

# รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

## โครงการวิจัยเรื่อง

การสังเคราะห์สารลดแรงตึงผิวแบบมีประจุสำหรับใช้เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเคมีที่ใช้สารตั้งต้นหลายองค์ประกอบในขั้นตอนเดียว

The synthesis of ionic base-surfactants as catalyst for one-pot multicomponent reactions

โดย

อุทัยวรรณ ศิริอ่อน และคณะ

ทุนอุดหนุนการวิจัยงบประมาณเงินรายได้ (เงินอุดหนุนจากรัฐบาล)

มหาวิทยาลัยบูรพา

ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. ๒๕๕๗ (ต่อเนื่อง)

## คำนำ

โครงการวิจัยเรื่อง “การสังเคราะห์สารลดแรงตึงผิวแบบมีประจุ สำหรับใช้เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเคมีที่ใช้สารตั้งต้นหลายองค์ประกอบในขั้นตอนเดียว : The synthesis of ionic base-surfactants as catalyst for one-pot multicomponent reactions” (รหัส ๖๗/๒๕๕๗) ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยงบประมาณเงินรายได้ (เงินอุดหนุนจากรัฐบาล) มหาวิทยาลัยบูรพาประจำปีงบประมาณ พ.ศ. ๒๕๕๗ (ต่อเนื่องจากปี ๒๕๕๖) โดยรายงานวิจัยฉบับนี้ได้รวบรวมถึงรายละเอียดของการวิจัย ประกอบด้วยบทนำ งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง วิธีการทดลอง ผลการทดลอง สรุปผลการทดลอง และรายละเอียดของข้อมูลการวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์

โครงการวิจัยเรื่อง “การสังเคราะห์สารลดแรงตึงผิวแบบมีประจุ สำหรับใช้เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเคมีที่ใช้สารตั้งต้นหลายองค์ประกอบในขั้นตอนเดียว : The synthesis of ionic base-surfactants as catalyst for one-pot multicomponent reactions” สำเร็จลุล่วงไปด้วยดีจากความร่วมมือของคณะผู้ร่วมวิจัย ดร. พูลศักดิ์ สหกิจพิจารณ์ จากสถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ (CRI) นายวราพงษ์ เสนาภักดิ์ นิสิตระดับปริญญาโทภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา และผู้วิจัยขอขอบคุณ ผศ.ดร. รุ่งนภา แซ่เอ็ง ที่ปรึกษาโครงการ สำหรับคำแนะนำที่เป็นประโยชน์

ดร. อุทัยวรรณ ศิริอ่อน  
หัวหน้าโครงการวิจัย  
๒๕๕๗

# สารบัญ

	หน้า
คำนำ	ง
สารบัญ	จ
สารบัญตาราง	ฉ
สารบัญรูป	ช
บทคัดย่อ	ฐ
<b>บทที่ 1 บทนำ</b>	
1.1 ความเป็นมา และความสำคัญของปัญหา	
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	2
1.3 ขอบเขตของการวิจัย	2
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
1.5 คำสำคัญ (keywords)	3
<b>บทที่ 2 ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง</b>	<b>4</b>
2.1 ทฤษฎี	4
2.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	6
<b>บทที่ 3 วิธีดำเนินการทดลอง</b>	<b>16</b>
3.1 การสังเคราะห์สารลดแรงตึงผิวแบบมีประจุ (synthesis of ionic base-surfactants)	16
3.2 การหาสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการใช้ ionic base-surfactant เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาMannich Reaction	19
3.3 การสังเคราะห์สารอนุพันธ์	20
<b>บทที่ 4 ผลการทดลอง อภิปรายและสรุปผลการทดลอง</b>	<b>21</b>
4.1 ผลการทดลอง	21
4.2 อภิปรายผลการทดลอง	28
4.3 สรุปผลการทดลอง	30
4.4 ปัญหาของงานวิจัย	30
4.5 ข้อเสนอแนะ	30
4.6 พิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิค NMR-Spectroscopy ของตัวเร่ง ปฏิกิริยา	31
4.7 พิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิค NMR-Spectroscopy ของสารอนุพันธ์	48
<b>บรรณานุกรม</b>	<b>57</b>
<b>ภาคผนวก</b>	<b>59</b>

## สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
4.1 แสดงโครงสร้าง และร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ (3.3a-d)	21
4.2 แสดงโครงสร้าง และร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ (3.5a-d)	22
4.3 แสดงโครงสร้าง และร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ (3.6)	23
4.4 แสดงโครงสร้าง และร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ (3.7)	24
4.5 แสดงร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ $\beta$ -amino carbonyl compounds (3.11a) จากการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดต่างๆ	25
4.6 แสดงผลการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบ $\beta$ -amino carbonyl compounds (3.11)	26

## สารบัญรูป

รูปที่	หน้า
1.1 schematic research proposal	2
2.1 แบบจำลอง one-pot multicomponent reactions	4
2.2 แสดงลักษณะโดยทั่วไปของสารลดแรงตึงผิว	4
2.3 ลักษณะ Micelle ที่ความเข้มข้นต่างๆ	5
2.4 แสดงแนวโน้มการเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเคมีของสารลดแรงตึงผิวในรูปของ micelle	5
2.5 แสดงการใช้ CuBr เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา domino tree-component coupling-cyclization	6
2.6 แสดงการใช้ L-proline เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา Gewald reaction	6
2.7 แสดงการใช้ iodine เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา multicomponent reaction	7
2.8 แสดงปฏิกิริยา cascade Knoevenagel-Michael-cyclization multicomponent reaction	7
2.9 แสดงการใช้ silica-immobilization NHC-Cu <sup>I</sup> complex เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา A <sup>3</sup> -coupling	8
2.10 แสดงการใช้ Yb(OTf) <sub>3</sub> /PEG-supported quaternary ammonium salt เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา one-pot three component Mannich reaction	8
2.11 แสดงการใช้ InCl <sub>3</sub> เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา three component reaction	9
2.12 แสดงการใช้ MCM-41-SO <sub>3</sub> H เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา three-component Strecker reaction	9
2.13 แสดงการใช้ cationic gemini surfactants เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา hydroformylation	10
2.14 แสดงการใช้ sodium stearate เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา three-component one-pot reaction	10
2.15 แสดงการใช้ BASC เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา Mannich-type reaction	11
2.16 แสดงการใช้ decanoic acid เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา aza-Fridel-Crafts (AFC) reaction	12
2.17 แสดงการใช้ [DDPA][HSO <sub>4</sub> ] เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา one-pot Mannich-type reaction	12
2.18 แสดงการใช้ [Fe(DS) <sub>3</sub> ] เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา multicomponent reaction	13
2.19 แสดงการใช้ tartaric acid-SDS catalyst ในปฏิกิริยา three-component reaction	13

## สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่	หน้า
2.20 แสดงการใช้ LASC เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา three-component reaction .....	14
2.21 แสดงการใช้ GIL เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา Suzuki reaction .....	14
2.22 แสดงการใช้ surfactant TX-100 เป็นตัวช่วยในปฏิกิริยา Heck reaction .....	15
2.23 แสดงการใช้ PEG-SO <sub>3</sub> H เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา two-component reaction .....	15
3.1 แสดงการสังเคราะห์ intermediates (3.3a-d) .....	16
3.2 แสดงการสังเคราะห์ ionic base-surfactants (3.6) .....	17
3.3 แสดงการสังเคราะห์ ionic base-surfactants (3.7) .....	18
3.4 แสดงการหาสภาวะที่เหมาะสมสำหรับปฏิกิริยา Mannich Reaction .....	19
3.5 แสดงการสังเคราะห์สารอนุพันธ์จากปฏิกิริยา Mannich reaction .....	20
3.6 แสดงโครงสร้างอัลดีไฮด์ และอะนาลีนทั้งหมดที่ใช้สังเคราะห์อนุพันธ์ .....	20
4.1 แสดงโครงสร้างและร้อยละผลิตภัณฑ์ของ ionic base-surfactants ทั้ง 9 ชนิด .....	28
4.2 แสดงโครงสร้างและร้อยละผลิตภัณฑ์ของสารประกอบ $\beta$ -amino carbonyl compounds (3.11) .....	29
4.3 <sup>1</sup> H-NMR ของสาร 1-Octyl-1 <i>H</i> -imidazole (3.3a) .....	31
4.4 <sup>13</sup> C-NMR ของสาร 1-Octyl-1 <i>H</i> -imidazole (3.3a) .....	31
4.5 <sup>1</sup> H-NMR ของสาร 1-Decyl-1 <i>H</i> -imidazole (3.3b) .....	32
4.6 <sup>13</sup> C-NMR ของสาร 1-Decyl-1 <i>H</i> -imidazole (3.3b) .....	32
4.7 <sup>1</sup> H-NMR ของสาร 1-Dodecyl-1 <i>H</i> -imidazole (3.3c) .....	33
4.8 <sup>13</sup> C-NMR ของสาร 1-Dodecyl-1 <i>H</i> -imidazole (3.3c) .....	33
4.9 <sup>1</sup> H-NMR ของสาร 1-Tetradecyl-1 <i>H</i> -imidazole (3.3d) .....	34
4.10 <sup>13</sup> C-NMR ของสาร 1-Tetradecyl-1 <i>H</i> -imidazole (3.3d) .....	34
4.11 <sup>1</sup> H-NMR ของสาร 4-(1-Octyl-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium-3-yl)butane-1-sulfonate (3.5a) .....	35
4.12 <sup>13</sup> C-NMR ของสาร 4-(1-Octyl-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium-3-yl)butane-1-sulfonate (3.5a) .....	35
4.13 <sup>1</sup> H-NMR ของสาร 4-(1-Decyl-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium-3-yl)butane-1-sulfonate (3.5b) .....	36
4.14 <sup>13</sup> C-NMR ของสาร 4-(1-Decyl-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium-3-yl)butane-1-sulfonate (3.5b) .....	36
4.15 <sup>1</sup> H-NMR ของสาร 4-(1-Dodecyl-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium-3-yl)butane-1-sulfonate (3.5c) .....	37
4.16 <sup>13</sup> C-NMR ของสาร 4-(1-Dodecyl-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium-3-yl)butane-1-sulfonate (3.5c) .....	37

## สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่	หน้า
4.17 <sup>1</sup> H-NMR ของสาร 4-(1-Tetradecyl-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium-3-yl)butane-1-sulfonate (3.5d)	38
4.18 <sup>13</sup> C-NMR ของสาร 4-(1-Tetradecyl-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium-3-yl)butane-1-sulfonate (3.5d)	38
4.19 <sup>1</sup> H-NMR ของสาร 1-Butylsulfonic-3-octylimidazonium trifluoromethanesulfonate (3.6a)	39
4.20 <sup>13</sup> C-NMR ของสาร 1-Butylsulfonic-3-octylimidazonium trifluoromethanesulfonate (3.6a)	39
4.21 <sup>1</sup> H-NMR ของสาร 1-Butylsulfonic-3-decylimidazonium trifluoromethanesulfonate (3.6b)	40
4.22 <sup>13</sup> C-NMR ของสาร 1-Butylsulfonic-3-decylimidazonium trifluoromethanesulfonate (3.6b)	40
4.23 <sup>1</sup> H-NMR ของสาร 1-Butylsulfonic-3-dodecylimidazonium trifluoromethanesulfonate (3.6c)	41
4.24 <sup>13</sup> C-NMR ของสาร 1-Butylsulfonic-3-dodecylimidazonium trifluoromethanesulfonate (3.6c)	41
4.25 <sup>1</sup> H-NMR ของสาร 1-Butylsulfonic-3-dodecylimidazonium <i>p</i> -toluenesulfonate (3.6d)	42
4.26 <sup>13</sup> C-NMR ของสาร 1-Butylsulfonic-3-dodecylimidazonium <i>p</i> -toluenesulfonate (3.6d)	42
4.27 <sup>1</sup> H-NMR ของสาร 1-Butylsulfonic-3-dodecylimidazonium hydrogen sulfate (3.6e)	43
4.28 <sup>13</sup> C-NMR ของสาร 1-Butylsulfonic-3-dodecylimidazonium hydrogen sulfate (3.6e)	43
4.29 <sup>1</sup> H-NMR ของสาร 1-Butylsulfonic-3-tetradecylimidazonium trifluoromethanesulfonate (3.6f)	44
4.30 <sup>13</sup> C-NMR ของสาร 1-Butylsulfonic-3-tetradecylimidazonium trifluoromethanesulfonate (3.6f)	44
4.31 <sup>1</sup> H-NMR ของสาร Dodecylimidazonium trifluoromethanesulfonate (3.7a)	45
4.32 <sup>1</sup> H-NMR ของสาร Dodecylimidazonium trifluoromethanesulfonate (3.7a)	45

## สารบัญรูป (ต่อ)

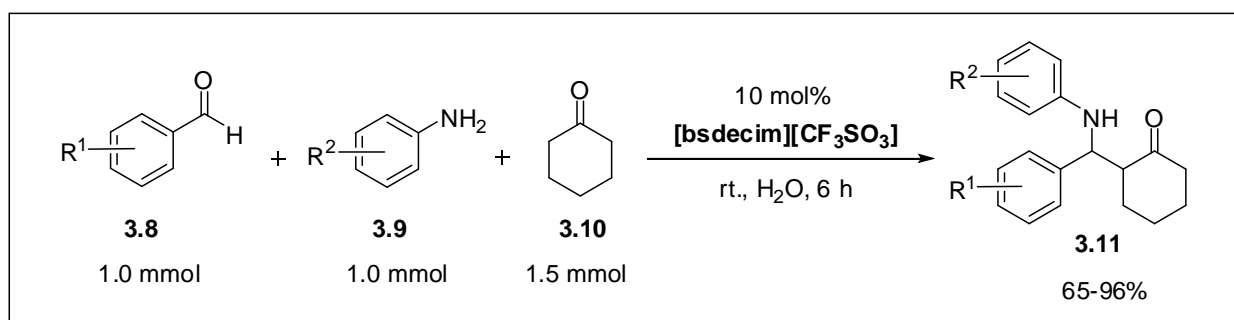
รูปที่		หน้า
4.33	<sup>1</sup> H-NMR ของสาร Dodecylimidazonium <i>p</i> -toluenesulfonate (3.7b) .....	46
4.34	<sup>13</sup> C-NMR ของสาร Dodecylimidazonium <i>p</i> -toluenesulfonate (3.7b) .....	46
4.35	<sup>1</sup> H-NMR ของสาร Dodecylimidazonium hydrogen sulfate (3.7c) .....	47
4.36	<sup>13</sup> C-NMR ของสาร Dodecylimidazonium hydrogen sulfate (3.7c) .....	47



## บทคัดย่อ(ABSTRACT)

การศึกษาการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดสารลดแรงตึงผิวแบบมีประจุ (ionic liquid surfactant) แบบนำกลับมาใช้ใหม่ได้ ที่โครงสร้างประกอบด้วยกรดเป็นหมู่ฟังก์ชัน และมีแคตไอออนเป็นอิมิดาโซเนียม สำหรับปฏิกิริยาขั้นตอนเดียวของ Mannich-type reaction ที่ใช้สารตั้งต้นสามองค์ประกอบ งานวิจัยนี้ได้เลือกศึกษาปฏิกิริยา Mannich-type reaction ระหว่าง อัลดีไฮด์ อะมีน และ คีโตน และจากการทดลองพบว่า ปฏิกิริยาสามารถเกิดได้อย่างมีประสิทธิภาพที่อุณหภูมิห้อง ในเวลาที่สั้น (6.0 ชั่วโมง) โดยปราศจากการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นโลหะ และตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีประสิทธิภาพสูง คือ สารลดแรงตึงผิวแบบมีประจุที่มีแอนไอออนเป็นกรดไตรฟลูออโรมีเทนซัลโฟเนต ([bsdecim][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]) ซึ่งสามารถให้ร้อยละของผลิตภัณฑ์ได้ถึงสูง (65-96%) นอกจากนี้สามารถนำตัวเร่งปฏิกิริยากลับมาใช้ใหม่ได้ โดยไม่สูญเสียประสิทธิภาพ

A series of acidic ionic liquid surfactant having imidazonium cation was studied and successfully used as recyclable catalyst of one-pot three-component Mannich-type reaction of aldehydes, amines, and ketones. The reaction was carried out using water media under mild, efficient and metal-free procedure at room temperature for short reaction time (6.0 h). Notable, acidic ionic liquid surfactant with trifluoromethanesulfonate anion, [bsdecim][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>], was found to be the most efficient catalyst afforded the corresponding products in good to excellent yields (65-96%). In addition, the catalyst could be reused for four times without significant loss of catalytic activity.



## 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

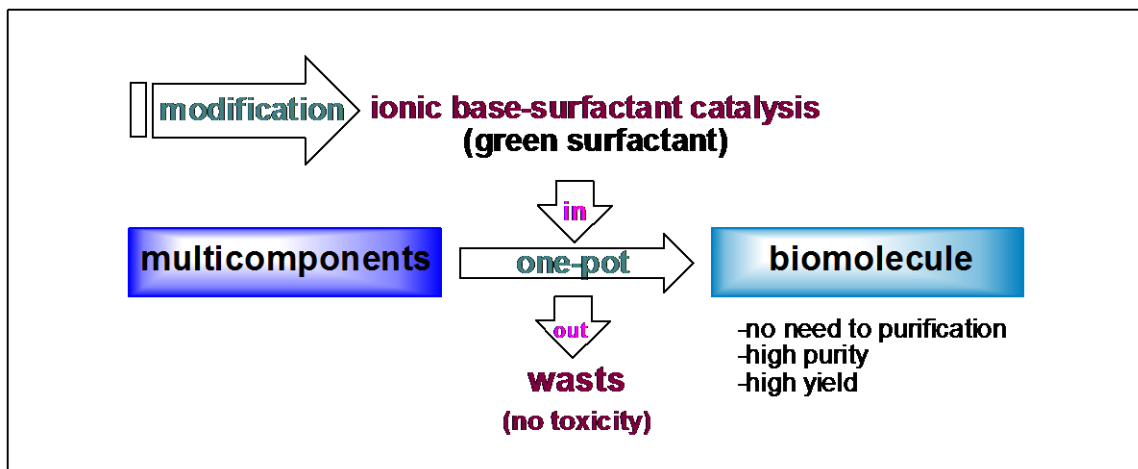
ในปัจจุบัน การเกิดความไม่สมดุลของสภาพแวดล้อมเป็นสาเหตุทำให้โลกมีการเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว เกิดปัญหาต่างๆ ตามมา โดยเฉพาะปัญหาของการเกิดโรคชนิดใหม่ๆ ที่เป็นอันตราย ยกตัวอย่างเช่น HIV H1N1 และโรคมะเร็ง เป็นต้น ซึ่งหลายฝ่ายพยายามหาวิธีการแก้ไขและป้องกัน โดยหนึ่งในวิธีที่สามารถช่วยแก้ไขปัญหานี้คือการค้นหายารักษาโรคชนิดใหม่ๆ เนื่องจากยาชนิดเดิมบางตัวหมดประสิทธิภาพในการรักษา หรือที่เรียกว่าเกิดการดื้อยา (drug resistance) นอกจากนี้การที่มีความต้องการยารักษาโรคในปริมาณที่มากขึ้น แต่กระบวนการผลิตยามีขั้นตอนที่ใช้เวลานาน สิ้นเปลือง และบางขั้นตอนต้องอาศัยปฏิกิริยาเคมี (organic synthesis) ที่เกี่ยวข้องกับการใช้สารเคมีที่มีราคาแพงและเป็นพิษ หรือบางปฏิกิริยามีการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดโลหะ (metal catalyst) ซึ่งอาจก่อให้เกิดพิษต่อร่างกายได้ถ้าไม่สามารถกำจัดออกจากตัวยาก่อนนำไปใช้รักษา นอกจากนี้ยาส่วนใหญ่ที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันเป็นสารอินทรีย์ที่มีโครงสร้างซับซ้อน [1] ยกในการสังเคราะห์ ดังนั้นจึงทำให้นักวิทยาศาสตร์สนใจที่จะหาวิธีใหม่ๆ ในการสังเคราะห์ยาแบบง่ายๆ เพื่อลดขั้นตอน และต้นทุนการผลิต และที่สำคัญต้องเป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง

หนึ่งในวิธีการที่นิยมใช้ในการสังเคราะห์สารอินทรีย์สำหรับนำไปพัฒนาเป็นยา (lead compounds) คือการใช้เทคนิค high-throughput synthesis เนื่องจากสามารถสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์และอนุพันธ์ที่ต้องการได้ทีละหลายๆ ในเวลาสั้นหรือภายในขั้นตอนเดียว ซึ่งเป็นการประหยัดเวลาและลดขั้นตอนการผลิต โดยเฉพาะปฏิกิริยาเคมีที่มีการใช้สารตั้งต้นหลายองค์ประกอบในขั้นตอนเดียว (one-pot multicomponent reactions) กำลังได้รับความสนใจ เนื่องจากเป็นวิธีที่ง่าย แต่จากรายงานที่ผ่านมาพบว่า บางปฏิกิริยาต้องการตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นโลหะซึ่งมีราคาแพง ยกในการเก็บรักษา [2] และมีข้อจำกัดในปริมาณการผลิต โดยผลิตได้ครั้งละน้อยๆ ทำให้มีรายงานการวิจัยบางส่วนทำการศึกษาและสังเคราะห์ตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นสารอินทรีย์ [3] เนื่องจากมีความเป็นพิษต่ำเมื่อเทียบกับตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นโลหะ

สารลดแรงตึงผิว (surfactants) มีบทบาทสำคัญในการดำรงชีวิตของมนุษย์เป็นอย่างมากในปัจจุบัน เช่น ใช้ทำความสะอาด ใช้ผลิตเครื่องสำอางและอาหาร ใช้ในกระบวนการผลิตทางอุตสาหกรรมต่างๆ และที่สำคัญคือมีรายงานการใช้เป็นตัวนำส่งยา (drug delivery) [4] และเมื่อเร็วๆ นี้ ถูกใช้เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเคมี ซึ่งถือว่าเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดสารอินทรีย์ที่มีความเป็นพิษต่ำ โดยในปัจจุบันมีรายงานการวิจัยไม่มากนักในการใช้สารลดแรงตึงผิวเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ยกตัวอย่างเช่นการนำสารลดแรงตึงผิวไปใช้ร่วมกับตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นโลหะ [5] และเมื่อเร็วๆ นี้มีการนำสารลดแรงตึงผิวชนิด sodium stearate ใช้เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาแบบ multicomponent reaction เพื่อสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบ spirooxindoles [6] เป็นต้น

ดังนั้นโครงการวิจัยนี้จึงสนใจที่จะทำการศึกษาศาสตร์การสังเคราะห์สารลดแรงตึงผิวเพื่อใช้เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเคมีแบบ one-pot multicomponent reactions โดยเลือกศึกษาสารลดแรงตึงผิวชนิดที่มีประจุ (ionic base-surfactants) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา และเพื่อใช้ในการสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ที่สามารถแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพได้ดี เพื่อนำไปพัฒนาเป็นยาต่อไป โดยปฏิกิริยาเคมีที่สนใจทำการศึกษาค้นคว้าต้องให้สารผลิตภัณฑ์ที่มีความเฉพาะ ให้ร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่สูง และที่สำคัญต้องมีความบริสุทธิ์สูงโดยที่ไม่จำเป็นต้องผ่านขั้นตอนการทำให้บริสุทธิ์ที่ยุ่งยากและซับซ้อน โดยในงานวิจัยนี้จะทำการออกแบบและสังเคราะห์สารลดแรงตึงผิวแบบที่ง่าย

ประหยัด และไม่เป็นพิษเมื่อถูกกำจัดลงสู่สิ่งแวดล้อมหลังสิ้นสุดปฏิกิริยา สามารถนำกลับมาใช้ใหม่ได้ และที่สำคัญสามารถใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเคมีได้อย่างมีประสิทธิภาพ



รูปที่ 1.1 schematic research proposal

## 1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

- 1.2.1 เพื่อศึกษาปฏิกิริยาเคมีแบบขั้นตอนเดียวสำหรับการสังเคราะห์สารอินทรีย์ที่แสดงฤทธิ์ทางชีวภาพจากสารตั้งต้นหลายองค์ประกอบ
- 1.2.2 เพื่อศึกษาชนิดของสารลดแรงตึงผิวแบบมีประจุที่มีความปลอดภัยและเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม (green ionic surfactants)
- 1.2.3 เพื่อศึกษาการสังเคราะห์สารลดแรงตึงผิวแบบมีประจุสำหรับใช้เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเคมีแบบขั้นตอนเดียวที่มีการใช้สารตั้งต้นหลายองค์ประกอบ
- 1.2.4 เพื่อศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์สารลดแรงตึงผิวแบบมีประจุ
- 1.2.5 เพื่อศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการใช้สารลดแรงตึงผิวแบบมีประจุเป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเคมีแบบขั้นตอนเดียวที่มีการใช้สารตั้งต้นหลายองค์ประกอบ

## 1.3 ขอบเขตของโครงการวิจัย

- 1.3.1 สังเคราะห์สารลดแรงตึงผิวแบบมีประจุที่มีความสามารถในการเร่งปฏิกิริยาเคมีมาประยุกต์ใช้เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเคมีแบบขั้นตอนเดียวที่มีการใช้สารตั้งต้นหลายองค์ประกอบสำหรับการสังเคราะห์สารอินทรีย์ที่แสดงฤทธิ์ทางชีวภาพ
- 1.3.2 ตรวจสอบสมบัติการเป็นสารลดแรงตึงผิว และจุด CMC (critical micelle concentration) ของสารลดแรงตึงผิวที่สังเคราะห์ขึ้น
- 1.3.3 หาสภาวะที่เหมาะสมที่ให้อัตราของผลิตภัณฑ์สูงสุดป้องกันการเกิดผลิตภัณฑ์ข้างเคียงที่ไม่ต้องการ และเพิ่มความหลากหลายของผลิตภัณฑ์ที่น่าสนใจ ทั้งแบบง่ายและแบบที่สามารถออกฤทธิ์ทางชีวภาพได้ดี
- 1.3.4 หาสภาวะที่เหมาะสมในการลดขั้นตอนการทำสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์

## 1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 1.4.1 ได้สารลดแรงตึงผิวชนิดใหม่ที่สามารถถูกประยุกต์ใช้เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเคมีแทนตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีราคาแพง สำหรับใช้ในปฏิกิริยาเคมีแบบ multicomponent reactions (P)
- 1.4.2 สามารถสังเคราะห์สารอินทรีย์ที่แสดงฤทธิ์ทางชีวภาพได้ด้วยขั้นตอนที่ง่าย ประหยัด รวดเร็ว และได้สารผลิตภัณฑ์ที่ปลอดภัย จากการใช้สารลดแรงตึงผิวที่สังเคราะห์ขึ้นเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ซึ่งจะนำไปสู่วิธีการสังเคราะห์สารอินทรีย์แบบ high-throughput synthesis วิธีใหม่ที่สามารถลดการใช้สารพิษ รักษาสิ่งแวดล้อม หรือเรียกว่า green chemistry (I)

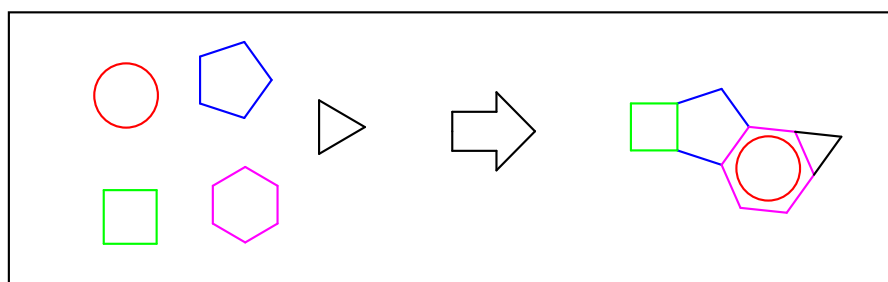
## 1.5 คำสำคัญ (keywords)

Ionic base-surfactants, Multicomponents,  $\beta$ -amino carbonyl compounds, Mannich reaction, One-pot reaction

## บทที่ 2 ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

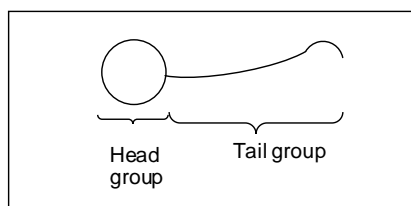
### 2.1 ทฤษฎี

Multicomponent reactions (MCRs) [7] หรือปฏิกิริยาเคมีหลายองค์ประกอบ มีบทบาทสำคัญในด้าน combinatorial chemistry หรือ high throughput synthesis โดยเป็นปฏิกิริยาเคมีที่เกิดจากการทำปฏิกิริยากันของสารตั้งต้นสามหรือมากกว่าสามองค์ประกอบ เป็นการผสมสารตั้งต้นทั้งหมดเข้าด้วยกัน แล้วทำให้เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการภายในขั้นตอนเดียว ซึ่งจะเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาเคมีและกลไกการเกิดปฏิกิริยามากกว่าหนึ่งชนิด เช่น condensation cyclization elimination และ cycloaddition เป็นต้น ตัวอย่างของปฏิกิริยาเคมีแบบ MCRs ยกตัวอย่างเช่น Strecker amino acid synthesis, Ugi reaction, Mannich reaction Passerini reaction Biginelli reaction, Gewald reaction และ Hantzsch pyridine synthesis เป็นต้น



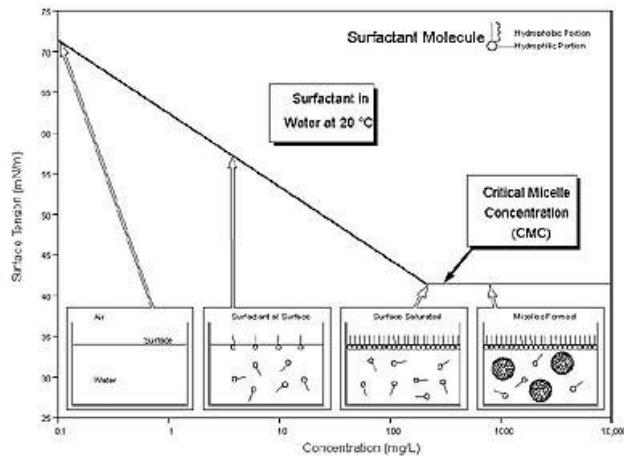
รูปที่ 2.1 แบบจำลอง one-pot multicomponent reactions

สารลดแรงตึงผิว (surfactants) จัดเป็นสารพวก amphiphilic molecules โครงสร้างประกอบด้วยสองส่วน คือ ส่วนที่ชอบน้ำ (hydrophilic) หรือเรียกว่าส่วนหัว (head group) ซึ่งสามารถละลายในน้ำหรือสารที่มีขั้วได้ดี และส่วนที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) หรือเรียกว่าส่วนหาง (tail group) เป็นส่วนของไฮโดรคาร์บอนสายยาว (long hydrocarbon) สามารถละลายได้ดีในสารประเภทไฮโดรคาร์บอนหรือสารที่ไม่มีขั้ว (non-polar)



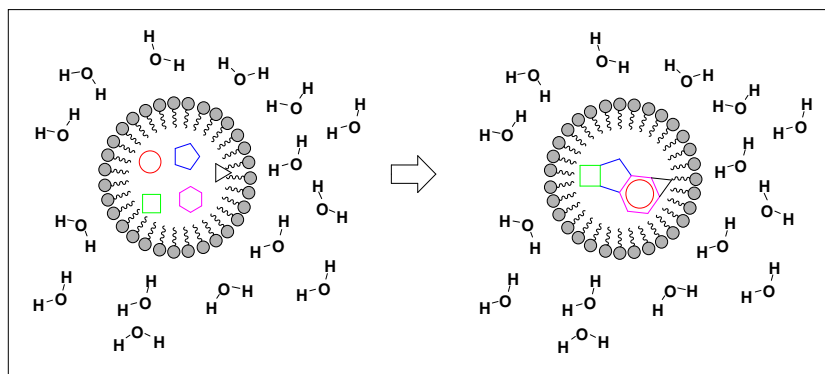
รูปที่ 2.2 แสดงลักษณะโดยทั่วไปของสารลดแรงตึงผิว

หลักการทำงานของสารลดแรงตึงผิวคือ ส่วนที่ชอบน้ำจะทำการจับน้ำ และส่วนที่ไม่ชอบน้ำจะทำการจับสิ่งสกปรกพวกไขมันหรือสารที่ไม่สามารถละลายน้ำ ทำให้หลุดออกไปแล้วแขวนลอยอยู่ในน้ำ ซึ่งเมื่อละลายสารลดแรงตึงผิวลงในน้ำ สมบัติของสารละลายจะมีการเปลี่ยนแปลง คือแรงตึงผิวของน้ำจะมีค่าลดลง และจะสามารถละลายได้ในสารที่ไม่มีขั้ว เช่นไฮโดรคาร์บอนต่างๆ แต่เมื่อเพิ่มปริมาณของสารลดแรงตึงผิวในปริมาณมากขึ้นเรื่อยๆ ความสัมพันธ์ของสารลดแรงตึงผิวจะมีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย ณ จุดที่ความเข้มข้นของสารละลายทำให้คุณสมบัติของสารลดแรงตึงผิวเปลี่ยนแปลง เรียกว่าจุด critical micelle concentration (CMC) ซึ่งก็คือความเข้มข้นต่ำสุดของสารลดแรงตึงผิวที่ทำให้เกิดไมเซลล์ (micelle)



รูปที่ 2.3 ลักษณะ Micelle ที่ความเข้มข้นต่างๆ (ที่มาจาก website: [www.kruss.de/.../cmc-measurement.html](http://www.kruss.de/.../cmc-measurement.html))

จากความสามารถในการเกิดเป็น micelle ของสารลดแรงตึงผิว ทำให้นำไปใช้ประโยชน์ในด้านต่างๆ ได้ อย่างมากมายแล้ว ยังมีการใช้สารลดแรงตึงผิวสำหรับเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเคมี ซึ่งมีรายงานการวิจัยที่ใช้เป็นแนวทาง ในการพัฒนาสารลดแรงตึงผิวสำหรับเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเคมี [5-7] แทนตัวเร่งปฏิกิริยาเคมีที่มีราคาแพง และเป็น พิษ โดยปฏิกิริยาส่วนใหญ่จะเกิดได้ดีในตัวทำละลายที่เป็นน้ำ ซึ่งถือว่าเป็นตัวทำละลายที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม โดยสารลดแรงตึงผิวจะช่วยให้สารตั้งต้นที่เป็นสารอินทรีย์สามารถรวมตัวกับน้ำได้ดี ซึ่งอาศัยหลักการของการเกิด เป็น micelle โดยสารลดแรงตึงผิวจะหันส่วนที่ไม่ละลายน้ำเข้าหากัน ซึ่งสารอินทรีย์ที่เป็นสารตั้งต้นทั้งหมดจะถูก บรรจุอยู่ในส่วนหางของไมเซลล์ที่ล้อมรอบเป็นวงอยู่ตรงกลาง (รูปที่ 2.4) ทำให้โมเลกุลของสารอินทรีย์อยู่ใกล้กัน มากขึ้น จนสามารถทำให้เกิดปฏิกิริยากันได้ง่าย กลายเป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ ส่วนอีกด้านหนึ่งเป็นส่วนที่ชอบน้ำ จะหันเข้าสู่ น้ำ ดังนั้นปฏิกิริยาประเภทนี้จึงสามารถใช้น้ำเป็นตัวทำละลายได้ ซึ่งเป็นการนำไปสู่ green chemistry เนื่องจากน้ำถูกเรียกว่าเป็น green solvent



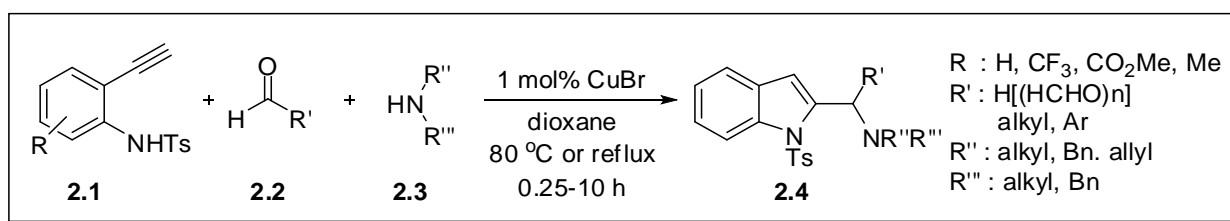
รูปที่ 2.4 แสดงแนวโน้มการเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเคมีของสารลดแรงตึงผิวในรูปของ micelle

จากหลักการดังกล่าว ทำให้กลุ่มผู้วิจัยสนใจทำการศึกษาการสังเคราะห์สารลดแรงตึงผิวชนิดใหม่ เพื่อ ใช้เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเคมีแบบหลายองค์ประกอบ หรือเรียกว่า multicomponent reactions และเพื่อใช้ ประโยชน์ในการสังเคราะห์สารอินทรีย์ที่สามารถนำไปใช้เป็นยาได้ในอนาคต ด้วยวิธีที่ง่าย รวดเร็ว และปลอดภัย โดยกลุ่มผู้วิจัยจะทำการออกแบบให้สารลดแรงตึงผิวที่สังเคราะห์ขึ้นมีความเป็นพิษต่ำ ให้ร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่สูง

## 2.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

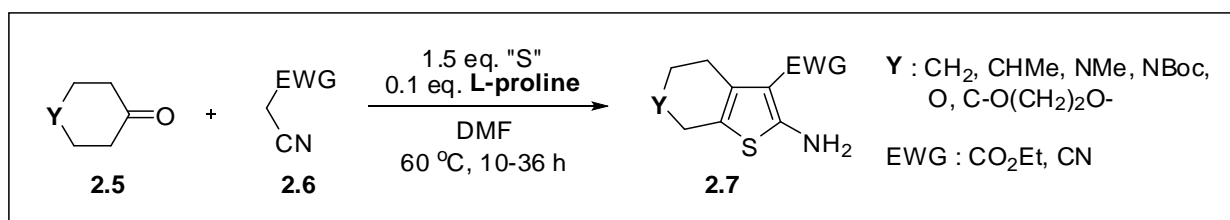
ในอดีตจนถึงปัจจุบัน Multicomponent reactions (MCRs) มีบทบาทสำคัญเป็นอย่างมากในด้าน combinatorial chemistry หรือ high throughput synthesis ดังนั้นจึงมีรายงานการศึกษาปฏิกิริยาเหล่านี้อยู่อย่างต่อเนื่อง ยกตัวอย่างปฏิกิริยาที่สำคัญ ได้แก่ ปฏิกิริยา Strecker amino acid synthesis, Ugi reaction, Mannich reaction, Passerini reaction, Biginelli reaction และ Hantzsch pyridine synthesis เป็นต้น โดยผลิตภัณฑ์ที่ได้จากปฏิกิริยาเหล่านี้ เป็นสารอินทรีย์ที่อยู่ในกลุ่มของ heterocyclic compounds ที่มีรายงานว่าสามารถแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพที่ดีและน่าสนใจ โดยกลุ่มผู้วิจัยได้ทำการศึกษาค้นคว้างานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และรวบรวมได้ดังต่อไปนี้

ในปี 2009 Y. Ohta และคณะ [2c] ได้ทำการศึกษาการใช้ copper bromide (CuBr) เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเคมีแบบ domino three-component coupling-cyclization ระหว่างสารตั้งต้น 3 ชนิด ได้แก่ 2-ethynylanilines (2.1), aldehydes (2.2) และ secondary amines (2.3) เพื่อสังเคราะห์สารประกอบประเภท 2-(aminomethyl)indoles (2.4) โดยสามารถให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการที่สูง (61 ถึง 98 เปอร์เซ็นต์) โดยในงานวิจัยนี้มีการใช้ CuBr เพียง 1 โมลเปอร์เซ็นต์ (1 mol%) และทำการศึกษานิตของสารประกอบ amine ทั้งที่เป็นแบบ cyclic และ acyclic secondary amines และชนิดของ aldehyde ทั้งแบบ paraformaldehyde, aliphatic และ aromatic aldehydes แสดงดังรูปที่ 2.5



รูปที่ 2.5 แสดงการใช้ CuBr เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา domino three-component coupling-cyclization

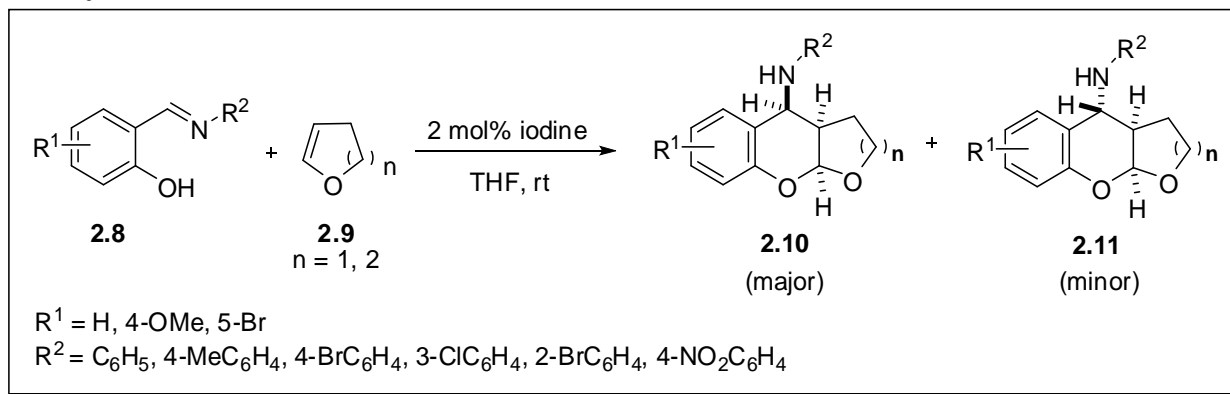
ในปี 2010 T. Wang และคณะ [3] ได้ทำการศึกษาปฏิกิริยา Gewald reaction ซึ่งเป็นปฏิกิริยาชนิด multicomponent condensation ผ่านกระบวนการเกิดปฏิกิริยาแบบขั้นตอนเดียว (one-pot procedure) ระหว่างสารตั้งต้น sulfur,  $\alpha$ -methylene carbonyl (2.5) และ  $\alpha$ -cyanoester (2.6) สำหรับการสังเคราะห์สารอินทรีย์ประเภท 2-aminothiophenes (2.7) โดยใช้ L-proline เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ภายใต้สภาวะที่ไม่รุนแรง ด้ร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่สูงในกรณีที่มี electron withdrawing group (EWG) เป็น CN เท่ากับ 79-98 เปอร์เซ็นต์ และใช้เวลาในการเกิดปฏิกิริยาเพียง 10 ชั่วโมง ส่วนในกรณีที่ EWG เป็น CO<sub>2</sub>Et จะให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ปานกลางถึงสูง (29 ถึง 96 เปอร์เซ็นต์) ใช้เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 20 ถึง 36 ชั่วโมง แสดงดังรูปที่ 2.6



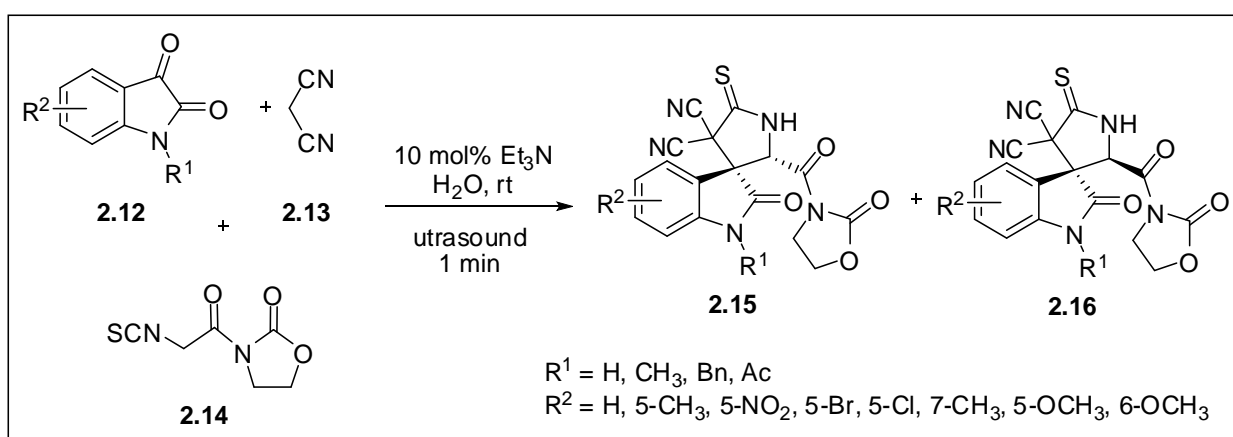
รูปที่ 2.6 แสดงการใช้ L-proline เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา Gewald reaction

ในปี 2008 J. Wang และคณะ [8] ได้ทำการศึกษาการใช้ molecular iodine (I<sub>2</sub>) เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเคมีแบบ multicomponent reaction ซึ่งเป็นการเกิดปฏิกิริยาระหว่างสารตั้งต้น o-hydroxybenzaldehydes (2.8) กับ 3,4-dihydro-2H-pyran (2.9; n = 1) หรือ 2,3-dihydrofuran (2.9; n = 2) ปฏิกิริยาเกิดได้ดีที่

อุณหภูมิห้อง และเกิดได้ดีกับตัวทำละลายได้หลายชนิด แต่พบว่าในตัวทำละลาย tetrahydrofuran (THF) จะให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์สูงสุด (96 เปอร์เซ็นต์) ที่มีการใช้ iodine เพียง 2 โมลเปอร์เซ็นต์ (2 mol%) และได้สารผลิตภัณฑ์ที่มีความเฉพาะ (diastereoselectivity) เป็นแบบ cis-fused pyranobenzopyrans (**2.10**, **2.11**; n = 1) หรือ furanobenzopyrans (**2.10**, **2.11**; n = 2) ที่มีอนุพันธ์ของสารประกอบ (**2.10**) เป็นผลิตภัณฑ์หลัก (major product) ได้ร้อยละของสารอนุพันธ์ทั้งหมดอยู่ในช่วง 54 ถึง 96 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งขึ้นกับชนิดของหมู่ R แสดงดังรูปที่ 2.7



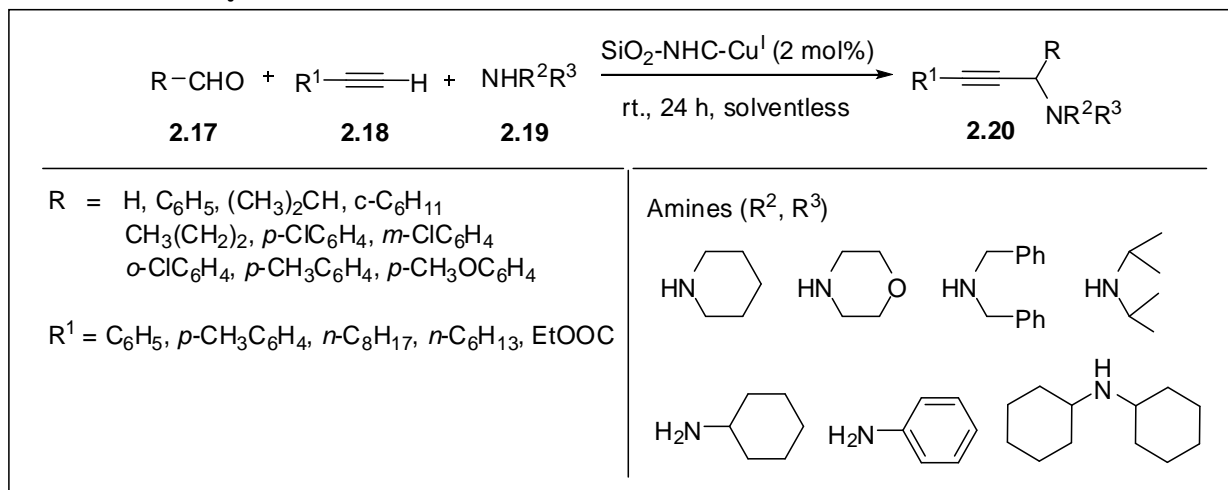
ในปี 2013 Z. Miao และคณะ [9] ได้ทำการศึกษาปฏิกิริยา cascade Knoevenagel-Michael-cyclization ซึ่งเป็นปฏิกิริยาเคมีแบบ multicomponent reaction ระหว่างสารตั้งต้น 3 ชนิด คือ isatin (**2.12**), malononitrile (**2.13**) และ  $\alpha$ -isothiocyanato imide (**2.14**) สำหรับการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบ 3,3'-pyrrolidonyl spirooxindole (**2.15** และ **2.16**) โดยใช้ triethylamine ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ในตัวทำละลายที่เป็นน้ำ ภายใต้ ultrasonic irradiation โดยในงานวิจัยนี้พบว่าสถานะที่เหมาะสมที่สุดคือการใช้  $\text{Et}_3\text{N}$  เพียง 10 โมลเปอร์เซ็นต์ (10 mol%) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ในตัวทำละลายน้ำ ภายใต้ ultrasonic เป็นเวลา 1 นาที ที่อุณหภูมิห้อง ได้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการสูงเท่ากับ 83 ถึง 98 เปอร์เซ็นต์ ยกเว้นในกรณีที่  $\text{R}^1$  เป็น Bn และ Ac ให้ร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่ต่ำลง เหลือเพียง 68 เปอร์เซ็นต์ และ >10 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ ดังรูปที่ 2.8



ในปี 2011 L. Wang และคณะ [10] ได้ทำการศึกษาการใช้ silica-immobilization NHC-Cu<sup>I</sup> complex เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเคมีแบบ three-component coupling reaction ระหว่างสารตั้งต้น aldehydes (**2.17**), alkynes (**2.18**) และ amines (**2.19**) หรือที่เรียกว่า A<sup>3</sup>-coupling โดยปฏิกิริยาเกิดได้ดีที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา

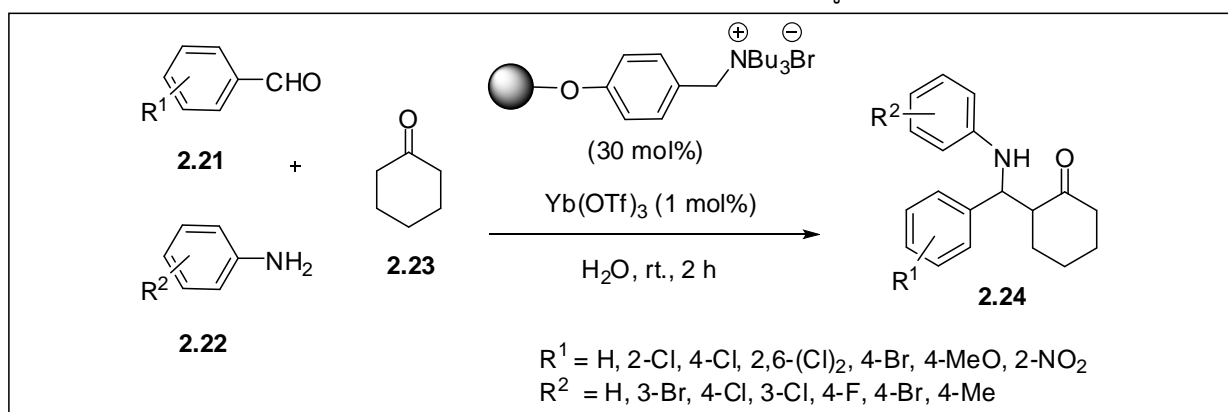


24 ชั่วโมง โดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาเพียง 2 โมลเปอร์เซ็นต์ (2 mol%) ซึ่งในงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษานิตของสารตั้งต้นชนิด aliphatic และ aromatic compounds ได้สารผลิตภัณฑ์เป็นสารประกอบ propargylamines (2.20) ทั้งหมด 20 อนุพันธ์ ในร้อยละที่สูง อยู่ในช่วง 71 ถึง 96 เปอร์เซ็นต์ ยกเว้นในกรณีที่ amine เป็นชนิด aliphatic primary amine (43 เปอร์เซ็นต์) นอกจากนี้ในงานวิจัยยังทำการศึกษากลับมาใช้ใหม่ได้ของตัวเร่งปฏิกิริยาได้ถึง 5 ครั้ง แสดงดังรูปที่ 2.9



รูปที่ 2.9 แสดงการใช้ silica-immobilization NHC-Cu<sup>I</sup> complex เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา A<sup>3</sup>-coupling

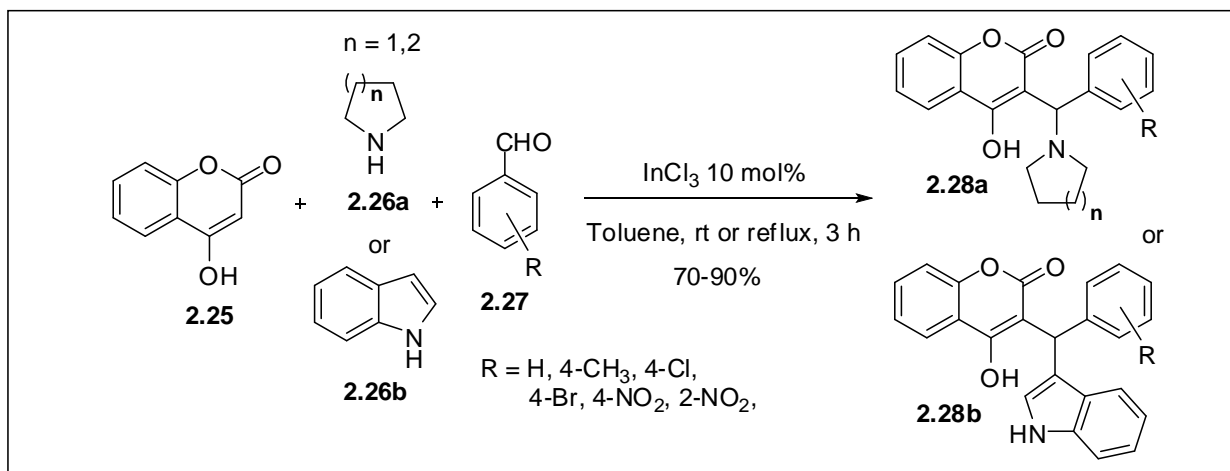
ในปี 2009 X-F. Lin และคณะ [11] ได้ทำการศึกษาการใช้ Yb(OTf)<sub>3</sub>/PEG-supported quaternary ammonium salt เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา one-pot three component Mannich reaction ระหว่างสารตั้งต้น cyclohexanone (2.23) กับ aromatic aldehyde (2.21) และ aromatic amine (2.22) ปฏิกิริยาเกิดได้ดีที่อุณหภูมิห้อง ในตัวทำละลายน้ำ เป็นเวลา 2 ชั่วโมง โดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาเพียง 1 โมลเปอร์เซ็นต์ (1 mol%) ได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารประกอบ beta-amino carbonyl compounds (2.24) ทั้งหมด 12 อนุพันธ์ ในร้อยละที่สูง (70 ถึง 96 เปอร์เซ็นต์) และมีความเฉพาะเป็นแบบ *anti* selective แสดงดังรูปที่ 2.10



รูปที่ 2.10 แสดงการใช้ Yb(OTf)<sub>3</sub>/PEG-supported quaternary ammonium salt เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา one-pot three component Mannich reaction

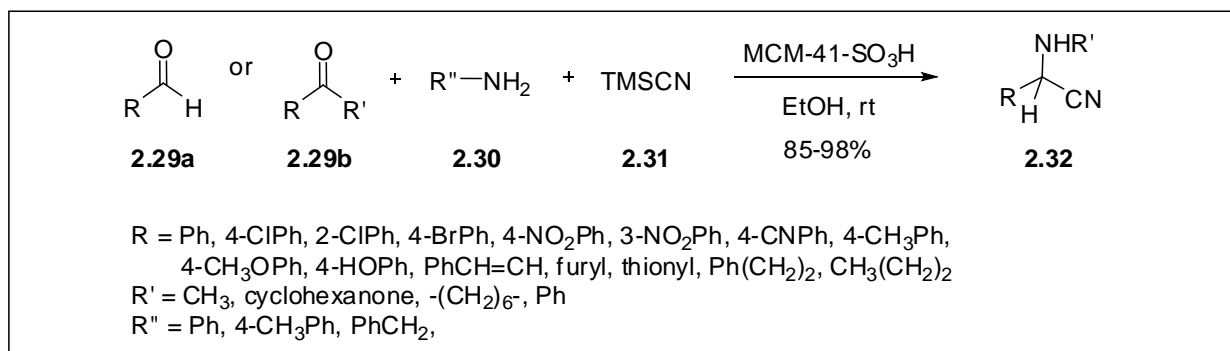
ในปี 2012 P. Rao และคณะ [12] ได้ทำการศึกษาการใช้ Indium (III) chloride (InCl<sub>3</sub>) เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาแบบ three-component reaction ระหว่างสารตั้งต้น 4-hydroxy coumarin (2.25), aromatic aldehydes (2.27) และ secondary amines (2.26a) หรือ indole (2.26b) สำหรับสังเคราะห์อนุพันธ์ของสาร

$\alpha$ -benzylamino coumarins (**2.28a-b**) โดยใช้ toluene เป็นตัวทำละลาย ที่อุณหภูมิห้อง ซึ่งในงานวิจัยนี้ได้ทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ทั้งหมด 16 อนุพันธ์ ในร้อยละที่สูง (75 ถึง 90 เปอร์เซ็นต์) แสดงดังรูปที่ 2.11



รูปที่ 2.11 แสดงการใช้  $\text{InCl}_3$  เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา three component reaction

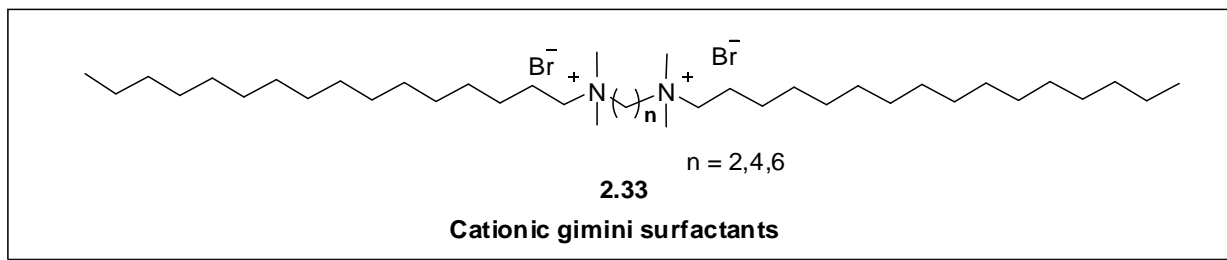
ในปี 2012 M. G. Dekamin และคณะ [13] ได้ทำการศึกษาการใช้ MCM-41 anchored sulfonic acid ( $\text{MCM-41-SO}_3\text{H}$ ) เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา three-component Strecker reaction ระหว่างสารตั้งต้น aldehydes (**2.29a**) หรือ ketone (**2.29b**) ทำปฏิกิริยากับสารประกอบ amines (**2.30**) และ trimethylsilyl cyanide (TMSCN) (**2.31**) ในตัวทำละลาย ethanol ที่อุณหภูมิห้อง ให้ผลิตภัณฑ์เป็นสารประกอบ  $\alpha$ -amino nitriles (**2.32**) ในร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่สูง (85-98 เปอร์เซ็นต์) ทั้งหมด 31 อนุพันธ์ แสดงดังรูปที่ 2.12



รูปที่ 2.12 แสดงการใช้  $\text{MCM-41-SO}_3\text{H}$  เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา three-component Strecker reaction

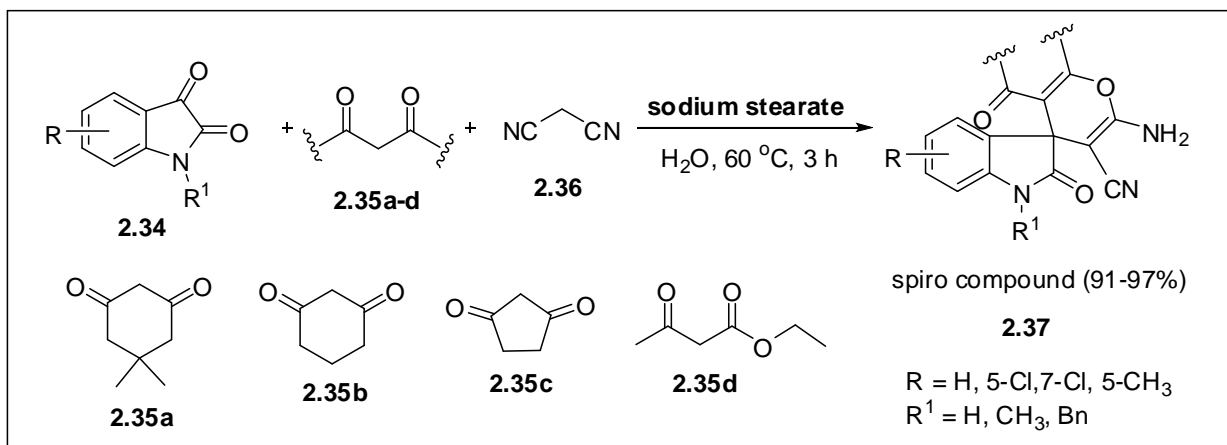
ซึ่งจะเห็นได้ว่าปฏิกิริยาเหล่านี้มีการใช้ตัวเร่งที่มีราคาแพง ยากในการเก็บรักษา และบางชนิดก่อให้เกิดพิษต่อร่างกายและสิ่งแวดล้อม ทำให้ในปัจจุบันมีการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดใหม่ที่ปลอดภัยมากขึ้น ยกตัวอย่างเช่น สารลดแรงตึงผิวเป็นอีกทางเลือกใหม่ โดยแสดงรายงานการวิจัยดังต่อไปนี้

ในปี 2005 M. Li และคณะ [5] ได้ทำการศึกษาการใช้สารลดแรงตึงผิวชนิด cationic gemini surfactants (**2.33**) เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา hydroformylation ร่วมกับตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นโลหะ rhodium (Rh) ในตัวทำละลายที่เป็นน้ำ ซึ่งสารลดแรงตึงผิวชนิดนี้มีหน้าที่ในการทำให้ชั้นของน้ำและชั้นของสารอินทรีย์รวมตัวกันได้ เป็นการเพิ่มประสิทธิภาพให้กับปฏิกิริยาในลักษณะของ aqueous /organic two-phase reaction แสดงดังรูปที่ 2.13



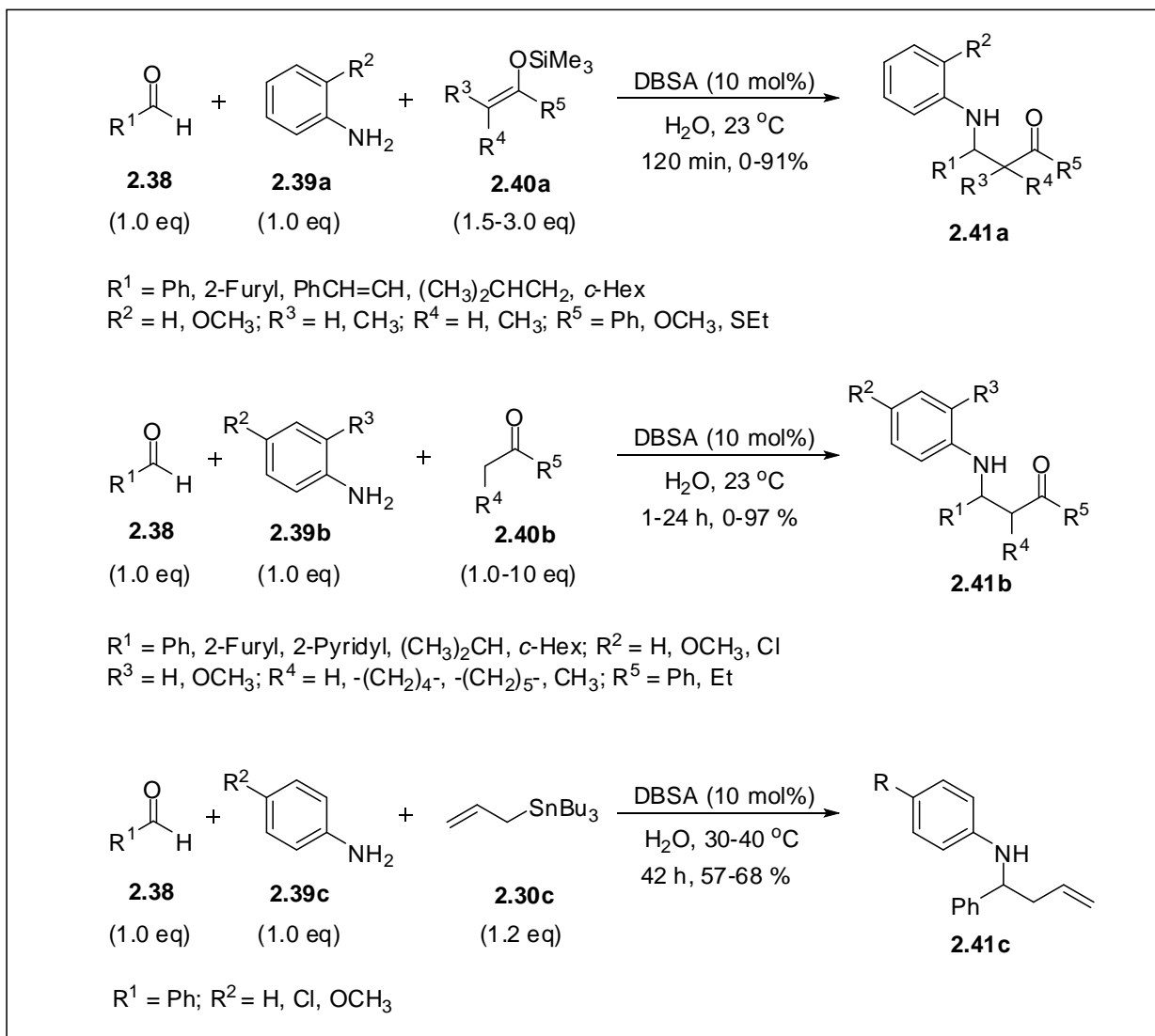
รูปที่ 2.13 แสดงการใช้ cationic gemini surfactants เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา hydroformylation

ในปี 2010, L.-M. Wang และคณะ [6] ได้ทำการศึกษาการใช้ sodium stearate เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเคมีแบบ Lewis base-surfactant-combined catalyst (LBSC) ในการสังเคราะห์สารประกอบ spirooxindoles (2.37) จากสารตั้งต้น isatin (2.34) ทำปฏิกิริยากับ 1,3-dicarbonyl compound (2.35a-d) และ malononitrile (2.36) ผ่านปฏิกิริยาแบบสามองค์ประกอบในขั้นตอนเดียว (three-component one-pot reaction) ภายใต้สภาวะที่ไม่รุนแรง โดยปฏิกิริยาเกิดได้ดีที่มีน้ำเป็นตัวกลาง ที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 3 ชั่วโมง ผ่านกลไกการเกิดเป็นไมเซลล์ (aqueous micellar media) ได้ร้อยละผลิตภัณฑ์ที่ต้องการสูง อยู่ในช่วง 91-97 เปอร์เซ็นต์ และมีความเฉพาะ ดังแสดงในรูปที่ 2.14



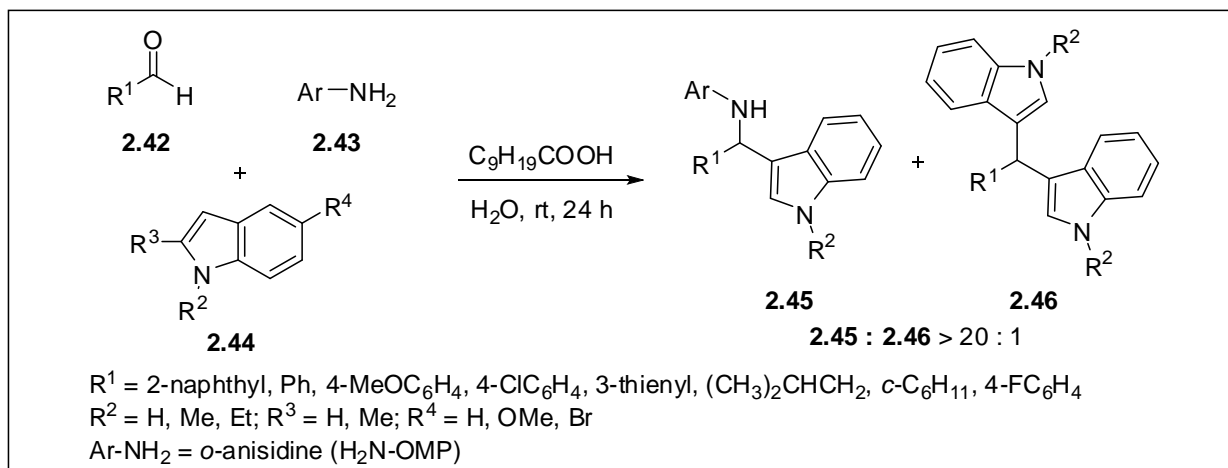
รูปที่ 2.14 แสดงการใช้ sodium stearate เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา three-component one-pot reaction

ในปี 2001 S. Kobayashi และคณะ [14] ได้ทำการศึกษาการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิด Bronsted acid-surfactant-combined catalyst (BASC) ในปฏิกิริยา Mannich-type reaction ซึ่งเป็นปฏิกิริยาแบบสามองค์ประกอบระหว่างสารตั้งต้น aldehydes (2.38), amines (2.39a-c) และ นิวคลีโอไฟล์ (Nu) ชนิดต่างๆ เช่น silylenolates (2.40a), ketones (2.40b) และ allyltributyltin (2.40c) ในตัวทำละลายที่เป็นน้ำ ได้สารผลิตภัณฑ์เป็นสารประกอบ  $\beta$ -amino carbonyl compounds (2.41a-c) ทั้งหมด 31 อนุพันธ์ ในร้อยละปานกลางถึงสูง (63 ถึง มากกว่า 99 เปอร์เซ็นต์) ยกเว้นในกรณีที่หมู่  $\text{R}^1$  เป็น *c*-Hex จะไม่เกิดปฏิกิริยา ซึ่งในงานวิจัยนี้พบว่า *p*-dodecylbenzenesulfonic acid (DBSA) แสดงประสิทธิภาพในการเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาได้สูงสุดเมื่อเปรียบเทียบกับตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็น Bronsted acid ชนิดอื่นๆ เนื่องจากสาร DBSA มีคุณสมบัติเป็นได้ทั้ง Bronsted acid และสารลดแรงตึงผิว (surfactants) ดังแสดงปฏิกิริยาในรูปที่ 2.15 และนอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ DBSA ทำหน้าที่เป็นสารลดแรงตึงผิว ทำให้สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการเร่งปฏิกิริยาผ่านกลไกการเกิดปฏิกิริยาแบบ colloidal dispersion ในตัวทำละลายที่เป็นน้ำได้



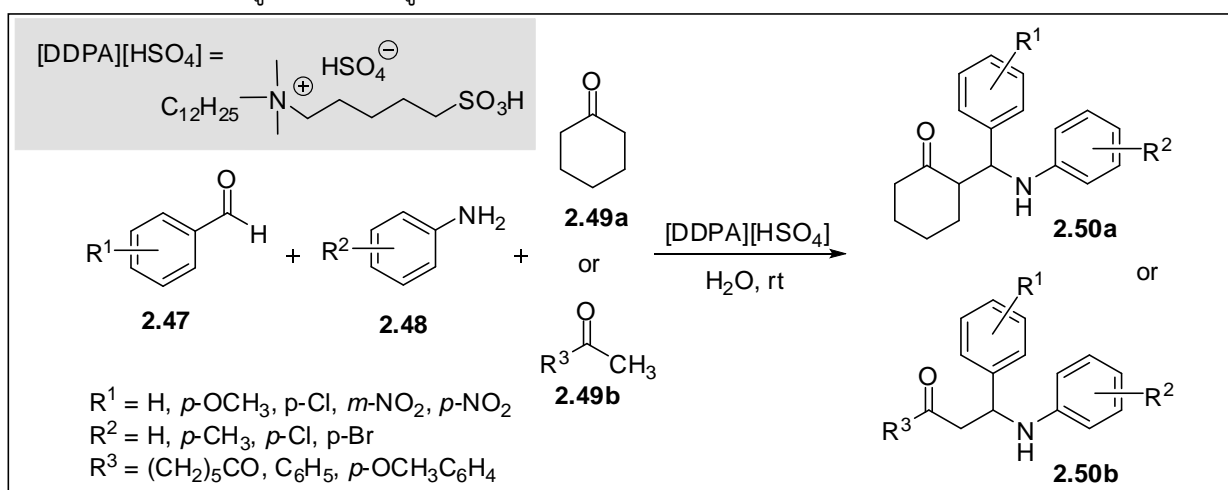
รูปที่ 2.15 แสดงการใช้ BASC เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา Mannich-type reaction

ในปี 2006 Kobayashi, S. และคณะ [15] ได้ทำการศึกษาการใช้ carboxylic acid เป็นตัวเร่งสำหรับปฏิกิริยา aza-Fridel-Crafts(AFC) reaction แบบสามองค์ประกอบ ระหว่างสารตั้งต้น aldehydes (2.42), primary amines (2.43) และ indoles (2.44) ในตัวทำละลายที่เป็นน้ำ ได้สารผลิตภัณฑ์เป็นสารประกอบเฮเทอโรไซคลิก (2.45) ในร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่สูง และมีความเฉพาะเจาะจง โดยผลจากการศึกษาชนิดของตัวเร่งปฏิกิริยาในงานวิจัยนี้พบว่า decanoic acid (C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>COOH) สามารถแสดงประสิทธิภาพในการเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา aza-Fridel-Crafts reaction แบบสามองค์ประกอบได้ดีที่สุด ให้ร้อยละของผลิตภัณฑ์ (2.45) สูงที่สุด และยังพบว่าความยาวของสายโซ่ไฮโดรคาร์บอนบนโครงสร้างของ carboxylic acid จะมีผลต่อการเกิดผลิตภัณฑ์ โดยสายไฮโดรคาร์บอนที่สั้นหรือยาวเกินไปจะทำให้ได้ร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่ต่ำกว่า ส่วนในกรณีของ acetic acid และ trifluoroacetic acid (TFA) พบว่าไม่มีความสามารถเป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา ดังแสดงในรูปที่ 2.16



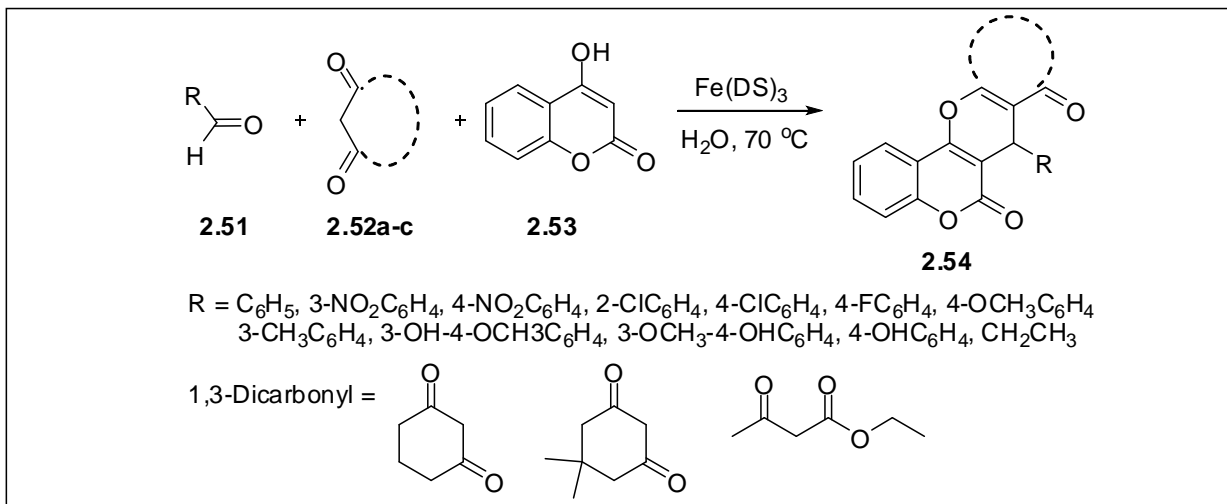
รูปที่ 2.16 แสดงการใช้ decanoic acid เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา aza-Fridel-Crafts (AFC) reaction

ในปี 2009 Dong, F. และคณะ [16] ทำการศึกษาการใช้ functionalized ionic liquid ที่มีชื่อว่า 3-(N,N-dimethyldodecylammonium)propanesulfonic acid hydrogen sulfate หรือเรียกสั้นๆ ว่า [DDPA][HSO<sub>4</sub>] เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาแบบ one-pot three-component Mannich-type reaction ทำปฏิกิริยาในตัวทำละลายที่เป็นน้ำ ที่อุณหภูมิห้อง ซึ่งในงานวิจัยนี้สามารถทำการสังเคราะห์ได้ทั้งหมด 19 อนุพันธ์ ในร้อยละที่สูง (72 ถึง 91 เปอร์เซ็นต์) ดังแสดงในรูปดังแสดงในรูปที่ 2.17



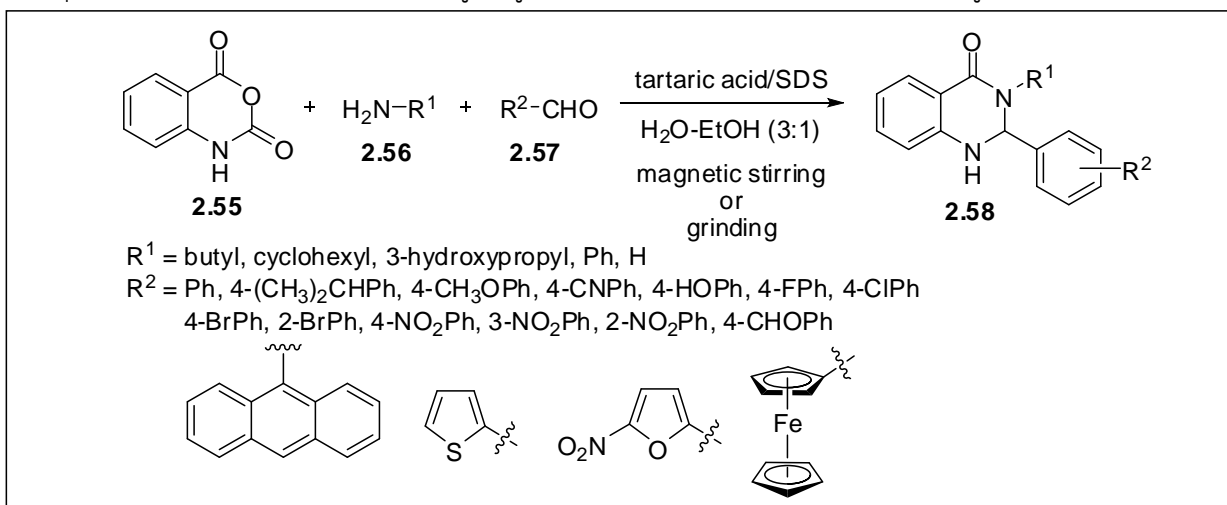
รูปที่ 2.17 แสดงการใช้ [DDPA][HSO<sub>4</sub>] เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา one-pot Mannich-type reaction

ในปี 2013 A. R. Das และคณะ [17] ได้ทำการศึกษาการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิด Lewis acid-surfactant-combines catalyst (LASC) ได้แก่ FeCl<sub>3</sub>/sodium dodecyl sulfate [Fe(DS)<sub>3</sub>] ในปฏิกิริยาแบบ multicomponent reaction สำหรับการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ chromeno[4,3-b]chromene (2.54) จากการทำปฏิกิริยาระหว่างสารตั้งต้น 4-hydroxycoumarin (2.53), aldehydes (2.51) และ 1,3-diketo compound (2.52a-c) (dimedone, cyclohexane-1,3-dione และ ethylacetoacetate) ที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1.5 ถึง 3.0 ชั่วโมง พบว่าได้อัตราของสารผลิตภัณฑ์สูงสุดในตัวทำละลายที่เป็นน้ำ เมื่อเปรียบเทียบกับตัวทำละลายอินทรีย์อื่นๆ ซึ่งจากงานวิจัยนี้สามารถสังเคราะห์สารอนุพันธ์ได้ทั้งหมด 28 อนุพันธ์ ในร้อยละที่สูงอยู่ในช่วง 70 ถึง 93 เปอร์เซ็นต์ ดังแสดงในรูปที่ 2.18



รูปที่ 2.18 แสดงการใช้ [Fe(DS)<sub>3</sub>] เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา multicomponent reaction

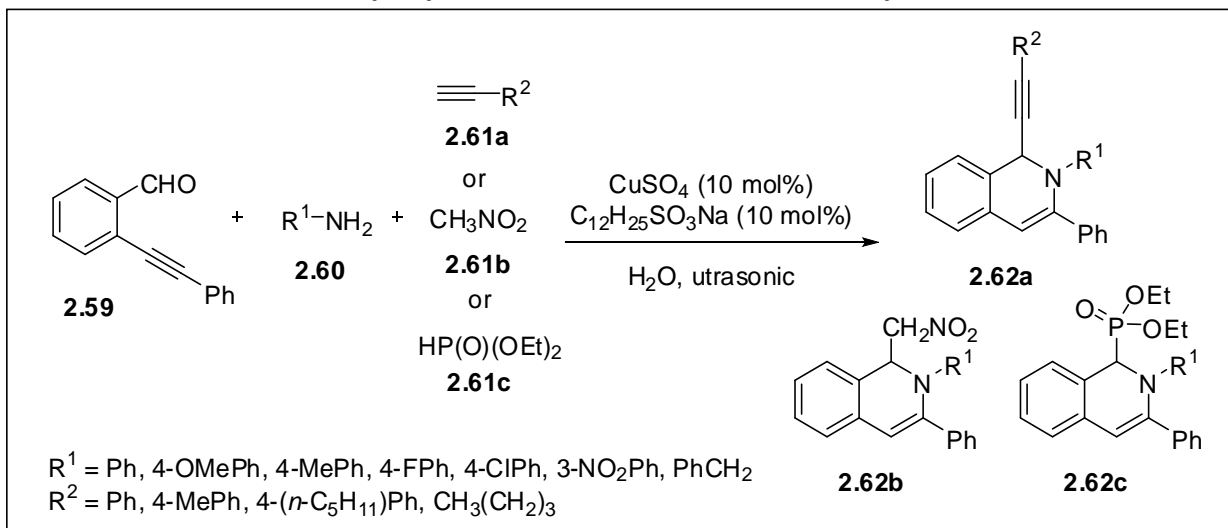
ในปี 2012 P. M. S. Chauhan และคณะ [18] ได้ทำการศึกษาการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิด recyclable tartaric acid-SDS catalyst ในปฏิกิริยา three-component cyclocondensation reaction ระหว่างสารตั้งต้น isatoic anhydrous (2.55), amines (2.56) และ aldehydes/ketones (2.57) เพื่อสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบ 2,3-dihydro/spiroquinazolin-4(1*H*)-ones (2.58) โดยในงานวิจัยนี้ได้ทำการสังเคราะห์ทั้งหมด 24 อนุพันธ์ ให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ที่สูง อยู่ในช่วง 78 ถึง 96 เปอร์เซ็นต์ ดังแสดงในรูปที่ 2.19



รูปที่ 2.19 แสดงการใช้ tartaric acid-SDS catalyst ในปฏิกิริยา three-component reaction

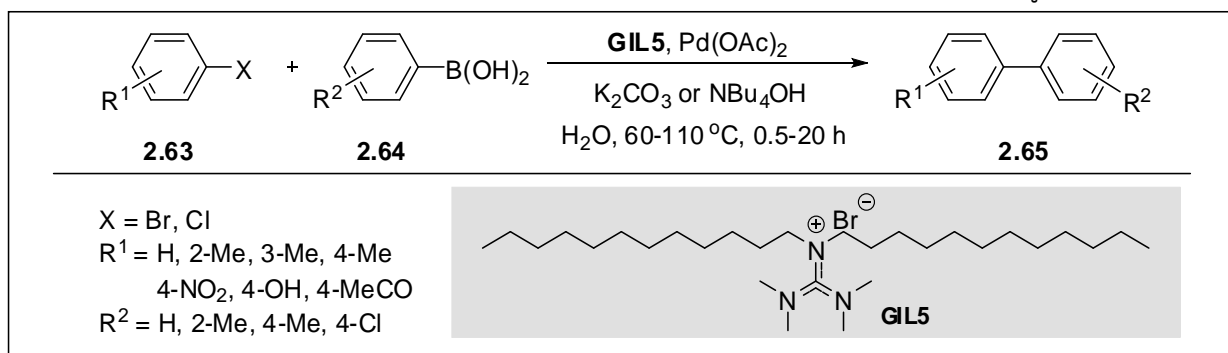
ในปี 2008 Y. Ye และคณะ [19] ได้ทำการศึกษาการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิด Lewis acid-surfactant combined catalyst (LASC) ในปฏิกิริยาแบบ three-component reaction โดยใช้ น้ำเป็นตัวทำละลาย ภายใต้สภาวะ ultrasonic ระหว่างสารตั้งต้น 2-alkynylbenzaldehydes (2.59), amines (2.60) และนิวคลีโอไฟล์ชนิดต่างๆ ได้แก่ alkyne (2.61a), nitromethane (2.61b) หรือ diethyl phosphate (2.61c) โดยในงานวิจัยนี้พบว่าการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นชนิด C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>SO<sub>3</sub>Na ปริมาณ 10 โมลเปอร์เซ็นต์ ร่วมกับ CuSO<sub>4</sub> ปริมาณ 10 โมลเปอร์เซ็นต์ ให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการเป็นอนุพันธ์ของ 1,2-dihydroisoquinolines (2.62a-c) สูงที่สุด

เท่ากับ 89 เปอร์เซ็นต์ (เมื่อ  $R^1, R^2 = Ph$ ) โดยในงานวิจัยนี้ได้ทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ทั้งหมด 11 อนุพันธ์ ในร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ปานกลางถึงสูง อยู่ในช่วง 36 ถึง 98 เปอร์เซ็นต์ ดังแสดงในรูปที่ 2.20



รูปที่ 2.20 แสดงการใช้ LASC เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา three-component reaction

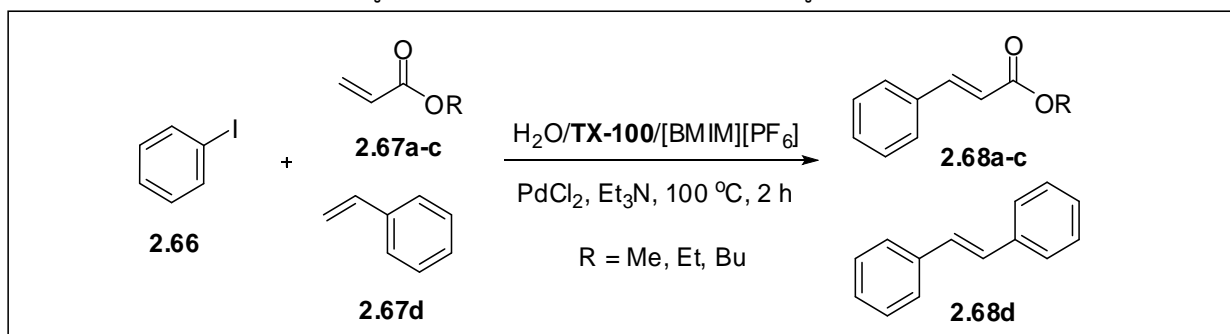
ในปี 2011 L. Lin และคณะ [20] ได้ศึกษาการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดสารลดแรงตึงผิว ได้แก่ surfactant-based hexaalkylguanidinium ionic liquid (GIL) ร่วมกับตัวเร่งปฏิกิริยา palladium ในสภาวะที่ไม่ใช้ ligand สำหรับเพิ่มประสิทธิภาพในการเกิดปฏิกิริยาของ Suzuki reaction ในตัวกลางที่เป็นน้ำ ระหว่างสารตั้งต้นประเภท aryl halides (2.63) ทำปฏิกิริยากับ aryl boronic acid (2.64) ผ่านกลไกการเกิดปฏิกิริยาแบบ nanometric palladium micelles โดยที่การเกิดเป็น micelles สามารถทำให้เสถียร (stabilization) ด้วย guanidinium ionic liquid (GIL) ที่ต่ออยู่กับ long alkyl chains ทำให้ได้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการปานกลางถึงสูง (41 ถึง 99 เปอร์เซ็นต์) นอกจากนี้ GIL/H<sub>2</sub>O catalytic system ยังสามารถนำกลับมาใช้ใหม่ได้ และมีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ tetrabutylammonium bromide (TBAB)/H<sub>2</sub>O catalytic system ดังแสดงในรูปที่ 2.21



รูปที่ 2.21 แสดงการใช้ GIL เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา Suzuki reaction

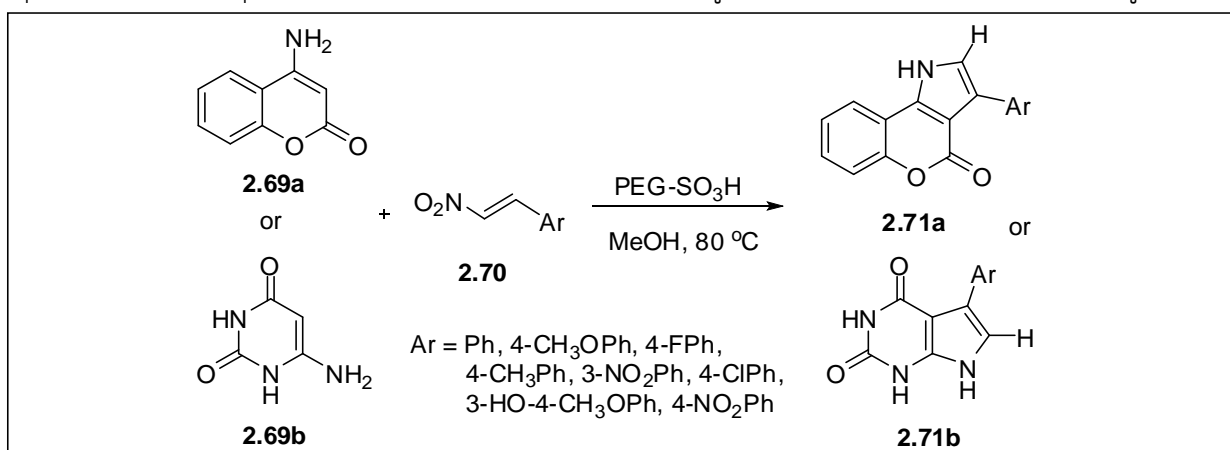
ในปี 2009 G. Zhang และคณะ [21] ได้ศึกษาการใช้สารลดแรงตึงผิวชนิด surfactant TX-100 ซึ่งเป็น non-ionic surfactant ร่วมกับ ionic liquid ชนิด 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate ([BMIM][PF<sub>6</sub>]) และน้ำ สำหรับใช้เป็นตัวกลาง (medium) ในปฏิกิริยา Heck reaction ที่ไม่ใช้ ligand ระหว่างสารตั้งต้น aryl iodide (2.66) กับ alkene (2.67a-d) ซึ่ง TX-100 ทำหน้าที่เป็น reductant และ stabilizer ในการเกิดเป็น nanoparticles ของโลหะ palladium โดยในงานวิจัยนี้พบว่า Pd nanoparticles ที่อยู่ในตัวกลาง

แบบ microemulsion ของ H<sub>2</sub>O/TX-100/[BMIM][PF<sub>6</sub>] สามารถลดเวลาในการเกิดปฏิกิริยา Heck reaction และให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ที่สูง (81 ถึง 100 เปอร์เซ็นต์) ดังแสดงในรูปที่ 2.22



รูปที่ 2.22 แสดงการใช้ surfactant TX-100 เป็นตัวช่วยในปฏิกิริยา Heck reaction

ในปี 2012 A. R. Das และคณะ [22] ได้ศึกษาการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิด PEG-SO<sub>3</sub>H สำหรับการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบ coumarin fused pyrroles (2.71a) และ uracil fused pyrroles (2.71b) ผ่านปฏิกิริยา 2 ชนิด คือ Michael addition และ intramolecular cyclization ภายในขั้นตอนเดียว ระหว่างสารตั้งต้นประเภท 4-aminocoumarin (2.69a) หรือ 6-aminouracil (2.69b) ทำปฏิกิริยากับ  $\alpha,\beta$ -unsaturated nitroalkene (2.70) ในตัวทำละลาย MeOH ที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส โดยในงานวิจัยนี้ได้ทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ทั้งหมด 11 อนุพันธ์ ในร้อยละของผลิตภัณฑ์ปานกลางถึงสูง (68 ถึง 85 เปอร์เซ็นต์) ดังแสดงในรูปที่ 2.23



รูปที่ 2.23 แสดงการใช้ PEG-SO<sub>3</sub>H เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา two-component reaction



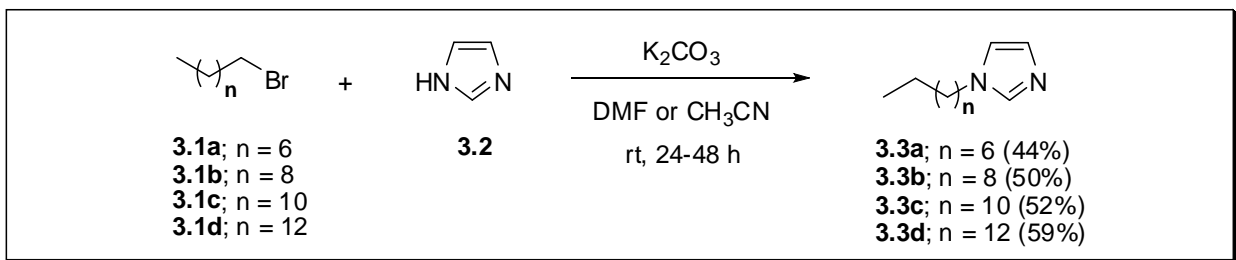
## บทที่ 3 วิธีดำเนินการทดลอง

### 3.1 การสังเคราะห์สารลดแรงตึงผิวแบบมีประจุ (synthesis of ionic base-surfactants)

ในขั้นตอนการเตรียมสารลดแรงตึงผิวแบบมีประจุ (ionic base-surfactants) เพื่อใช้เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา Mannich reaction สามารถเตรียมโดยผ่านสารตัวกลาง (intermediates) ได้แก่ 1-alkyl-1*H*-imidazole (3.3) ได้ผลิตภัณฑ์เป็น ionic base-surfactants ทั้งหมด 2 กลุ่ม แสดงวิธีการสังเคราะห์ intermediates (3.3) และ ionic base-surfactants ทั้งสองกลุ่มดังนี้

#### 3.1.1 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์ intermediates (3.3)

สาร intermediates (3.3) สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยา *N*-alkylation ระหว่าง imidazole (3.2) กับ alkyl bromides (3.1a-d) ทั้งหมด 4 ชนิด ได้แก่ 1-bromooctane (3.1a), 1-bromodecane (3.1b), 1-bromododecane (3.1c), และ 1-bromotetradecane (3.1d) และได้ผลิตภัณฑ์เป็น intermediates (3.3) ทั้งหมด 4 แบบ โดยแสดงวิธีการสังเคราะห์ดังนี้

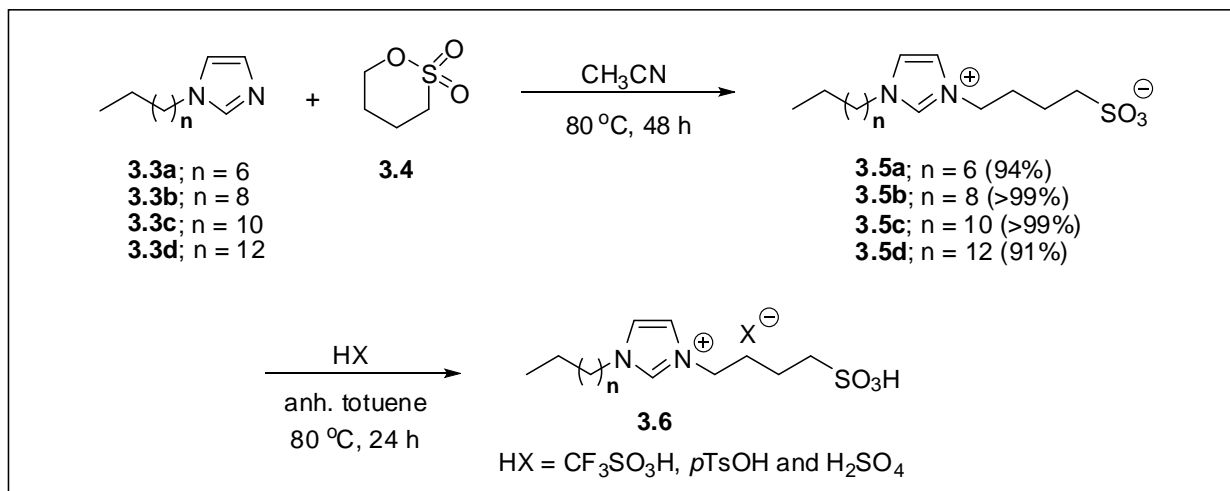


รูปที่ 3.1 แสดงการสังเคราะห์ intermediates (3.3a-d)

ซึ่งสารตั้งต้น alkyl bromide(3.1) ปริมาณ 10.0 มิลลิลิตร ลงในขวดก้นกลมขนาด 100 มิลลิลิตร ละลายสารตั้งต้นด้วยตัวทำละลาย dimethylformamide (DMF) หรือ acetonitrile ( $CH_3CN$ ) ปริมาณ 20.0 มิลลิลิตร ตามด้วยการเติม imidazole(3.2) ปริมาณ 1.0 เท่า (1.0 eq.) และ  $K_2CO_3$  3.0 เท่า (3.0 eq.) ตามลำดับ ที่อุณหภูมิห้อง จากนั้นทำการคนปฏิกิริยาต่อที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ถึง 48 ชั่วโมง และทำการตรวจสอบปฏิกิริยาด้วยแผ่น TLC โดยใช้ระบบตัวทำละลาย 100 เปอร์เซ็นต์ ethyl acetate เมื่อปฏิกิริยาสิ้นสุดทำการหยุดปฏิกิริยาโดยการเติมน้ำ 100 มิลลิลิตร สกัดสารผลิตภัณฑ์ด้วยตัวทำละลาย ethyl acetate 3 ครั้ง ครั้งละ 100 มิลลิลิตร ทำการรวมชั้น ethyl acetate และกำจัดน้ำด้วย sodium sulfate anhydrous (anh.  $Na_2SO_4$ ) ทำการกรอง และนำไประเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ได้ crude product เป็นของเหลวสีเหลืองอ่อน จากนั้นนำ crude product ที่ได้มาทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography ด้วยระบบตัวทำละลาย 10 ถึง 100 เปอร์เซ็นต์ ethyl acetate ใน hexane (10-100% EtOAc/Hexane) ได้สารผลิตภัณฑ์เป็น 1-alkyl-1*H*-imidazole (3.3a-d) เท่ากับ 44 เปอร์เซ็นต์ (6.4075 กรัม), 50 เปอร์เซ็นต์ (5.0969 กรัม), 52 เปอร์เซ็นต์ (4.9294 กรัม) และ 59 เปอร์เซ็นต์ (5.7256 กรัม) ตามลำดับ และทำการพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิค NMR-spectroscopy

### 3.1.2 ปฏิกริยาการสังเคราะห์ ionic base-surfactants (3.6)

สำหรับตัวเร่งปฏิกิริยา ionic base-surfactants กลุ่มแรก ทำโดยนำ intermediates (3.3) ทำปฏิกิริยากับ 1,4-butanediol (3.4) ได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารไอออนิก (3.5) และทำปฏิกิริยาต่อกับกรด (HX) ได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการเป็น ionic base-surfactants (3.6) ทั้งหมด 6 แบบ ซึ่งแต่ละแบบมีชนิดของแอนไอออนที่แตกต่างกัน โดยแสดงวิธีการสังเคราะห์ดังนี้



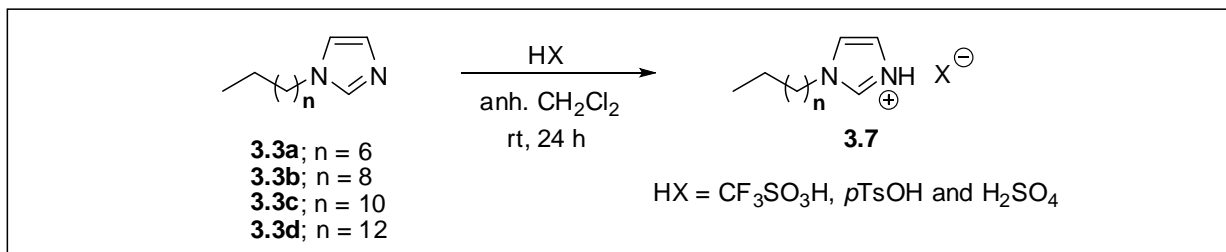
รูปที่ 3.2 แสดงการสังเคราะห์ ionic base-surfactants(3.6)

ขั้นที่หนึ่ง ซังสารตั้งต้น 1-alkyl-1H-imidazole (3.3a-d) ปริมาณ 1.0 กรัม ลงในหลอดทำปฏิกิริยา ละลายสารตั้งต้นด้วยตัวทำละลาย CH<sub>3</sub>CN ปริมาณ 4.0 มิลลิลิตร ตามด้วยการเติม 1,4-butanediol (3.4) ปริมาณ 1.1 เท่า (1.1 eq.) ที่อุณหภูมิห้อง จากนั้นทำการคนปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 48 ชั่วโมง และทำให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง จะได้ของแข็งสีขาว จากนั้นทำการสกัดสารตั้งต้นที่เหลือในปฏิกิริยาออกด้วย ตัวทำละลาย diethyl ether (Et<sub>2</sub>O) 3 ครั้ง ครั้งละ 10 มิลลิลิตร และปล่อยให้สารผลิตภัณฑ์แห้งภายใต้ อุณหภูมิห้อง นำสารผลิตภัณฑ์ที่แห้งบรรจุลงในขวดเก็บสาร (vial) และนำไปทำให้แห้งอีกครั้งด้วยเครื่อง vacuum pump ซึ่งน้ำหนักของสารผลิตภัณฑ์ และทำการคำนวณร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ (3.5a-d) ได้เท่ากับ 94 เปอร์เซ็นต์ (1.6569 กรัม), >99 เปอร์เซ็นต์ (1.6645 กรัม), >99 เปอร์เซ็นต์ (1.6206 กรัม) และ 91 เปอร์เซ็นต์ (1.3726 กรัม) ตามลำดับ และทำการพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิค NMR-spectroscopy

ขั้นที่สอง ซังสาร (3.5a-d) ที่ได้จากขั้นตอนที่หนึ่งปริมาณ 500 มิลลิกรัม ลงในหลอดทำปฏิกิริยา เติม สารละลาย anhydrous toluene ปริมาณ 5.0 มิลลิลิตร ตามด้วยการเติมกรด (HX) ปริมาณ 1.0 เท่า (1.0 eq.) จากนั้นทำการคนปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เมื่อสิ้นสุดปฏิกิริยาจะสังเกตเห็น ของแข็งละลายหมด และสารผสมแยกออกเป็นสองชั้น ปล่อยให้หลอดทำปฏิกิริยาเย็นที่อุณหภูมิห้อง และทำการ ดูดชั้นสารละลาย toluene ออก จากนั้นทำการสกัดสารผสมด้วยตัวทำละลาย diethyl ether (Et<sub>2</sub>O) 3 ครั้ง ครั้ง ละ 10 มิลลิลิตร (สารผลิตภัณฑ์จะแยกชั้นกับตัวทำละลาย diethyl ether) ทั้งชั้น diethyl ether และนำสาร ผลิตภัณฑ์ (3.6) ที่ได้มาทำให้แห้งด้วยเครื่อง vacuum pump ซึ่งน้ำหนักของสารผลิตภัณฑ์ และคำนวณร้อยละ ของสารผลิตภัณฑ์ จากนั้นนำไปพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิค NMR-spectroscopy

### 3.1.3 ปฏิกริยาการสังเคราะห์ ionic base-surfactants (3.7)

และสำหรับตัวเร่งปฏิกิริยา ionic base-surfactants ในกลุ่มที่สอง ทำโดยนำ intermediates (3.3) ทำปฏิกิริยาโดยตรงกับกรด (HX) ได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการเป็น ionic base-surfactants (3.7) ทั้งหมด 12 แบบ ซึ่งแต่ละแบบมีชนิดของแอนไอออนที่แตกต่างกัน โดยแสดงวิธีการสังเคราะห์ดังนี้



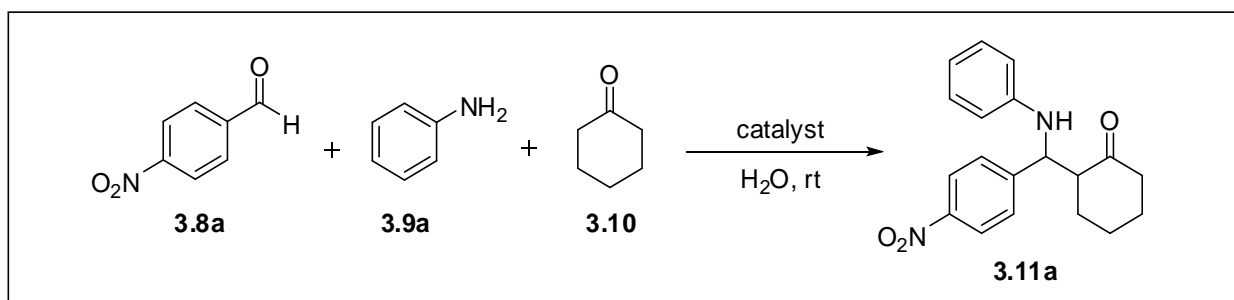
รูปที่ 3.3 แสดงการสังเคราะห์ ionic base-surfactants (3.7)

ซึ่งสารตั้งต้น 1-alkyl-1H-imidazole (3.3a-d) ปริมาณ 500 มิลลิกรัม ลงในหลอดทำปฏิกิริยา เติมตัวทำละลาย anhydrous dichloromethane ปริมาณ 5.0 มิลลิลิตร ตามด้วยการเติมกรด (HX) ปริมาณ 1.0 เท่า (1.0 eq.) จากนั้นทำการคนปฏิกิริยาที่ห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง เมื่อสิ้นสุดปฏิกิริยาจะสังเกตเห็นของแข็งละลายหมด และทำการสกัดสารตั้งต้นที่เหลือในปฏิกิริยาออกด้วยตัวทำละลาย diethyl ether (Et<sub>2</sub>O) 3 ครั้ง ครั้งละ 5 มิลลิลิตร และปล่อยให้สารผลิตภัณฑ์ (3.7) แห้งภายใต้อุณหภูมิห้อง นำสารผลิตภัณฑ์ที่แห้งบรรจุลงในขวดเก็บสาร (vial) และนำไปทำให้แห้งอีกครั้งด้วยเครื่อง vacuum pump ซึ่งน้ำหนักของสารผลิตภัณฑ์ และคำนวณร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ จากนั้นนำไปพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิค NMR-spectroscopy

## 3.2 การหาสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการใช้ ionic base-surfactant เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา

### Mannich Reaction

วิธีการทดลองเพื่อหาสภาวะที่เหมาะสมสำหรับปฏิกิริยา Mannich reaction โดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิด ionic base-surfactants ที่เตรียมขึ้นเลือกศึกษาปฏิกิริยาแบบ 3 องค์ประกอบ ระหว่างสารตั้งต้น 3 ชนิด ได้แก่ 4-nitrobenzaldehyde (3.8a), aniline (3.9) และ cyclohexanone (3.10a) ได้ผลิตภัณฑ์เป็น Mannich-adduct (3.11a) โดยแสดงวิธีการทดลองเพื่อหาสภาวะที่เหมาะสมดังนี้



รูปที่ 3.4 แสดงการหาสภาวะที่เหมาะสมสำหรับปฏิกิริยา Mannich Reaction

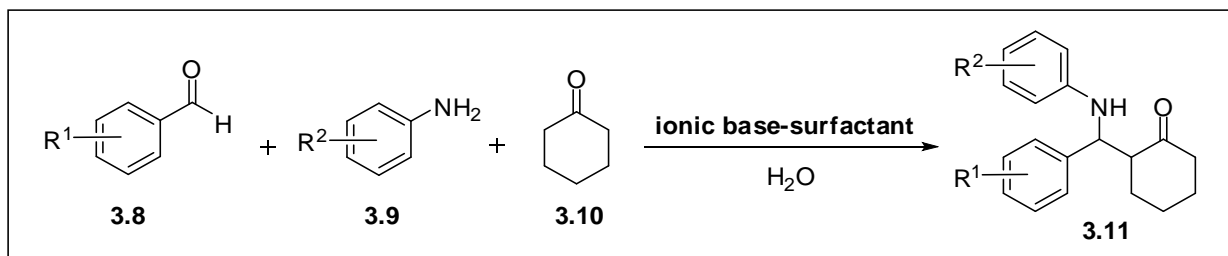
ซึ่งตัวเร่งปฏิกิริยา ionic base-surfactants (5-20 mol%) ที่เตรียมขึ้นลงในหลอดทำปฏิกิริยา ละลายด้วยตัวทำละลายน้ำ (1-3 มิลลิลิตร) จากนั้นเติมสารตั้งต้น 4-nitrobenzaldehyde (3.8a) 151.0 มิลลิกรัม (1.0 มิลลิโมล), aniline (3.9) 91 ไมโครลิตร (1.0 มิลลิโมล) และ cyclohexanone (3.10a) 124 ไมโครลิตร (1.2 มิลลิโมล) ตามลำดับ ทำการคนปฏิกิริยาด้วย magnetic stirrer ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 3-12 ชั่วโมง และหยุดปฏิกิริยาโดยวิธีการสกัดสารผลิตภัณฑ์และสารตั้งต้นที่เหลือออกด้วยตัวทำละลาย ethyl acetate (EtOAc) โดยการเติม ethyl acetate ปริมาณ 5 มิลลิลิตร ลงในหลอดทำปฏิกิริยา และทำการสกัดด้วยวิธีการคนของผสมประมาณ 1-2 นาที ทิ้งไว้จนสารแยกชั้นอย่างสมบูรณ์ จากนั้นดูดชั้น ethyl acetate ลงในขวดก้นกลม ทำการสกัดซ้ำ 4 ครั้ง ครั้งละ 5 มิลลิลิตร รวมชั้น ethyl acetate ทั้ง 4 ครั้ง แล้วนำไประเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ได้สารผสม (crude product) เป็นของเหลวหนืดสีเหลือง จากนั้นนำ crude product ไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography ด้วยระบบตัวทำละลาย 10-20 เปอร์เซ็นต์ ethyl acetate ใน hexane (10-20% ethyl acetate/hexane) และทำการคำนวณหาร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ จากนั้นนำไปพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิค NMR-spectroscopy

จากวิธีการทดลองข้างต้น หลังจากที่ได้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่เหมาะสมแล้ว นำตัวเร่งปฏิกิริยาที่เหมาะสมนั้นมาใช้เพื่อหาสภาวะที่เหมาะสมมากขึ้นโดยการปรับเปลี่ยนปริมาณตัวเร่งปฏิกิริยา ความเข้มข้น อุณหภูมิ และเวลาในการทำปฏิกิริยา ดังนี้

1. ทำการปรับปริมาณของตัวเร่งปฏิกิริยาเป็น 1-10 mol%
2. ทำปฏิกิริยาโดยเลือกใช้ตัวทำละลายน้ำ 1.0, 2.0 และ 3.0 มิลลิลิตร
3. ทำปฏิกิริยาที่เวลาต่างๆ

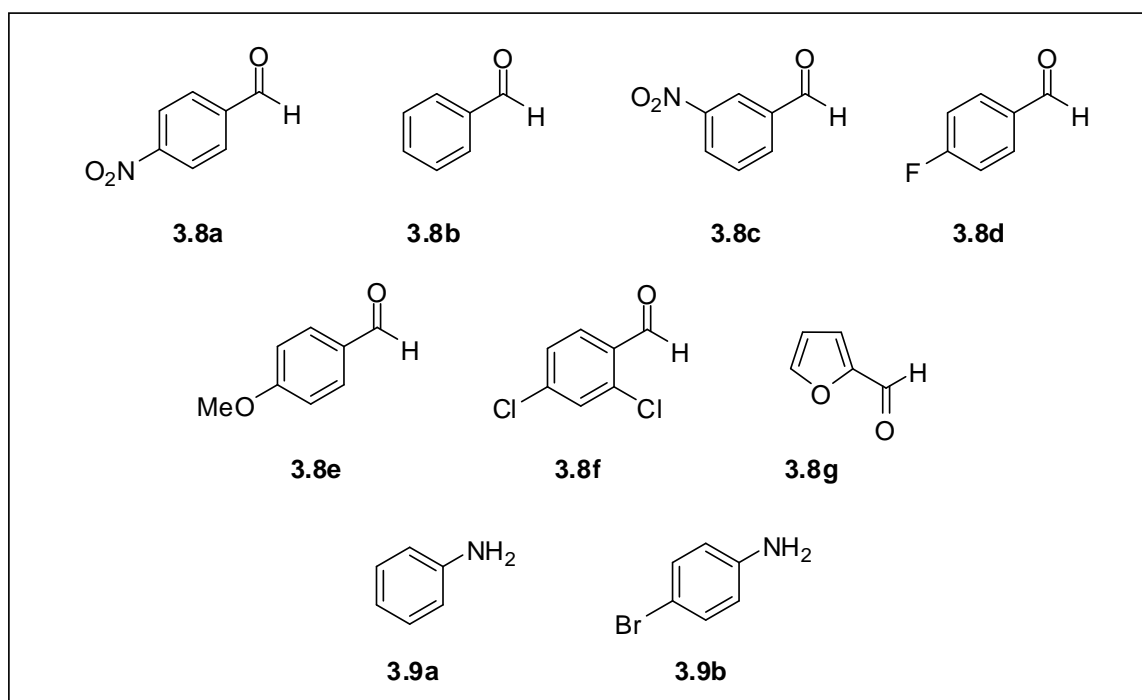
### 3.3 การสังเคราะห์สารอนุพันธ์

ในการสังเคราะห์สารอนุพันธ์จากปฏิกิริยา Mannich reaction ได้ทำการสังเคราะห์ทั้งหมด 10 อนุพันธ์ โดยใช้สภาวะที่เหมาะสมที่สุด คือ 10 mol% ของ [bsdecim][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>] (3.6b) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ในตัวทำละลายน้ำ ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 6 ชั่วโมง โดยเลือกชนิดของสารประกอบอัลดีไฮด์ทั้งหมด 7 ชนิด และอะนีนีลีน 2 ชนิด ดังแสดงวิธีการทดลองดังนี้



รูปที่ 3.5 แสดงการสังเคราะห์สารอนุพันธ์จากปฏิกิริยา Mannich reaction

ซึ่งตัวเร่งปฏิกิริยา (3.6b) (10 โมลเปอร์เซ็นต์) ลงในหลอดทำปฏิกิริยา ละลายด้วยตัวทำละลายน้ำ 1.0 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารตั้งต้นอัลดีไฮด์ (3.8) ปริมาณ 1.0 มิลลิโมล, aniline (3.9) ปริมาณ 1.0 มิลลิโมล และ cyclohexanone (3.10) ปริมาณ 1.5 มิลลิโมล ตามลำดับ ทำการคนปฏิกิริยาด้วย magnetic stirrer ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 6 ชั่วโมง และหยุดปฏิกิริยาโดยการสกัดสารผลิตภัณฑ์และสารตั้งต้นที่เหลือออกด้วยตัวทำละลาย ethyl acetate (EtOAc) 4 ครั้ง ครั้งละ 1 มิลลิลิตร รวมขึ้น EtOAc แล้วนำไประเหยตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator ได้ crude product เป็นของเหลวหนืดสีเหลือง จากนั้นนำ crude product ไปทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค column chromatography ด้วยระบบตัวทำละลาย ethyl acetate ใน hexane และทำการคำนวณหาร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ จากนั้นนำไปพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิค NMR-spectroscopy



รูปที่ 3.6 แสดงโครงสร้างแอลดีไฮด์ และอะนีนีลีนทั้งหมดที่ใช้สังเคราะห์อนุพันธ์

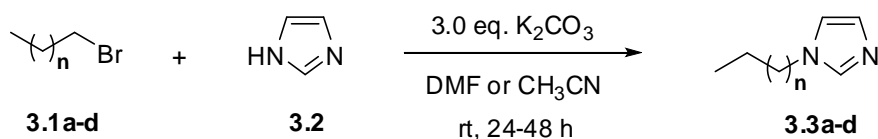
## บทที่ 4 ผลการทดลอง อภิปรายและสรุปผลการทดลอง

### 4.1 ผลการทดลอง

#### 4.1.1 ผลการทดลองการสังเคราะห์ intermediates (3.3a-d)

จากขั้นตอนการสังเคราะห์สาร intermediates (3.3a-d) ด้วยปฏิกิริยา *N*-alkylation ระหว่างสารตั้งต้น imidazole (3.2) กับ alkyl bromides (3.1a-d) ทั้งหมด 4 ชนิด ได้แก่ 1-bromooctane (3.1a), 1-bromodecane (3.1b), 1-bromododecane (3.1c), และ 1-bromotetradecane (3.1d) ได้ผลิตภัณฑ์เป็น intermediates (3.3a-d) ทั้งหมด 4 แบบ แสดงผลการทดลองดังในตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 แสดงโครงสร้าง และร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ (3.3a-d)<sup>[a]</sup>



entry	solvent	time (h)	n	structure	yield (%) <sup>[b]</sup>
1	CH <sub>3</sub> CN	48	6		44
2	CH <sub>3</sub> CN	48	8		50
3	DMF	24	10		52
4	DMF	24	12		59

<sup>[a]</sup> All reactions were conducted with 10 mL of alkyl bromide (3.1) and 1.0 eq. of imidazole (3.2) in 20 mL of solvent using 3.0 eq. of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> for 24-48 h

<sup>[b]</sup> Isolated yields

#### 4.1.2 ผลการทดลองการสังเคราะห์ ionic base-surfactant (3.6)

ผลการสังเคราะห์ ionic base-surfactants (3.6) ทั้งหมด 9 แบบ โดยการนำ intermediates (3.3a-d) ทำปฏิกิริยากับสาร 1,4-butanedisulfone (3.4) ได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารไอออนิก (3.5a-d) จากนั้นทำปฏิกิริยากับกรด (HX) ได้ผลิตภัณฑ์เป็น ionic base-surfactants (3.6) แสดงผลการทดลองดังในตารางที่ 4.2 และ 4.3 ตามลำดับ

ตารางที่ 4.2 แสดงโครงสร้าง และร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ (3.5a-d)<sup>[a]</sup>

Reaction scheme: 1-alkyl-1H-imidazole (3.3a-d) + 1,4-butanedisulfone (3.4)  $\xrightarrow[80\text{ }^{\circ}\text{C}, 48\text{ h}]{\text{CH}_3\text{CN}}$  ionic base-surfactant (3.5a-d)

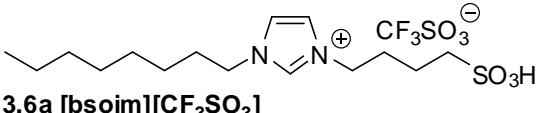
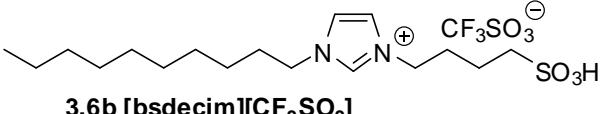
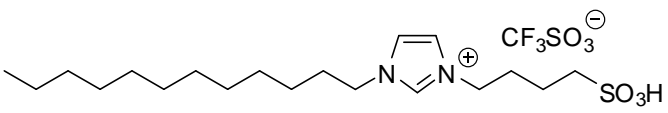
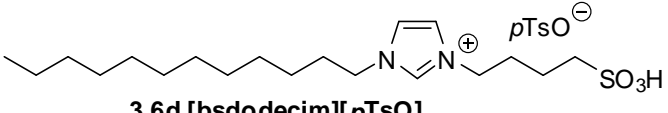
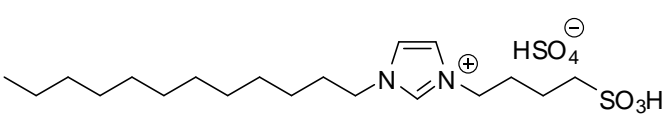
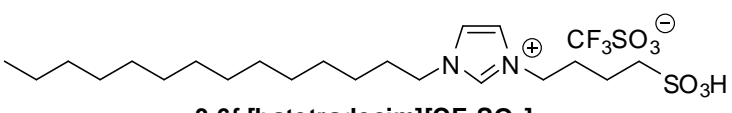
entry	n	structure	yield (%) <sup>[b]</sup>
1	6	<p style="margin: 0 auto;"><b>3.5a</b></p>	94
2	8	<p style="margin: 0 auto;"><b>3.5b</b></p>	>99
3	10	<p style="margin: 0 auto;"><b>3.5c</b></p>	>99
4	12	<p style="margin: 0 auto;"><b>3.5d</b></p>	91

<sup>[a]</sup> All reactions were conducted with 1.0 g of 1-alkyl-1H-imidazole (3.3) and 1.1 eq. of 1,4-butanedisulfone (3.4) in 4.0 mL of CH<sub>3</sub>CN at 80°C for 48 h

<sup>[b]</sup> Purified yields

ตารางที่ 4.3 แสดงโครงสร้าง และร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ (3.6)<sup>[a]</sup>

$$\begin{array}{ccc}
 \text{HX} = \text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}, p\text{TsOH} \text{ and } \text{H}_2\text{SO}_4 & & \\
 \text{3.5a-d} & \xrightarrow[\text{anh. toluene, } 80^\circ\text{C, 24 h}]{\text{HX}} & \text{3.6} \\
 \text{[Structure of 3.5a-d: } (\text{CH}_2)_n\text{-N}^+\text{[imidazole]-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^- \text{]} & & \text{[Structure of 3.6: } (\text{CH}_2)_n\text{-N}^+\text{[imidazole]-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H X}^- \text{]}
 \end{array}$$

entry	n	structure	yield (%) <sup>[b]</sup>
1	6	 <b>3.6a [bscim][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]</b>	99
2	8	 <b>3.6b [bsdecim][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]</b>	95
3	10	 <b>3.6c [bsdodecim][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]</b>	>99
4	10	 <b>3.6d [bsdodecim][pTsO]</b>	>99
5	10	 <b>3.6e [bsdodecim][HSO<sub>4</sub>]</b>	>99
6	12	 <b>3.6f [bstetradecim][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]</b>	>99

<sup>[a]</sup> All reactions were conducted with 0.5 g of (3.5) and 1.0 eq. of HX in 5.0 mL of anh. toluene at 80°C for 24 h

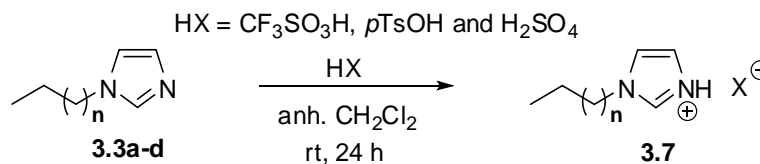
<sup>[b]</sup> Purified yields



#### 4.1.3 ผลการทดลองการสังเคราะห์ ionic base-surfactant (3.7)

ผลการสังเคราะห์ Ionic base-surfactants (3.7) ทั้งหมด 9 แบบ จากการนำ intermediates (3.3) ทำปฏิกิริยากับกรด (HX) ได้ผลิตภัณฑ์เป็น ionic base-surfactants (3.7) แสดงผลการทดลองดังในตารางที่ 4.4

ตารางที่ 4.4 แสดงโครงสร้าง และร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ (3.7)<sup>[a]</sup>



entry	n	structure	yield (%) <sup>[b]</sup>
1	10	 <b>3.7a [dodecim][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]</b>	>99
2	10	 <b>3.7b [dodecim][pTsO]</b>	>99
3	10	 <b>3.7c [dodecim][HSO<sub>4</sub>]</b>	>99

<sup>[a]</sup> All reactions were conducted with 0.5 g of (3.3) and 1.0 eq. of HX in 5.0 mL of anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at rt for 24 h

<sup>[b]</sup> Purified yields

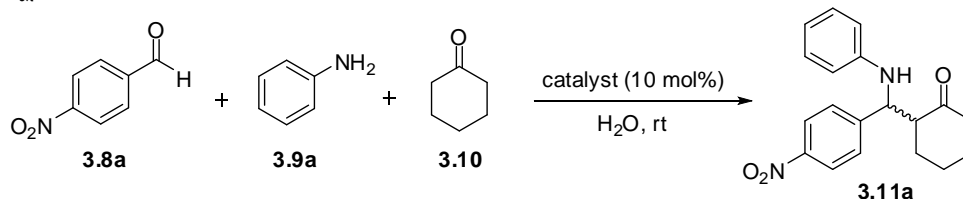
#### 4.1.4 ผลการทดลองการหาสถานะที่เหมาะสมในการใช้ ionic base-surfactants เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา Mannich Reaction

จากการทดลองหาสถานะที่เหมาะสมสำหรับการใช้ ionic base-surfactants ที่เตรียมขึ้นเป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา Mannich Reaction สำหรับการสังเคราะห์สารประกอบประเภท β-amino carbonyl compounds โดยเลือกใช้โมเดลของปฏิกิริยาจากการทำปฏิกิริยาระหว่างสารตั้งต้น 3 ชนิด คือ 4-nitrobenzaldehyde (3.8a), aniline (3.9a) และ cyclohexanone (3.10) ผ่านปฏิกิริยาแบบขั้นตอนเดียว (one-pot reaction) ให้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการเป็น β-amino carbonyl compounds (3.11a) โดยแสดงผลการทดลองในสถานะต่างๆ ดังนี้

##### 4.1.4.1 ผลการตรวจสอบชนิดของตัวเร่งปฏิกิริยาที่เหมาะสม

การหาตัวเร่งปฏิกิริยาที่เหมาะสมจากตัวเร่งปฏิกิริยาทั้งหมด 9 แบบ โดยใช้โมเดลของปฏิกิริยาทำการตรวจสอบ เริ่มต้นตรวจสอบปริมาณของตัวเร่งปฏิกิริยาแต่ละชนิดที่ 10 โมลเปอร์เซ็นต์ เป็นเวลา 3.0-12.0 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง ภายใต้ตัวกลางที่เป็นน้ำ และทำการเปรียบเทียบผลการทดลองกับการใช้กรดหรือสารลดแรงตึงผิวบางชนิด เช่น TfOH, DBSA และ decanoic acid เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาภายใต้สถานะเดียวกัน ดังแสดงผลการทดลองทั้งหมดเป็นร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ β-amino carbonyl compounds (3.11a) ดังในตารางที่ 4.5

ตารางที่ 4.5 แสดงร้อยละของสารผลิตภัณฑ์  $\beta$ -amino carbonyl compounds (**3.11a**) จากการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดต่างๆ<sup>[a]</sup>



entry	catalyst	water (mL)	time (h)	%yield <sup>[b]</sup>	syn:anti <sup>[c]</sup>
1	3.6c [bsdodecim][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ]	2.0	6.0	63	42:58
2	3.6d [bsdodecim][pTSA]	2.0	6.0	36	42:58
3	3.6e [bsdodecim][HSO <sub>4</sub> ]	2.0	6.0	7	36:64
4	3.7a [dodecim][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ]	2.0	6.0	56	48:52
5	3.7b [dodecim][pTSA]	2.0	6.0	55	41:59
6	3.7c [dodecim][HSO <sub>4</sub> ]	2.0	6.0	6	36:64
7	3.6c [bsdodecim][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ]	2.0	3.0	46	43:57
8	3.6c [bsdodecim][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ]	1.0	3.5	66	40:60
9	3.6c [bsdodecim][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ]	1.0	6.0	79	51:49
10	3.7a [dodecim][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ]	1.0	6.0	70	40:60
11	3.7b [dodecim][pTSA]	1.0	6.0	68	48:52
12	3.6a [bsoim][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ]	1.0	6.0	86	36:64
13	3.6b [bsdecim][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ]	1.0	6.0	86	34:66
14	3.6f [bstetradecim][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ]	1.0	6.0	79	36:64
15	TfOH	1.0	6.0	86	45:55
16	DBSA	1.0	6.0	86 (50) <sup>[d]</sup>	45:55 (45:55) <sup>[d]</sup>
17	Decanoic acid	1.0	6.0	69	45:55
18	[bsmim][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ]	1.0	6.0	80	48:52
19	3.6b [bsdecim][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ]	1.0	12.0	85(80) <sup>[d]</sup>	41:59 (45:55) <sup>[d]</sup>
20	3.6b [bsdecim][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ]	0.5	6.0	85	44:56
21	-	1.0	12.0	50	34:66
22 <sup>[e]</sup>	3.6b [bsdecim][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ]	1.0	6.0	80	43:57
23 <sup>[e], [f]</sup>	3.6b [bsdecim][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ]	0.5	6.0	75	48:52
24 <sup>[g], [h]</sup>	3.6b [bsdecim][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ]	1.0	6.0	83	46:54
25 <sup>[h]</sup>	3.6b [bsdecim][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ]	1.0	6.0	93	50:50

<sup>[a]</sup> All reactions were conducted with 1.0 mmol of 4-nitrobenzaldehyde (**3.8a**), 1.0 mmol of aniline (**3.9a**)

1.2 mmol of cyclohexanone (**3.10**) and 10 mol% of catalyst in 1.0-2.0 mL of water at room temperature

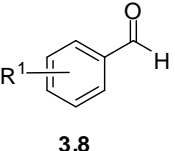
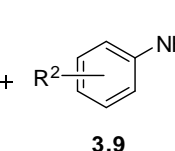
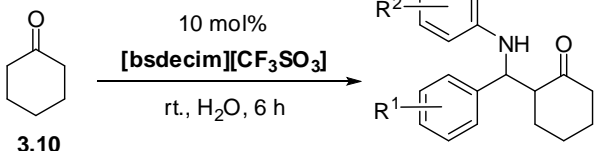
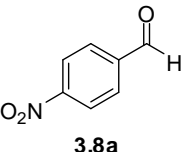
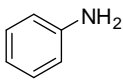
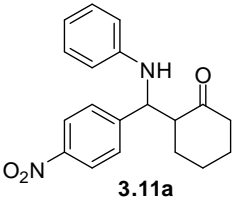
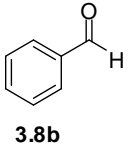
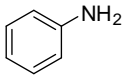
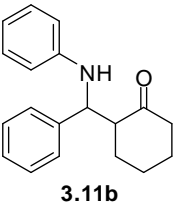
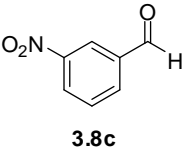
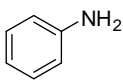
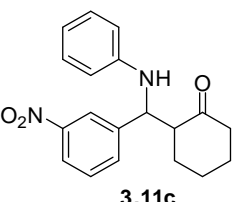
<sup>[b]</sup> Isolated yield; <sup>[c]</sup> Determined ratio by NMR; <sup>[d]</sup> recycle; <sup>[e]</sup> 1.0 mmol of cyclohexanone (**3.10**); <sup>[f]</sup> 1 mol% of catalyst; <sup>[g]</sup> 5 mol% of catalyst; <sup>[h]</sup> 1.5 of cyclohexanone (**3.10**)

#### 4.1.5 ผลการทดลองการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบ $\beta$ -amino carbonyl compounds จากสารตั้งต้นประเภทอัลดีไฮด์ (aldehydes) และอะนีนชนิดต่างๆ

หลังจากที่ได้สภาวะของปฏิกิริยาที่เหมาะสมแล้ว คือ 10 mol% ของ [bsdecim][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>] (3.6b) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ในตัวทำละลายน้ำ 1.0 มิลลิลิตร ต่อ 1.00:1.00:1.50 mmol scale ของสารตั้งต้น ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 6.0 ชั่วโมง

ในงานวิจัยนี้ได้นำสภาวะของปฏิกิริยาที่เหมาะสมที่ได้ มาทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ โดยปรับเปลี่ยนชนิดของสารตั้งต้นทั้งที่เป็นสารประกอบอัลดีไฮด์และอะนีน เพื่อความหลากหลายของสารผลิตภัณฑ์ที่น่าสนใจ ประกอบด้วย aromatic aldehydes ทั้งหมด 7 ชนิด ได้แก่ 4-nitrobenzaldehyde (3.8a), benzaldehyde (3.8b), 3-nitrobenzaldehyde (3.8c), 4-fluorobenzaldehyde (3.8d), 4-methoxybenzaldehyde (3.8e), 2,4-dichlorobenzaldehyde (3.8f) และ 2-furancarbaldehyde (3.8g) ส่วนสารอะนีน ประกอบด้วย aromatic aniline ทั้งหมด 2 ชนิด คือ aniline (3.9a) และ 4-bromoaniline (3.9b) จากการทดลองพบว่าได้ร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่ต้องการทั้งหมด 10 อนุพันธ์ ดังแสดงผลการทดลองในตารางที่ 4.6

ตารางที่ 4.6 แสดงผลการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบ  $\beta$ -amino carbonyl compounds (3.11)

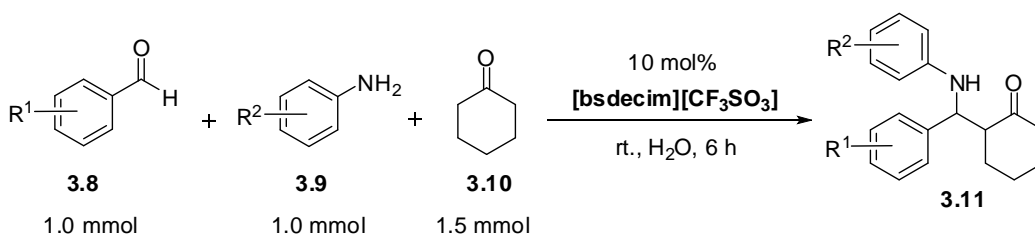
entry	aldehyde (3.8)	aniline (3.9)	product (3.11)	%yield <sup>[b]</sup>	syn:anti <sup>[c]</sup>
	 3.8 1.0 mmol	 3.9 1.0 mmol	 3.11 1.5 mmol	10 mol% [bsdecim][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ] rt, H <sub>2</sub> O, 6 h	
1	 3.8a	 3.9a	 3.11a	93	47:53
2	 3.8b	 3.9a	 3.11b	86	23:77
3	 3.8c	 3.9a	 3.11c	94	49:51

<sup>[a]</sup> All reactions were conducted with 1.0 mmol of aldehyde (3.8), 1.0 mmol of aniline (3.9), 1.2 mmol of cyclohexanone (3.10) and 10 mol% of [bsdecim][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>] in 1.0 mL of water at room temperature

<sup>[b]</sup> Isolated yield

<sup>[c]</sup> Determined ratio by NMR

ตารางที่ 4.6 (ต่อ) แสดงผลการสังเคราะห์หัตถ์ของสารประกอบ  $\beta$ -amino carbonyl compounds (3.11)



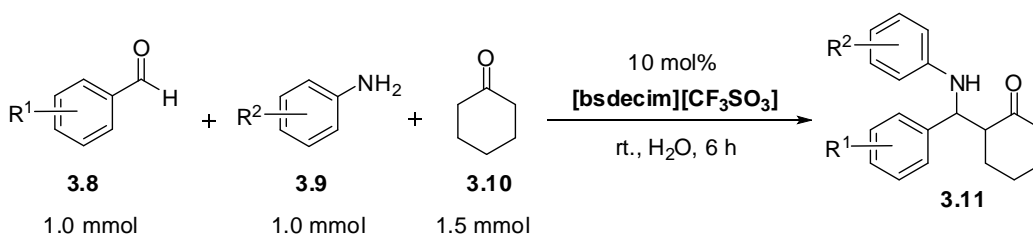
entry	aldehyde (3.8)	aniline (3.9)	product (3.11)	%yield <sup>[b]</sup>	syn:anti <sup>[c]</sup>
4				82	39:61
5				77	20:80
6				83	50:50
7				91	43:57
8				92	35:65

<sup>[a]</sup> All reactions were conducted with 1.0 mmol of aldehyde (3.8), 1.0 mmol of aniline (3.9), 1.2 mmol of cyclohexanone (3.10) and 10 mol% of [bsdecim][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>] in 1.0 mL of water at room temperature

<sup>[b]</sup> Isolated yield

<sup>[c]</sup> Determined ratio by NMR

ตารางที่ 4.6 (ต่อ) แสดงผลการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบ  $\beta$ -amino carbonyl compounds (3.11)



entry	aldehyde (3.8)	aniline (3.9)	product (3.11)	%yield <sup>[b]</sup>	syn:anti <sup>[c]</sup>
9				96	50:50
10				65	32:68

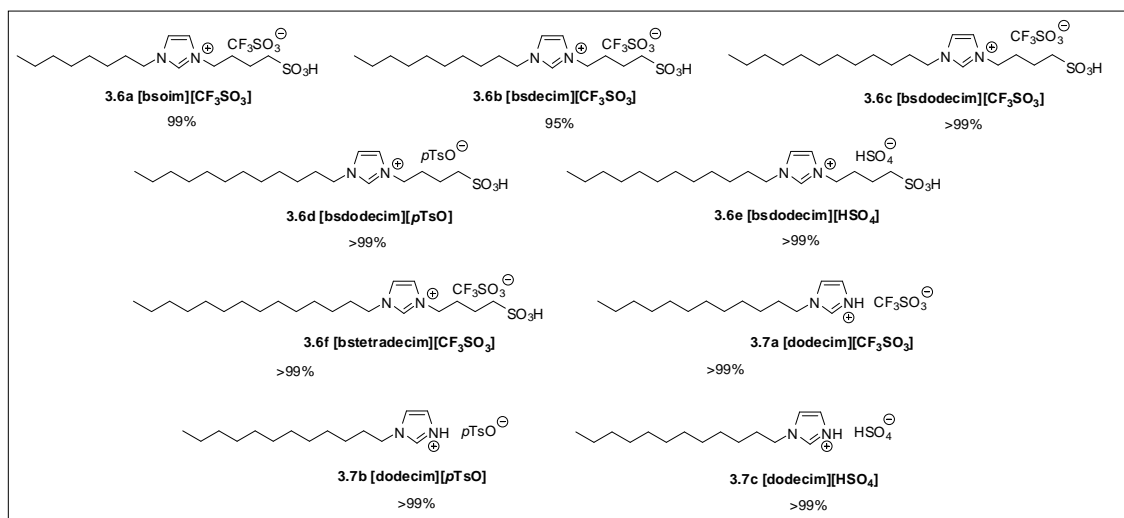
<sup>a)</sup> All reactions were conducted with 1.0 mmol of aldehyde (3.8), 1.0 mmol of aniline (3.9), 1.2 mmol of cyclohexanone (3.10) and 10 mol% of [bsdecim][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>] in 1.0 mL of water at room temperature

<sup>[b]</sup> Isolated yield

<sup>[c]</sup> Determined ratio by NMR

## 4.2 อภิปรายผลการทดลอง

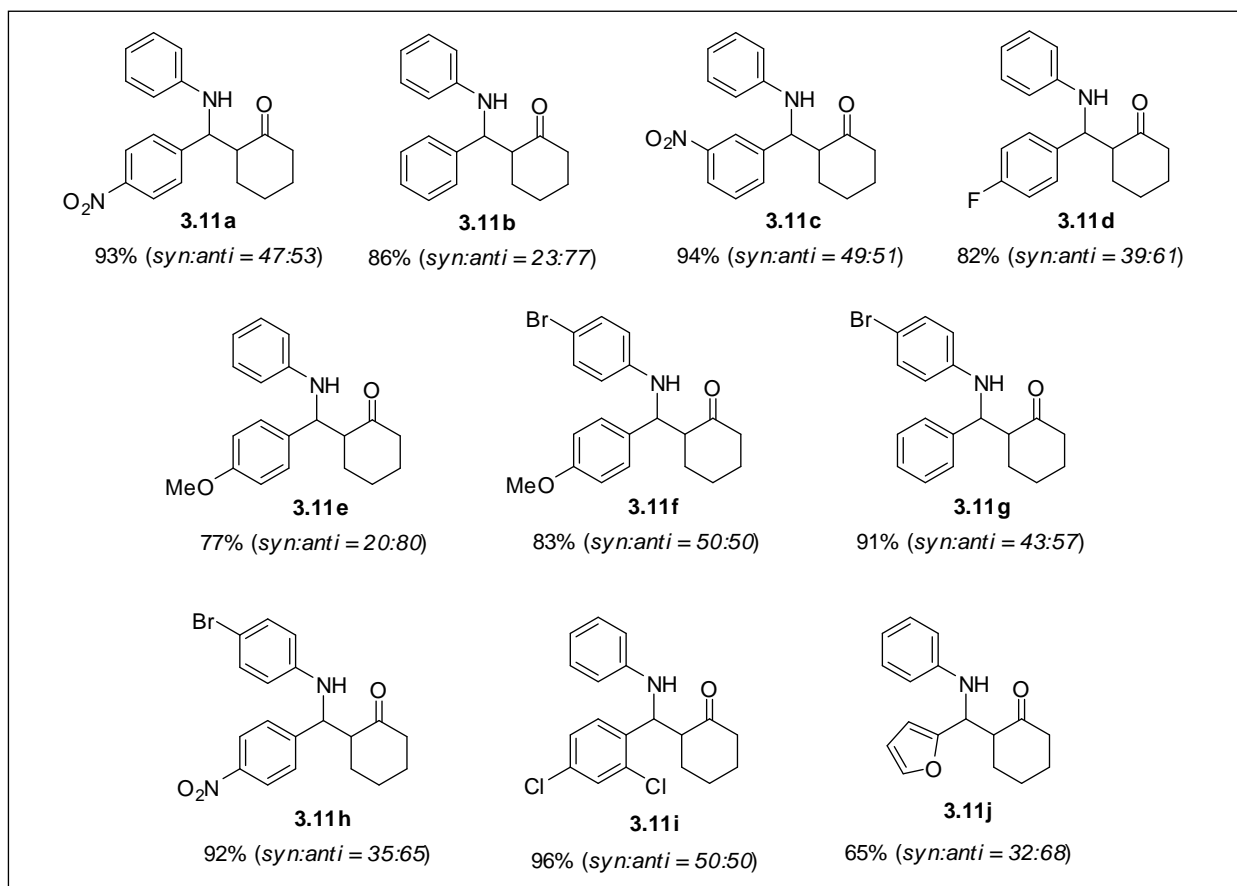
จากการศึกษาการใช้สารลดแรงตึงผิวแบบมีประจุ (ionic base-surfactants) เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาเคมีที่ใช้สารตั้งต้นหลายองค์ประกอบในขั้นตอนเดียว เริ่มต้นได้ทำการสังเคราะห์ ionic base-surfactants ทั้งหมด 9 ได้ร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่สูง (95 ถึงมากกว่า 99 เปอร์เซ็นต์) ดังแสดงการสังเคราะห์ในรูปที่ 4.1



รูปที่ 4.1 แสดงโครงสร้างและร้อยละผลิตภัณฑ์ของ ionic base-surfactants ทั้ง 9 ชนิด

จากนั้นนำ ionic base-surfactants ทั้ง 9 แบบ มาทดสอบการเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา Mannich reaction โดยในส่วนการหาสภาวะที่เหมาะสม เลือกโมเดลของปฏิกิริยาเป็นสารตั้งต้น 4-nitrobenzaldehyde (**3.8a**) ทำปฏิกิริยากับ aniline (**3.9a**) และ cyclohexanone (**3.10**) ในอัตราส่วน 1:1:1.5 ทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง ได้สารผลิตภัณฑ์เป็น  $\beta$ -amino carbonyl compound (**3.11a**) ซึ่งจากการทดสอบพบว่า ionic base-surfactant ที่มีประสิทธิภาพการเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาสูงสุดคือ [bsdecim][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>] (**3.6b**) ในปริมาณ 10 mol% เป็นเวลา 6.0 ชั่วโมง ให้ร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ สูงสุด เท่ากับ 93 เปอร์เซ็นต์ (entry 25 ในตารางที่ 4.5)

หลังจากที่ได้สภาวะของปฏิกิริยาที่เหมาะสมแล้ว นำมาทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ  $\beta$ -amino carbonyl compounds ทั้งหมด 10 อนุพันธ์โดยทำการเลือกชนิดของอัลดีไฮด์ทั้งหมด 7 ชนิด ได้แก่ 4-nitrobenzaldehyde (**3.8a**), benzaldehyde (**3.8b**), 3-nitrobenzaldehyde (**3.8c**), 4-fluorobenzaldehyde (**3.8d**), 4-methoxybenzaldehyde (**3.8e**), 2,4-dichlorobenzaldehyde (**3.8f**) และ 2-furancarbaldehyde (**3.8g**) ส่วนสารอะนILINE ประกอบด้วย aromatic aniline ทั้งหมด 2 ชนิด คือ aniline (**3.9a**) และ 4-bromoaniline (**3.9b**) จากการทดลองพบว่าได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการทั้งหมด 10 อนุพันธ์ ในร้อยละที่สูง (65-96%) ดังรูปที่ 4.2



รูปที่ 4.2 แสดงโครงสร้างและร้อยละผลิตภัณฑ์ของสารประกอบ  $\beta$ -amino carbonyl compounds (**3.11**)

### 4.3 สรุปผลการทดลอง

จากการทดลองสรุปได้ว่า ionic liquid surfactant สามารถใช้เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา one-pot three-component Mannich-type reaction ได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยไม่จำเป็นต้องใช้โลหะเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ซึ่งปฏิกิริยาเกิดได้ดีที่อุณหภูมิห้อง ในตัวทำละลายที่เป็นน้ำ โดยตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุด ที่สามารถให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ที่สูงที่สุด คือ [bsdecim][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>] (3.6b) และจากการศึกษาการสังเคราะห์อนุพันธ์ พบว่าให้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์ที่สูง (65-96%) และหลังจากปฏิกิริยาลิ้นสุด สามารถนำตัวเร่งปฏิกิริยากลับมาใช้ใหม่ได้ถึง โดยไม่สูญเสียประสิทธิภาพในการเร่งปฏิกิริยา (entry 19 ในตารางที่ 4.5)

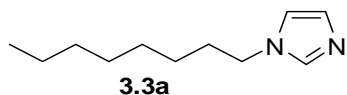
### 4.4 ปัญหาของงานวิจัย

1. จากการทำวิจัยพบปัญหาที่เกี่ยวข้องกับเครื่อง NMR (nuclear magnetic resonance) ของภาควิชาที่เสียในระหว่างการดำเนินการวิจัย และได้รับการอนุมัติซ่อมจากภาควิชาล่าช้า โดยเครื่อง NMR เป็นเครื่องมือหลักในการทำวิจัย ทำให้งานวิจัยมีความล่าช้า
2. การดำเนินการส่งสารมีความล่าช้า เนื่องจากต้องดำเนินการส่งจากต่างประเทศ

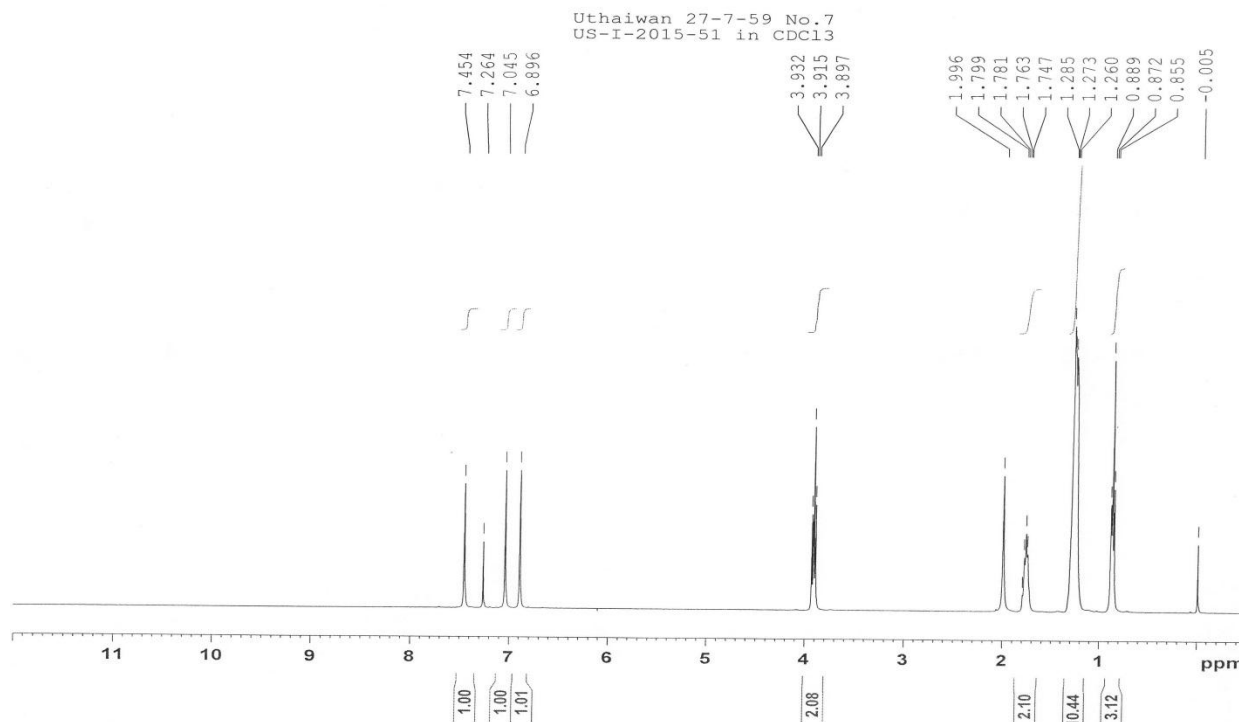
### 4.5 ข้อเสนอแนะ

-

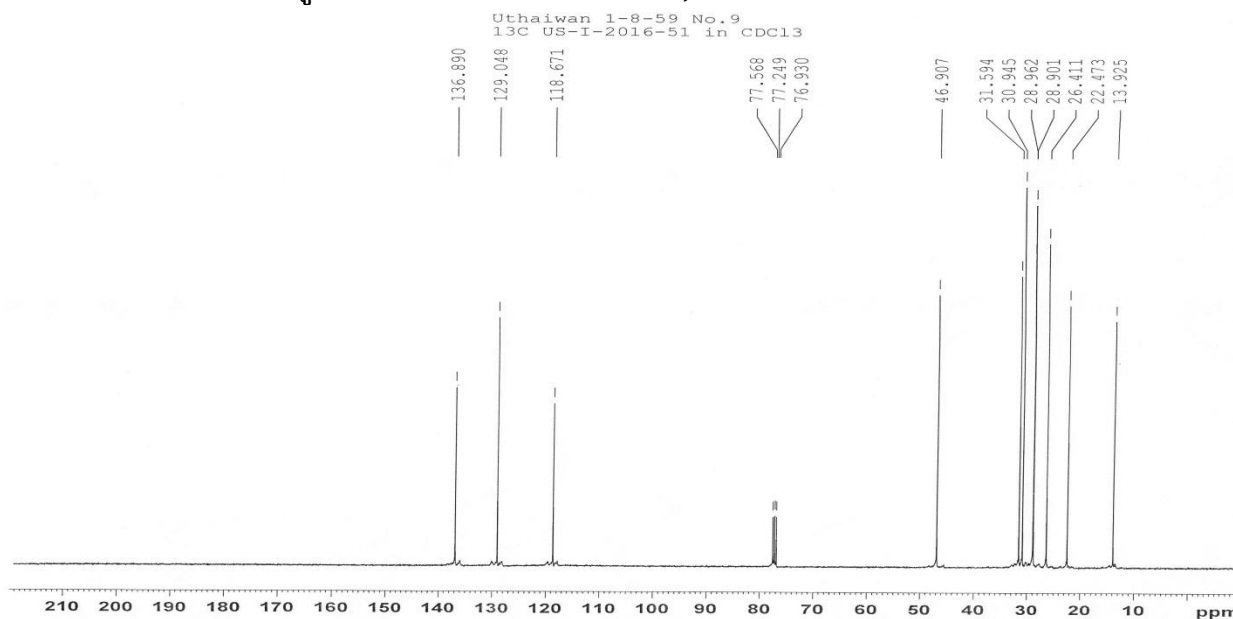
#### 4.6 พิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิค NMR-Spectroscopy ของตัวเร่งปฏิกิริยา



**1-Octyl-1H-imidazole (3.3a):**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  0.87 (t, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.19-1.34 (m, 10H,  $5 \times \text{CH}_2$ ), 1.71-1.82 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.91 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.90 (s, 1H,  $H\text{-im}$ ), 7.04 (s, 1H,  $H\text{-im}$ ), 7.45 (s, 1H,  $H\text{-im}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  13.92, 22.47, 26.41, 28.90, 28.96, 30.94, 31.59, 46.91, 118.67, 129.05, 136.89

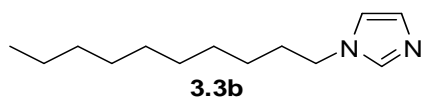


รูปที่ 4.3  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร 1-Octyl-1H-imidazole (3.3a)

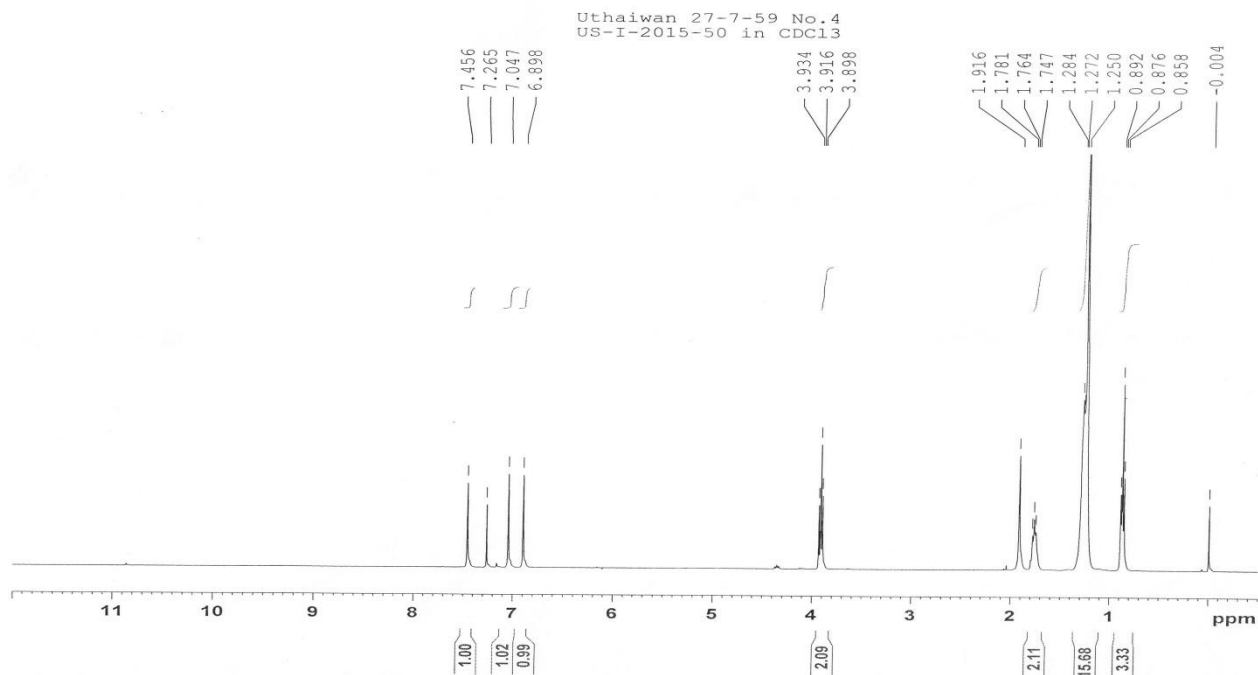


รูปที่ 4.4  $^{13}\text{C-NMR}$  ของสาร 1-Octyl-1H-imidazole (3.3a)

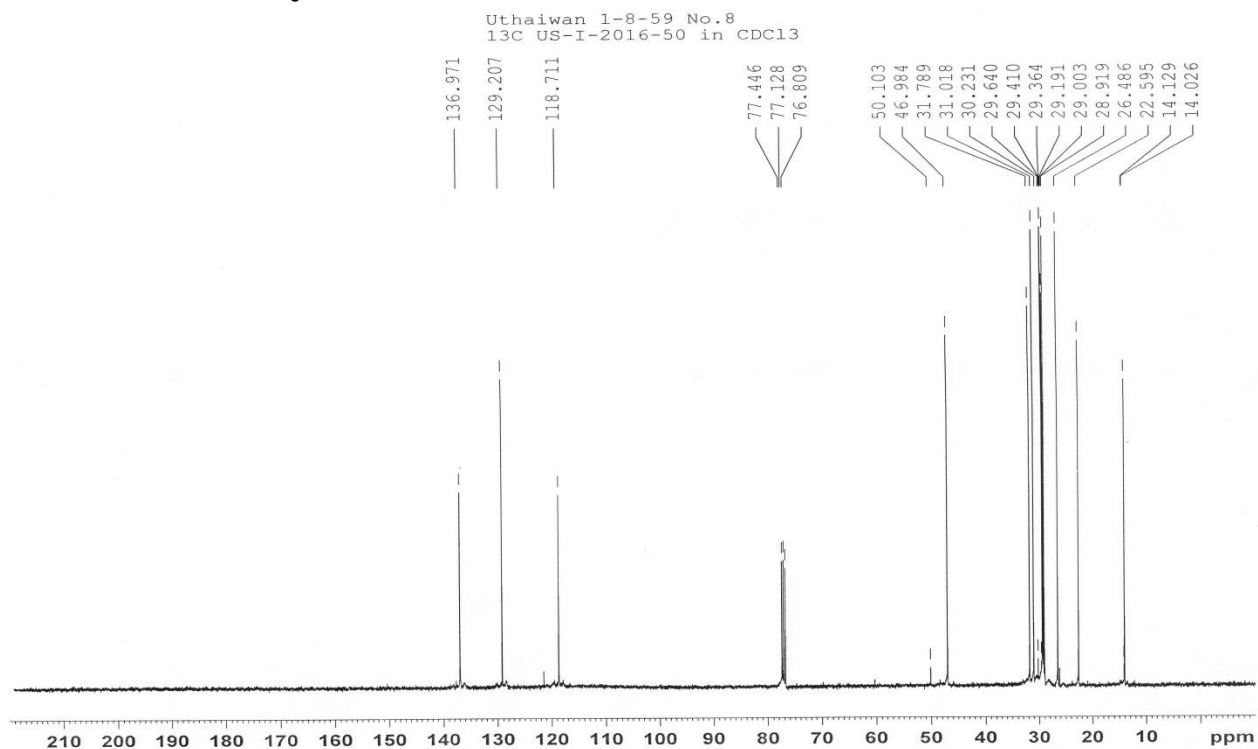




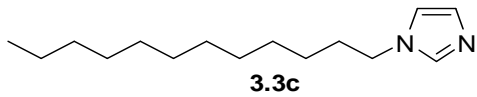
**1-Decyl-1H-imidazole (3.3b):**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  0.88 (t, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.18-1.36 (m, 14H,  $7 \times \text{CH}_2$ ), 1.71-1.81 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.92 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.90 (s, 1H,  $H\text{-im}$ ), 7.05 (s, 1H,  $H\text{-im}$ ), 7.45 (s, 1H,  $H\text{-im}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  14.03, 22.59, 26.49, 29.00, 29.19, 29.36, 29.41, 31.02, 31.79, 46.98, 118.71, 129.21, 136.97



รูปที่ 4.5  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร 1-Decyl-1H-imimidazole (3.3b)

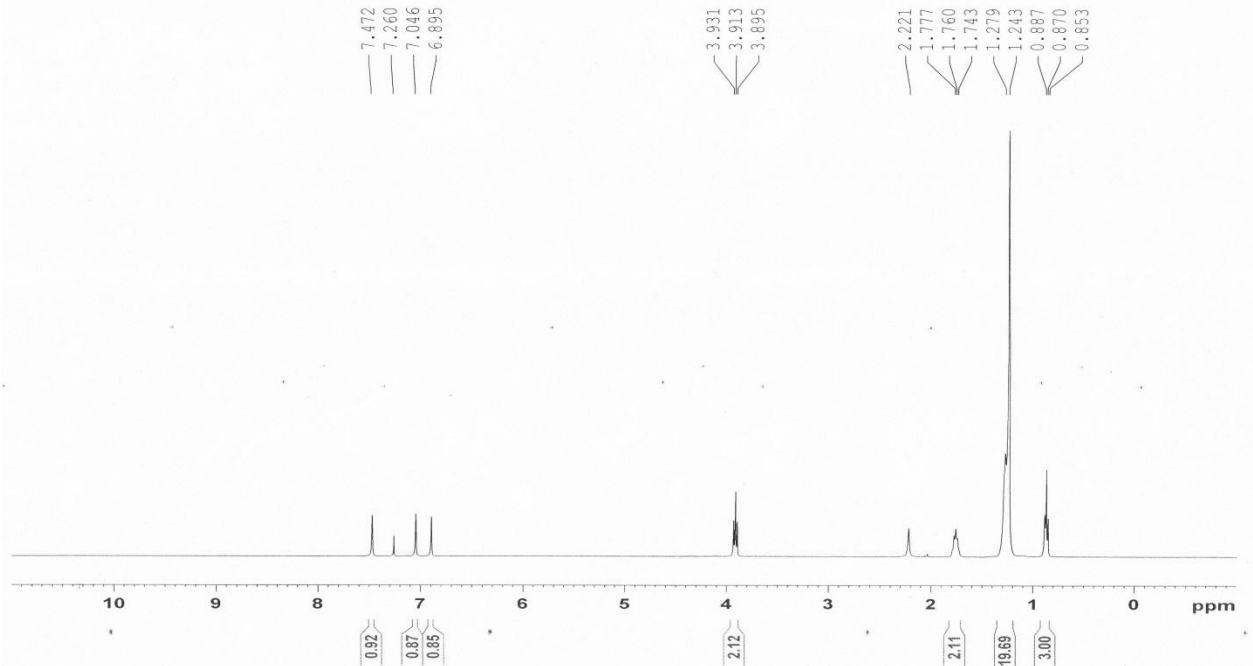


รูปที่ 4.6  $^{13}\text{C-NMR}$  ของสาร 1-Decyl-1H-imimidazole (3.3b)



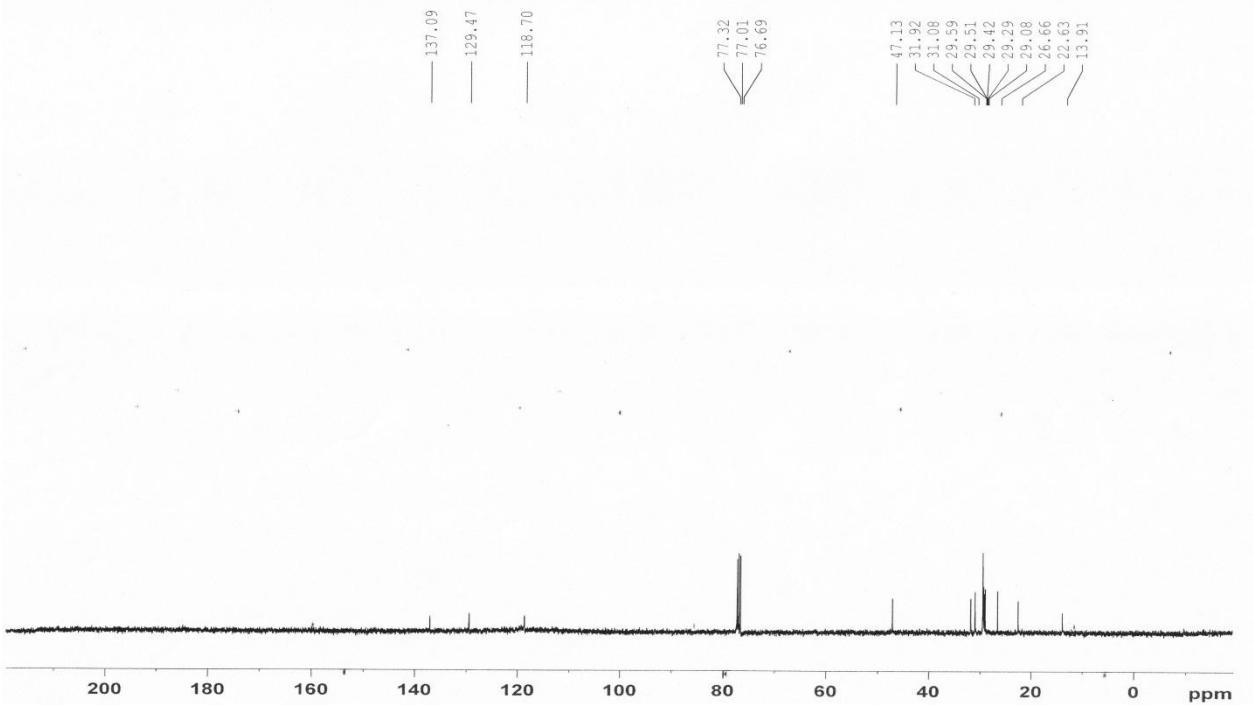
**1-Dodecyl-1H-imidazole (3.3c):**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  0.87 (t, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.23-1.31 (m, 18H,  $9 \times \text{CH}_2$ ), 1.72-1.81 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.91 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N-im}$ ), 6.89 (s, 1H,  $H\text{-im}$ ), 7.05 (s, 1H,  $H\text{-im}$ ), 7.47 (s, 1H,  $H\text{-im}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  13.91, 22.63, 26.66, 29.08, 29.29, 29.42, 29.51, 29.59 (2C), 31.08, 31.92, 47.13, 118.70, 129.47, 137.09

US-I-2015-5(2)  $^1\text{H NMR}$  in  $\text{CDCl}_3$  28-01-2015

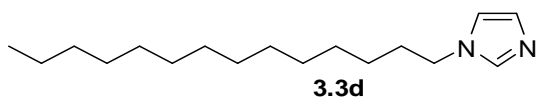


**รูปที่ 4.7**  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร 1-Dodecyl-1H-imidazole (3.3c)

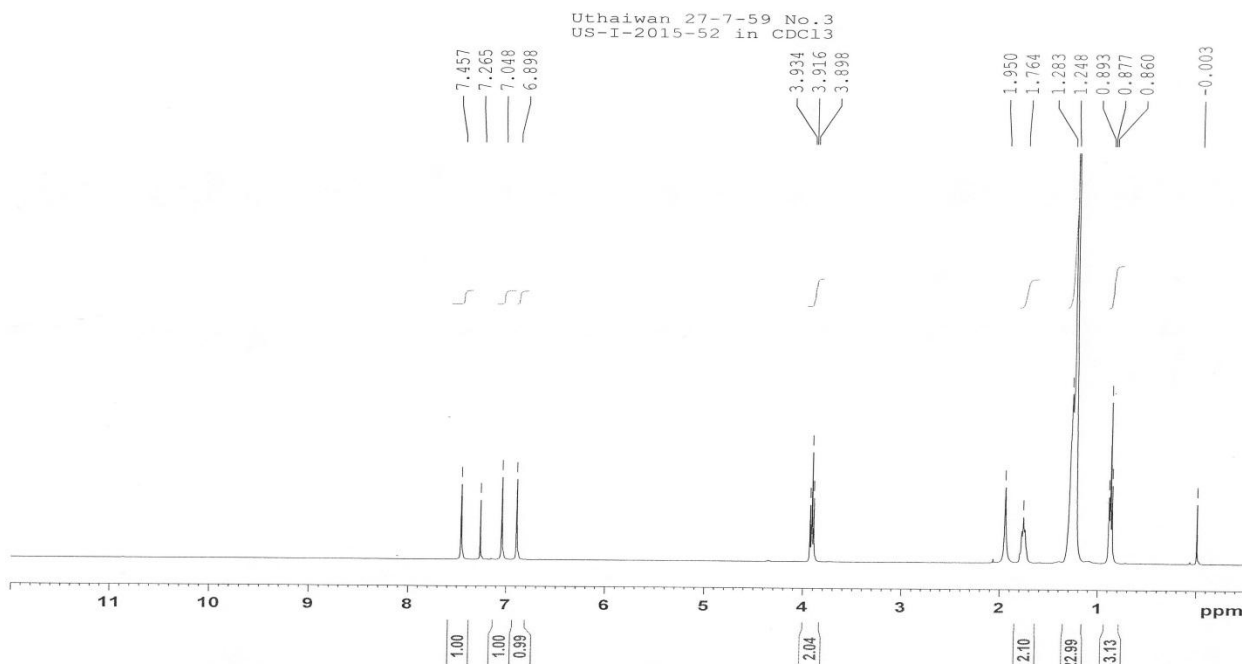
US-I-2015-5(2)  $^{13}\text{C NMR}$  in  $\text{CDCl}_3$  28-01-2015



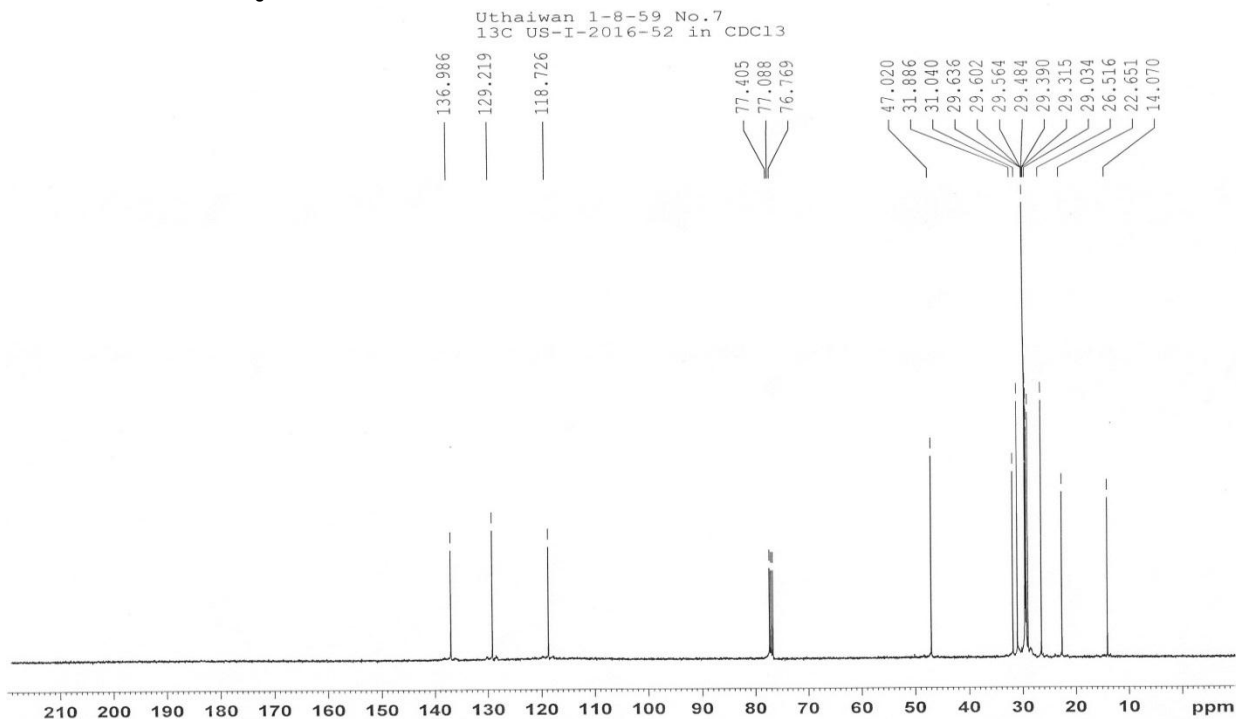
**รูปที่ 4.8**  $^{13}\text{C-NMR}$  ของสาร 1-Dodecyl-1H-imidazole (3.3c)



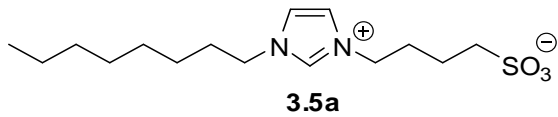
**1-Tetradecyl-1H-imidazole (3.3d):**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  0.88 (t, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.18-1.36 (m, 22H,  $11 \times \text{CH}_2$ ), 1.71-1.81 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.92 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N-im}$ ), 6.90 (s, 1H,  $H\text{-im}$ ), 7.05 (s, 1H,  $H\text{-im}$ ), 7.46 (s, 1H,  $H\text{-im}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  14.07, 22.65, 26.52, 29.03, 29.31, 29.39, 29.48, 29.56, 29.60 (2C), 29.64, 31.04, 31.89, 47.02, 118.73, 129.22, 136.98



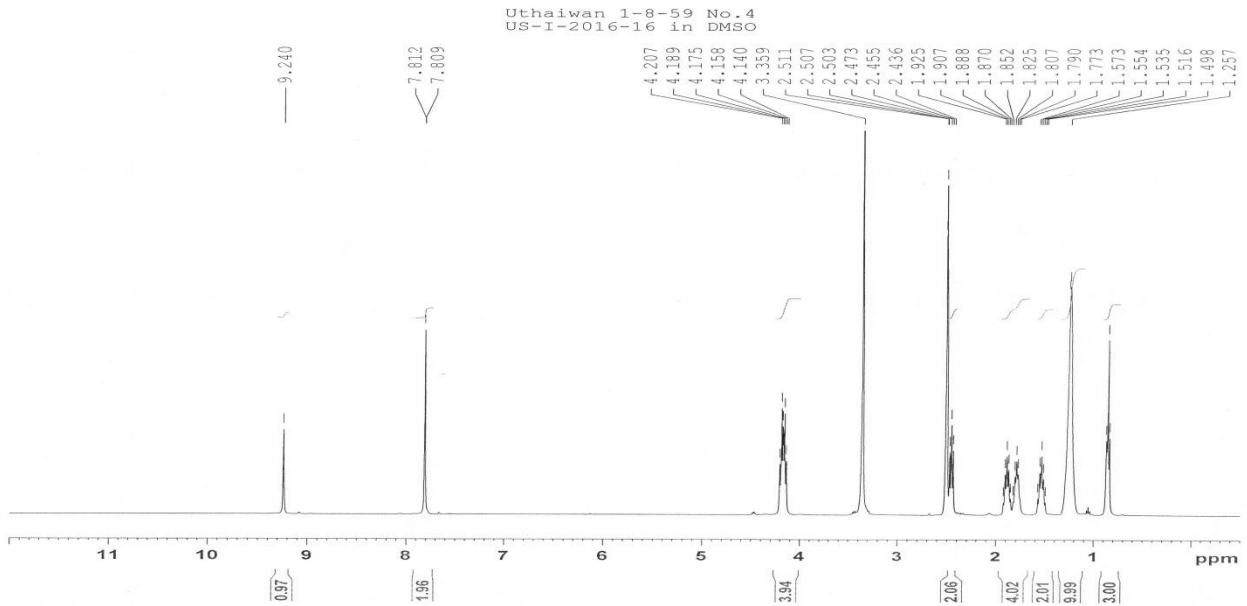
รูปที่ 4.9  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร 1-Tetradecyl-1H-imidazole (3.3d)



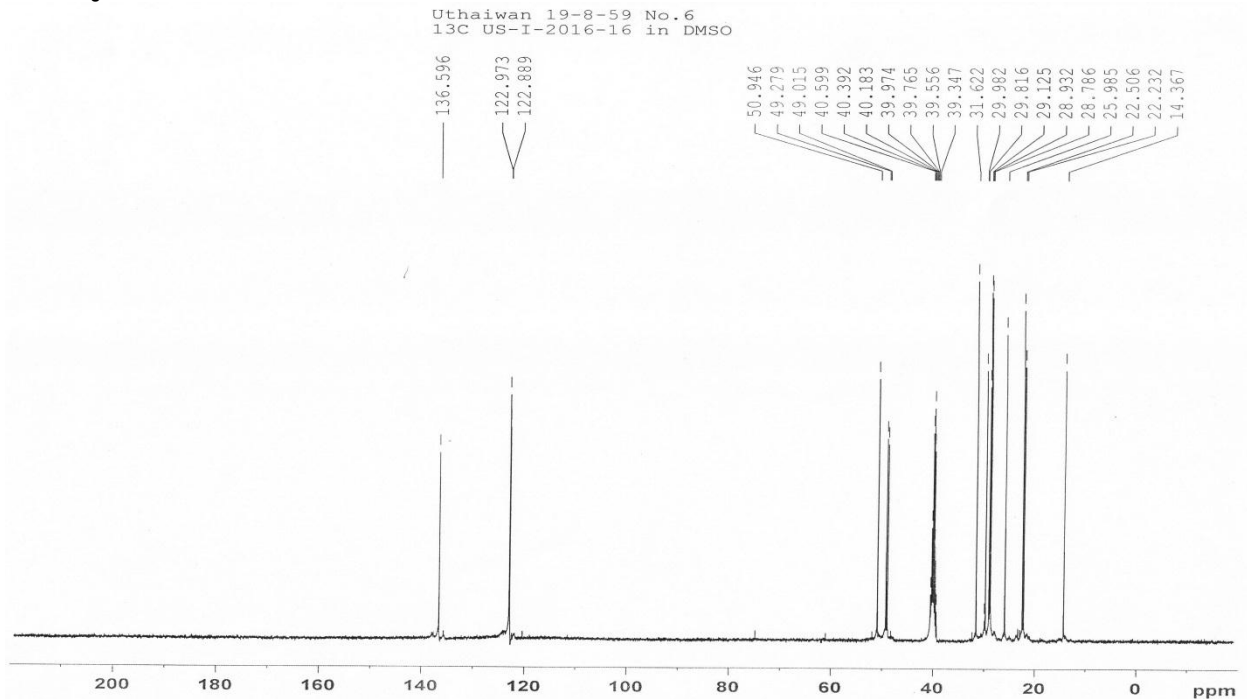
รูปที่ 4.10  $^{13}\text{C-NMR}$  ของสาร 1-Tetradecyl-1H-imidazole (3.3d)



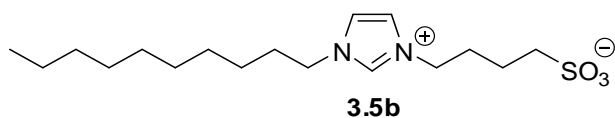
**4-(1-Octyl-1*H*-imidazol-3-ium-3-yl)butane-1-sulfonate (3.5a):**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta_{\text{H}}$  0.86 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.18-1.34 (m, 10H,  $5 \times \text{CH}_2$ ), 1.54 (quint, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.79 (quint, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.89 (quint, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.46 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.16 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.19 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 7.80 (s, 1H,  $H$ -im), 7.81 (s, 1H,  $H$ -im), 9.24 (s, 1H,  $H$ -im);  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta_{\text{C}}$  14.37, 22.23, 22.51, 25.98, 28.79, 28.93, 29.12, 29.82, 31.62, 49.01, 49.28, 50.95, 122.89, 122.97, 136.60



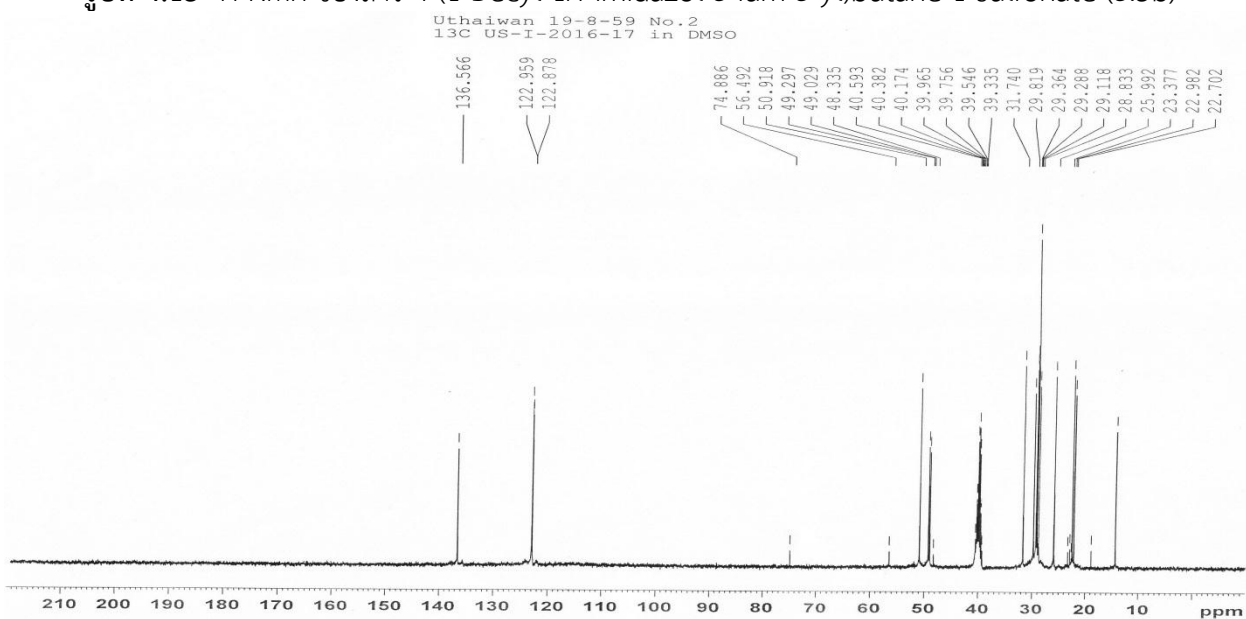
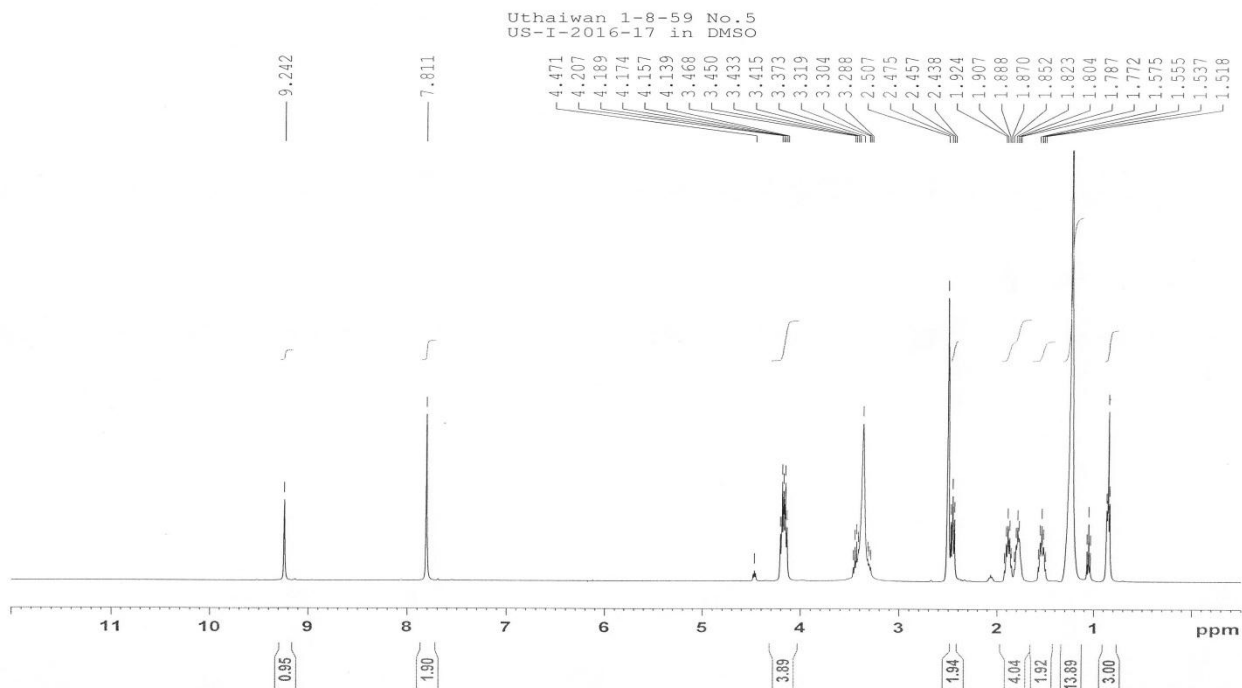
รูปที่ 4.11  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร 4-(1-Octyl-1*H*-imidazol-3-ium-3-yl)butane-1-sulfonate (3.5a)

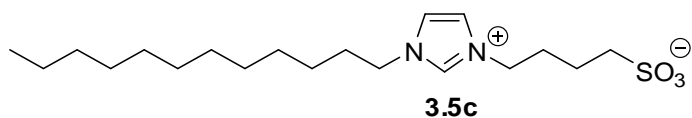


รูปที่ 4.12  $^{13}\text{C-NMR}$  ของสาร 4-(1-Octyl-1*H*-imidazol-3-ium-3-yl)butane-1-sulfonate (3.5a)

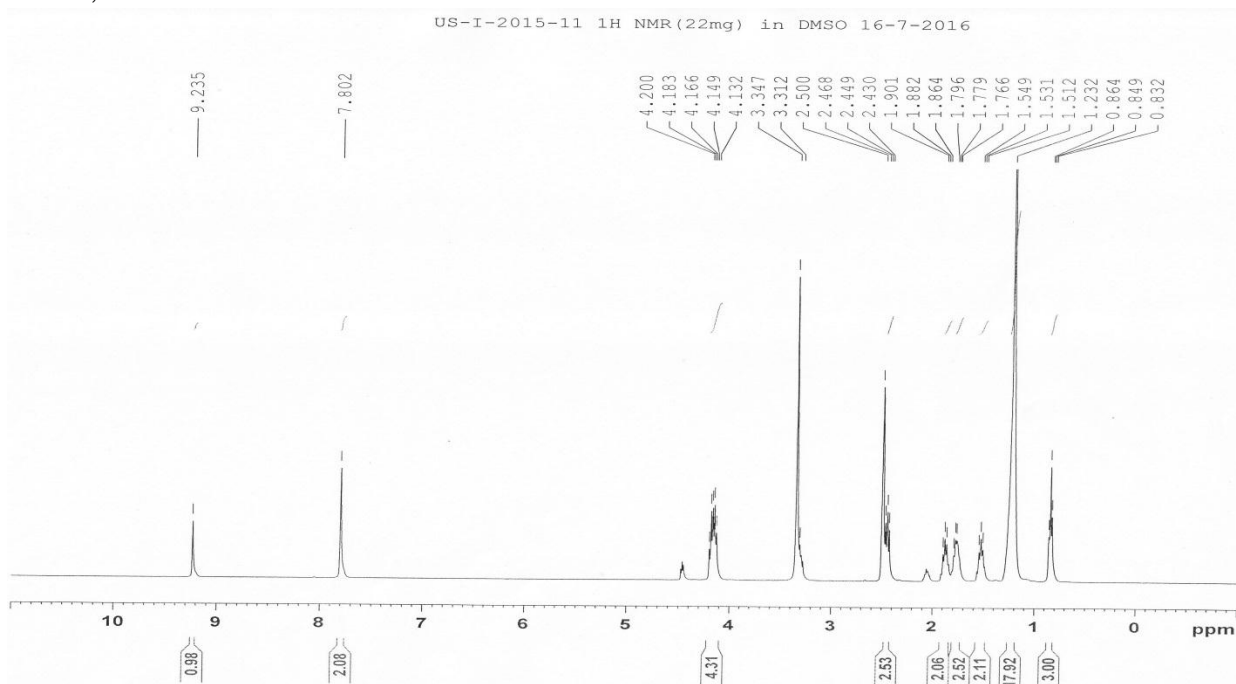


**4-(1-Decyl-1*H*-imidazol-3-ium-3-yl)butane-1-sulfonate (3.5b):**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta_{\text{H}}$  0.86 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.17-1.34 (m, 14H,  $7 \times \text{CH}_2$ ), 1.54 (quint, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.79 (quint, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.89 (quint, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.46 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.16 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.19 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 7.81 (s, 2H,  $2 \times \text{H-im}$ ), 9.24 (s, 1H,  $\text{H-im}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta_{\text{C}}$  14.35, 22.21, 22.54, 25.99, 28.83, 29.12 (2C), 29.29, 29.36, 29.82, 31.74, 49.03, 49.30, 50.92, 122.88, 122.96, 136.57

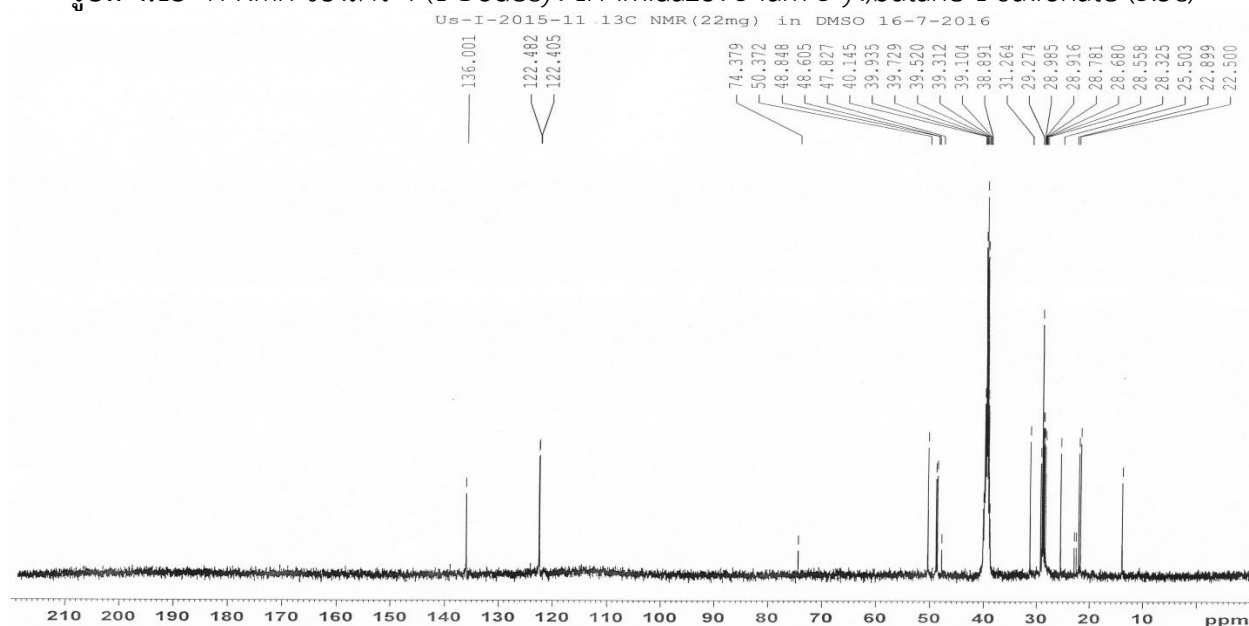




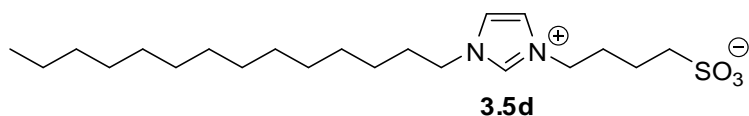
**4-(1-Dodecyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)butane-1-sulfonate (3.5c):**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta_{\text{H}}$  0.85 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.15-1.32 (m, 18H,  $9 \times \text{CH}_2$ ), 1.53 (quint, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.71-1.82 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.88 (quint, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.45 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.11-4.21 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 7.80 (s, 2H,  $2 \times \text{H-im}$ ), 9.23 (s, 1H,  $\text{H-im}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta_{\text{C}}$  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



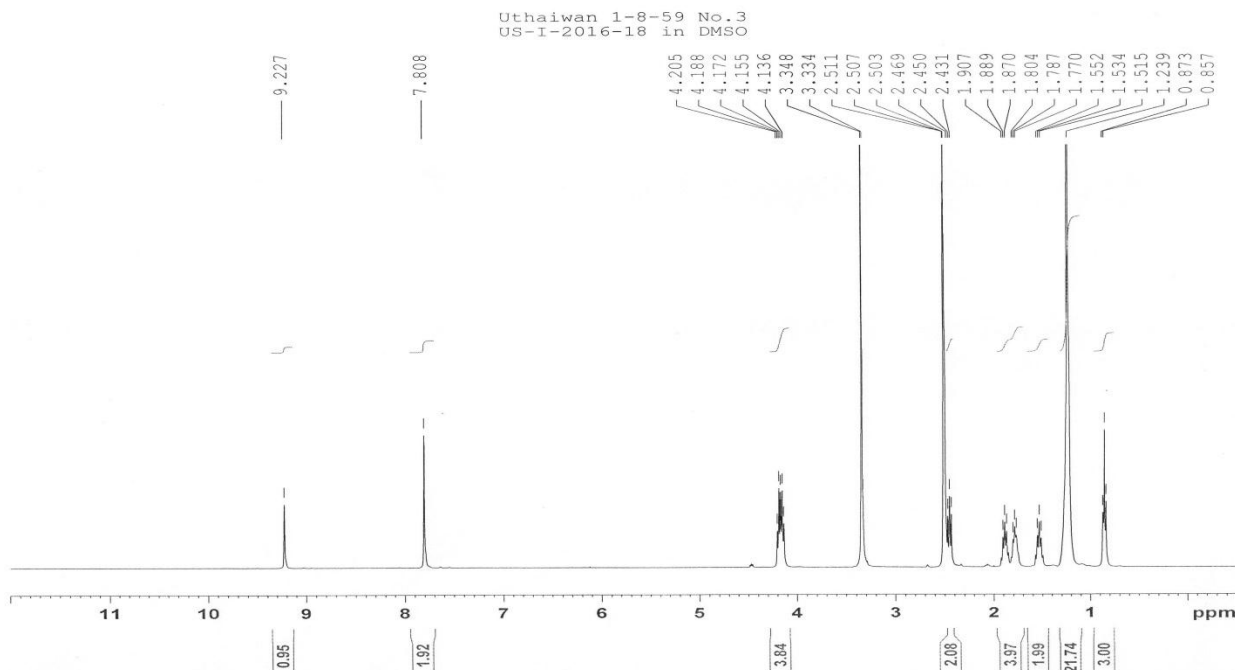
รูปที่ 4.15  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร 4-(1-Dodecyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)butane-1-sulfonate (3.5c)



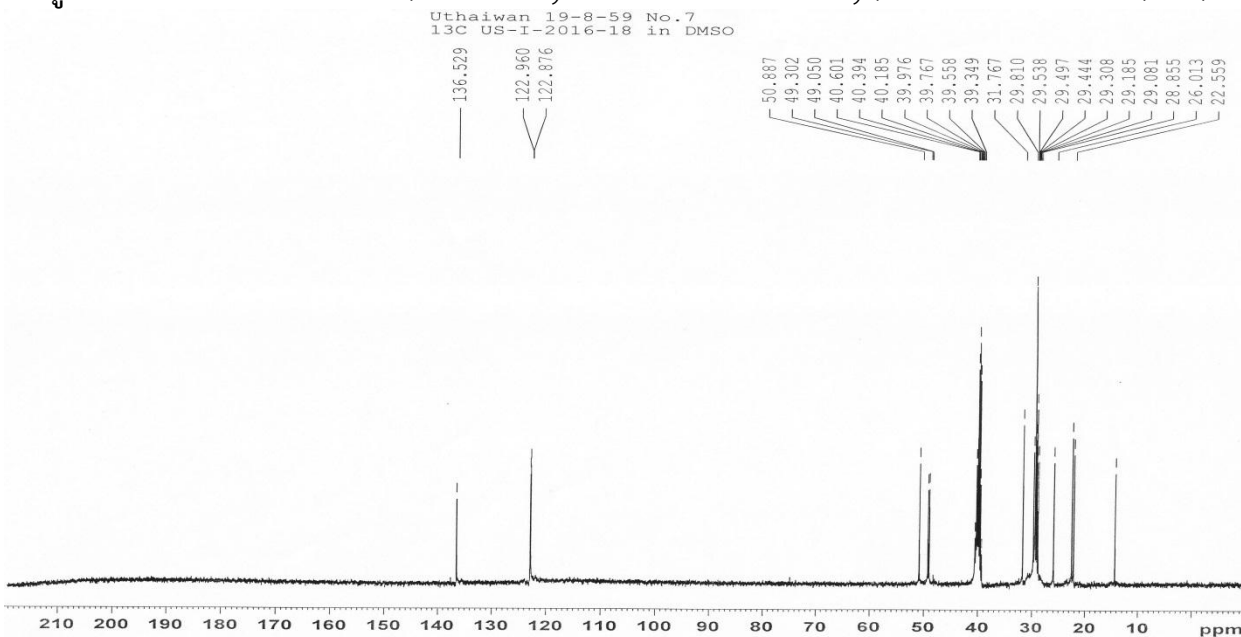
รูปที่ 4.6  $^{13}\text{C-NMR}$  ของสาร 4-(1-Dodecyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)butane-1-sulfonate (3.5c)



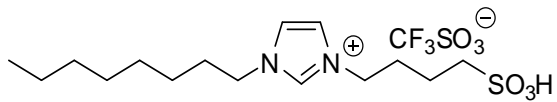
**4-(1-Tetradecyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)butane-1-sulfonate (3.5d):**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta_{\text{H}}$  0.86 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.16-1.33 (m, 22H,  $11 \times \text{CH}_2$ ), 1.53 (quint, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.79 (quint, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.89 (quint, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.45 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.16 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.19 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 7.81 (s, 2H,  $2 \times \text{H-im}$ ), 9.23 (s, 1H,  $\text{H-im}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta_{\text{C}}$  14.38, 22.22, 22.56, 26.01, 28.86, 29.08, 29.18, 29.31, 29.44, 29.50 (2C), 29.54 (2C), 29.81, 31.77, 49.05, 49.30, 50.89, 122.88, 122.96, 136.53



รูปที่ 4.17  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร 4-(1-Tetradecyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)butane-1-sulfonate (3.5d)

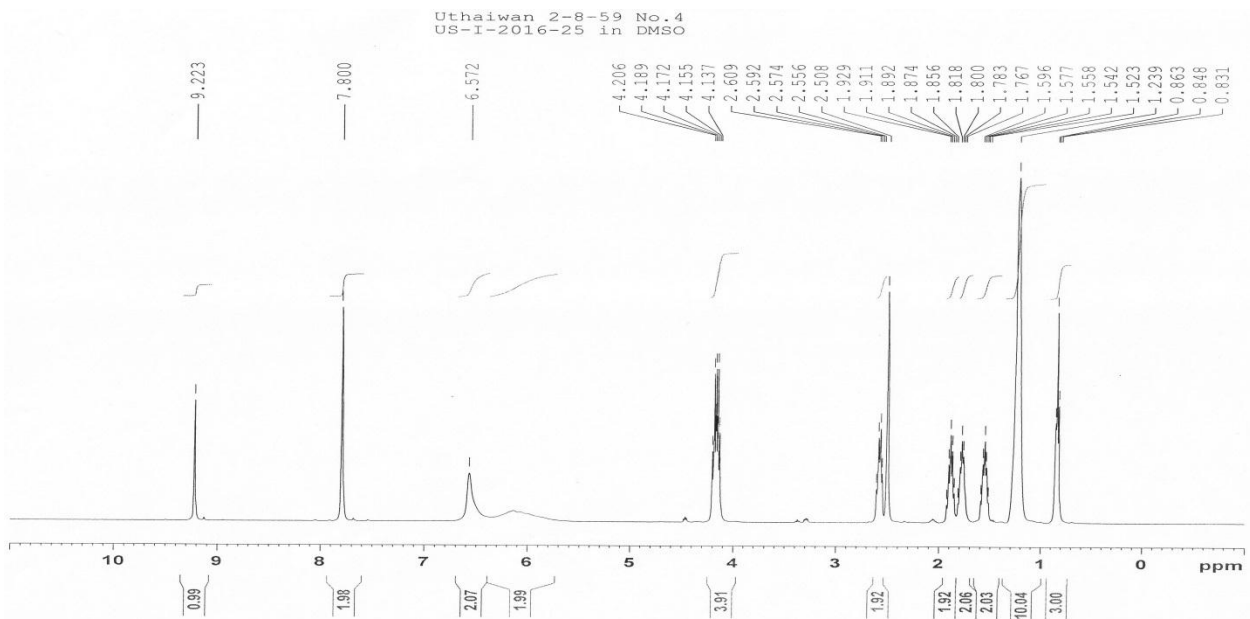


รูปที่ 4.18  $^{13}\text{C-NMR}$  ของสาร 4-(1-Tetradecyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)butane-1-sulfonate (3.5d)

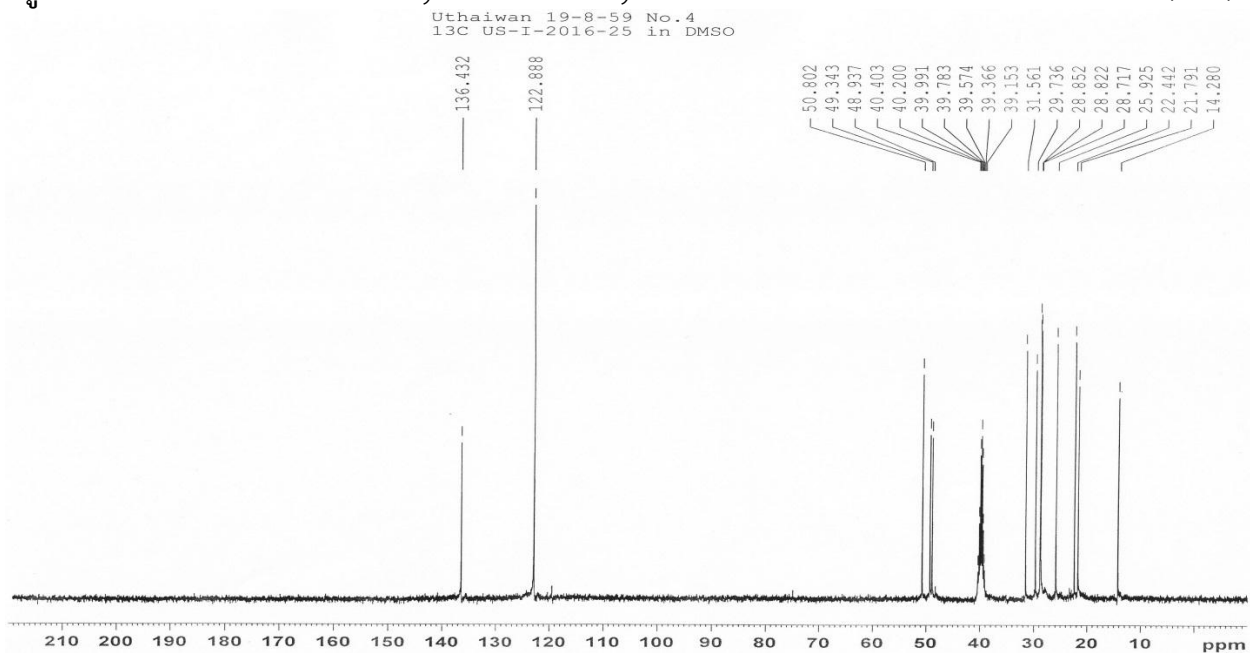


**3.6a [bsoim][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]**

**1-Butylsulfonic-3-octylimidazonium trifluoromethanesulfonate (3.6a):** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ<sub>H</sub> 0.85 (t, 3H, *J* = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.15-1.35 (m, 10H, 5×CH<sub>2</sub>), 1.56 (quint, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.78 (quint, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.89 (quint, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.55-2.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.09-4.25 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 7.80 (s, 2H, 2×*H-im*), 9.22 (s, 1H, *H-im*); <sup>13</sup>C-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ<sub>C</sub> 14.28, 21.79, 22.44, 25.92, 28.72, 28.82, 28.85, 29.74, 31.56, 48.94, 49.34, 50.80, 122.89 (2C), 136.43

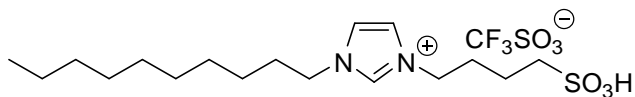


รูปที่ 4.19 <sup>1</sup>H-NMR ของสาร 1-Butylsulfonic-3-octylimidazonium trifluoromethanesulfonate (3.6a)



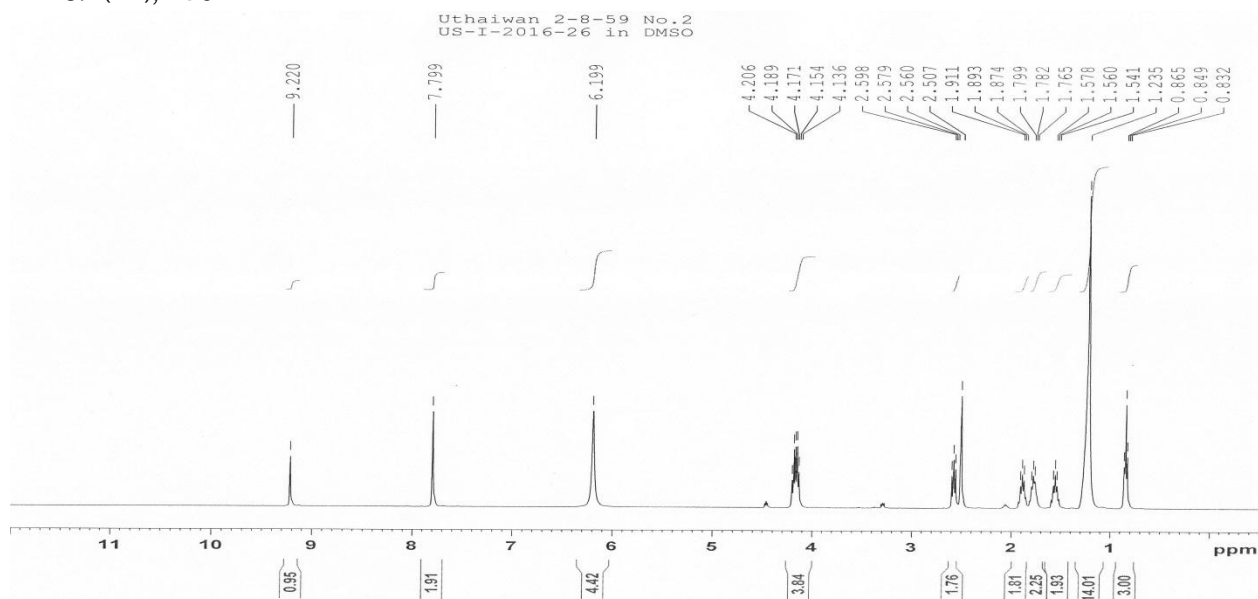
รูปที่ 4.20 <sup>13</sup>C-NMR ของสาร 1-Butylsulfonic-3-octylimidazonium trifluoromethanesulfonate (3.6a)



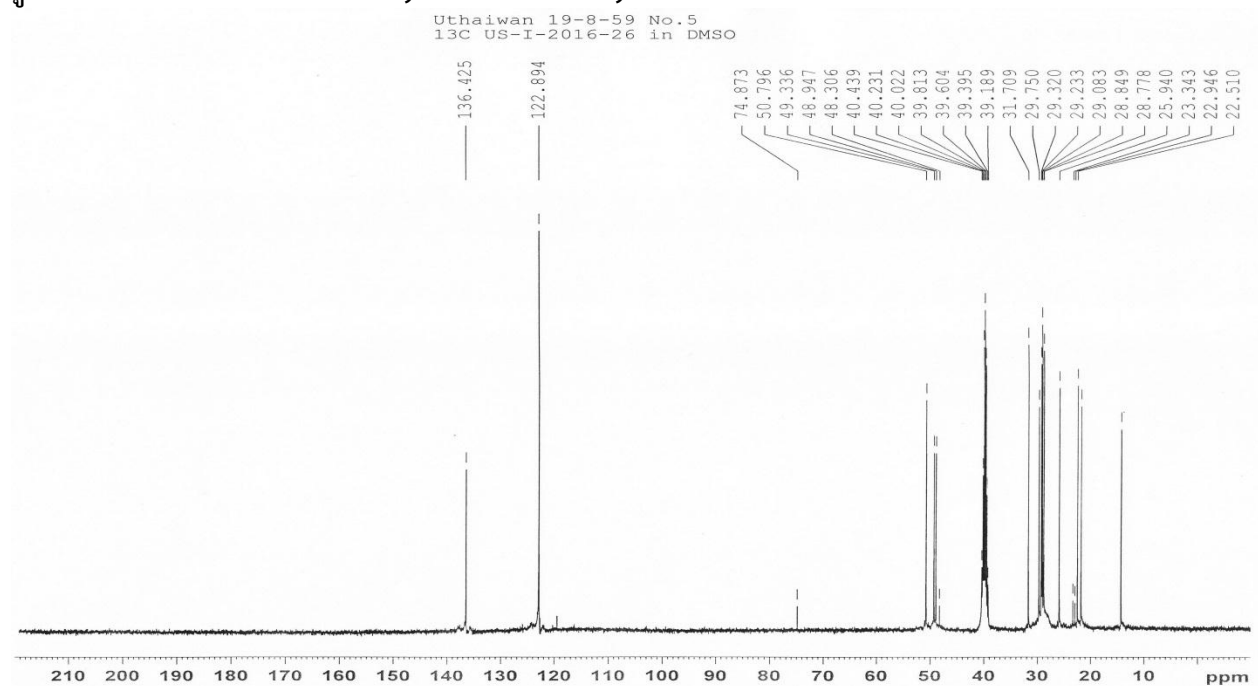


**3.6b [bsdecim][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]**

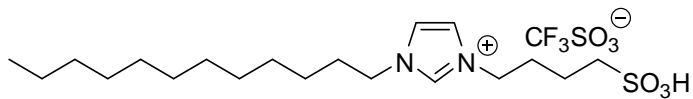
**1-Butylsulfonic-3-decylimidazonium trifluoromethanesulfonate (3.6b):** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ<sub>H</sub> 0.85 (t, 3H, *J* = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.15-1.32 (m, 14H, 7×CH<sub>2</sub>), 1.56 (quint, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.78 (quint, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.89 (quint, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.58 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.10-4.25 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 7.80 (s, 2H, 2×*H*-im), 9.22 (s, 1H, *H*-im); <sup>13</sup>C-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ<sub>C</sub> 14.32, 21.83, 22.51, 25.94, 28.78, 28.85, 29.03, 29.23, 29.32, 29.75, 31.71, 48.95, 49.34, 50.80, 122.89 (2C), 136.42



รูปที่ 4.21 <sup>1</sup>H-NMR ของสาร 1-Butylsulfonic-3-decylimidazonium trifluoromethanesulfonate (3.6b)

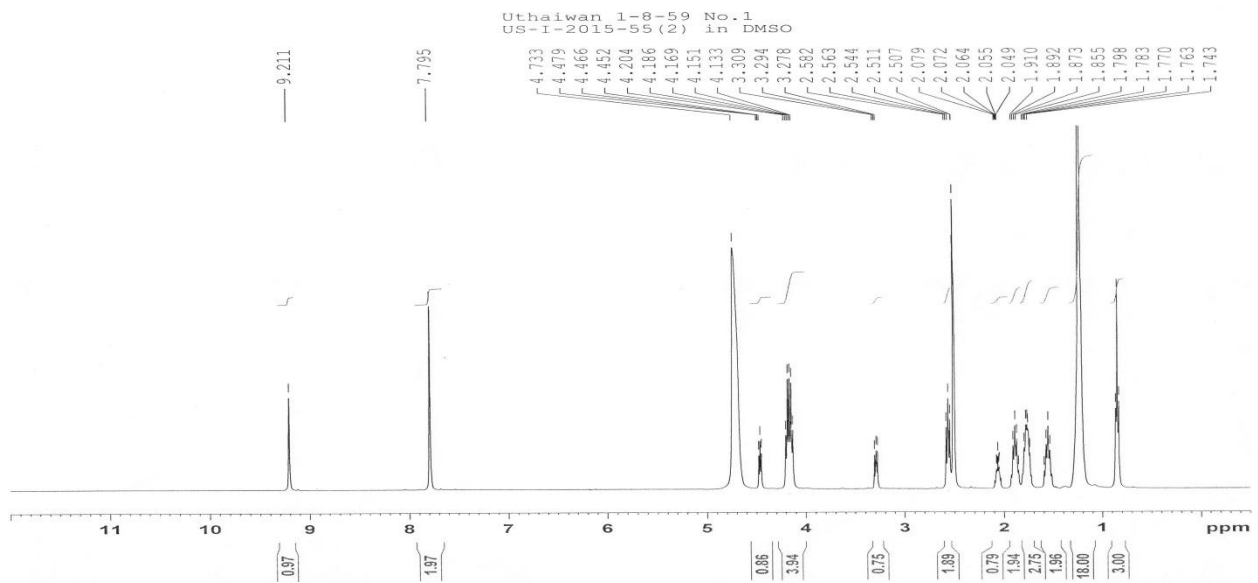


รูปที่ 4.22 <sup>13</sup>C-NMR ของสาร 1-Butylsulfonic-3-decylimidazonium trifluoromethanesulfonate (3.6b)

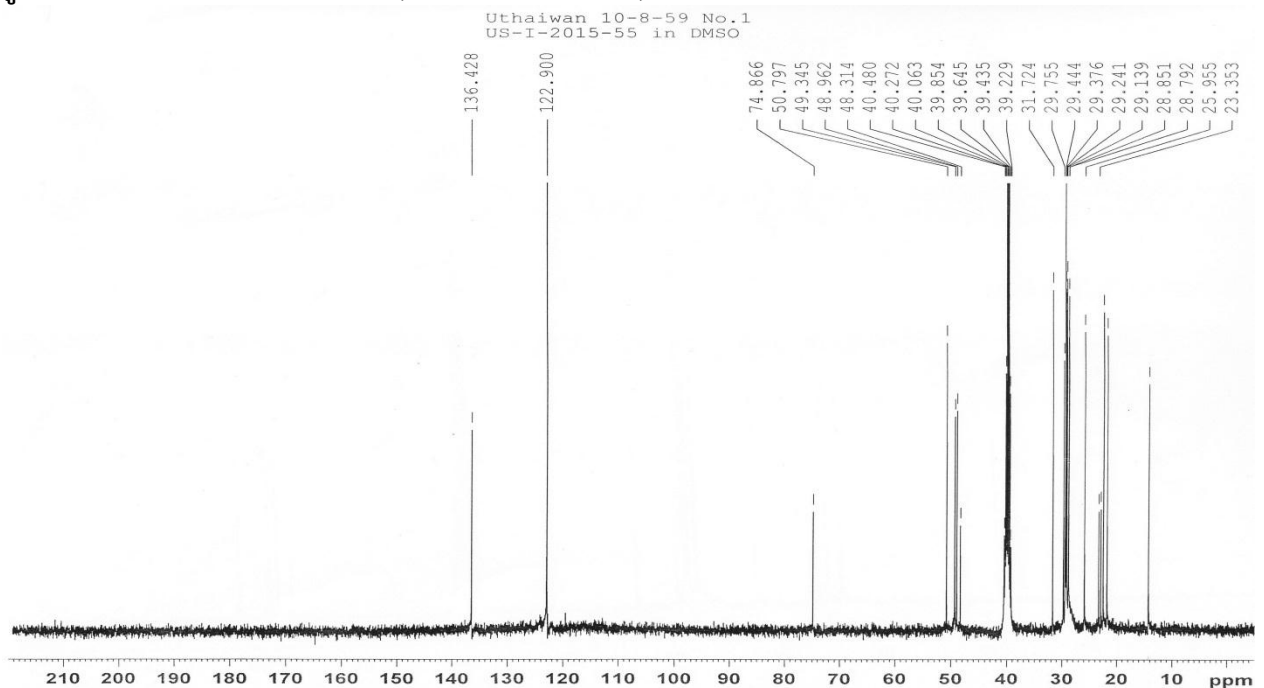


### 3.6c [bsdodecim][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]

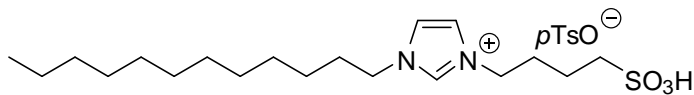
1-Butylsulfonic-3-dodecylimidazonium trifluoromethanesulfonate (3.6c): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ<sub>H</sub> 0.85 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.16-1.33 (m, 18H, 9×CH<sub>2</sub>), 1.56 (quint, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.72-1.84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.89 (quint, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.56 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.15 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.19 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.79 (s, 2H, 2×H-im), 9.21 (s, 1H, H-im); <sup>13</sup>C-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ<sub>C</sub> 14.33, 21.84, 22.52, 25.96, 28.79, 28.85, 29.14, 29.24, 29.38, 29.44 (2C), 29.76, 31.72, 48.31, 49.34, 50.80, 74.87, 122.90 (2C), 136.43



รูปที่ 4.23 <sup>1</sup>H-NMR ของสาร 1-Butylsulfonic-3-dodecylimidazonium trifluoromethanesulfonate (3.6c)

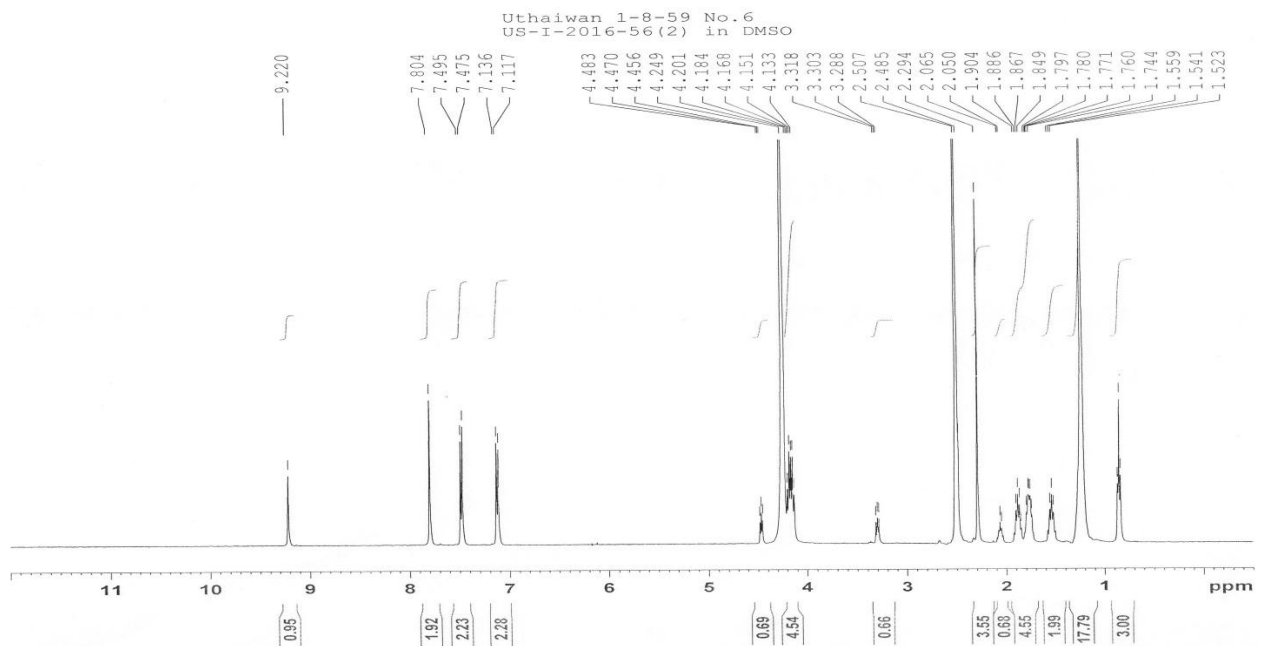


รูปที่ 4.24 <sup>13</sup>C-NMR ของสาร 1-Butylsulfonic-3-dodecylimidazonium trifluoromethanesulfonate (3.6c)

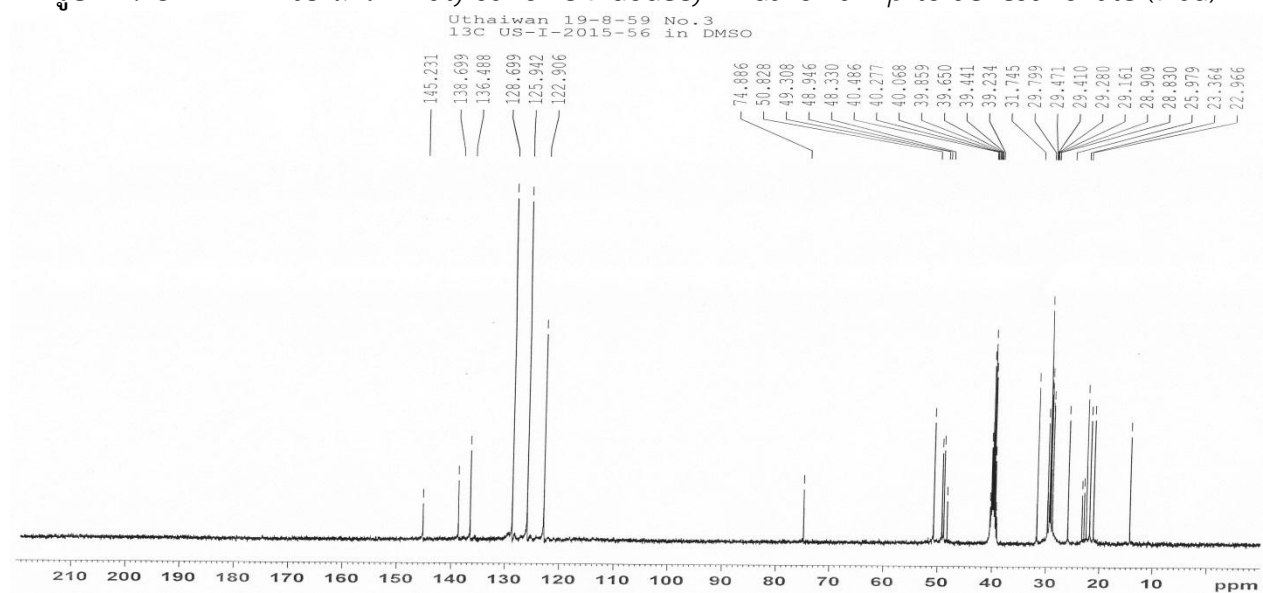


### 3.6d [bsdodecim][pTsO]

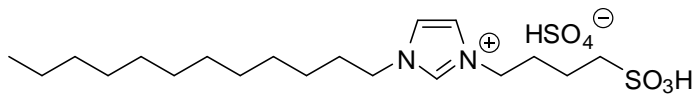
**1-Butylsulfonic-3-dodecylimidazonium *p*-toluenesulfonate (3.6d):**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta_{\text{H}}$  0.86 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.16-1.34 (m, 18H,  $9 \times \text{CH}_2$ ), 1.54 (quint, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.72-1.83 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.89 (quint, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.48 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.15 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.18 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 7.13 (d, 2H,  $J = 7.5$  Hz, Ar), 7.48 (d, 2H,  $J = 7.5$  Hz, Ar), 7.80 (s, 2H,  $2 \times \text{H-im}$ ), 9.22 (s, 1H,  $\text{H-im}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta_{\text{C}}$  14.36, 21.22, 21.88, 22.54, 25.98, 28.83, 28.91, 29.16, 29.28, 29.41, 29.47, 29.80, 31.74, 48.95, 49.31, 50.83, 74.89, 122.91 (2C), 125.94 (2C), 128.70 (2C), 136.49, 138.70, 145.23



รูปที่ 4.25  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร 1-Butylsulfonic-3-dodecylimidazonium *p*-toluenesulfonate (3.6d)



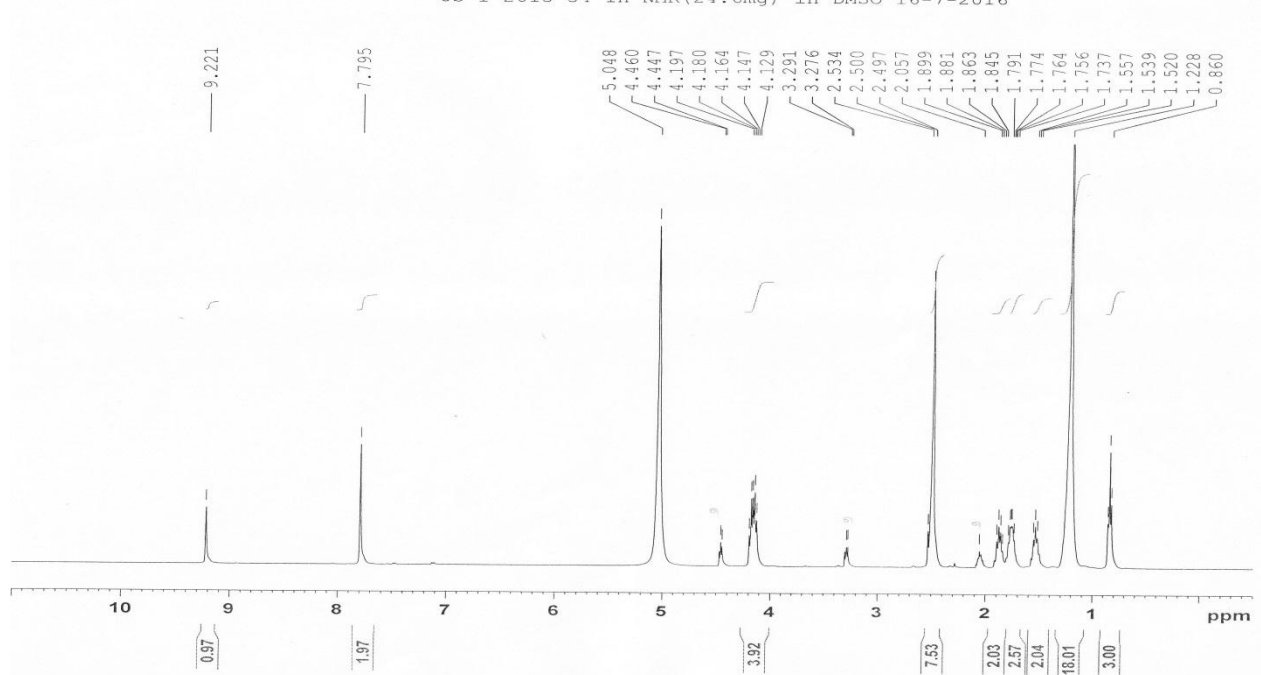
รูปที่ 4.26  $^{13}\text{C-NMR}$  ของสาร 1-Butylsulfonic-3-dodecylimidazonium *p*-toluenesulfonate (3.6d)



**3.6e [bsdodecim][HSO<sub>4</sub>]**

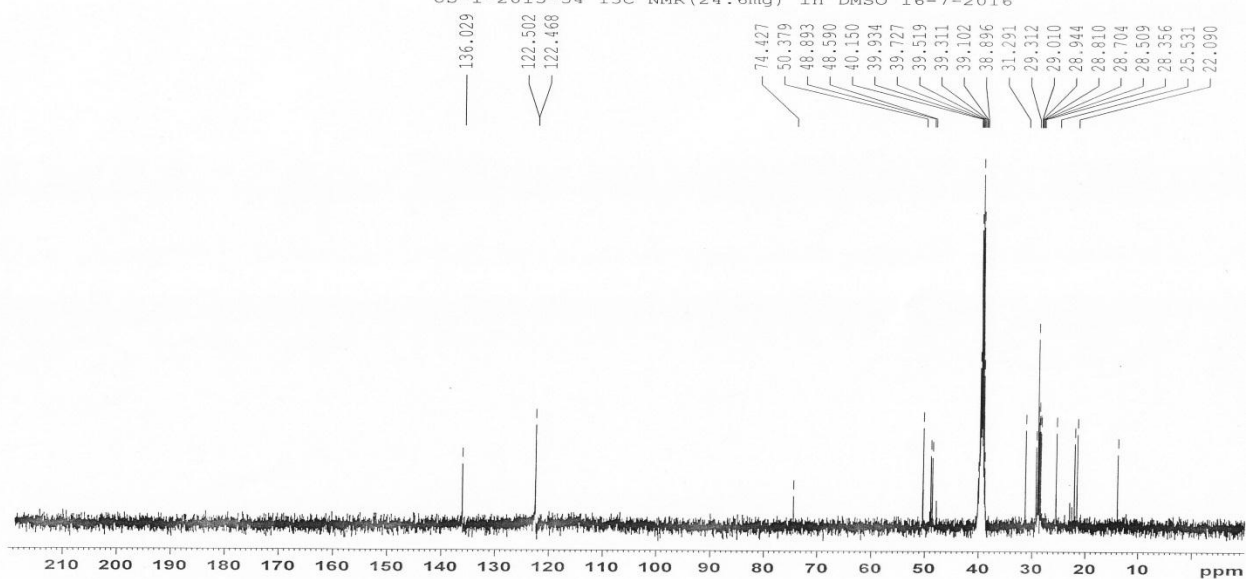
**1-Butylsulfonic-3-dodecylimidazonium hydrogen sulfate (3.6e):** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ<sub>H</sub> 0.84 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.14-1.32 (m, 18H, 9×CH<sub>2</sub>), 1.54 (quint, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.70-1.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.88 (quint, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.43-2.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.15 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.18 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.79 (s, 2H, 2×*H*-im), 9.22 (s, 1H, *H*-im); <sup>13</sup>C-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ<sub>C</sub> 13.95, 21.61, 22.09, 25.53, 28.35, 28.51, 28.70, 28.81, 28.94, 29.01 (2C), 29.31, 31.29, 48.59, 48.89, 50.38, 122.47, 122.50, 136.03

US-I-2015-54 1H NMR (24.6mg) in DMSO 16-7-2016

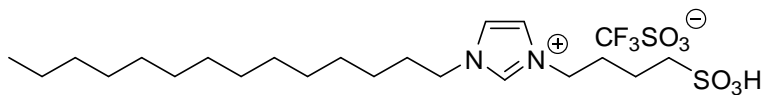


รูปที่ 4.27 <sup>1</sup>H-NMR ของสาร 1-Butylsulfonic-3-dodecylimidazonium hydrogen sulfate (3.6e)

US-I-2015-54 13C NMR (24.6mg) in DMSO 16-7-2016

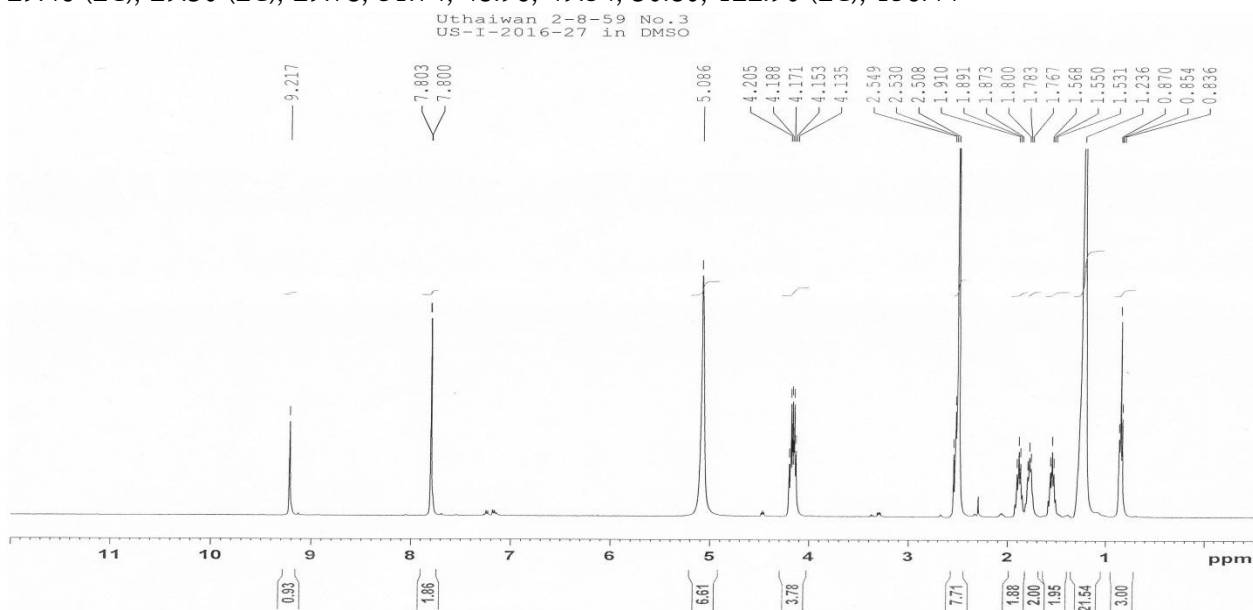


รูปที่ 4.28 <sup>13</sup>C-NMR ของสาร 1-Butylsulfonic-3-dodecylimidazonium hydrogen sulfate (3.6e)

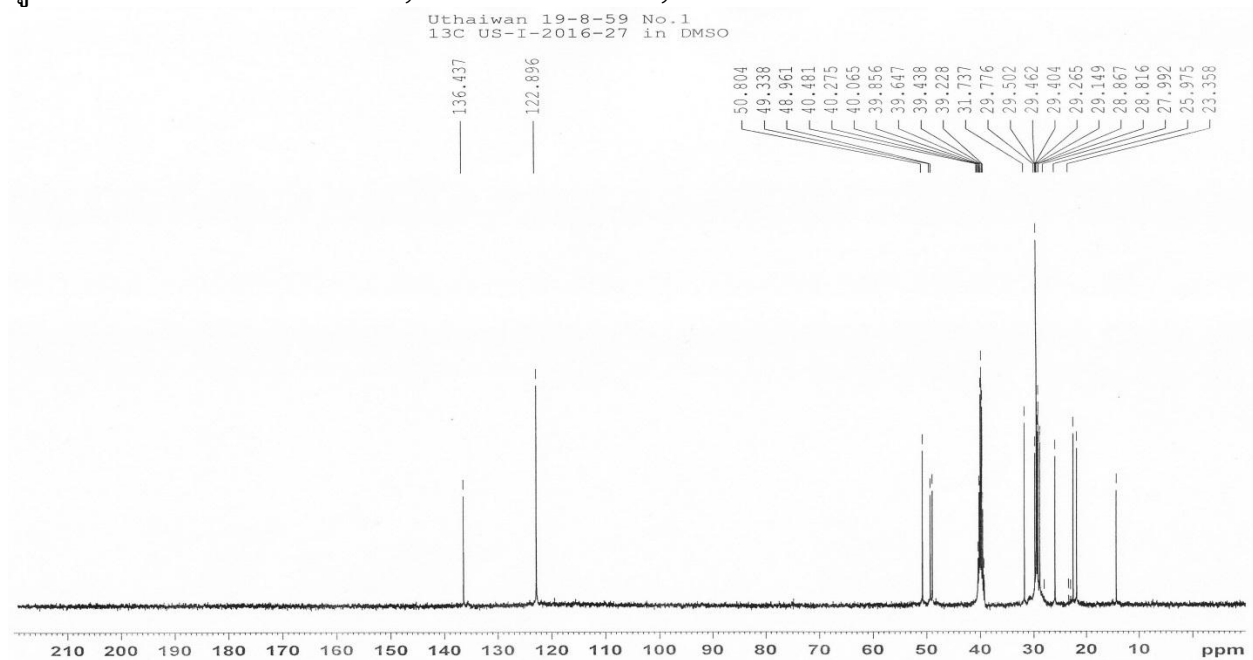


### 3.6f [bstetradecim][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]

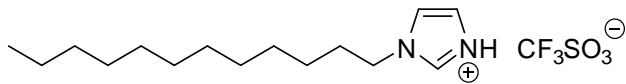
**1-Butylsulfonic-3-tetradecylimidazonium trifluoromethanesulfonate (3.6f):** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ<sub>H</sub> 0.85 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.13-1.35 (m, 22H, 11×CH<sub>2</sub>), 1.55 (quint, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.78 (quint, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.89 (quint, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.45-2.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.15 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.19 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.80 (s, 2H, 2×*H*-im), 9.22 (s, 1H, *H*-im); <sup>13</sup>C-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ<sub>C</sub> 14.31, 21.85, 22.52, 25.97, 28.82, 28.87, 29.15, 29.26, 29.40, 29.46 (2C), 29.50 (2C), 29.78, 31.74, 48.96, 49.34, 50.80, 122.90 (2C), 136.44



รูปที่ 4.29 <sup>1</sup>H-NMR ของสาร 1-Butylsulfonic-3-tetradecylimidazonium trifluoromethanesulfonate (3.6f)

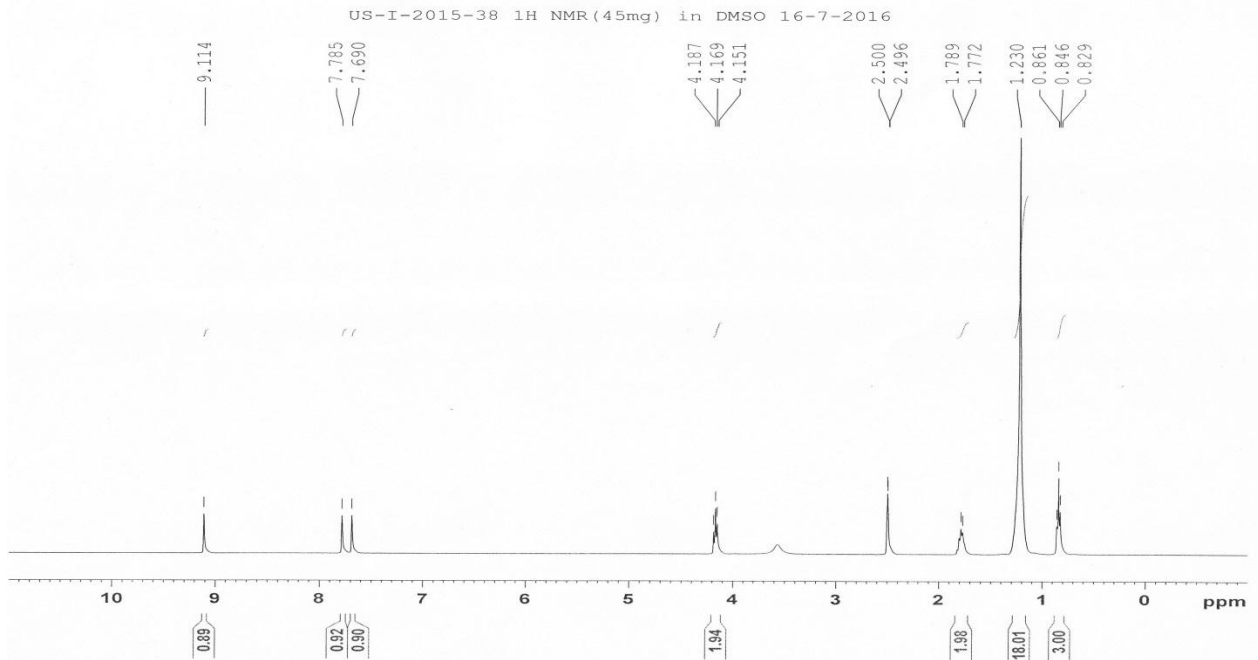


รูปที่ 4.30 <sup>13</sup>C-NMR 1-Butylsulfonic-3-tetradecylimidazonium trifluoromethanesulfonate (3.6f)

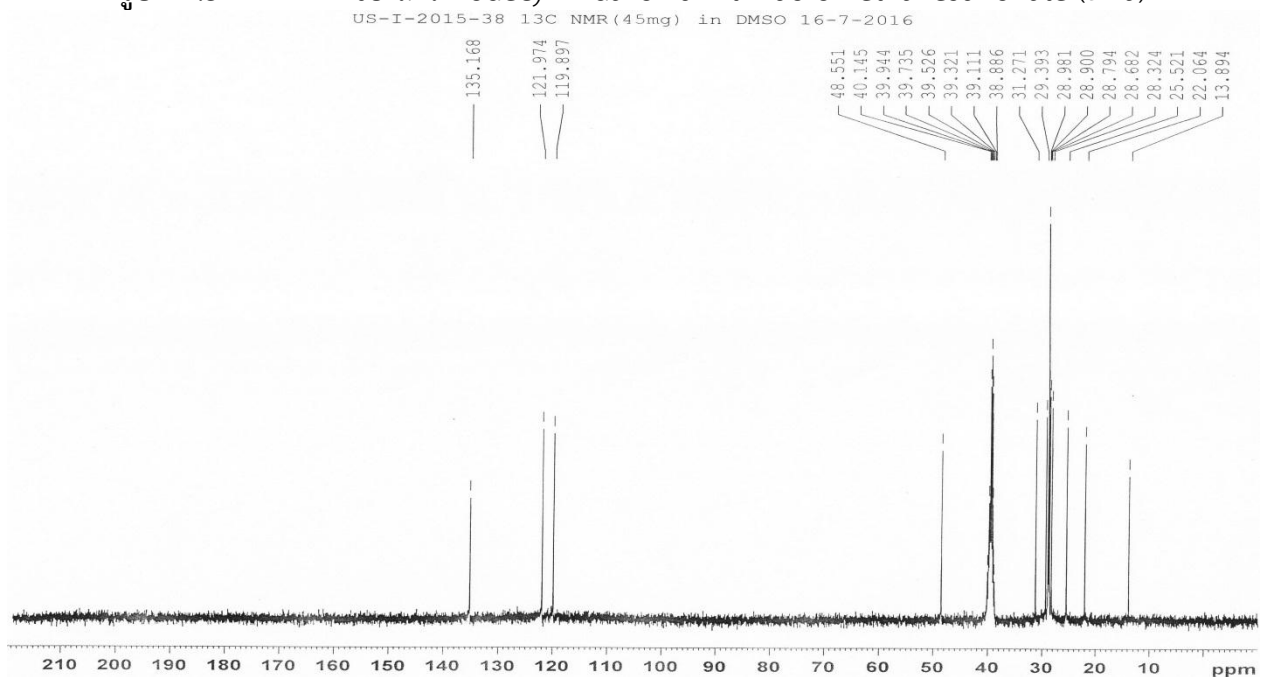


**3.7a [dodecim][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]**

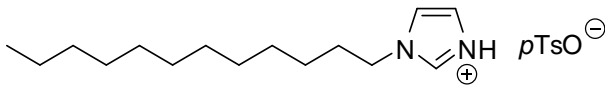
Dodecylimidazonium trifluoromethanesulfonate (3.7a): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ<sub>H</sub> 0.85 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.15-1.35 (m, 18H, 9×CH<sub>2</sub>), 1.74-1.83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.17 (t, 2H, J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.69 (s, 1H, H-im), 7.78 (s, 1H, H-im), 9.11 (s, 1H, H-im); <sup>13</sup>C-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ<sub>C</sub> 13.89, 22.06, 25.52, 28.32, 28.68, 28.79, 28.90, 28.98 (2C), 29.39, 31.27, 48.55, 119.90, 121.97, 135.17



**รูปที่ 4.31 <sup>1</sup>H-NMR ของสาร Dodecylimidazonium trifluoromethanesulfonate (3.7a)**

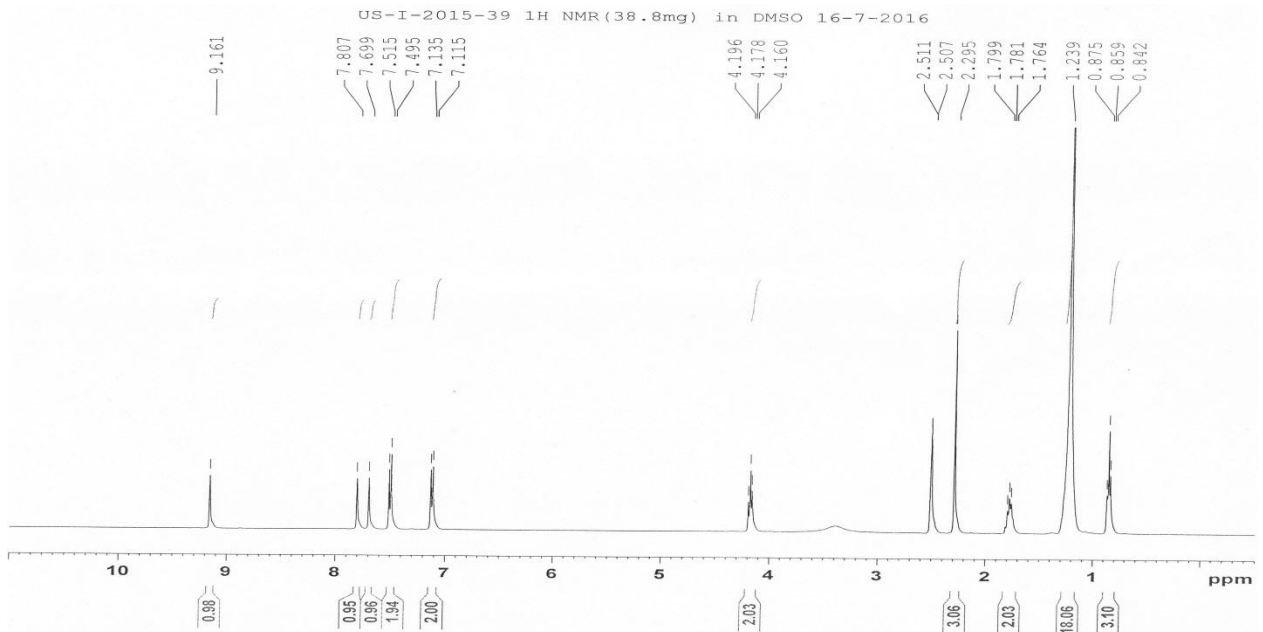


**รูปที่ 4.32 <sup>13</sup>C-NMR ของสาร Dodecylimidazonium trifluoromethanesulfonate (3.7a)**

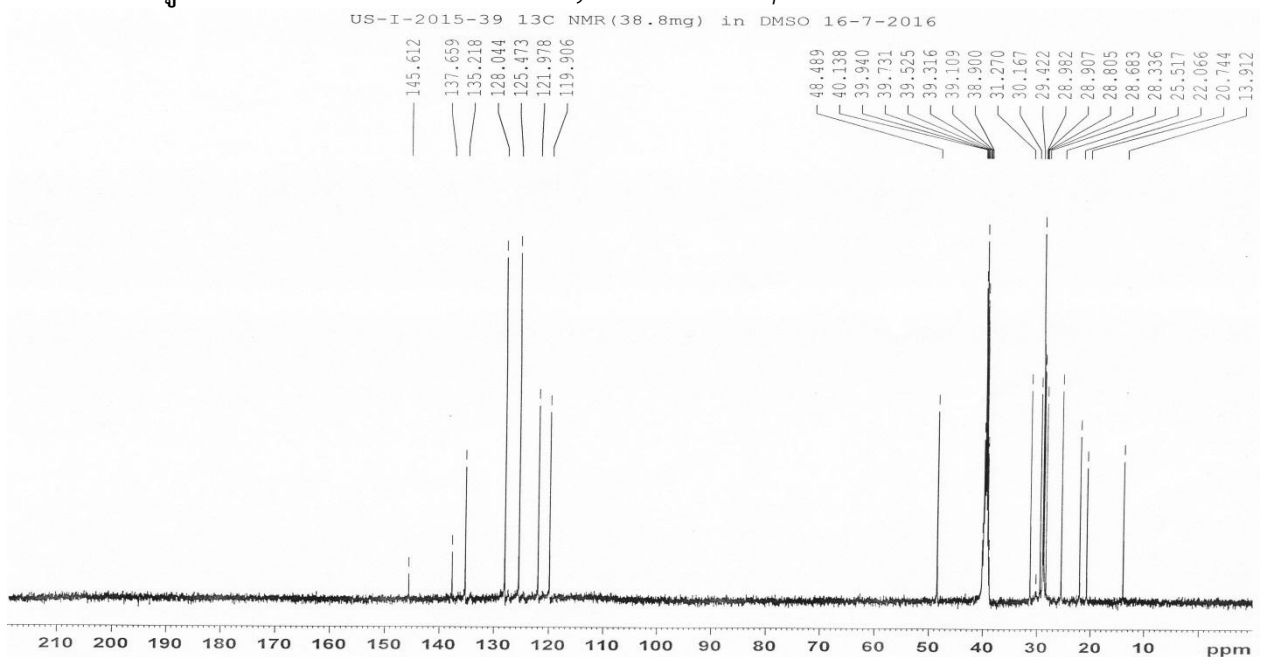


**3.7b [dodecim][pTsO]**

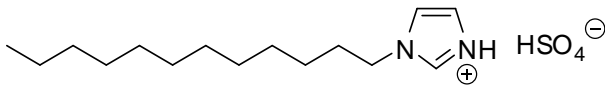
**Dodecylimidazonium *p*-toluenesulfonate (3.7b):**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta_{\text{H}}$  0.86 (t, 3H,  $J$  = 7.0 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.15-1.30 (m, 18H,  $9 \times \text{CH}_2$ ), 1.73-1.83 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.18 (t, 2H,  $J$  = 7.5 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 7.12 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz, Ar), 7.50 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz, Ar), 7.70 (s, 1H, *H*-im), 7.81 (s, 1H, *H*-im), 9.16 (s, 1H, *H*-im);  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta_{\text{C}}$  13.91, 20.74, 22.07, 25.52, 28.34, 28.68, 28.81, 28.91, 28.98 (2C), 29.42, 31.27, 48.49, 119.91, 121.98, 125.47 (2C), 128.04 (2C), 135.22, 137.66, 145.61



รูปที่ 4.33  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร Dodecylimidazonium *p*-toluenesulfonate (3.7b)

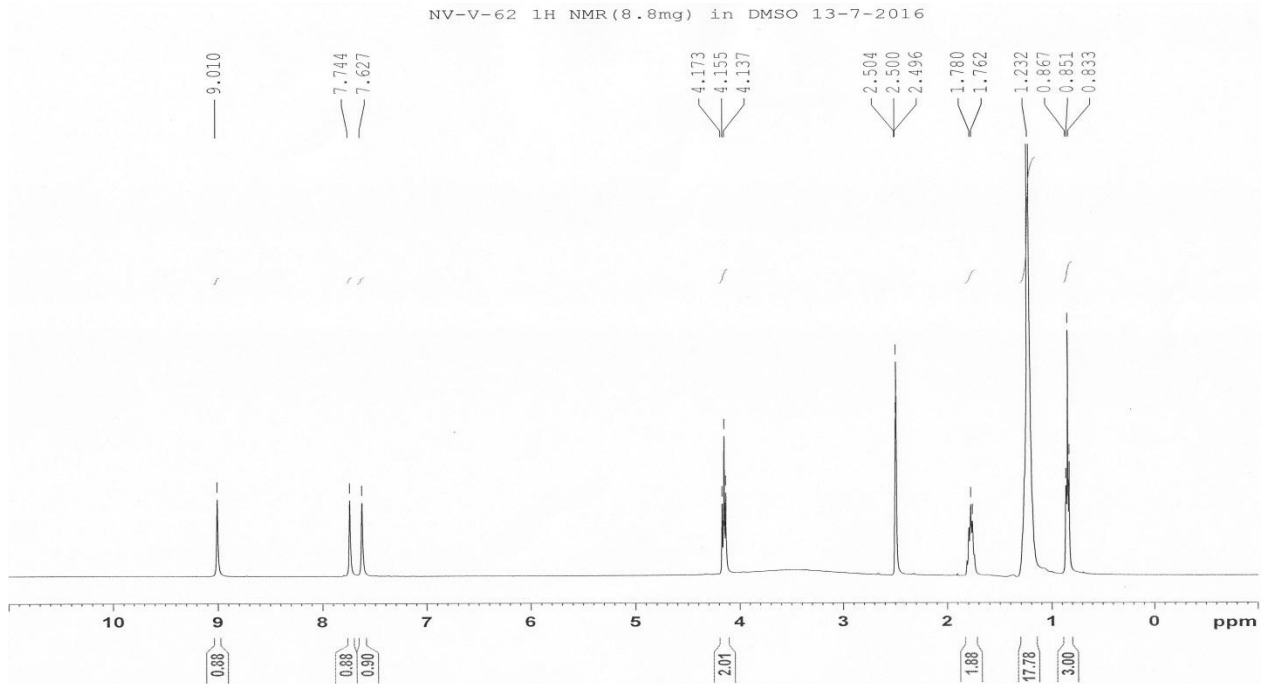


รูปที่ 4.34  $^{13}\text{C-NMR}$  ของสาร Dodecylimidazonium *p*-toluenesulfonate (3.7b)

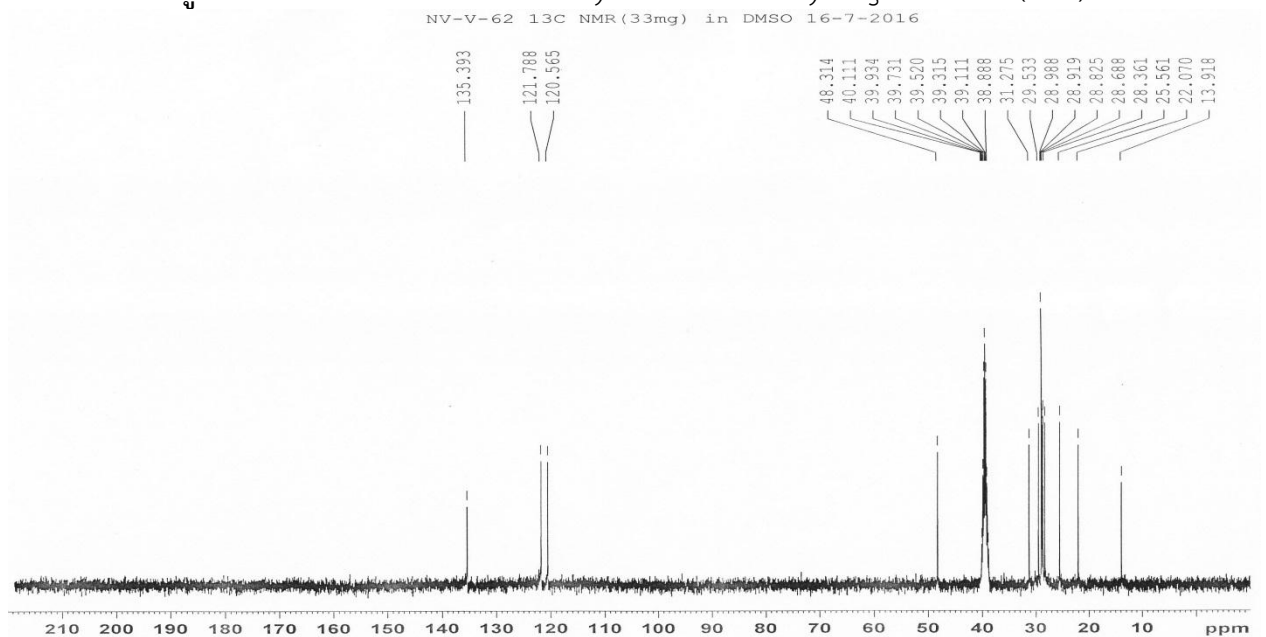


**3.7c [dodecim][pTsO]**

**Dodecylimidazonium hydrogen sulfate (3.7c):**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta_{\text{H}}$  0.85 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.15-1.30 (m, 18H,  $9 \times \text{CH}_2$ ), 1.78 (quint, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.16 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 7.63 (s, 1H,  $H$ -im), 7.74 (s, 1H,  $H$ -im), 9.01 (s, 1H,  $H$ -im);  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta_{\text{C}}$  13.92, 22.07, 25.56, 28.36, 28.69, 28.82, 28.92, 28.99 (2C), 29.53, 31.27, 48.31, 120.56, 121.79, 135.39



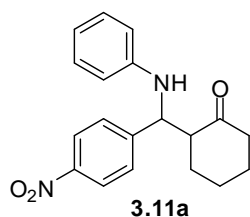
รูปที่ 4.35  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร Dodecylimidazonium hydrogen sulfate (3.7c)



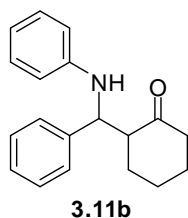
รูปที่ 4.36  $^{13}\text{C-NMR}$  ของสาร Dodecylimidazonium hydrogen sulfate (3.7c)



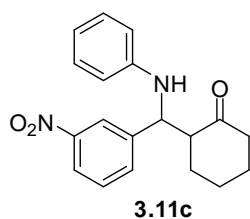
#### 4.7 พิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิค NMR-Spectroscopy ของสารอนุพันธ์



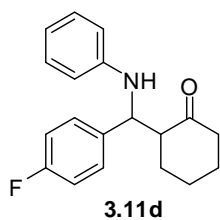
**2-[(4-nitrophenyl)(phenylamino)methyl]-cyclohexanone (3.11a):**<sup>[2],[3],[5],[8]</sup> 93% yield as a yellow solid (*syn:anti* = 47:53); m.p. 94-98 °C;  $R_f$  = 0.20 (20% EtOAc/*n*-hexane); IR (Neat): 3403, 2938, 1706, 1601, 1518, 1345, 751, 693  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.56-1.88 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 1.91-2.14 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 2.30-2.51 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.82-2.92 (m, 1H, CH), 4.60 (brs, 0.39H, *anti*-OH), 4.73 (d, 0.64H,  $J$  = 4.8 Hz, *anti*-CH), 4.88 (brs, 0.93H, *syn*-OH and *syn*-CH), 6.52 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz, ArH), 6.65-6.74 (m, 1H, ArH), 7.07-7.15 (m, 2H, ArH), 7.55-7.64 (m, 2H, ArH), 8.18 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz, ArH)



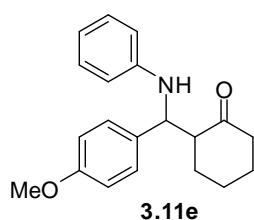
**2-[phenyl(phenylamino)methyl]-cyclohexanone (3.11b):**<sup>[1],[3-11]</sup> 86% yield as a yellow solid (*syn:anti* = 23:77); m.p. 102-106 °C;  $R_f$  = 0.41 (20% EtOAc/*n*-hexane); IR (Neat): 3399, 2936, 1702, 1602, 1505, 1451, 1317, 749, 702  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.55-1.79 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 1.81-2.01 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 2.28-2.50 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.73-2.86 (m, 1H, CH), 4.65 (d, 0.92H,  $J$  = 6.8 Hz, *anti*-CH), 4.83 (d, 0.28H,  $J$  = 4.0 Hz, *syn*-CH), 6.52-6.60 (m, 2H, ArH), 6.62-6.70 (m, 1H, ArH), 7.04-7.13 (m, 2H, ArH), 7.20-7.43 (m, 5H, ArH)



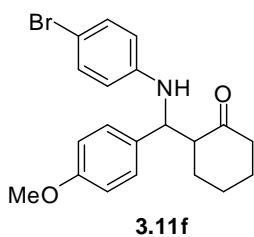
**2-[(3-nitrophenyl)(phenylamino)methyl]-cyclohexanone (3.11c):**<sup>[2],[5]</sup> 94% yield as a yellow solid (*syn:anti* = 49:51); m.p. 104-106 °C;  $R_f$  = 0.19 (10% EtOAc/*n*-hexane);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.56-1.88 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 1.92-2.18 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 2.29-2.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.83-2.94 (m, 1H, CH), 4.64 (brs, 0.37H, *anti*-OH), 4.73 (d, 0.65H,  $J$  = 4.4 Hz, *anti*-CH), 4.84-4.96 (brm, 0.97H, *syn*-OH and *syn*-CH), 6.54 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz, ArH), 6.66-6.74 (m, 1H, ArH), 7.07-7.15 (m, 2H, ArH), 7.45-7.53 (m, 1H, ArH), 7.77-7.83 (m, 1H, ArH), 8.06-8.13 (m, 1H, ArH), 8.22-8.29 (m, 1H, ArH)



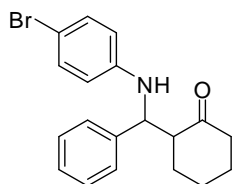
**2-[(4-fluorophenyl)(phenylamino)methyl]-cyclohexanone (3.11d):** 82% yield as a yellow solid (*syn:anti* = 39:61); m.p. 98-102 °C;  $R_f$  = 0.38 (20% EtOAc/*n*-hexane); IR (Neat): 3397, 2938, 1705, 1603, 1507, 1222, 838, 750, 693  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.57-2.12 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 2.29-2.50 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.71-2.87 (m, 1H, CH), 4.63 (d, 0.97H,  $J$  = 6.4 Hz, *anti*-CH), 4.76 (d, 0.75H,  $J$  = 4.0 Hz, *syn*-OH and *syn*-CH), 6.51-6.58 (m, 2H, ArH), 6.64-6.72 (m, 1H, ArH), 6.96-7.04 (m, 2H, ArH), 7.06-7.14 (m, 2H, ArH), 7.32-7.40 (m, 2H, ArH)



**2-[(4-methoxyphenyl)(phenylamino)methyl]-cyclohexanone (3.11e):** <sup>[3],[5],[8],[10]</sup> 77% yield as a yellow oil (*syn:anti* = 20:80);  $R_f$  = 0.34 (20% EtOAc/*n*-hexane);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.58-1.78 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 1.80-1.98 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 2.28-2.50 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.68-2.77 (m, 1H, CH), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.61 (d, 1.40H,  $J$  = 7.2 Hz, *anti*-CH), 4.74 (d, 0.34H,  $J$  = 4.0 Hz, *syn*-CH), 6.52-6.60 (m, 2H, ArH), 6.62-6.68 (m, 1H, ArH), 6.82-6.89 (m, 2H, ArH), 7.04-7.12 (m, 2H, ArH), 7.26-7.33 (m, 2H, ArH)

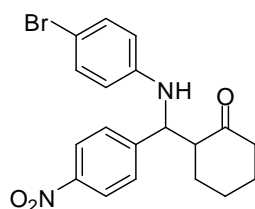


**2-[(4-methoxyphenyl)(4-bromophenylamino)methyl]-cyclohexanone (3.11f):** 83% yield as a yellow oil (*syn:anti* = 50:50);  $R_f$  = 0.34 (20% EtOAc/*n*-hexane);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.56-2.12 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 2.30-2.50 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.67-2.86 (m, 1H, CH), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.52 (d, 0.61H,  $J$  = 6.4 Hz, *anti*-CH), 4.61-4.8 (brm, 1.57H, *syn*-OH and *syn*-CH), 6.39-6.48 (m, 2H, ArH), 6.82-6.90 (m, 2H, ArH), 7.12-7.19 (m, 2H, ArH), 7.22-7.32 (m, 2H, ArH)



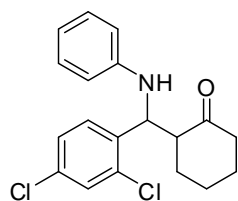
**3.11g**

**2-[(phenyl)(4-bromophenylamino)methyl]-cyclohexanone (3.11g):** 91% yield as a yellow solid (*syn:anti* = 43:57); m.p. 108-111 °C;  $R_f$  = 0.36 (20% EtOAc/*n*-hexane); IR (Neat): 3398, 2937, 1702, 1592, 1495, 813, 702  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.55-2.10 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 2.28-2.49 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.72-2.84 (m, 1H, CH), 4.56 (d, 0.61H,  $J$  = 4.0 Hz, *anti*-CH), 4.76 (d, 0.46H,  $J$  = 3.2 Hz, *syn*-CH), 6.38-6.47 (m, 2H, ArH), 7.11-7.19 (m, 2H, ArH), 7.21-7.39 (m, 5H, ArH)



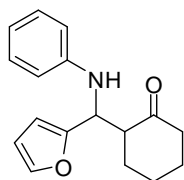
**3.11h**

**2-[(4-nitrophenyl)(4-bromophenylamino)methyl]-cyclohexanone (3.11h):** 92% yield as a yellow solid (*syn:anti* = 35:65); m.p. 66-70 °C;  $R_f$  = 0.16 (20% EtOAc/*n*-hexane); IR (Neat): 3403, 2939, 1706, 1594, 1516, 1346, 814  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.52-1.87 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 1.91-2.15 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 2.30-2.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.82-2.92 (m, 1H, CH), 4.61-4.71 (m, 0.97H, *anti*-CH), 4.78-4.84 (m, 0.53H, *syn*-CH), 4.93-5.00 (brm, 0.45H), 6.39 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz, ArH), 7.18 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz, ArH), 7.52-7.60 (m, 2H, ArH), 8.18 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz, ArH)



**3.11i**

**2-[(2,4-dichlorophenyl)(phenylamino)methyl]-cyclohexanone (3.11i):**<sup>[4]</sup> 96% yield as a yellow oil (*syn:anti* = 50:50);  $R_f$  = 0.64 (20% EtOAc/*n*-hexane); IR (Neat): 3396, 2938, 1706, 1603, 1505, 1468, 749  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.56-1.85 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 1.91-2.18 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 2.27-2.53 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.85-2.96 (m, 1H, CH), 4.43 (brs, 0.42H, *anti*-OH), 4.83 (brs, 0.53H, *anti*-CH), 5.28 (brs, 0.96H, *syn*-OH and *syn*-CH), 6.50 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz, ArH), 6.64-6.74 (m, 1H, ArH), 7.07-7.14 (m, 2H, ArH), 7.15-7.20 (m, 1H, ArH), 7.35-7.43 (m, 1H, ArH), 7.46-7.56 (m, 1H, ArH)



**3.11j**

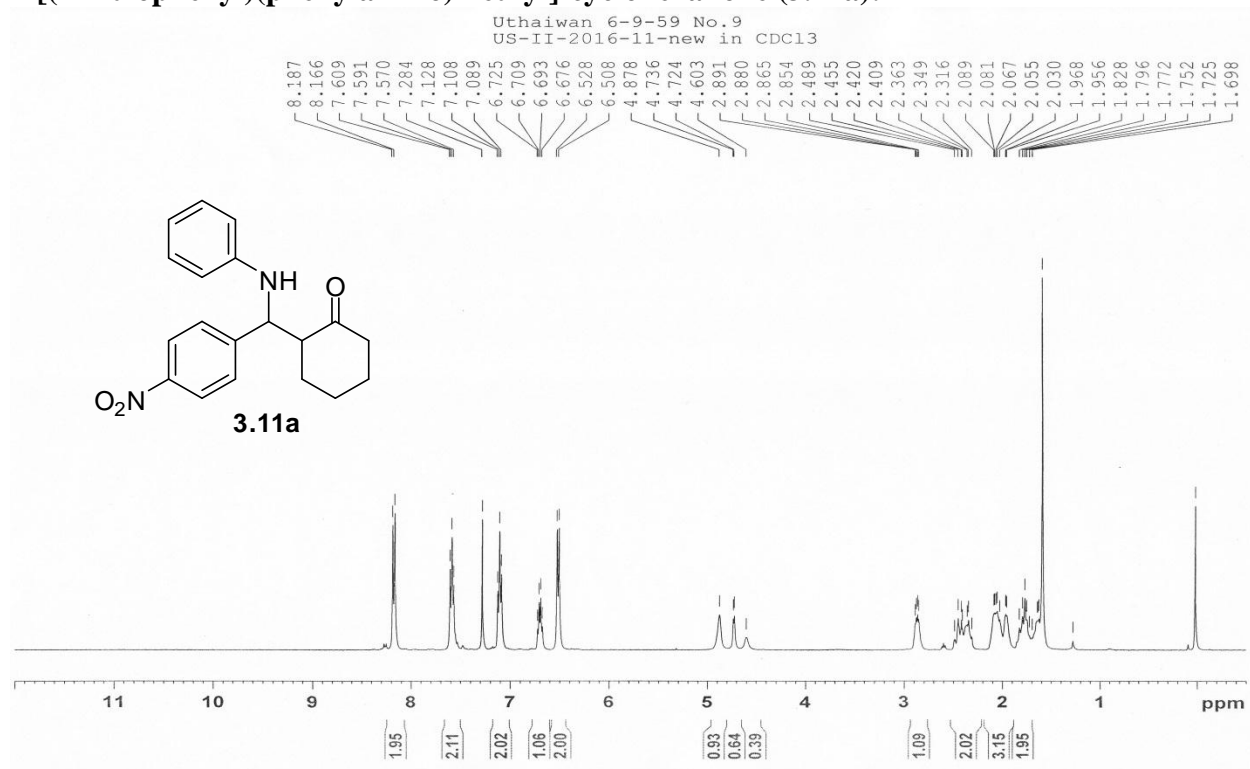
**2-[(Furan-2-yl)(phenylamino)methyl]-cyclohexanone (3.11j):**<sup>[1],[9],[11]</sup> 65% yield as a brown solid (*syn:anti* = 32:68); m.p. = 82-84 °C;  $R_f$  = 0.50 (20% EtOAc/*n*-hexane); IR (Neat): 3387, 2937, 1706, 1602, 1505, 1316, 1149, 1009, 749, 692, 598  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.60-1.80 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 1.87-2.09 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 2.28-2.50 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.90-3.08 (m, 1H, CH), 4.83 (d, 0.73H,  $J$  = 5.6 Hz, *anti*-CH), 4.90 (d, 0.35H,  $J$  = 4.4 Hz, *syn*-CH), 6.18-6.24 (m, 1H, Het-H), 6.25-6.32 (m, 1H, Het-H), 6.64-6.78 (m, 3H, ArH), 7.12-7.22 (m, 2H, ArH), 7.26-7.34 (m, 1H, Het-H)

## References

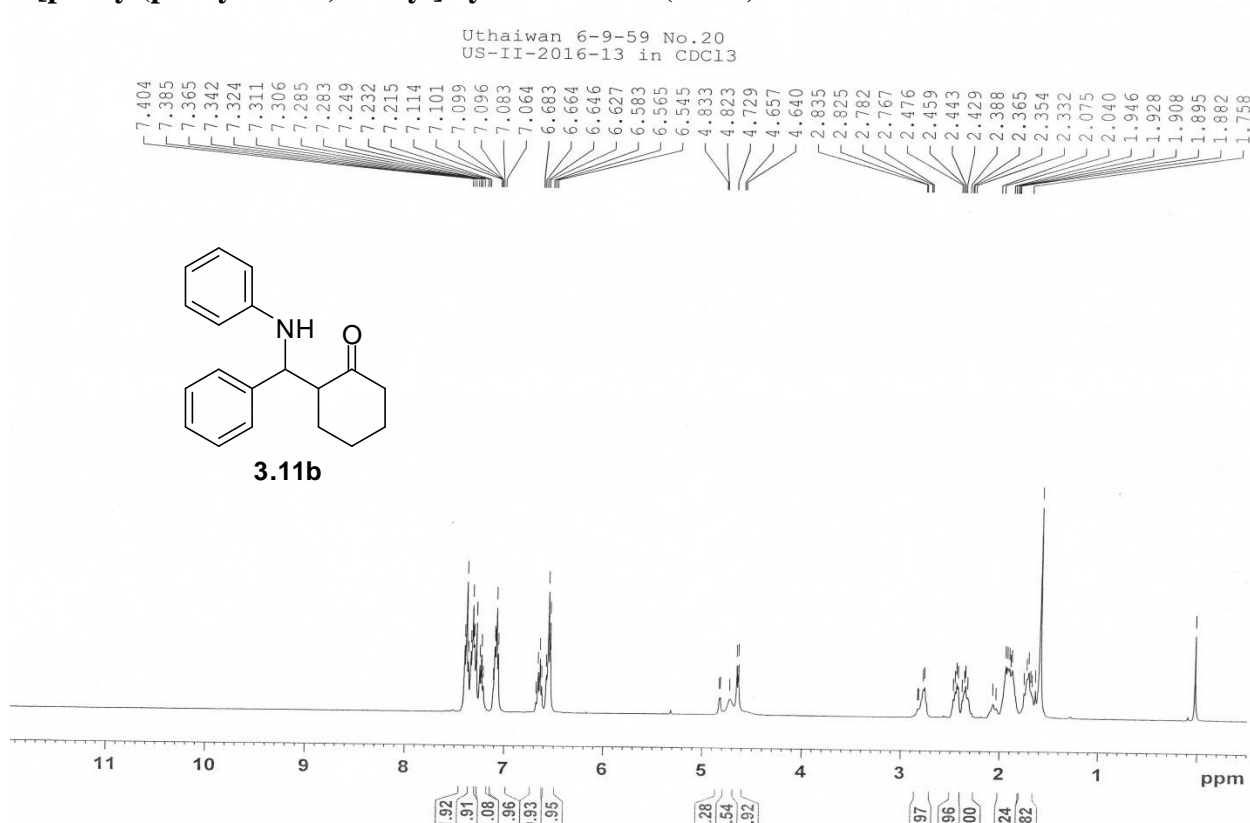
- [1] W. B. Yi and C. Cai, *Journal of journal of fluorine chemistry*, 2006, **127**, 1515-1521
- [2] C. Chen, X. Zhu, Y. Wu, H. Sun, G. Zhang, W. Zhang and Z. Gao, *Journal of molecular catalysis A: Chemical*, 2014, **395**, 124-127
- [3] T. He, K. Li, M. Y. Wu, X. W. Feng, N. Wang, H. Y. Wang, C. Li and Q. Yu, *Journal of molecular catalysis B: Enzymatic*, 2010, **67**, 189-194
- [4] N. Azizi, L. Torkiyan and M. R. Saidi, *Organic Letters*, 2006, **10**, 2079-2082
- [5] T. Chang, L. He, L. Bian, H. Han, M. Yuan and X. Gao, *RSC Advance*, 2014, **4**, 727-731
- [6] D. Zareyee and H. Alizadeh, *RSC advance*, 2014, **4**, 37941-37946
- [7] B. C. Ranu, S. Samanta and S. K. Guchhait, *Tetrahedral*, 2002, **58**, 983-988
- [8] H. Wu, Y. Shen, L. Y. Fan, Y. Wan, P. Zhang, C. F. Chen and W. X. Wang, *Tetrahedral*, 2007, **63**, 2404-2408
- [9] E. Rafiee, S. Eavani, F. K. Nejad and M. Joshaghani, *Tetrahedral*, 2010, **66**, 6858-6863
- [10] M. Kei, K. Shu, *Org. Lett.*, 1999, **1(12)**, 1965-1967.

#### 4.8 $^1\text{H-NMR}$ spectrum ของสารอนุพันธ์

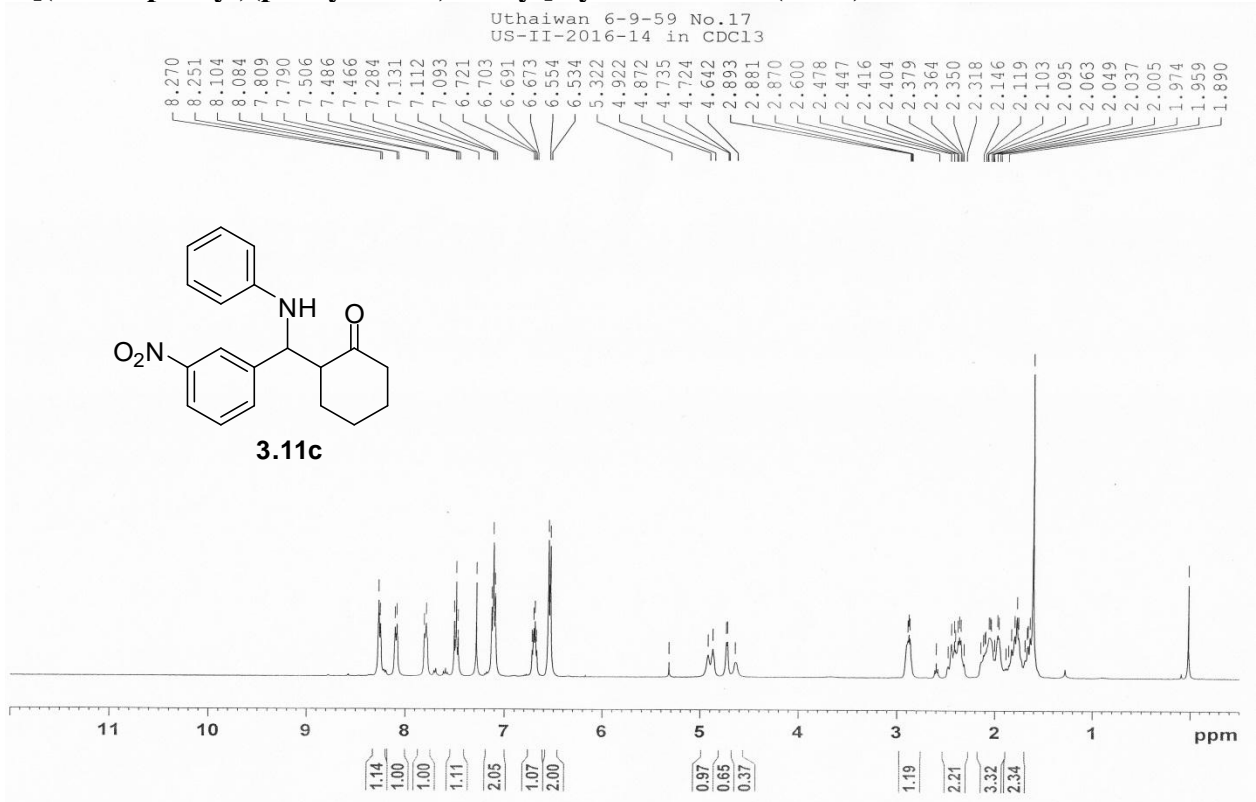
#### 2-[(4-nitrophenyl)(phenylamino)methyl]-cyclohexanone (3.11a):



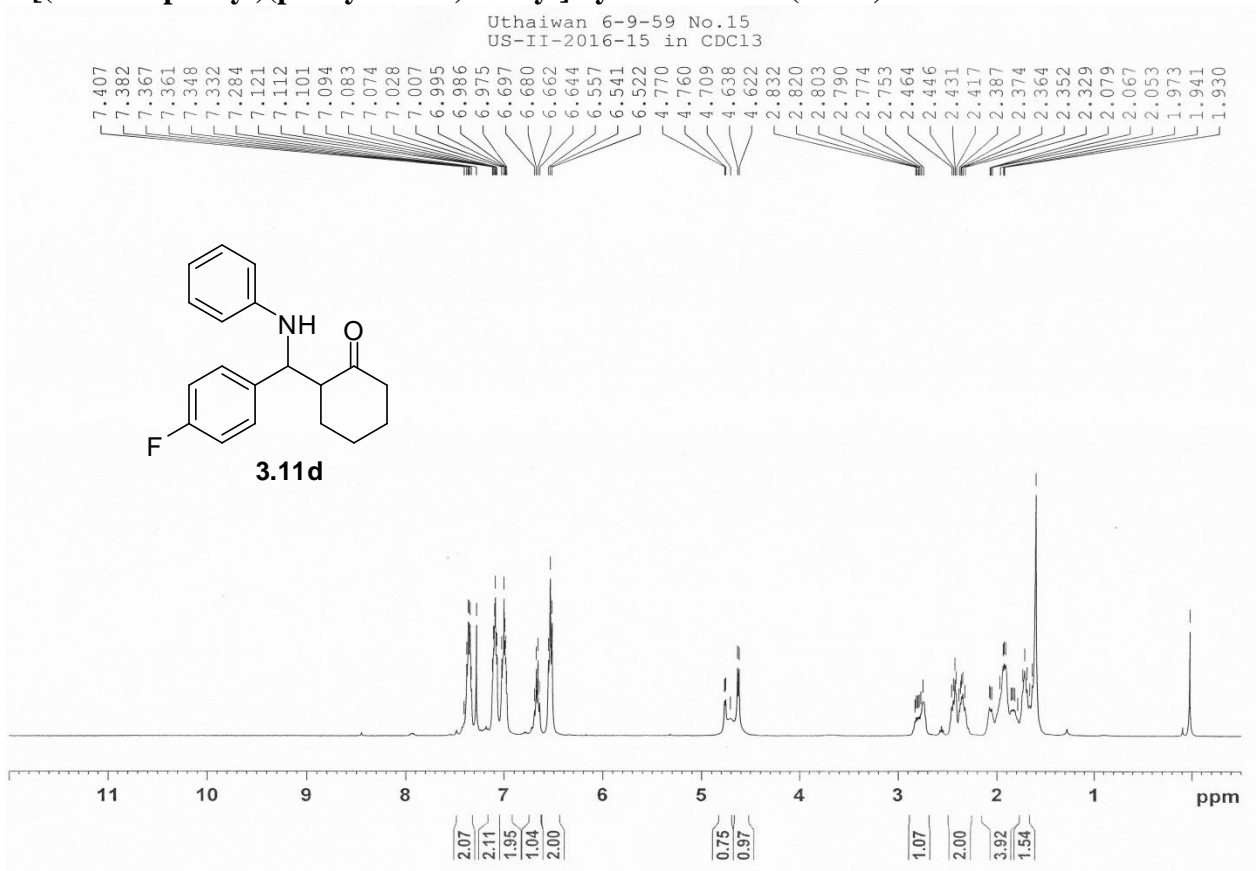
#### 2-[phenyl(phenylamino)methyl]-cyclohexanone (3.11b):



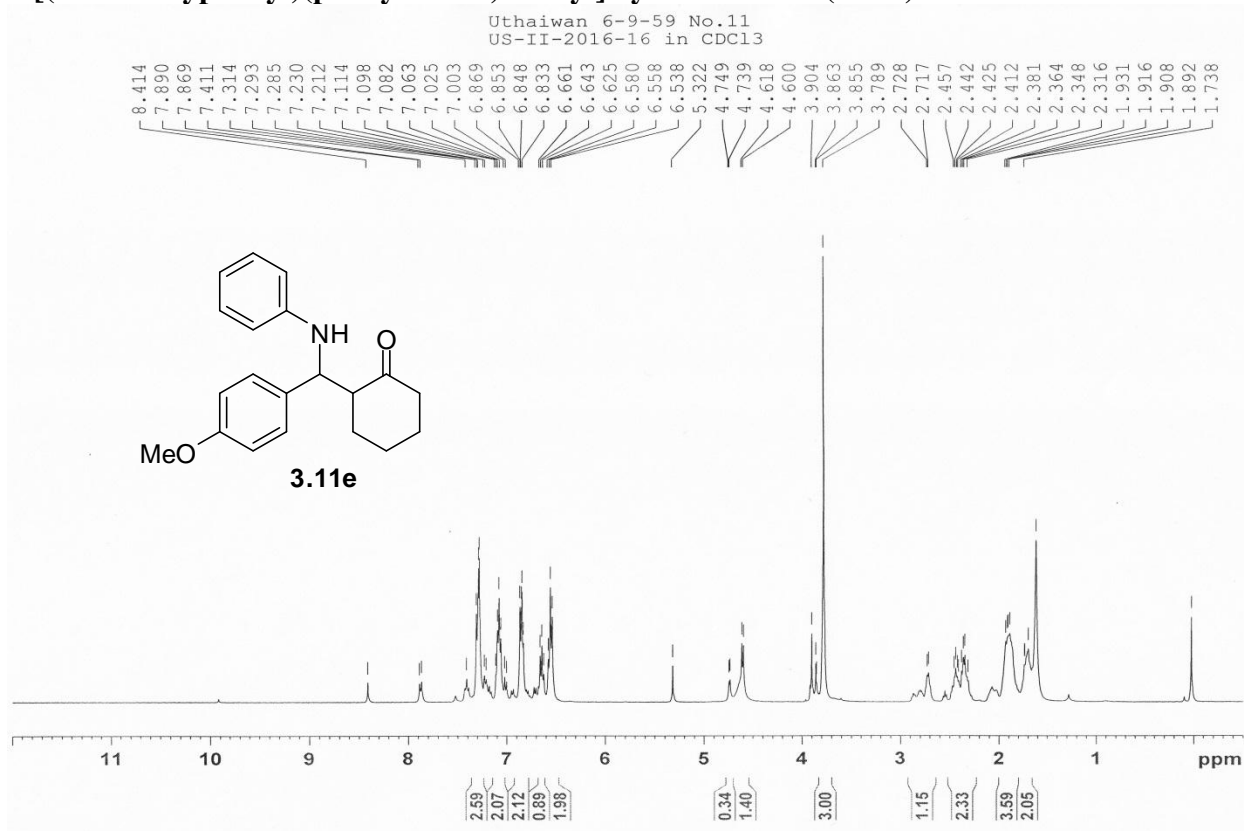
### 2-[(3-nitrophenyl)(phenylamino)methyl]-cyclohexanone (3.11c):



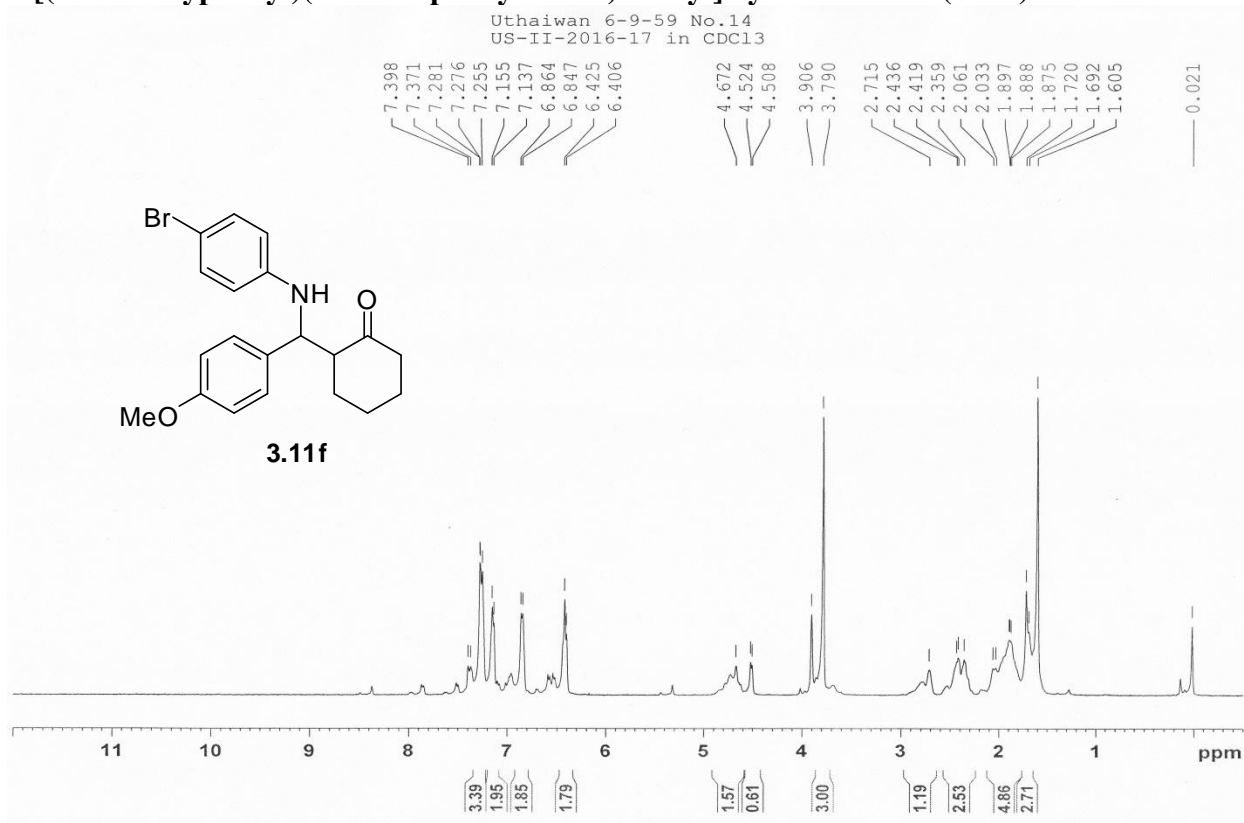
### 2-[(4-fluorophenyl)(phenylamino)methyl]-cyclohexanone (3.11d):



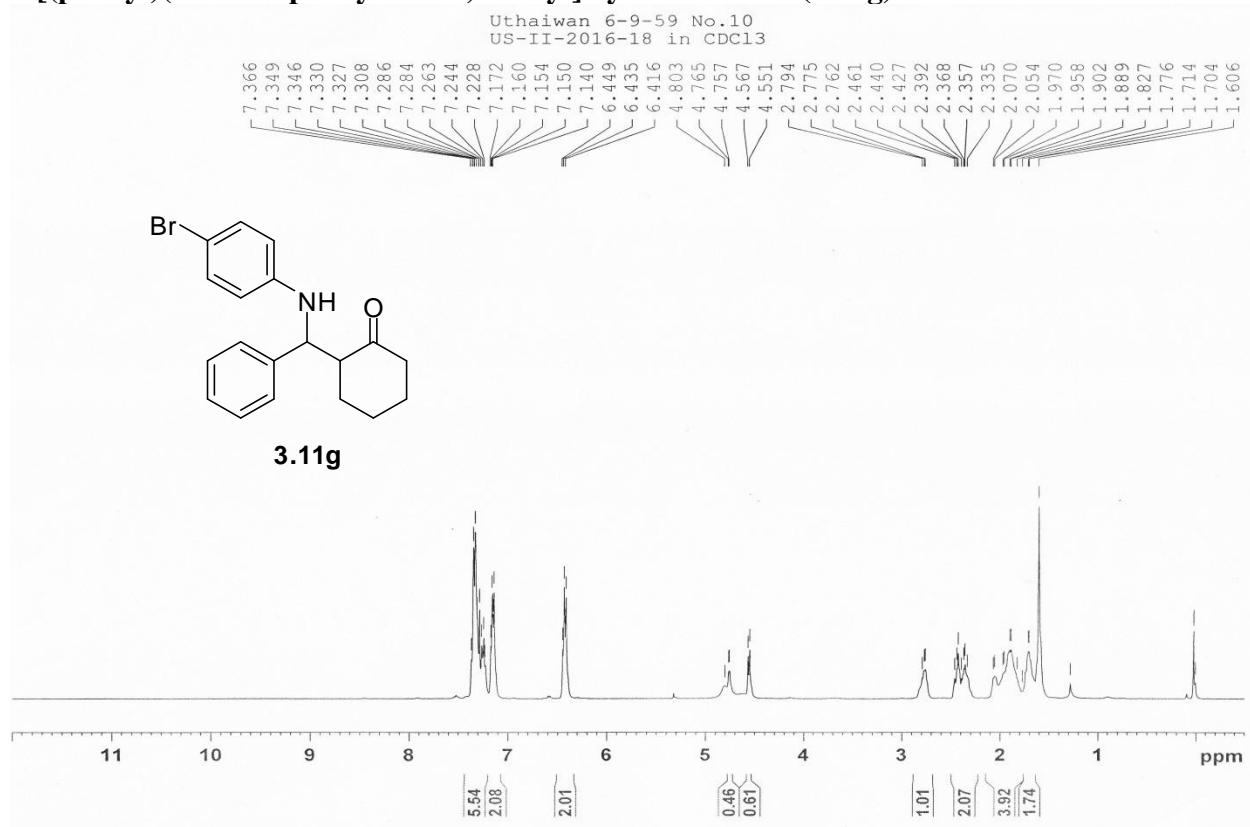
### 2-[(4-methoxyphenyl)(phenylamino)methyl]-cyclohexanone (3.11e):



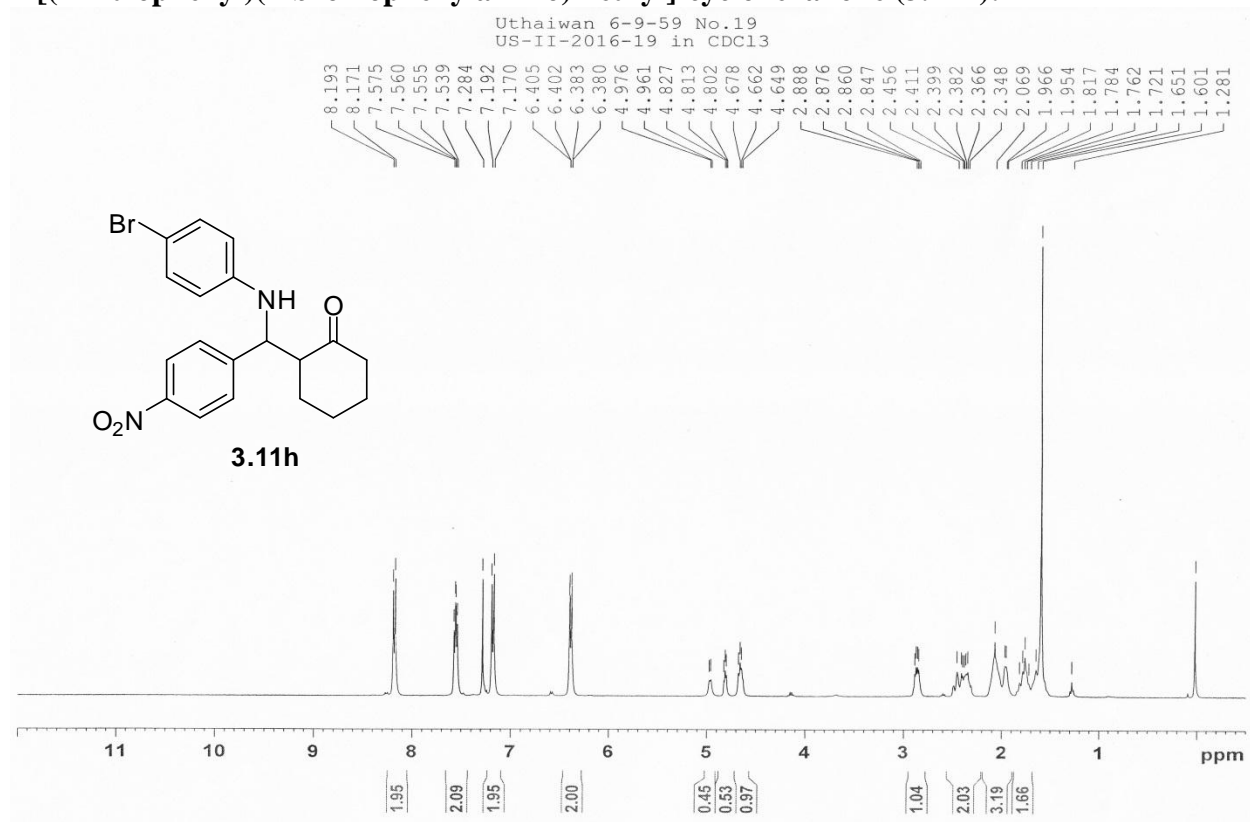
### 2-[(4-methoxyphenyl)(4-bromophenylamino)methyl]-cyclohexanone (3.11f):



### 2-[(phenyl)(4-bromophenylamino)methyl]-cyclohexanone (3.11g):

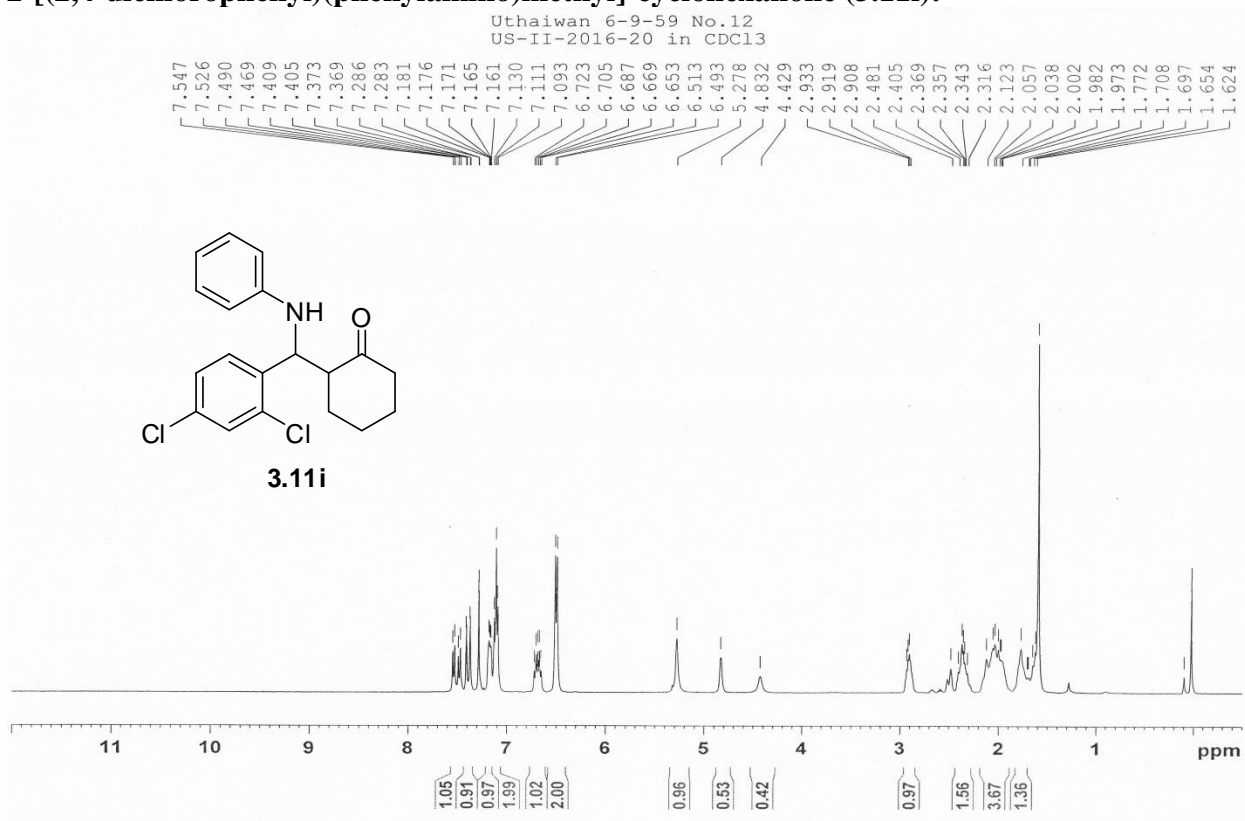


### 2-[(4-nitrophenyl)(4-bromophenylamino)methyl]-cyclohexanone (3.11h):

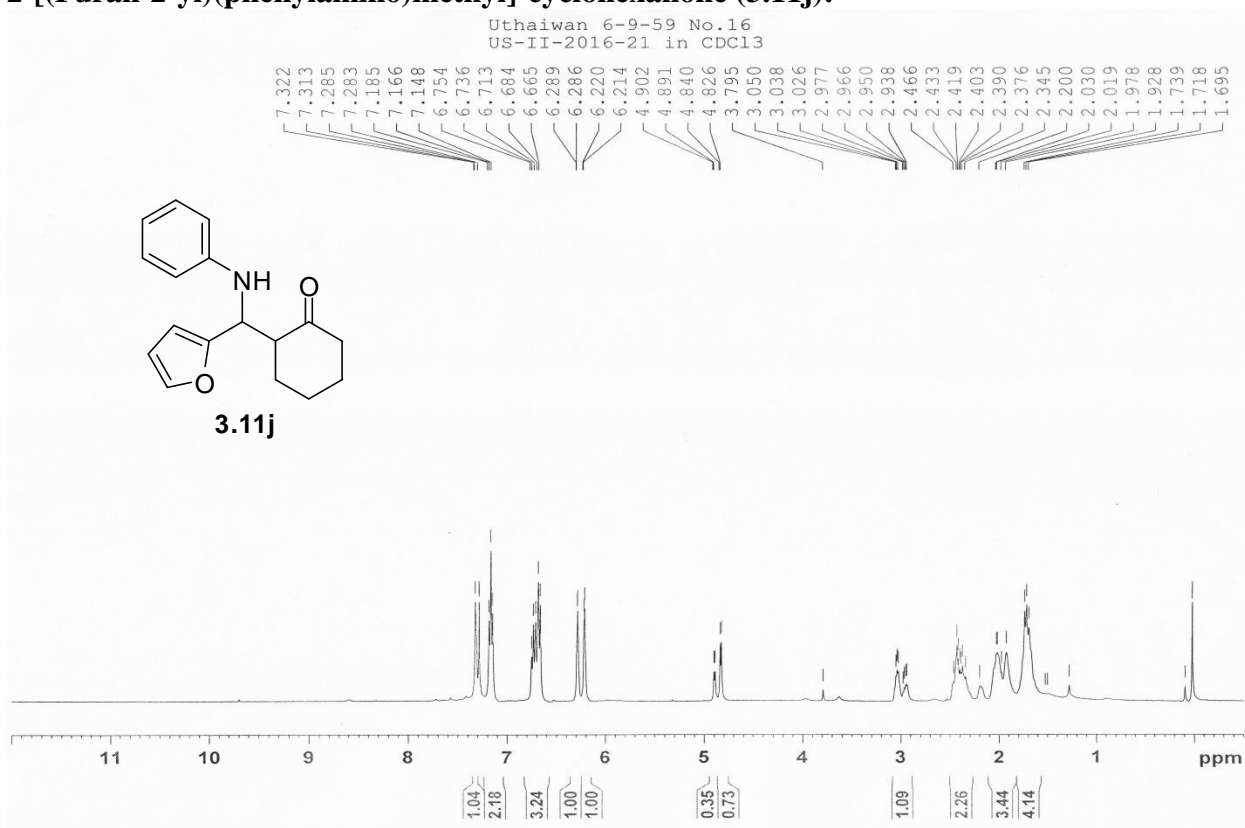




### 2-[(2,4-dichlorophenyl)(phenylamino)methyl]-cyclohexanone (3.11i):



### 2-[(Furan-2-yl)(phenylamino)methyl]-cyclohexanone (3.11j):



- [1] M. Isobe, A. Hamajima ‘Ciguatoxin: developing the methodology for total synthesis’. *Nat. Prod. Rep.*, **2010**, *27*, 1204-1226.
- [2] a) B. Yan, Y. Liu ‘Gold-Catalyzed Multicomponent Synthesis of Aminoindolizines from Aldehydes, Amines, and Alkynes under Solvent-Free Conditions or in Water’. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 4323-4326; b) X. Xu, D. Cheng, J. Li, H. Guo, J. Yan ‘Copper-Catalyzed Highly Efficient Multicomponent Reactions: Synthesis of 2-(Sulfonylimino)-4-(alkylimino)azetidines Derivatives’ *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1585-1587; c) Y. Ohta, H. Chiba, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno. ‘Construction of Nitrogen Heterocycles Bearing an Aminomethyl Group by Copper-Catalyzed Domino Three-Component Coupling-Cyclization’. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 7052-7058
- [3] T. Wang, X.-G. Huang, J. Liu, B. Li, J.-J. Wu, K.-X. Chen, W.-L. Zhu, X.-Y. Xu, B.-B. Zeng ‘An efficient one-pot synthesis of substituted 2-aminothiophenes via three-component Gewald reaction catalyzed by L-proline’ *Synlett*, **2010**, 1351-1354.
- [4] a) I. F. Uchegbu, S. P. Vyas. ‘Non-ionic surfactant based vesicles (niosomes) in drug delivery’ *Int. J. Pharm.* **1998**, *172*, 33-70; b) J. Jiao. ‘Polyoxyethylated nonionic surfactants and their application in topical ocular drug delivery’ *Advanced drug delivery reviews*. **2008**, *60*, 1663-1673.
- [5] M. Shiri, M. A. Zolfigol. ‘Surfactant-type catalysts in organic reactions’ *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 587-598.
- [6] M. Li, H. Fu, M. Yang, H. Zheng, Y.-e. He, H. Chen, X. Li. ‘Micellar effect of cationic gemini surfactants on organic/aqueous biphasic catalytic hydroformylation of 1-dodecene’ *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *235*, 130-136.
- [7] L.-M. Wang, N. Jiao, J. Qui, J.-J. Yu, J.-Q. Liu, F.-L. Guo, Y. Liu. ‘Sodium strarate-catalyzed multicomponent reactions for efficient synthesis of spirooxindoles in aqueous micellar media’ *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 339-343.
- [8] a) J. Wang, F.-X. Xu, X.-F. Lin, Y.-G. Wang. ‘Molecular iodine-catalyzed diastereoselective synthesis of cis-fused pyranobenzopyrans and furanobenzopyrans’ *Tetrahedron Letters*. **2008**, *49*, 5208-5210.
- [9] C. Yu, H. Lyu, Y. Cai, X. Miao, Z. Miao. ‘An environmentally benign approach for the synthesis of 3,3’-pyrrolidonyl spirooxindole derivatives via a cascade Knoevenagel-Michael-cyclization multicomponent reaction’ *RSC Adv.* **2013**, *3*, 18857-18862.
- [10] M. Wang, P. Li, L. Wang. ‘Silica-immobilized NHC-CuI complex: An efficient and reusable catalyst for A3-coupling (Aldehyde-Alkyne-Amine) under solventless reaction conditions’ *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2255-2261.

- [11] D. Hong, Y-Y. Yang, Y-G. Wang, X-F. Lin. 'A Yb(OTf)<sub>3</sub>/PEG-supported quaternary ammonium salt catalyst system for a three-component Mannich-type reaction in aqueous media' *synlett*, **2009**, 7, 1107-1110.
- [12] P. Rao, S. Konda, J. Iqbal, S. Oruganti. 'InCl<sub>3</sub> catalyst three-component synthesis of  $\alpha$ -benzylamino coumarins and diketones' *Tetrahedron Letters*, **2012**, 53, 5314-5317.
- [13] M. G. Dekamin, Z. Mokhtari. 'Highly efficient and convenient Strecker reaction of carbonyl compounds and amines with TMSCl catalyzed by MCM-41 anchored sulfonic acid as a recoverable catalyst' *Tetrahedron*, **2012**, 68, 922-930.
- [14] K. Manabe, Y. Mori, S. Kobayashi. 'Three-component carbon-carbon bond-forming reactions catalyzed by a Bronsted acid-surfactant-combined catalyst in water' *Tetrahedron*, **2001**, 57, 2537-2544.
- [15] S. Shirakawa, S. Kobayashi. 'Carboxylic acid catalyzed three-component Aza-Friedel-Crafts reaction in water for the synthesis of 3-substituted indoles' *Org. Lett*, **2006**, 8, 4939-4942.
- [16] F. Dong, F. Zhenghao, L. Zuliang. 'Functionalized ionic liquid as the recyclable catalyst for Mannich-type reaction in aqueous media' *Catal. Commun.* **2009**, 10, 1267-1270.
- [17] K. Pradhan, S. Paul, A. R. Das. 'Fe(DS)<sub>3</sub>, an efficient lewis acid-surfactant-combined catalyst (LASC) for the one pot synthesis of chromeno[4,3-b]chromene derivatives by assembling the basic building blocks' *Tetrahedron Letters*, **2013**, 54, 3105-3110.
- [18] R. Sharma, A. K. Pandey, P. M. S. Chauhan. 'A greener protocol for accessing 2,3-dihydro/spiroquinazolin-4(1H)-ones: Natural acid-SDS catalyst three-component reaction' *Synlett*, **2012**, 23, 2209-2214.
- [19] Y. Ye, Q. Ding, J. Wu. 'Three-component reaction of 2-alkynylbenzaldehyde, amine, and nucleophile using Lewis acid-surfactant combined catalyst in water' *Tetrahedron*, **2008**, 64, 1378-1382.
- [20] L. Lin, Y. Li, S. Zhang, S. Li. 'Enhancing activity of Suzuki reactions in water by using Guanidinium ionic liquid stabilized palladium micelle catalyst' *Synlett*, **2011**, 12, 1779-1783.
- [21] G. Zhang, H. Zhou, J. Hu, M. Liu, Y. Kuang. 'Pd nanoparticles catalyst ligand-free Heck reaction in ionic liquid microemulsion' *Green Chem.*, **2009**, 11, 1428-1432.
- [22] S. Paul, A. R. Das. 'A new application of polymer supported, homogeneous and reusable catalyst PEG-SO<sub>3</sub>H in the synthesis of coumarin and uracil fused pyrrole derivatives' *Catal. Sci. Technol.*, **2012**, 2, 1130-1135.

ภาคผนวก

## Ionic base-surfactant catalyzed Mannich reaction in water

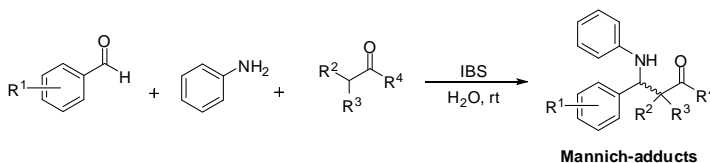
Warapong Sanapak, Rungnapha Saeeng, Uthaiwan Sirion\*

*Department of Chemistry and Center for Innovation in Chemistry,  
Faculty of Science, Burapha University, Sangsook, Chonburi 20131, Thailand*

---

### Abstract

A novel procedure for Mannich-type reaction of aromatic aldehydes, aniline and ketones was investigated. The ionic base-surfactant (IBS) was employed as an efficient catalyst in water media to catalyze the reaction under mild and eco-friendly conditions. Notably, 1-dodecyl-3-methylimidazolium toluenesulfonate ([dodecmim][pTsO]) exhibited the best catalytic activity to afford the desired products in fair to good yields. In addition, the catalyst can be recycled for three times with a bit of lower product yields.



© 2015 Published by Burapha University.

*Keywords:* Ionic base-surfactant; Mannich reaction; Water media

---

\* Corresponding author. Tel.: +66-98-026-2181; fax: +66-38-39-3494.  
E-mail address: [uthaiwan@buu.ac.th](mailto:uthaiwan@buu.ac.th)

## 1. Introduction

Mannich reactions are the most versatile reaction providing the biological compounds and useful synthetic intermediates<sup>1-2</sup>. Several methods have been studied to develop the efficient reaction conditions<sup>3-13</sup>, practically, in the presence of protic and Lewis acid catalysts. Recently, the reactions in water become a wide range of applied organic syntheses due to water is cheap, green and non-harmful solvents. However, some of these reports still involved the use of catalysts which are difficult to handle, expensive reagents, and harsh reaction condition. Moreover, some catalysts can be destroyed during workup, cannot be reused and led to environmental pollution. Therefore, the finding stable and environmental-friendly catalysts for performing the reactions in water media are challenged.

Ionic liquids (ILs)<sup>14-15</sup> have received much attention as eco-friendly solvents in chemical syntheses, especially the reactions that required high temperature such as Heck reaction<sup>16-17</sup>, Stille coupling reaction<sup>18</sup>, Diels-Alder reactions<sup>19-20</sup>, and other reactions<sup>21-23</sup> because of their unique properties such as low volatility, non-flammability, high thermal stability, negligible vapor pressure, and ability to dissolve a wide range of materials. Nowadays, ionic liquids are designed in variety of cations, anions and substitutes. Some specific functional groups are also incorporated for task-specific ionic liquids to enhance the ability of catalyst such as acid, base, and ligands<sup>24-27</sup>.

Surfactants are versatile compounds in various chemical applications. Recently, surfactants have been used as catalysts in several organic reactions, especially, processes in water systems<sup>28</sup>. Surfactant-combined catalysts have attracted much attention for being catalysts in water media in which displays as the environmentally benign solvent. The catalysts can activate the intermediate by creating effective colloidal dispersions<sup>29-31</sup> such as DBSA (*p*-dodecylbenzenesulfonic acid)<sup>6</sup>, fatty acid<sup>32</sup>, sodium dodecyl sulfate (SDS)<sup>33-35</sup>, sodium stearate<sup>36</sup>, and PEG. Interestingly, these surfactants have been applied to prepare the ionic base-surfactants<sup>37-42</sup> which expected much miscible in water, and their homogeneous system is readily separated from the reaction and can be reused. Herein, we have interested in green chemistry and task specific ionic liquid base-surfactant catalysts for Mannich-type reaction. A series of ionic base-surfactant (Fig. 1) were synthesized and used as reusable catalyst under mild and eco-friendly conditions for the one-pot three components Mannich-type reaction under water system.

## 2. Results and discussion

A series of ionic base-surfactants base on imidazonium and pyridinium salts bearing long-chain hydrocarbons (8, 10, and 12 carbon atoms) (Fig. 1) was easily prepared *via N*-alkylation to obtain ionic base-surfactants with bromide anion and followed by bromide anion exchange reaction.

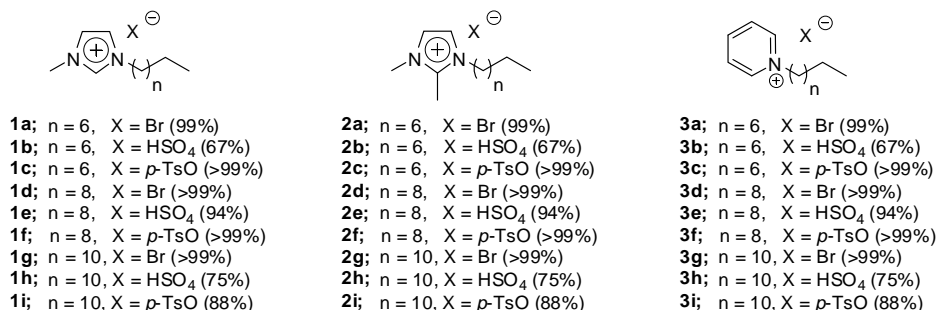
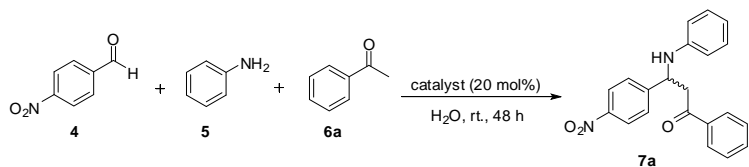


Fig. 1. The structures of ionic base-surfactants

1-Methylimidazole, 1,2-dimethylimidazole or pyridine were reacted with long-chain alkyl bromide in acetonitrile at 70-80 °C for 24 hour affording the corresponding bromide anions (**1a**, **1d**, **1g**, **2a**, **2d**, **2g**, **3a**, **3d**, and **3g**). Then, bromide anion was exchanged with two different acids, sulfuric acid and *p*-toluenesulfonic acid in water at room temperature to obtain eighteen derivatives having hydrogen sulfate (HSO<sub>4</sub>) and *p*-toluenesulfonate (*p*TsO) anions (**1b**, **1c**, **1e**, **1f**, **1h**, **1i**, **2b**, **2c**, **2e**, **2f**, **2h**, **2i**, **3b**, **3c**, **3e**, **3f**, **3h**, and **3i**).

Subsequently, synthetic ionic base-surfactants having HSO<sub>4</sub> and *p*TsO anions were examined the catalytic activity for Mannich-type reaction. We carried out the reaction by using 4-nitrobenzaldehyde (**4**), aniline (**5**), and acetophenone (**6a**) as a model partner. Under the same condition, the reaction was stimulated by 20 mol% of catalyst in water system at room temperature for 48 h. After completing the reaction in water, the desired product (**7a**) was easily separated by simple extraction with EtOAc. Then, the organic layer was combined and analyzed by HPLC to determine percent of conversion. The results are summarized in Table 1.

Table 1. Screening the activities of catalysts in water<sup>a</sup>



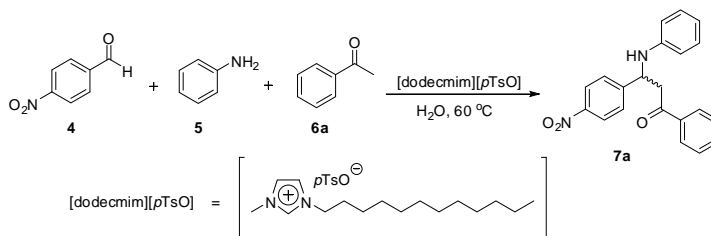
Entry	Catalyst	Conversion (%) <sup>b</sup>
1	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0
2	<i>p</i> TsOH	4
3	DBSA	55(69) <sup>c</sup>
4	Decanoic acid	17
5	Sodium dodecyl sulfate	4
6	<b>1b</b> ; [omim][HSO <sub>4</sub> ]	0
7	<b>1c</b> ; [omin][ <i>p</i> TsO]	7
8	<b>1e</b> ; [decmin][HSO <sub>4</sub> ]	2
9	<b>1f</b> ; [decmin][ <i>p</i> TsO]	12
10	<b>1h</b> ; [dodecmim][HSO <sub>4</sub> ]	4
<b>11</b>	<b>1i</b> ; [dodecmin][ <i>p</i> TsO]	<b>24</b>
12	<b>2b</b> ; [odmim][HSO <sub>4</sub> ]	0
13	<b>2c</b> ; [odmin][ <i>p</i> TsO]	1
14	<b>2e</b> ; [decdmim][HSO <sub>4</sub> ]	2
15	<b>2f</b> ; [decdmim][ <i>p</i> TsO]	15
16	<b>2h</b> ; [dodecdmim][HSO <sub>4</sub> ]	1
17	<b>2i</b> ; [dodecdmin][ <i>p</i> TsO]	6
18	<b>3b</b> ; [opy][HSO <sub>4</sub> ]	0
19	<b>3c</b> ; [opy][ <i>p</i> TsO]	18
20	<b>3e</b> ; [decpy][HSO <sub>4</sub> ]	0
21	<b>3f</b> ; [decpy][ <i>p</i> TsO]	4
22	<b>3h</b> ; [dodecpy][HSO <sub>4</sub> ]	1
23	<b>3i</b> ; [dodecpy][ <i>p</i> TsO]	13

<sup>a</sup>Scale and Condition: 0.25 mmol of (**4**), (**5**), and (**6a**), 20 mol% catalyst, 1.5 mL of water, rt, 48 h

<sup>b</sup>Determined by HPLC; <sup>c</sup>Reported by another group<sup>5</sup>

As a result, we found that H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and *p*TsOH acids alone gave almost no reaction (entries 1 and 2, respectively). While, yield of product (**7a**) was increased when use of surfactant-type catalysts (entries 3, 4, and 5). Indeed, following the previously report<sup>6</sup>, DBSA was found to be a good catalyst (entry 3). This result suggests that the long alkyl chain on surfactant-type catalyst could improve the catalytic activity in water system probably due to the formation of hydrophobic colloidal particles in water. However, unfortunately, these catalysts could not be recycled. Therefore, to find the reusable catalyst, we then screened the activity of our synthetic catalysts that expected to behave as the promising reusable catalyst due to composing of hydrophobic and hydrophilic moieties. Among them, dedecylimidazonium *p*-toluenesulfonate, presented as [dodecmin][*p*TsO] (**1i**) was found to be the most active catalyst for Mannich-type reaction in water (entry 11). In addition, we found that in case of catalyst having *p*TsO anion could give the higher yield of product than HSO<sub>4</sub> anion. However, as the results shown in Table 1, the reaction time is still too long. Therefore, to further finding the optimized condition with shorter reaction time, others screenings were evaluated in Table 2.

Table 2. Optimization of Mannich reaction catalyzed by [dodecmin][*p*TsO] in water<sup>a</sup>



Entry	H <sub>2</sub> O (mL)	Time (h)	Conversion (%) <sup>b</sup>
1	1.5	3.0	1
2	1.5	12.0	51
<b>3</b>	<b>0.5</b>	<b>12.0</b>	<b>77</b>
4	0.5	12.0	67 <sup>c</sup>
5	0.5	12.0	59 <sup>d</sup>
6	0.5	12.0	1 <sup>e</sup>

<sup>a</sup>Scale and Condition: 0.25 mmol of (**4**), (**5**), and (**6a**), 20 mol% of [dodecmin][*p*TsO], 60 °C

<sup>b</sup>Determined by HPLC; <sup>c</sup>Second used water; <sup>d</sup>Third used water; <sup>e</sup>No catalyst

[dodecmin][*p*TsO] = 1-dodecyl-3-methylimidazonium *p*-toluenesulfonate

dodec = dodecyl, m = methyl, im = imidazonium, *p*TsO = *p*-toluenesulfonate anion

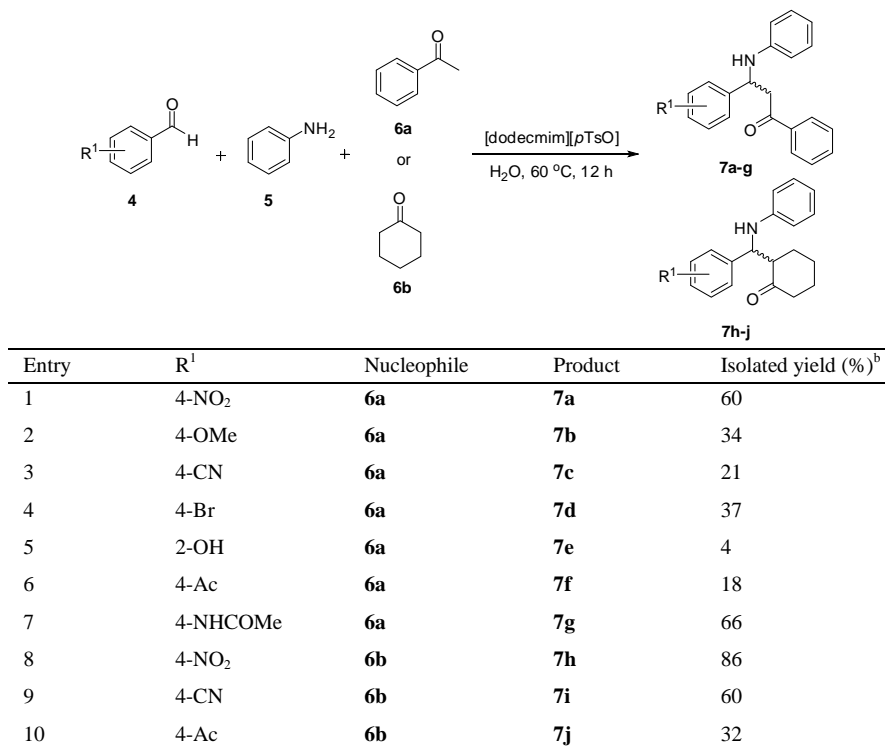
Higher temperature was then attempted to accelerate the reaction. The rate of the reaction was significantly increased when performing at 60 °C for 12 h to yield 51% (entry 2) and almost no reaction for 3.0 h (entry 1). The best yield of the desired product (**7a**) was successfully obtained in 77% when the reaction was conducted at high concentration reaction (entry 3). Furthermore, the possibility of recycling of this catalyst was observed using the best optimized condition (entry 3). Base on this study, after the separation of the product by simple extraction, water layer containing catalyst was reused in the next run without further purification to yield a bit lower, 67% for second run (entry 4) and 59% for third run (entry 5). The reaction was also examined in the absence of catalyst. As we expected that the result almost no reaction (entry 6).

For application to variety of substances toward the Mannich-type reaction under the optimized condition, seven aldehydes and two ketones were employed to synthesize ten derivatives, as summarized the result in Table 3. Most of the corresponding products were obtained in fair to good isolated yields depending on starting molecules. In case of electron withdrawing groups on aromatic aldehydes, the corresponding product



was observed in higher yield than electron donating groups. Furthermore, in all cases, it was observed that more good nucleophile like cyclohexanone (**6b**) gave the better yield than acetophenone (**6a**).

Table 3. Mannich reaction with various substances<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Scale and Condition: 0.50 mmol of (**4**), (**5**), and (**6**), 20 mol% of [dodecmim][pTsO], 1.0 mL of water 60 °C, 12 h; <sup>b</sup>Isolated yield

### 3. Conclusion

In summary, we have demonstrated a novel procedure for one-pot three component Mannich-type reaction using ionic base-surfactant as homogeneous and reusable catalyst in water system. The desired products were obtained in fair to good yields and easily separated from system by simple extraction. The catalyst can be readily synthesized and can be recycled with a bit lower yield of the product. Importantly, this methodology offers emphasizes the green chemistry aspects by avoiding toxic catalysts and solvents.

### 4. Experimental

#### 4.1. Materials and instrumentation

All chemicals were purchased from commercial sources and used without further purification. Column chromatography was carried out using open-column chromatography utilized silica gel 60 (0.040-0.063 mm) [E. Merck, Darmstadt, Germany] and eluting with ethyl acetate/*n*-hexane. Proton NMR spectra were recorded on a BRUKER AVANC (400 MHz). All spectra were measured in CDCl<sub>3</sub> solvent and chemical shifts are

reported as  $\delta$  values in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane ( $\delta$  0.00). High performance liquid chromatography (HPLC) was conducted for reaction optimization (Table 1 and Table 2) by using Varian 940-LC and GRACE column (Alltima HP C18 5  $\mu$ , 250 mm  $\times$  4.6 mm).

## 1.2. Example for preparation of catalyst (Fig. 1)

### 4.2.1 Preparation of (**1g**)

To a round-bottomed flask (50 mL) was added 1-methylimidazole (5.00 mL, 62.73 mmol) in acetonitrile (10.00 mL). The alkyl bromide (69.00 mmol) was then added at room temperature, and the mixture was stirred at 70-80 °C for 24 h. After the reaction was completed, the reaction was cooled to room temperature, and solvent was evaporated to dryness. The residue was washed with diethyl ether (3 $\times$ 20 mL) to remove remaining starting molecule. Then, the salt product was dried under vacuum to give 1-dodecyl-3-methylimidazonium bromide ([dodecimim][Br]) (**1g**) in quantitative yield (22.3959 g). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.88 (t, 3H,  $J$  = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.23-1.36 (m, 18H, 9 $\times$ CH<sub>2</sub>), 1.88-1.94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N-im), 4.32 (t, 2H,  $J$  = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>N-im), 7.31 (s, 1H, H-im), 7.42 (s, 1H, H-im), 10.45 (s, 1H, H-im).

### 4.2.2 Preparation of (**1i**)

To a solution of compound (**1g**) (500 mg, 1.51 mmol) in distill water (0.5 mL) was added *p*-TsOH (287 mg, 1.51 mmol) at room temperature and stirred for 24 h. Then, water was removed by high vacuum to give 1-dodecyl-3-methylimidazonium *p*-toluenesulfonate ([dodecimim][*p*-TsO]) (**1i**) in 88% yield (668 mg). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.87 (t, 3H,  $J$  = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.17-1.32 (m, 18H, 9 $\times$ CH<sub>2</sub>), 1.68-1.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.32 (s, 3H, *p*-CH<sub>3</sub>-Ar), 3.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N-im), 4.11 (t, 2H,  $J$  = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>N-im), 7.14 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz, 2 $\times$ H-Ar), 7.21 (s, 1H, H-im), 7.34 (s, 1H, H-im), 7.69 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz, 2 $\times$ H-Ar), 9.40 (s, 1H, H-im).

## 1.3. General experimental procedure for Mannich-type reaction (Table 3)

To a solution of catalyst **1i** (20.0 mg, 0.10 mmol) in distill water (1.00 mL) was added aldehyde (0.5 mmol), aniline (0.5 mmol) and acetophenone (0.5 mmol) or cyclohexanone (0.5 mmol), respectively. The reaction was stirred at 60 °C for 12 h. After the reaction was completed, the organic mixture containing desired product was separated by simple extraction with ethyl acetate (3 $\times$ 1 mL). The combine organic was evaporated and the residue was purified by column chromatography (ethyl acetate:*n*-hexane) to give the desired products shown %isolated yields in Table 3.

## 1.4. Selected spectral data of the products

### Product (**7a**) (Entry 1, Table 3):

Yellow oil;  $R_f$  = 0.24 (20% EtOAc/*n*-hexane); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.51 (d, 2H,  $J$  = 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.11 (t, 1H,  $J$  = 6.0 Hz, CH), 6.53 (d, 2H,  $J$  = 8.5 Hz, 2 $\times$ H-Ar), 6.71 (t, 1H,  $J$  = 7.0 Hz, H-Ar), 7.11 (t, 2H,  $J$  = 8.5 Hz, 2 $\times$ H-Ar), 7.46 (t, 2H,  $J$  = 7.0 Hz, 2 $\times$ H-Ar), 7.59 (t, 1H,  $J$  = 8.0 Hz, H-Ar), 7.64 (d, 2H,  $J$  = 8.5 Hz, 2 $\times$ H-Ar), 7.90 (d, 2H,  $J$  = 8.5 Hz, 2 $\times$ H-Ar), 8.17 (d, 2H,  $J$  = 8.5 Hz, 2 $\times$ H-Ar).

### Product (**7b**) (Entry 2, Table 3):

Yellow oil;  $R_f$  = 0.31 (20% EtOAc/*n*-hexane); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.41 (dd, 1H,  $J$  = 7.0, 16.0 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.49 (dd, 1H,  $J$  = 7.0, 16.0 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.77 (s, 3H, OMe), 4.97 (t, 1H,  $J$  = 7.0 Hz, CH), 6.56 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz, 2 $\times$ H-Ar), 6.66 (t, 1H,  $J$  = 7.5 Hz, H-Ar), 6.85 (d, 2H,  $J$  = 8.5 Hz, 2 $\times$ H-Ar), 7.09 (t, 2H,  $J$  = 8.0 Hz,

2×*H*-Ar), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2×*H*-Ar), 7.45 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2×*H*-Ar), 7.56 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, *H*-Ar), 7.91 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2×*H*-Ar).

**Product (7c)** (Entry 3, Table 3):

Yellow oil; *R*<sub>f</sub> = 0.22 (20% EtOAc/*n*-hexane); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.48 (d, 2H, *J* = 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.06 (t, 1H, *J* = 6.5 Hz, CH), 6.51 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2×*H*-Ar), 6.70 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, *H*-Ar), 7.10 (t, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2×*H*-Ar), 7.46 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2×*H*-Ar), 7.56-7.62 (m, 5H, 5×*H*-Ar), 7.89 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2×*H*-Ar).

**Product (7d)** (Entry 4, Table 3):

Yellow oil; *R*<sub>f</sub> = 0.40 (20% EtOAc/*n*-hexane); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.41 (dd, 1H, *J* = 7.5, 16.5 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.48 (dd, 1H, *J* = 6.0, 16.5 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.96 (dd, 1H, *J* = 6.0, 7.5 Hz, CH), 6.53 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2×*H*-Ar), 6.68 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, *H*-Ar), 7.10 (t, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2×*H*-Ar), 7.33 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2×*H*-Ar), 7.42-7.50 (m, 4H, 4×*H*-Ar), 7.58 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, *H*-Ar), 7.90 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2×*H*-Ar).

**Product (7e)** (Entry 5, Table 3):

Yellow oil; *R*<sub>f</sub> = 0.24 (20% EtOAc/*n*-hexane); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.56 (dd, 1H, *J* = 5.0, 17.0 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.61 (dd, 1H, *J* = 8.0, 17.0 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.91 (dd, 1H, *J* = 5.0, 8.0 Hz, CH), 6.80-6.92 (m, 4H, 4×*H*-Ar), 7.12-7.18 (m, 2H, 2×*H*-Ar), 7.44-7.52 (m, 4H, 4×*H*-Ar), 7.61 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2×*H*-Ar), 7.96 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2×*H*-Ar).

**Product (7f)** (Entry 6, Table 3):

Yellow oil; *R*<sub>f</sub> = 0.18 (20% EtOAc/*n*-hexane); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.56 (s, 3H, Ac), 3.46 (dd, 1H, *J* = 7.0, 16.5 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.52 (dd, 1H, *J* = 5.0, 16.5 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 5.04-5.08 (brm, 1H, CH), 6.53 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2×*H*-Ar), 6.68 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, *H*-Ar), 7.09 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2×*H*-Ar), 7.45 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2×*H*-Ar), 7.52-7.60 (m, 3H, 3×*H*-Ar), 7.88-7.94 (m, 4H, 3×*H*-Ar).

**Product (7g)** (Entry 7, Table 3):

Yellow oil; *R*<sub>f</sub> = 0.33 (50% EtOAc/*n*-hexane); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.20 (s, 3H, Me), 3.40 (dd, 1H, *J* = 7.5, 16.5 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.46 (dd, 1H, *J* = 5.5, 16.5 Hz, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.97 (dd, 1H, *J* = 5.5, 7.5 Hz, CH), 6.54 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2×*H*-Ar), 6.65 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, *H*-Ar), 7.07 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2×*H*-Ar), 7.34-7.54 (m, 5H, 2×*H*-Ar), 7.90 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2×*H*-Ar), 8.01 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2×*H*-Ar).

**Product (7h)** (Entry 8, Table 3):

Yellow oil; *R*<sub>f</sub> = 0.16 (20% EtOAc/*n*-hexane); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.54-1.82 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 1.88-2.12 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 2.28-2.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.80-2.90 (m, 1H, CH), 4.72, 4.86 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, (3:2) CHN-isomerA:B), 6.50 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2×*H*-Ar), 6.67 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz, *H*-Ar), 7.09 (t, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2×*H*-Ar), 7.59 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, 2×*H*-Ar), 8.14 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, 2×*H*-Ar).

**Product (7i)** (Entry 9, Table 3):

Yellow oil; *R*<sub>f</sub> = 0.13 (20% EtOAc/*n*-hexane); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.52-1.82 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 1.88-2.10 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 2.27-2.47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.77-2.86 (m, 1H, CH), 4.66, 4.81 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, (5:4) CHN-isomerA:B), 6.49 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2×*H*-Ar), 6.62-6.70 (m, 1H, *H*-Ar), 7.08 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2×*H*-Ar), 7.51 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2×*H*-Ar), 7.58 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2×*H*-Ar).

**Product (7j)** (Entry 10, Table 3):

Yellow oil; *R*<sub>f</sub> = 0.11 (20% EtOAc/*n*-hexane); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.56-1.84 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 1.88-2.12 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 2.26-2.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.56 (s, 3H, Ac), 2.77-2.86 (m, 1H, CH), 4.67, 4.83 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, (5:3) CHN-isomerA:B), 6.50-6.53 (m, 2H, 2×*H*-Ar), 6.62-6.68 (m, 1H, *H*-Ar), 7.04-7.10 (m, 2H, 2×*H*-Ar), 7.45-7.49 (m, 2H, 2×*H*-Ar), 7.88-7.92 (m, 2H, 2×*H*-Ar).

## Acknowledgements

This work was financial supported by the Research Grant of Burapha University through National Research Council of Thailand (Grant no. 27/2556 and 67/2557). Special thanks to Professor Dae Yoon Chi (Sogang University, Korea) for HPLC measurement.

## References

- [1] Tramontini, M., Angiolini, L., 1990. Further Advances in the Chemistry of Mannich Bases. *Tetrahedron* 46, p. 1791.
- [2] Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N., 1998. Modern Variants of the Mannich Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed* 37, p. 1044.
- [3] Kobayashi, S.; Ishitani, H., 1995. A Novel Mannich-Type Reaction in Aqueous Media. Lanthanide Triflate-Catalysed Condensation of Aldehydes, Amines and Vinyl Ethers for the Synthesis of  $\beta$ -Amino Ketones. *J Chem. Soc., Chem. Commun*, p. 1379.
- [4] Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H., 1999.  $\text{HBF}_4$ -Catalyzed Mannich-Type Reaction in Aqueous Media. *Synlett*, p. 1045.
- [5] Kobayashi, S., Ishitani, H., 1999. Catalytic Enantioselective Addition to Imines. *Chem. Rev* 99, p. 1069.
- [6] Manabe, K., Mori, Y., Kobayashi, S., 2001. Three-Component Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions Catalyzed by a Bronsted Acid-Surfactant-Combined Catalyst in Water. *Tetrahedron* 57, p. 2537.
- [7] Notz, W., Sakthivel, K., Bui, T., Zhong, G., Barbas, C. F., 2001. Amine-Catalyzed Direct Asymmetric Mannich-type Reactions. *Tetrahedron Letters* 42, p. 199.
- [8] Guillena, G., Ramon, D., Yus, M., 2007. Organocatalytic Enantioselective Multicomponent Reactions (OEMCRs). *Tetrahedron: Asymmetry* 18, p. 693.
- [9] Mandai, H., Mandai, K., Snapper, M. L., Hoveyda, A. H., 2008. Three-Component Ag-Catalyzed Enantioselective Vinylogous Mannich and Aza-Diels-Alder Reactions with Alkyl-Substituted Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc* 130, p. 17961.
- [10] Mukaiyama, T., Akamatsu, H., Han, J. S., 1990. A Convenient Method for Stereoselective Synthesis of  $\beta$ -Aminoesters. Iron(II) Iodide or Trityl Hexachloroantimonate as an Effective Catalyst in the Reaction of Ketene Silyl Acetals with Imines. *Chemistry Letters* 19(6), p. 889.
- [11] Loh, T.-P., Wei, L.-L. 1998. Novel One-pot Mannich-type Reaction in Water: Indium Trichloride-catalyzed Condensation of Aldehydes, Amines and Silyl Enol Ethers for the Synthesis of  $\beta$ -Amino Ketones and Esters. *Tetrahedron Letters* 39, p. 323.
- [12] Akiyama, T., Takaya, J., Kagoshima, H., 2001. A highly stereo-divergent Mannich-type reaction catalyzed by Brønsted acid in aqueous media. *Tetrahedron Letters* 42, p. 4025.
- [13] Kobayashi, S., Araki, M., Yasuda, M., 1995. One-pot Synthesis of  $\beta$ -Amino Esters from Aldehydes Using Lanthanide Triflate as a Catalyst. *Tetrahedron Letters* 36, p. 5773.
- [14] Wasserscheid, P., Keim, W., 2000. Ionic Liquids-New "Solutions" for Transition Metal Catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed* 39, p. 3772.
- [15] Hallett, J. P., Welton, T., 2011. Room-temperature ionic liquids: solvents for synthesis and catalysis. 2. *Chem. Rev* 111, p. 3508.
- [16] Carmichael, A. J., Earle, M. J., Holbrey, J. D., McCormac, P. B., Seddon, K. R., 1999. The Heck Reaction in Ionic Liquids: A multiphase Catalyst System. *Organic Letters* 1(7), p. 997.
- [17] Hagiwara, H., Shimizu, Y., Hoshi, T., Suzuki, T., Ando, M., Ohkubo, K., Yokoyama, C., 2001. Heterogeneous Heck Reaction Catalyzed by Pd/C in Ionic Liquid. *Tetrahedron Letters* 42, p. 4349.
- [18] Handy, S. T., Zhang, X., 2001. Organic Synthesis in Ionic Liquids: The Stille Coupling. *Organic Letters* 3(2), p. 233.
- [19] Meracz, I., Oh, T., 2003. Asymmetric Diels-Alder Reactions in Ionic Liquids. *Tetrahedron Letters* 44, p. 6465.
- [20] Yadav, J. S., Reddy, B. V. S., Reddy, J. S. S., Rao, R. S., 2003. Aza-Diels-Alder Reactions in ionic Liquids: a facile Synthesis of Pyrano- and Furanquinolines. *Tetrahedron* 59, p. 1599.
- [21] Meshram, H. M., Prasad, B. R. V., Kumar, D. A., 2010. A Green Approach for Efficient Synthesis of *N*-Substituted Pyrroles in Ionic Liquid under Microwave Irradiation. *Tetrahedron Letters* 51, p. 3477.
- [22] Tilve, R. D., Alexander, M. V., Khandekar, A. C., Samant, S. D., Kanetkar, V. R., 2004. Synthesis of 2,3-Unsaturated Glycopyranosides by Ferrier rearrangement in  $\text{FeCl}_3$  Based Ionic Liquid. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 223, p. 237.
- [23] Hajipour, A. R., Rajaei, A., Ruoho, A. E., 2009. A mild and Efficient Method for Preparation of Azides from Alcohols using Acidic Ionic liquid  $[\text{H-NMP}]\text{HSO}_4$ . *Tetrahedron Letters* 50, p. 708.
- [24] Zolfigol, M. A., Khazaei, A., Moosavi-Zare, A. R., Zare, A., Kruger, H. G., Asgari, Z., Khakyzadeh, V., Kazem-Rostami, M., 2012. Design of Ionic Liquid 3-methyl-1-Sulfonic Acid Imidazolium Nitrate as Reagent for the Nitration of Aromatic Compounds by *in Situ* Generation of  $\text{NO}_2$  in Acidic Media. *The Journal of Organic Chemistry* 77, p. 3640.
- [25] 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. *Journal of Combinatorial Chemistry* 12(1), p. 137.
- [26] Cole, A. C., Jensen, J. L., Ntai, I., Tran, K. L. T., Weaver, K. J., Forbes, D. C., Jr, J. H. D., 2002. Novel Bronsted Acidic Ionic Liquids and Their Use as Dual Solvent-Catalysts. *J. Am. Chem. Soc* 124, p. 5962.
- [27] Chen, Z., Zhu, Q., Su, W., 2011. A Novel Sulfonic Acid Functionalized Ionic Liquid Catalyzed Multicomponent Synthesis of 10,11-Dihydrochromeno[4,3-*b*]chromene-6,8(7*H*,9*H*)-dione. *Tetrahedron letters* 52, p. 2601.

- [28] Shiri, M., Zolfigol, M. A., 2009. Surfactant-type Catalysts in Organic Reactions. *Tetrahedron* 65, p. 587
- [29] Akiyama, T., Takaya, J., Kagoshima, H., 2002. Brønsted Acid-Catalyzed Mannich-Type Reactions in Aqueous Media. *Advanced Synthesis & Catalysis* 344, p. 338.
- [30] Akiyama, T., Takaya, J., Kagoshima, H., 1999. Brønsted Acid-Catalyzed Aza Diels-Alder Reaction of Danishefsky's Diene with Aldimine Generated in situ from Aldehyde and Amine in Aqueous Media. *Tetrahedron Lett* 40, p. 7831.
- [31] Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H., 1999. One-pot Mannich-Type Reaction In Water: HBF<sub>4</sub> Catalyzed Condensation of Aldehydes, Amines, and Silyl Enolates for the Synthesis of β-Amino Carbonyl Compounds. *Synlett*, p. 1426.
- [32] Shirakawa, S., Kobayashi, S., 2006. Carboxylic Acid Catalyzed Three-Component Aza-Friedel-Crafts Reactions in Water for the Synthesis of 3-Substituted Indoles. *Organic Letters* 8(21), p. 4939.
- [33] Ye, Y., Ding, Q., Wu, J., 2008. Three-Component Reaction of 2-Alkynylaldehyde, Amine, and Nucleophile using Lewis Acid-Surfactant Combined Catalyst in Water. *Tetrahedron* 64, p. 1378.
- [34] Pradhan, K., Paul, S., Das, A. R., 2013. Fe(DS)<sub>3</sub>, an Efficient Lewis Acid-Surfactant-Combined Catalyst (LASC) for the One-Pot Synthesis of Chromeno[4,3-*b*]chromene Derivatives by Assembling the Basic Building Blocks. *Tetrahedron Letters* 54, p. 3105.
- [35] Sharma, R., Pandey, A. K., Chauhan, P. M. S., 2012. A greener protocol for accessing 2,3-dihydro/spiroquinazolin-4(1*H*)-ones: Natural acid-SDS catalyst three-component reaction. *Synlett* 23, p. 2209.
- [36] Wang, L.-M., Jiao, N., Qiu, J., Yu, J.-Liu, J.-Q., Guo, F.-L., Liu, Y., 2010. Sodium Stearate-Catalyzed Multicomponent Reactions for Efficient Synthesis of Spirooxindoles in Aqueous Micellar media. *Tetrahedron* 66, p. 339.
- [37] Chen, Y., Zhao, Y., Chen, J., Zhuo, K., Wang, J., 2011. Aggregation Behavior of a Model Ionic Liquid Surfactant in Monosaccharide + Water Solutions. *Journal of Colloid and Interface Science* 364, p. 388.
- [38] Zhu, W., Yang, H., Yu, Y., Hua, L., Li, H., Feng, B., Hou, Z., 2011. Amphiphilic Ionic Liquid Stabilizing Palladium Nanoparticles for Highly Efficient Catalytic Hydrogenation. *Phys. Chem. Chem. Phys* 13, p. 13492.
- [39] Dong, F., Zhenghao, F., Zuliang, L., 2009. Functionalized Ionic Liquid as the Recyclable Catalyst for Mannich-type Reaction in Aqueous Media. *Catalysis Communications* 10, p. 1267.
- [40] Mevellec, V., Leger, B., Mauduit, M., Roucoux, A., Organic Phase Stabilization of Rhodium Nanoparticle Catalyst by Direct Phase Transfer from Aqueous Solution to Room Temperature Ionic Liquid Based on Surfactant Counter Anion Exchange. *Chem. Commun.*, p. 2838.
- [41] Zhang, G., Zhou, H., Hu, J., Liu, M., Kuang, Y., 2009. Pd Nanoparticles Catalyzed Ligand-Free Heck Reaction in Ionic Liquid Microemulsion. *Green Chem.* 11, p. 1428.
- [42] Lin, L., Li, Y., Zhang, S., Li, S., 2011. Enhancing Activity of Suzuki Reactions in Water by Using Guanidium Ionic Liquid Stabilized Palladium Micelle Catalyst. *Synlett* (12), p. 1779.

## Investigating the roles of residues controlling the direct and indirect interaction with acetyl CoA in allosteric regulation of *Rhizobium etli* pyruvate carboxylase

Kamonman Choosangtong<sup>a</sup>, Chaiyos Sirithanakorn<sup>a</sup>, Abdul Adina-Zada<sup>b</sup>, John Wallace<sup>c</sup>, Sarawut Jitrapakdee<sup>a\*</sup>, Paul V. Attwood<sup>b†</sup>

<sup>a</sup>Department of Biochemistry, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand

<sup>b</sup>School of Chemistry and Biochemistry, The University of Western Australia, 35 Stirling Highway, Crawley, WA 6009, Australia

<sup>c</sup>School of molecular and Biomedical Sciences, University of Adelaide, Adelaide, SA 5005, Australia

---

### Abstract

We have executed the site-directed mutagenesis to study roles of 4 residues in the allosteric binding site of pyruvate carboxylase from *Rhizobium etli*. Arg469 mutants slightly affect the acetyl CoA-induced enzyme activity than that of Arg427 and Arg472, but they increase in enzyme activation in the absence of acetyl CoA. The three dimensional structure of pyruvate carboxylase from *R. etli* revealed a network interaction between Arg469, Asp471, Thr474, and Arg1059. Asp471 has the most impact on the enzyme because this mutation completely eliminates the acetyl CoA-induced enzyme activation. Glu1027 and Asp1018 mutants have small effects on acetyl CoA binding and pyruvate carboxylation activity in the presence of acetyl CoA. However, Glu1027 and Asp1018 mutants increase in the acetyl CoA-independent pyruvate carboxylation activity. It may happen from destruction of network interactions among residues in allosteric binding site which normally restrain the enzyme structure and dynamic into the inactive form in the absence of acetyl CoA. However, more dynamic of residues does not allow the appropriate position similar in the normal active form of the enzyme in the presence of acetyl CoA because most mutation reduce the degree of activation of the enzyme by acetyl CoA ( $k_{cat}/k_{cat}^0$ ).

© 2015 Published by Burapha University.

**Keywords:** pyruvate carboxylase; *Rhizobium etli*; acetyl CoA; allosteric regulation

---

\* Sarawut Jitrapakdee. Tel.: +6-622-015-600; fax: +6-183-547-174.

E-mail address: [sarawut.jit@mahidol.ac.th](mailto:sarawut.jit@mahidol.ac.th)

\* Pau Attwood. Tel.: +6-186-488-3329; fax: +6-186-488-1148.

E-mail address: [paul.attwood@uwa.edu.au](mailto:paul.attwood@uwa.edu.au)



# One-pot three-component Mannich-type reactions catalyzed by [bsmim][HSO<sub>4</sub>]/Cu(OTf)<sub>2</sub>

Warapong Senapak, Rungnapha Saeeng and Uthaiwan Sirion\*

*Department of Chemistry and Center for Innovation in Chemistry, Faculty of Science,  
Burapha University, Sangsook, Chonburi 20131, Thailand.*

---

## Abstract

1-Butylsulfonic-3-methylimidazolium hydrogen sulfate ([bsmim][HSO<sub>4</sub>]) and copper (II) trifluoromethanesulfonate (Cu(OTf)<sub>2</sub>) were used as catalyst for one-pot three-component Mannich-type reaction of aldehydes, aniline and cyclohexanone under mild condition at room temperature. This protocol could enhance the yields of various β-amino carbonyl compounds in moderate to good yields with major *anti* diastereoselectivity.

© 2016 Published by Burapha University.

*Keywords:* Mannich reaction; Acidic ionic liquids; β-Amino carbonyl compounds

---

\* Corresponding author. Tel.: +66-98-026-2181; fax: +66-38-39-3494.  
E-mail address: [uthaiwan@buu.ac.th](mailto:uthaiwan@buu.ac.th)

## 1. Introductions

The Mannich-type reactions are versatile organic reactions for the preparation of  $\beta$ -amino carbonyl compounds, which are important intermediates for numerous pharmaceutical and natural product syntheses (Risch et. al., 1998). Normally, high yields of Mannich-adducts were obtained with two-component system in which imines were used as starting electrophile reacted with nucleophiles like enolates, enol-ethers and enol silyl ethers (Akiyama et. al., 2004). However, imines were prepared from aldehydes and amine. Currently, three-component Mannich-type reactions have been developed in one-pot process. Numerous of catalysts have been reported for one-pot three component Mannich-type reaction of aldehyde, amine and nucleophile such as  $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (Ollevier and Nadeau, 2004), Proline (List et. al., 2001),  $\text{NbCl}_5$  (Lu et. al., 2005),  $\text{InCl}_3$  (Loh and Chen, 2002), SalenZn complex (Jing et. al., 2007), Silica-supported  $\text{AlCl}_3$  (Li et. al., 2007) and Cu-nanoparticles (Kidwai et. al., 2009). However, many of Lewis acid are corrosive, moisture-sensitive and non-recoverable reagents.

Ionic liquids (ILs) are widely utilized as catalyst and green solvents in numerous organic syntheses due to their unique properties such as non-volatility, non-flammable, high thermal stability, high solubility and recyclability (Părvulescu and Hardacre, 2007). Task-specific ionic liquids (TSILs) are designed and developed from typical ionic liquids in order to enhance their catalytic ability. One of the TSILs, Brønsted acidic ionic liquid (BAIL) are employed as powerful catalysts in several organic reactions such as esterification (Deng et. al., 2004), Beckmann rearrangement (Xia et. al., 2009), Friedlander reaction (Heydari et. al., 2009) and multicomponent reactions (Dabiri et. al., 2010, Su et. al., 2011). Copper(II) trifluoromethanesulfonate ( $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ) also have been reported as a catalyst in many organic reactions for synthesis of the useful compounds (Arai et. al., 2010, Sudalai et. al., 2003 and Firouzabadi et. al., 2003). Herein, we first employed both  $[\text{bsmim}][\text{HSO}_4]$  and  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  work together as catalysts in one-pot three-component Mannich-type reaction in order to enhance the yields of  $\beta$ -amino carbonyl compounds under mild condition at room temperature.

## 2. Results and discussion

1-Butylsulfonic-3-methylimidazolium hydrogen sulfate ( $[\text{bsmim}][\text{HSO}_4]$ ) was prepared in two steps following previous works (Cole et. al., 2002 and Sirion et. al, 2016) as shown in Fig 1. 1-Methyl imidazole **1** reacted with 1,4-butanediol sulfonate **2** in acetonitrile (MeCN) at 80 °C for 24 h to give precursor **3**. Then, compound **3** was protonated with conc. $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1 equivalent) in anhydrous toluene at 80 °C for 24 h to give  $[\text{bsmim}][\text{HSO}_4]$  in excellent yield.

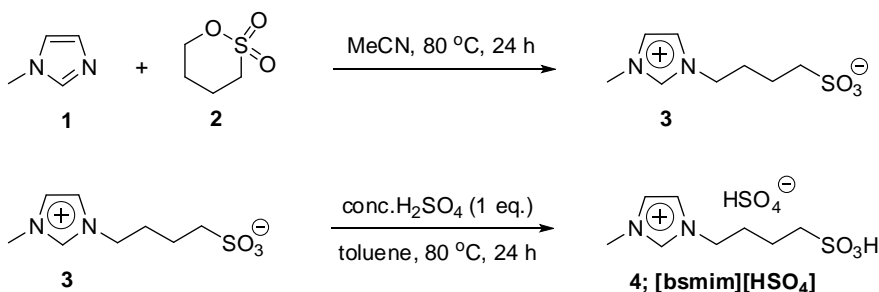
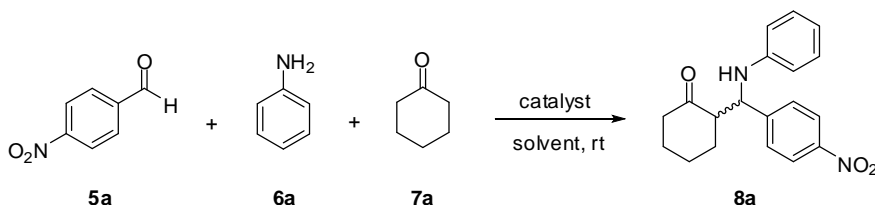


Fig. 1. Preparation of  $[\text{bsmim}][\text{HSO}_4]$



The one-pot three-component Mannich-type reaction of 4-nitrobenzaldehyde **5a** (1.0 mmol), aniline **6a** (1.0 mmol) and cyclohexanone **7a** (1.0 mmol) was selected as a model reaction (Table 1). The reaction was first investigated using 20 mol% of [bsmim][HSO<sub>4</sub>] and/or 10 mol% of Cu(OTf)<sub>2</sub> as catalysts in water solvent for 24 h (entries 1-3). With [bsmim][HSO<sub>4</sub>] or Cu(OTf)<sub>2</sub> alone, the desired product **8a** was obtained in lower yields (27% and 36% respectively) and the yield was increased to 57% when promoting by a mixture of [bsmim][HSO<sub>4</sub>] and Cu(OTf)<sub>2</sub>. Then, a variety of organic solvents such as dichloroethane (DCE), dichloromethane (DCM), toluene, 1,4-dioxane, methanol (MeOH), acetonitrile (MeCN), tetrahydrofuran (THF), dimethylsulfoxide (DMSO) and dimethylformamide (DMF) were investigated (entries 4-13). DCE improved yield to 67% in 24 h of the reaction time (entry 4), and the yield was produced similarly (63%) when the reaction time was reduced to 3 h (entry 5). Therefore, we chose 3 h as a suitable time for this protocol. Among all organic solvents, DMF was the best solvent since it gave the highest yield of the desired product **8a** (81%, entry 13). In addition, to establish the effectiveness of the catalyst, a test reaction was performed without catalyst. It was found that the desired product was not obtained in the absence of catalyst (entry 14).

Table 1. Optimization of one-pot three-component Mannich-type reaction using [bsmim][HSO<sub>4</sub>]/Cu(OTf)<sub>2</sub> catalyst<sup>a</sup>



Entry	Catalyst	Mol%	Solvent	Time (h)	Yield (%) <sup>b</sup>	Syn : Anti <sup>c</sup>
1	[bsmim][HSO <sub>4</sub> ]	20	H <sub>2</sub> O	24	27	70 : 30
2	Cu(OTf) <sub>2</sub>	10	H <sub>2</sub> O	24	36	57 : 43
3	[bsmim][HSO <sub>4</sub> ] / Cu(OTf) <sub>2</sub>	20 / 10	H <sub>2</sub> O	24	57	36 : 64
4	[bsmim][HSO <sub>4</sub> ] / Cu(OTf) <sub>2</sub>	20 / 10	DCE	24	67	21 : 79
5	[bsmim][HSO <sub>4</sub> ] / Cu(OTf) <sub>2</sub>	20 / 10	DCE	3.0	63	18 : 82
6	[bsmim][HSO <sub>4</sub> ] / Cu(OTf) <sub>2</sub>	20 / 10	DCM	3.0	51	31 : 69
7	[bsmim][HSO <sub>4</sub> ] / Cu(OTf) <sub>2</sub>	20 / 10	Toluene	3.0	67	30 : 70
8	[bsmim][HSO <sub>4</sub> ] / Cu(OTf) <sub>2</sub>	20 / 10	1,4-dioxane	3.0	58	32 : 68
9	[bsmim][HSO <sub>4</sub> ] / Cu(OTf) <sub>2</sub>	20 / 10	MeOH	3.0	31	40 : 60
10	[bsmim][HSO <sub>4</sub> ] / Cu(OTf) <sub>2</sub>	20 / 10	MeCN	3.0	65	32 : 68
11	[bsmim][HSO <sub>4</sub> ] / Cu(OTf) <sub>2</sub>	20 / 10	THF	3.0	66	29 : 71
12	[bsmim][HSO <sub>4</sub> ] / Cu(OTf) <sub>2</sub>	20 / 10	DMSO	3.0	67	39 : 61
13	<b>[bsmim][HSO<sub>4</sub>] / Cu(OTf)<sub>2</sub></b>	<b>20 / 10</b>	<b>DMF</b>	<b>3.0</b>	<b>81</b>	<b>38 : 62</b>
14	-	-	DMF	3.0	0	-

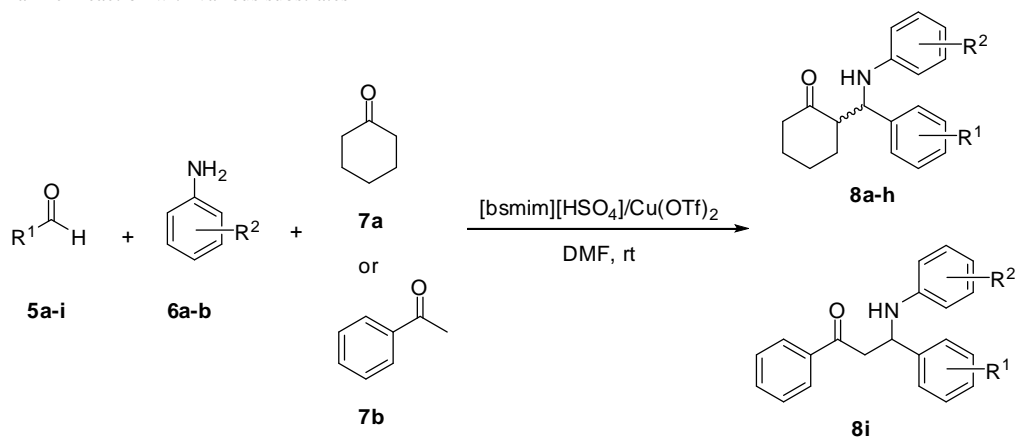
<sup>a</sup>All reactions were conducted with 1.0 mmol of **5a**, **6a** and **7a** using 20 mol% of [bsmim][HSO<sub>4</sub>] and 10 mol% of Cu(OTf)<sub>2</sub> in 3.0 mL of solvent at rt.

<sup>b</sup>Isolated yields. <sup>c</sup>Measured ratio of *syn:anti* by <sup>1</sup>H NMR.

Having the optimum condition in hand, a variety of aldehyde, aniline and nucleophile substrates was investigated. The results were shown in Table 2, derivative products were obtained in fair to good isolated

yields depending on starting molecules. In the case of electron withdrawing groups on aromatic aldehydes, the corresponding products were observed in good yields (65-81%) (entries 1-3). The yield was reduced to 52% when the aromatic aldehyde have an OMe electron donating group on the para position (entry 4) and no product was observed with highly electron-rich 4-(*N,N*-dimethylamino)benzaldehyde even at the long reaction time of 36 h (entry 5). In case of heteroaromatic aldehyde such as furan-2-carbaldehyde gave the desired product in good yield (79%) (entry 6). The desired product was also obtained in good yield (80%) with electron withdrawing groups on both aromatic aldehyde and aniline (entry 8). Unfortunately, this protocol could not work with aliphatic aldehyde (entry 7) and low yield was observed when performing the reaction with less active nucleophile such as acetophenone (only 18%, entry 9). In addition, we found that all cases provided *anti* diastereoselectivity as the major product (Mukhopadhyay et al., 2009).

Table 2. Mannich reaction with various substrates<sup>a</sup>



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Nucleophile	Time (h)	Products	Yield (%) <sup>b</sup>	Syn : Anti <sup>c</sup>
1	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>7a</b>	3	<b>8a</b>	81	38 : 62
2	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>7a</b>	3	<b>8b</b>	65	37 : 63
3	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>7a</b>	3	<b>8c</b>	77	42 : 58
4	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>7a</b>	7	<b>8d</b>	52	35 : 65
5	4-N(Me) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>7a</b>	36	<b>8e</b>	0	-
6	2-Furyl	H	<b>7a</b>	3	<b>8f</b>	79	42 : 58
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	<b>7a</b>	24	<b>8g</b>	0	-
8	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Br	<b>7a</b>	3	<b>8h</b>	80	42 : 58
9	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Br	<b>7b</b>	4	<b>8i</b>	18	-

<sup>a</sup>All reactions were conducted with 1.0 mmol of **5**, **6** and **7** using 20 mol% of [bsmim][HSO<sub>4</sub>] and 10 mol% of Cu(OTf)<sub>2</sub> in 3.0 mL of DMF at rt.

<sup>b</sup>Isolated yields.

<sup>c</sup>Measured ratio of *syn:anti* by <sup>1</sup>H NMR.

### 3. Conclusion

In summary, we have developed a novel and facile method for one-pot three-component Mannich-type reaction of aldehydes, aniline and cyclohexanone in the presence of [bsmim][HSO<sub>4</sub>]/Cu(OTf)<sub>2</sub> as catalyst

under mild condition at room temperature. The corresponding products were obtained in moderate to good yields with major *anti* diastereoselectivity.

## 4. Experimental

### 4.1. Materials and instrumentation

All chemicals were purchased from commercial sources and used without further purification. Column chromatography was carried out using open-column chromatography utilized silica gel 60-7734 and eluting with EtOAc/*n*-hexane. Thin layer chromatography (TLC) was performed with Merck silica gel 60 PF254 aluminium plate. Proton NMR spectra were recorded on a BRUKER AVANCE (400 MHz). All spectra were measured in CDCl<sub>3</sub> solvent and chemical shifts are reported as  $\delta$  values in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane ( $\delta$  0.00) or chloroform ( $\delta$  7.26).

### 4.2. General experimental procedure for one-pot three-component Mannich-type reaction (Table 2)

A mixture of [bsmim][HSO<sub>4</sub>] (63.2 mg, 0.20 mmol) and Cu(OTf)<sub>2</sub> (31.7 mg, 0.10 mmol) was dissolved in DMF (3.00 mL). A catalytic solution was added aldehydes (1.0 mmol), aniline (1.0 mmol) and cyclohexanone (1.0 mmol) or acetophenone (1.0 mmol), respectively. The reaction mixture was stirred at room temperature until the reaction was completed (monitored by TLC). After the completion of the reaction, the mixture was diluted with ethyl acetate (10.0 mL), neutralized with sat.aq.NaHCO<sub>3</sub> and extracted with ethyl acetate (10×3 mL). The combine organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrated to dryness and the crude residue was purified on silica gel column chromatography (EtOAc/hexane) to give the desired products as shown in Table 2.

### 4.3. Spectral data of the products

#### Product (8a) (Entry 1, Table 2):

Yellow oil;  $R_f$  = 0.20 (20% EtOAc/hexane); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.56-1.83 (m, 3H), 1.88-2.12 (m, 3H), 2.28-2.49 (m, 2H), 2.79-3.00 (m, 1H), 4.71 (d, 0.62H,  $J$  = 4.5 Hz, anti), 4.86 (d, 0.37H,  $J$  = 3.5 Hz, syn), 6.51 (d, 1H,  $J$  = 7.0 Hz, ArH), 6.56 (d, 1H,  $J$  = 7.0 Hz, ArH), 6.72 (t, 1H,  $J$  = 7.5 Hz, ArH), 7.05-7.14 (m, 2H, ArH), 7.54-7.63 (m, 2H, ArH), 8.15 (d, 2H,  $J$  = 8.5 Hz, ArH)

#### Product (8b) (Entry 2, Table 2):

Yellow solid;  $R_f$  = 0.38 (20% EtOAc/hexane); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.50-1.75 (m, 3H), 1.76-2.10 (m, 3H), 2.24-2.47 (m, 2H), 2.68-2.84 (m, 1H), 4.16 (d, 0.73H,  $J$  = 6.5 Hz, anti), 4.74 (d, 0.42H,  $J$  = 4.5 Hz, syn), 6.52 (t, 1H,  $J$  = 7.0 Hz, ArH), 6.65 (dd, 1H,  $J$  = 13.0, 7.0 Hz, ArH), 6.94-7.02 (m, 2H, ArH), 7.03-7.11 (m, 2H, ArH), 7.29-7.38 (m, 2H, ArH)

#### Product (8c) (Entry 3, Table 2):

Yellow oil;  $R_f$  = 0.64 (20% EtOAc/hexane); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.57-1.81 (m, 5H), 1.90-2.16 (m, 7H), 2.25-2.52 (m, 4H), 2.84-2.94 (m, 2H), 4.82 (d, 1H,  $J$  = 4.0 Hz, anti), 5.27 (d, 1H,  $J$  = 3.0 Hz, syn), 6.49 (d, 3H,  $J$  = 8.0 Hz, ArH), 6.61-6.72 (m, 2H, ArH), 7.09 (t, 3H,  $J$  = 7.5 Hz, ArH), 7.15 (brd, 2H,  $J$  = 8.0 Hz, ArH), 7.35 (brs, 1H, ArH), 7.39 (brs, 1H, ArH), 7.46 (d, 1H,  $J$  = 8.5 Hz, ArH), 7.52 (d, 1H,  $J$  = 7.5 Hz, ArH)

**Product (8d)** (Entry 4, Table 2):

Yellow oil;  $R_f = 0.19$  (5% EtOAc/hexane);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.54-1.74 (m, 3H), 1.76-1.97 (m, 3H), 2.24-2.48 (m, 2H), 2.65-2.87 (m, 1H), 3.76 (brs, 3H, OMe), 4.58 (d, 0.69H,  $J = 7.0$  Hz, anti), 4.71 (d, 0.37,  $J = 4.0$  Hz, syn), 6.53 (t, 2H,  $J = 8.0$  Hz, ArH), 6.61 (t, 1H,  $J = 7.0$  Hz, ArH), 6.83 (d, 2H,  $J = 7.5$  Hz, ArH), 7.06 (dd, 2H,  $J = 13.0, 6.5$  Hz, ArH), 7.27 (d, 2H,  $J = 7.5$  Hz, ArH)

**Product (8f)** (Entry 6, Table 2):

Orange solid;  $R_f = 0.50$  (20% EtOAc/hexane);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.61-1.71 (m, 3H), 1.85-2.07 (m, 3H), 2.29-2.48 (m, 2H), 2.88-3.30 (m, 1H), 4.82 (d, 0.60H,  $J = 5.5$  Hz, anti), 4.87 (d, 0.42,  $J = 4.5$  Hz, syn), 6.19 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz, CH), 6.26 (brs, 1H, CH), 6.60-6.74 (m, 3H, ArH), 7.14 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz, ArH), 7.30 (brs, 1H, CH)

**Product (8h)** (Entry 8, Table 2):

Yellow solid;  $R_f = 0.16$  (20% EtOAc/hexane);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.50-1.83 (m, 3H), 1.88-2.12 (m, 3H), 2.27-2.49 (m, 2H), 2.79-2.89 (m, 1H), 4.62 (d, 0.61H,  $J = 5.0$  Hz, anti), 4.79 (d, 0.57H,  $J = 3.5$  Hz, syn), 6.37 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz, ArH), 7.15 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 7.53 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz, ArH), 8.16 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz, ArH),

**Product (8i)** (Entry 9, Table 2):

Yellow solid;  $R_f = 0.32$  (20% EtOAc/hexane);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.51 (d, 2H,  $J = 5.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5.05 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz, CH), 6.40 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 7.18 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 7.46 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz, ArH), 7.60 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz, ArH), 7.90 (d, 2H,  $J = 7.5$  Hz, ArH), 8.18 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz, ArH)

## Acknowledgements

This work was financially supported by a Research Grant from Burapha University through a National Research Council of Thailand grant (no. 67/2557), a Thailand Research Fund grant (no. TRG5780298) and The Center of Excellence for Innovation in Chemistry (PERCH-CIC).

## References

- Akbari, J., Heydari, A., Kalhor, H. R., Kohan, S. A., 2010. Sulfonic acid functionalized ionic liquid in combinatorial approach, Recyclable and water tolerant-acidic catalyst for one-pot Friedlander quinoline synthesis, *Journal of Combinatorial Chemistry* 12, p. 137.
- Akiyama, T., Itoh, J., Yokota, K., Fuchibe, K., 2004. Enantioselective mannich-type reaction catalyzed by a chiral brønsted acid, *Angewandte Chemie International Edition* 43, p. 1566.
- Arai, T., Mishiro, A., Yokoyama, N., Suzuki, K., Sato, H., 2010. Chiral bis(imidazolidine)pyridine-Cu(OTf)<sub>2</sub>: Catalytic asymmetric endo-selective [3 + 2] cycloaddition of imino esters with nitroalkenes, *Journal of the American Chemical Society* 132, p. 5388.
- Arend, M., Westermann, B., Risch, N., 1998. Modern variants of the mannich reaction, *Angewandte Chemie International Edition* 37, p. 1044.
- Chen, Z., Zhu, Q., Su, W., 2011. A novel sulfonic acid functionalized ionic liquid catalyzed multicomponent synthesis of 10,11-dihydrochromeno[4,3-*b*]chromene-6,8(7*H*,9*H*)-dione derivatives in water, *Tetrahedron Letters* 52, p. 2601.
- Firouzabadi, H., Iranpoor, N., Sobhani, S., Ghassamipour, S., Amoozgar, Z., 2003. Copper triflate [Cu(OTf)<sub>2</sub>] is an efficient and mild catalyst for the silylation of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates to trimethylsilyloxyphosphonates with HMDS at room temperature, *Tetrahedron Letters* 44, p. 891.
- Gu, Y., Shi, F., Deng, Y., 2004. Esterification of aliphatic acids with olefin promoted by Brønsted acidic ionic liquids, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 212, p. 71.
- Kidwai, M., Mishra, N. K., Bansal, V., Kumar, A., Mozumdar, A., 2009. Novel one-pot Cu-nanoparticles-catalyzed mannich reaction, *Tetrahedron Letters* 50, p. 1355.
- Li, Z., Ma, X., Liu, J., Feng, X., Tian, G., Zhu, A., 2007. Silica-supported aluminum chloride: A recyclable and reusable catalyst for one-pot three-component Mannich-type reactions, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 272, p. 132.
- List, B., Pojarliev, P., Biller, W. T., Martin, H. J., 2002. The Proline-catalyzed direct asymmetric three-component mannich reaction: Scope, optimization, and application to the highly enantioselective synthesis of 1,2-amino alcohols, *Journal of the American Chemical Society* 124, p. 827.
- Liu, X., Xiao, L., Wua, H., Li, Z., Chen, J., Xia, C., 2009. Novel acidic ionic liquids mediated zinc chloride: Highly effective catalyst for

- the Beckmann rearrangement, *Catalysis Communications* 10, p.424.
- Loh, T. P., Chen, S. L., 2002. InCl<sub>3</sub>-catalyzed three-component asymmetric mannich-type reaction in methanol, *Organic Letter* 4, p. 3647.
- Mukhopadhyay, C., Datta, A., Butcher R. J., 2009. Highly efficient one-pot, three-component Mannich reaction catalyzed by boric acid and glycerol in water with major 'syn' diastereoselectivity, *Tetrahedral Letter* 50, p. 4246.
- Ollevier, T., Nadeau E., 2004. Bismuth Triflate-catalyzed three-component mannich-type reaction, *Journal of Organic Chemistry* 69, p. 9292.
- Paraskar, A. S., Dewkar, G. K., Sudalai, A., 2003. Cu(OTf)<sub>2</sub>: A reusable catalyst for high-yield synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones, *Tetrahedron Letters* 44, p. 3305.
- Pârvulescu, V. I., Hardacre, C., 2007. Catalysis in Ionic Liquids, *Chemical Reviews* 107, p. 2615.
- Senapak, W., Saeeng, R., Jaratjaronphong, J., Kasemsuk, T., Sirion, U., 2016. Green synthesis of dipyrromethanes in aqueous media catalyzed by SO<sub>3</sub>H-functionalized ionic liquid, *Organic & Biomolecular Chemistry* 14, p. 1302.
- Wang, R., Li, B., Huang, T., Shi, L., Lu, X., 2007. NbCl<sub>5</sub>-Catalyzed one-pot Mannich-type reaction: three component synthesis of β-amino carbonyl compounds, *Tetrahedron Letters* 48, p. 2071.
- Wu, M., Jing H., Chang, T., 2007. Synthesis of β-amino carbonyl compounds via a Mannich reaction catalyzed by SalenZn complex, *Catalysis Communications* 8, p. 2217.