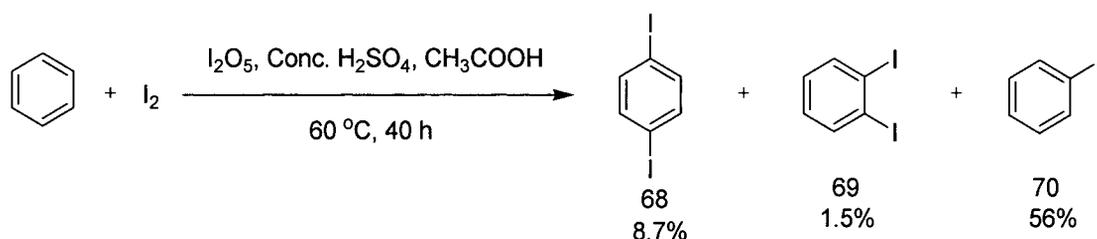


บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การสังเคราะห์สารตั้งต้นที่ใช้ในการสังเคราะห์เฮกซะดีไฮโดร[12]แอนนูลิน

Linda C. Brazdil, et al. (1996, pp. 9621 - 9622) ได้ทำการสังเคราะห์สารไดไอโอโดเบนซีน โดยทำให้เบนซีนเกิดปฏิกิริยาไอโอดิเนชัน ดังภาพ 14 ซึ่งจะได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารผสมของพารา-ไดไอโอโดเบนซีน (อยู่ในรูปผลึกของแข็งที่อุณหภูมิห้อง) และผลิตภัณฑ์ร่วมคือ ออร์โธ-ไดไอโอโดเบนซีนและไอโอโอเบนซีน (อยู่ในรูปของเหลว)

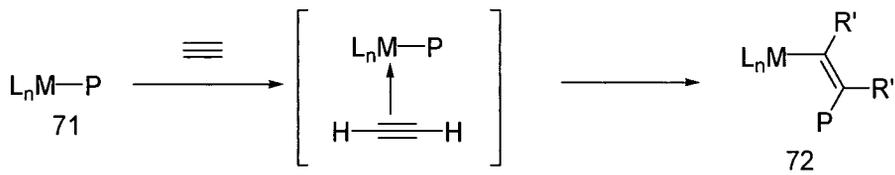


ภาพ 14 ปฏิกิริยาไอโอดิเนชัน

การสังเคราะห์สารเฮกซะดีไฮโดร[12]แอนนูลิน โดยใช้ palladium เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

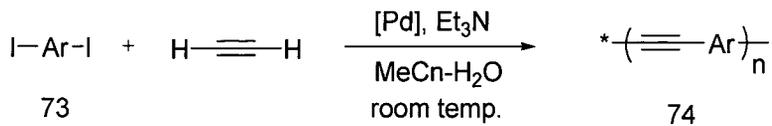
การสังเคราะห์สารเฮกซะดีไฮโดร[12]แอนนูลินผ่านปฏิกิริยา Cyclooligo-merisation ของออร์โธ-ไดไอโอโดเบนซีนกับแก๊สอะเซทิลีน โดยมี Palladium-Copper เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

สารประกอบ Polyacetylene มีการค้นพบครั้งแรกในรูปของผลิตภัณฑ์ร่วม จากการทำปฏิกิริยา trimerization หรือ tetramerization ของอะเซทิลีน โดยใช้โลหะทรานซิชันที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา การศึกษาการสังเคราะห์ polyacetylene ในครั้งแรกทำการศึกษาโดยกลุ่มวิจัยของ Shirakawa (1947, pp. 1911 - 1927) โดยใช้ optimized interfacial Ziegler-Natta Ti(O-n-C₄H₉)/Al(C₂H₅)₃ polymerization ของแก๊สอะเซทิลีน ที่ผิวของตัวทำละลาย การแพร่กระจายของ Ziegler-Natta catalysis เกิดการแทรกเข้าไปในพันธะเดี่ยวระหว่างโลหะคาร์บอน (C-C) ดังภาพ



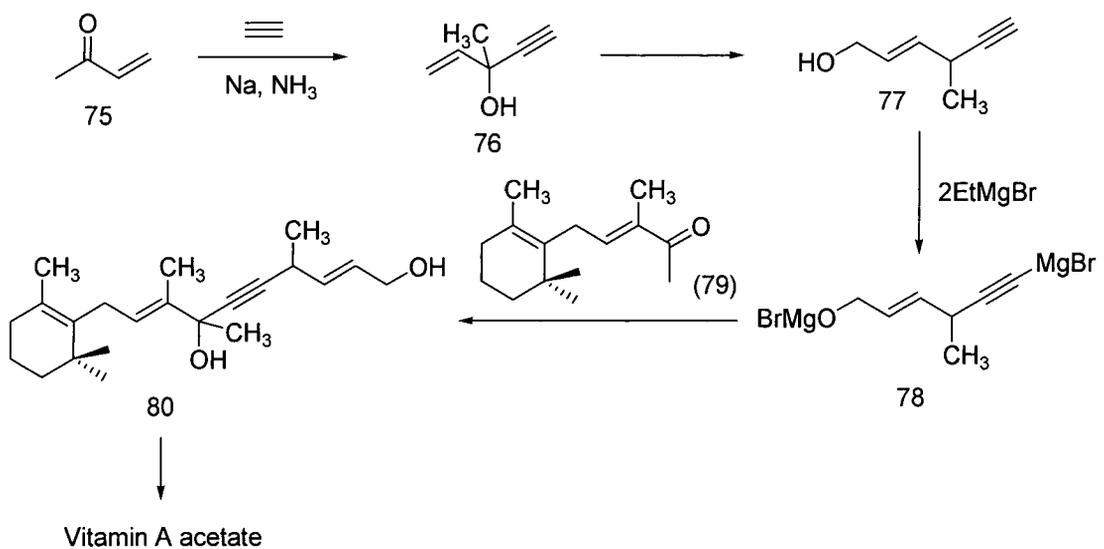
ภาพ 15 การสังเคราะห์ polyacetylene โดยใช้ Ziegler-Natta catalysis

ต่อมา Slaven and Vijay (1997, pp. 1569 - 1570) ได้อธิบายความแตกต่างของการใช้ Palladium เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยา Copolymerization ของ aryl iodine กับแก๊สอะเซทิลีน ซึ่งจะให้ได้ผลิตภัณฑ์เป็น areneethynylene polymer และ oligomer ดังภาพ 16



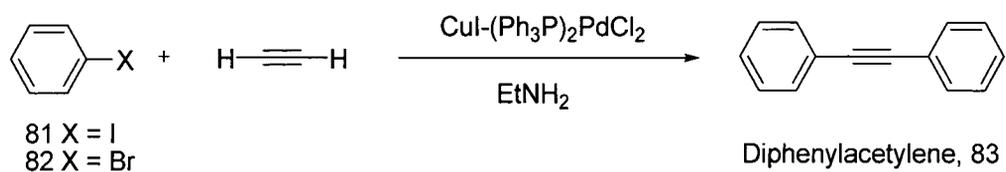
ภาพ 16 ปฏิกริยาการเตรียม Areneethynylene polymer

จากวิธีข้างต้น Shirakawa (1978, pp. 1013 - 1015) จึงใช้แก๊สอะเซทิลีน สำหรับการสังเคราะห์วิตามิน A โดยขั้นตอนสำคัญคือการเติมอะเซทิลีนลงใน Methyl Vinyl Ketone (MVK) ซึ่งเทคนิคของ Isler แสดงในภาพ 17



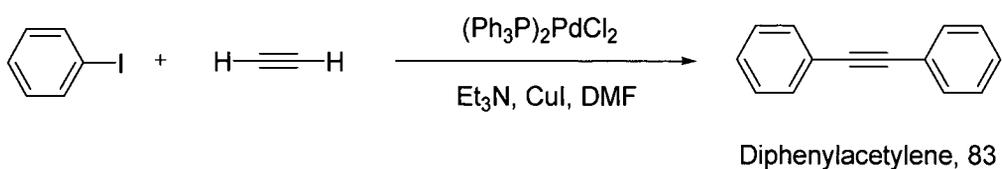
ภาพ 17 การสังเคราะห์ Vitamin A acetate

Brandsma (1998, p. 179) และ Cassar (1975, p. 253) ได้รายงานปฏิกิริยาการแทนที่สารประกอบ Acetylenic hydrogen ด้วยไอโอดobenซีนหรือโบรมobenซีน โดยมี dichlorobis(triphenylphosphene)palladium(II) และ copper(I)iodine ใน diethylamine เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาภายใต้สภาวะที่ไม่รุนแรง ซึ่งในวิธีนี้จะให้ผลเป็นที่น่าพอใจ ปฏิกิริยาการแทนที่แสดงดังภาพ 18

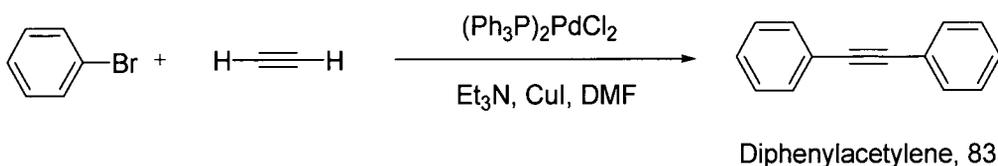


ภาพ 18 การสังเคราะห์ Diphenylacetylene

จากนั้น Pal and Kund (1996, pp. 449 - 451) ได้อธิบายประเภทของการสังเคราะห์ Aryl และ Heteroaryl substituted acetylenes โดยอาศัยปฏิกิริยาของ Hagihara ซึ่งใช้ Dimethyl formamide (DMF) เป็นตัวทำละลาย ภายใต้ acetylene gas ซึ่งยังคงต้องปรับปรุงร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่ได้ ส่วนวิธีการที่มีประสิทธิภาพสำหรับการสังเคราะห์ Disubstituted acetylene จะใช้ ไอโอดobenซีนภายใต้บรรยากาศที่ปราศจากออกซิเจนของอะเซทิลีน (เก็บไว้ในถุงโพลีเมอร์) ในตัวเร่งปฏิกิริยา dichlorobis(triphenylphosphene)palladium(II), copper(I)iodine ในสารละลาย triethylamine และ Dimethylformamide (DMF) ซึ่งจะทำให้ได้ผลิตภัณฑ์เป็น Diphenylacetylene ในร้อยละผลิตภัณฑ์ที่สูง ปฏิกิริยาแสดงดังภาพ 19 แต่เมื่อใช้โบรมเบนซีน ในปฏิกิริยา จะทำให้ได้ผลผลิตร้อยละผลิตภัณฑ์ต่ำ ดังภาพ 20

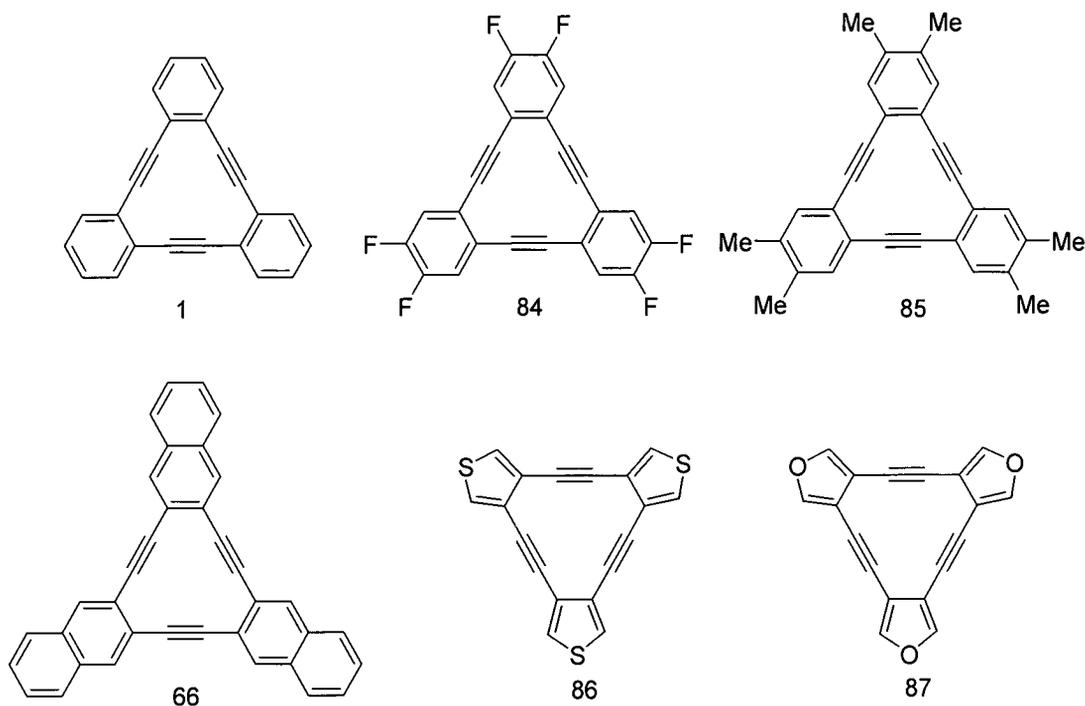


ภาพ 19 การสังเคราะห์ Diphenylacetylene



ภาพ 20 การสังเคราะห์ Diphenylacetylene

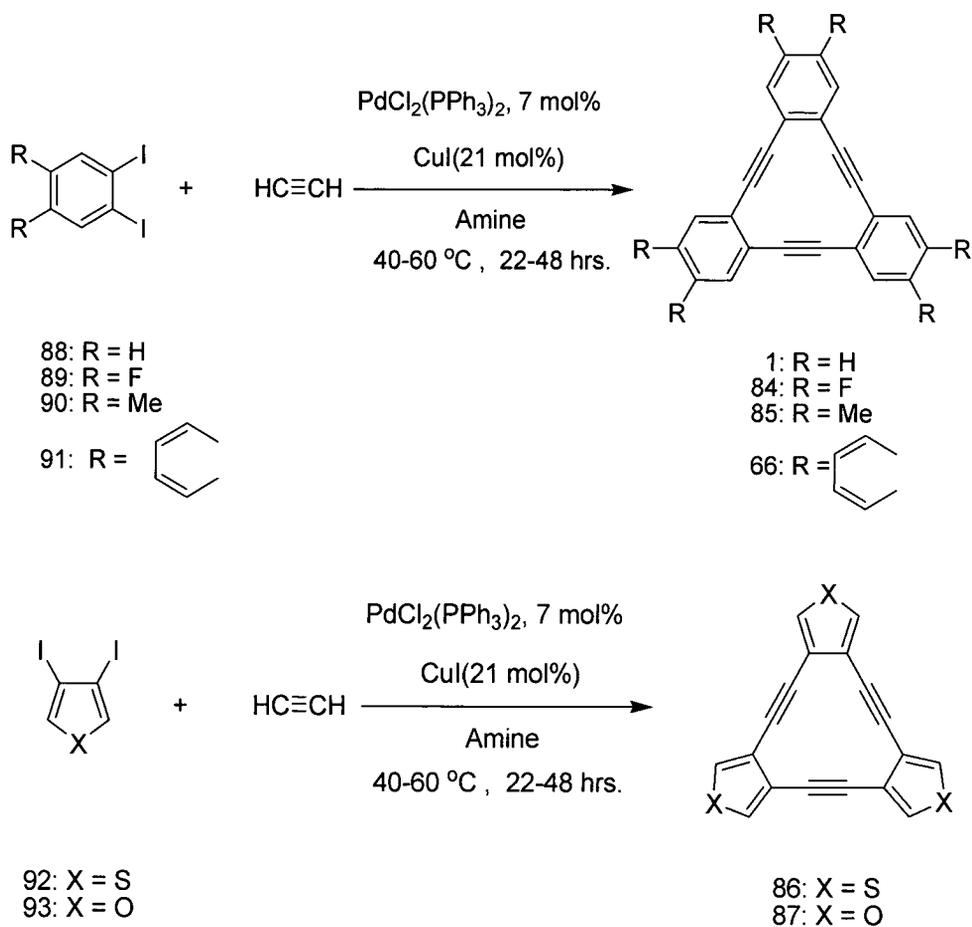
การสังเคราะห์เฮกซะดีไฮโดร[12]แอนนูลีน โดยผ่านปฏิกิริยา Cycloooligomerisation ของออร์โธ-ไดไอโอดอีนกับแก๊สอะเซทิลีน โดยใช้ palladium-copper เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ทำให้เกิดผลิตภัณฑ์เป็น arylacetylenes ที่มีร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่เหมาะสม โดยปฏิกิริยา palladium catalyzed cross coupling ของไดไอโอดobenซีนกับสารบางชนิดจะมีลักษณะคล้ายคลึงกับอะเซทิลีน ซึ่งปฏิกิริยาสามารถทำให้เกิดผลิตภัณฑ์เป็นอนุพันธ์ของสารประกอบดีไฮโดร[12]แอนนูลีน ดังแสดงในภาพ 21



ภาพ 21 อนุพันธ์ของสารประกอบดีไฮโดร[12]แอนนูลีน

Masahiko Iyoda, et al. (1998, pp. 4701 - 4704) ได้มีรายงานการสังเคราะห์และศึกษาคุณสมบัติต่างๆของสารประกอบดีไฮโดร[12]แอนนูลีนและอนุพันธ์ (1, 66, 84 - 87) โดย

อาศัยปฏิกิริยา Palladium-catalyzed cyclo-oligomerization ของออร์โธ-ไดไอโอดอีน 88 - 92 และแก๊สอะเซทิลีน ดังแสดงในภาพ 22



ภาพ 22 การสังเคราะห์สารดีไฮโดรแอนนูลิน

ตาราง 1 Palladium-catalyzed cyclo-ooligomerization ของไดไอโอโดเอรีน 88 - 92 กับอะเซทิลีน

Entry	Compound	Method ^b	Temp.(°C)	Time (hrs.)	Product	Yield(%) ^c
1	88	A	60	22	1	38
2	88	A	40	22	1	36
3	88	B	60	22	1	37
4	88	B	40	22	1	38
5	88	C	60	48	1	39
6	89	A	60	22	84	32
7	89	B	60	48	84	24
8	90	B	60	22	85	11
9	91	A	60	48	66	7
10	92	B	60	48	86	37
11	93	B	60	48	87	8

ไดไอโอโดต์ (88-92), PdCl₂(PPh₃)₂ และ CuI ใน morpholine หรือ ใน DMF ที่บรรจุ Et₃N หรือ piperidine ที่ถูกทำให้ร้อนภายใต้บรรยากาศของ acetylene ในสภาวะต่างๆ ดังนี้

A = Diiodoarenes (3 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.21 mmol), CuI (0.69 mmol) ในสารละลาย morpholine (15ml)

B = Diiodoarenes (3 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.21 mmol), CuI (0.69 mmol) , Et₃N (30 mmol) ในสารละลาย DMF (15 ml)

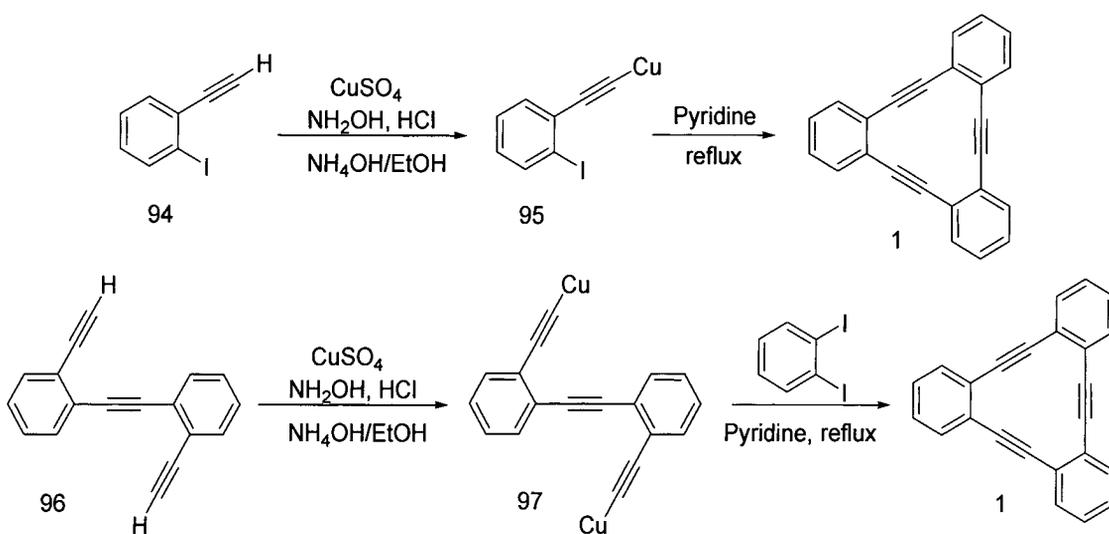
C = Diiodoarenes (3mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.21 mmol), CuI (0.69 mmol) piperidine (30 mmol) ในสารละลาย DMF (15 ml)

สำหรับปฏิกิริยา palladium-catalyzed cyclotrimerization ของ *o*-iodophenyl acetylene ทำให้เกิดผลิตภัณฑ์เป็นไตรเบนไซเฮกซะดีไฮโดร[12]แอนนูลีน เท่านั้น โดยปฏิกิริยาของ ออร์โธ-ไอโอโดเอรีนกับแก๊สอะเซทิลีนในสารละลาย morpholine ที่อุณหภูมิ 40°C เป็นเวลา 22 ชั่วโมง จะทำให้ได้ร้อยละของผลิตภัณฑ์เป็น 36% ในขณะที่ปฏิกิริยา cyclotrimerization ที่ใช้ตัวทำละลายเป็น dimethylformamide (DMF) และ triethylamine สามารถเกิดปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 60°C (37%) หรือ 40°C (38%) เป็นเวลา 22 ชั่วโมง ส่วนตัวทำละลาย piperidine สามารถ

เกิดปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 60°C เป็นเวลา 48 ชั่วโมง (39%) (ตาราง 1) จากการสังเคราะห์สารประกอบไตรเบนไซเฮกซะดีไฮโดร[12]แอนนูลิน โดย Masahiko Iyoda, et al. ยังได้เพิ่มหมู่แทนที่ในสารประกอบ (88-93) ซึ่งผลจากการสังเคราะห์แสดงดังตาราง 1 จากตารางจะเห็นได้ว่าเมื่อเพิ่มหมู่แทนที่ที่เป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอน (fluorine) จะทำให้อัตราการเกิดปฏิกิริยาสามารถเกิดได้ช้าลง ซึ่งจะทำให้เกิดผลิตภัณฑ์เพียง 24 - 32 % ในขณะที่มีหมู่แทนที่เป็นวง thiophene ปฏิกิริยาสามารถเกิดได้ในสารละลาย triethylamine และ dimethylformamide โดยทำให้เกิดผลิตภัณฑ์ถึง 37% ในกรณีที่มีหมู่แทนที่เป็น methyl ปฏิกิริยาสามารถเกิดได้ในสารละลาย triethylamine และ dimethylformamide เช่นเดียวกันกับหมู่แทนที่ที่เป็นวง thiophene ซึ่งจะได้ผลิตภัณฑ์ที่มีร้อยละของผลิตภัณฑ์เป็น 11 % หากใช้ Morpholine เป็นตัวทำละลายจะไม่สามารถสังเคราะห์ได้ เนื่องจากความสามารถในการละลายของ intermediate และผลิตภัณฑ์มีค่าต่ำมาก

การสังเคราะห์สารเฮกซะดีไฮโดร[12]แอนนูลิน โดยใช้ Copper-mediated oxidative coupling เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

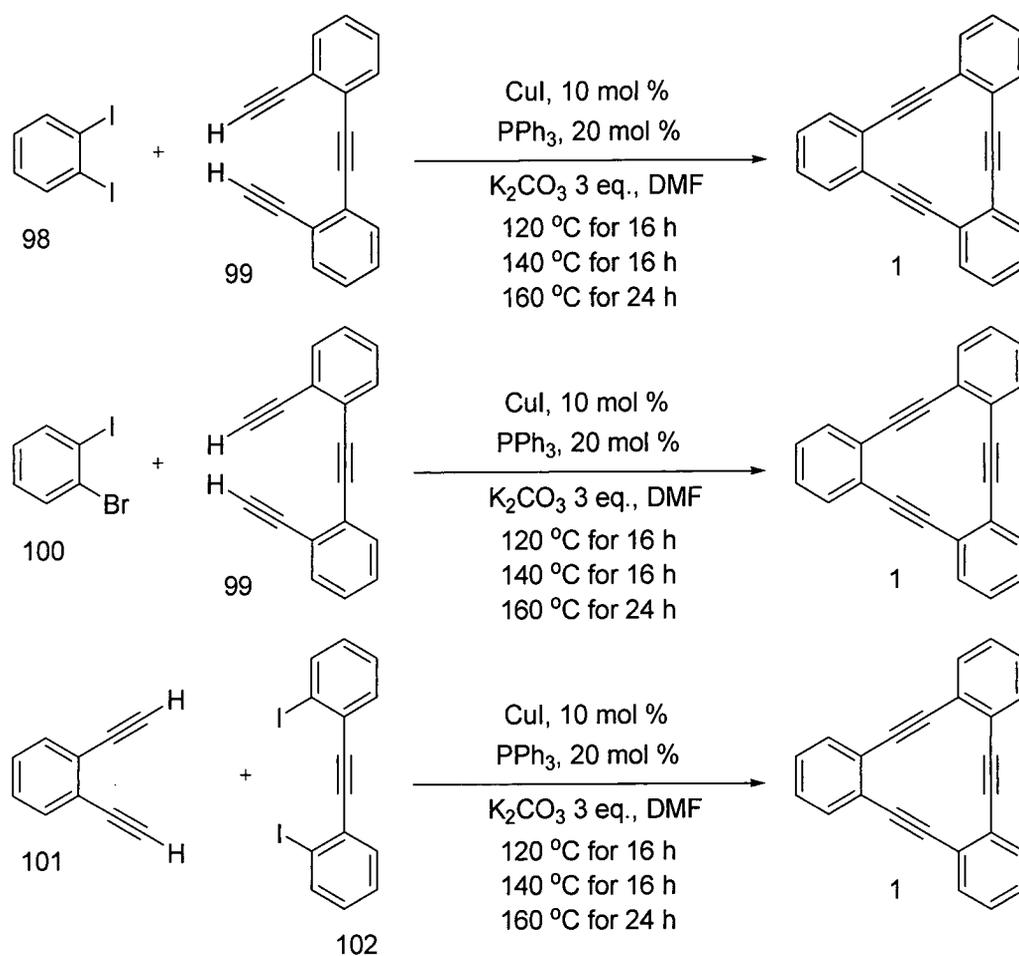
การสังเคราะห์ไตรเบนไซเฮกซะดีไฮโดร[12]แอนนูลิน โดยอาศัยปฏิกิริยา Castro coupling cyclo-trimerization ของสารประกอบ 2-Iodo-1-ethynylbenzene และ Copper salt และปฏิกิริยาการสังเคราะห์ไตรเบนไซเฮกซะดีไฮโดร[12]แอนนูลิน ที่ได้มาจากสารประกอบ Diethynyl-diphenyl acetylene จะทำให้ได้ร้อยละของผลิตภัณฑ์สูง ซึ่งปฏิกิริยาทั้งสองแสดงดังภาพ 23



ภาพ 23 ปฏิกิริยา Castro coupling ในการสังเคราะห์ไตรเบนไซเฮกซะดีไฮโดร[12]แอนนูลิน

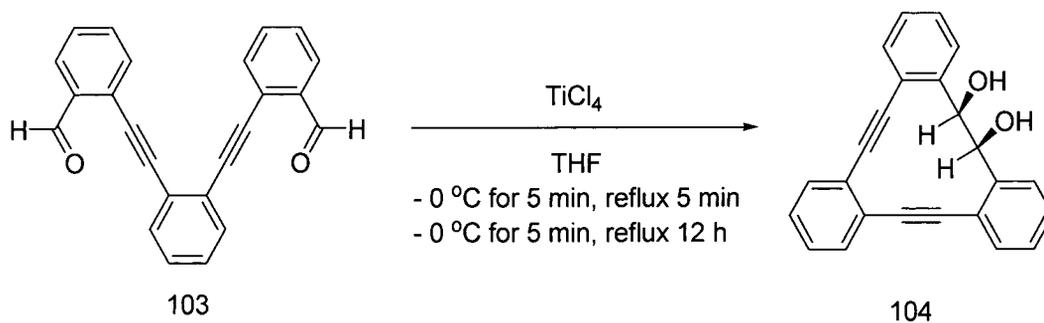
Masahiko Iyoda, et al. (2004) ได้ทำการสังเคราะห์ดีไฮโดรแอนนูลิน แบบขั้นตอนเดียว โดยผ่านปฏิกิริยา Palladium-catalyzed cyclo-oligomerization ของออร์โธ-ไดไอโอดобенซีนและ แก๊สอะเซทิลีนซึ่ง Masahiko Iyoda, et al. ได้สังเคราะห์ไตรเบนไซเฮกซะดีไฮโดร[12]แอนนูลินและอนุพันธ์ โดยจะได้ผลผลิตร้อยละของผลิตภัณฑ์ในระดับปานกลาง

ต่อมา Masahiko Iyoda ยังได้ศึกษาปฏิกิริยาควบของออร์โธ-ไดไอโอดобенซีนโดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาเป็น CuI-PPh₃ ซึ่งปฏิกิริยาแสดงดังภาพ 24



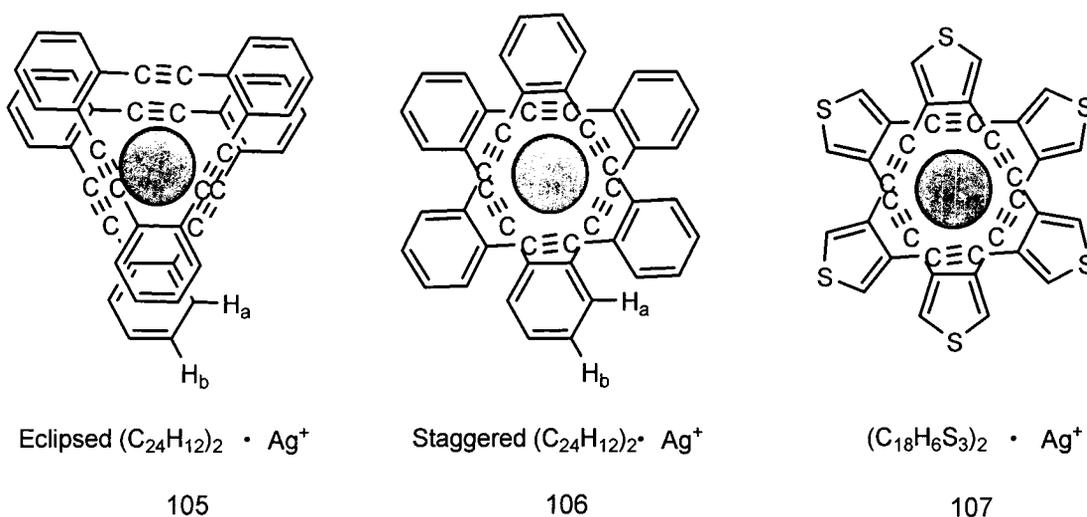
ภาพ 24 แสดงการสังเคราะห์ไตรเบนไซเฮกซะดีไฮโดร[12]แอนนูลิน

การศึกษาค้นคว้าข้อมูลเกี่ยวกับการสังเคราะห์ไตรเบนไซเฮกซะดีไฮโดร[12]แอนนูลิน โดยอาศัยปฏิกิริยา McMurry coupling cyclicdiol (3,4;7,8;11,12-tribenzocyclododeca-1,2-diol) ของสารประกอบ 1,2-Bis[(2-formyl)phenylethynyl]benzene ทำให้ได้ร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่สูงมาก ซึ่งปฏิกิริยาแสดงดังภาพ 25



ภาพ 25 แสดงปฏิกิริยา McMurry coupling Cyclidol

การสังเคราะห์และการศึกษาลักษณะของสารประกอบเชิงซ้อนของ Silver(I) ของดีไฮโดรแอนนูลิน สามารถสรุปได้ว่า เมื่อนำสารประกอบไตรเบนไซเฮกซะดีไฮโดร[12]แอนนูลินมาทำปฏิกิริยากับ AgSO_3CF_3 เพื่อให้เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน จะได้สารประกอบเชิงซ้อนของสารประกอบไตรเบนไซเฮกซะดีไฮโดร[12]แอนนูลินและ AgSO_3CF_3 ที่มีรูปร่างคล้าย Sandwich, $(\text{C}_{24}\text{H}_{12})_2\text{AgSO}_3\text{CF}_3$ ซึ่งสามารถยืนยันการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้โดยนำไปวิเคราะห์ด้วย ^1H และ ^{13}C NMR



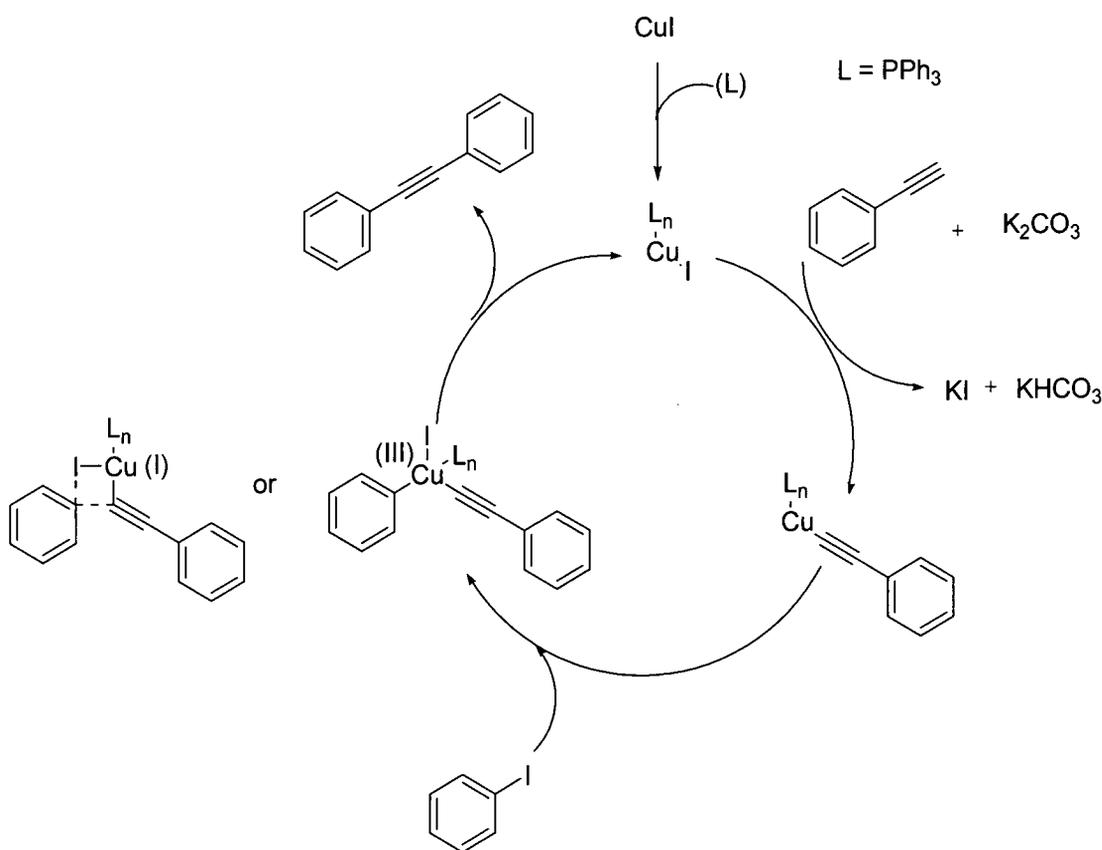
ภาพ 26 แสดงสารประกอบเชิงซ้อนที่มีรูปร่างคล้าย Sandwich, $(\text{C}_{24}\text{H}_{12})_2 \text{AgSO}_3\text{CF}_3$

กลไกของปฏิกิริยา Copper-catalyzed coupling

กลไกการเกิดปฏิกิริยาของ Copper-catalyzed coupling Reaction ของการสังเคราะห์สาร diphenylacetylene แสดงดังภาพ 27 จากกลไกจะใช้ Copper(I)iodide เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาและ

ใช้ลิแกนด์เป็น Triphenylphosphine (PPh_3) จากนั้นทำให้เกิดปฏิกิริยา oxidative addition, trans-metalation และ reductive elimination ตามลำดับ จากปฏิกิริยาจะทำให้ได้สารประกอบ Diphenyl acetylene

จากการศึกษาค้นคว้า จะเห็นได้ว่า วิธีที่สามารถสังเคราะห์สารประกอบไตรเบนไซเฮกซะดีไฮโดร[12]แอนนูลีน และอนุพันธ์ ได้ดีที่สุดคือการสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา Trimerization และ Cycloooligomerization ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงสนใจในการสังเคราะห์สารไตรเบนไซเฮกซะดีไฮโดร[12]แอนนูลีน และอนุพันธ์ พร้อมทั้งหาสภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์



ภาพ 27 กลไกการสังเคราะห์ diphenylacetylene