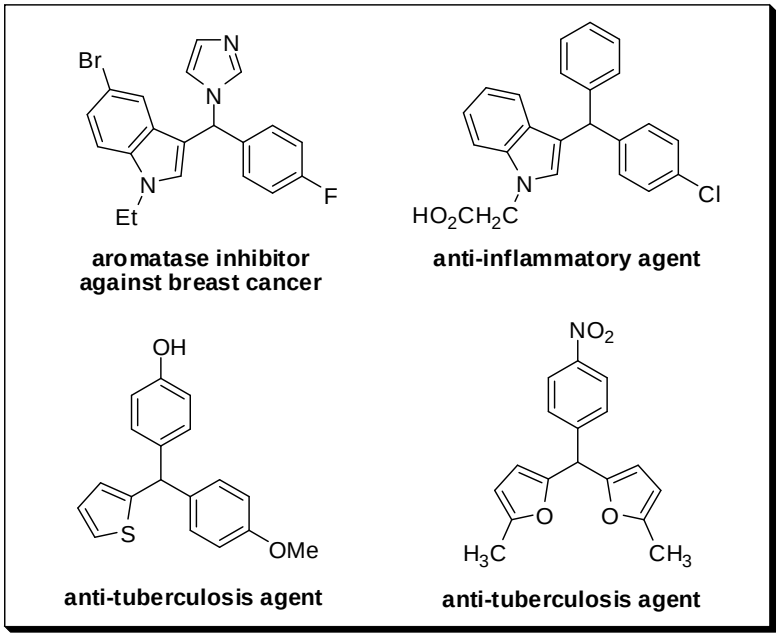
บทที่ 1 บทนำ (Introduction)

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา

เคมีสีเขียว (Green Chemistry) คือเทคโนโลยีที่เป็นมิตรกับสิ่งแวดล้อม เป็นการลดหรือกำจัดสิ่งที่เป็นอันตรายต่อสุขภาพของมนุษย์สู่สิ่งแวดล้อม เพื่อความปลอดภัยของชุมชน และสภาพแวดล้อมของระบบนิเวศผ่านทางเคมี ยกตัวอย่างเช่น การหาวิธีการใหม่ๆ ในกระบานการสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ เพื่อลดการใช้สารเคมีที่เป็นอันตราย หรือการหาสารอื่นที่ไม่เป็นอันตรายมาทดแทน ซึ่งในปัจจุบันการใช้สารเคมีในอุตสาหกรรมต่างๆ เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดปัญหาต่อสิ่งแวดล้อม เนื่องจากการปล่อยสารเคมีจากกระบวนการผลิตลงสู่สิ่งแวดล้อม ทำให้เกิดมลภาวะที่เป็นพิษ มีผลกระทบทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อระบบนิเวศ อันเป็นสาเหตุของการเกิดโรคภัยไข้เจ็บต่างๆ ดังนั้นการแก้ไขปัญหาเหล่านี้จึงได้มีการพัฒนาการใช้สารเคมีที่มีความปลอดภัยต่อสิ่งแวดล้อมมากขึ้น

ในกระบวนการผลิตที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาเคมี ส่วยใหญ่มีการใช้โลหะเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา และทำปฏิกิริยาในตัวทำละลายอินทรีย์ ซึ่งโลหะและตัวทำละลายเหล่านี้มีความเป็นพิษสูง ต่อมาหลังจากมีรายงานว่าของเหลวไอออนิก (ionic liquids, ILs) สามารถนำมาใช้เป็นตัวทำละลายและตัวเร่งปฏิกิริยาเคมีที่ปลอดภัย และมีประสิทธิภาพสูง เนื่องจากมีคุณสมบัติพิเศษ เช่น มีสมบัติการละลายที่ดีกว่าตัวทำละลายอินทรีย์อื่นๆ (high solubility), ไม่ระเหยกลายเป็นไอได้ง่าย (non-volatile) และสามารถนำกลับมาใช้ใหม่ได้ (recyclability) โดยไม่สูญเสียประสิทธิภาพการเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ซึ่งจัดได้ว่าเป็นสารที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม (green chemicals) ดังนั้นทำให้มีนักวิจัยหลายกลุ่มนำของเหลวไอออนิกมาประยุกต์ใช้ในงานวิจัยด้านต่างๆ อย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะในระดับอุตสาหกรรม เพื่อลดการใช้สารเคมีที่เป็นอันตราย เช่น อุสาหกรรมการผลิตยา ส่งผลให้มีการใช้ตัวทำละลายในปฏิกิริยาเคมีน้อยลง เพิ่มร้อยละของผลิตภัณฑ์ให้สูงขึ้น ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีเฉพาะเจาะจงมากขึ้น และที่สำคัญสามารถนำกลับมาใช้ใหม่ได้ (reused solvent) โดยยังคงประสิทธิภาพเหมือนใหม่ ซึ่งเป็นการช่วยลดต้นทุนการผลิตอีกทางหนึ่งด้วย

Triarylmethane เป็นสารที่น่าสนใจ โดยมีรายงานการแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพที่ดี (รูปที่ 1) โดยสำหรับการสังเคราะห์สารกลุ่มนี้นิยมใช้โลหะเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ในตัวทำละลายอินทรีย์ ภายใต้อุณหภูมิสูง ซึ่งผู้วิจัยคาดว่า ถ้าไม่สามารถกำจัดตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นโลหะออกจากผลิตภัณฑ์ได้หมด จะสามารถก่อปัญหากับร่างกายได้ภายหลัง



รูปที่ 1 triarylmethanes ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพบางชนิด

ดังนั้นในงานวิจัยนี้ กลุ่มผู้วิจัยจึงสนใจทำการศึกษาเพื่อหาวิธีการสังเคราะห์สารไตรเอริลมีเทน ผ่านขั้นตอนที่สะอาด และปราศจากโลหะเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา และทำปฏิกิริยาในน้ำ โดยใช้ acidic ionic liquid เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา เนื่องจาก acidic ionic liquid มีความเป็นพิษต่ำ และสามารถนำกลับมาใช้ใหม่ได้ นอกจากนี้ยังสามารถแยกสารผลิตภัณฑ์ด้วยวิธีการสกัดอย่างง่าย ใช้ปริมาณของตัวทำละลายอินทรีย์น้อยลง ไม่มีขั้นตอนการหยุดปฏิกิริยา โดยหลังจากแยกสารผลิตภัณฑ์จากชั้นน้ำแล้ว ตัวเร่งปฏิกิริยาจะยังคงอยู่ในชั้นน้ำ และสามารถนำกลับมาใช้ใหม่ได้โดยการเติมสารเติมสารตั้งต้นได้โดยตรง

1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1.2.1 เพื่อศึกษาวิธีการเตรียมของเหลวไอออนิกชนิด acidic ionic liquid

1.2.2 เพื่อศึกษาวิธีการสังเคราะห์สาร triarylmethanes จากการทำปฏิกิริยาระหว่างสารตั้งต้น aldehyde, *N*,*N*-dimethylaniline และ indole โดยใช้ acidic ionic liquid ที่เตรียมขึ้นเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

1.2.3 เพื่อศึกษาสภาวะที่เหมาะสมที่ใช้น้ำเป็นตัวกลางในการทำปฏิกิริยา ให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการสูง และมีความเฉพาะเจาะจง

1.2.4 เพื่อศึกษาการนำสภาวะที่เหมาะสมไปทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบ triarylmethanes จากสารตั้งต้นชนิดต่างๆ ให้มีความหลากหลายมากขึ้น

1.2.5 เพื่อศึกษาการนำกลับมาใช้ใหม่ของตัวเร่งปฏิกิริยาชนิด acidic ionic liquid ที่สังเคราะห์ขึ้น

1.3 ขอบเขตของโครงการวิจัย

1.3.1 ทำการเตรียมของเหลวไอออนิกชนิดกรดอย่างน้อย 5 แบบ ที่สามารถนำมาใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในตัวกลางที่เป็นน้ำได้ เพื่อสังเคราะห์สารประกอบไตรเอริลมีเทนอย่างน้อย 20 อนุพันธ์ ให้มีความหลากหลาย ผ่านปฏิกิริยาแบบสามองค์ประกอบในขั้นตอนเดียว ระหว่างของสารตั้งต้น 3 ชนิด ได้แก่

aldehyde, *N*,*N*-dimethylaniline และ indole โดยให้ร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่ต้องการสูง มีความเฉพาะเจาะจงต่อผลิตภัณฑ์หลักที่เกิดขึ้น และความหลากหลายของสารอนุพันธ์

1.3.2 ทำการตรวจสอบการนำกลับมาใช้ใหม่ของตัวเร่งปฏิกิริยาชนิด acidic ionic liquid ที่สังเคราะห์

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1.4.1 ได้วิธีการสังเคราะห์สารประกอบไตรเอริลมีเทนแบบใหม่ที่สะอาดและเป็นมิตรกับสิ่งแวดล้อม (Primary Result)

1.4.2 ได้อนุพันธ์ของสารประกอบไตรเอริลมีเทนที่หลากหลายในร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ที่สูง มีความเฉพาะเจาะจง และสะอาด (Intermediate Result)

1.5 คำสำคัญ (keywords)

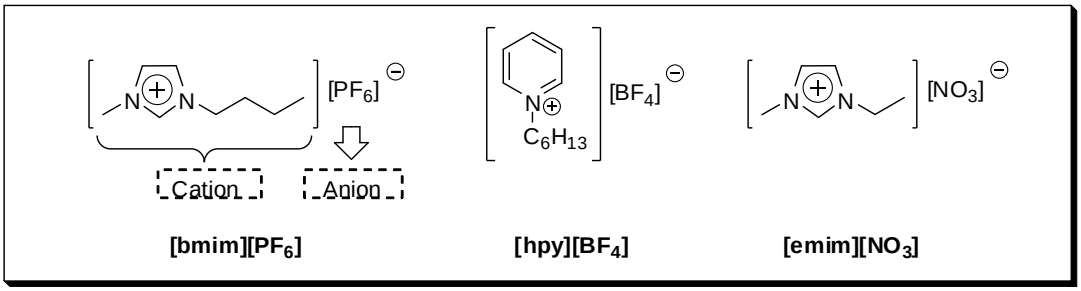
ไตรเอริลมีเทน, ของเหลวไอออนิกชนิดกรด, ปฏิกิริยาในน้ำ

triarylmethane, acidic ionic liquid, reaction in water

บทที่ 2 ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

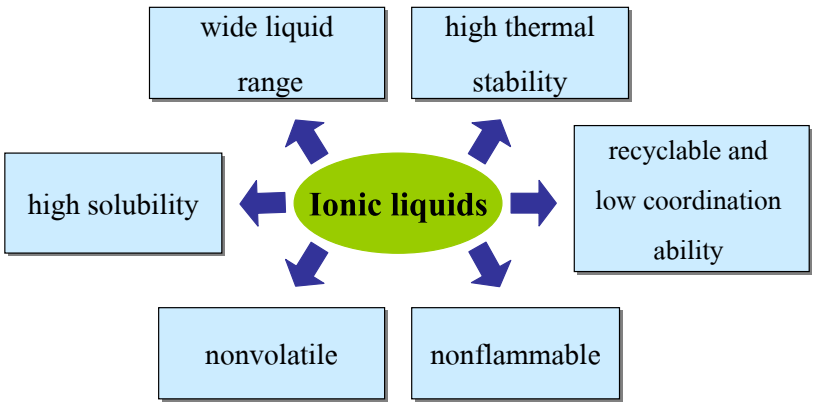
2.1 ทฤษฎี

ของเหลวไอออนิก (ionic liquids, ILs) เป็นเกลือที่อยู่ในรูปของเหลวที่อุณหภูมิห้อง มีจุดหลอมเหลวต่ำกว่าอุณหภูมิของเกลือทั่วไป และต่ำกว่าจุดเดือดของน้ำ (ไม่เกิน 100 องศาเซลเซียส) หรือเรียกว่า “room temperature ionic liquids (RTILs)” โครงสร้างประกอบด้วย 2 ส่วน คือ ส่วนที่เป็นประจุบวก (cation) เป็นโมเลกุลของสารอินทรีย์ และส่วนที่เป็นประจุลบ (anion) เป็นได้ทั้งสารอินทรีย์และสารอนินทรีย์ ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงโครงสร้างของของเหลวไอออนิกที่ประกอบด้วยประจุบวกและประจุลบบางชนิด

โดยนิยมนำของเหลวไอออนิกมาใช้เป็นตัวทำละลาย (solvent) ตัวเพิ่มประสิทธิภาพ (additive) และตัวเร่ง (catalyst) ในปฏิกิริยาเคมีที่สำคัญๆ เช่น heck reaction, still coupling reaction, click reaction, fluorination reaction, nitration และ friedel-crafts reaction เป็นต้น เนื่องจากของเหลวไอออนิกมีคุณสมบัติพิเศษที่สามารถทำให้ปฏิกิริยาเคมีเกิดอย่างมีประสิทธิภาพมากกว่าการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์อื่นๆ เช่น มีสมบัติการละลายที่ดีกว่า (high solubility), ไม่ระเหยกลายเป็นไอได้ง่าย (non-volatile) และสามารถนำกลับมาใช้ใหม่ได้ (recyclability) โดยไม่สูญเสียประสิทธิภาพ ดังรูปที่ 3

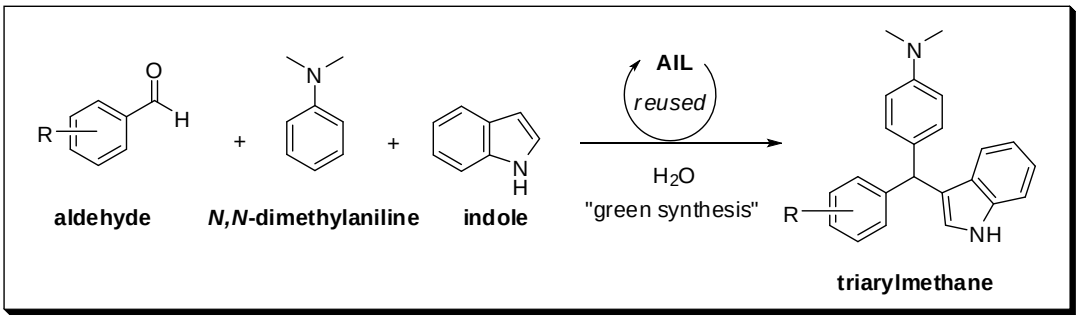


รูปที่ 3 แสดงข้อดีของของเหลวไอออนิก

นอกจากนี้การใช้ของเหลวไอออนิกในปฏิกิริยาเคมียังเป็นการลดการใช้สารพิษบางชนิด เช่น ตัวทำละลายอินทรีย์ (organic solvents), ตัวเร่งปฏิกิริยา (catalysts) ที่มีราคาแพง และตัวเข้าทำปฏิกิริยาเคมีอื่นๆ (reagents)

ทำให้การใช้ของเหลวไอออนิกในปฏิกิริยาเคมีเป็นการส่งเสริมการออกแบบผลิตภัณฑ์และขบวนการผลิตที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม หรือที่นิยมเรียกว่า เคมีสีเขียว (green chemistry) ที่กำลังได้รับความสนใจในปัจจุบัน

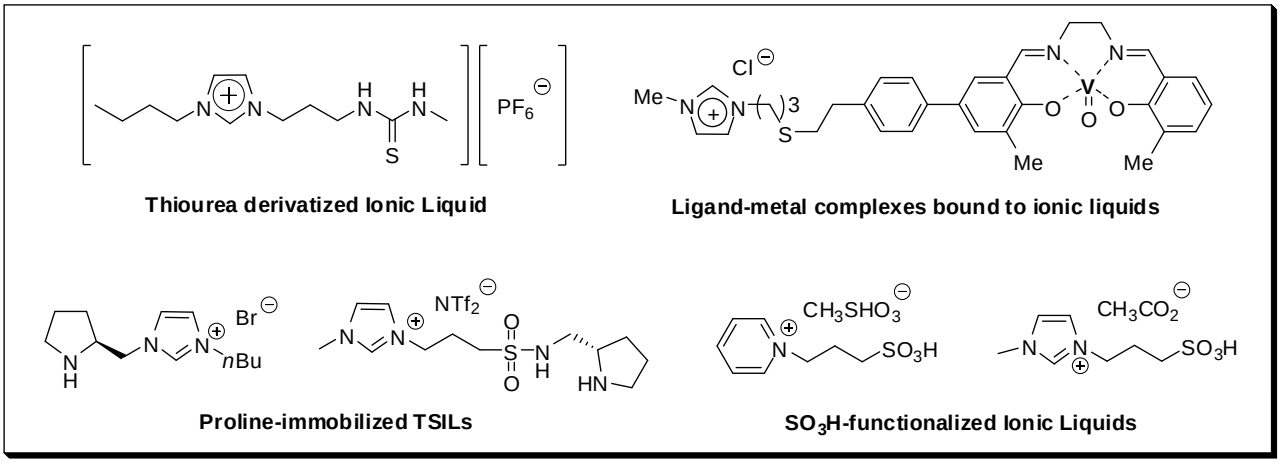
จากงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์สารประกอบที่มีแนวโน้มแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ พบว่าสารกลุ่ม triarylmethanes ได้รับความสนใจสูง เนื่องจากมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่ดี มีแนวโน้มนำไปพัฒนาเป็นยาได้ และจากการศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้อง พบว่าปฏิกิริยาการสังเคราะห์สารกลุ่ม triarylmethanes ส่วนใหญ่ต้องใช้โลหะเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ยกตัวอย่างเช่น $AuCl_3$, $FeCl_3$, $Cu(OTf)_2$ และ $TiCl_4$ เป็นต้น ในตัวทำละลายอินทรีย์ เช่น toluene, CH_3CN และ CH_2Cl_2 เป็นต้น ในสภาวะที่รุนแรงหรือที่อุณหภูมิสูง ซึ่งตัวเร่งปฏิกิริยาเหล่านี้เป็นสารที่มีราคาแพง มีความเป็นพิษต่อสิ่งแวดล้อม และไม่สามารถนำกลับมาใช้ใหม่ได้ นอกจากนี้บางปฏิกิริยายังให้ร้อยละของผลิตภัณฑ์ต่ำ และมีความจำกัดในการสังเคราะห์อนุพันธ์ที่มีความซับซ้อน แต่เนื่องจากเป็นสารที่แสดงฤทธิ์ทางชีวภาพได้ดี ทำให้กลุ่มผู้วิจัยพยายามค้นคว้าหาวิธีใหม่ๆ สำหรับการสังเคราะห์กลุ่ม triarylmethane แบบสะอาด เพื่อให้ได้ร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่สูง และมีความเฉพาะเจาะจงต่อผลิตภัณฑ์หลัก โดยในงานวิจัยนี้ จะทำการศึกษาการสังเคราะห์สารกลุ่ม triarylmethanes ด้วยปฏิกิริยาแบบขั้นตอนเดียว (one-pot synthesis) ระหว่างของสารตั้งต้น 3 ชนิด ได้แก่ aldehyde, *N,N*-dimethylaniline และ indole ในตัวทำละลายน้ำ โดยใช้ของเหลวไอออนิกชนิดกรด (acidic ionic liquids) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาแบบนำกลับมาใช้ใหม่ได้ (reusable catalyst) และที่สำคัญสารผลิตภัณฑ์ต้องมีความบริสุทธิ์สูงโดยที่ไม่จำเป็นต้องผ่านขั้นตอนการทำให้บริสุทธิ์ที่ยุ่งยากและซับซ้อน เพื่อเป็นการลดขั้นตอนการผลิต



รูปที่ 4 research proposol

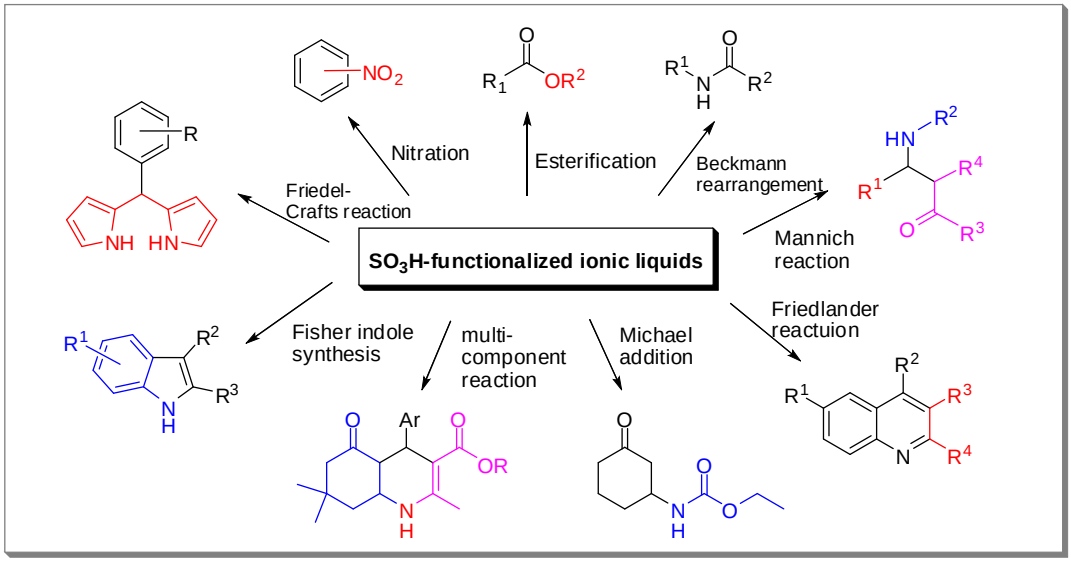
2.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

จากการศึกษารายงานการวิจัยที่ผ่านมาพบว่ามีการพัฒนาการสังเคราะห์ของเหลวไอออนิกชนิดใหม่ๆ อย่างต่อเนื่อง โดยมีการเปลี่ยนโครงสร้างในส่วนของประจุบวกและประจุลบให้มีความหลากหลายมากยิ่งขึ้น ยกตัวอย่างเช่น การนำของเหลวไอออนิกมาดัดแปลงโครงสร้างโดยเชื่อมกับโครงสร้างของสารที่ใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา เช่น lewis acid, bronsted acidic amino acid และ surfactants เป็นต้น หรือเชื่อมกับโครงสร้างของสารที่สามารถทำหน้าที่เป็นลิแกนต์จับกับโลหะ เพื่อช่วยในการเร่งปฏิกิริยา และการนำตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นโลหะเหล่านั้นกลับมาใช้ใหม่ได้ ซึ่งทั่วไปเป็นโลหะที่มีราคาแพงหรือมีความเป็นพิษ เช่น palladium (Pd), ruthenium (Ru) และ copper (Cu) เป็นต้น หรือเพื่อช่วยในการกำจัดโลหะหนักจากสิ่งแวดล้อม โดยเรียกของเหลวไอออนิกที่มีการเชื่อมต่อกับหมู่ฟังก์ชันอื่นๆ ว่า “functionalized ionic liquids ” ซึ่งมีอยู่มากมายหลายชนิดในปัจจุบัน ตัวอย่างดังรูปที่ 5



รูปที่ 5 ของเหลวไอออนิกชนิด functionalized ionic liquids บางชนิด

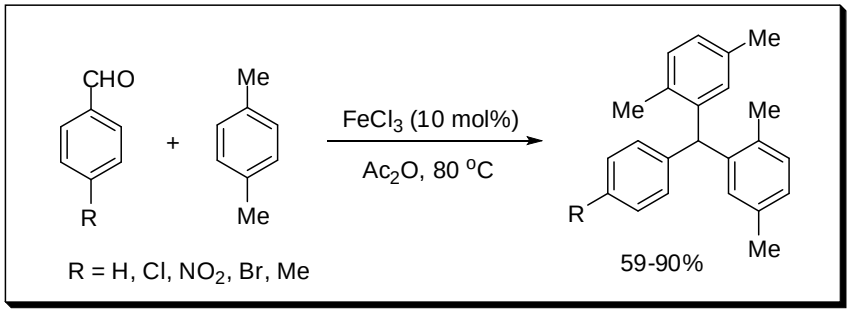
โดย functionalized ionic liquids ที่นิยมนำมาใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเคมี ได้แก่ SO_3H-functionalized ionic liquids [1] เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการเร่งปฏิกิริยาที่ดี (good catalyst) เตรียมง่าย (simple preparation) และมีความเสถียรสูง (high stability) สามารถนำไปประยุกต์ใช้เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเคมีต่างๆ เช่น Esterification [2], Beckmann rearrangement [3], Mannich reaction [4], Friedlander reaction [5], Michael addition [6], Fisher indole synthesis [7], multi-component reaction [8] และ Friedel-crafts reactions [9] เป็นต้น จากปฏิกิริยาดังกล่าว ของเหลวไอออนิกสามารถช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการสังเคราะห์ ให้ร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่สูงขึ้น และยังสามารถนำกลับมาใช้ใหม่ได้ ดังรูปที่ 6



รูปที่ 6 ตัวอย่างปฏิกิริยาที่ใช้ SO_3H-functionalized ionic liquid เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

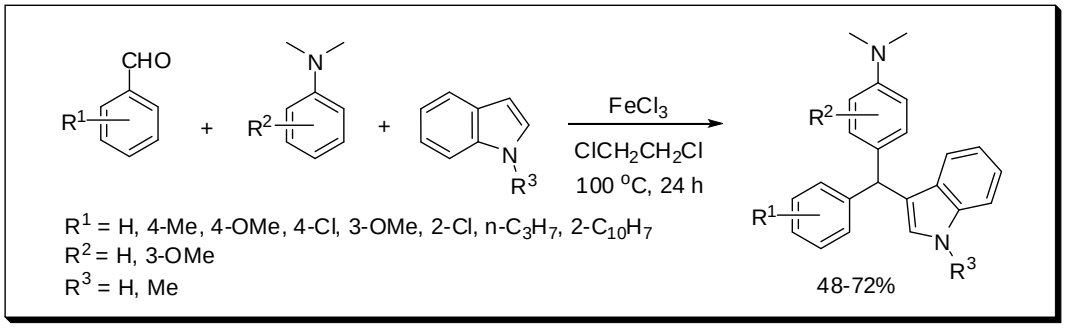
สำหรับสารกลุ่ม triarylmethane ที่มีความน่าสนใจ ทำให้การสังเคราะห์สารกลุ่ม triarylmethane มีเพิ่มมากขึ้น แต่พบว่าปฏิกิริยาส่วนใหญ่มีการใช้โลหะเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา และยังไม่พบการใช้ของเหลวไอออนิกเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา โดยแสดงบางตัวอย่างการสังเคราะห์ triarylmethanes ดังนี้

เฟอริกไตรคลอไรด์ (Ferric (III) chloride, $FeCl_3$) ใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์ triarylmethanes โดยในปี 2008 Wu [10a] และคณะได้ทำการสังเคราะห์ triarylmethanes จาก aldehydes ทำปฏิกิริยากับ arenes โดยใช้โลหะ $FeCl_3$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา รวมกับ acetic anhydride (Ac_2O) ที่อุณหภูมิ 80°C ได้ร้อยละของผลิตภัณฑ์อยู่ในช่วง 59-90% ดังรูปที่ 7



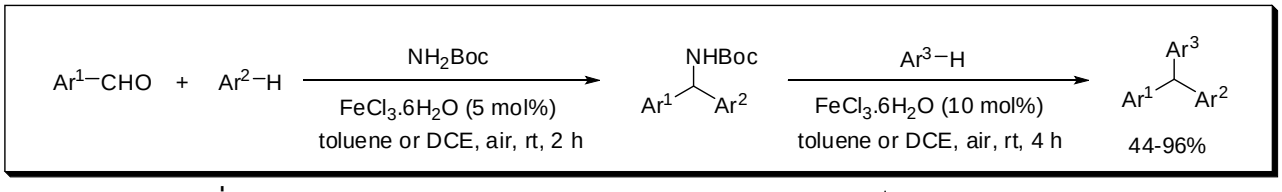
รูปที่ 7 การสังเคราะห์ triarylmethanes โดยใช้ $FeCl_3$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

ต่อมาใน 2011 Wang และคณะ [10b] ได้ใช้ $FeCl_3$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในการสังเคราะห์ triarylmethanes จากการทำปฏิกิริยาระหว่างสารตั้งต้น 3 ชนิด ได้แก่ aldehydes, *N*,*N*-dialkylaniline และ indole ในตัวทำละลาย dichloroethane ที่อุณหภูมิ 100 °C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ให้ร้อยละผลิตภัณฑ์อยู่ในช่วง 48-72% ดังรูปที่ 8



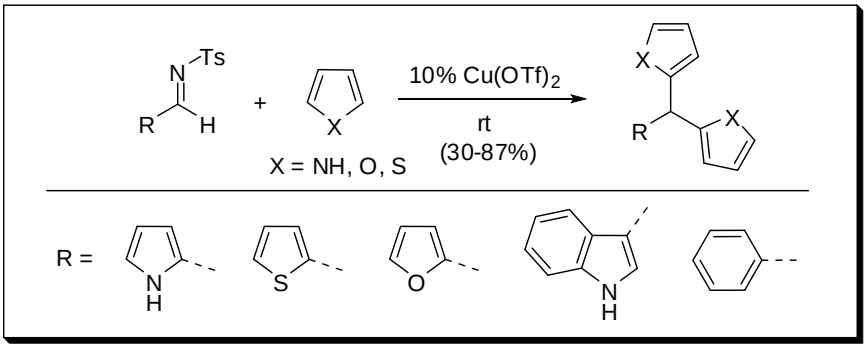
รูปที่ 8 การสังเคราะห์ triarylmethanes โดยใช้ $FeCl_3$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

และเมื่อเร็วๆ นี้ (2016) Jaratjaroonphong และคณะ [10c] ได้ใช้ $FeCl_3.6H_2O$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในการสังเคราะห์ triarylmethane จากการทำปฏิกิริยารหว่าง aldehydes, aromatic/heteroaromatic compounds และ tert-butylcarbamate ในตัวทำละลาย toluene หรือ dichloroethane ที่อุณหภูมิห้อง ดังรูปที่ 9



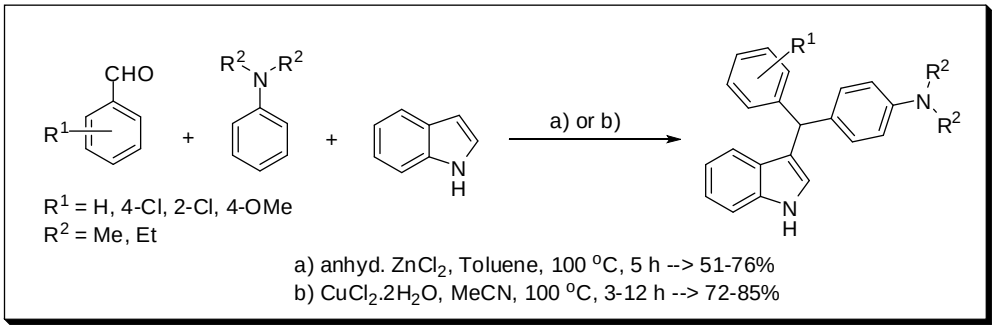
รูปที่ 9 การสังเคราะห์ triarylmethanes โดยใช้ $FeCl_3.6H_2O$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

ในปี 2010 Unaleroglu [11] และคณะ ได้ทำการสังเคราะห์ triarylmethanes จาก N-tosyl imine ทำปฏิกิริยากับ heteroaromatics (furans, thiophene และ pyrrole) โดยใช้โลหะ $Cu(OTf)_2$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง ได้ร้อยละของผลิตภัณฑ์อยู่ในช่วง 30-87% ดังรูปที่ 10



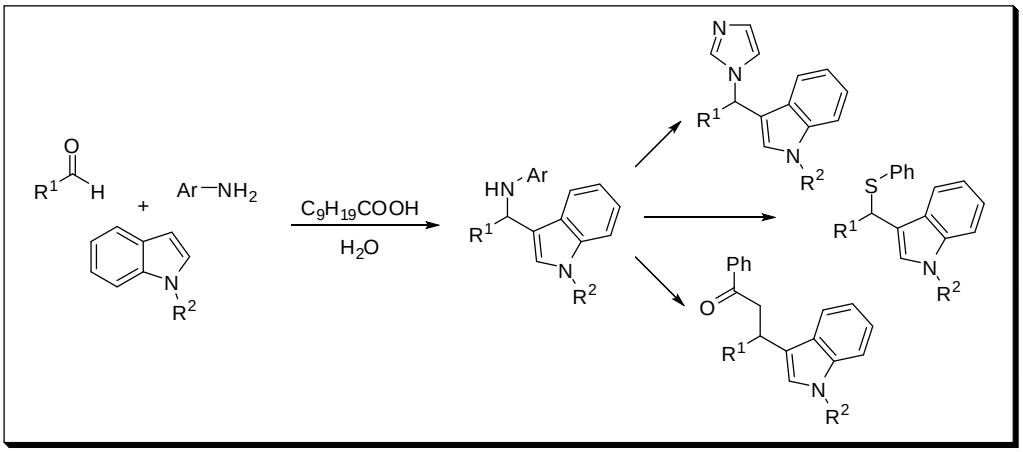
รูปที่ 10 การสังเคราะห์ triarylmethanes โดยใช้ $Cu(OTf)_2$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

ในปี 2014 Ganesan และคณะ [12a] ได้ทำการสังเคราะห์ triarylmethanes จากปฏิกิริยาระหว่าง aldehydes, *N*,*N*-dialkylaniline และ indole โดยใช้โลหะ $ZnCl_2$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ในตัวทำละลาย toluene ที่อุณหภูมิ 100°C ได้ร้อยละของผลิตภัณฑ์อยู่ในช่วง 51-76% และต่อในปี 2015 [12b] ได้ทำการสังเคราะห์ triarylmethanes ด้วยปฏิกิริยาเดียวกัน โดยใช้โลหะ $CuCl_2$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ในตัวทำละลาย MeCN ที่อุณหภูมิ 100°C ได้ร้อยละของผลิตภัณฑ์อยู่ในช่วง 72-85% ดังรูปที่ 11



รูปที่ 11 การสังเคราะห์ triarylmethanes โดยใช้ $ZnCl_2$ หรือ $CuCl_2.2H_2O$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

ในปี 2006 Kobayashi [13] ได้ใช้ $C_9H_{19}COOH$ ในสารสังเคราะห์สารกลุ่ม 3-substituted indole จากปฏิกิริยาระหว่าง aldehydes, primary amine และ indole ในตัวทำละลายน้ำ ที่อุณหภูมิห้อง ดังรูปที่ 12



รูปที่ 11 การสังเคราะห์ 3-substituted indoleโดยใช้ $C_9H_{19}COOH$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

บทที่ 3 การทดลองและผลการทดลอง

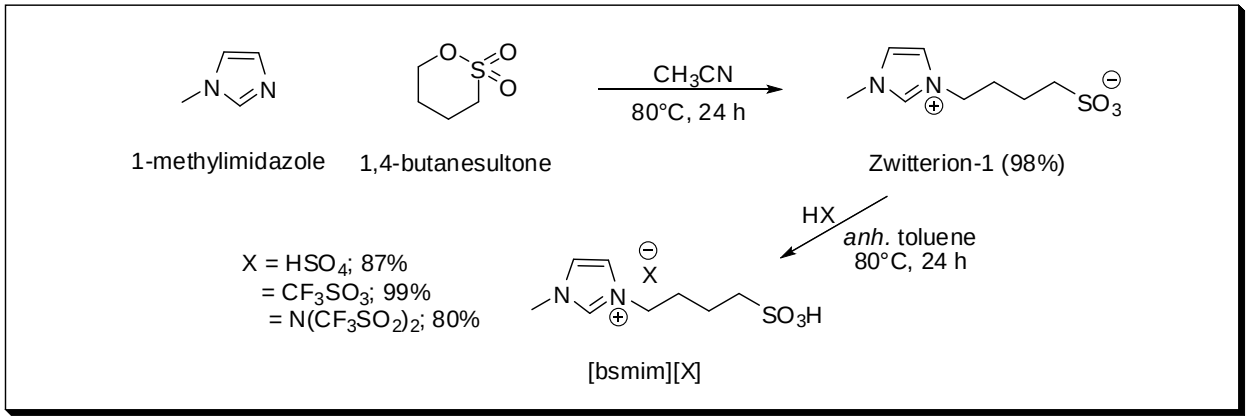
3.1 สารเคมี

1.	1,4-Butanesultone	บริษัท Merck
2.	1-Methylimidazole	บริษัท SIGMA-ALDRICH
3.	2,4-Dichlorobenzaldehyde	บริษัท Merck
4.	2-Pyridinecarboxaldehyde	บริษัท Merck
5.	4-Bromobenzaldehyde	บริษัท Merck
6.	4-Methoxyaldehyde	บริษัท Merck
7.	4-Nitrobenzaldehyde	บริษัท Merck
8.	Acetonitrile (CH_3CN)	บริษัท Merck
9.	Benzaldehyde	บริษัท Merck
10.	Bis(trifluoromethanesulfonyl)imide [$NH(CF_3SO_2)_2$]	บริษัท TCI
11.	Bromododecane	บริษัท Merck
12.	Butyraldehyde	บริษัท Merck
13.	Chloroform-D_1	บริษัท Merck
14.	Cyanuric chloride	บริษัท SIGMA-ALDRICH
15.	Dichloromethane (CH_2Cl_2)	บริษัท Commercial grade
16.	Dowex hydrogen form	บริษัท SIGMA-ALDRICH
17.	Ethyl acetate	บริษัท Labscan
18.	Furan	บริษัท Merck
19.	Furfural	บริษัท Merck
20.	Hexane	บริษัท RCI Labscan
21.	Imidazole	บริษัท SIGMA-ALDRICH
22.	Indole	บริษัท SIGMA-ALDRICH
23.	Indole-3-carbaldehyde	บริษัท Merck
24.	*m*-Anisidine	บริษัท Merck
25.	Methanol	Analytical reagent grade
26.	*N,N*-Dimethylaniline	บริษัท POCH
27.	Potassium carbonate	บริษัท SIGMA-ALDRICH
28.	Pyrrole	บริษัท Merck
29.	Pyrrole-2-carboxaldehyde	บริษัท SIGMA-ALDRICH
30.	Silica gel ขนาด 60 PF_{254}	บริษัท Merck
31.	Sodium hydrogen carbonate ($NaHCO_3$)	บริษัท APS Finechem
32.	Sodium sulfate anhydrous	บริษัท Fisher
33.	Toluene	บริษัท Merck
34.	Trifluoromethansulfonic acid (CF_3SO_3H)	บริษัท Merck

3.2 เครื่องมือ และอุปกรณ์

1. เครื่องชั่งทศนิยม 4 ตำแหน่ง ยี่ห้อ METTLED TOLEDO รุ่น AB204-S
2. เครื่อง Vacuum pump บริษัท EDWARDS
3. เครื่อง Rotary evaporator บริษัท Buchi
4. เครื่อง Nuclear Magnetic Resonance (NMR) บริษัท BRUKER รุ่น AVANC 400
5. เครื่องทำความเย็น (cooling)
6. Column ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 2.0 เซนติเมตร
7. ขวดก้นกลม ขนาด 10, 25, 50 และ 100 mL (round bottom flask)
8. ขวดรูปชมพู่ ขนาด 125, 250 และ 500 mL (erlenmeyer flask)
9. หลอดทดลองขนาดกลาง (test tube)
10. Condenser
11. เครื่อง magnetic stirrer บริษัท Frame รุ่น M21/1
12. Micropipettes ขนาด 200 µL และ 5.0 mL
13. ขวดเก็บสาร (vial)
14. Thin layer chromatography (TLC) plastic sheet 20x20 cm
15. Spatula
16. Dropper

3.3 การสังเคราะห์ของเหลวไอออนิกชนิดกรด (synthesis of acidic ionic liquids)

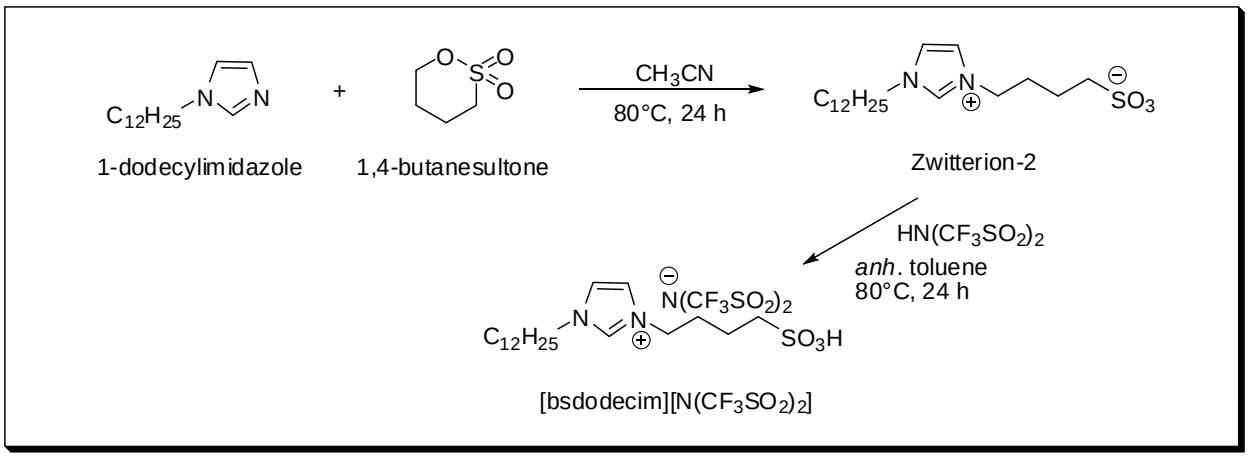


รูปที่ 12 แสดงการสังเคราะห์ของเหลวไอออนิกชนิดกรด [bsmim][CF_3SO_3], [bsmim][HSO_4] และ [bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$]

<u>ขั้นที่หนึ่ง</u> ชั่งสารตั้งต้น 1-methylimidazole ปริมาณ 5.00 กรัม (0.0609 โมล) ลงในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร ละลายสารด้วยตัวทำละลาย CH_3CN ปริมาณ 25.0 มิลลิลิตร ตามด้วยการเติม 1,4-butanesultone ปริมาณ 7.00 กรัม (0.0680 โมล) ที่อุณหภูมิห้อง และทำการคนปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 2 ถึง 3 ชั่วโมง สังเกตเห็นของแข็งสีขาวที่เกิดขึ้นเล็กน้อย ทำการคนปฏิกิริยาต่อที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ได้ของแข็งสีขาวมากขึ้น ซึ่งเป็นสารผลิตภัณฑ์ (Zwitterion-1) ที่ไม่ละลายในตัวทำละลาย

CH_3CN จากนั้นปล่อยให้ปฏิกิริยาเย็นที่อุณหภูมิห้อง ทำการกรองสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วยกระดาษกรอง และล้างด้วยสารละลาย ethylacetate สามครั้งๆ ละประมาณ 3 มิลลิลิตร เพื่อกำจัดสารตั้งต้นที่เหลือออก และปล่อยให้สารผลิตภัณฑ์แห้งภายใต้อุณหภูมิห้อง นำสารผลิตภัณฑ์ที่แห้งบรรจุลงในขวดเก็บสาร (vial) และนำไปทำให้แห้งอีกครั้งด้วยเครื่อง vacuum pump ชั่งน้ำหนักของสารผลิตภัณฑ์ และทำการคิดร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ (Zwitterion-1) ที่ได้ (13.32 กรัม คิดเป็น 98 เปอร์เซ็นต์)

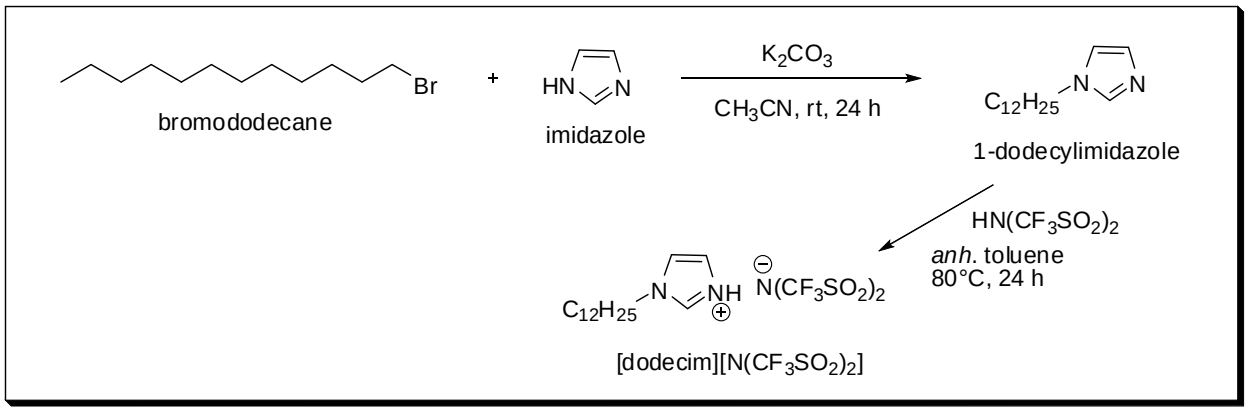
<u>ขั้นที่สอง</u> ชั่ง Zwitterion-1 ที่ได้จากการทดลองขั้นที่หนึ่งประมาณ 1.00 กรัม ลงในขวดก้นกลมขนาด 25 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลาย anhydrous toluene ปริมาณ 3.00 มิลลิลิตร ตามด้วยการเติมกรด (HX) ปริมาณ 1 เท่า (1 equivalent) จากนั้นทำการคนปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เมื่อสิ้นสุดปฏิกิริยาจะสังเกตเห็นของแข็งสีขาว (Zwitterion-1) ละลายหมด และสารผสมแยกออกเป็นสองชั้น ปล่อยให้หลอดปฏิกิริยาเย็นที่อุณหภูมิห้อง และทำการดูดชั้นสารละลาย toluene ออก จากนั้นสกัดสารผสมด้วยตัวทำละลาย ethyl acetate สามครั้งๆ ละประมาณ 10 มิลลิลิตร (สารผลิตภัณฑ์จะแยกชั้นกับตัวทำละลาย ethyl acetate) ดูดชั้น ethyl acetate ทิ้ง และละลายสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วยสารละลาย methanol บรรจุลงในขวดเก็บสาร (vial) จากนั้นนำไประเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ทำให้แห้งด้วยเครื่อง vacuum pump ชั่งน้ำหนักของสารผลิตภัณฑ์ [bsmim][x] ที่ได้ และทำการคิดร้อยละของสารผลิตภัณฑ์



รูปที่ 13 การสังเคราะห์ของเหลวไอออนิกชนิดกรด [bsdodecim][$N(CF_3SO_2)_2$]

<u>ขั้นที่หนึ่ง</u> ชั่งสารตั้งต้น 1-dodecylimidazole ปริมาณ 0.9405 กรัม (3.98 มิลลิโมล) ลงในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร ละลายสารด้วยตัวทำละลาย CH_3CN ปริมาณ 4.0 มิลลิลิตร ตามด้วยการเติม 1,4-butanesultone ปริมาณ 448 ไมโครลิตร (4.38 มิลลิโมล) ที่อุณหภูมิห้อง และทำการคนปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 2 ถึง 3 ชั่วโมง สังเกตเห็นของแข็งสีขาวที่เกิดขึ้นเล็กน้อย ทำการคนปฏิกิริยาต่อที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ได้ของแข็งสีขาวมากขึ้น ซึ่งเป็นสารผลิตภัณฑ์ (Zwitterion-2) ที่ไม่ละลายในตัวทำละลาย CH_3CN จากนั้นปล่อยให้ปฏิกิริยาเย็นที่อุณหภูมิห้อง ทำการกรองสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วยกระดาษกรอง และล้างด้วยสารละลาย ethylacetate สามครั้งๆ ละประมาณ 3 มิลลิลิตร เพื่อกำจัดสารตั้งต้นที่เหลือออก และปล่อยให้สารผลิตภัณฑ์แห้งภายใต้อุณหภูมิห้อง นำสารผลิตภัณฑ์ที่แห้งบรรจุลงในขวดเก็บสาร (vial) และนำไปทำให้แห้งอีกครั้งด้วยเครื่อง vacuum pump ชั่งน้ำหนักของสารผลิตภัณฑ์ และทำการคิดร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ (Zwitterion-2) ที่ได้ (1.61 กรัม คิดเป็น 99 เปอร์เซ็นต์)

ขั้นที่สอง ชั่ง Zwitterion-2 ที่ได้จากการทดลองขั้นที่หนึ่ง มาประมาณ 200 mg ลงในหลอดทำปฏิกิริยา เติมตัวทำละลาย toluene 200 ไมโครลิตร จากนั้นค่อยๆเติมกรด $HN(CF_3SO_2)_2$ ปริมาณ (1 เท่า, 140 มิลลิกรัม) ที่ละลายในตัวทำละลาย toluene 200 ไมโครลิตร ในอุณหภูมิต่ำ จากนั้นทำการคนปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เมื่อสิ้นสุดปฏิกิริยาจะสังเกตเห็นสารเป็นของเหลวสีเหลืองใสมีลักษณะหนืด ปล่อยให้หลอดปฏิกิริยาเย็นที่อุณหภูมิห้อง และทำการระเหยชั้นสารละลาย toluene ออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ละลายสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วยสารละลาย methanol ใส่ลงขวดเก็บสาร (vial) จากนั้นนำไประเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ทำให้แห้งด้วยเครื่อง vacuum pump ได้สารผลิตภัณฑ์เป็น [bsdodecim][$N(CF_3SO_2)_2$] ชั่งน้ำหนักของสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ และทำการคิดร้อยละของสารผลิตภัณฑ์



รูปที่ 14 การสังเคราะห์ของเหลวไอออนิกชนิดกรด [dodecim][$N(CF_3SO_2)_2$]

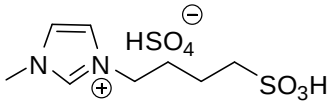
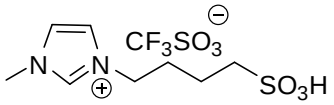
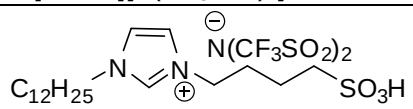
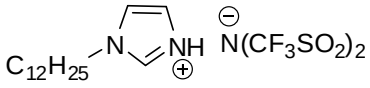
ขั้นที่หนึ่ง ชั่งสารตั้งต้น bromododecane ปริมาณ 10.00 กรัม (0.0401 โมล) ลงในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร ละลายสารด้วยตัวทำละลาย CH_3CN ปริมาณ 20.0 มิลลิลิตร ตามด้วยการเติม imidazole ปริมาณ 2.73 มิลลิกรัม (1:1 เท่า, 0.0401 โมล) และ K_2CO_3 16.6 กรัม (3 เท่า, 0.1201 โมล) ที่อุณหภูมิห้อง และทำการคนปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นระเหยเอา CH_3CN ออกเติมน้ำประมาณ 50 มิลลิลิตร และสกัดด้วย ethylacetate สามครั้งๆ ละประมาณ 50 มิลลิลิตร รวมชั้น etylacetate และระเหยเอาตัวทำละลายออกได้ crude product เป็นของเหลวใส ทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography ด้วยระบบ 100% Hexane ได้ผลิตภัณฑ์เป็น 1-dodecylimidazole นำสารผลิตภัณฑ์บรรจุลงในขวดเก็บสาร (vial) และนำไปทำให้แห้งอีกครั้งด้วยเครื่อง vacuum pump ชั่งน้ำหนักของสารผลิตภัณฑ์ และทำการคิดร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ (3.7714 กรัม, 40 เปอร์เซ็นต์)

ขั้นที่สอง ชั่งสารตั้งต้น 1-dodecylimidazole ที่ได้จากการทดลองขั้นทีหนึ่ง มาประมาณ 200 mg ลงในหลอดทำปฏิกิริยา เติมตัวทำละลาย toluene 200 ไมโครลิตร จากนั้นค่อยๆ เติมกรด $HN(CF_3SO_2)_2$ ปริมาณ (1 เท่า, 225 มิลลิกรัม) ที่ละลายในตัวทำละลาย toluene 200 ไมโครลิตร ในอุณหภูมิต่ำ คนปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เมื่อสิ้นสุดปฏิกิริยาจะสังเกตเห็นสารเป็นของเหลวสีเหลืองใสมีลักษณะหนืด ปล่อยให้หลอดปฏิกิริยาเย็นที่อุณหภูมิห้อง และทำการระเหยชั้นสารละลาย toluene ออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ละลายสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วยสารละลาย methanol ใส่ลงขวดเก็บสาร (vial) จากนั้นนำไประเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ทำให้แห้งด้วยเครื่อง vacuum pump ได้สารผลิตภัณฑ์เป็น [dodecim][$N(CF_3SO_2)_2$] ชั่งน้ำหนักของสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ และทำการคิดร้อยละของสารผลิตภัณฑ์

3.4 ผลการสังเคราะห์ของเหลวไอออนิก (synthesis of acidic ionic liquids)

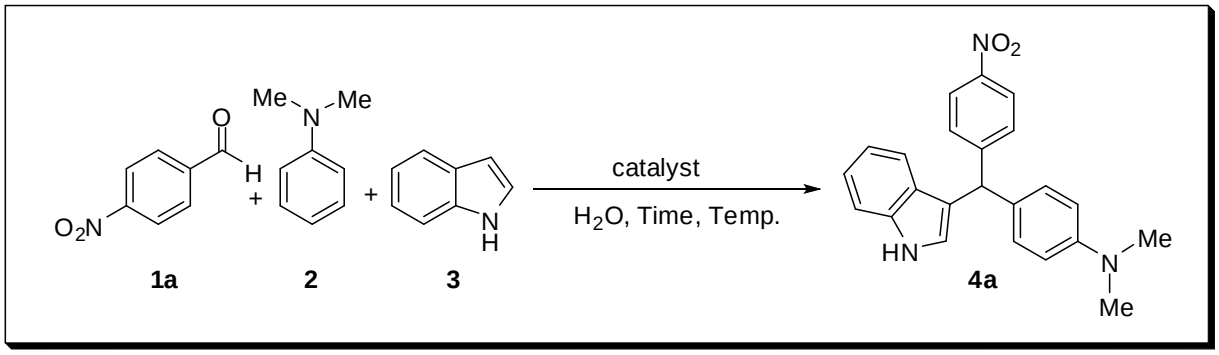
จากขั้นตอนการสังเคราะห์ของเหลวไอออนิกชนิดกรด (acidic ionic liquids) ทั้งหมด 4 แบบ แสดงผลการทดลองดังในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงผลการสังเคราะห์ acidic ionic liquids

Entry	Structure	Name; Abbreviation	Yield (%)
1	 [bsmim][HSO_4]	1-Butylsulfonic-3-methylimidazolium hydrogen sulfate; [bsmim][HSO_4]	87
2	 [bsmim][CF_3SO_3]	1-Butylsulfonic-3-methylimidazolium trifluoromethanesulfonate; [bsmim][CF_3SO_3]	99
3	[bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$]	1-Butylsulfonic-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide; [bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$]	80
4	 [bsdodecim][$N(CF_3SO_2)_2$]	1-Butylsulfonic-3-dodecylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide; [bsdodecim][$N(CF_3SO_2)_2$]	73
5	 [dodecim][$N(CF_3SO_2)_2$]	3-dodecylimidazolium Bis(trifluoromethylsulfonyl)imide; [dodecim][$N(CF_3SO_2)_2$]	92

3.5 การหาสภาวะที่เหมาะสม

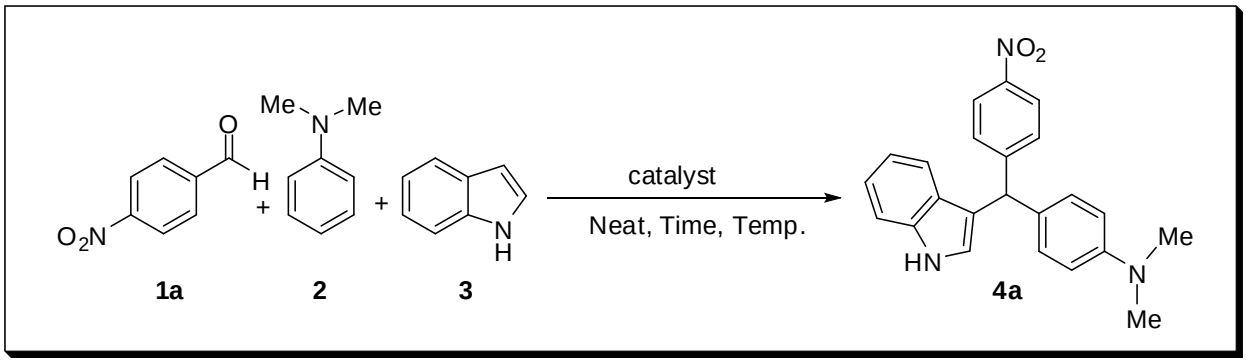
✓ **สภาวะที่มีน้ำเป็นตัวทำละลาย**



รูปที่ 15 การหาสภาวะที่เหมาะสมที่ใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย

ชั่งสารตั้งต้น 4-nitrobenzaldehyde **(1a)** 0.1511 กรัม (1.00 มิลลิโมล) ใส่ในขวดก้นกลมที่มีตัวเร่งปฏิกิริยาบรรจุอยู่ เติมน้ำ 3.00 มิลลิลิตร ตามด้วย *N,N*-dimethylaniline **(2)** 255 ไมโครลิตร (2.00 มิลลิโมล) และเติมสาร indole **(3)** 0.1172 กรัม (1.00 มิลลิโมล) ทำการคนปฏิกิริยาที่อุณหภูมิและเวลาที่กำหนด หลังจากสิ้นสุดปฏิกิริยา ทำการสกัดสารผลิตภัณฑ์ด้วย EtOAc 3 ครั้งๆ ละ 10 มิลลิลิตร รวมชั้น EtOAc ไประเหยตัวทำละลายออกด้วยครื่อง rotary evaporator ได้ crude product เป็นสีน้ำตาลเข้ม นำ crude product ที่ได้มาทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography ด้วยระบบตัวทำละลาย 20 เปอร์เซ็นต์ EtOAc ใน Hexane ได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ (**4**) นำไปคำนวณหาร้อยละของสารผลิตภัณฑ์

✓ **สภาวะที่ปราศจากตัวทำละลาย**



รูปที่ 16 การหาสภาวะที่เหมาะสมที่ไม่ใช้ตัวทำละลาย

ชั่งสารตั้งต้น 4-nitrobenzaldehyde **(1a)** 0.1511 กรัม (1.00 มิลลิโมล) ใส่ในขวดก้นกลมขนาด 25 มิลลิลิตร ที่มีตัวเร่งปฏิกิริยาบรรจุอยู่ ตามด้วย *N,N*-dimethylaniline **(2)** 255 ไมโครลิตร (2.00 มิลลิโมล) และเติมสาร indole **(3)** 0.1172 กรัม (1.00 มิลลิโมล) จากนั้นทำการคนปฏิกิริยาที่อุณหภูมิและเวลาที่กำหนด หลังจากสิ้นสุดปฏิกิริยา ทำการสกัดสารผลิตภัณฑ์ด้วย EtOAc 3 ครั้งๆ ละ 10 มิลลิลิตร รวมชั้น EtOAc ไประเหยตัวทำละลายออกด้วย เครื่อง rotary evaporator ได้ crude product เป็นสีน้ำตาลเข้ม นำ crude product ที่ได้มาทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography ด้วยระบบตัวทำละลาย 20 เปอร์เซ็นต์ EtOAc ใน Hexane ได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ **(4)** นำไปคำนวณหาร้อยละของผลิตภัณฑ์ และพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิค NMR-spectroscopy

จากวิธีทำการทดลองข้างต้น นำมาทำการหาสภาวะที่เหมาะสม โดยการปรับเปลี่ยนปริมาณและชนิดของสารที่ใช้ อุณหภูมิ และเวลาในการทำปฏิกิริยา ดังนี้

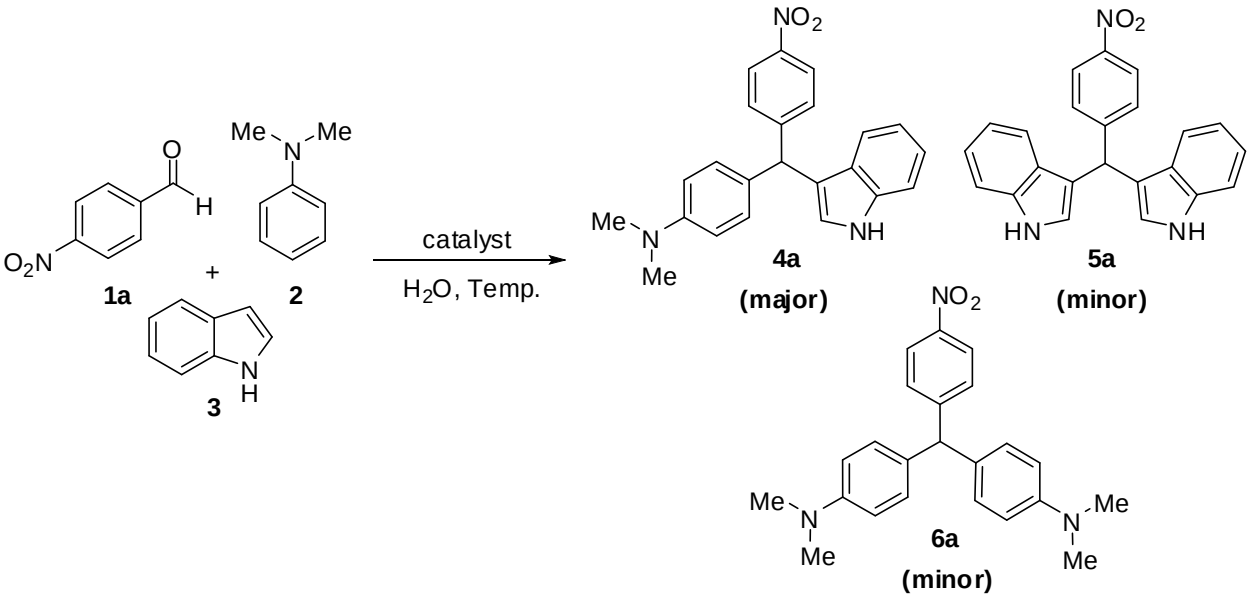
1. ปรับปริมาณของตัวทำละลายน้ำที่เหมาะสม โดยเลือกใช้น้ำที่ 1.00, 3.00 มิลลิลิตร เทียบกับสภาวะที่ไม่ใช้ตัวทำละลาย
2. ทำการหาตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดของเหลวไอออนิกชนิดกรดที่เหมาะสม
3. ทำการหาปริมาณตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดของเหลวไอออนิกชนิดกรดที่เหมาะสม โดยใช้ของเหลวไอออนิกชนิดกรดที่ 10, 20 และ 50 mol%
4. ทำการหาอัตราส่วนของตั้งต้น **(1)** **(2)** และ **(3)** ที่เหมาะสม
5. ทำการตรวจสอบเวลาที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาที่เหมาะสม เพื่อให้ได้สารผลิตภัณฑ์ในปริมาณสูงที่สุดและลดการเกิดผลิตภัณฑ์ข้างเคียง

3.6 ผลการหาสภาวะที่เหมาะสม

3.6.1 ในสภาวะที่ใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย

เริ่มต้นการทดลองเพื่อทำการหาสภาวะที่เหมาะสมในตัวทำละลายน้ำ ทำการตรวจสอบตัวเร่งปฏิกิริยา 3 ชนิด ได้แก่ [bsmim][HSO_4], [bsmim][CF_3SO_3] และ cyanuric chloride จากนั้นทำการปรับปริมาณของสารตั้งต้น อุณหภูมิ และเวลาที่เหมาะสม ตามลำดับ ดังแสดงผลการทดลองในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงผลของตัวเร่งปฏิกิริยา ปริมาณสารตั้งต้น ผลของอุณหภูมิ และเวลาที่เหมาะสมในการสังเคราะห์สารประกอบไตรแอริลมีเทน[a]



Entry	Catalyst	Substrate (mmo)			Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)[b]			Total yield (%)
		1a	2	3			4a	5a	6a	
1	[bsmim][HSO_4]	1.0	1.0	1.0	100	24.0	38	18	10	66
2	[bsmim][CF_3SO_3]	1.0	1.0	1.0	100	24.0	36	28	10	74
3	Cyanuric chloride	1.0	1.0	1.0	100	24.0	12	43	10	65
4	[bsmim][CF_3SO_3]	1.5	1.0	1.0	100	24.0	42	27	10	79
5	[bsmim][CF_3SO_3]	1.2	1.2	1.0	100	24.0	53	24	10	87
6	[bsmim][CF_3SO_3]	1.0	1.5	1.5	100	24.0	61	38	-	99
7	[bsmim][CF_3SO_3]	1.0	1.5	1.5	80	24.0	19	59	10	88
8	[bsmim][CF_3SO_3]	1.0	1.5	1.5	120	24.0	31	43	10	84
9	[bsmim][CF_3SO_3]	1.0	1.5	1.5	120	12.0	28	42	10	80
10	[bsmim][CF_3SO_3]	1.0	1.5	1.5	100	12.0/12.0	60	25	10	95
11[c]	[bsmim][CF_3SO_3]	1.0	1.5	1.0	RT/100	0.5/12.0	62	28	10	100
12[d]	[bsmim][CF_3SO_3]	1.0	1.5	1.0	RT/100	0.5/12.0	72	9	10	91

[a]The reactions were performed with 20 mol% of catalyst in 3.0 mL H_2O; [b]Isolated yield; [c]1.0 mL H_2O; [d]Neat condition.

จากตารางที่ 2 ทำการหาสภาวะที่เหมาะสม โดยเริ่มจากการหาตัวเร่งปฏิกิริยาที่เหมาะสม จากตัวเร่งปฏิกิริยา 3 ชนิด ได้แก่ [bsmim][H_2SO_4], [bsmim][CF_3SO_3] และ cyanuric chloride ในระบบที่มีน้ำเป็นตัวทำละลาย พบว่าได้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์หลักที่ต้องการ (**4a**) ดังแสดงใน entries 1-3 โดยตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นของเหลวไอออนิกทั้ง 2 ชนิด ได้แก่ [bsmim][HSO_4] และ [bsmim][CF_3SO_3] ให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ใกล้เคียงกัน และสูงกว่าตัวเร่งปฏิกิริยาชนิด cyanuric chloride โดยในงานวิจัยนี้ได้เลือกตัวเร่งปฏิกิริยาชนิด [bsmim][CF_3SO_3] เนื่องจากให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์รวมที่สูงกว่า (64%, entry 2)

จากนั้นนำตัวเร่งปฏิกิริยา [bsmim][CF_3SO_3] มาทำการปรับปริมาณของสารตั้งต้นให้เหมาะสม โดยปรับปริมาณของสารตั้งต้นทั้ง 3 ชนิด คือ 4-nitrobenzaldehyde **(1a)**, *N*,*N*-dimethylaniline **(2)** และ indole **(3)** ทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง พบว่าเมื่อทำการเพิ่มปริมาณของ 4-nitrobenzaldehyde **(1a)** จาก 1.0 มิลลิโมล เป็น 1.5 มิลลิโมล จะให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์หลัก (**4a**) เพิ่มขึ้นเล็กน้อย (42%, entry 4) แต่เมื่อทำการเพิ่มปริมาณของทั้ง 4-nitrobenzaldehyde **(1a)** และ *N*,*N*-dimethylaniline **(2)** จาก 1 มิลลิโมล เป็น 1.2 มิลลิโมล จะให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์หลัก (**4a**) สูงขึ้น (53%, entry 5) ซึ่งคาดว่าปริมาณของ 4-nitrobenzaldehyde **(1a)** ที่มากขึ้นจะไม่มีผลต่อการเกิดปฏิกิริยา แต่ปริมาณของ *N*,*N*-dimethylaniline **(2)** ที่มากขึ้นจะช่วยทำให้เกิดปฏิกิริยาดีขึ้น และเมื่อทำการเพิ่มปริมาณของทั้ง *N*,*N*-dimethylaniline **(2)** และ indole **(3)** จาก 1 มิลลิโมล เป็น 1.5 มิลลิโมล จะทำให้ได้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์หลัก (**4a**) สูงขึ้น (61%, entry 6) ซึ่งปริมาณของสารตั้งต้นที่เหมาะสมคือ 1.0:1.5:1.5 มิลลิโมล ของ aldehydes **(1a)**, *N*,*N*-dimethylaniline **(2)** และ indole **(3)** ตามลำดับ

จากนั้นทำการตรวจสอบปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 80 และ 120 องศาเซลเซียส เทียบกับ 100 องศาเซลเซียส โดยแสดงผลการทดลองใน entry 7 และ 8 ตามลำดับ พบว่าเมื่อทำการลดอุณหภูมิหรือเพิ่มอุณหภูมิ จะทำให้ได้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการลดลง ดังนั้นอุณหภูมิ 100 องศาเซลซียส จึงเป็นอุณหภูมิที่เหมาะสมต่อการเกิดปฏิกิริยาที่สุด

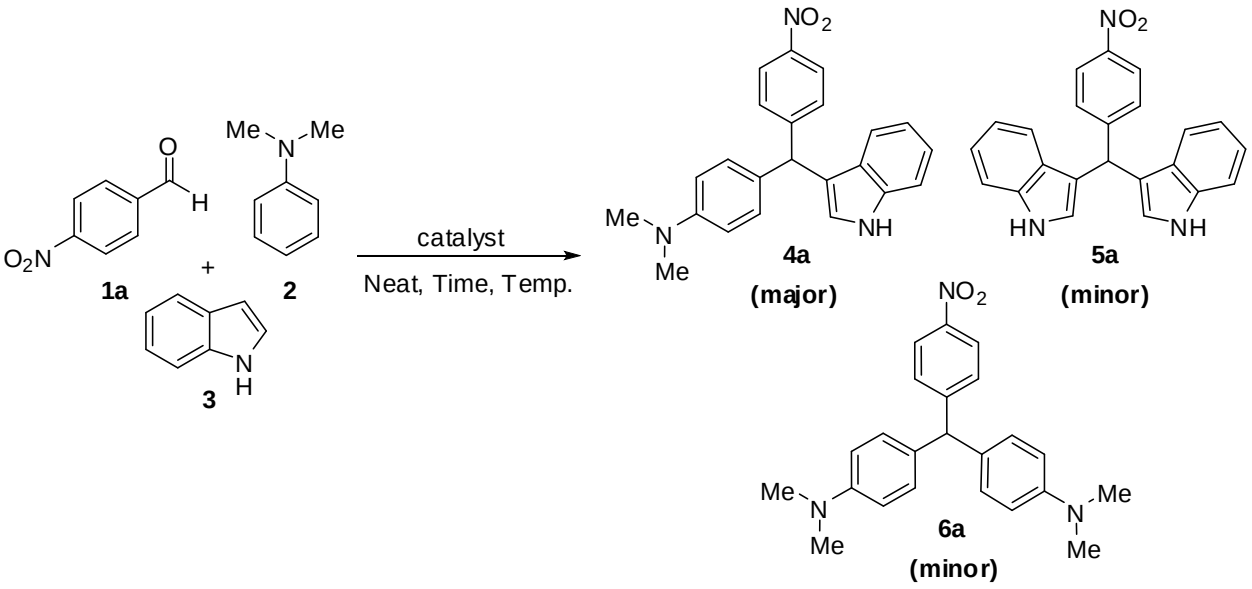
และเมื่อตรวจสอบเวลาที่เหมาะสมในการทำปฏิกิริยา ระหว่าง 24 ชั่วโมง กับ 12 ชั่วโมง (เปรียบเทียบที่ 120 $^{\circ}$C) พบว่าให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ไม่แตกต่างกัน (entry 8 และ 9) จึงคาดว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ที่เวลา 12 ชั่วโมง (entry 9)

เมื่อได้อุณหภูมิและเวลาที่เหมาะสมแล้ว จึงทำการหาลำดับขั้นในการเติมสารตั้งต้น โดยทำปฏิกิริยาเป็นแบบ sequent one-pot two-step reaction (entries 10-12) ระหว่าง 4-nitrobenzaldehyde **(1a)** และ *N*,*N*-dimethylaniline **(2)** ก่อนในขั้นตอนแรกที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 12 ชั่วโมง จากนั้นเติม indole **(3)** แล้วคนปฏิกิริยาต่ออีก 12 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส พบว่าได้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ใกล้เคียงกันกับการทำปฏิกิริยาเป็นแบบ one-pot (entry 10 เทียบกับ entry 6) หลังจากนั้นลดเวลาในขั้นแรกเหลือ 0.5 ชั่วโมง และทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง และลดปริมาณของ indole **(3)** เหลือ 1.0 มิลลิโมล และน้ำเหลือ 1.0 มิลลิลิตร พบว่าให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ที่ไม่ต่างกัน (entry 11) จึงนำสภาวะดังกล่าวมาปรับโดยทำในสภาวะที่ไม่มีน้ำเป็นตัวทำละลาย (neat condition) พบว่าให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ที่สูงขึ้น (72%, entry 12) และใช้เป็นสภาวะที่เหมาะสมที่สุดที่จะศึกษาต่อไป

3.6.2 ในสภาวะที่ปราศจากตัวทำละลาย

หลังจากที่ได้สภาวะที่เหมาะสม ในสภาวะที่ไม่ใช้ตัวทำละลาย (ตารางที่ 2 ใน entry 12) จากนั้นนำมาทำการปรับเปลี่ยนเวลาในขั้นตอนแรก ตรวจสอบชนิดและปริมาณของตัวเร่งปฏิกิยา แสดงผลการทดลองในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงผลการสังเคราะห์สารประกอบไตรเอริลมีเทนในสภาวะที่ไม่ใช้ตัวทำละลาย[a]



Entry	Catalyst	Substrate (mmo)			Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)[b]			Total yield (%)
		1a	2	3			4a	5a	6a	
1	[bsmim][CF_3SO_3]	1.0	1.5	1.0	RT/100	0.5/12.0	72	9	10	91
2	[bsmim][CF_3SO_3]	1.0	1.5	1.0	RT/100	2.0/12.0	69	7	10	86
3	[bsmim][CF_3SO_3]	1.0	2.0	1.0	RT/100	2.0/12.0	75	8	15	98
4	[bsmim][CF_3SO_3]	1.0	2.0	1.5	RT/100	2.0/12.0	74	12	10	96
5	[bsmim][CF_3SO_3]	1.0	2.5	1.5	60/100	2.0/12.0	71	15	-	86
6	[bsmim][CF_3SO_3]	1.0	2.0	1.0	100	12.0	75	8	15	98
7	[bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$]	1.0	2.0	1.0	100	12.0	75	8	10	93
8[c]	[bsmim][CF_3SO_3]	1.0	2.0	1.0	100	6.0	67	13	11	91
9[c]	**[bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$]**	**1.0**	**2.0**	**1.0**	**100**	**6.0**	**73**	**12**	**15**	**100**
10[c]	[bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$]	1.0	2.0	1.0	100	12.0	73	11	15	99
11[d]	[bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$]	1.0	2.0	1.0	100	6.0	29	24	-	53

[a]The reactions were performed with 20 mol% of catalyst under neat condition; [b]Isolated yield; [c]10 mol% of catalyst; [d]5 mol% of catalyst.

ผลจากการทดลองในตารางที่ 3 เมื่อทำการปรับเปลี่ยนเวลาในขั้นตอนแรกจาก 0.5 เป็น 2 ชั่วโมง พบว่าให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์หลัก (**4a**) ไม่แตกต่างจากเดิม (69%, entry 2) จากนั้นทำการเพิ่มปริมาณของ *N*,*N*-

dimethylaniline **(2)** จาก 1.5 มิลลิโมล เป็น 2.0 มิลลิโมล พบว่าทำให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์หลัก (**4a**) เพิ่มขึ้นเล็กน้อย (75%, entry 3) และเมื่อทำการเพิ่มปริมาณของ indole **(3)** จาก 1.0 มิลลิโมล เป็น 1.5 มิลลิโมล ให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์หลัก (**4a**) ไม่แตกต่างจากเดิม (74%, entry 4) และผลจากการเพิ่มอุณหภูมิสูงขึ้นจาก RT เป็น 60 $^{\circ}$C ในขั้นตอนแรก พบว่าให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์หลัก (**4a**) ที่ไม่เปลี่ยนแปลง (71%, entry 5) และเมื่อผู้วิจัยปรับการทดลองเป็นขั้นตอนเดียวเทียบกับการทดลองแบบ 2 ขั้นตอน พบว่าให้ร้อยละของผลิตภัณฑ์หลักคงเดิม (75%, entry 6 เทียบกับ entry 3)

จากนั้นผู้ทำการทดลองได้ทำการศึกษาตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดใหม่ที่เปลี่ยนชนิดของแอนไอออนแบบใหม่ ที่มีความเป็นกรดแรงขึ้น ได้แก่ [bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$] พบว่าให้ร้อยละของผลิตภัณฑ์หลัก **(4a)** คงเดิม (75%, entry 7) แต่เมื่อทำการลดปริมาณของตัวเร่งปฏิกิริยาเป็น 10 โมลเปอร์เซ็นต์ และลดเวลาในการทำปฏิริยาลงเป็น 6 ชั่วโมง พบว่า [bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$] ให้ร้อยละของผลิตภัณฑ์หลัก **(4a)** ที่ดีกว่าตัวเร่งปฏิกิริยาชนิด [bsmim][CF_3SO_3] โดย [bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$] ให้ผลิตภัณฑ์หลัก **(4a)** เท่ากับ 73% (entry 9) ส่วน [bsmim][CF_3SO_3] ให้ผลิตภัณฑ์หลัก **(4a)** เพียง 67% (entry 8) จากนั้นทำการเพิ่มเวลาเป็น 12 ชั่วโมง ในกรณีของตัวเร่งปฏิกิริยาชนิด [bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$] พบว่าให้ร้อยละของผลิตภัณฑ์หลัก **(4a)** [bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$] คงเดิม (73%, entry 10) และเมื่อทำการลดปริมาณของตังเร่ง [bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$] เหลือเพียง 5 โมลเปอร์เซ็นต์ พบว่าร้อยละของผลิตภัณฑ์หลัก **(4a)** ลดลงเหลือเพียง 29% (entry 11) ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือกชนิดของตัวเร่งปฏิกิริยาเป็น [bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$] ปริมาณ 10 โมลเปอร์เซ็นต์ ทำปฏิกิริยาเป็นเวลา 6 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส (entry 9) มาทำการหาสภาวะที่เหมาะสมเพิ่มเติม ได้ผลการทดลองดังตารางที่ 4

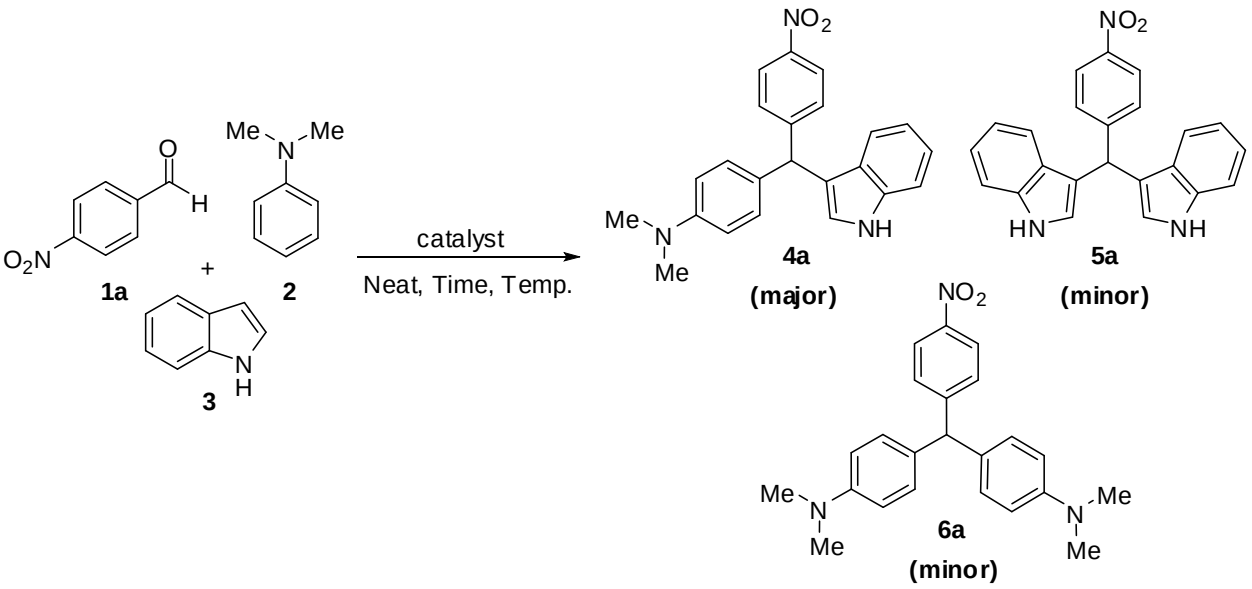
จากผลการทดลองในตารางที่ 4 ทำการปรับปริมาณของสารตั้งต้นให้เหมาะสม โดยทำการปรับปริมาณของสารตั้งต้น *N,N*-dimethylaniline (**2**) เป็น 1.5 มิลลิโมล และ 2.5 มิลลิโมล ทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลซียส เป็นเวลา 6 ชั่วโมง พบว่าที่ 1.5 มิลลิโมลให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์หลัก (**4a**) ลดลง (65%, entry 1) ส่วนที่ 2.5 มิลลิโมลให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์หลัก (**4a**) ไม่แตกต่างจาก 2.0 มิลลิโมล (73%, entry 2) จากนั้นทำการเพิ่มปริมาณ indole **(3)** จาก 1.0 มิลลิโมล เป็น 1.5 และ 2.0 มิลลิโมล พบว่าให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์หลัก (**4a**) ลดลง โดย 1.5 มิลลิโมลของ indole **(3)** ให้ผลิตภัณฑ์หลัก **(4a)** เท่ากับ 70 เปอร์เซ็นต์ ส่วน 2.0 มิลลิโมลของ indole **(3)** ให้ผลิตภัณฑ์หลัก **(4a)** เท่ากับ 66 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งคาดว่าการเพิ่มปริมาณของ indole **(3)** ที่มากเกินพอจะทำให้เกิดปฏิกิริยาได้สารผลิตภัณฑ์รองเป็น bisindole (**5a**) ที่ไม่ต้องการมากขึ้น ดังนั้นปริมาณของสารตั้งต้นที่เหมาะสมคือ 1:2:1 มิลลิโมล ของ aldehyde, *N,N*-dimethylaniline และ indole ตามลำดับ

จากนั้นทำการตรวจสอบปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 80 และ 120 องศาเซลเซียส เทียบกับ 100 องศาเซลเซียส โดยพบว่าเมื่อเพิ่มอุณหภูมิเป็น 120 องศาเซลเซียส จะทำให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์หลัก **(4a)** ลดลง คาดว่าเป็นสภาวะที่สามารถทำให้สารตั้งต้น และ/หรือ ผลิตภัณฑ์เสียสภาพ ในขณะที่การลดอุณหภูมิลงเป็น 80 องศาเซลเซียส ให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์หลัก **(4a)** เกิดได้ไม่แตกต่างกันกับปฏิกิริยาที่ใช้อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส จึงเลือกอุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส เป็นอุณหภูมิที่เหมาะสมต่อการเกิดปฏิกิริยาต่อไป

สุดท้ายทำการตรวจสอบชนิดของตัวเร่งปฏิกิริยาที่ประกอบด้วยแคตไอออนแตกต่างกัน โดยมีแอนไอออนเป็นชนิด [$N(CF_3SO_2)_2$] เหมือนกัน ได้แก่ [dodecim][$N(CF_3SO_2)_2$] และ [bsdodecim][$N(CF_3SO_2)_2$] พบว่าตัวเร่งปฏิกิริยาทั้งสองชนิดให้ร้อยละของผลิตภัณฑ์หลัก **(4a)** ต่ำกว่าตัวเรงปฏิกิริยาชนิด [bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$] ดังนั้น

ผู้วิจัยจึงเลือก [bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$] เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาที่เหมาะสมที่สุดสำหรับการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ไตรเอริลมีเทน โดยทำปฏิกิริยาที่ปริมาณตัวเร่งปฏิกริยา 10 โมลเปอร์เซ็นต์ ที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 6 ชั่วโมง (entry 6)

ตารางที่ 4 แสดงผลการสังเคราะห์สารประกอบไตรเอริลมีเทนในสภาวะที่ไม่ใช้ตัวทำละลาย[a]



Entry	Catalyst	Substrate (mmo)			Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)[b]			Total yield (%)
		1a	2	3			4a	5a	6a	
1	[bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$]	1.0	**1.5**	1.0	100	6.0	65	11	13	89
2	[bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$]	1.0	**2.5**	1.0	100	6.0	73	10	13	96
3	[bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$]	1.0	2.0	**1.5**	100	6.0	70	16	6	92
4	[bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$]	1.0	2.0	**2.0**	100	6.0	66	33	-	100
5	[bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$]	1.0	2.0	1.0	**120**	6.0	67	14	13	94
6	**[bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$]**	**1.0**	**2.0**	**1.0**	**80**	**6.0**	**74**	**10**	**13**	**97**
7	[bsdodecim][$N(CF_3SO_2)_2$]	1.0	2.0	1.0	**80**	6.0	72	10	10	92
8	[dodecim][$N(CF_3SO_2)_2$]	1.0	2.0	1.0	**80**	6.0	65	12	16	93

[a]The reactions were performed with 10 mol% of catalyst under neat condition; [b]Isolated yield.

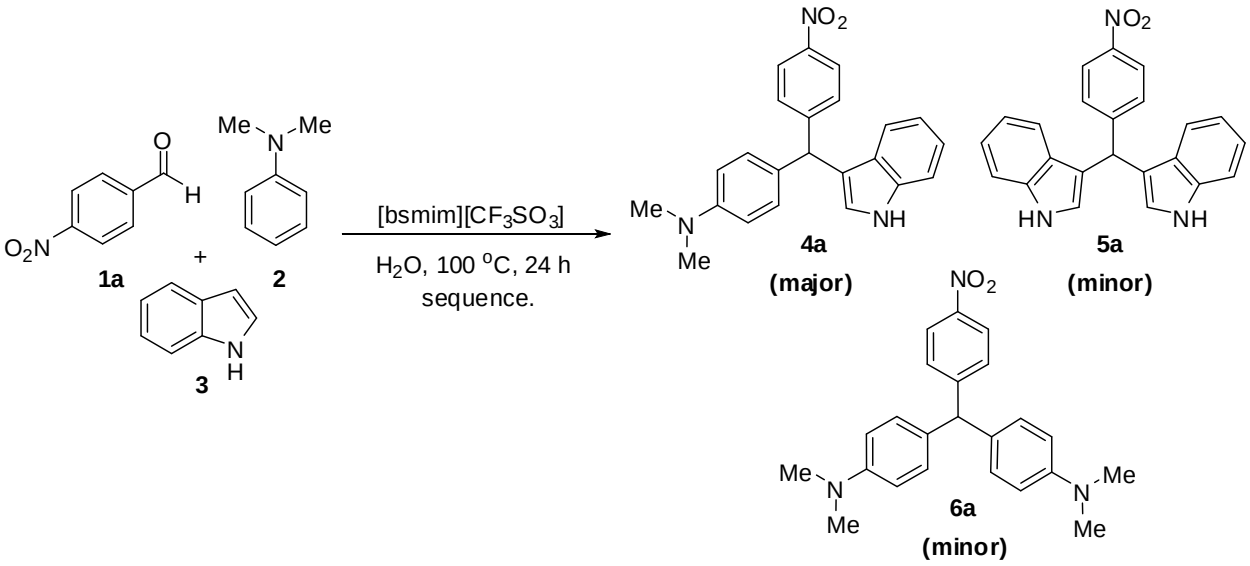
3.7 ผลการศึกษาลำดับขั้นตอนการเติมสารตั้งต้น

จากการศึกษาลำดับการเตรียมสารตั้งต้น ดังแสดงผลในตารางที่ 5 โดยทำการทดลองดังนี้

3.7.1 ปฏิกิริยาที่หนึ่ง (entry 1) ชั่งสารตั้งต้น 4-nitrobenzaldehyde (**1a**) (1.00 มิลลิโมล) ใส่ในขวดก้นกลมที่มีตัวเร่งปฏิกิริยาบรรจุอยู่ เติมน้ำ 3 มิลลิลิตร ตามด้วย indole (**3**) (1.00 มิลลิโมล) คนปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 12 ชั่วโมง และเติม *N,N*-dimethylaniline (**2**) (2.00 มิลลิโมล) และทำการคนปฏิกิริยาต่อที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลซียส เป็นเวลา 12 ชั่วโมง

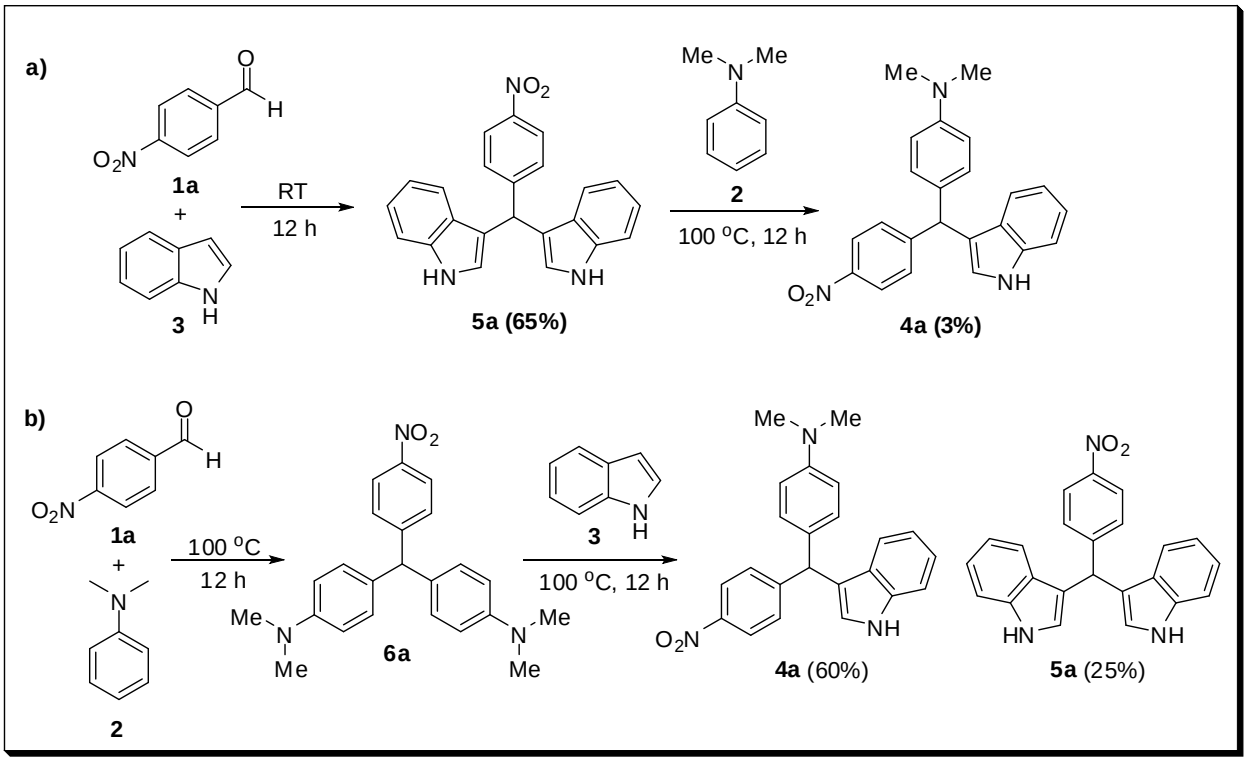
3.7.2 ปฏิกิริยาที่สอง (entry 2) ชั่งสารตั้งต้น 4-nitrobenzaldehyde (**1a**) (1.00 มิลลิโมล) ใส่ในขวดก้นกลมที่มีตัวเร่งปฏิกิริยาบรรจุอยู่ เติมน้ำ 3 มิลลิลิตร ตามด้วย *N,N*-dimethylaniline (**2**) (2.00 มิลลิโมล) ทำการคนปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 12 ชั่วโมง จากนั้นเติมสาร indole (**3**) (1.00 มิลลิโมล) คนปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 12 ชั่วโมง

ตารางที่ 5 แสดงผลลำดับขั้นตอนการเติมสารในการสังเคราะห์สารประกอบไตรเอริลมีเทน[a]



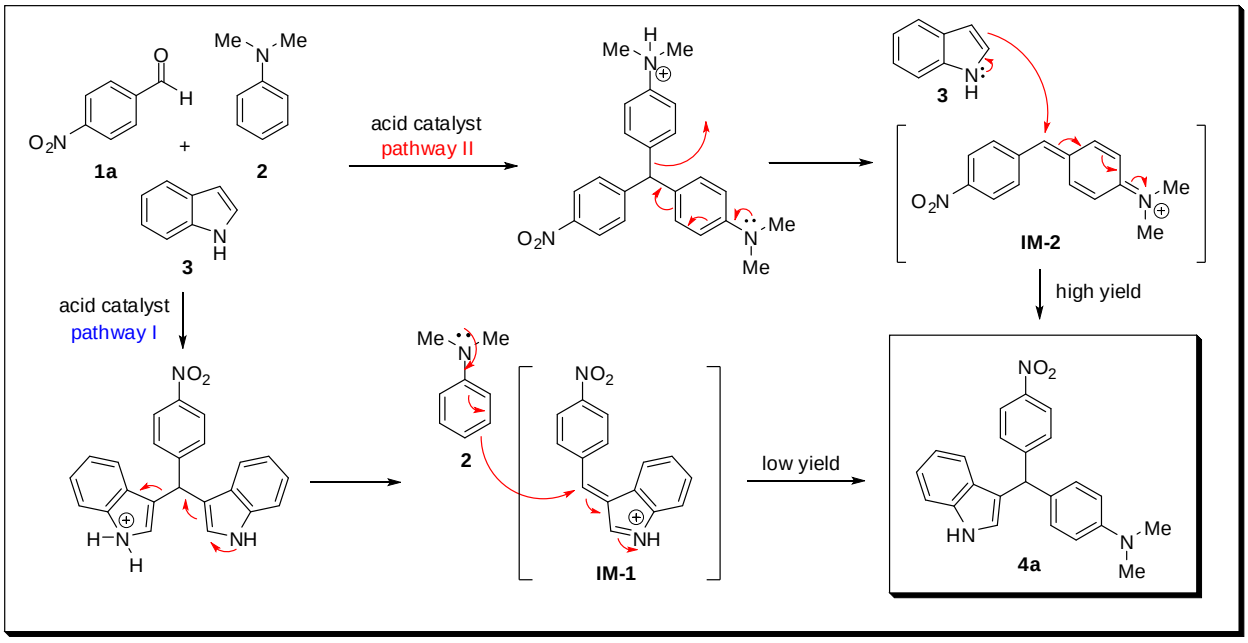
Entry	Sequene	Yield (%)[b]			Total (%)
		4a	5a	6a	
1	1. เติม indole (**3**) และ stier ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 12 ชั่วโมง 2. จากนั้นเติม *N,N*-dimethylaniline (**2**) และ stier ต่อที่อุณหภูมิ 100 °C เป็นเวลา 12 ชั่วโมง	3	65	-	68
2	1. เติม *N,N*-dimethylaniline (**2**) และ stier ที่อุณหภูมิ 100 °C เป็นเวลา 12 ชั่วโมง 2. จากนั้น เติม indole (**3**) และ stier ต่อที่อุณหภูมิ 100 °C เป็นเวลา 12 ชั่วโมง	60	25	-	85
[a] The reaction was performed with 20 mol% of catalyst at 100 °C for 24 hours					

จากการทดลองทั้งสองปฏิกิริยา พบว่าปฏิกิริยาการเติมสาร indole **(3)** ก่อนจะให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ **(4a)** ต่ำกว่าปฏิกิริยาที่มีการเติม *N,N*-dimethylaniline (**2**) ก่อน โดยการเติม indole (**3**) ก่อน จะทำให้เกิด bisindole **(5a)** เป็นผลิตภัณฑ์หลัก (65%) จึงคาดว่ามีความเสถียรสูง เนื่องจากหลังจากเติม *N,N*-dimethylaniline **(2)** จะเกิดเป็นผลิตภัณฑ์หลัก **(4a)** ได้ยาก โดยเกิดเพียง 3% (**รูปที่ 17a**) ส่วนการเติม *N,N*-dimethylaniline **(2)** ก่อนและตามด้วยการเติม indole **(3)** (**รูปที่ 17b**) จะทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ (**4a**) เท่ากับ 60% และได้ bisindole (**5a**) เท่ากับ 25% โดยคาดว่าเกิดผ่านสารตัวกลาง (**6a**) มีความเสถียรต่ำ ทำให้หลังจากเติมindole **(3)** จึงสามารถเข้าทำปฏิกิริยากับสารตัวกลาง (**6a**) ได้ง่าย ได้เป็นผลิตณฑ์ที่ต้องการ (**4a**) ในร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ที่สูงขึ้น



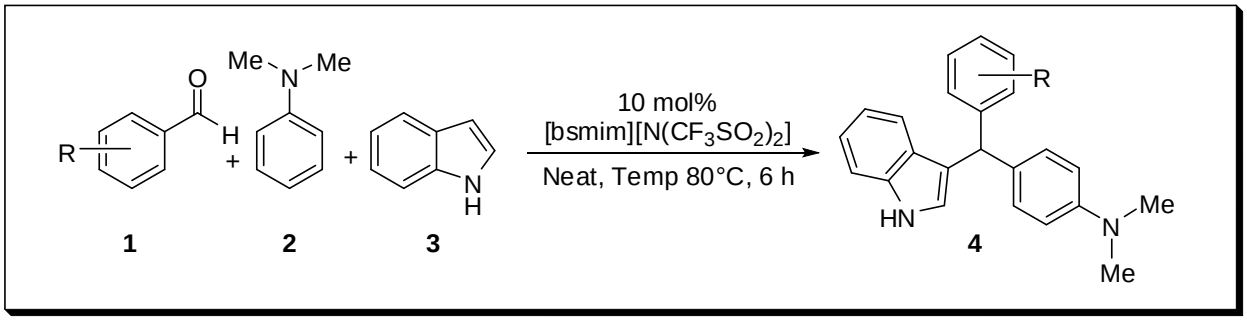
รูปที่ 17a) แสดงลำดับขั้นตอนการเติมสาร indole ตามด้วย *N*,*N*-dimethylaniline ในการสังเคราะห์ไตรเอริลมีเทน (triarylmethanes); **17b)** แสดงลำดับขั้นตอนการเติมสาร *N*,*N*-dimethylaniline ตามด้วย indole ในการสังเคราะห์ไตรเอริลมีเทน (triarylmethanes)

โดยผลการศึกษาลำดับการเติมสารตั้งต้น ทำให้ทราบถึงกลไกการเกิดปฏิกิริยาแบบขั้นตอนเดียวของสารสามองค์ประกอบ (one-pot three-components) เป็นดังกลไกแบบที่ 2 (pathway II) ดังแสดงในรูปที่ 18



รูปที่ 18 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาของสารประกอบไตรเอริลมีเทน

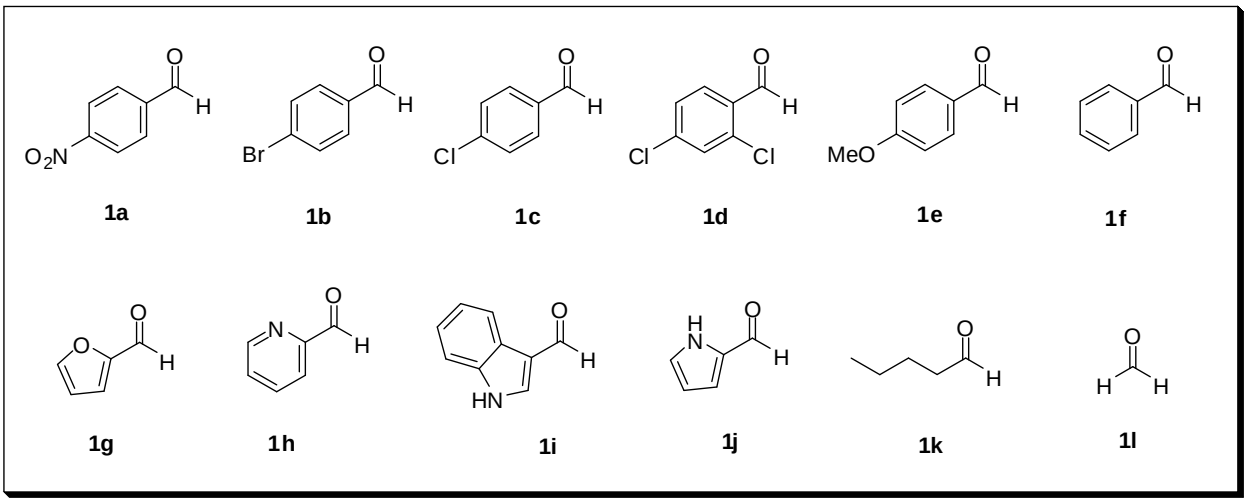
3.8 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบไตรเอริลมีเทน



รูปที่ 19 การสังเคราะห์อนุพันธ์สารประกอบ triarylmethanes

ชั่งสารตั้งต้นอัลดีไฮด์ (**1**) 1.00 มิลลิโมล (1 เท่า, 151 มิลลิกรัม) ลงในขวดก้นกลมที่มีตัวเร่งปฏิกิริยา [bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$] บรรจุอยู่ 10 mol% (50 มิลลิกรัม) ตามด้วยสาร *N,N*-dimethylaniline (**2**) 2.00 มิลลิโมล (2 เท่า, 255 ไมโครลิตร) และเติมสาร indole **(3)** 1.00 มิลลิโมล (1 เท่า, 117 มิลลิกรัม) จากนั้นทำการคนปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 6 ชั่วโมง หลังจากสิ้นสุดปฏิกิริยา ทำการสกัดสารผลิตภัณฑ์ด้วย EtOAc 3 ครั้งๆ ละ 10 มิลลิลิตร รวมชั้น EtOAc ไประเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ได้ crude product เป็นสีน้ำตาลเข้ม จากนั้นนำ crude product ที่ได้มาทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography ด้วยระบบตัวทำละลาย EtOAc ใน Hexane ได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ **(4)** คำนวณหาร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ที่ได้และพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิค NMR-spectroscopy

ในงานวิจัยนี้ ได้ศึกษาชนิดของ aldehyde ทั้งหมด 12 ชนิด ได้แก่ 4-nitrobenzaldehyde (**1a**), 4-bromobenzaldehyde (**1b**), 4-chlorobenzaldehyde (**1c**), 2,4-dichlorobenzaldehyde (**1d**), 4-methoxybenzaldehyde (**1e**), benzaldehyde (**1f**), furfural (**1g**), 2-pyridinecarboxaldehyde (**1h**), indole-3-carboxaldehyde (**1i**), pyrole-2-carboxaldehyde (**1j**); butyraldehyde **(1k)** และ formadehyde **(1l)** ดังแสดงโครงสร้างในรูปที่ 20

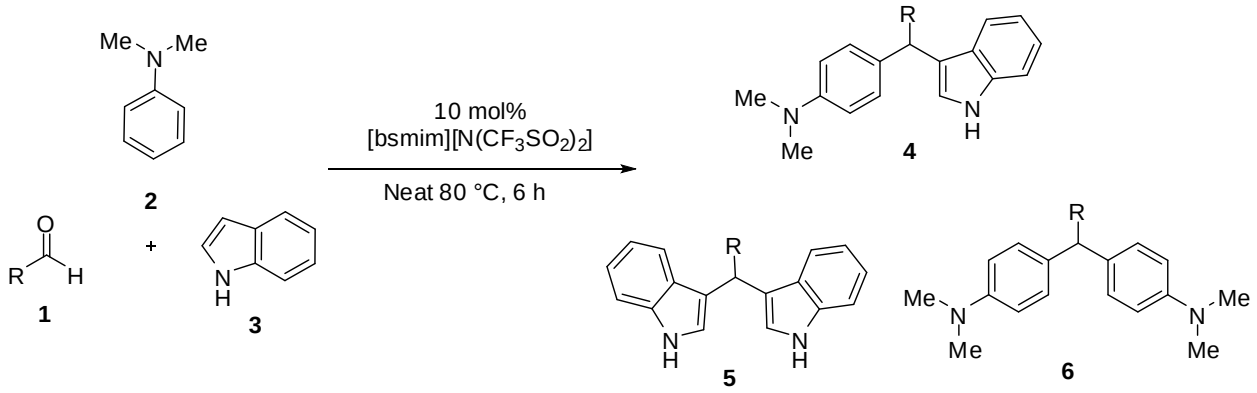


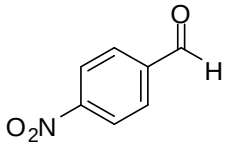
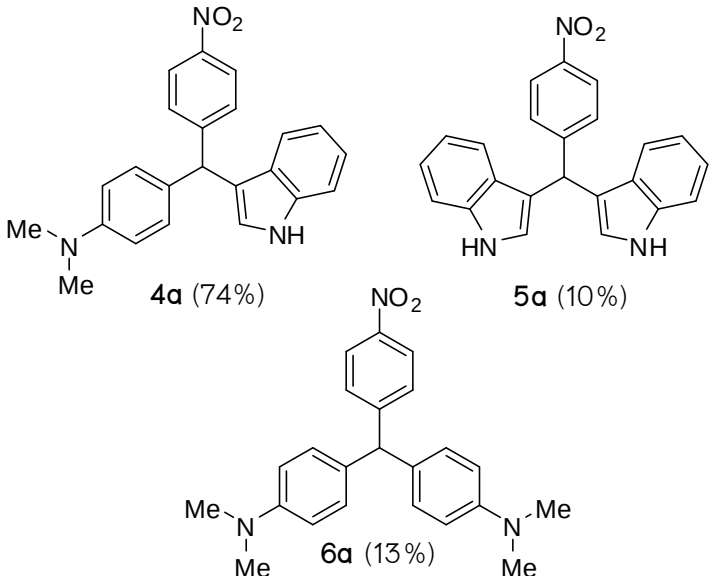
รูปที่ 20 แสดงชนิดของ aldehydes ที่ใช้ในการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบ triarylmethanes

3.9 ผลการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบไตรเอริลมีเทนจากอัลดีไฮด์ชนิดต่างๆ

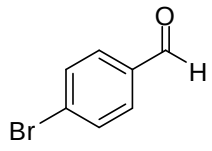
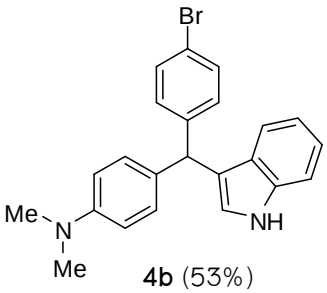
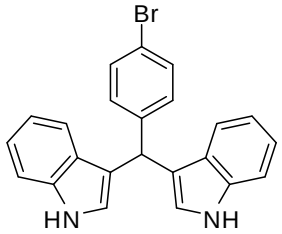
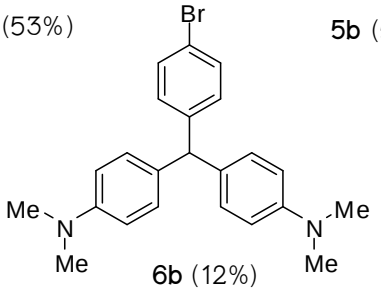
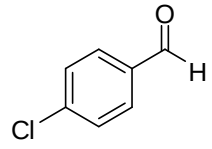
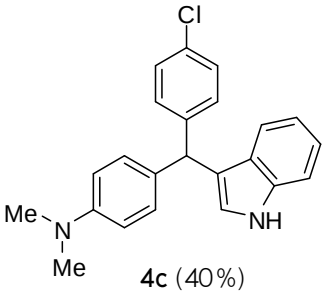
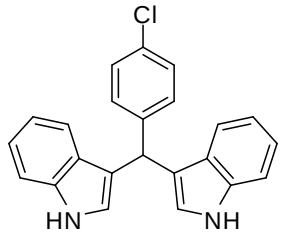
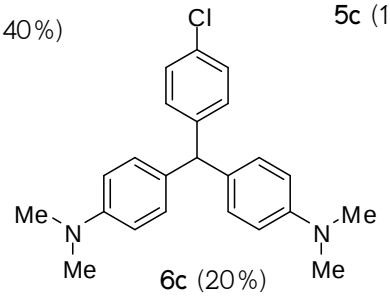
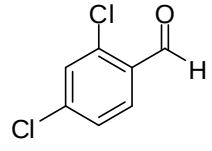
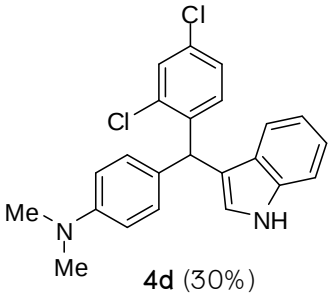
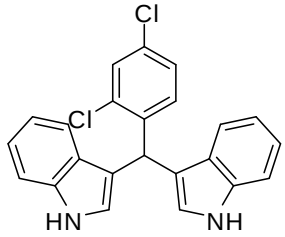
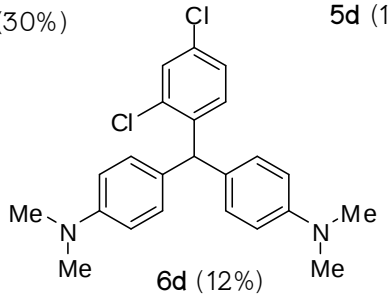
หลังจากที่ได้สภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์สารประกอบไตรเอริลมีเทน ทำการปรับเปลี่ยนชนิดของสารตั้งต้น aldehyde แบบต่างๆ ในการสังเคราะห์อนุพันธ์สารประกอบไตรเอริลมีเทนแบบไม่สมมาตรโดยใช้ aldehydes ทั้งหมด 12 ชนิด ได้แก่ 4-nitrobenzaldehyde (**1a**), 4-bromobenzaldehyde (**1b**), 4-chlorobenzaldehyde (**1c**), 2,4-dichlorobenzaldehyde (**1d**), 4-methoxybenzaldehyde (**1e**), benzaldehyde (**1f**), furfural (**1g**), 2-pyridinecarboxaldehyde (**1h**), indole-3-carboxaldehyde (**1i**); pyrole-2-carboxaldehyde (**1j**), butyraldehyde **(1k)** และ formadehyde **(1l)** ทำปฏิกิริยาภายใต้สภาวะที่เหมาะสมคือ aldehyde (1.0 มิลลิโมล) ทำปฏิกิริยากับสาร *N,N*-dimethylaniline (2.0 มิลลิโมล) และ indole (1.0 มิลลิโมล) ที่มีปริมาณตัวเร่งปฏิกิริยา 10 mol% ในระบบที่ไม่ใช้ตัวทำละลาย (neat condition) ทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 6 ชั่วโมง โดยดังแสดงผลการทดลองการสังเคราะห์อนุพันธ์ในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดงผลการสังเคราะห์สารประกอบไตรเอริลมีเทนจาก aldehydes ชนิดต่างๆ

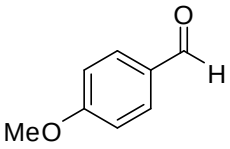
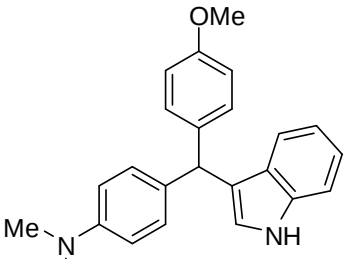
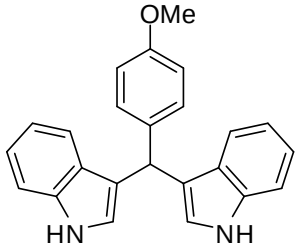
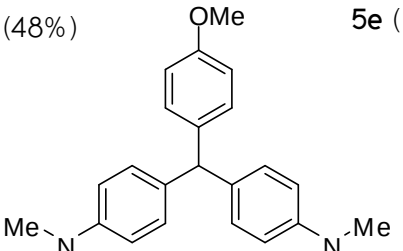
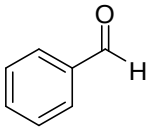
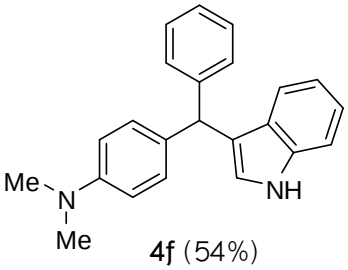
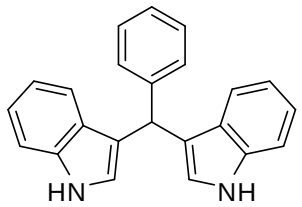
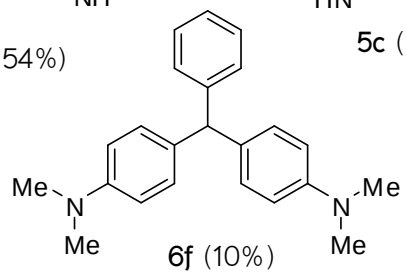
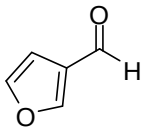
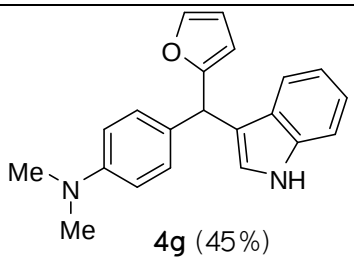
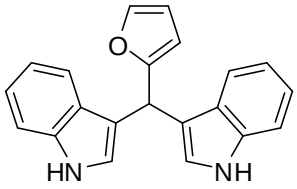
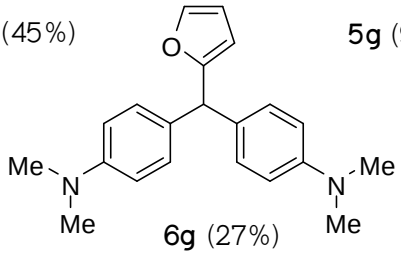


Entry	Aldehyde	Product
1	 **1a**	 **4a** (74%) **5a** (10%) **6a** (13%)

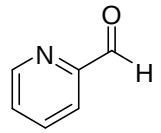
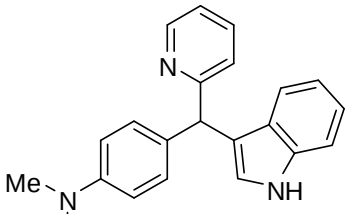
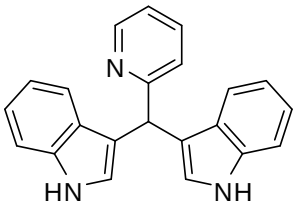
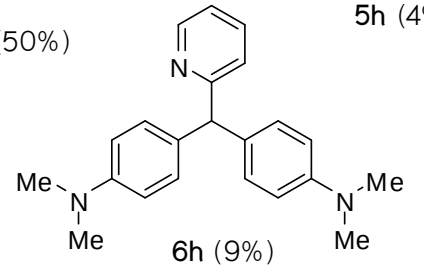
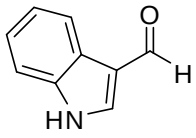
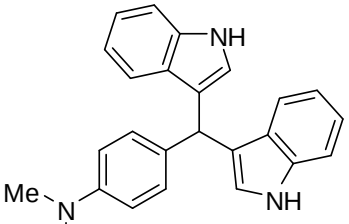
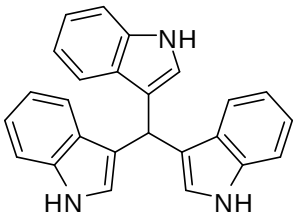
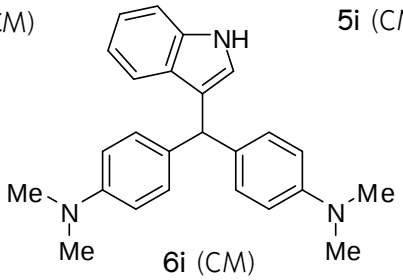
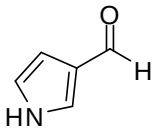
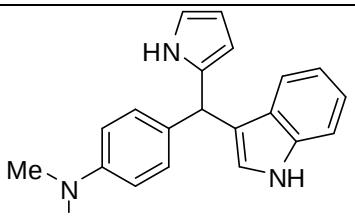
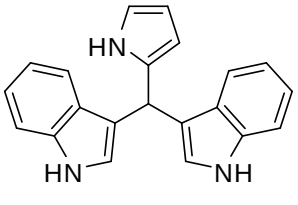
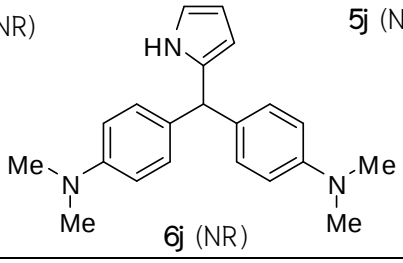
ตารางที่ 6 (ต่อ) แสดงผลการสังเคราะห์สารประกอบไตรเอริลมีเทนจาก aldehydes ชนิดต่างๆ

Entry	Aldehyde	Product
2	 **1b**	 **4b** (53%)  **5b** (5%)  **6b** (12%)
3	 **1c**	 **4c** (40%)  **5c** (14%)  **6c** (20%)
4	 **1d**	 **4d** (30%)  **5d** (10%)  **6d** (12%)

ตารางที่ 6 (ต่อ) แสดงผลการสังเคราะห์สารประกอบไตรเอริลมีเทนจาก aldehydes ชนิดต่างๆ

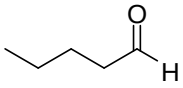
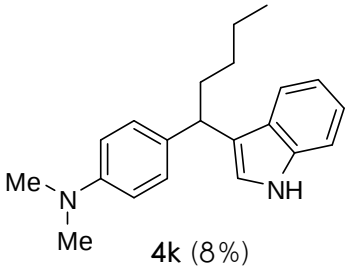
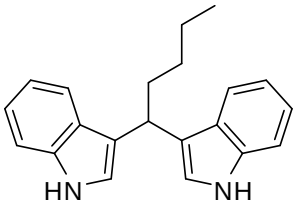
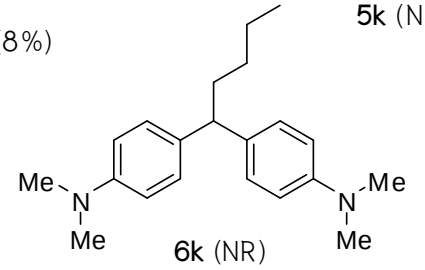
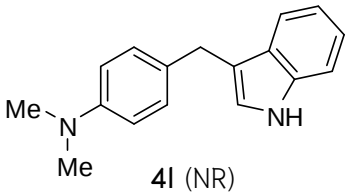
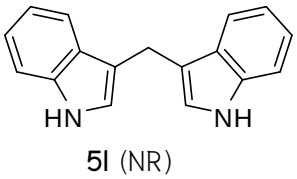
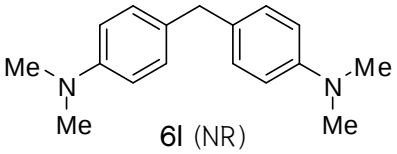
Entry	Aldehyde	Product
5	 **1e**	 **4e** (48%)  **5e** (8%)  **6e** (26%)
6	 **1f**	 **4f** (54%)  **5c** (16%)  **6f** (10%)
7	 **1g**	 **4g** (45%)  **5g** (9%)  **6g** (27%)

ตารางที่ 6 (ต่อ) แสดงผลการสังเคราะห์สารประกอบไตรเอริลมีเทนจาก aldehydes ชนิดต่างๆ

Entry	Aldehyde	Product
8	 **1h**	 **4h** (50%)  **5h** (4%)  **6h** (9%)
9	 **1i**	 **4i** (CM)  **5i** (CM)  **6i** (CM)
10	 **1j**	 **4j** (NR)  **5j** (NR)  **6j** (NR)

CM = Complex Mixture; NR = No Reaction

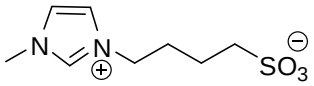
ตารางที่ 6 (ต่อ) แสดงผลการสังเคราะห์สารประกอบไตรเอริลมีเทนจาก aldehydes ชนิดต่างๆ

Entry	Aldehyde	Product
11	 **1k**	 **4k** (8%)  **5k** (NR)  **6k** (NR)
12	**1l**	 **4l** (NR)  **5l** (NR)  **6l** (NR)

NR = No Reaction

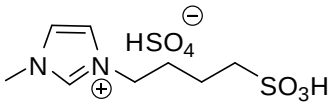
จากผลการศึกษาอนุพันธ์ต่างๆ พบว่าร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่ได้ขึ้นกับชนิดของ aldehyde และชนิดของหมู่แทนที่บนโครงสร้างของ aldehyde โดย aromatic aldehyde ที่มีหมู่ดึงอิเล็กตรอน ได้แก่ 4-nitrobenzaldehyde (**1a**), 4-bromobenzaldehyde (**1b**), 4-chlorobenzaldehyde (**1c**) และ 2,4-dichlorobenzaldehyde (**1d**) ทำให้ให้ตำแหน่งหมู่คาร์บอนิลมีความเป็น electrophile มากขึ้น จึงเกิดปฏิกิริยาได้ดี โดยให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์หลักที่ต้องการ **(4)** สูงถึงปานกลาง 74, 53, 40 และ 30 เปอร์เซ็นต์ ส่วน aromatic aldehyde ที่มีหมู่ให้อิเล็กตรอน ได้แก่ 4-methoxybenzaldehyde (**1e**) จะทำให้ตำแหน่งหมู่คาร์บอนิลมีความเป็น electrophile ลดลง จึงเกิดปฏิกิริยาได้ช้า ได้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์หลักที่ต้องการ (**4e**) เพียง 48 เปอร์เซ็น ส่วนกรณีของ benzaldehyde (**1f**) ที่ไม่มีหมู่ดึงหรือให้อิเล็กตรอนภายในโครงสร้าง ให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์หลักที่ต้องการ (**4f**) ปานกลาง 54 เปอร์เซ็นต์ ส่วนในกรณีของ heteroaromatic aldehyde ได้แก่ furfural (**1g**), 2-pyridinecarboxaldehyde (**1h**), indole-3-carboxaldehyde (**1i**), และ pyrole-2-carboxaldehyde (**7j**) เกิดปฏิกิริยาได้ไม่ค่อยดีหรือไม่เกิดผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ โดยมีเพียง furfural (**1g**) และ 2-pyridinecarboxaldehyde (**1h**) ให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์หลักที่ต้องการ (**4g**) เท่ากับ 45 เปอร์เซ็นต์ และ (**4h**) เท่ากับ 50 เปอร์เซ็นต์ ส่วน indole-3-carboxaldehyde (**1i**) เกิดเป็น complex mixture และ 2-pyrole-2-carboxaldehyde (**7j**) ไม่เกิดปฏิกิริยา และเกิดเพียงเล็กน้อยหรือไม่เกิดปฏิกิริยาในกรณีของ aliphatic aldehydes ได้แก่ butyraldehyde **(1k)** และ formadehyde **(1l)** ตามลำดับ

3.10 พิสูจน์เอกลักษณ์ของเหลวไอออนิกด้วยเทคนิค NMR-spectroscopy



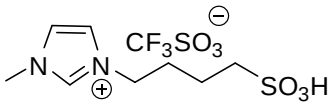
Zwitterion-1

Zwitterion-1: 98% (13.32 g), mp. 193-196 °C; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.81 (quint, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2), 2.08 (quint, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2), 2.88 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2), 3.97 (s, 3H, CH_3), 4.30 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2), 7.61 (brs, 1H, CH), 7.70 (brs, 1H, CH), 9.00 (s, 1H, CH); ^{13}C-NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 22.72, 29.83, 36.47, 50.31, 51.41, 123.72, 124.99, 138.05.



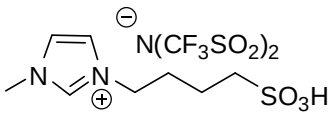
[bsmim][HSO_4]

1-Butylsulfonic-3-methylimidazolium hydrogen sulfate: 87% as an orange color oil; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.82 (quint, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2), 2.08 (quint, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2), 2.90 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2), 3.97 (s, 3H, CH_3), 4.30 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2), 7.61 (brs, 1H, CH), 7.69 (brs, 1H, CH), 8.99 (s, 1H, CH); ^{13}C-NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 22.68, 29.80, 36.51, 50.32, 51.43, 123.68, 124.99, 137.96.



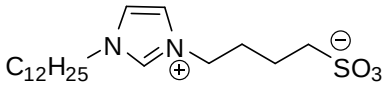
[bsmim][CF_3SO_3]

1-Butylsulfonic-3-methylimidazolium trifluoromethanesulfonate: 99% yield as an orange color oil; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.82 (quint, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2), 2.08 (quint, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2), 2.90 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2), 3.96 (s, 3H, CH_3), 4.29 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2), 7.60 (brs, 1H, CH), 7.68 (brs, 1H, CH), 8.97 (s, 1H, CH); ^{13}C-NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 22.67, 29.79, 36.48, 50.32, 51.40, 123.69, 124.99, 137.98.



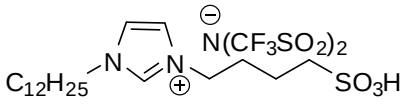
[bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$]

1-Butylsulfonic-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide: 80% yield as an orange color oil; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.57 (quint, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2), 1.88 (quint, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH_2), 2.61 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH_2), 3.85 (s, 3H, CH_3), 4.18 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH_2), 7.69 (brs, 1H, CH), 7.76 (s, 1H, CH), 9.14 (s, 1H, CH); ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 22.88, 28.89, 36.16, 48.91, 50.83, 118.33 (q, J_{CF} = 320 Hz), 122.74, 124.05, 137.03.



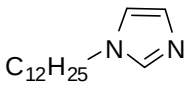
Zwitterion-2

4-(1-Dodecyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)butane-1-sulfonate: 99% yield as a white solid; m.p. 106-108 °C; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.85 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.15-1.32 (m, 18H), 1.53 (quint, 2H, J = 7.5 Hz), 1.71-1.82 (m, 2H), 1.88 (quint, 2H, J = 7.5 Hz), 2.45 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 4.11-4.21 (m, 4H), 7.80 (s, 2H), 9.23 (s, 1H); ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 13.92, 21.74, 22.06, 25.50, 28.32, 28.56, 28.68, 28.78, 28.92, 28.98 (2C), 29.27, 31.26, 48.60, 48.85, 50.37, 122.40, 122.48, 136.00.



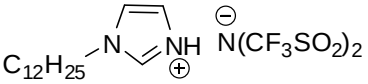
[bsdodecim][N(CF$_3$SO$_2$)$_2$]

1-Butylsulfonic-3-dodecylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide: 73% yield as an orange color oil; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.85 (t, 3H, *J* = 6.0 Hz), 1.23-1.31 (m, 18H), 1.56 (quint, 2H, *J* = 6.8 Hz, CH_2), 1.78 (quint, 2H, *J* = 6.8 Hz, CH_2), 1.89 (quint, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH_2), 4.15 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH_2), 4.18 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH_2), 7.79 (brs, 1H, 2xCH), 9.20 (s, 1H, CH); ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 14.35, 22.54, 26.03, 28.80, 29.15, 29.27, 29.37, 29.45, 29.99, 31.74, 48.73, 119.95 (q, J_{CF} = 320 Hz), 121.28, 122.11, 135.84.



1-dodecylimidazole

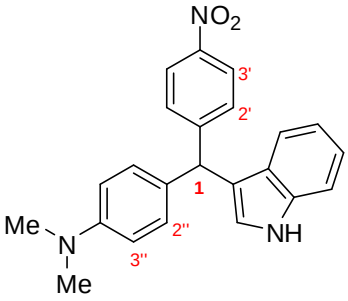
1-Dodecyl-1H-imidazole: CAS Number 4303-67-7; 40% yield as a pale yellow oil; R_f = 0.37 (100% EtOAc); ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.87 (t, 3H, *J* = 6.5 Hz), 1.23-1.31 (m, 18H), 1.72-1.81 (m, 2H), 3.91 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 6.89 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.47 (s, 1H); ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 13.91, 22.63, 26.66, 29.08, 29.29, 29.42, 29.51, 29.59 (2×C), 31.08, 31.92, 47.13, 118.70, 129.47, 137.09.



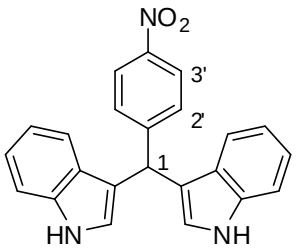
[dodecim][N(CF$_3$SO$_2$)$_2$]

3-Dodecylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide: 92% yield as an orange color oil; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.89 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.23-1.31 (m, 18H), 1.89 (quint, 2H, *J* = 6.8 Hz, CH_2), 4.19 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH_2), 7.26 (brs, 1H, CH), 7.39 (brs, 1H, CH), 8.51 (s, 1H, CH); ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.08, 22.66, 26.17, 28.87, 29.28, 29.30, 29.44, 29.56, 30.16, 31.88, 49.83, 119.69 (q, J_{CF} = 318.8 Hz), 121.15, 134.55.

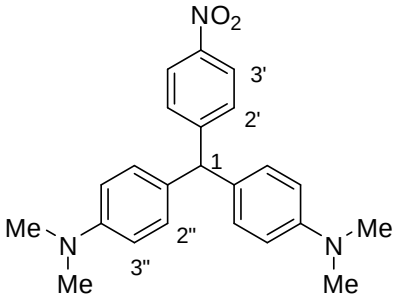
3.11 พิสูจน์เอกลักษณ์สารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค NMR-spectroscopy



4a



5a

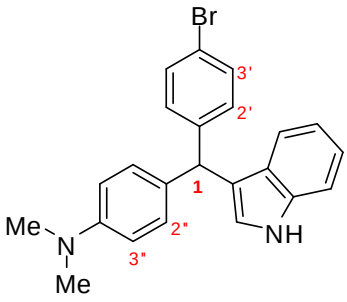


6a

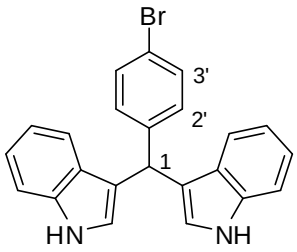
Compound 4a: Mp = 92-110 °C; IR (neat): 3406, 2849, 1612, 1516, 1340 and 737 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.93 (s, 6H, 2xMe), 5.67 (s, 1H, H-1), 6.60 (s, 1H, In), 6.68 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-3”), 7.00 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, In), 7.06 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-2”), 7.17-7.20 (m, 2H, In), 7.38 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, In), 7.39 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-2’), 8.04 (brs, 1H, NH), 8.12 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-3’); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 40.51, 47.73, 111.18, 112.59, 118.87, 119.47, 119.54, 122.20, 123.43, 124.01, 126.57, 129.42, 129.61, 130.37, 136.68, 146.23, 149.33, 152.56.

Compound 5a: IR (neat): 3445, 2924, 1594, 1498, 1338 and 731 cm^{-1}**;** ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 5.99 (s, 1H, H-1), 6.68 (d, 2H, *J* = 0.8 Hz, In), 7.03 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, In), 7.20 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, In), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, In), 7.39 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, In), 7.51 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-2’), 8.02 (brs, 2H, 2xNH), 8.14 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-3’); ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 40.18, 111.18, 111.24, 112.48, 118.11, 119.54, 119.59, 119.65, 122.33, 123.52, 123.62, 123.99, 126.93, 129.51, 129.63, 129.68, 136.67, 151.83.

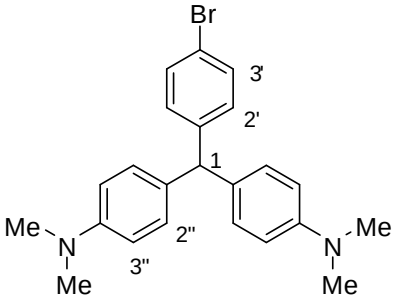
Compound 6a: IR (neat): 2881, 1610, 1512, 1441, 1336, 1224, 1201 and 731 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.94 (s, 12H, 4xMe), 5.47 (s, 1H, H-1), 6.69 (d, 4H, *J* = 8.8 Hz, H-3”), 6.97 (d, 4H, *J* = 8.8 Hz, H-2”), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-2’), 8.12 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-3’); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 40.59, 55.01, 112.63, 123.36, 129.87, 130.10, 131.10,146.28, 149.34, 153.50.



4b



5b

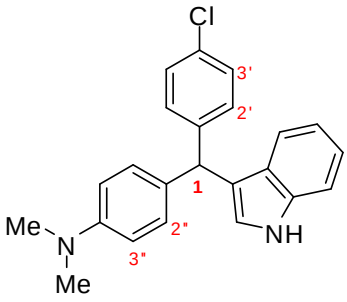


6b

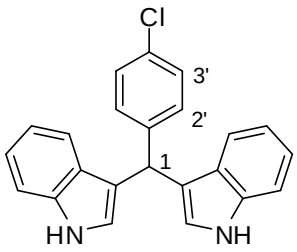
Compound 4b: Mp = 142-152 °C; IR (neat): 3185, 2852, 1612, 1512, 1201, and 738 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 2.92 (s, 6H, 2xMe), 5.53 (s, 1H, H-1), 6.57 (s, 1H, In), 6.67 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-3"), 6.99 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, In), 7.06 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-2"), 7.11 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, H-2'), 7.16 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, In), 7.22 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, In), 7.35 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, In), 7.38 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H-3'), 7.94 (brs, 1H, NH); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ 40.67, 47.30, 111.00, 112.59, 119.39, 119.77, 119.93, 120.10, 122.10, 123.91, 126.91, 129.46, 130.69, 131.45, 136.74, 143.79, 149.18.

Compound 5b: IR (neat): 3406, 2854, 1724, 1457, 1007, 735 and 596 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 5.85 (s, 1H, H-1), 6.64 (s, 2H, In), 7.02 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, In), 7.18 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, In), 7.22 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, H-2'), 7.34-7.38 (m, 4H, H-3', In), 7.40 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, In), 7.92 (brs, 2H, 2xNH).

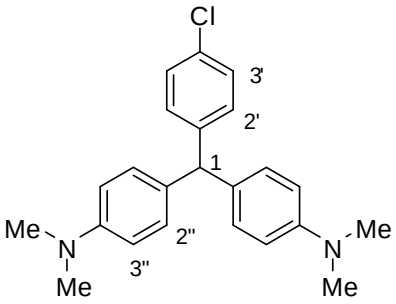
Compound 6b: IR (neat): 2795, 1612, 1514, 1340, 790 and 555 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 2.92 (s, 12H, 4xMe), 5.32 (s, 1H, H-1), 6.67 (d, 4H, *J* = 8.4 Hz, H-3"), 6.95 (d, 4H, *J* = 8.4 Hz, H-2"), 7.00 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-2'), 7.37 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-3'); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ 40.68, 54.44, 102.66, 112.54, 119.64, 129.85, 131.10, 132.13, 144.61, 149.07.



4c



5c

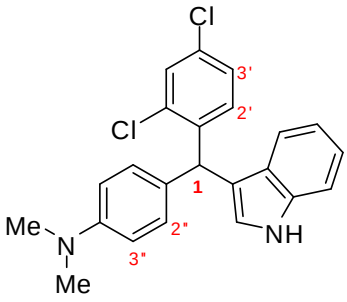


6c

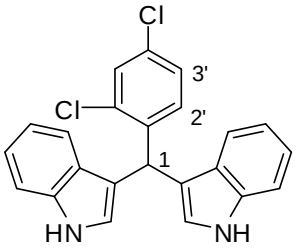
Compound 4c: Mp = 126-132 °C; IR (neat): 3187, 2854, 1610, 1514, 1484, 1455, 1338, 1199, 1135, 1092, 1040, 943, 799, 790 and 740 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.92 (s, 6H, 2xMe), 5.55 (s, 1H, H-1), 6.57 (s, 1H, In), 6.67 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-3"), 6.99 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, In), 7.06 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-2"), 7.15 (d, 3H, *J* = 8.4 Hz, In), 7.23 (d, 3H, *J* = 8.4 Hz, In), 7.35 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-2'), 7.96 (brs, 1H, NH).

Compound 5c: IR (neat): 3408, 1722, 1487, 1242, 1085, 1009, 850, 783 and 740 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.86 (s, 1H, H-1), 6.65 (s, 2H, In), 7.02 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, H-3'), 7.18 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, In), 7.23-7.29 (m, 4H, In, H-2'), 7.35 (d, 4H, *J* = 0.4 Hz, In), 7.95 (brs, 2H, 2xNH).

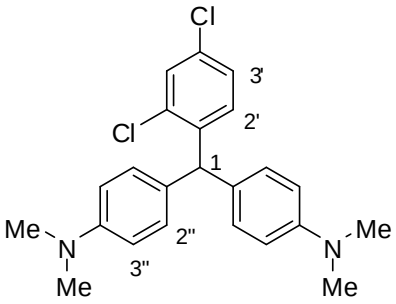
Compound 6c: IR (neat): 2795, 1610, 1514, 1489, 1340, 1087, 1040, 943, 809, 790, 740 and 553 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.91 (s, 12H, 4xMe), 5.34 (s, 1H, H-1), 6.66 (d, 4H, *J* = 8.4 Hz, H-3"), 6.95 (d, 4H, *J* = 8.4 Hz, H-2"), 7.05 (d, 2H, *J* =8.4 Hz, H-2'), 7.22 (brd, 2H, *J* = 6.8 Hz, H-3').



4d



5d

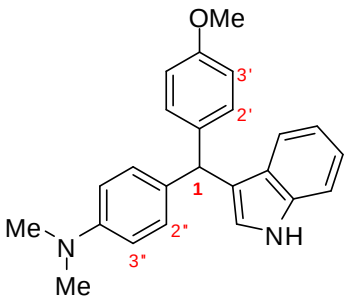


6e

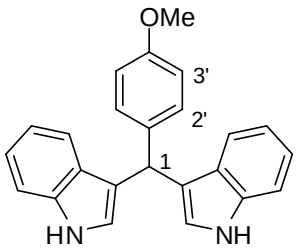
Compound 4d: Mp = 102-106 °C; IR (neat): 3411, 2797, 1612, 1519, 1336, 1044, 810, 738 and 573 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.93 (d, 6H, *J* = 2.8 Hz, 2xMe), 5.93 (s, 1H, H-1), 6.56 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, In), 6.68 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-3"), 6.98-7.10 (m, 5H, H-2", In), 7.15-7.21 (m, 2H, H-2', In), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, In), 7.92 (brs, 1H, NH)

Compound 5d: IR (neat): 3409, 1722, 1455, 1245, 1092, 1039, 863, 793 and 738 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.27 (s, 1H, H-1), 6.64 (s, 2H, In), 7.03 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, In), 7.08 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-3'), 7.14-7.21 (m, 3H, In, H-2'), 7.37 (d, 4H, *J* = 8.0 Hz, In), 7.44 (brs, 1H, H-5'), 7.97 (brs, 2H, 2xNH).

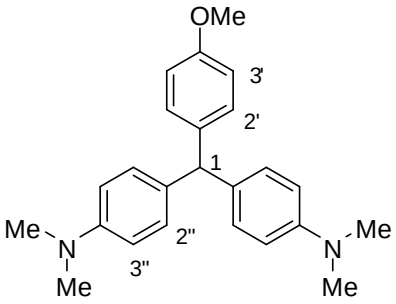
Compound 6d: IR (neat): 2884, 2799, 1608, 1519, 1466, 1343, 1048, 948, 813, 797, 742 and 571 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.92 (s, 12H, 4xMe), 5.70 (s, 1H, H-1), 6.66 (d, 4H, *J* = 8.4 Hz, H-3"), 6.90-6.93 (m, 4H, H-2"), 7.10-7.13 (m, 1H, Cl-C_6H_5), 7.36 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz Cl-C_6H_5).



4e



5e

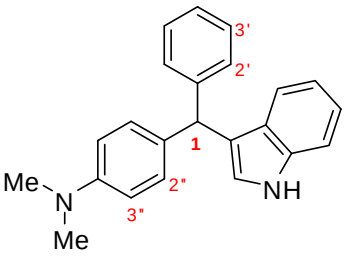


6e

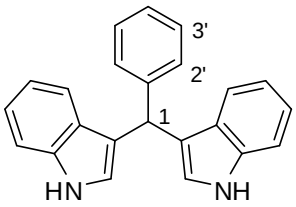
Compound 4e: Mp = 159-164 °C; IR (neat): 3404, 2854, 1608, 1242 and 735 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 2.92 (s, 6H, 2xMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 5.54 (s, 1H, H-1), 6.58 (s, 1H, In), 6.68 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-3"), 6.81 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-3'),6.98 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, In), 7.09 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-2"), 7.13-7.18 (m, 3H, H-2', In), 7.26 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, In), 7.33 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, In), 7.92 (brs, 1H, NH); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ 40.74, 46.98, 55.20, 110.90, 112.62, 113.52, 119.22, 120.11, 121.02, 121.90, 123.83, 127.12, 129.45, 129.80, 132.58, 136.75, 136.97, 149.05, 157.79.

Compound 5e: IR (neat): 3393, 2831, 1608, 1507, 1240 and 738 cm^{-1}**;** ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 3.78 (s, 3H, OMe), 5.84 (s, 1H, H-1), 6.65 (s, 2H, In), 6.82 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-3'), 7.00 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, In), 7.16 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, In), 7.25 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz, H-2'), 7.35 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, In), 7.39 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, In), 7.89 (brs, 2H, 2xNH); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ 39.34, 55.20, 110.97, 113.57, 119.18, 119.98, 120.08, 121.88, 123.49, 127.08, 129.59, 136.22, 136.72, 157.92.

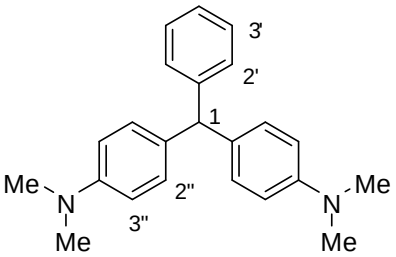
Compound 6e: IR (neat): 2804, 1683, 1605, 1509, 1247 and 809 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 2.90 (s, 12H, 4xMe), 5.32 (s, 1H, H-1), 6.66 (d, 4H, *J* = 8.4 Hz, H-3"), 6.80 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-2"), 6.96-7.04 (m, 6H, H-2", H-2'), 7.85 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H-3').



4f



5f

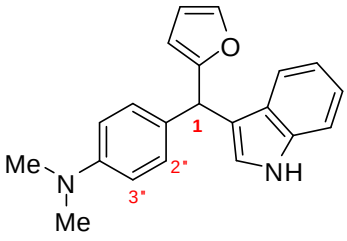


6f

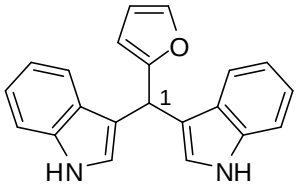
Compound 4f: Mp = 152-156 °C; IR (neat): 3171, 1612, 1514, 1455, 1329, 1121, 793, 740, 701 and 608 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 2.92 (s, 6H, 2xMe), 5.58 (s, 1H, H-1), 6.59 (s, 1H, In), 6.68 (brd, 2H, *J* = 7.8 Hz, H-3"), 6.98 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, In), 7.10 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-2"), 7.15 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, In), 7.19 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz, H-4'), 7.23-7.28 (m, 6H, H-2', H-3', In), 7.34 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, In), 7.93 (brs, 1H, NH); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ 40.75, 47.85, 110.91, 112.67, 119.27, 120.07, 120.68, 121.94, 123.91, 125.93, 127.13, 128.14, 128.93, 129.56, 132.29, 136.74, 144.69, 149.06 ppm.

Compound 5f: IR (neat): 3406, 2852, 1724, 1457 and 738 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 5.89 (s, 1H, H-1), 6.66 (brs, 2H, *J* = 0.6 Hz, In), 7.00 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, In), 7.17 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, In), 7.21 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-4'), 7.28 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, H-3'), 7.35 (d, 4H, *J* = 7.8 Hz, H-2', In), 7.23 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, In), 7.91 (brs, 2H, 2xNH); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ 40.20, 110.98, 119.23, 119.75, 119.94, 121.91, 123.57, 126.11, 127.09, 128.19, 128.71,136.70.

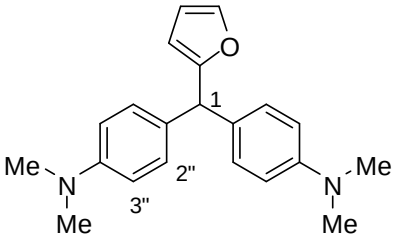
Compound 6f: IR (neat): 2801, 1610, 1516, 1350, 786 and 697 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 2.92 (s, 12H, 4xMe), 5.38 (s, 1H, H-1), 6.69 (brd, 4H, *J* = 7.2 Hz, H-3"), 6.98 (d, 4H, *J* = 8.4 Hz, H-2"), 7.13 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, H-2'), 7.08 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-4'), 7.25 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, H-3'); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ 40.84, 55.03, 112.71, 125.80, 128.06, 129.34, 129.97, 133.03, 145.34 , 148.81.



4g



5g

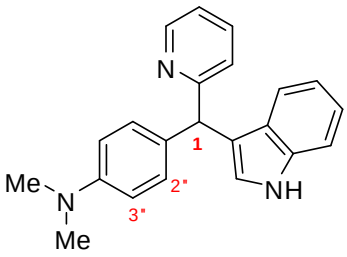


6g

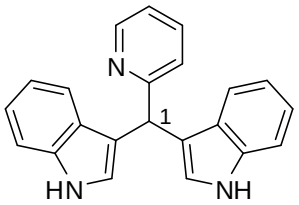
Compound 4g: Mp = 158-160 °C; IR (neat): 3390, 2808, 1612, 1521, 1005 and 717 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 2.92 (s, 6H, 2xMe), 5.59 (s, 1H, H-1), 5.97 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, fur), 6.29 (s, 1H, fur), 6.70 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-3"), 6.79 (s, 1H, In), 7.03 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, In), 7.14-7.18 (m, 3H, H-2", In), 7.34 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, In), 7.36 (s, 1H, fur), 7.38 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, In), 7.95 (brs, 1H, NH); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ 40.71, 41.73, 106.89, 110.00, 111.99, 112.70, 118.18, 119.38, 119.71, 121.96, 123.11, 126.84 129.01, 130.99, 136.54, 141.33, 149.43, 157.75.

Compound 5g: IR (neat): 3406, 1708, 1614, 1455, 1338, 1240, 1091, 1007, 779, 735 and 596 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 5.95 (s, 1H, H-1), 6.06 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, fur), 6.30 (s, 1H, fur), 6.88 (d, 2H, *J* = 1.2 Hz, In), 7.04 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, In), 7.18 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, In), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, In), 7.36 (s, 1H, fur), 7.48 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, In), 7.94 (brs, 2H, 2xNH); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ 34.11, 106.59, 110.11, 111.08, 117.24, 119.36, 119.68, 121.96, 123.00, 126.79, 136.54, 141.21, 157.07.

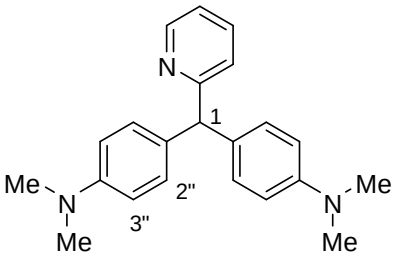
Compound 6g: IR (neat): 2888, 1614, 1516, 1482, 1448, 1347, 1201, 1165, 1005, 946, 802 and 740 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 2.92 (s, 12H, 4xMe), 5.27 (s, 1H, H-1), 5.90 (brd, 1H, *J* = 3.0 Hz, fur), 6.29 (s, 1H, fur), 6.69 (d, 4H, *J* = 8.4 Hz, H-3"), 7.05 (d, 4H, *J* = 8.4 Hz, H-2"), 7.36 (s, 1H, fur); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ 40.70, 49.05, 107.50, 109.88, 112.66, 129.23, 130.67, 141.45, 149.31, 158.36.



4h



5h



6h

Compound 4h: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.91 (s, 6H, 2×Me), 5.74 (s, 1H, H-1), 6.67-6.90 (m, 3H, In), 6.97 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, In), 7.11 (ddd, 1H, *J* = 0.8, 2.8, 7.6 Hz, Pyr), 7.09-7.19 (m, 2H, In), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-2'), 7.21 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, Pyr), 7.33 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, In), 7.56 (td, 1H, *J* = 1.6, 7.6 Hz, Pyr), 8.02 (brs, 1H, NH), 8.58 (dm, 1H, *J* = 4.8 Hz, Pyr); ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 40.68, 50.59, 111.02, 111.95, 112.75 (2C), 119.04, 119.16 (2C), 119.73, 121.14, 121.83, 123.05, 123.88, 126.98, 129.49 (2C), 130.87, 136.39, 136.71, 149.21, 164.04

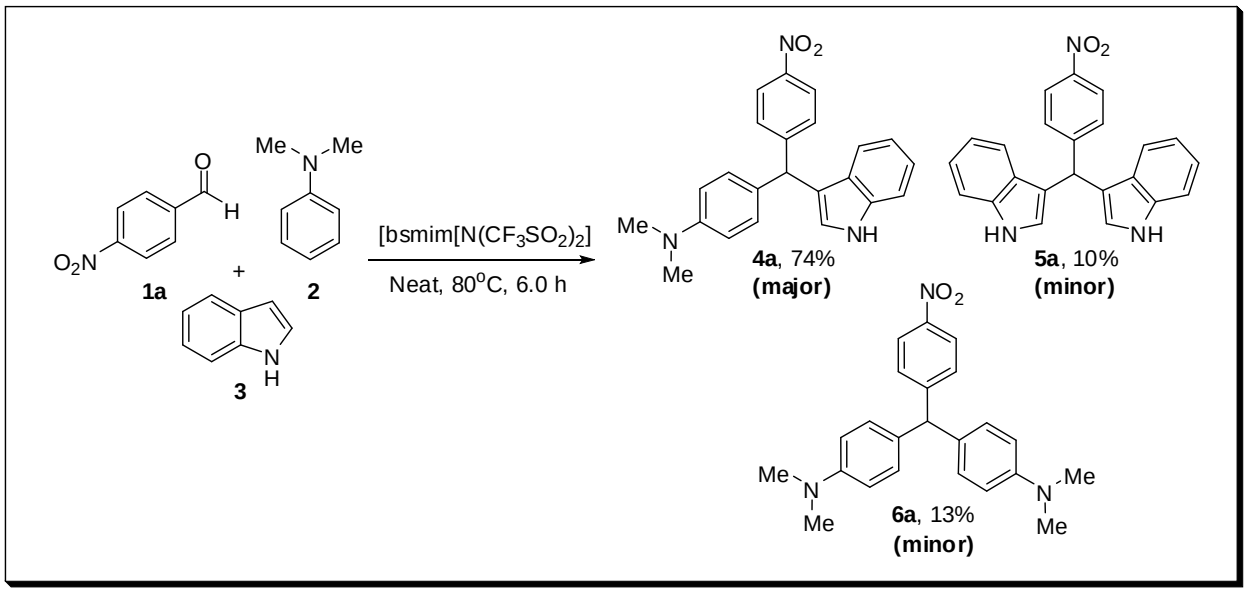
Compound 5h: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.06 (s, 1H, H-1), 6.79 (brs, 2H, In), 7.00 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, In), 7.16 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, In), 7.09-7.15 (m, 1H, Pyr), 7.32 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, Pyr), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, In), 7.40 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, In), 7.58 (td, 1H, *J* = 8.0 Hz, Pyr), 8.01 (brs, 1H, NH), 8.60 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz, Pyr)

Compound 6h: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.90 (s, 12H, 4×Me), 5.52 (s, 1H, H-1), 6.67 (d, 4H, *J* = 8.8 Hz, H-3''), 7.02 (d, 4H, *J* = 8.4 Hz, H-2''), 7.08 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, Pyr), 7.09 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, Pyr), 7.56 (td, 1H, *J* = 2.0, 8.0 Hz, Pyr), 8.56 (brd, 1H, *J* = 4.8 Hz, Pyr)

บทที่ 4 อภิปรายและสรุปผลการทดลอง

4.1 อภิปรายและสรุปผลการทดลอง

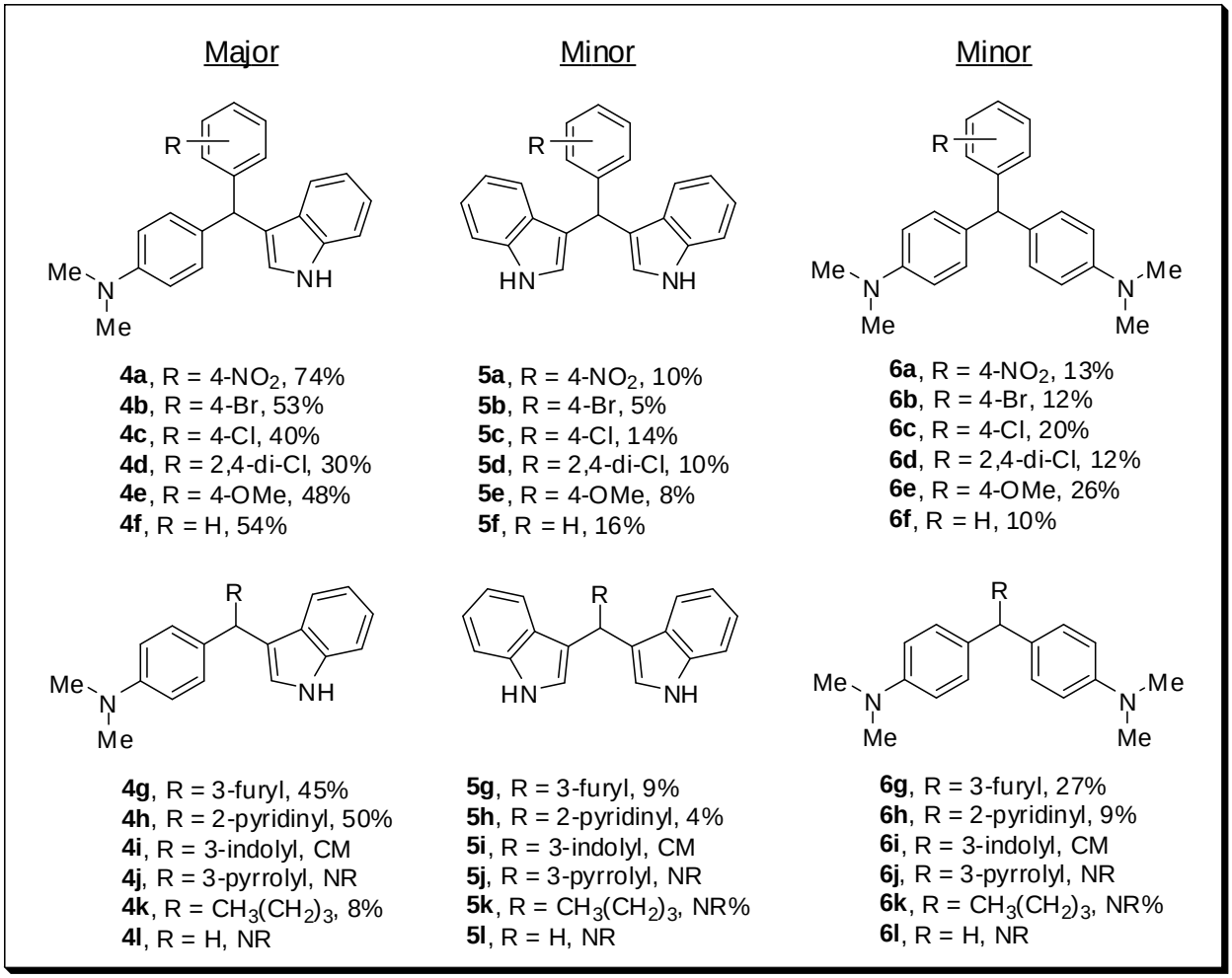
จากการสังเคราะห์ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดของเหลวไอออนิกชนิดกรดทั้งหมด 5 แบบ ได้แก่ [bsmim][CF_3SO_3], [bsmim][HSO_4], [bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$], [bsdodecim][$N(CF_3SO_2)_2$] และ [dodecim][$N(CF_3SO_2)_2$] พบว่าได้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ค่อนข้างสูง เท่ากับ 73-99 เปอร์เซ็นต์ (ตารางที่ 1) โดยตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดได้แก่ [bsmim][$N(CF_3SO_2)_2$] ซึ่งให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ **(4a)** สูงสุด และสูงกว่าตัวเร่งปฏิกิริยาชนิด cyanuric chloride โดยสภาวะที่เหมาะสม คือ aldehyde **(1)** (1.00 มิลลิโมล), ทำปฏิกิริยากับ *N*,*N*-dimethylaniline **(2)** (2.00 มิลลิโมล) และ indole **(3)** (1.00 มิลลิโมล) ทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 6.0 ชั่วโมง ในระบบที่ไม่มีตัวทำละลาย ผ่านปฏิกิริยา Friedel-Craft arylation เป็นปฏิกิริยาแบบใช้สารตั้งต้นสามองค์ประกอบในขั้นตอนเดียว (one-pot three-component reaction) สรุปได้ดังรูปที่ 21



รูปที่ 21 สรุปสภาวะที่เหมาะสม

จากนั้นนำสภาวะที่เหมาะเมื่อได้ มาทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบไตรเอริลมีเทนโดยเปลี่ยนชนิดของ aldehyde **(1)** แบบต่างๆ ทั้งหมด 12 ชนิด ได้แก่ ได้แก่ 4-nitrobenzaldehyde (**1a**), 4-bromobenzaldehyde (**1b**), 4-chlorobenzaldehyde (**1c**), 2,4-dichlorobenzaldehyde (**1d**), 4-methoxybenzaldehyde (**1e**), benzaldehyde (**1f**), furfural (**1g**), 2-pyridinecarboxaldehyde (**1h**), indole-3-carboxaldehyde (**1i**), pyrole-2-carboxaldehyde (**1j**); butyraldehyde **(1k)** และ formadehyde **(1l)** พบว่า aromatic aldehyde ที่มีหมู่ดึงอิเล็กตรอน ได้แก่ 4-nitrobenzaldehyde (**1a**), 4-bromobenzaldehyde (**1b**), 4-chlorobenzaldehyde (**1c**) และ 2,4-dichlorobenzaldehyde (**1d**) ให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์หลักที่ต้องการ **(4)** ปานกลางถึงสูง 74, 53, 40 และ 30 เปอร์เซ็นต์ ส่วน aromatic

aldehyde ที่มีหมู่ให้อิเล็กตรอน ได้แก่ 4-methoxybenzaldehyde (**1e**) ให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์หลักที่ต้องการ (**4e**) เพียง 48 เปอร์เซ็น ส่วนกรณีของ benzaldehyde (**1f**) ให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์หลักที่ต้องการ (**4f**) ปานกลาง 54 เปอร์เซ็นต์ ในกรณีของ heteroaromatic aldehyde ได้แก่ furfural (**1g**), 2-pyridinecarboxaldehyde (**1h**), indole-3-carboxaldehyde (**1i**), และ pyrole-2-carboxaldehyde (**7j**) เกิดปฏิกิริยาได้ไม่ค่อยดีหรือไม่เกิดผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ มีเพียง furfural (**1g**) และ 2-pyridinecarboxaldehyde (**1h**) ให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์หลักที่ต้องการ (**4g**) เท่ากับ 45 เปอร์เซ็นต์ และ (**4h**) เท่ากับ 50 เปอร์เซ็นต์ ส่วน indole-3-carboxaldehyde (**1i**) เกิดเป็น complex mixture และ 2- pyrole-2-carboxaldehyde (**7j**) ไม่เกิดปฏิกิริยา และเกิดเพียงเล็กน้อยหรือไม่เกิดปฏิกิริยาในกรณี aliphatic aldehydes ได้แก่ butyraldehyde **(1k)** และ formadehyde **(1l)** ตามลำดับ ดังรูปที่ 22



รูปที่ 22 สรุปร้อยละของสารอนุพันธ์ไตรเอริลมีเทนที่สังเคราะห์ได้

4.2 ปัญหาของงานวิจัย

-

4.3 ข้อเสนอแนะ

ทำการเปลี่ยนชนิดของ *N,N*-dimethylaniline **(2)** และ indole **(3)** แบบต่างๆ

ผลผลิต (Output)

1. Senapak, W.; Saeeng, R.; Jaratjaroonphong, J.; Sirion, U. Metal and oxidant-free selective synthesis of 2-substituted benzimidazoles catalyzed by Brönsted acidic ionic liquid: Convenient access to one-pot synthesis of unsymmetrical 1,2-disubstituted benzimidazoles. *In press.*
2. Senapak, W.; Saeeng, R.; Jaratjaroonphong, J.; Sirion, U. An efficient synthsis of primary, secondary and teritery aniline-based triarylmethanes using Bronsted acidic ionic liquid as catalyst. *In press.*
3. Senapak, W.; Saeeng, R.; Jaratjaroonphong, J.; Sirion, U. One-pot three-component approach for unsymmetrical triarylmethanes using acidic ionic liquid as catalyst. *In press.*

รายงานสรุปการเงิน

เลขที่โครงการระบบบริหารงานวิจัย 2561A10802190 สัญญาเลขที่ 162/2561

โครงการวิจัยประเภทงบประมาณเงินรายได้ (เงินอุดหนุนจากรัฐบาล)

ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2561 มหาวิทยาลัยบูรพา

ชื่อโครงการ (ภาษาไทย) การสังเคราะห์ไตรเอริลมีเทนโดยใช้ของเหลวไอออนิกชนิดกรดเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาแบบนำกลับมาใช้ใหม่ได้ในตัวกลางน้ำ

(ภาษาอังกฤษ) Acidic ionic liquid as reusable catalyst for the synthesis of triarylmethanes in water media

ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน ผศ.ดร. อุทัยวรรณ ศิริอ่อน

รายงานในช่วงตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2561

ระยะเวลาดำเนินการ 1 ปี ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2560

<u>รายรับ</u>

จำนวนเงินที่ได้รับ

งวดที่ 1 (50%) 293,100 บาท เมื่อวันที่ 13 ธันวาคม พ.ศ. 2560

งวดที่ 2 (40%) 234,480 บาท เมื่อวันที่ 15 พฤษภาคม พ.ศ. 2561

งวดที่ 3 (10%) 58,620 บาท ยังไม่ได้รับ

รวม 586,200 บาท

<u>รายจ่าย</u>

รายการ	งบประมาณที่ตั้งไว้	งบประมาณที่ใช้จริง	จำนวนเงินคงเหลือ/เกิน
1. ค่าสอบแทน	57,600	57,600	0
2. ค้าจ้าง	105,600	105,600	0
3. ค่าวัสดุ	254,380	142,998.37	111,381.63
4. ค่าใช้จ่าย	110,000	4,680	105,320
6. ค่าใช้จ่ายอื่นๆ ค่าสาธารณูปโภค ร้อยละ 10	58,620	52,758	5,862
รวม	586,200	363,636.37	222,563.63

(.....)

หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน

เอกสารอ้างอิง (Reference)

[1] Amarasekara, A. S. (2016). Acidic ionic liquids. *Chem. Rev.*, *116*, 6133-6183.

[2] Cole, A. C., Jensen, J. L., Ntai, I., Tran, K. L. T., Weaver, K. J., Forbes, D.C. & Davis, J. H. Jr. (2002). Novel Brönsted acidic ionic liquids and their use as dual solvent-catalysts. *J. Am. Chem. Soc.,124*, 5962-5963; (b) Fang, D., Zhou, X. -L., Ye, Z. -W. & Liu, Z. -L. (2006). Brönsted acidic ionic liquid and their use as dual solvent-catalysts for Fischer esterification. *Ind. Eng. Chem. Res., 45,* 7982-7984; (c) Fraga-Dubreuil, J., Bourahla, K., Rahmouni, M., Bazureau, J. P. & Hamelin, J. (2002). Catalysed esterifications in room temperature ionic liquids with acidic counteranion as recyclable reaction media. *Catal. Commun., 3*, 185-190; (d) Gu, Y., Shi, F. & Deng, Y. (2004). Esterification of aliphatic acids with olefin promoted by Brönsted acidic ionic liquids. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 212, 71-75; (e) He, L., Qin, S., Chang, T., Sun, Y. & Gao, X. (2013). Biodiesel synthesis from the esterification of three fatty acids and alcohol catalyzed by long-chain Bronsted acid ionic liquid. *Catal. Sci. Technol., 3*, 1102-1107; (f) Qiao, K., Hagiwara, H. & Yokoyama, C. (2006). Acidic ionic liquid modified silica gel as novel solid catalysts for esterification and nitration reactions. *J. Mol. Catal. A: Chem., 246*, 65-69; (g) Xu, Z., Wan, H., Miao, J., Han, M., Yang, C. & Guan, G. (2010). Reusable and efficient polystyrene-supported acidic ionic liquid catalyst for esterification. *J. Mol. Catal. A: Chem., 322,* 152-157; (h) Xing, H., Wang, T., Zhou, Z. & Dai, Y. (2005). Novel Brönsted-acidic ionic liquids for esterifications. *Ind. Eng. Chem. Res., 44*, 4147-4150.

[3] Liu, X., Xiao, L., Wu, H., Li, Z., Chen, J. & Xia, C. (2009). Novel acidic ionic liquids mediated zinc chloride: highly effective catalysts for the Beckmann rearrangement. *Catal. Commun., 10,* 424-427.

[4] Akiyama, T., Takaya, J., Kagoshima, H. (2002). Brönsted acid-catalyzed Mannich-type reactions in aqueous media. *Adv. Synth. Catal., 344*, 338-347; (b) Chang, T., He, L., Bian, L., Han, H., Yuan, M. & Gao, X. (2014). Brönsted acid-surfactant-combined catalyst for the Mannich reaction in water. *RSC Adv., 4*, 727-731; (c) Fang, D., Fei, Z. & Liu, Z. (2009). Functionalized ionic liquid as the recyclable catalyst for Mannich-type reaction in aqueous media. *Catal. Commun., 10,* 1267-1270; (d) Fang, D., Luo, J., Zhou, X. -L. & Liu, Z .-L. (2007). Mannich reaction in water using acidic ionic liquid as recoverable and reusable catalyst. *Catal. Lett., 116,* 76-80; (e) Limura, S., Nobutou, D., Manable, K., Kobayashi, S. (2003). Mannich-type reactions in water using a hydrophobic polymer-supported sulfonic acid catalyst. *Chem. Commun*., 1644-1645; (f) Sahoo, S., Joseph, T. & Halligudi, S. B. (2006). Mannich reaction in Brönsted acidic ionic liquid: A facile synthesis of β-amino carbonyl compounds. *J. Mol. Catal. A: Chem., 244*, 179-182; (g) Li, J., Peng, Y. & Song, G. (2005). Mannich reaction catalyzed by carboxyl-functionalized ionic liquid in aqueous media.

Catal. Lett., 102, 159-162; (h) Zhao, G., Jiang, T., Gao, H., Han, B., Huang, J. & Sun, D. (2004). Mannich reaction using acidic ionic liquids as catalysts and solvents. *Green Chem., 6*, 75-77; (i) Yue, C. B., Yi, T.F., Zhu, C. B. & Liu, G. (2009). Mannich reaction catalyzed by a novel catalyst under solvent-free conditions. *J. Indust. Eng. Chem., 15*, 653-656.

[5] (a) Akbari, J., Heydari, A., Kalhor, H. R. & Kohan, S. A. (2010). Sulfonic acid functionalized ionic liquid in combinatorial approach, a recyclable and water tolerant-acidic catalyst for one-pot Friedlander quinoline synthesis. *J. Comb. Chem., 12,* 137-140; (b) Amarasekara, A. S. & Hasan, M. A. (2014). 1-(1-Alkylsulfonic)-3-methylimidazolium chloride Brönsted acidic ionic liquid catalyzed Skraup synthesis of quinolones under microwave heating. *Tetrahedron Lett*., *55*, 3319-3321.

[6] Han, F., Yang, L., Li, Z. & Xia, C. (2012). Acidic-functionalized ionic liquid as an efficient, green and reusable catalyst for hetero-Michael addition of nitrogen, sulfur and oxygen nucleophiles to α,β-unsaturated ketones. *Org. Biomol. Chem., 10,* 346-354.

[7] (a) Li, B. L., Xu, D. –Q., Zhong, A. G. (2012). Novel SO_3H-functionalized ionic liquids catalyzed a simple, green and efficient procedure for Fisher indole synthesis in water under microwave irradiation. J. *Fluorine Chem., 144*, 45-50; (b) Xu, D. -Q., Wu, J., Luo, S. -P., Zhang, J. -X., Wu, J. -Y., Du, X. -H. & Xu, Z. -Y. (2009). Fisher indole synthesis catalyzed by novel SO_3H-functionalized ionic liquids in water. *Green Chem., 11*, 1239-1246.

[8] Hajipour, A. R., Ghayeb, Y., Sheikhan, N. & Ruoho, A. E. (2009). Brönsted acidic ionic liquid as an efficient and reusable catalyst for one-pot synthesis of 1-amidoalkyl 2-naphthols under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.*, *50*, 5649-5651.

[9] (a) Kitaoka, S., Nobuoka, K. & Ishikawa, Y. (2004). The first utilization of acidic ionic liquid for preparation of tetraarylporphyrins. *Chem. Commun.*, 1902-1903; (b) Senapak, W., Saeeng, R., Jaratjaroonphong, J., Kasemsuk, T. & Sirion, U. (2016). Green synthesis of dipyrromethanes in aqueous media catalyzed by SO_3H-functionalized ionic liquid. *Org. Biomol. Chem., 14,* 1302-1310; (c) Taheri, A., Lai, B., Cheng, C. & Gu, Y. (2015). Brönsted acid ionic liquid-catalyzed reductive Friedel-Crafts alkylation of indoles and cyclic ketones without an external reductant. *Green Chem.,* 812-816.

[10] (a) Li, Z., Duan, Z., Kang, J., Wang, H., Yu, L., Wu, Y. (2008). A simple access to triarylmethane derivatives from aromatic aldehydes and electro-rich arenes catalyzed by $FeCl_3$. *Tetrahedron*, *64*, 1924-1930; (b) Liu, J., He, T., Wang, L. (2011). $FeCl_3$ as Lewis acid catalyzed one-pot three-component aza-Friedel-Crafts reactions of indoles, aldehydes, and teriary aromatic amines. *Tetrahedron*, *67*, 3420-3426; (c) Ruengsangtongkul, S., Taprasert, P., Sirion, U., Jaratjaroonphong, J. (2016). Facile synthesis of nonsymmetrical heteroarylsubstituted triarylmethanes *via* the $FeCl_3.6H_2O$ catalyzed two-step Friedel-Crafts-type reaction. *Org. Biomol. Chem*., 14, 8493-8502.

[11] Temelli, B., Tasgin, D. I., Unaleroglu, C. (2010). The reaction of *N*-tosyl imines with heteroaromatic compounds: a new access to triheteroarylmethanes. *Tetrahedron*, 66, 6765-6768.

[12] (a) Ganesan, S. S., Ganesan, A. (2014). $ZnCl_2$ promoted efficient, one-pot symthesis of 3-arylmethyl and diarylmethyl indoles. *Tetrahedron Lett*., *55*, 694-698; (b) Kothandapani, J., Ganesan, A., Vairaprakash, P., Ganesan, S. S. (2015). Copper(II) chloride assisted aryl exchange in arylmethanes: a simple and efficient route to triarylmethane derivatives. *Tetrahedron Lett*., 56, 2238-2242.

[13] Shirakawa, S., Kobayashi, S. (2006). Carboxylic acid catalyzed three-component aza-Friedel-Crafts reactions in water for the synthesis of 3-substituted indoles. *Org. Lett*., 8(21), 4939-4942.