



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ทุนวิจัย

กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช

รายงานวิจัย

การออกแบบและพัฒนาวัดสุสารหลัก-สารรองวงแหวน
ประเภทใหม่จากอนุพันธ์เบนซอกซาซีนไดเมอร์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โดย

สุวบุญ จิระกาญช์ชัย

มิถุนายน ๒๕๔๗

กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgements)

ในนามของคณะวิจัย หัวหน้าคณะวิจัย (รองศาสตราจารย์ ดร. สุวบุญ จิระบุญชัย) โคร์ขอขอบพระคุณ กองทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้สนับสนุนทุนวิจัย ทำให้งานวิจัยนี้ ได้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ในโอกาสนี้ โคร์ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.บัญชา พูลโกคา ผู้ให้ความช่วยเหลือในการตรวจสอบโครงสร้างด้วยเทคนิค NMR




สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำนำ

แนวทางของโครงการวิจัยนี้ได้จากงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์สารเบนซอกซาซีน และอนุพันธ์ต่างๆ เพื่อนำไปสู่พอลิเมอร์แบบเส้นตรง เมื่องานวิจัยดำเนินได้ไประดับหนึ่ง คณะวิจัยฯพบปรากฏการณ์ที่สำคัญอันได้แก่ การเปิดวงแหวนเบนซอกซาซีน ต้องอาศัยเงื่อนไขจำเพาะ และพอลิเมอร์แบบเส้นตรงนั้น ยังไม่เคยมีรายงาน คณะวิจัยจึงให้ความสนใจถึงปฏิกิริยาที่เกี่ยวกับการเปิดวงแหวนเบนซอกซาซีนทั่วไป ซึ่งพบว่า เบนซอกซาซีนมอนอเมอร์ดำเนินการเปิดวงแหวนครั้งเดียว และให้สารที่มีความเสถียรสูง ที่เราเรียกกันว่า เบนซอกซาซีนไดเมอร์ ต่อมาหัวหน้าคณะวิจัยจึงได้มีแนวความคิดว่า หากยึดเบนซอกซาซีนไดเมอร์เป็นโมเลกุลหลักแล้ว การพัฒนาซูปรีราโมเลกุล ไม่ว่าจะป็นรูปโมเลกุลกลุ่มก้อน (Molecular Assembly) หรือ โมเลกุลวงแหวน (Macrocyclic Molecule) น่าจะมีความเป็นไปได้ โดยเฉพาะงานวิจัยชุดนี้ได้นำเสนอโมเลกุลวงแหวน โดยให้เบนซอกซาซีนไดเมอร์ เป็นยูนิตหลัก เชื่อมโยงโมเลกุลด้วยพันธะต่างๆ เช่นพันธะเอสเทอร์ อีเทอร์

โครงการนี้ดำเนินได้อย่างราบรื่น และได้นำเสนอเป็นผลงานวิจัยตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติแล้ว ดังปรากฏในภาคผนวก นอกจากนี้ยังนำไปสู่การพัฒนาโครงการวิจัยซูปรีราโมเลกุลของเบนซอกซาซีนในปัจจุบันด้วย คณะวิจัยหวังว่าผลงานวิจัยนี้จะเป็นประโยชน์ต่อไปต่อผู้ที่ศึกษาและดำเนินงานวิจัยในสาขาที่เกี่ยวข้องหรือใกล้เคียง

หัวหน้าคณะวิจัย



รองศาสตราจารย์ ดร. สุรนุญ จิราญชัย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เลขหมู่

เลขทะเบียน 012734

วัน, เดือน, ปี ๒๕๖๓.๔๑

บทคัดย่อภาษาไทย

งานวิจัยนี้ได้เสนอการสร้างซูเปอร์โมเลกุลประเภทสารวงแหวนจากโครงสร้างเบนซอกซาซีนไดเมอร์ กระบวนการสังเคราะห์นั้นง่ายเนื่องจากปฏิกิริยานั้นดำเนินโดยไม่ใช่เงื่อนไขที่ซับซ้อน มีการคัดเลือกเนื่องจาก สารที่ได้มีความบริสุทธิ์สูง และมีประสิทธิภาพโดยที่ให้ผลผลิตในอัตราสูง สารวงแหวนที่เชื่อมด้วยพันธะเอสเตอร์เตรียมได้โดยใช้ไดเอซิดคลอไรด์ ในขณะที่สารวงแหวนที่เชื่อมด้วยพันธะอีเทอร์เตรียมได้โดยใช้เอทิลีนไกลคอล สารวงแหวนประเภทจุดเชื่อมเป็นพันธะอีเทอร์แสดงสมบัติในการรับไอออนของโลหะประเภทอัลคาไลน์ อัลคาไลน์เอิร์ท ในกรณีนี้รูปแบบของสารหลัก-สารรองในการจับไอออนของโลหะเป็นทั้งแบบสองหน่วยของ สารวงแหวนต่อหนึ่งไอออนของโลหะ และ หนึ่งหน่วยของสารวงแหวนต่อหนึ่งไอออนของโลหะ



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Abstract

The present work proposes the approach to produce supramolecules of benzoxazine dimer based macrocyclic molecules. The synthesis pathway is simple as the reaction proceeds without using complicate conditions, selective since the product obtained has the high purity, and effective referring to the high yield of the product. The macrocyclic compounds linked with ester bond are prepared by using diacid chloride whereas the ones linked with ether bond are obtained from the use of ethylene glycol. The ether typed macrocyclic compounds show the interaction with alkaline and alkaline earth metal ions. In this case, the structure of host-guest compound is either two units of macrocyclic to one metal ion or one unit of macrocyclic to one metal ion.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญเรื่อง (Table of Contents)

บทที่		หน้า
	กิตติกรรมประกาศ	i
	คำนำ	ii
	บทคัดย่อ	iii
	Abstract	iv
	สารบัญเรื่อง (Table of Contents)	v
	สารบัญตาราง (List of Tables)	vii
	สารบัญภาพ (List of Figures)	viii
1	บทนำ	1
	ความเป็นมาของสารหลัก-สารรอง	1
	การประยุกต์สารหลัก-สารรองไปสู่วัสดุสกัดไอออน	2
	คณะวิจัยของเรากับการพัฒนาเบนซอกซาซีนไปสู่สารหลัก-สารรอง	3
	ประเด็นงานวิจัยที่สำคัญ	6
	ขอบเขตของงานวิจัยนี้	7
2	วิธีการวิจัย	9
	สารตั้งต้น	9
	อุปกรณ์และเครื่องมือ	9
	การสังเคราะห์	9
	สารเบนซอกซาซีนมอนอเมอร์	9
	สารเบนซอกซาซีนไดเมอร์	10
	สารเบนซอกซาซีนไดเมอร์ที่เชื่อมด้วยพันธะเอสเทอร์	11
	สารเบนซอกซาซีนไดเมอร์ที่เชื่อมด้วยพันธะอีเทอร์	12
	การศึกษาความเป็นสารหลักสารรอง	12
3	ผลการวิจัยและการอภิปราย	13
	การพิสูจน์ทราบเกี่ยวกับสารที่สังเคราะห์	13
	สารเบนซอกซาซีนมอนอเมอร์	13
	สารเบนซอกซาซีนไดเมอร์	15
	สารเบนซอกซาซีนไดเมอร์ที่เชื่อมด้วยพันธะเอสเทอร์	16
	สารเบนซอกซาซีนไดเมอร์ที่เชื่อมด้วยพันธะอีเทอร์	21
	ความเป็นสารหลักสารรอง	25
4	ข้อสรุป	32
5	ข้อเสนอแนะ	33

บทที่		หน้า
6	เอกสารอ้างอิง (References)	35
	ภาคผนวก Bibliography	37
	ภาคผนวก (ผลงานวิจัยตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ)	39
	Laobuthee A.; Ishida H.; Chirachanchai, S.* “Metal Ion Guest Responsive Benzoxazine Dimers and Inclusion Phenomena of Cyclic Derivatives”, <i>J. Inclusion Phenom. and Macrocyclic Chem.</i> ,47, 179-185, 2003.	



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง (List of Tables)

ตาราง		หน้า
1	¹ H NMR ของสารวงแหวน 10 และ 10 ที่มีการรับไอออนโซเดียม โปตัสเซียม และซีเซียม	27
2	¹ H NMR ของสารวงแหวน 11 และ 11 ที่มีการรับไอออนโซเดียม โปตัสเซียมและ ซีเซียม	28



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ (List of Figures)

รูปที่		หน้า
1	แบบจำลองการเกิดสารประกอบอินคลูชัน.	1
2	โครงสร้างสารหลักที่รู้จักกันดี a) คราวนอีเทอร์, b) ไฮโคลเด็กซทริน, และ c) คาลิกซาริน.	3
3	ปฏิกิริยาการเกิดพอลิเบนซอกซาซีนตระกูลบีสฟีนอล เอ.	3
4	ปฏิกิริยาการเปิดวงแหวนของเบนซอกซาซีนและการนำไปสู่ชนิดจำอาซามะทิลลีนฟีนอล.	4
5	ปฏิกิริยาการเปิดวงแหวนของเบนซอกซาซีนมอนอเมอร์ที่เตรียมได้จากอนุพันธ์ของฟีนอลที่มีหมู่แทนที่อยู่ที่ตำแหน่งพารา.	5
6	ปฏิกิริยาการเปิดวงแหวนออกซาซีนสำหรับการเตรียม (a) พอลิเมอร์สายตรง และ (b) สารวงแหวนเบนซอกซาซีน.	6
7	แนวทางการสังเคราะห์โมเลกุลวงแหวนเบนซอกซาซีนโดยปฏิกิริยา (a) เอสเทอร์รีฟิเคชัน (b) อีเทอร์รีฟิเคชัน.	8
8	เบนซอกซาซีนมอนอเมอร์ที่เตรียมในการวิจัย.	10
9	เบนซอกซาซีนไดเมอร์ที่เตรียมในการวิจัย.	10
10	สารเบนซอกซาซีนไดเมอร์ที่เชื่อมด้วยพันธะเอสเทอร์.	11
11	สารเบนซอกซาซีนไดเมอร์ที่เชื่อมด้วยพันธะอีเทอร์.	12
12	FTIR spectrum ของ 3,4-Dihydro-3,6-dimethyl-2H-1,3-benzoxazines (BZXM-2).	14
13	¹ H-NMR Spectrum ของ 3,4-Dihydro-3,6-dimethyl-2H-1,3-benzoxazines (BZXM-2).	14
14	FTIR สเปกตรัมของ <i>N,N</i> -Bis(5-methyl-2-hydroxybenzyl)methylamine (BZXD-2).	15
15	¹ H-NMR Spectrum ของ <i>N,N</i> -Bis(5-methyl-2-hydroxybenzyl)methylamine (BZXD-2).	16
16	การสังเคราะห์โมเลกุลวงแหวนเบนซอกซาซีนโดยปฏิกิริยาเอสเทอร์รีฟิเคชัน.	17
17	FTIR Spectra ของ (a) ไดเมอร์ 1 (b) สาร 4 และ (c) สาร 5.	17
18	MALDI-TOF Mass spectra ของ (a) สาร 4 และ (b) สาร 5.	19
19	การสังเคราะห์โมเลกุลวงแหวนเบนซอกซาซีนโดยปฏิกิริยาอีเทอร์รีฟิเคชัน.	22
20	FTIR spectra ของ (a) ไดเมอร์ 8 และ (b) สาร 10.	22
21	¹ H-NMR spectrum ของสาร 10.	23
22	MALDI-TOF ของสารวงแหวน 11.	24
23	เปอร์เซ็นต์การสกัดของ (■) โซเดียมไพเครต (□) โพแทสเซียมไพเครต และ (▣) ซีเซียมไพเครตที่มีความเข้มข้นเป็น 7×10^{-5} M โดยสารละลายวงแหวนเอสเทอร์ (5, 7) และอีเทอร์ (10-11) ในคลอโรฟอร์มที่ 25°C.	25
24	¹ H NMR Spectra ของ (a) สาร 10 และ (b) สาร 10 เมื่อรับไอออนของโลหะซีเซียม.	30
25	¹ H NMR Spectra ของ (a) สาร 11 และ (b) สาร 11 เมื่อรับไอออนของโลหะซีเซียม.	31
26	สารวงแหวนอื่นๆที่มีความเป็นไปได้ โดยมีโครงสร้างเบนซอกซาซีนไดเมอร์เป็นพื้นฐาน.	33

รูปที่		หน้า
27	สารประกอบเชิงซ้อนของ Amine Bis(phenolate) กับ โลหะไทเทเนียม.	34
28	ปฏิกิริยาการเตรียมเบนซอกซาซีนไดเมอร์ (Amine Bis(phenolate)).	34



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

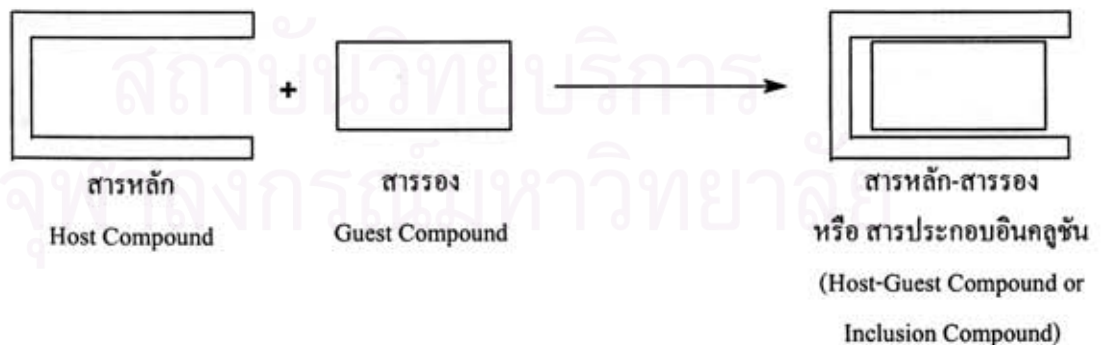
บทนำ

1. ความเป็นมาของสารหลัก-สารรอง

สารหลัก-สารรอง (Host-Guest Compound)^{1,2} หรือที่รู้จักกันอีกชื่อหนึ่งว่า สารประกอบอินclusion (Inclusion Compound) ได้รับรายงานเป็นครั้งแรก ในปี ค.ศ.1823 เมื่อ Michael Faraday ได้ค้นพบโครงสร้างที่มีช่องว่างของคลอรินคลาเทรต (Clathrate) จากนั้นในปี ค.ศ. 1940 Powell³ ได้รายงานโครงสร้างผลึกของไฮโดรควิโนนที่ศึกษาด้วยเทคนิคเอกซเรย์ (X-ray Single Crystal Analysis) และพิสูจน์ให้เห็นว่า การที่สารมีช่องว่างที่เสถียรจะเอื้ออำนวยให้โมเลกุลอีกประเภทหนึ่งเข้ารวมตัวในช่องว่างชนิดนี้ได้

การศึกษาที่กระตุ้นให้สาขาวิจัยนี้เป็นที่ยอมรับบนความเข้าใจอย่างแท้จริงในเชิงวิชาการเกิดขึ้นในปี ค.ศ. 1960 เมื่อ Pedersen⁴ สังเคราะห์สารประกอบวงแหวนขนาดใหญ่ คือ คราวนอีเทอร์ (Crown Ether) และพบสมบัติว่าสารนี้สามารถห้อมล้อมสารอื่น โดยจะขึ้นอยู่กับขนาดของวงแหวนของคราวนอีเทอร์ สารที่เข้ารวมตัวนี้ไม่เพียงเป็นไอออนของโลหะ แต่ยังรวมถึง อนุพันธ์สารไครอล (Chiral) และที่สำคัญคือ การรวมตัวของสารวงแหวนคราวนอีเทอร์ และสารที่ถูกห้อมล้อมนี้ ไม่มีพันธะเคมีใดๆยึดเหนี่ยวอยู่ แต่เป็นการตรึงให้สารที่ถูกห้อมล้อมอยู่อย่างเสถียรด้วยพันธะทุติยภูมิ (Secondary Forces) ซึ่งจากการนำเสนอหลักการที่มีเหตุผลรองรับครั้งนี้ ทำให้ Pedersen ได้รับรางวัลโนเบลในสาขาวิทยาศาสตร์เคมี ในปี ค.ศ. 1987

Pedersen ได้ให้นิยามการเกิดสารประกอบอินclusionว่า เป็นปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นจากการที่สารหลักจัดเรียงตัวให้เกิด โครงสร้างที่มีความจำเพาะหนึ่งๆที่เป็นช่องว่าง (Concave Host Framework) สำหรับ โมเลกุลหรือไอออนของสารที่มีคุณสมบัติทางกายภาพ เช่น ขนาด ลักษณะ โครงสร้างสามมิติ และสมบัติทางเคมี เช่น ความเป็นขั้ว ความเป็นประจุบวกหรือลบที่เหมาะสม (Convex Guest Component) ทำหน้าที่เป็นสารรอง เข้าตรึงในช่องว่างด้วยกระบวนการที่เรียกว่า การหยั่งรู้อะหว่าง โมเลกุล (Molecular Recognition) โดยปราศจากพันธะเคมีใดๆ แต่เป็นพันธะทุติยภูมิ ซึ่งสามารถอธิบายได้ด้วยแบบจำลองกุญแจและลูกกุญแจ (Lock and Key Model) ดังในรูปที่ 1



รูปที่ 1. แบบจำลองการเกิดสารประกอบอินclusion.

2. การประยุกต์สารหลัก-สารรองไปสู่วัสดุสกัดไอออน

กระบวนการสกัดไอออนเป็นขั้นตอนการเตรียมสารให้บริสุทธิ์ ซึ่งจำเป็นต่อทั้งอุตสาหกรรมการผลิตทั้งกระบวนการ รวมถึงการบำบัดน้ำเสีย เทคโนโลยีที่รู้จักกันดีและใช้อย่างแพร่หลาย คือ การใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออน (Ion Exchange Resin)⁵ เป็นตัวสกัดไอออน ซึ่งเป็นวัสดุพอลิเมอร์สังเคราะห์ประเภทหนึ่งที่ประกอบด้วยกลุ่มเคมี (Functional Group) ต่างๆ เช่น กลุ่มซัลโฟนิก คาร์บอกซิลิก ฟีนอลิก หรือ อะมิโน ที่จะให้เกิดความจำเพาะในการเกิดพันธะทุติยภูมิระหว่างไอออนในระดับต่างๆ พันธะดังกล่าวเป็นพันธะที่กำจัดได้ง่ายจากสถานะแวดล้อม ทำให้เรซินแลกเปลี่ยนไอออนสามารถนำมาประยุกต์ให้เป็นแบบผันกลับได้ (Reversible Process) ระหว่างของแข็งที่เป็นตัวสกัดไอออน (Solid Ion Exchanger) และตัวพาซึ่งเป็นของเหลวที่ประกอบด้วยไอออนประเภทต่างๆ แม้ว่าเรซินแลกเปลี่ยนไอออนจะถูกนำมาประยุกต์ใช้ถึงขั้นระดับอุตสาหกรรมเป็นเวลาหลายทศวรรษแล้วก็ตาม แต่ประสิทธิภาพในการคัดแยกของเรซินจะ ไม่มีความจำเพาะต่อโลหะชนิดใดชนิดหนึ่ง ทำให้มีข้อจำกัดด้านประสิทธิภาพและคุณภาพ

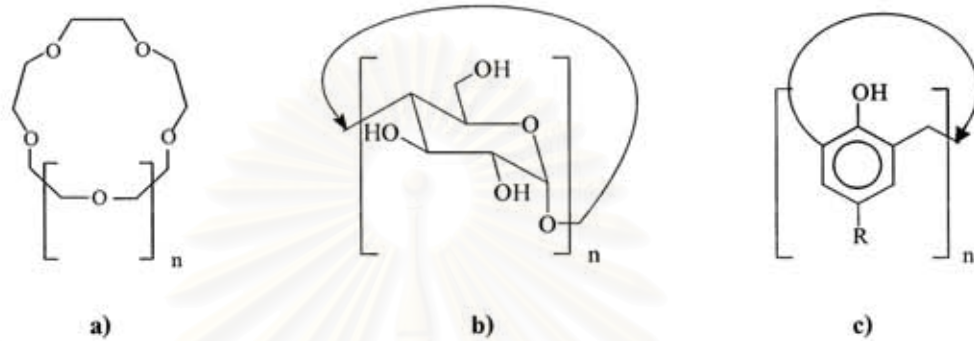
จากการพัฒนาศาสตร์ด้านเคมีสังเคราะห์ วิเคราะห์ และคอมพิวเตอร์เทคโนโลยีในปัจจุบัน ทำให้เราเข้าใจในกลไกต่างๆ ที่เกิดขึ้นถึงในระดับโมเลกุลได้ ซึ่งเป็นความรู้ที่จะช่วยสนับสนุนหรือเป็นแนวทางความคิด การพัฒนาสารต่างในระดับโมเลกุล ดังนั้นในการพัฒนาสารหลัก-สารรอง⁶ (Host Guest Compound) จะอยู่บนหลักการที่เริ่มตั้งแต่การออกแบบโมเลกุลสารหลักที่เหมาะสม เพื่อให้โมเลกุลสารหลักนั้นสามารถจัดเรียงตัวที่มีรูปแบบจำเพาะและเอื้อให้เกิดการสร้างพันธะทุติยภูมิกับไอออนหรือโมเลกุลอื่นที่เป็นสารรอง พันธะทุติยภูมิที่สามารถกำหนดได้ในโมเลกุลสารหลัก โดยเลือกหมู่เคมีที่แสดงสมบัติที่ต้องการ อันได้แก่ ความเป็นขั้ว ความเป็นขั้ว พันธะไฮโดรเจน หมู่อิเล็กตรอนอิสระ นอกจากนี้ การออกแบบโมเลกุลให้อยู่ในรูปแบบของวงแหวนเป็นอีกวิธีการหนึ่งที่น่าสนใจจะกำหนดพันธะทุติยภูมิตามลักษณะของหมู่เคมีแล้ว ยังสามารถกำหนดขนาดของโมเลกุลของสารรองที่เหมาะสมกับช่องว่างของโมเลกุลวงแหวนของสารหลักได้ด้วย

เมื่อโครงสร้างสารหลักมีลักษณะจำเพาะที่จะรับสารรองได้แล้ว การประยุกต์สารหลัก-สารรองจึงมีความเป็นไปได้ในรูปแบบต่างๆ เช่น การใช้ในระบบควบคุมการปลดปล่อยยา (Controlled Release System)⁷ การคัดแยก (Separation) โมเลกุล⁸ หรือ ไอออน⁹ ที่จำเพาะ และการเกิดปฏิกิริยาอินคลูชันพอลิเมอร์ไรเซชัน (Inclusion Polymerization)¹⁰

สำหรับในกระบวนการแยก เราสามารถที่จะสกัดสารหนึ่งๆ ได้ หากเรามีสารหลักที่มีการตอบสนองต่อสารรองประเภทนั้นๆ ได้ดี ดังแสดงในรูปที่ 1 แต่อย่างไรก็ดี ในกระบวนการของสารประกอบอินคลูชันยังจำเป็นต้องทราบถึงสารหลักว่าต้องมีเงื่อนไขเช่นไร และมีสมบัติจำเพาะอย่างไรด้วย เนื่องจากสารหลักแต่ละชนิดจะมีโครงสร้างจำเพาะอันเป็นปัจจัยหลักที่ตอบสนองสารรอง เช่น ความเป็นขั้ว/ไม่เป็นขั้ว มีทิศทางที่แน่นอนของพันธะทุติยภูมิ (Secondary Forces) เช่น พันธะไฮโดรเจน มีหมู่อิเล็กตรอนอิสระ รวมถึงการออกแบบโมเลกุลสารหลักเป็นวงแหวนที่มีขนาดและรูปร่างที่จำเพาะ

สารหลัก-สารรองที่เป็นสารวงแหวนที่รู้จักกันดี รวมถึงการตอบสนองสารรองโดยไม่เกิดพันธะแบบเป็นพันธะเคมีโควาเลนต์ แต่เป็นพันธะทุติยภูมิ ได้แก่ คาลิกซาริน¹¹ไซโคลเด็กซ์ทริน¹² และ คราวานีเอเธอร์¹³ ดังแสดงในรูปที่ 2 สารหลัก-สารรองในกลุ่มเหล่านี้ได้รับการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง และพบว่าสามารถสร้างพันธะทุติยภูมิได้ดีกับโมเลกุลหรือไอออนจำเพาะประเภทหนึ่งๆ ด้วยสมบัติเหล่านี้ ทำให้การศึกษาสารวงแหวนจึงเป็น

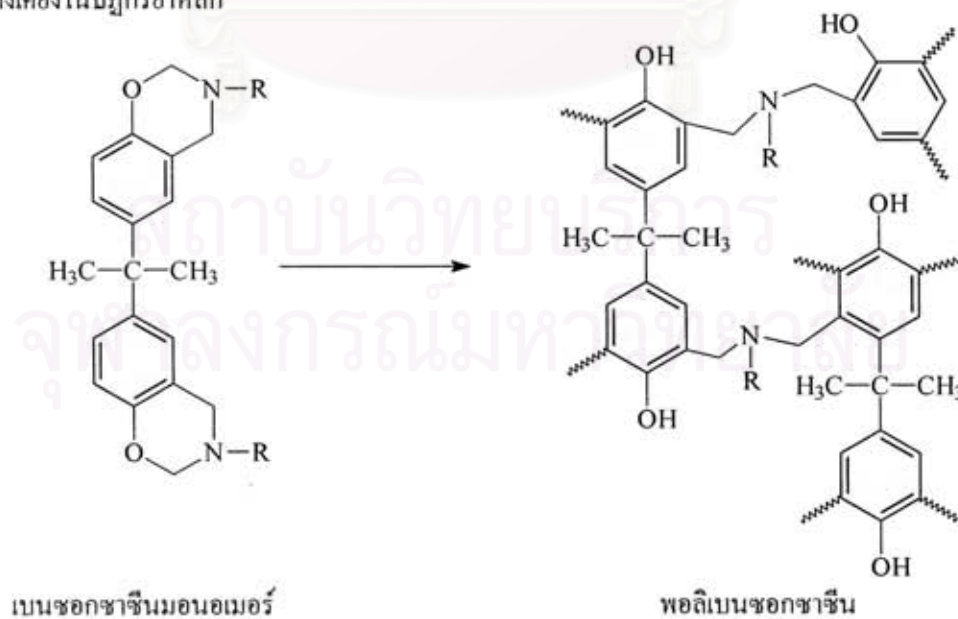
แนวทางหลักในการพัฒนาสารหลัก-สารรองเพื่อการใช้จำแนกโมเลกุลหรือไอออน นอกจากนี้ในทางปฏิบัติ การใช้สารวงแหวนจะเป็นแนวทางที่จะช่วยลดขั้นตอน และประหยัดต้นทุนในการจำแนกโมเลกุลหรือไอออนออกจากของผสมหรือสารละลายด้วยประสิทธิภาพสูงในระบบที่ไม่ซับซ้อน ดังนั้นการเตรียมสารวงแหวนให้มีสมบัติตามที่ต้องการ จึงเป็นงานวิจัยที่เริ่มตั้งแต่การออกแบบ โมเลกุล การศึกษาปฏิกิริยาทั้งภาคทฤษฎีและปฏิบัติ การตรวจสอบโครงสร้าง การพิสูจน์ทราบถึงสมบัติ และวิธีการประยุกต์ใช้จริง



รูปที่ 2. โครงสร้างสารหลักที่รู้จักกันดี a) คราวน์อีเทอร์, b) ไซโคลเด็กซทริน, และ c) คาลิกซารีน.

3. คณะวิจัยของเรากับการพัฒนาเบนซอกซาซีนไปสู่สารหลัก-สารรอง

เบนซอกซาซีนเป็นสารที่ได้รับความสนใจจากกลุ่มวิจัยอิชิตะ¹⁴⁻¹⁵ ซึ่งได้รายงานและจดสิทธิบัตรถึงเบนซอกซาซีนตระกูลบิสฟีนอลเอ (Bisphenol A) ดังรูปที่ 3 โดยพัฒนาเป็นสารเทอร์โมเซตติ้งเรซินจำพวกใหม่ที่มีขึ้นรูปง่าย มีการหดตัวน้อย และไม่ใช้ปฏิกิริยาของกรดหรือด่างรุนแรงในการสังเคราะห์ รวมถึงไม่มีการเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงในปฏิกิริยาหลัก



เบนซอกซาซีนมอนอเมอร์

พอลิเบนซอกซาซีน

รูปที่ 3. ปฏิกิริยาการเกิดพอลิเบนซอกซาซีนตระกูลบิสฟีนอล เอ.

ในปี 1995 คณะวิจัยจรชาญชัยได้พิจารณาถึงโครงสร้างเบนซอกซาซีน และเห็นว่า การที่โมเลกุลเบนซอกซาซีนเปิดวงแหวนนั้น (รูปที่ 4) จะทำให้เราได้โมเลกุลที่มีหน่วยซ้ำเป็นอาซามะทิลีนฟีนอล ซึ่งมีโครงสร้างเทียบได้กับวงฟีนอลทั่วไปหากแต่มีหมู่อาซาคันอยู่ ดังนั้นคณะวิจัยของเราจึงได้เสนอแนวความคิดใหม่ว่า สารเบนซอกซาซีนซึ่งให้โครงสร้างที่มีหน่วยของฟีนอลหลังจากเปิดวงแหวนนั้นน่าจะพัฒนาไปสู่สารวงแหวนประเภทต่างๆ ได้ เช่นเดียวกับที่พบในกรณีของคาลิกซาริน และอาจแสดงสมบัติความเป็นสารหลัก-สารรอง ซึ่งเราสามารถควบคุมได้ง่ายจากการออกแบบโมเลกุล



รูปที่ 4. ปฏิกริยาการเปิดวงแหวนของเบนซอกซาซีนและการนำไปสู่ยูนิตซ้ำอาซามะทิลีนฟีนอล.

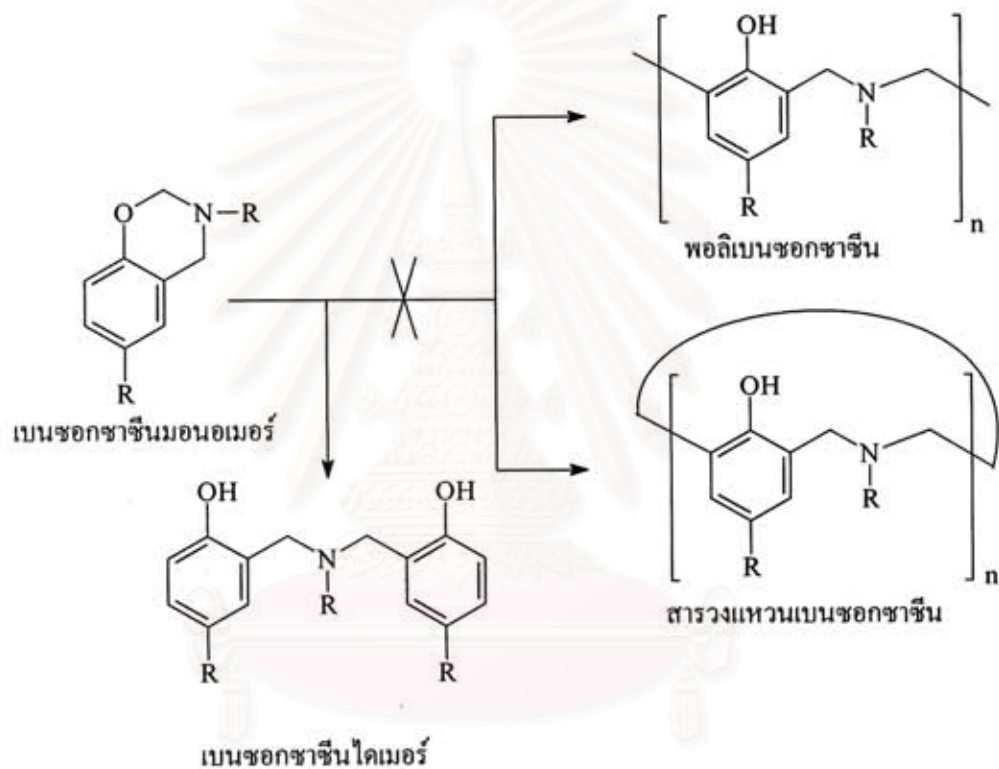
ในขั้นต้น คณะวิจัยของเรา ได้ศึกษาโครงสร้างที่ไม่เฉพาะเจาะจง (Random) โดยใช้บิสฟีนอล เอ เป็นหลัก ซึ่งพบว่า ออลิโกบิสฟีนอล เอ เบนซอกซาซีน (Oligobisphenol A Benzoxazine) ให้สมบัติการเป็นสารหลักได้เป็นอย่างดี เมื่อศึกษาเรื่องการเป็นสารหลัก-สารรองกับไอออนของโลหะ¹⁶ นอกจากนี้สมบัติการเป็นสารหลัก-สารรองของเบนซอกซาซีนนี้ยังเปรียบเทียบได้ว่ามีประสิทธิภาพไม่ยิ่งหย่อนไปกว่าควารานีเอเทอร์ที่รู้จักกันดี

เป็นที่น่าสังเกตว่า แม้ว่าสารเบนซอกซาซีนจะเป็นที่รู้จักกันดีตั้งแต่ทศวรรษที่ 50 แล้วก็ตาม กลไกการเปิดวงแหวนและให้สารที่มียูนิตซ้ำตระกูลฟีนอล ตลอดจนความเป็นไปได้ที่จะแสดงสมบัติสารหลัก-สารรองนั้นยังไม่เคยมีการรายงานมาก่อน กลุ่มวิจัยของเราจึงได้ยึดประเด็นหลักนี้ และดำเนินการศึกษาในแง่ของความรู้ใหม่ที่จะพัฒนาไปสู่วัสดุสำหรับการใช้งานจริงต่อไป ดังนั้น ในงานวิจัยจึงจำเป็นต้องมีการออกแบบโมเลกุลให้สอดคล้องกับหลักการของสารหลัก-สารรองแบบเฉพาะเจาะจง กล่าวคือ สารหลักนั้นจะต้องมีโครงสร้างที่เหมาะสมกับการรองรับสารรองที่บังคับ โครงสร้างในระดับโมเลกุล มีกลุ่มเคมีที่สร้างพันธะทุติยภูมิได้กับสารรอง และอาจรวมไปถึงขนาดจำเพาะที่กำหนดจากกระบวนการสังเคราะห์เช่นการสร้างให้เกิดการเชื่อมโยงระหว่างยูนิตซ้ำให้เป็นวงแหวนขนาดใหญ่ ดังเช่น กรณีของคาลิกซาริน เป็นวงแหวน 4 ยูนิต และ 8 ยูนิต

คณะวิจัยของเราได้ศึกษาวงแหวนเบนซอกซาซีน โดยยึดหลักการการควบคุมโครงสร้างโมเลกุล และในช่วง 2-3 ปีที่ผ่านมา โครงการวิจัยปริญญาเอกของนายอภิรัตน์ เลาห์บุตรทำให้ค้นพบกลไกการเกิดปฏิกิริยาที่น่าสนใจและยังไม่เคยมีการรายงานในวงการวิชาการมาก่อน เช่น พบว่ากลไกการเกิดปฏิกิริยาไม่ได้ดำเนินดังทฤษฎี โดยเบนซอกซาซีนที่มีโครงสร้างหลักเป็นฟีนอลซึ่งมีหมู่แทนที่อยู่ที่ตำแหน่งพาราสิ้นสุดปฏิกิริยาดำเนินด้วยตัวเองและไม่ให้ผลผลิตใดๆทั้งที่เป็นพอลิเมอร์และสารประกอบวงแหวนขนาดใหญ่แต่ให้เพียงไดเมอร์¹⁷⁻¹⁸ (ดังรูปที่ 5)

ในโครงการวิจัยที่ต่อเนื่องกันนี้ ได้ค้นพบว่า แม้ว่าจะมีการเปลี่ยนเงื่อนไขการเกิดปฏิกิริยาต่างๆ เช่น อุณหภูมิ ความเป็นขั้วของตัวทำละลาย มอนอเมอร์ และอัตราส่วนของฟินอลที่ใช้ ก็ยังไม่สามารถทำให้เกิดปฏิกิริยาต่อเนื่องให้เกิดเป็นพอลิเมอร์ได้

งานวิจัยเกี่ยวกับผลึกเดี่ยวของกลุ่มวิจัยของเรา¹⁹ สนับสนุนผลงานวิจัยของเลาะห์นุตรีได้เป็นอย่างดี กล่าวคือ จากการศึกษาโครงสร้างผลึกเดี่ยวของเบนซอกซาซินไดเมอร์ด้วยรังสีเอกซ์เรย์ทำให้ทราบว่า โครงสร้างร่างแหของพันธะไฮโดรเจนทั้งระหว่าง และภายในโมเลกุล ที่เกิดในไดเมอร์เป็นองค์ประกอบสำคัญที่ขัดขวางการเกิดปฏิกิริยาเปิดวงแหวน ทำให้การเปิดวงแหวนในขั้นตอน ไดเมอร์นั้น ได้สารที่มีความเสถียรสูงและปฏิกิริยาไม่ดำเนินต่อไป



รูปที่ 5. ปฏิกิริยาการเปิดวงแหวนของเบนซอกซาซินมอนอเมอร์ที่เตรียมได้จากอนุพันธ์ของฟินอลที่มีหมู่แทนที่อยู่ที่ตำแหน่งพารา.

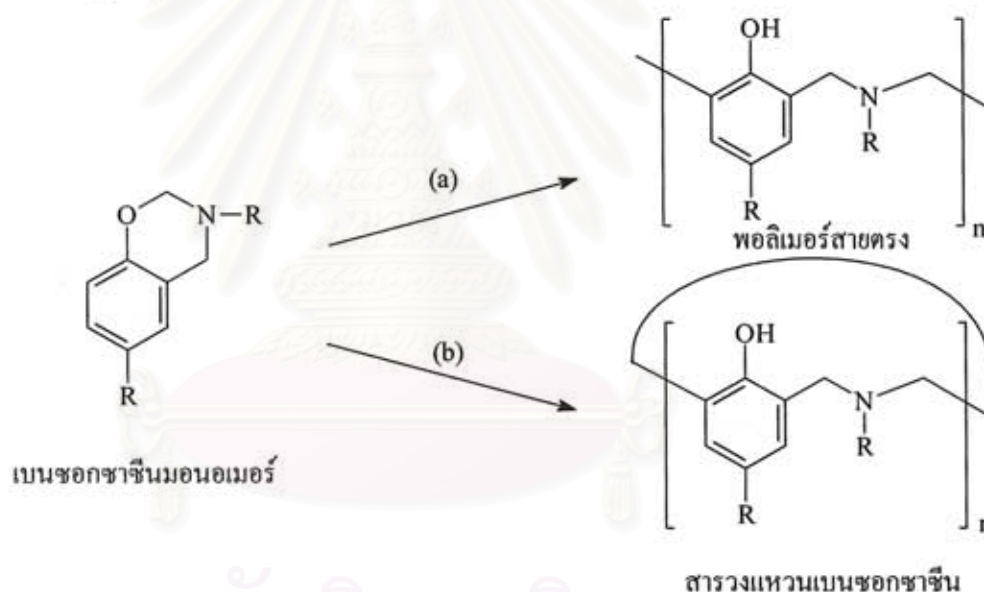
งานวิจัยปริญาเอกของเลาะห์นุตรี ยังครอบคลุมถึงการค้นพบปฏิกิริยาที่สำคัญและเป็นโมเดลที่ดีสำหรับการเกิดปฏิกิริยาไม่สมมาตร โดยไม่ได้ใช้เงื่อนไขหรือตัวเร่งปฏิกิริยาพิเศษใดๆ หากแต่ปฏิกิริยาควบคุม โครงสร้างด้วยสารตั้งต้นของมันเองอีกด้วย กล่าวคือ เบนซอกซาซินไดเมอร์นี้เมื่อมีพันธะไฮโดรเจนที่เกิดภายใน โมเลกุลของ O-H---N ที่เสถียรแล้ว ยังเหนี่ยวนำให้หมู่ไฮดรอกซิลของไดเมอร์ทั้งสองมีความว่องไวต่อปฏิกิริยาไม่เท่ากัน ซึ่งผลการทดลองจากปฏิกิริยาแมนนิสของเบนซอกซาซินไดเมอร์ที่ให้ผลิตภัณฑ์มอนอออกซาซินที่มีโครงสร้างแบบไม่สมมาตรอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ โดยที่ปฏิกิริยานี้มิได้ใช้สารควบคุมปฏิกิริยาใดๆ ชินยันได้เป็นอย่างดี โดยเมื่อดำเนินปฏิกิริยาแมนนิสจากสารตั้งต้นไดเมอร์ พบว่าได้สารไม่สมมาตร โดยเป็นวงแหวนออกซาซินเพียงด้านเดียว

ของวงเบนซีนในโครงสร้างไดเมอร์ ซึ่งถูกสนับสนุนได้ด้วยผลการศึกษาโครงสร้างโดยใช้เทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ 1 และ 2 มิติ และการวิเคราะห์องค์ประกอบธาตุ²⁰ งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยที่ได้รับการยอมรับและได้รับความสนใจจากนักศึกษาปฏิกิริยาเคมีของสารอินทรีย์และพอลิเมอร์เป็นอย่างมาก

4. ประเด็นงานวิจัยที่สำคัญ

แม้ว่าการค้นพบปฏิกิริยาไม่สมมาตรจะเป็นก้าวใหม่สำหรับความเข้าใจในสารเบนซอกซาซีน แต่ในขณะเดียวกัน แผนงานที่วางไว้สำหรับการสร้างสารวงแหวนจำเป็นต้องมีการปรับเปลี่ยนเพื่อให้เงื่อนไขที่จำกัดของเบนซอกซาซีนไม่เป็นอุปสรรคต่อการเกิดปฏิกิริยา

ดังนั้นการออกแบบโมเลกุลของเบนซอกซาซีนให้มีโครงสร้างจำเพาะ สำหรับการเป็นสารหลัก-สารรอง อาจทำได้โดยการออกแบบวงแหวนโมเลกุลขนาดใหญ่ หรือ โครงสร้างพอลิเมอร์เส้นตรงที่อาจจะมีการเชื่อมพันธะทุติยภูมิระหว่างโมเลกุลให้เป็น โครงสร้างคล้าย วงแหวน โดยอาศัยการเชื่อมหน่วยซ้ำอามะทิลลินฟีนอลให้เป็นวงแหวนขนาดใหญ่ ดังรูปที่ 6



รูปที่ 6. ปฏิกิริยาการเปิดวงแหวนออกซาซีนสำหรับการเตรียม (a) พอลิเมอร์สายตรง และ (b) สารวงแหวนเบนซอกซาซีน.

5. ขอบเขตของงานวิจัยนี้

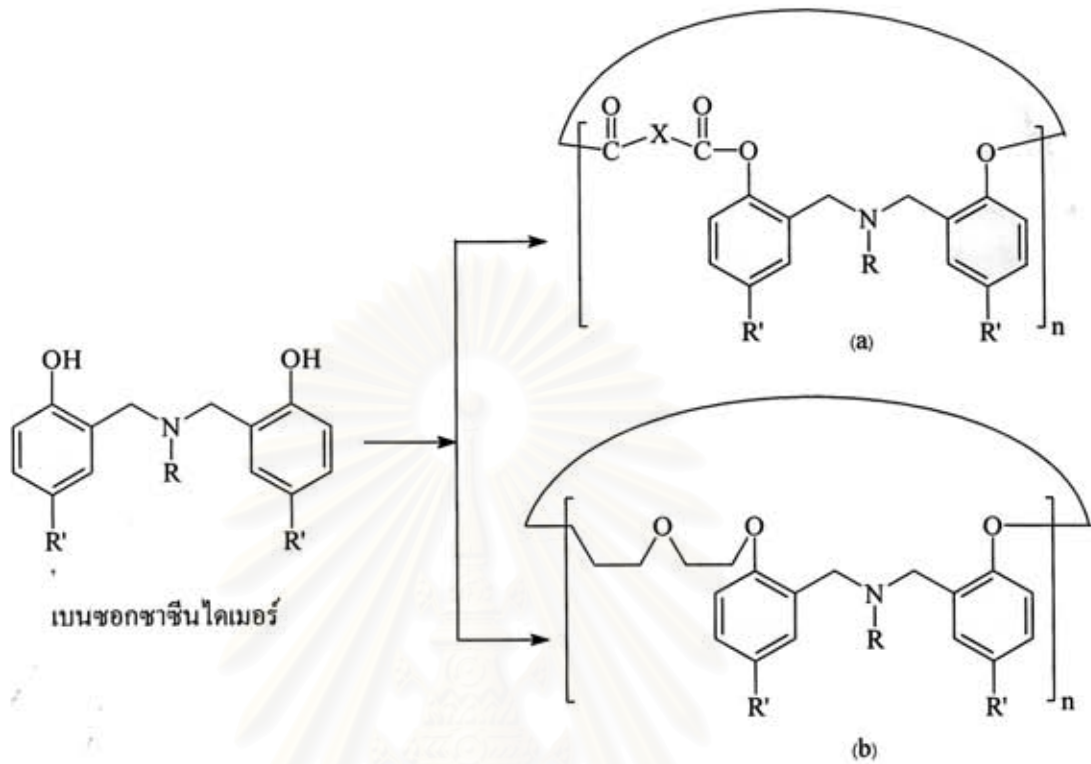
ตั้งแต่ปี 1995 คณะวิจัยของเราได้ยึดแนวความคิดการวิจัยที่จะพัฒนา โครงสร้างเบนซอกซาซินให้เป็นสารหลัก-สารรอง พร้อมทั้งการพิสูจน์กลไกที่ทำให้เกิดสารหลัก-สารรอง ซึ่งยังไม่เคยมีการรายงานมาก่อน นอกจากนี้ ขณะที่เราได้ดำเนินการศึกษาเกี่ยวกับเบนซอกซาซินนั้น เราได้พบสมบัติพิเศษของสารนี้ในขั้นตอนการสังเคราะห์ ดังได้กล่าวโดยสังเขปในหัวข้อ 3.3-3.4 และรายงานในบทความวิชาการนานาชาติ^{16,20-22} แล้วนั้น ขอบเขตของงานวิจัยชุดนี้ประการแรกคือการออกแบบ โครงสร้างโมเลกุลที่ได้จากเบนซอกซาซินให้มีลักษณะ โครงสร้างโมเลกุลเป็นวงแหวน ซึ่งยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อนในอดีต และคณะวิจัยของเราได้ประยุกต์ปฏิกิริยาเคมีอินทรีย์ที่ไม่ซับซ้อนมาใช้ในการปรับ โครงสร้างโมเลกุลของเบนซอกซาซิน ในการออกแบบพัฒนาโมเลกุลในรูปแบบนี้ น่าจะทำให้สามารถได้ระบบการสกัดไอออนที่มีประสิทธิภาพการคัดแยกสูง โดยอาศัยหลักการของสารหลักสารรอง และจะเป็นแนวทางหนึ่งในการพัฒนา กลไกการสกัด ไอออนด้วยอนุพันธ์เบนซอกซาซินอื่นๆอีกต่อไปในอนาคต

ขอบเขตของงานวิจัยนี้ที่สำคัญอีกประการหนึ่งคือ การใช้เบนซอกซาซิน ไคเมอร์เป็น โมเลกุลพื้นฐานในการปรับแต่ง โครงสร้างให้เป็น โมเลกุลที่เป็นวงแหวน ทั้งนี้เนื่องจากคณะวิจัยของเราได้ค้นพบว่า การเกิดปฏิกิริยาเป็ดวงแหวนของเบนซอกซาซินที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งพารานั้น มีแนวโน้มจะสิ้นสุดที่โมเลกุลระดับ ไคเมอร์ จึงน่าที่จะเป็น โครงสร้างหลักและเป็นสารตั้งต้นที่ดีในการสังเคราะห์อนุพันธ์สารหลัก-สารรองอื่นๆ

งานวิจัยชุดนี้เน้นถึงการ ใช้เบนซอกซาซิน ไคเมอร์ในการเตรียมสารตัวใหม่เป็นวัสดุสกัด ไอออนโลหะ โดยอาศัยการออกแบบ โมเลกุลให้ได้มีลักษณะเป็นวงแหวนที่คล้ายกับ โมเลกุลผสมระหว่างเบนซอกซาซินและ คราวนอีเทอร์ เนื่องจาก โครงสร้างของไคเมอร์ประกอบด้วยหมู่ไฮดรอกซิล 2 หมู่ ปฏิกิริยาเคมีทั้งสองด้านของหมู่ไฮดรอกซิลนี้สามารถเกิดปฏิกิริยาเอสเทอร์ริฟิเคชัน และอีเทอร์ริฟิเคชันได้ ดังแสดงในรูปที่ 16 คือ การใช้สารเบนซอกซาซิน ไคเมอร์ ทำปฏิกิริยาเอสเทอร์ริฟิเคชันกับ ไดแอซิด คลอไรด์ (Diacid Chloride) หรือ ทำปฏิกิริยาอีเทอร์ริฟิเคชัน กับ ไดโทซิลเลตเตด ไดเอทิลลีนไกลคอล (Ditosylated Diethyleneglycol) ให้ได้ผลผลิตที่เป็นวงแหวนขนาดใหญ่ที่มีโครงสร้างคล้ายกับคราวนอีเทอร์

เลาห์นตรีได้ทำการสังเคราะห์เบื้องต้นเพื่อศึกษาความเป็นไปได้ของปฏิกิริยาและวงแหวนที่จะเกิดขึ้น ซึ่งในเบื้องต้นพบว่า ปฏิกิริยาที่ดำเนินนี้ น่าจะควบคุมได้โดยเงื่อนไขความรุนแรงของความเป็นเบส กล่าวคือ การศึกษาเบื้องต้นทำให้พบว่า สารวงแหวนสามารถสังเคราะห์ได้จากการเชื่อมโยงของหมู่ฟีนอล และ หมู่ไดเอซิด คลอไรด์ หรือ หมู่ไดโทซิล ซึ่งอ้างอิงได้จากข้อมูล NMR และข้อมูล FTIR¹⁸ แต่อย่างไรก็ดี เงื่อนไขที่สำคัญในการควบคุมขนาดของวงแหวน ปฏิกิริยาข้างเคียง และ ความบริสุทธิ์ของสารที่สังเคราะห์ได้ นั้น ยังอยู่ในคำถามที่ต้องการคำตอบ นอกจากนี้ สมบัติการเป็นสารหลัก สารรอง ของสารวงแหวนที่ออกแบบไว้นั้น ยังไม่ได้รับการศึกษา

ดังนั้น งานวิจัยชุดนี้ จึงจะได้เน้นถึง โครงสร้างของสารวงแหวนที่น่าจะเตรียมได้ โดยเริ่มจากสารตั้งต้น เบนซอกซาซิน ไคเมอร์ และ การเชื่อมโยงโมเลกุลในรูปแบบต่างๆ เช่นรูปแบบดังแสดงในรูปที่ 7



รูปที่ 7. แนวทางการสังเคราะห์โพลีเอทิลีนไกลคอลเบนซอกซาซีนโดยปฏิกิริยา (a) เอสเทอร์ริฟิเคชัน (b) อีเทอร์ริฟิเคชัน.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

วิธีการวิจัย

1. สารตั้งต้น

แบเรียมคลอไรด์ ลิเทียมคลอไรด์ และ คิวเทอเรคคโลโรฟอร์ม เป็นผลิตภัณฑ์จากบริษัท Fluka Chemicals ประเทศสวิทเซอร์แลนด์ โซเดียมไฮดรอกไซด์ เซเซียมคาร์บอเนต โปตัสเซียมไฮดรอกไซด์ คลอโรฟอร์ม แมกเนเซียมคลอไรด์ แคลเซียมคลอไรด์ และ กรดไพคริก เป็นสารเคมีของบริษัท Ajax chemicals ประเทศออสเตรเลีย สารเคมีทุกชนิดนำมาใช้โดยไม่ได้ผ่านการทำปฏิกิริยาอีกครั้งแต่อย่างไร

2. อุปกรณ์และเครื่องมือ

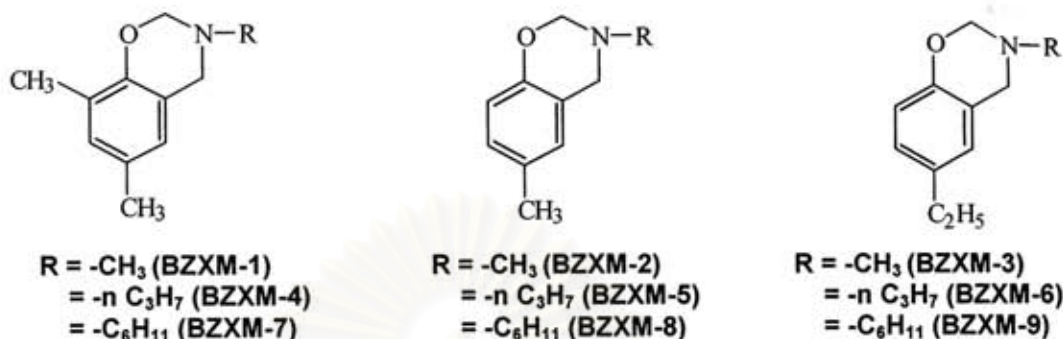
ฟูเรียร์ทรานซฟอร์มอินฟราเรดสเปกตรัม ได้จากการวิเคราะห์ด้วยเครื่องมือ Bruker Equinox55/S Spectrophotometer ในช่วงวิเคราะห์ตั้งแต่ 4000-400 เลขคลื่น ด้วยดีเทคเตอร์ Deuterated Triglycinesulfate (DTGS) ซึ่งมีความสามารถในการตรวจวิเคราะห์จำเพาะ (Specific Detectivity, D^*) $1 \times 10^9 \text{ cm.Hz}^{1/2}\text{w}^{-1}$ เทคนิควิเคราะห์ทางความร้อนศึกษาด้วยเครื่องดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งคัลอริมิเตอร์ (Differential Scanning Calorimeter, DSC) Perkin Elmer DSC7 จากอุณหภูมิ 50°C ถึง 200°C ด้วยอัตราการให้ความร้อน 10°C ต่อนาที โปรตอนนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ ($^1\text{H NMR}$) วิเคราะห์ด้วยเครื่อง Varian Mercury-400BB ยูวีสเปกตรัมได้จากการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Perkin Elmer UV-VIS spectrometer Lambda 16

3. การสังเคราะห์

3.1 สารเบนซอกซาซีนมอนอเมอร์

เบนซอกซาซีนมอนอเมอร์ (3,4-Dihydro-1,3,2H-benzoxazines ในที่นี้ใช้ตัวย่อว่า BZXM) 9 ประเภท (รูปที่ 8) ได้แก่ 3,4-Dihydro-3,6,8-trimethyl-2H-1,3-benzoxazines (BZXM-1), 3,4-Dihydro-3,6-dimethyl-2H-1,3-benzoxazines (BZXM-2), 3,4-Dihydro-3-methyl-6-ethyl-2H-1,3-benzoxazines (BZXM-3), 3,4-Dihydro-3-n-propyl-6,8-dimethyl-2H-1,3-benzoxazines (BZXM-4), 3,4-Dihydro-3-n-propyl-6-methyl-2H-1,3-benzoxazines (BZXM-5), 3,4-Dihydro-3-n-propyl-6-ethyl-2H-1,3-benzoxazines (BZXM-6), 3,4-Dihydro-3-cyclohexyl-6,8-dimethyl-2H-1,3-benzoxazines (BZXM-7), 3,4-Dihydro-3-cyclohexyl-6-methyl-2H-1,3-benzoxazines (BZXM-8), และ 3,4-Dihydro-3-cyclohexyl-6-ethyl-2H-1,3-benzoxazines (BZXM-9) ถูกเตรียมขึ้นด้วยปฏิกิริยาแมนนิช (Mannich Reaction) ดังปรากฏในการรายงานในอดีต^{16,23} กล่าวโดยสังเขปคือ พาราฟอร์มัลดีไฮด์ (Paraformaldehyde) อนุพันธ์ฟีนอล ได้แก่ พาราคลีซอล (*p*-Cresol) 4-ไดเอทิลฟีนอล (4-Diethylphenol) หรือ 2,4-ไดเอทิลฟีนอล (2,4-Diethylphenol) ได้ถูกนำมาทำปฏิกิริยากับเอมีนปฐมภูมิ (Primary amine) ได้แก่ เมทิลเอมีน (Methylamine) โพรพิลเอมีน (Propylamine) หรือ ไซโคลเฮกซิลเอมีน (Cyclohexylamine) ในอัตราส่วนโดยโมลเป็น 2:1:1 โดยรีฟลักซ์ในสารละลายไดออกเซน (Dioxane) เป็นเวลา 6 ชั่วโมง นำไปประเหยเอาตัวทำละลายออกไป จากนั้นนำไปละลายในไดเอทิลอีเทอร์ (Diethylether) จากนั้นนำไปล้างด้วยสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์

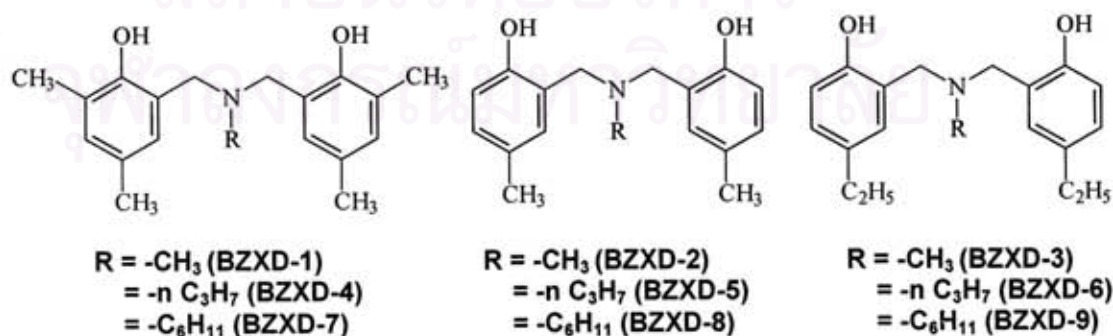
ไซค์เข้มข้น 3 นอร์มอล แล้วล้างน้ำจนสารละลายเป็นกลาง นำไปทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตอันไฮดรัส และทิ้งไว้ข้ามคืน นำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลายออก ได้ของเหลวสีเหลืองอ่อนใสเป็นผลิตภัณฑ์



รูปที่ 8. เบนซอกซาซีนมอนอเมอร์ที่เตรียมในการวิจัย.

3.2 สารเบนซอกซาซีนไดเมอร์

เบนซอกซาซีนไดเมอร์ (*N,N*-Bis-2-hydroxybenzylalkylamine ในที่นี้ใช้ตัวย่อว่า BZXD) ทั้ง 9 ชนิด (รูปที่ 9) ได้แก่ *N,N*-Bis(3,5-dimethyl-2-hydroxybenzyl)methylamine (BZXD-1), *N,N*-Bis(5-methyl-2-hydroxybenzyl)methylamine (BZXD-2), *N,N*-Bis(5-ethyl-2-hydroxybenzyl)methylamine (BZXD-3), *N,N*-Bis(3,5-dimethyl-2-hydroxybenzyl)propylamine (BZXD-4), *N,N*-Bis(5-methyl-2-hydroxybenzyl)propylamine (BZXD-5), *N,N*-Bis(5-ethyl-2-hydroxybenzyl)propylamine (BZXD-6), *N,N*-Bis(3,5-dimethyl-2-hydroxybenzyl)cyclohexylamine, (BZXD-7), *N,N*-Bis(5-methyl-2-hydroxybenzyl)cyclohexylamine (BZXD-8), และ *N,N*-Bis(5-ethyl-2-hydroxybenzyl)cyclohexylamine (BZXD-9) เตรียมโดยการทำปฏิกิริยาการเปิดวงแหวนระหว่างเบนซอกซาซีนที่ได้จากการเตรียมใน 3.1 และ อนุพันธ์ฟีนอล ดังปรากฏในรายงานในอดีต¹⁷⁻¹⁹ กล่าวโดยสังเขปคือ นำเบนซอกซาซีนมอนอเมอร์มาทำปฏิกิริยากับอนุพันธ์ฟีนอลในอัตราส่วน 1:1 โดยทำปฏิกิริยาที่ 60°C ในสภาวะที่ไม่ต้องเติมตัวทำละลาย เป็นเวลา 3 ชั่วโมง นำตะกอนที่เกิดขึ้นไปล้างด้วยไดเอทิลอีเทอร์ กรองและเก็บตะกอนสีขาวที่ได้ จากนั้นนำไปตกผลึกใหม่ด้วยไอโซโพรพานอล จะได้ผลึกใสไม่มีสีเป็นสารผลิตภัณฑ์



รูปที่ 9. เบนซอกซาซีนไดเมอร์ที่เตรียมในการวิจัย.

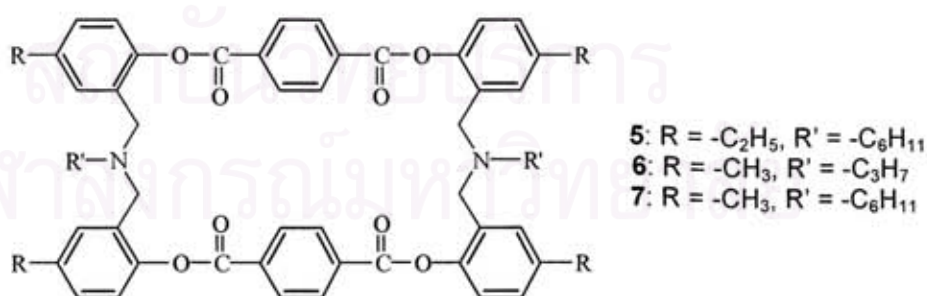
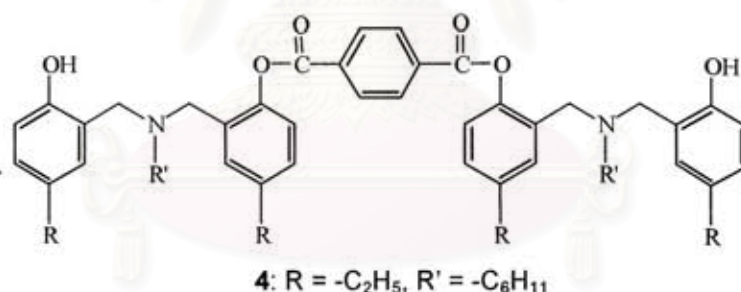
3.3 สารเบนซอกซาซีนไดเมอร์ที่เชื่อมด้วยพันธะเอสเทอร์

เบนซอกซาซีนไดเมอร์ (Scheme 1) 3 ประเภทได้แก่ *N,N*-bis(2-hydroxy-5-ethylbenzyl)cyclohexylamine **1**, *N,N*-bis(2-hydroxy-5-methylbenzyl)propylamine **2**, and *N,N*-bis(2-hydroxy-5-methylbenzyl)cyclohexylamine **3** ถูกเตรียมด้วยวิธีการดังปรากฏในรายงานในอดีต¹⁷⁻¹⁹

เบนซอกซาซีนไดเมอร์ **1** (1.84 g, 5 mmol) ถูกเตรียมเป็นสารละลายโดยการละลายในไดคลอโรมีเทน (100 mL) พร้อมด้วยไตรเอทิลอามีน Et_3N (1.40 mL, 10 mmol) สารละลายเทเรพทาโลอิลคลอไรด์ (Terephthaloyl chloride, 1.02 g, 5 mmol) ในเตตราไฮโดรฟูแรน (50 mL) ถูกเตรียมขึ้นและหยดลงบนสารละลายเบนซอกซาซีนไดเมอร์ **1** เพื่อทำปฏิกิริยา ณ อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 8 ชั่วโมง สารละลายที่ได้หลังจากปฏิกิริยาดำเนินแล้วถูกเก็บรวบรวมและทำการล้างแบบแยกส่วน (extraction) ด้วยน้ำและทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตอันไฮดรัส และทิ้งไว้ข้ามคืน ตัวทำละลายถูกแยกออกและสารที่ได้ถูกตกผลึกใหม่ด้วยสารละลายผสมระหว่างไอโซโพรพานอลและไดคลอโรมีเทน (สัดส่วน 1:1) เพื่อได้สาร **4** ด้วยปริมาณ 40 % (40% yield)

เบนซอกซาซีนไดเมอร์ **1** ถูกใช้เป็นสารตั้งต้นเช่นเดียวกัน และทำการสังเคราะห์เช่นเดียวกับวิธีการที่ได้สาร **4** เพียงแต่เปลี่ยนจากการใช้ไตรเอทิลอามีน Et_3N มาเป็นสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ (0.80 g, 20 mmol in 50 mL water) เพื่อที่จะได้สาร **5** ในปริมาณ 80% (80% yield)

นอกจากนี้แล้วเบนซอกซาซีนไดเมอร์ **2** และ **3** ได้ถูกนำมาใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์สาร **6** และ **7** ตามลำดับ โดยใช้ด่างเป็นสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์เช่นเดียวกับสภาวะที่ใช้ในการเตรียมสาร **5**



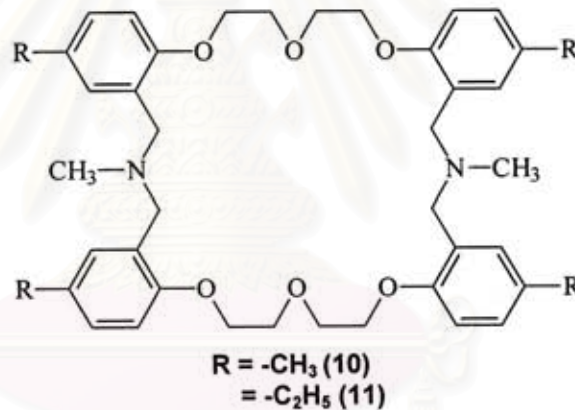
รูปที่ 10. สารเบนซอกซาซีนไดเมอร์ที่เชื่อมด้วยพันธะเอสเทอร์.

3.4 สารเบนซอกซาซีนไคเมอร์ที่เชื่อมด้วยพันธะอีเทอร์

เบนซอกซาซีนไคเมอร์ (Scheme 1) *N,N*-bis(2-hydroxy-5-ethylbenzyl)methylamine **8** and *N,N*-Bis(5-ethyl-2-hydroxybenzyl)methylamine **9** ถูกเตรียมด้วยวิธีการคั่งปรากฏในรายงานในอดีต¹⁷⁻¹⁹ ได้นำมาใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์สารเบนซอกซาซีนไคเมอร์ที่เชื่อมด้วยพันธะอีเทอร์ (10-11)

เบนซอกซาซีนไคเมอร์ **8** (1 มิลลิโมล, 0.271 กรัม) ถูกนำมาละลายในโทลูอินจำนวน 150 มิลลิลิตร เติมโพแทสเซียม เทเชิลล์บิลทอกไซด์ (2.1 มิลลิโมล 0.236 กรัม) จากนั้นทำการรีฟลักซ์เป็นเวลา 30 นาที นำไดโทซิลเลตเตดไคเอทิลลินไกลคอล (1 มิลลิโมล, 0.434 กรัม) มาละลายในโทลูอินจำนวน 50 มิลลิลิตรแล้วนำไปหยดอย่างช้าๆลงในสารละลายของ **8** ที่กำลังรีฟลักซ์ ทำการรีฟลักซ์ต่อไปเป็นเวลา 4 วัน สารละลายจะถูกนำมาล้างด้วยน้ำจำนวน 50 มิลลิลิตรเป็นเวลา 3 ครั้ง และทำให้แห้งด้วยการเติมโซเดียมซัลเฟตอันไฮดรัส และทิ้งไว้ข้ามคืน ตัวทำละลายถูกแยกออกจะได้ของแข็งสีเหลืองอ่อน นำสารที่ได้ถูกคกผลึกใหม่ด้วยไอโซโพรพานอลเพื่อได้สารผลิตภัณฑ์ **10**

เบนซอกซาซีนไคเมอร์ **9** (1 มิลลิโมล, 0.299 กรัม) ถูกใช้เป็นสารตั้งต้นเช่นเดียวกัน และทำการสังเคราะห์เช่นเดียวกับวิธีการที่ได้สาร **10** เพื่อที่จะได้สาร **11**



รูปที่ 11. สารเบนซอกซาซีนไคเมอร์ที่เชื่อมด้วยพันธะอีเทอร์.

4. การศึกษาความเป็นสารหลักรอง

สมบัติความเป็นสารหลักรองของผลิตภัณฑ์ที่เตรียมได้สามารถวิเคราะห์เชิงคุณภาพ และเชิงปริมาณ โดยใช้เทคนิคของปีเคอร์สัน สารเบนซอกซาซีนไคเมอร์ที่เชื่อมด้วยพันธะเอสเทอร์ (5-7) และ สารเบนซอกซาซีนไคเมอร์ที่เชื่อมด้วยพันธะอีเทอร์ (10-11) ถูกนำมาละลายด้วยคลอโรฟอร์มให้มีความเข้มข้นเป็น 7×10^{-5} โมลาร์ จากนั้นนำไปสกัดกับสารละลายเกลียวคลาไลนไฟครดที่มีความเข้มข้นเป็น 7×10^{-5} โมลาร์ นำสารละลายในชั้นน้ำไปวัดค่าการดูดกลืนด้วยเทคนิคยูวีวิสิเบิลสเปกโตรสโคปีที่มีความยาวคลื่น 354 นาโนเมตร ส่วนสารละลายในชั้นอินทรีย์จะถูกนำไประเหยเอาตัวทำละลายออกจากนั้นนำไปศึกษาอัตราส่วนระหว่างสารหลักรองด้วยเทคนิคโปรตอนเอ็นเอ็มอาร์ต่อไป

บทที่ 3

ผลการวิจัยและการอภิปราย

1. การพิสูจน์ทราบเกี่ยวกับสารที่สังเคราะห์

1.1 สารเบนซอกซาซีนมอนอเมอร์

เบนซอกซาซีนได้มีการศึกษาตั้งแต่ในช่วงปี ค.ศ. 1940 ในปี 1949 Holly และ Cope ได้เสนอวิธีการสังเคราะห์ 3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazine โดยใช้ปฏิกิริยาแมนนิส (Mannich Reaction) ระหว่างฟีนอล *p*-substituted phenols กับฟอร์มัลดีไฮด์และ *o*-hydroxybenzylamine ในอัตราส่วน 1:2:1 เพื่อจะให้วงฟีนอลปิดวงแหวนออกซาซีนดังสมการที่ 1

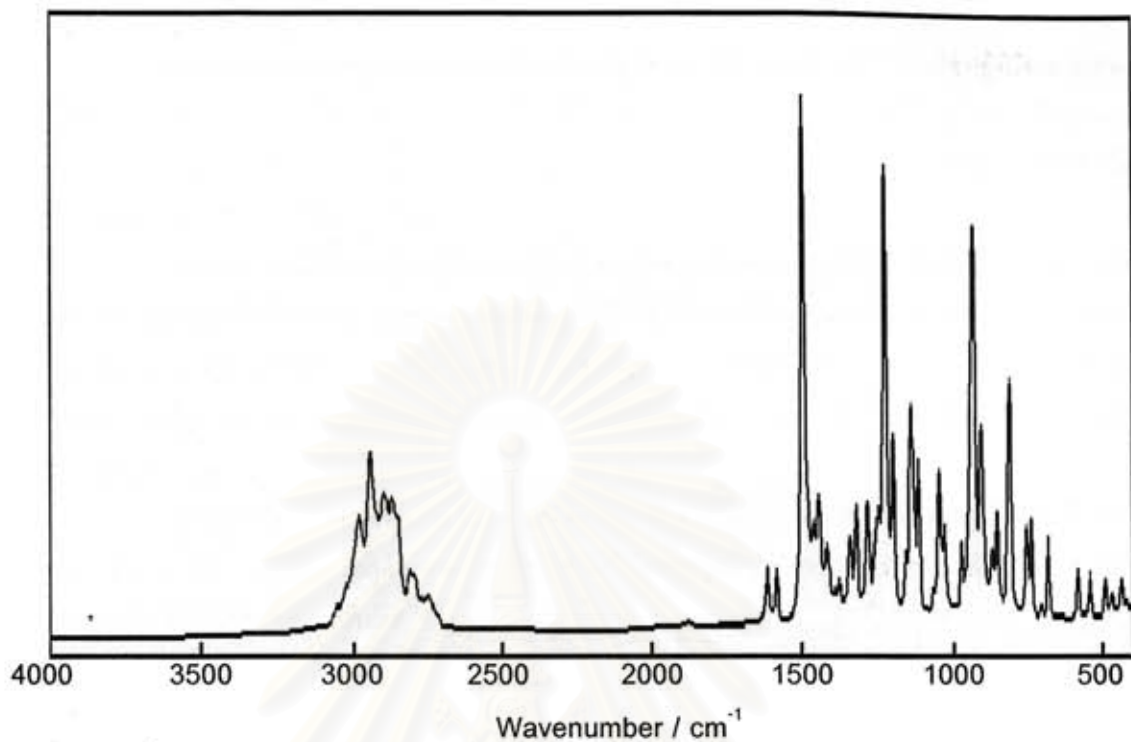


เบนซอกซาซีนมอนอเมอร์ที่ประกอบด้วยวงเบนซีนและวงออกซาซีน สามารถเตรียมได้โดยใช้ปฏิกิริยาแมนนิส การพิสูจน์โครงสร้างสามารถทำได้ง่ายโดยใช้เทคนิค FTIR ทั้งนี้เนื่องจากวงออกซาซีนจะมีพีกที่ประมาณ 1500 cm^{-1}

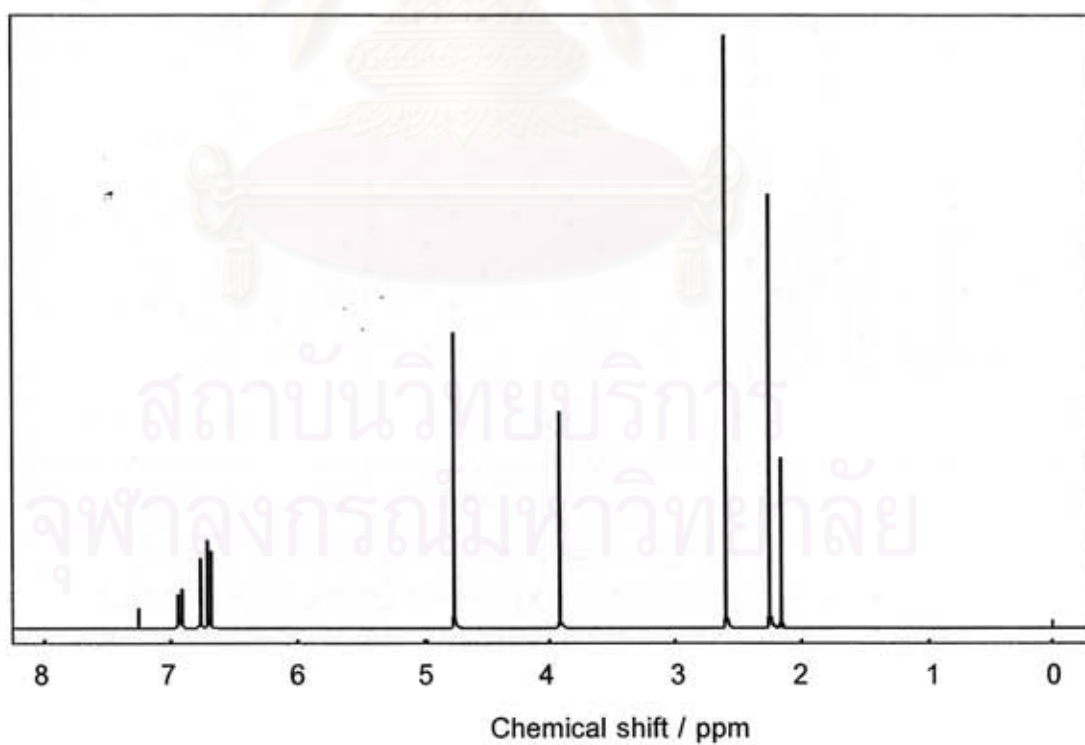
กลุ่มวิจัยของเราได้สังเคราะห์เบนซอกซาซีนอนุพันธ์ต่างๆซึ่งได้รายงานไว้ในอดีต^{16,20-22} รูปที่ 12 แสดงตัวอย่างของเบนซอกซาซีนมอนอเมอร์ BZXM-2 พีกสำคัญได้แก่ พีก 1501 cm^{-1} ซึ่งเป็นของวงออกซาซีน และ 1251 cm^{-1} ซึ่งเป็นของการสั่นแบบยืดของ C-N ของวงออกซาซีน และ อีกทั้งการไม่มีพีกกว้าง (broad peak) ที่บริเวณช่วง 3400 cm^{-1} ซึ่งเป็นพีกของหมู่ไฮดรอกซิล เป็นการระบุถึงการไม่มีสารตั้งต้นฟีนอลปะปนอยู่ในอนุพันธ์เบนซอกซาซีนมอนอเมอร์ที่เตรียมขึ้น

เทคนิค NMR เป็นอีกเทคนิคหนึ่งที่จะตรวจสอบโครงสร้างของเบนซอกซาซีนได้ (รูปที่ 13) แสดง BZXM-2 เป็นกรณีตัวอย่างของเบนซอกซาซีนมอนอเมอร์ พีกที่เป็นเอกลักษณ์ของเบนซอกซาซีนได้แก่ที่ 3.93 และ 4.82 ppm ซึ่งเป็นของหมู่เมทิลลีนที่อยู่ภายในวงออกซาซีน

การตรวจวิเคราะห์ธาตุที่เป็นองค์ประกอบโดยใช้เครื่อง Elemental Analyzer เป็นอีกวิธีหนึ่งที่มีการศึกษาครั้งนี้นำมาใช้ประกอบการตรวจสอบว่าการสังเคราะห์สำเร็จด้วยดีหรือไม่ เช่นสาร BZXM-2 จะให้ค่าดังนี้คือ 73.59, 7.97 และ 8.61 ตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงกับค่าที่ได้จากการคำนวณคือ C = 73.61%, H = 7.98%, N = 8.59% ตามลำดับ



รูปที่ 12. FTIR spectrum ของ 3,4-Dihydro-3,6-dimethyl-2H-1,3-benzoxazines (BZXM-2).



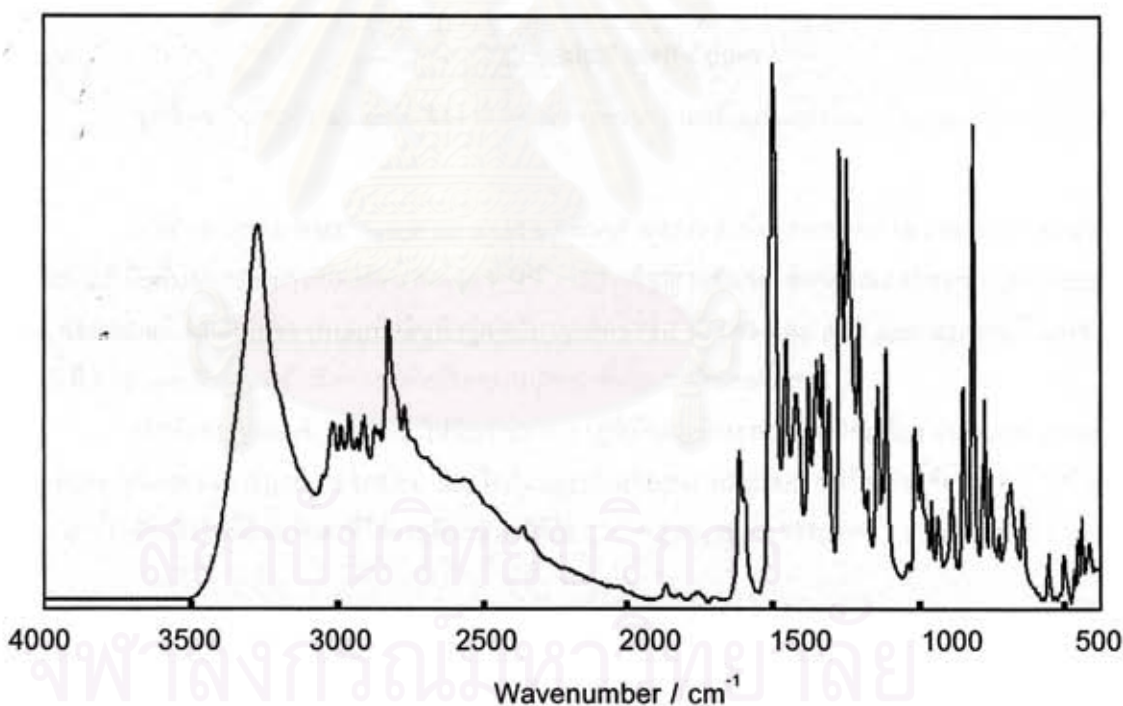
รูปที่ 13. $^1\text{H-NMR}$ Spectrum ของ 3,4-Dihydro-3,6-dimethyl-2H-1,3-benzoxazines (BZXM-2).

1.2 สารเบนซอกซาซีนไดเมอร์

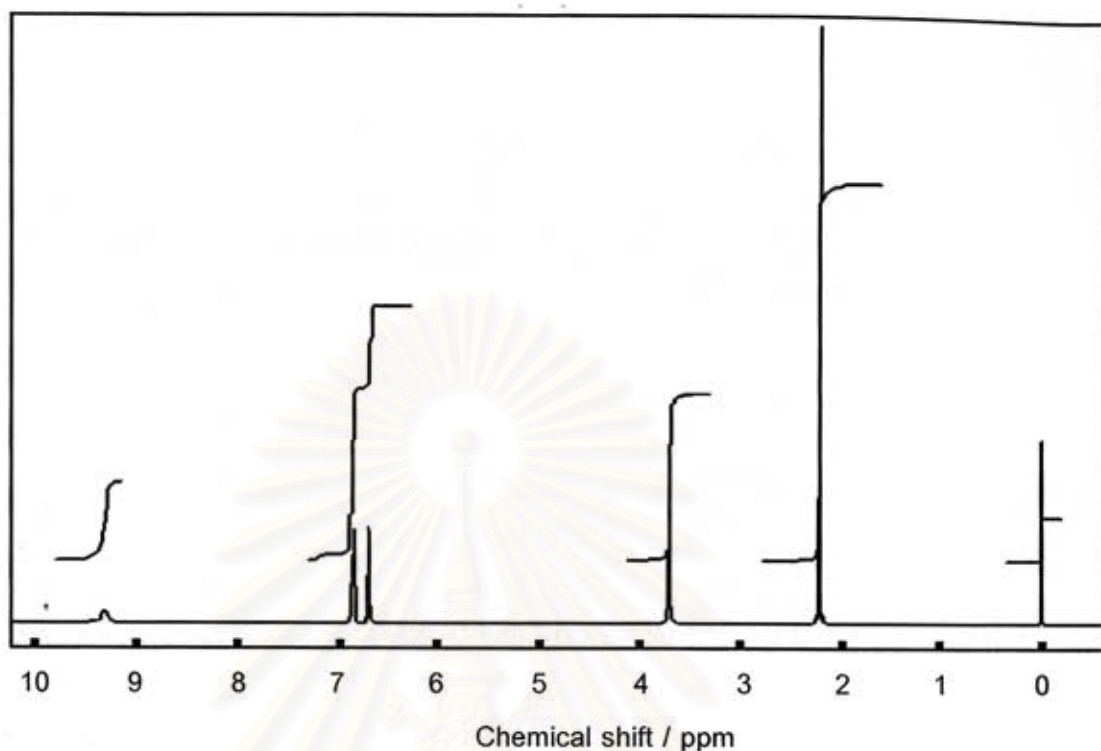
เบนซอกซาซีนไดเมอร์สามารถเตรียมได้จากเบนซอกซาซีนมอนอเมอร์ โดยใช้ปฏิกิริยาการเปิดวงแหวน โครงสร้างของการเปิดวงแหวนจะทำให้เราได้วงแหวนฟีนอลกลับมาใหม่แต่อยู่ในรูปโครงสร้างของการเชื่อมต่อดัวยหมู่อะซามทีลีน ดังนั้นเบนซอกซาซีนไดเมอร์สามารถตรวจวิเคราะห์ได้อย่างง่ายด้วย FTIR โดยพิจารณาที่พีก OH ในช่วง 3280 cm^{-1} (ดังรูปที่ 14)

ในอดีต กลุ่มวิจัยของเราค้นพบว่าการเปิดวงแหวนของเบนซอกซาซีนนั้นสิ้นสุดที่การเปิดครั้งเดียว เป็นการสิ้นสุดปฏิกิริยาด้วยตัวเอง (Self-termination) และได้เป็นอนุพันธ์เบนซอกซาซีนไดเมอร์ ทั้งนี้เนื่องจากพันธะไฮโดรเจนที่เป็นร่างแหในรูปของ Intermolecular Hydrogen Bonding และ Intramolecular Hydrogen Bonding ในโครงสร้างของเบนซอกซาซีนไดเมอร์ ทำให้ไดเมอร์กลายเป็นสารที่เสถียรและตกผลึกหรือตะกอนออกในขณะที่ทำปฏิกิริยา

อีกนัยหนึ่ง การเปิดวงแหวนของเบนซอกซาซีนด้วยฟีนอลนี้ทำให้เราได้โมเลกุลที่เรียกกันว่าเบนซอกซาซีนไดเมอร์ การประยุกต์เบนซอกซาซีนไดเมอร์เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์อนุพันธ์ประเภทอื่นจึงเป็นประเด็นที่งานวิจัยชุดนี้จะเน้นถึง



รูปที่ 14. FTIR สเปกตรัมของ *N,N*-Bis(5-methyl-2-hydroxybenzyl)methylamine (BZXD-2).



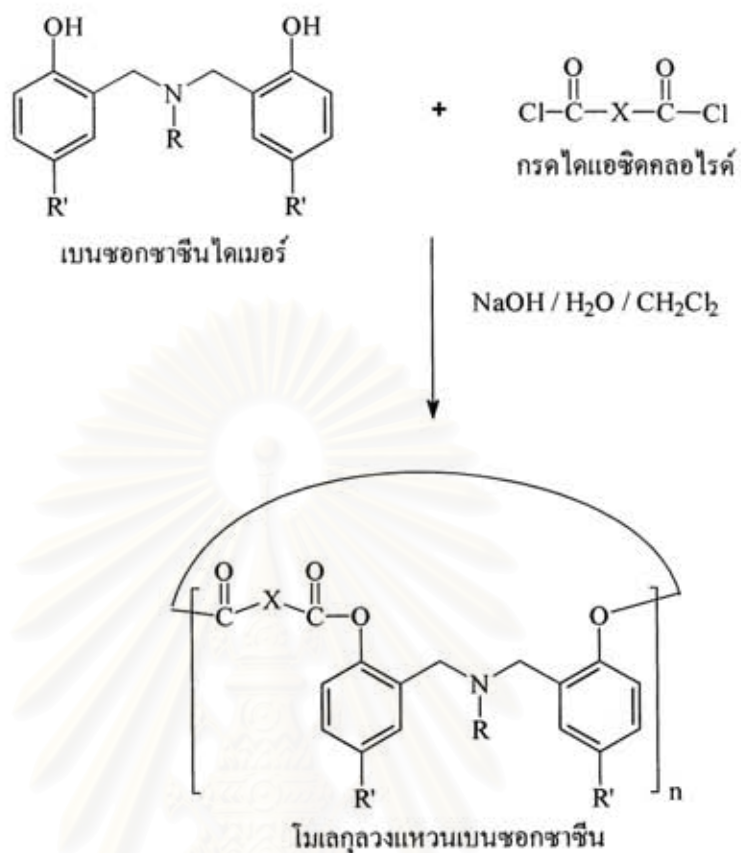
รูปที่ 15. $^1\text{H-NMR}$ Spectrum ของ *N,N*-Bis(5-methyl-2-hydroxybenzyl)methylamine (BZXD-2).

รูปที่ 15 แสดง NMR Spectrum ของสารโคเมอร์ BZXD-2 ซึ่งตำแหน่งพิกได้แก่พิกของเมทิลลินซึ่งเป็นส่วนที่เกิดขึ้นภายหลังการเปิดวงแหวนออกซาซิน กล่าวคือพิกหลักสองพิกที่เป็นเอกลักษณ์ของเบนซอกซาซิน มอนอเมอร์ ได้แก่พิกของหมู่เมทิลลินที่อยู่ภายในวงออกซาซิน ที่ 3.93 และ 4.82 ppm จะกลายเป็นเพียงพิกเดี่ยวที่ 3.69 ppm อันหมายถึงพิกของเมทิลลินของหมู่อะชาติเชื่อมวงพีนอลทั้งสอง

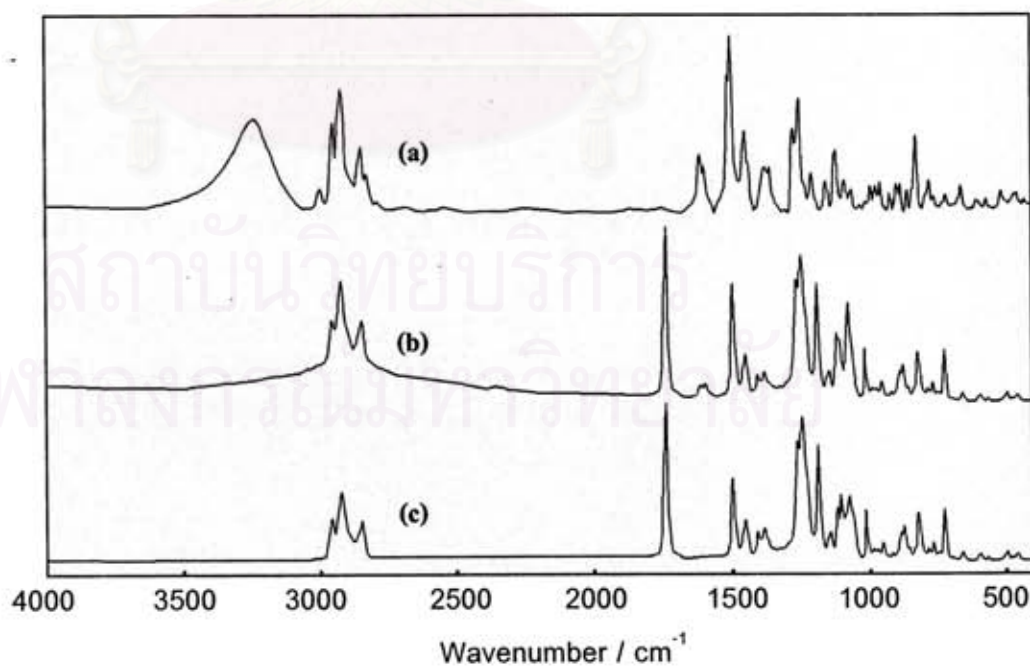
เมื่อนำสารโคเมอร์ BZXD-2 ไปวิเคราะห์หาธาตุที่เป็นองค์ประกอบโดยใช้เครื่อง Elemental Analyser พบว่าเปอร์เซ็นต์ของคาร์บอน ไฮโดรเจน และไนโตรเจนสำหรับสาร BZXM-2 จะเป็นดังนี้คือ 75.31, 7.77 และ 5.19 ตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงกับค่าที่ได้จากที่คำนวณไว้คือ $\text{C} = 75.28\%$, $\text{H} = 7.75\%$, $\text{N} = 5.17\%$ ตามลำดับ

1.3 สารเบนซอกซาซินโคเมอร์ที่เชื่อมด้วยพันธะเอสเทอร์

การเตรียมโมเลกุลวงแหวนเบนซอกซาซินเชื่อมด้วยหมู่เอสเทอร์ (Esterification) นั้น เกิดจากแนวความคิดที่ว่าเนื่องจากโมเลกุลของเบนซอกซาซินโคเมอร์ประกอบด้วยหมู่ไฮดรอกซิล 2 หมู่ ซึ่งเป็นของหมู่ฟีนอลิก (Phenolic Group) ทำให้เราสามารถออกแบบโมเลกุลจากปฏิกิริยาเอสเทอร์วิฟิเคชันกับกรดคลอไรด์ (Acid Chloride) ในสภาวะเบสได้ จากการออกแบบโมเลกุล โดยการใช้โมเลกุลโคเมอร์เป็นสารตั้งต้นทำปฏิกิริยากับไดแอซิดคลอไรด์ (Diacid Chloride) ด้วยอัตราส่วนโดยโมลที่เท่ากัน และอยู่ในสภาวะของสารละลายที่เจือจาง จะทำให้เมื่อเกิดปฏิกิริยาขึ้นที่หมู่ฟังก์ชันทั้งสองของโคเมอร์และไดแอซิด แล้วได้โมเลกุลวงแหวนเบนซอกซาซินที่มีการเชื่อมโยงจากหมู่ฟังก์ชันเอสเทอร์ ดังแสดงในรูปที่ 16



รูปที่ 16. การสังเคราะห์โพลีเอสเตอร์เบนซอกซาซีน โดยปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชัน.



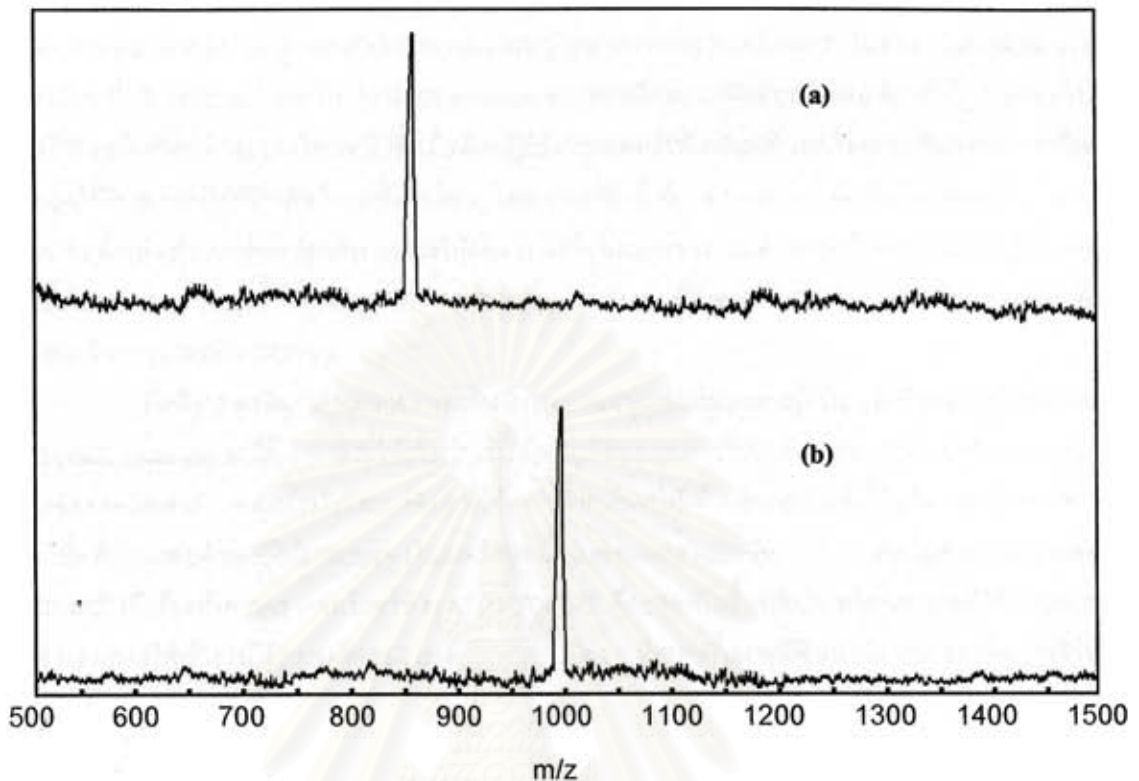
รูปที่ 17. FTIR Spectra ของ (a) ไดเมอร์ 1 (b) สาร 4 และ (c) สาร 5.

โคเมอร์ 1 ให้พีกที่ 3251 cm^{-1} ซึ่งเป็นพีกของพันธะไฮโดรเจนที่เป็นแบบ Intermolecular Bonding และมีพีกที่เกิดขึ้นในช่วงกว้างตั้งแต่ $3000\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$ ซึ่งเป็นพีกของพันธะไฮโดรเจนที่เป็นแบบ Intramolecular Bonding นอกจากนี้ยังมีพีกหลักอีกหนึ่งพีกที่ 1499 cm^{-1} ซึ่งแสดงถึงหมู่แทนที่ที่เกิดขึ้นบนวงเบนซีนชนิด Tri-Substituted Benzene (รูปที่ 17(a)) เมื่อใช้ไครเอทิลลามีนเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในปฏิกิริยาเอสเทอร์ริเฟเคชันของสาร 1 ผลึกภัณฑ์ที่ได้จะเป็นของแข็งสีขาว (สาร 4) ผลการวิเคราะห์ด้วย FTIR (รูปที่ 17(b)) พบว่า สาร 4 แสดงพีกใหม่ที่ 1737 cm^{-1} ซึ่งเป็นพีกของ C=O เอสเทอร์ และพีก 3251 cm^{-1} ไม่ปรากฏ อย่างไรก็ตามพีกที่ $3000\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$ ที่เป็นของ Intramolecular Hydrogen Bonding ยังคงปรากฏอยู่

การวิเคราะห์สารประกอบ 4 ด้วยเทคนิค $^1\text{H-NMR}$ พบว่าสารประกอบ 4 ให้พีกของหมู่เมทิลลีนที่แตกต่างกันสองตำแหน่งคือที่ δ_{H} เท่ากับ 3.49 และ 3.68 ppm ซึ่งชี้ให้เห็นว่าการทำปฏิกิริยาเอสเทอร์ริเฟเคชันเกิดขึ้นที่ไฮดรอกซิลสองหมู่ที่มาจากโคเมอร์คนละตัว นอกจากนี้พีกที่ δ_{H} 8.27 ppm แสดงถึงโปรตอนทั้ง 4 ตัวบนวงเบนซีนที่อยู่ในสิ่งแวดล้อมเดียวกัน แสดงให้เห็นว่า หมู่โมเลกุลของโคแอซิดคลอไรด์จะเข้าทำปฏิกิริยากับโคเมอร์สองโมเลกุล

เทคนิค Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometer (MALDI-TOF MS) เป็นเทคนิคที่ช่วยให้เราสามารถกำหนดได้ว่าการเกิดวงแหวนนั้น เป็นวงแหวนประเภทใด เนื่องจากเทคนิคดังกล่าวเป็นการให้พลังงานที่จะปรับให้สารอยู่ในรูปไอออน โดยที่ไม่มีการแตกเป็นส่วนย่อย รูปที่ 18(a) ให้คำตอบว่าสาร 4 มีค่า Molecular ion (M^+) เท่ากับ 864 ทำให้เราแปรผลได้ชัดเจนว่าโครงสร้างของสาร 4 ประกอบด้วยโคเมอร์สองโมเลกุลและโคแอซิดหนึ่งโมเลกุล ซึ่งผลของการวิเคราะห์หาธาตุนิวไคลด์ที่เป็นองค์ประกอบนั้นสอดคล้องกับ โครงสร้างของสาร 4 ที่ได้ระบุในรูปที่ 9

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 18. MALDI-TOF Mass spectra ของ (a) สสาร 4 และ (b) สสาร 5.

ผลการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่า การใช้ไตรเอทานอลามีนเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาจะให้ผลผลิตเป็นสายโซ่เส้นตรง หรืออีกนัยหนึ่งคือไม่เป็นสารประกอบวงแหวน ทั้งนี้ เมื่อพิจารณาเงื่อนไขการสังเคราะห์แล้ว สาเหตุของการที่ได้สารเป็นสายโซ่เส้นตรงไม่เป็นวงแหวน อาจเนื่องมาจากความรุนแรงของเบสชนิดนี้ไม่เพียงพอที่จะกำจัดพันธะไฮโดรเจนชนิด Intramolecular bonding ที่อยู่ภายในโครงสร้างของโคเมอร์ออกไปได้ ทำให้เมื่อโคเมอร์เกิดปฏิกิริยากับโคแอซิด กลไกการเกิดปฏิกิริยาจะเกิดขึ้นที่หมู่ไฮดรอกซิล ของโคเมอร์เพียงด้านเดียวเท่านั้น

ผลผลิตในระดับ 40% นั้นยังมีความหมายที่สอดคล้องกับกลไกการเกิดปฏิกิริยาดังกล่าวคือ สารตั้งต้นโคเมอร์ที่ทำปฏิกิริยากับโคแอซิดนั้น อยู่ในอัตราส่วน 2:1 ไม่ใช่เป็น 1:1 ดังที่คาดหวังไว้ในกรณีของการเกิดสารประกอบวงแหวนขนาดใหญ่

อย่างไรก็ดี ข้อมูลที่สำคัญคือ เบนซอกซาซีนโคเมอร์ที่ทำปฏิกิริยากับโคแอซิดในเงื่อนไขการใช้เบสของไตรเอทานอลามีน จะเกิดปฏิกิริยาที่คัดเลือก ได้สารเส้นตรงประเภทเดียว ด้วยวิธีการง่าย

การศึกษาในขั้นต่อไปจึงได้นั้นถึงเงื่อนไขการเกิดสารประกอบวงแหวน ซึ่งน่าจะอยู่ที่วิธีการกำจัดพันธะไฮโดรเจนชนิด Intramolecular Bonding ซึ่งอยู่ภายในโครงสร้างของโคเมอร์ วิธีการหนึ่งที่ใช้คือการเปลี่ยนตัวเร่งปฏิกิริยาให้เป็นเบสที่รุนแรงขึ้น โดยหวังว่าจะเป็นการกำจัดพันธะไฮโดรเจน การศึกษานี้จึงได้ทดลองใช้โซเดียมไฮดรอกไซด์ แม้ว่าระบบปฏิกิริยาจะเป็นแบบไม่เป็นสารละลายเนื้อเดียว หรือที่เรียกว่า Heterogeneous System ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นได้ให้สารประกอบของแข็งสีขาว (สาร 5)

เมื่อนำสาร 5 ที่เตรียมได้ไปทำการวิเคราะห์ด้วย FTIR (รูปที่ 17 (c)) ปรากฏว่าไม่มีพีกของหมู่ไฮดรอกซิลและพันธะระหว่างไนโตรเจนกับไฮโดรเจนของหมู่ไฮดรอกซิลที่มาจากโคเมอร์ ในช่วง แคมีพีกของหมู่เอสเทอร์เกิดขึ้นที่ 1750 cm^{-1} และใน $^1\text{H-NMR}$ spectrum จะแสดงพีกของเมทิลลีนเพียงพีกเดียวที่ δ_{H} 3.49 ppm แสดงถึงโครงสร้างที่สมมาตรของโคเมอร์ ซึ่งเมื่อเกิดปฏิกิริยาเอสเทอร์ริฟิเคชันแล้วหมู่ไฮดรอกซิลทั้งสองของโคเมอร์ จะถูกใช้ในการทำปฏิกิริยากับไดแอซิดจนหมด นอกจากนี้พีกที่ δ_{H} 8.27 ppm แสดงถึงโปรตอนทั้ง 4 ตัวบนวงเบนซีนที่อยู่ในสิ่งแวดล้อมเดียวกัน แสดงให้เห็นว่า หนึ่งโมเลกุลของไดแอซิดคลอไรด์จะเข้าทำปฏิกิริยาพอลิกับ หนึ่งโมเลกุลของโคเมอร์ จากข้อมูลของ FTIR และ $^1\text{H-NMR}$ นี้จึงคาดคะเนว่าโครงสร้างของสารที่เกิดขึ้นนั้น น่าจะเป็นสารประกอบวงแหวน

เมื่อพิจารณาอัตราส่วนระหว่างค่าอินทิเกรตของหมู่เมทิลลีนและหมู่ฟีนิล (ที่เป็นของหมู่ไดแอซิด) ใน $^1\text{H-NMR}$ spectrum จะได้ 1:1 ซึ่งชี้ให้เห็นว่า การเกิดปฏิกิริยาเอสเทอร์ริฟิเคชันเกิดขึ้นที่ทั้งสองด้านของหมู่ไฮดรอกซิลของโคเมอร์ แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลที่ได้เหล่านี้จะแสดงให้เห็นเพียงหน่วยที่ซ้ำในโครงสร้างของสาร 5 เท่านั้นที่ประกอบด้วยหนึ่งโมเลกุลของโคเมอร์กับหนึ่งโมเลกุลของไดแอซิด ดังนั้นจำนวนหน่วยที่ซ้ำในโครงสร้างจึงต้องทำการตรวจวัดโดยใช้ MALDI-TOF MS ซึ่งแสดงถึงน้ำหนักโมเลกุลของสารที่ได้ โดยจากรูปที่ 18 (b) แสดงให้เห็นว่ามีจำนวนพีกของ molecular ion เพียง 1 พีกเท่านั้นและมีค่าเท่ากับ 994 จากข้อมูลนี้ชี้ให้เห็นว่าสาร 5 ที่ได้จะเป็นสารประกอบวงแหวนที่ประกอบด้วยสองโมเลกุลของโคเมอร์กับสองโมเลกุลของไดแอซิด นอกจากนี้ข้อมูลจากการวิเคราะห์หาธาตุที่เป็นองค์ประกอบของสาร 5 จะเป็นข้อมูลที่ชี้ยืนยันโครงสร้างของสาร 5 ว่าเป็นโครงสร้างวงแหวนชนิด [2+2] ด้วย

เป็นที่น่าสังเกตว่าในการเตรียมสารประกอบวงแหวนโดยปฏิกิริยาเอสเทอร์ริฟิเคชันในสภาวะที่มีเบสแก่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาพบว่า สารผลิตภัณฑ์ที่ได้จะมีเพียงชนิดเดียวและเป็นวงแหวนขนาดใหญ่ชนิด [2+2] ดังนั้นจึงได้ทำปฏิกิริยาเอสเทอร์ริฟิเคชันของสารโคเมอร์ 2 และ 3 พบว่าได้สารประกอบ 6 และ 7 ตามลำดับซึ่งเป็นสารประกอบวงแหวนขนาดใหญ่ชนิด [2+2] เช่นเดียวกัน

สำหรับผลการวิเคราะห์สารที่เตรียมได้เป็นดังต่อไปนี้

สาร 4: 40 % yield; mp = 208°C ; FTIR (KBr, cm^{-1}): 3000-2800 (br, OH), 1737 (s, C=O), 1499 (vs, dimer); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , ppm): δ_{H} 1.1 (4H, m, CH_2), 1.20 (12H, m, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Ar}$), 1.70 (16H, m, CH_2), 2.18 (2H, m, CH), 2.70 (8H, m, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Ar}$), 3.49 (4H, s, Ar- $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.68 (4H, s, Ar- $\text{CH}_2\text{-N}$), 6.64 (2H, d, Ar-H, $J_1 = 8.19$ Hz), 6.78 (2H, s, Ar-H), 6.95 (2H, d, Ar-H, $J_1 = 8.19$ Hz), 7.08 (2H, d, Ar-H, $J_2 = 8.22$ Hz), 7.18 (2H, d, Ar-H, $J_2 = 8.22$ Hz), 7.25 (2H, s, Ar-H), 8.28 (4H, s, CO-Ar-CO). MALDI-TOF MS (m/z): 864. Anal. Calcd. for $\text{C}_{56}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 77.78; H, 7.87; and N, 3.24. Found: C, 77.82; H, 7.86; and N, 3.21.

สาร 5: 85% yield; mp = 215°C ; FTIR (KBr, cm^{-1}): 1737 (s, C=O), 1499 (vs, dimer); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , ppm): δ_{H} 1.1 (4H, m, CH_2), 1.26 (12H, t, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Ar}$, $J_1 = 7.86$ Hz), 1.45 (8H, m, CH_2), 1.82 (8H, m, CH_2), 2.18 (2H, m, CH), 2.67 (8H, q, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Ar}$, $J_1 = 7.86$ Hz), 3.49 (8H, s, Ar- $\text{CH}_2\text{-N}$), 6.95 (4H, d, Ar-H, $J_2 = 8.17$ Hz), 7.08 (4H, d, Ar-H, $J_2 = 8.17$ Hz), 7.55 (4H, s, Ar-H), 8.28 (8H, s, CO-Ar-CO). MALDI-TOF MS (m/z): 994. Anal. Calcd. for $\text{C}_{64}\text{H}_{70}\text{N}_2\text{O}_8$: C, 77.26; H, 7.04; and N, 2.82. Found: C, 77.31; H, 7.01; and N, 2.85.

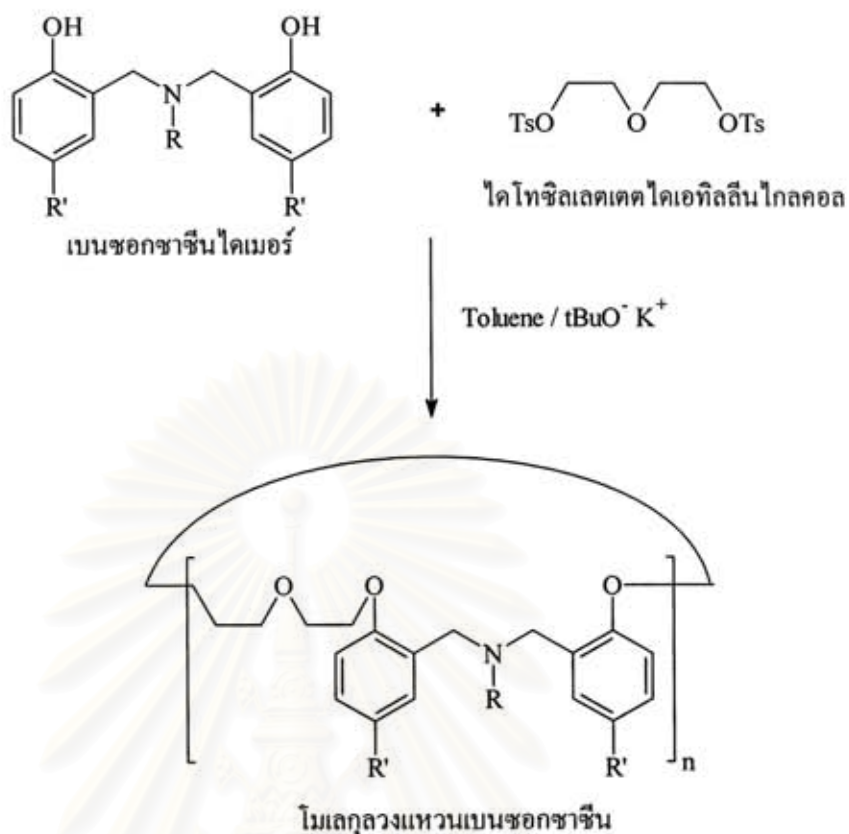
สาร 6: 80% yield; mp = 240°C; FTIR (KBr, cm⁻¹): 1738 (s, C=O), 1492 (vs, dimer); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ_H 0.87 (6H, t, CH₃-CH₂-CH₂-N, J₁ = 7.2 Hz), 1.45 (4H, m, CH₃-CH₂-CH₂-N), 2.45 (12H, s, CH₃-Ar), 2.30 (4H, t, CH₃-CH₂-CH₂-N, J₂ = 6.79 Hz), 3.43 (8H, s, Ar-CH₂-N), 6.95 (4H, d, Ar-H, J₃ = 8.17 Hz), 7.05 (4H, d, Ar-H, J₃ = 8.17 Hz), 7.52 (4H, s, Ar-H), 8.26 (8H, s, CO-Ar-CO). MALDI-TOF MS (m/z): 858. Anal. Calcd. for C₅₄H₅₄N₂O₈: C, 75.52; H, 6.29; and N, 3.26. Found: C, 75.48; H, 6.32; and N, 3.28.

สาร 7: 85% yield; mp = 270°C; FTIR (KBr, cm⁻¹): 1734 (s, C=O), 1494 (vs, dimer); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ_H 1.1 (4H, m, CH₂), 1.45 (8H, m, CH₂), 1.82 (8H, m, CH₂), 2.22 (2H, m, CH), 2.39 (12H, s, CH₃-Ar), 3.51 (8H, s, Ar-CH₂-N), 6.95 (4H, d, Ar-H, J₄ = 8.16 Hz), 7.05 (4H, d, Ar-H, J₄ = 8.16 Hz), 7.50 (4H, s, Ar-H), 8.31 (8H, s, CO-Ar-CO). MALDI-TOF MS (m/z): 938. Anal. Calcd. for C₆₀H₆₂N₂O₈: C, 76.76; H, 6.61; and N, 2.99. Found: C, 76.73; H, 6.59; and N, 2.31.

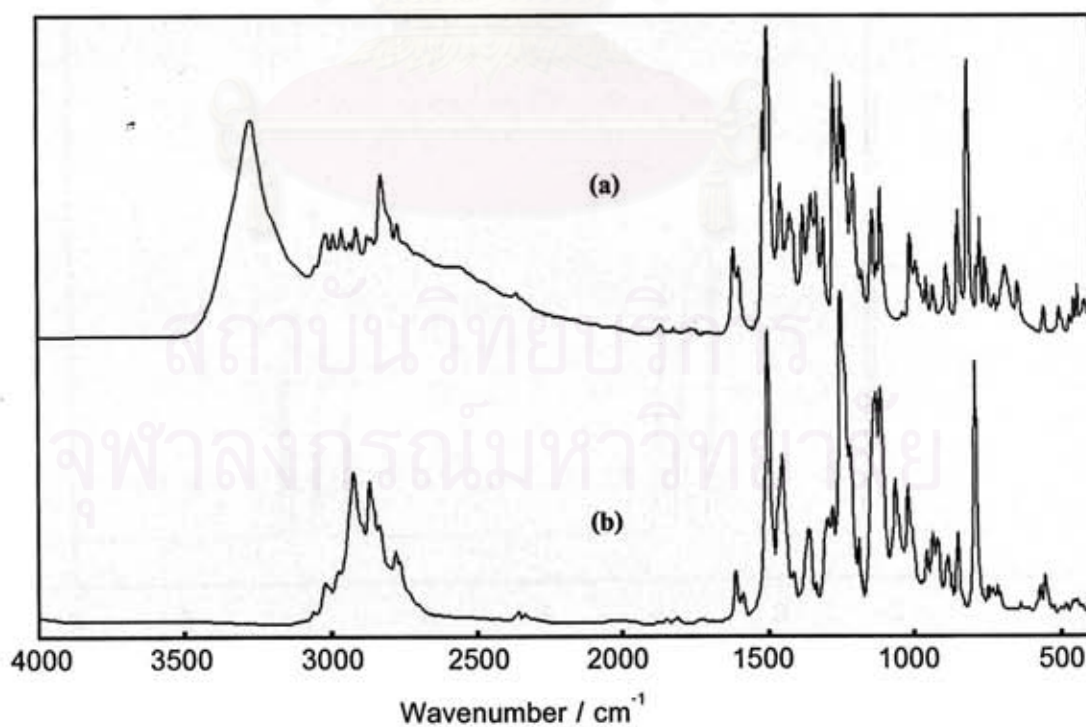
1.4 สารเบนซอกซาซีนไดเมอร์ที่เชื่อมด้วยพันธะอีเทอร์

ปฏิกิริยาการเตรียมโมเลกุลวงแหวนเบนซอกซาซีนโดยปฏิกิริยาอีเทอร์ริฟิเคชัน (Etherification) นั้น เป็นการเกิดปฏิกิริยาอีเทอร์ริฟิเคชันได้กับโทซิลเลตเตดแอลกอฮอล์ (Tosylated Alcohol) เมื่อนำไดเมอร์เป็นสารตั้งต้นทำปฏิกิริยากับไดโทซิลเลตเตดไดเอทิลีนไกลคอล (Ditosylated Diethyleneglycol) ด้วยอัตราส่วนโมลที่เท่ากันในสภาวะของสารละลายที่เจือจาง จะทำให้ได้โมเลกุลวงแหวนเบนซอกซาซีนที่มีการเชื่อมโยงจากหมู่ฟังก์ชันอีเทอร์ดังแสดงในรูปที่ 19

สารไดเมอร์ 8 ได้นำมาใช้เป็นสารตั้งต้นในการเตรียมสารประกอบวงแหวนอีเทอร์ขนาดใหญ่ โดยปฏิกิริยาอีเทอร์ริฟิเคชันกับไดโทซิลเลตเตดไดเอทิลีนไกลคอลจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีขาว เมื่อนำไปตรวจสอบด้วยเทคนิค FTIR จะพบว่าสารไดเมอร์ 8 จะให้พีกหลักๆดังนี้ พีกที่ 3251 cm⁻¹ ซึ่งเป็นพีกของพันธะไฮโดรเจนแบบ Intermolecular Hydrogen Bonding พีกที่ 3000-2800 cm⁻¹ ซึ่งเป็นพีกของพันธะไฮโดรเจนแบบ Intramolecular Hydrogen Bonding รวมถึงพีกที่ 1599 cm⁻¹ ซึ่งเป็นพีกที่แสดงถึงพันธะระหว่างไนโตรเจนกับไฮโดรเจนของหมู่ไฮดรอกซิลที่บ่งบอกถึงการเกิด Intramolecular Hydrogen Bonding นอกจากนี้ยังมีพีกหลักอีกหนึ่งพีกที่ 1499 cm⁻¹ ซึ่งแสดงถึงหมู่แทนที่ที่เกิดขึ้นบนวงเบนซีนชนิด Tri-substituted Benzene (รูปที่ 20 (a)) เมื่อเปรียบเทียบกับพีกของสารผลิตภัณฑ์ 10 ซึ่งไม่ปรากฏพีกของหมู่ไฮดรอกซิลและพันธะระหว่างไนโตรเจนกับไฮโดรเจนที่มาจากหมู่ไฮดรอกซิลที่มาจากไดเมอร์ ซึ่งให้เห็นว่าโครงสร้างของไดเมอร์หลังเกิดปฏิกิริยาจะไม่ปรากฏว่ามีพันธะไฮโดรเจนทั้งที่เป็นแบบ Inter- และ Intramolecular Hydrogen Bonding หรืออีกความหมายหนึ่งแสดงว่าหมู่ไฮดรอกซิลของไดเมอร์ถูกใช้ในการทำปฏิกิริยาจนหมด (รูปที่ 20 (b))



รูปที่ 19. การสังเคราะห์โพลีเอเธอร์เบนซอกซาซีนโดยปฏิกิริยาอีเทอร์ริฟิเคชัน.

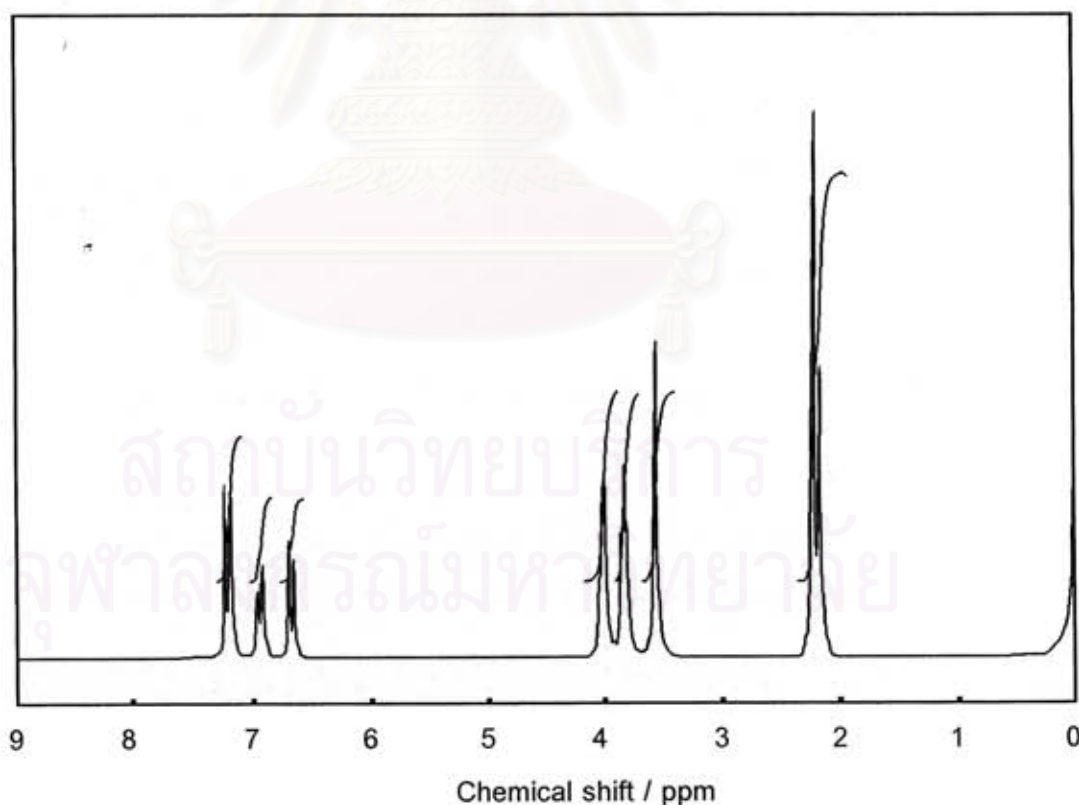


รูปที่ 20. FTIR spectra ของ (a) ไดเมอร์ 8 และ (b) สาร 10.

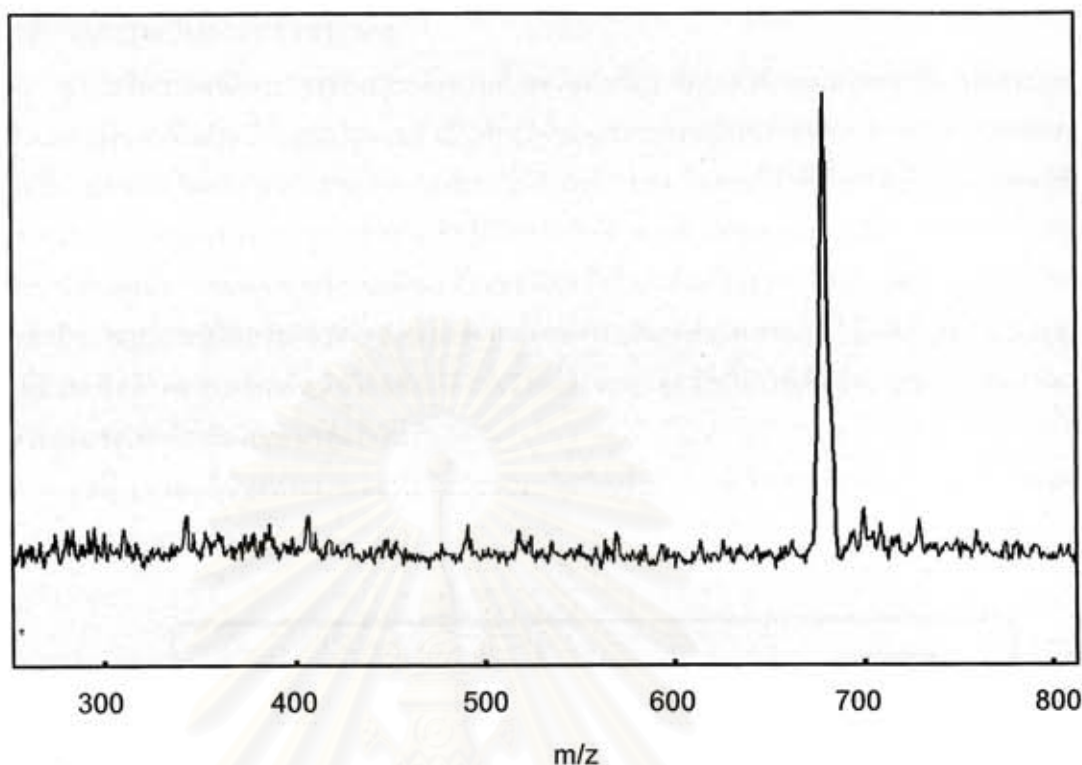
เมื่อนำสาร **10** ไปทำการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค $^1\text{H-NMR}$ (ดังรูปที่ 21) พบว่า มีพิกหลักของเมทิลลินปรากฏขึ้นเป็นสามกลุ่มดังนี้ โดยสองพิกแรกเกิดขึ้นที่ δ_{H} เท่ากับ 3.85 และ 4.02 ppm ซึ่งเป็นหมู่เมทิลลินของไดเอทิลลินออกไซด์ และอีกพิกหนึ่งที่เกิดที่ δ_{H} เท่ากับ 3.59 ppm ซึ่งเป็นพิกของหมู่เมทิลลินของหมู่เอซามเมทิลลินในไดเมอร์ ซึ่งจากข้อมูลนี้ชี้ให้เห็นว่าสารที่ได้น่าจะมีโครงสร้างที่สมมาตร นั้นหมายถึงโครงสร้างที่เป็นสารประกอบอีเทอร์วงแหวน

นอกจากนี้เมื่อคำนวณอัตราส่วนของอินทิเกรชันของหมู่เมทิลลินทั้งสามหมู่จะได้เป็น 1:1:1 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าปฏิกิริยาอีเทอร์รีฟิเคชันเกิดขึ้นที่หมู่ไฮดรอกซิลทั้งสองหมู่ ซึ่งโครงสร้างของสาร **10** ได้ทำการศึกษาค้นคว้าด้วยเทคนิค MALDI-TOF MS พบว่าได้พิกเพียงพิกเดียว (ดังรูปที่ 22) และเป็นของ molecular ion ที่มีค่ามวลต่อประจุเป็น 682 ซึ่งเป็นโครงสร้างของวงแหวนอีเทอร์ชนิด [2+2] นอกจากนี้โครงสร้างของสาร **10** ได้รับการยืนยันจากข้อมูลจากการวิเคราะห์หาธาตุที่เป็นองค์ประกอบว่าเป็นโครงสร้างวงแหวนอีเทอร์ชนิด [2+2] ด้วย

จากการสังเกตพบว่า ในการเตรียมสารประกอบวงแหวนโดยปฏิกิริยาอีเทอร์รีฟิเคชันในสภาวะที่มีเบสแก่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาพบว่า สารผลิตภัณฑ์ที่ได้จะมีเพียงชนิดเดียวและเป็นวงแหวนขนาดใหญ่ชนิด [2+2] แม้ว่าจะมีการเปลี่ยนเบสจาก $t\text{-BuOK}$ มาเป็นโซเดียมไฮดรอกไซด์ก็ตาม นอกจากนี้ เมื่อเปลี่ยนสารตั้งต้นจากไดเมอร์ **8** มาเป็นไดเมอร์ **9** พบว่าได้สาร **11** เป็นผลิตภัณฑ์ซึ่งเป็นสารประกอบอีเทอร์วงแหวนขนาดใหญ่ชนิด [2+2] เช่นเดียวกัน



รูปที่ 21. $^1\text{H-NMR}$ spectrum ของสาร **10**.



รูปที่ 22. MALDI-TOF ของสารวงแหวน 11.

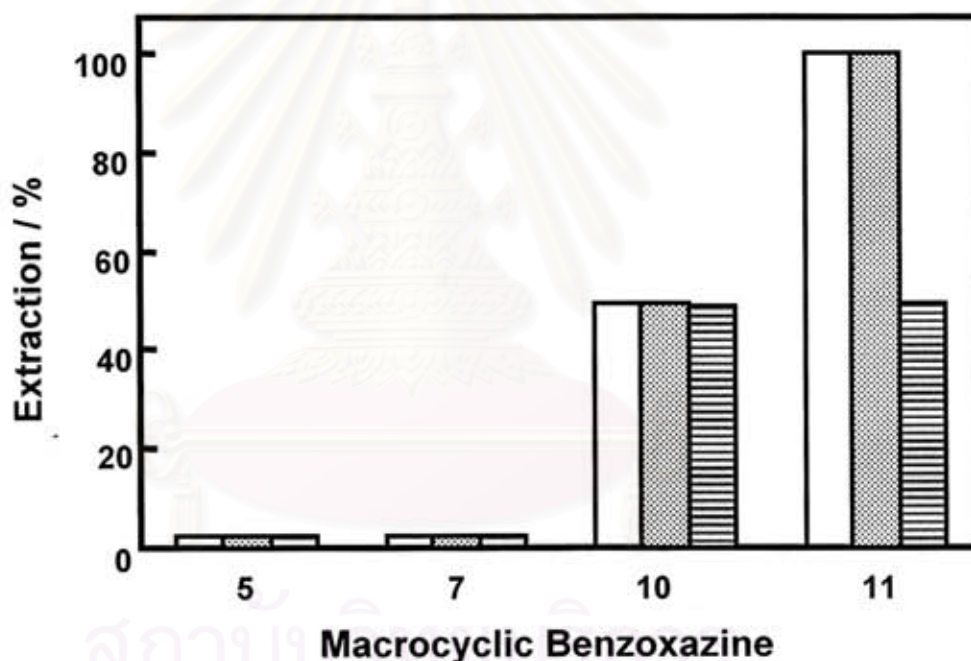
สาร 10: 80% yield; $R_f = 0.0$ (5% MeOH in CHCl_3); mp = 185°C ; FTIR (KBr, cm^{-1}): 1504 (vs, trisubstituted benzene), 1253 (vs, C-N stretching), 1140 (s, C-O-C). $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , ppm): δ_{H} 2.20 (6H, s, N- CH_3), 2.27 (12H, s, Ar- CH_3), 3.59 (8H, s, N- CH_2), 3.85 (8H, t, CH_2 -O), 4.02 (8H, t, CH_2 -O), 6.69 (4H, d, Ar-H), 6.95 (4H, d, Ar-H), 7.20 (4H, s, Ar-H). MALDI-TOF MS: m/z = 682. Anal. calcd. for $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 73.90; H, 7.91; N, 4.11. Found: C, 73.86; H, 7.93; N, 4.07.

สาร 11: 75% yield; $R_f = 0.0$ (5% MeOH in CHCl_3); mp = 186°C ; FTIR (KBr, cm^{-1}): 1503 (vs, trisubstituted benzene), 1248 (vs, C-N stretching), 1133 (s, C-O-C). $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , ppm): δ_{H} 1.20 (12H, t, Ar- CH_2 - CH_3), 2.22 (6H, s, N- CH_3), 2.58 (8 H, q, Ar- CH_2 - CH_3), 3.65 (8H, s, N- CH_2), 3.89 (8H, t, CH_2 -O), 4.05 (8H, t, CH_2 -O), 6.72 (4H, d, Ar-H), 6.98 (4H, d, Ar-H), 7.25 (4H, s, Ar-H). MALDI-TOF MS: m/z = 738. Anal. calcd. for $\text{C}_{46}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 74.80; H, 8.40; N, 3.79. Found: C, 74.78; H, 8.39; N, 3.81.

2 การศึกษาความเป็นสารหลักสารรอง

ความเป็นสารหลักสารรองของสารวงแหวนทั้งสองชนิดศึกษาได้โดยใช้เทคนิคปีเคอร์สัน การประยุกต์วงแหวนเบนซอกซาซีนเป็นวัสดุสกัดไอออนจำเป็นต้องมีขั้นตอนการประเมินประสิทธิภาพระดับความสามารถในการเป็นสารหลัก โดยพิจารณาจากความสามารถการผนวกสารรอง ในงานวิจัยที่เกี่ยวข้องในอดีต คณะวิจัยของเราพบว่า ออกลิโกเมอร์วงแหวนเบนซอกซาซีนที่เกิดจากบิสฟีนอล เอ แสดงการผนวกไอออนของโลหะด้วยการศึกษาโดยเทคนิค Pedersen เทคนิค Pedersen เป็นเทคนิคหนึ่งที่จะให้ผลวิเคราะห์เชิงปริมาณและคุณภาพได้ว่าสารหลักมีความสามารถในการผนวกไอออนโลหะประเภทต่างๆในระดับใด จากการใช้เกลือไพเครต (Picrate Salt) ที่มีประสิทธิภาพ การแตกตัวเป็นไอออนที่ดี งานวิจัยนี้จึงจะนำเทคนิคนี้มาใช้เพื่อศึกษาการตอบสนองของวงแหวนเบนซอกซาซีนกับไอออนของโลหะ

รูปที่ 23 เปรอเซ็นต์การสกัดของโลหะโซเดียม โพแทสเซียม และซีเซียมของสารประกอบวงแหวนเอสเทอร์ (5, 7) และอีเทอร์ (10-11)



รูปที่ 23. เปรอเซ็นต์การสกัดของ (■) โซเดียมไพเครต (▨) โพแทสเซียมไพเครต และ (▩) ซีเซียมไพเครตที่มีความเข้มข้นเป็น 7×10^{-5} M โดยสารละลายวงแหวนเอสเทอร์ (5, 7) และอีเทอร์ (10-11) ในคลอโรฟอร์มที่ 25°C .

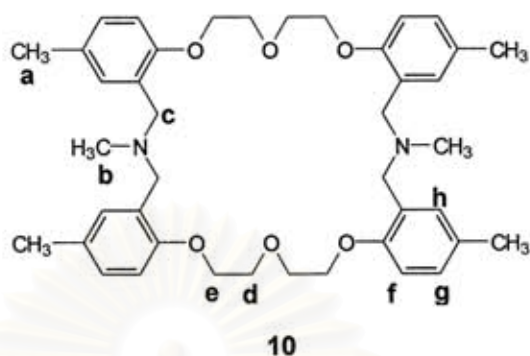
ผลการสกัดไอออนซีให้เห็นเด่นชัดว่า สารวงแหวน 10 และ 11 สามารถสกัดไอออนได้ในระดับ 50 ถึง 100 % ซึ่งเทียบเท่ากับอัตราส่วนสารหลัก หรือ สารวงแหวน 10 และ 11 คือ สารรอง (ไอออนโซเดียม โพแทสเซียม และ ซีเซียม) 2:1 และ 1:1 ตามลำดับ ผลการสกัดไอออนด้วยอัตราส่วนจำนวนเต็มนี้ ระบุถึงการที่สารหลักรับสารรองไว้ในช่องว่าง เช่น สารวงแหวน 10 สองวง รับไอออน 1 โมล สารวงแหวน 11 หนึ่งวงรับไอออนโซเดียม และ โพแทสเซียม 1 โมล

การวิเคราะห์อัตราส่วนสารหลัก สารรองนี้ ยังได้นำเอาวิธีการ $^1\text{H NMR}$ มาประยุกต์ใช้ด้วย การสกัดไอออนนี้ได้ใช้ระบบของเหลว-ของเหลวโดยไอออนอยู่ในรูปของเกลือโพแตสเซียม ไอออนโพแทสเซียมนี้จะให้สัญญาณใน $^1\text{H NMR}$ ที่ 8.8 ppm ดังนั้น ในกรณีที่ สารหลักมีการรับไอออนไว้เป็นสารรองเราสามารถสังเกตเห็นพิกนี้ได้ นอกจากนี้ เมื่อสารหลักรับสารรองแล้ว สัญญาณของสารหลักจะมีการเคลื่อนที่ ทั้งนี้ เนื่องจากความหนาแน่นของอิเล็กตรอนมีการเปลี่ยนแปลงไป ซึ่งเป็นข้อมูลอีกด้านหนึ่งที่บ่งชี้ได้ว่าการรับไอออนโลหะเข้าในสารหลักจริง ตาราง 1 และ 2 ชี้ให้เห็นว่า ค่าเคมีคอลชิฟท์ของสารวงแหวน 10 และ 11 เปลี่ยนไป โดยเฉพาะพิกที่เป็นของหมู่เมธิลีนที่เชื่อมพีนอลทั้งสองวงและพิกของส่วนไดเอทิลีนออกไซด์ สิ่งนี้ชี้ให้เห็นว่า โมเลกุลสารหลักมีปฏิสัมพันธ์กับไอออนของโลหะในลักษณะที่ไอออนของโลหะเป็นสารรองโดยผ่านอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวของในโครเจนและออกซิเจน ผลการศึกษาการวิเคราะห์เชิงคุณภาพด้วย $^1\text{H NMR}$ ชี้ให้เห็นอีกด้วยว่า แม้ว่าไอออนของโลหะต่างชนิดกันสัญญาณหรือพิกของสารหลักก็มีการเคลื่อนที่ไปสู่ตำแหน่งใกล้เคียงกัน สิ่งนี้ระบุว่า การจับไอออนของสารหลักนั้น ไม่ขึ้นกับประเภทของสารหลัก



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

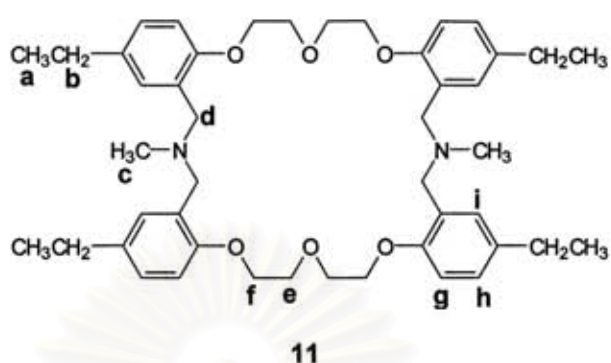
ตารางที่ 1. ^1H NMR ของสารวงแหวน **10** และ **10** ที่มีการรับไอออนโซเดียม โพตัสเซียม และซีเซียม



Position	Chemical Shift / ppm			
	21	21-Na⁺ complex	21-K⁺ complex	21-Cs⁺ complex
a	2.27	2.32	2.32	2.30
b	2.21	2.25	2.25	2.25
c	3.60	3.78	3.78	3.78
d	3.87	3.85	3.78	3.78
e	4.05	3.98	3.98	4.01
f	6.95	7.02	7.02	7.01
g	6.70	6.68	6.68	6.68
h	7.21	7.15	7.18	7.18

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2. $^1\text{H NMR}$ ของสารวงแหวน **11** และ **11** ที่มีการรับไอออนโซเดียม โพตัสเซียมและ ซีเซียม

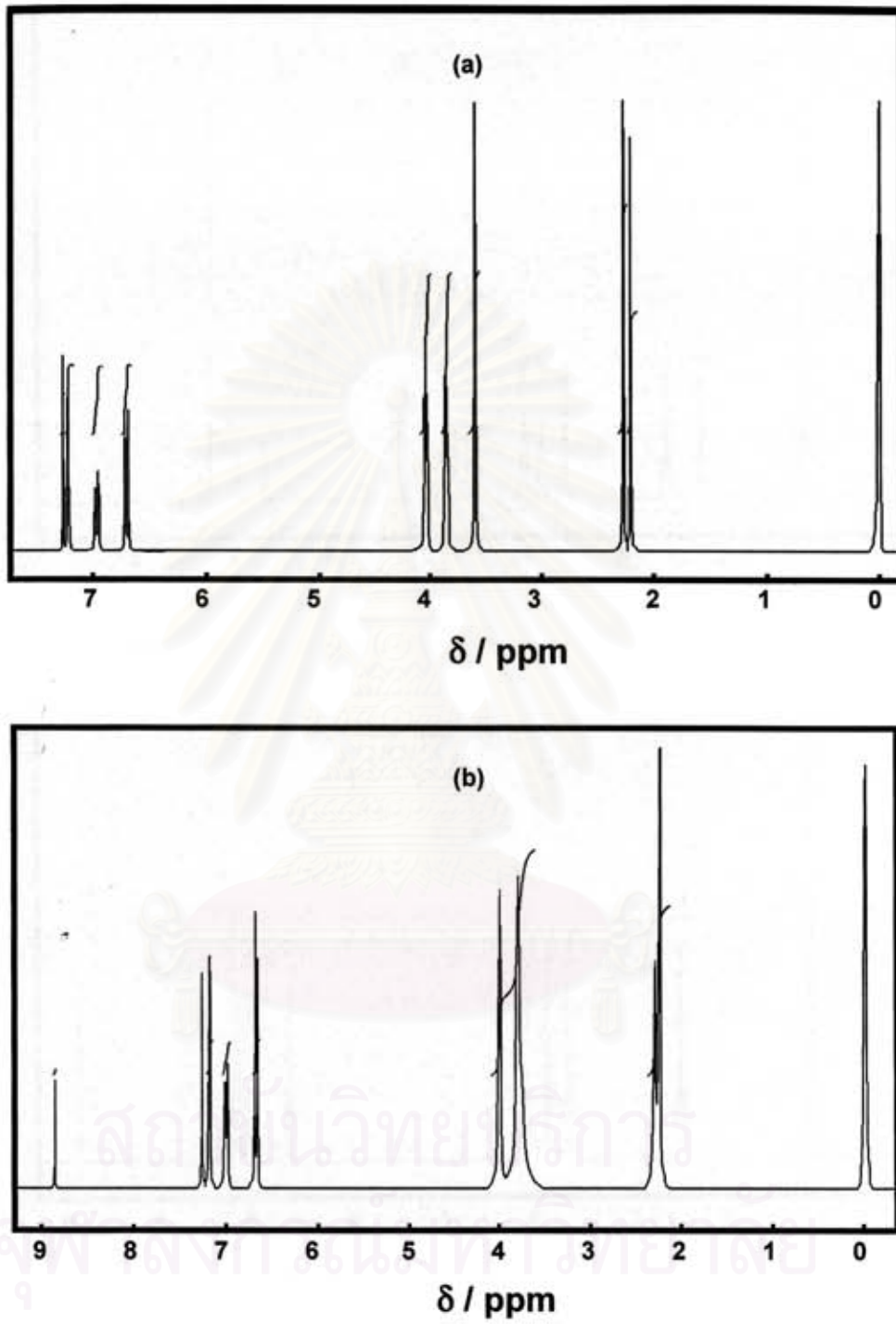


Position	Chemical shift / ppm			
	22	22-Na⁺ complex	22-K⁺ complex	22-Cs⁺ complex
a	1.21	1.15	1.15	1.16
b	2.58	2.52	2.52	2.52
c	2.22	2.44	2.42	2.37
d	3.65	4.15	4.18	3.92
e	3.89	3.69	3.69	3.75
f	4.05	3.91	3.91	3.92
g	6.72	6.68	6.68	6.69
h	6.98	7.11	7.11	7.08
i	7.25	7.21	7.21	7.21

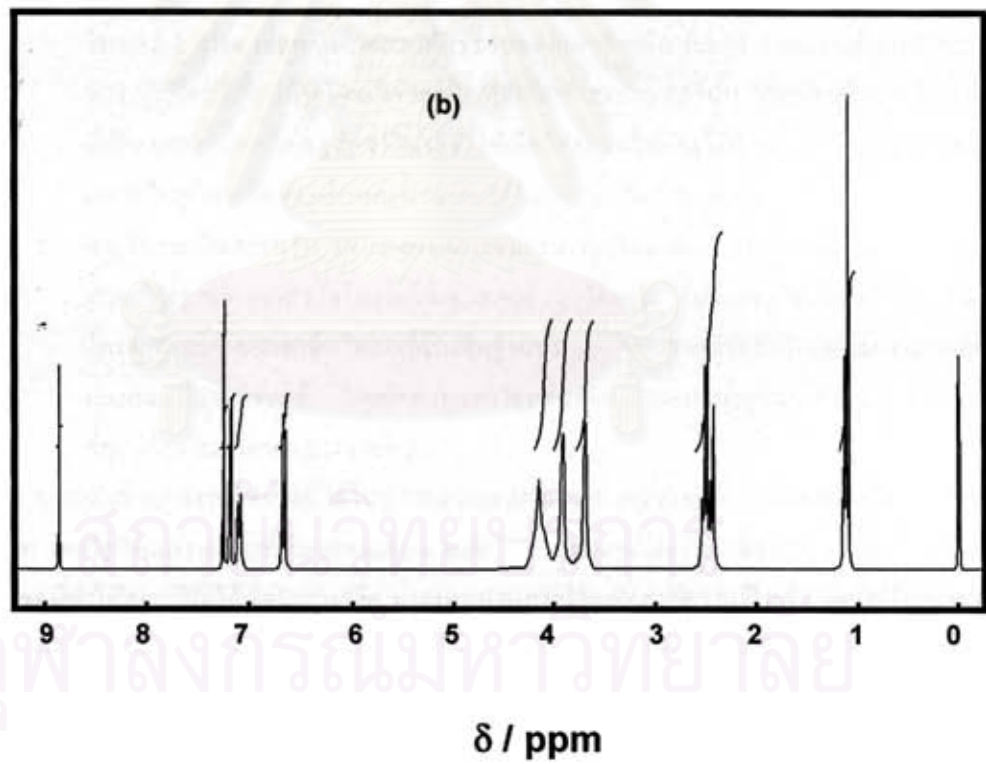
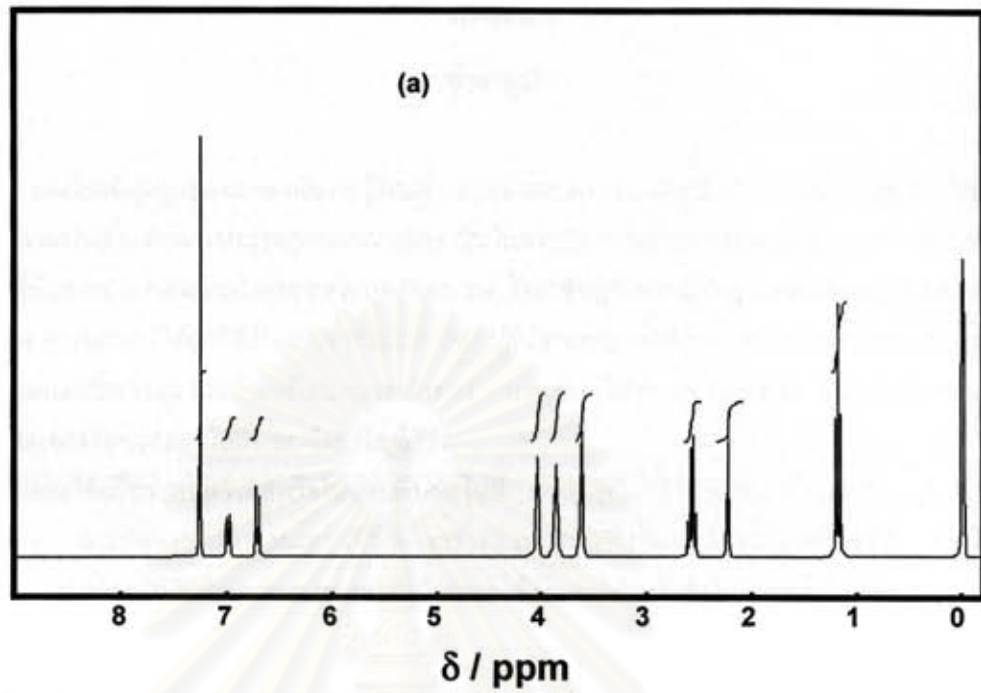
เพื่อเป็นการวิเคราะห์อัตราส่วนสารหลักสารรอง พิกของไพเครดและพิกของวงแหวนเบนซีน (วงแหวนอะโรมาติกซ์) ได้ถูกนำมาวิเคราะห์อย่างละเอียด รูปที่ 23 และ 24 ได้แสดงให้เห็นชัดเจนว่า พิกของสารหลักหรือ สารวงแหวน 10 และ 11 มีการเคลื่อนตำแหน่ง และมีพิกที่ระบุถึงไพเครด ซึ่งเป็นการแสดงให้เห็นว่าสารหลักวงแหวนทั้งสองมีการรับไอออน เมื่อนำค่าพื้นที่พิก หรือ ค่าอินทิเกรท (Intergrated Area) ของพิกไพเครดมาคำนวณต่อค่าโปรตอนใดๆของสารหลักแล้ว จะพบว่า สารวงแหวน 10 รับไอออนซีเซียมในระดับ 2:1 และสารวงแหวน 11 รับโพตัสเซียมเป็นอัตราส่วน 1:1 การศึกษาไอออนประเภทอื่นๆด้วย $^1\text{H NMR}$ ก็ได้ผลสอดคล้องกับผลที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยยูวี ในการศึกษาการสัคไอออนแบบของเหลว-ของเหลว เช่นกัน กล่าวคือ สารวงแหวน 10 รับไอออนทุกประเภทในระดับ 2:1 ในขณะที่สารวงแหวน 11 รับไอออนของโซเดียมและโพตัสเซียมในระดับ 1:1 แต่รับไอออนของซีเซียมในระดับ 2:1 สิ่งนี้ชี้ให้เห็นว่า โครงสร้างสารวงแหวนนั้นมีผลต่อการรับไอออนโลหะเข้าเป็นสารรอง หรืออีกนัยหนึ่ง สารวงแหวน อาจมีโครงสร้างที่มีหมู่เอทิลซึ่งมีขนาดใหญ่และทำการขัดขวางทำให้สารหลักอยู่ในสภาพที่เป็นวงแหวนเดี่ยวเท่านั้นในการตอบรับไอออนโลหะ อย่างไรก็ตาม เป็นที่น่าสนใจว่าสารวงแหวน 5 และ 7 ไม่ตอบรับสารรองใดๆเลย ซึ่งอาจจะเป็นผลจากการที่โครงสร้างวงแหวนนั้นไม่มีความเหมาะสม ทั้งในเชิงของความเป็นขั้วลบ และขนาด รูปร่าง ทำให้ไม่สามารถดึงไอออนบวกได้ในรูปแบบของสารหลัก สารรอง



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 24. ^1H NMR Spectra ของ (a) สาร 10 และ (b) สาร 10 เมื่อรับไอออนของโลหะซีเซียม.



รูปที่ 25. ^1H NMR Spectra ของ (a) สาร 11 และ (b) สาร 11 เมื่อรับไอออนของโลหะซีเซียม.

บทที่ 4

ข้อสรุป

งานวิจัยนี้มุ่งสู่การเสนอองค์ความรู้ใหม่ด้านการสังเคราะห์สาร โดยเน้นถึงสารเบนซอกซาซินซึ่งยังไม่เคยมีการรายงานเกี่ยวกับการประยุกต์สารเบนซอกซาซินในการสังเคราะห์สารประเภทแหวนขนาดใหญ่ งานวิจัยนี้เริ่มจากการออกแบบโมเลกุลเพื่อการสังเคราะห์ โดยใช้ปฏิกิริยาเคมีพื้นฐานและเป็นปฏิกิริยาที่ไม่ยุ่งยาก เบนซอกซาซินไดเมอร์ได้ถูกใช้เป็นสารตั้งต้นในการทำปฏิกิริยาเอสเทอร์ริฟิเคชันกับอีเทอร์ริฟิเคชันเพื่อให้ได้สารที่มีลักษณะเป็นวงแหวนคล้ายคลึงกับควาวนอีเทอร์ และเชื่อมไปสู่การประยุกต์ใช้ โดยการศึกษาสมบัติการโค้งไอออนของโลหะอัลคาไลน์ และ อัลคาไลน์เอิร์ท

งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จในประเด็นต่อไปนี้

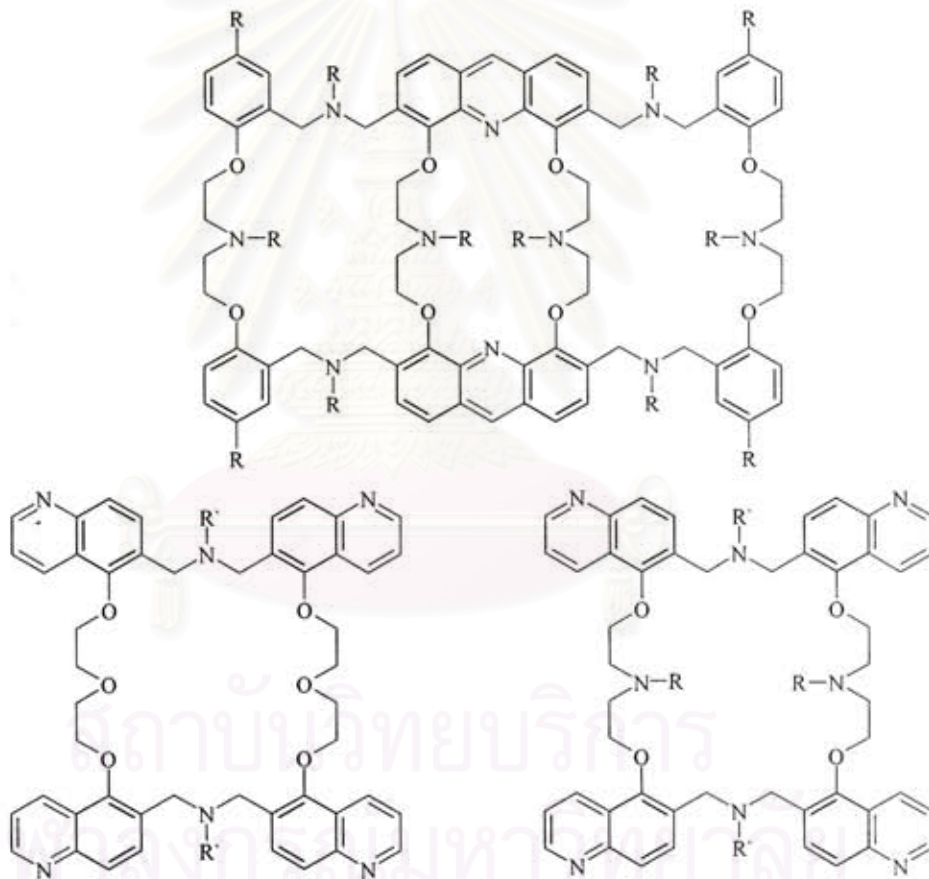
1. การสังเคราะห์สารวงแหวนที่มีโครงสร้างเบนซอกซาซินไดเมอร์เป็นหน่วยพื้นฐาน งานวิจัยนี้ได้เสนอปฏิกิริยาเชื่อมเบนซอกซาซินไดเมอร์ให้เป็นวงแหวนซึ่งยังไม่มียางานมาก่อน เป็นการประสบความสำเร็จในงานวิจัยพื้นฐาน ปฏิกิริยาดังกล่าวนี้นี้ทำได้โดยใช้โคเอซิคคลอไรด์ และ ไดเอทิลีนไกลคอล เชื่อมให้เกิดวงแหวนแบบจุดเชื่อมเป็นเอสเทอร์ และ อีเทอร์ โดยมีเบนซอกซาซินไดเมอร์ 2 ยูนิท เชื่อมกันด้วยสองพันธะของเอสเทอร์ หรือ อีเทอร์ นอกจากนี้ยังพบอีกว่า ในกรณีของปฏิกิริยาที่เชื่อมด้วยโคเอซิคคลอไรด์ให้เกิดพันธะเอสเทอร์นั้น เมื่อเงื่อนไขของตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นเบสอ่อนเช่นไตรเอทิลอามีนจะทำให้เกิดโมเลกุลเส้นตรงได้ด้วย โดยมีเบนซอกซาซินไดเมอร์เป็นยูนิทหลักเชื่อมด้วยพันธะเอสเทอร์ในรูปแบบ โมเลกุลเส้นตรง
2. สมบัติการเป็นสารหลัก สารรองของสารวงแหวนที่เตรียมได้ ซึ่งยังไม่มียางานมาก่อนและเป็นส่วนที่ประสบความสำเร็จในงานวิจัยประยุกต์ โดยงานวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่า สารวงแหวนที่มีโครงสร้างเบนซอกซาซินไดเมอร์เป็นพื้นฐานนั้น สามารถที่จะรับไอออนของโลหะอัลคาไลน์ และอัลคาไลน์เอิร์ทได้ โดยสัดส่วนของไอออนต่อสารวงแหวนอยู่ในระดับ 1:1 หรือ 1:2 ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับประเภทของสารวงแหวน

ความสำเร็จของงานวิจัยชุดนี้ได้ไปสู่การเสนอผลงานวิชาการนานาชาติ การตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ โดยได้ตีพิมพ์งานวิจัยที่เกี่ยวข้องแล้ว 4 ฉบับ^{16,20-22} และงานวิจัยที่เพิ่มขึ้นใหม่ 3 ฉบับ²⁴⁻²⁶ ที่สำคัญคืองานวิจัยชุดนี้ทำให้คณะวิจัยได้พัฒนาแนวคิด และกระบวนการวิจัยเพื่อองค์ความรู้ใหม่ โดยได้รับการสนับสนุนโครงการวิจัยจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว) ทุนพัฒนานักวิจัย

บทที่ 5

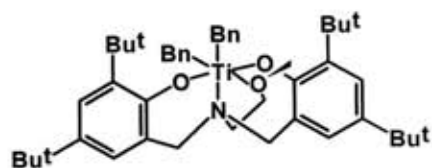
ข้อเสนอแนะ

งานวิจัยนี้ได้นำเสนอสารวงแหวนที่ใช้โครงสร้างสารเบนซอกซาซีนไดเมอร์ เป็นยูนิตหลัก โครงสร้างสารวงแหวนดังกล่าวทำให้คณะวิจัยได้พัฒนาแนวความคิด การออกแบบ โมเลกุล และกระบวนการสังเคราะห์สารวงแหวนประเภทใหม่ ดังประมวลในรูปที่ 26 ซึ่งคณะวิจัยมีความตั้งใจที่จะให้งานวิจัยนี้ได้ดำเนินการอย่างต่อเนื่อง เพื่อเสนอองค์ความรู้ใหม่ในสาขา Supramolecular Chemistry และแนวทางการประยุกต์สารวงแหวนที่เตรียมได้ ทั้งในด้านเซ็นเซอร์ ตัวเร่งปฏิกิริยา สารคัดแยกไอออน ฯลฯ โครงการวิจัยที่ต่อเนื่องนี้ คณะวิจัยได้รับการอนุมัติทุนพัฒนานักวิจัย สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย



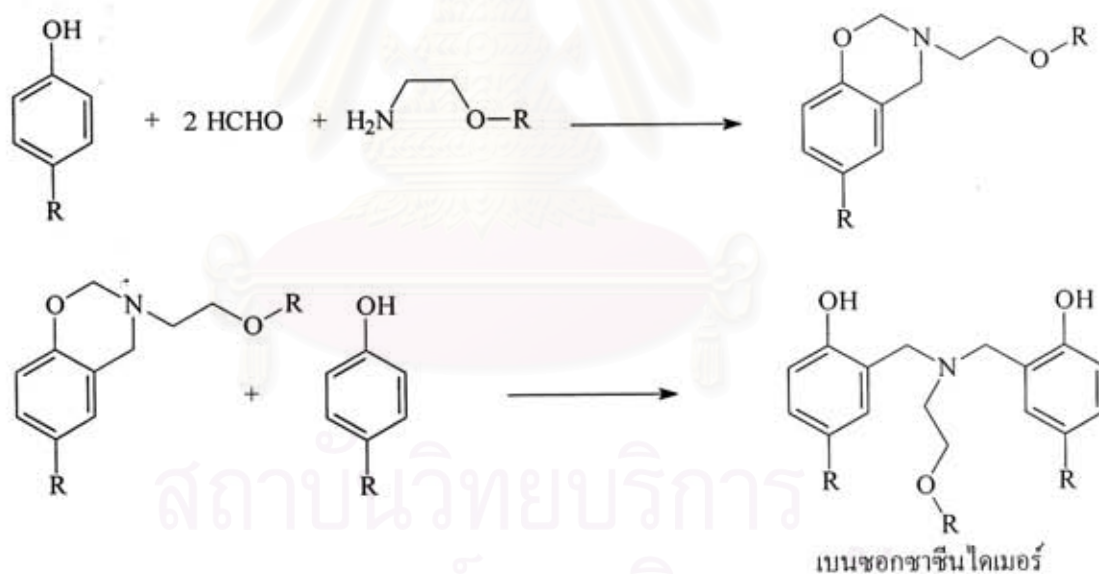
รูปที่ 26. สารวงแหวนอื่นๆที่มีความเป็นไปได้ โดยมีโครงสร้างเบนซอกซาซีนไดเมอร์เป็นพื้นฐาน.

อนึ่ง รายงานว่า Amine Bis(phenolate) (รูปที่ 27) เป็นสารที่มีประสิทธิภาพในการเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเมื่ออยู่ในรูปของสารประกอบโลหะ เช่น ไทแทนเนียม ในการเกิดปฏิกิริยา Living Polymerization ของ α -Olefin ทั้งนี้ ปฏิกิริยาดังกล่าวดำเนินได้ด้วยกลไกของอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวทำให้การเกิดปฏิกิริยามีการคัดเลือก และปฏิกิริยานั้นคงความว่องไวได้ตลอดที่ตัวทำปฏิกิริยาคงอยู่ในถังปฏิกิริยา



รูปที่ 27. สารประกอบเชิงซ้อนของ Amine Bis(phenolate) กับโลหะไทเทเนียม.

ซึ่งเป็นที่น่าสังเกตว่า ขั้นตอนการเตรียมสารดังกล่าว ตามที่ Tshuva et al. ได้รายงานนั้น เป็นขั้นตอนที่ยุ่งยากและต้องมีขั้นตอนการทำบริสุทธิ์ คณะวิจัยจึงให้ความสนใจเกี่ยวกับโมเลกุลเบนซอกซาซินไดเมอร์ ที่มีขั้นตอนการเตรียมที่ง่าย และไม่ต้องผ่านขั้นตอนการทำบริสุทธิ์ที่ยุ่งยาก ซึ่งจะเป็นโครงการวิจัยที่รวมทั้งองค์ความรู้ใหม่ และการพัฒนาเพื่อการประยุกต์ใช้ในอุตสาหกรรมได้ ตัวอย่างของปฏิกิริยาการเตรียมเบนซอกซาซินไดเมอร์ดังกล่าวนี้ เป็นการเปิดวงแหวนอย่างง่าย ดังประมวลไว้ในการออกแบบโมเลกุลและการสังเคราะห์ในรูปที่ 28 ซึ่งหัวหน้าคณะวิจัย (รศ. ดร. สุวบุญ จิราญชัย) จะได้นำเสนอเป็นโครงการวิจัยเพื่อนำเสนอกองทุนวิจัยภาคเอกชน ร่วมกับ อาจารย์ ดร.อภิรัตน์ เลาห์บุตรี (อาจารย์ประจำภาควิชาวิศวกรรมวัสดุ คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์) ในโอกาสต่อไป



รูปที่ 28. ปฏิกิริยาการเตรียมเบนซอกซาซินไดเมอร์ (Amine Bis(phenolate)).

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Davies, J. E. D. *J. Incl. Phenom.*, **1983**, *1*, 3.
2. Weber, E. in Weber, E. (Ed.) *Molecular Inclusion and Molecular Recognition Clathrates I*, Springer, Berlin-Heidelberg, 1987, p.1.
3. Powell, H. M. *J. Chem. Soc.*, **1948**, *4*, 61.
4. Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 8017.
5. Harland, C. E. *Ion Exchange : Theory and Practice*; Cambridge University Press: Cambridge, 1994; Chapter 1.
6. Cram, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1009.
7. Vogtle, F.; Muller, W. M. *Naturwissenschaften* **1980**, *67*, 255.
8. Fyles, T. M.; in Dugas, H. , Ed., *Bioorganic Chemistry Frontiers*, Vol. 1-3, Elsevier, New York, 1993.
9. Takeda, Y.; in Vogtle, F. and Weber, E., Eds., *Host-Guest Complex Chemistry III*, Springer, Berlin, 1984, p.1.
10. Chatani, Y.; Kuwata, S.; *Macromolecules*, **1975**, *8*, 12.
11. Bohmer, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 713.
12. Moon, H. T. *Supramol. Chem.* **1993**, *1*, 327.
13. Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *89*, 7017.
14. Ishida, H.; Rodrigues, Y. *J. Polym. Sci. Chem.* **1995**, *36*, 921.
15. Allen, D.; Ishida, H. *ACS Polym. Mat. Sci. Eng.* **1995**, *73*, 496.
16. Chirachanchai S.; Laobuthee, A.; Phongtamrug, S.; Siripattanasarakit, W.; Ishida, H. *J. of Applied Polymer Science*, **2000**, *77*, 2561.
17. Laobuthee, A.; Ishida, H.; Chirachanchai, S. Self Termination of Benzoxazine Dimer: An Obstructive Effect on Polymerization of p-Substituted Phenol-Based Benzoxazine Monomers (in preparation).
18. Laobuthee, A. Molecular Designs and Development of Mono-substituted Phenol-Based Benzoxazines: A Controlled Structure at Molecular Level and Their Unique Supramolecular Chemistry; Ph. D. Thesis in Polymer Science, The Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, 2002.
19. Chirachanchai, S. Structural Study of Inclusion Complex with Metal Ion: Assembly Structure of Benzoxazine Dimer Derivatives Controlled by Simultaneous Inter- and Intramolecular

Hydrogen Bonding, Research Report in Long Term Visiting Scientist Program under Exchanging Scientist Program between National Council Research of Thailand (NRCT) and the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS), 1999.

20. Laobuthee, A.; Chirachanchai, S.; Ishida, H.; Tashiro, K. *J. of Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 9947-9955.
21. Chirachanchai, S.; Yoswathananont, N.; Laobuthee, A.; Ishida, H. *Composite Interfaces*, **2001**, *8*, 5, 355-366.
22. Hemvichian, K.; Laobuthee, A.; Chirachanchai, A.; Ishida, H. *Polymer Degradation and Stability*, **2002**, *76*, 1-15.
23. Phongtamrug, S.; Study on the Benzoxazine Monomers and Their Applications for Ion Extraction Material; MS Thesis in Polymer Science, The Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, 1998.
24. Laobuthee, A.; Chirachanchai, S.; *Chemistry Letters*, **2002**, *6*, 613-614.
25. Laobuthee, A.; Chirachanchai, S., Ishida, H., *J. of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, **2003**, *47*, 179-185.
26. Chirachanchai, S., Phongtamrug, S.; Laobuthee, A., *Chemistry Letters*, **2003**, *5*, 432.433.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

Bibliography

Principal Investigator

Assoc. Prof. Suwabun Chirachanchai



email: csuwabun@chula.ac.th

phone: 0-2218-4134

fax: 0-2215-4459

was born in June 22th 1964. After he finished his primary school from the Assumption College, Bangkok in 1980, he received the Royal Thai Government Scholarship to study in Japan. Soon after he obtained his master degree in 1991 from Osaka University in the field of Polymer Engineering, he was back to Thailand to become a lecturer staff in The Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University. In the following year, he continued his Ph.D. in Osaka University and obtained his Ph.D. in 1995. His research was related to the supramolecular structures and functionalization of biopolymers with biomolecules, especially, hyaluronic acid and nucleic acid analogs to control the structure of helical strands for the applications in polymer prodrugs.

At present, he is an Associate Professor in the Petroleum and Petrochemical College and continuing his research based on the supramolecular chemistry, biopolymer and functionalization of polymeric materials. He published his work in the Journal of The American Chemical Society, Biomacromolecules, Biopolymers, Chemistry Letters, Journal of the Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, Radiation Research, Supramolecular Chemistry, Carbohydrate Polymer, etc.

Currently, he received the Toray research award, Asahi Glass research grant, Thailand Research Fund (Research Scholar Award), etc. As a part of the contribution in academia society, he is an Editorial board member in Journal of Scientific Research (Chulalongkorn University), the Vice Center-Head of the Center for Chitin-Chitosan Biomaterials, Chulalongkorn University, a committee member in Thailand Industrial Standards Institute, a reviewer member for the American Chemical Society.

Bibliography

Co-investigator

Apirat Laobuthee (Ph.D.)



email: fengapl@ku.ac.th
phone: 0-2942-8555 ext. 2132
fax: 0-2942-8555 ext. 2103

was born in June 8th 1971. After his primary and high school education from Debsirin school, he entered Department of Chemistry, Faculty of Science, King Mongkut's Institute of Technology, Thonburi (KMUTT) to received Bachelor's degree with a second class honor in 1993. He then worked as a lecturer in Chemistry Department, KMUTT for two years. He received the grant from The Petroleum Authority of Thailand to further his Master Degree of Polymer Science at The Petroleum and Petrochemical College (PPC), Chulalongkorn University, in 1995. He was granted from PPC to conduct his Ph.D. research on the Supramolecular Chemistry under the supervision of Assoc. Prof. Suwabun Chirachanchai in 1997. He received his Ph.D. in 2001 with publication in some top-of-the-line Journals, such as The Journal of The American Chemical Society, Chemistry Letters, Journal of Inclusion Phenomena, etc. He was awarded the best Ph.D. Dissertation from Chulalongkorn University in the following year.

At present, he is a lecturer at Department of Materials Engineering, Faculty of Engineering, Kasetsart University. He continues his research on Polymer Synthesis and Functionalization, Supramolecular chemistry, and Composite Materials.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



Metal Ion Guest Responsive Benzoxazine Dimers and Inclusion Phenomena of Cyclic Derivatives*

APIRAT LAOBUTHEE, HATSUO ISHIDA¹ and SUWABUN CHIRACHANCHAI**

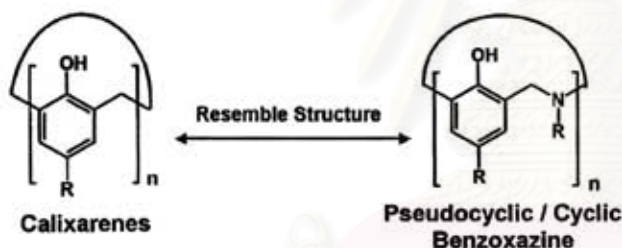
The Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand; ¹Department of Macromolecular Science and Engineering, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio 44106, USA

(Received: 9 May 2003; in final form: 26 September 2003)

Key words: benzoxazine dimer, benzoxazine dimer based macrocyclic, metal ion guest responsive properties, Pedersen's technique, stoichiometric host–guest ratio

Abstract

A series of benzoxazine dimers (1–9), esterified benzoxazine dimers (10–18), and benzoxazine dimer based macrocyclic derivatives (19–22) are prepared. The metal ion guest responsive properties of the benzoxazine dimers obtained are clarified by using Pedersen's technique. The ion extractions of the benzoxazine dimers are controlled by the bulkiness of the functional group at the aza position. The ones with cyclohexyl bulky groups at the aza position, 7–9, are two times higher than those with methyl groups, 1–3. The extractions are close to 100% for esterified dimers (10–18). For the macrocyclic derived dimers, the ether cyclic derivatives, 21–22, interact with sodium, potassium and cesium ions at stoichiometric ratios 2:1 and 1:1 depending on the metal species, as evidenced from ¹H-NMR.



Scheme 1.

Introduction

For the past three decades, host–guest compounds or inclusion compounds have received much attention mainly due to the information obtained from interactions at the molecular level [1–2] observed by a variety of characterization techniques. The induced molecular recognition properties are known to be based on non-covalent interactions, or secondary forces, such as van der Waals, dipole–dipole interaction, π – π stacking, and hydrogen bonding between host and guest [1–3]. Many of the host molecules were designed either with specific functional groups to form molecular assemblies or definite macrocyclic structures, in order to achieve novel functional supramolecules.

Polybenzoxazine is a new type of phenolic resin with superb mechanical and thermal properties [4]. Most of the studies on these materials have concentrated on difunctional benzoxazines with the objective of improving the processing

conditions of thermosetting materials. In our studies of open-ring benzoxazines [5], we originally proposed that the basic unit is close to that of calixarenes but with an aza methylene linkage in between (Scheme I). Hence, the open-ring benzoxazines can be expected to have properties similar to that of calixarenes. In order to clarify whether the open-ring benzoxazines show inclusion properties and to understand the phenomena related to the structure, a series of the controlled structure benzoxazines dimers were prepared [6–7]. High yield (80%) was obtained from a single step ring opening reaction of benzoxazine monomer. We also extended the work to the [2+2] macrocyclic dimers via esterification and etherification [7–10].

The benzoxazine dimer is an appropriate model to use since there is no complication due to the chain length. Moreover, a series of derivatives can be prepared which enables systematic studies to be done on the inclusion properties related to the chemical structure. The present article is aimed at exploring host–guest interactions of benzoxazine on the basis of the interaction between aza methylenephenol unit and metal ions.

Experimental

Materials

Barium chloride, lithium hydroxide and deuterated chloroform (CDCl_3) were purchased from Fluka Chemicals (Buchs, Switzerland). Sodium hydroxide, cesium carbonate, potassium hydroxide, chloroform, magnesium chloride, calcium chloride, and picric acid were the products of Ajax

* Supplementary data relating to this article are deposited with the British Library as Supplementary Publication No. 82305 (1 page).

** Author for correspondence. E-mail: csuwabun@chula.ac.th.

chemicals (Australia). All chemicals were analytical grade and used without further purification.

theses

series of benzoxazine dimers; *N,N*-bis(3,5-dimethyl-4-hydroxybenzyl)methylamine **1**, *N,N*-bis(5-methyl-2-hydroxybenzyl)methylamine **2**, *N,N*-bis(5-ethyl-2-hydroxybenzyl)methylamine **3**, *N,N*-bis(3,5-dimethyl-2-hydroxybenzyl)propylamine **4**, *N,N*-bis(5-methyl-2-hydroxybenzyl)propylamine **5**, *N,N*-bis(5-ethyl-2-hydroxybenzyl)propylamine **6**, *N,N*-bis(3,5-dimethyl-2-hydroxybenzyl)cyclohexylamine **7**, *N,N*-bis(5-methyl-2-hydroxybenzyl)cyclohexylamine **8**, *N,N*-bis(5-ethyl-2-hydroxybenzyl)cyclohexylamine **9**, were prepared as reported elsewhere [6–7] and used as starting materials (Scheme II).

preparation of

N,N-bis(2-benzoyl-3,5-dimethylbenzyl)methylamine **10**,
N,N-bis(2-benzoyl-5-methylbenzyl)methylamine **11**,
N,N-bis(2-benzoyl-5-ethylbenzyl)methylamine **12**,
N,N-bis(2-benzoyl-3,5-dimethylbenzyl)propylamine **13**,
N,N-bis(2-benzoyl-5-dimethylbenzyl)propylamine **14**,
N,N-bis(2-benzoyl-5-ethylbenzyl)propylamine **15**,
N,N-bis(2-benzoyl-3,5-dimethylbenzyl)cyclohexylamine **16**,
N,N-bis(2-benzoyl-5-ethylbenzyl)cyclohexylamine **17**,
N,N-bis(2-benzoyl-5-ethylbenzyl)cyclohexylamine **18**

Benzoxazine dimer **1** (5 mmol) was dissolved in dichloromethane (50 mL) followed by the addition of NaOH (20 mmol) in water (50 mL). The mixture was stirred vigorously at room temperature for 30 min and a solution of benzoyl chloride (10 mmol) in dichloromethane (CH₂Cl₂, 50 mL) was added dropwise for 1 h. The reaction was allowed to proceed at room temperature for 6 h. The CH₂Cl₂ phase was collected and extracted with water several times. The product was dried over sodium sulfate and the solvent removed to obtain a white product of **10**. Similarly, **11–18** were prepared as for **10** with the starting materials **2–9**, respectively. The products obtained were characterized by FTIR, ¹H NMR, and EA.

Compound 10: 95% yield; clear and colorless crystal; mp. 158–159 °C; FTIR (KBr, cm⁻¹): 1737 (vs, C=O), 1484 (s, tetrasubstituted benzene), 1265 (vs, C–N stretching). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ_H 2.05 (3H, s, N–CH₃), 2.15 (6H, s, Ar–CH₃), 2.30 (6H, s, Ar–CH₃), 3.35 (4H, s, Ar–CH₂–N), 6.98 (2H, s, Ar–H), 7.05 (2H, s, Ar–H), 7.45 (4H, t, Ar–H), 7.62 (2H, t, Ar–H), 8.20 (4H, d, Ar–H). Anal. calcd for C₃₃H₃₃NO₄: C, 78.11; H, 6.51; and N, 2.76. Found: C, 77.99; H, 6.54; and N, 2.78.

Compound 11: 95% yield; clear and colorless crystal; mp. 151–152 °C; FTIR (KBr, cm⁻¹): 1738 (vs, C=O), 1499 (s, trisubstituted benzene), 1266 (vs, C–N stretching). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ_H 2.05 (3H, s, N–CH₃), 2.30 (6H, s, Ar–CH₃), 3.45 (4H, s, Ar–CH₂–N), 6.98 (2H, d, Ar–H), 7.05 (2H, s, Ar–H), 7.10 (2H, d, Ar–H), 7.45 (4H, t, Ar–H), 7.62 (2H, t, Ar–H), 8.20 (4H, d, Ar–H). Anal. calcd for C₃₁H₂₉NO₄: C, 77.66; H, 6.05; and N, 2.92. Found: C, 77.71; H, 6.12; and N, 2.89.

Compound 12: 95% yield; clear and colorless crystal; mp. 153–154 °C; FTIR (KBr, cm⁻¹): 1738 (vs, C=O), 1498 (s, trisubstituted benzene), 1264 (vs, C–N stretching). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ_H 1.25 (6H, t, Ar–CH₂–CH₃), 2.05 (3H, s, N–CH₃), 2.65 (4H, q, Ar–CH₂–CH₃), 3.45 (4H, s, Ar–CH₂–N), 6.98 (2H, d, Ar–H), 7.05 (2H, s, Ar–H), 7.10 (2H, d, Ar–H), 7.45 (4H, t, Ar–H), 7.62 (2H, t, Ar–H), 8.20 (4H, d, Ar–H). Anal. calcd for C₃₃H₃₃NO₄: C, 78.11; H, 6.51; and N, 2.76. Found: C, 78.12; H, 6.48; and N, 2.73.

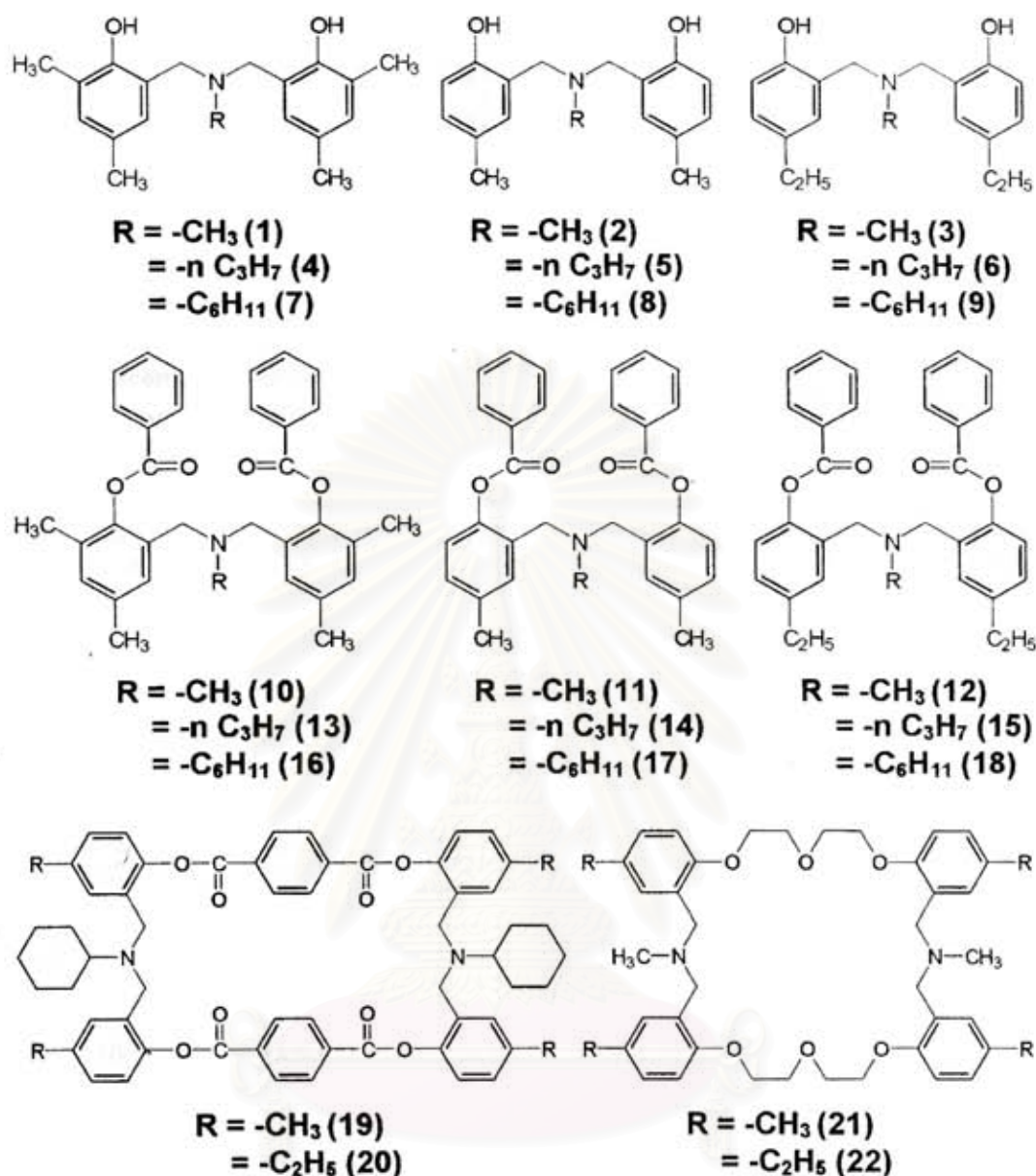
Compound 13: 95% yield; clear and colorless crystal; mp. 161–162 °C; FTIR (KBr, cm⁻¹): 1734 (vs, C=O), 1498 (m, tetrasubstituted benzene), 1264 (s, C–N stretching). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ_H 0.75 (3H, t, N–CH₂–CH₂–CH₃), 1.45 (2H, m, N–CH₂–CH₂–CH₃), 2.10 (6H, s, Ar–CH₃), 2.22 (6H, s, Ar–CH₃), 2.35 (2H, t, N–CH₂–CH₂–CH₃), 3.45 (4H, s, Ar–CH₂–N), 6.98 (2H, d, Ar–H), 7.05 (2H, s, Ar–H), 7.10 (2H, d, Ar–H), 7.45 (4H, t, Ar–H), 7.62 (2H, t, Ar–H), 8.20 (4H, d, Ar–H). Anal. calcd for C₃₅H₃₇NO₄: C, 78.50; H, 6.92; and N, 2.62. Found: C, 78.48; H, 6.87; and N, 2.65.

Compound 14: 95% yield; clear and colorless crystal; mp. 154–155 °C; FTIR (KBr, cm⁻¹): 1737 (vs, C=O of ester), 1497 (m, trisubstituted benzene), 1268 (vs, C–N stretching). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ_H 0.75 (3H, t, N–CH₂–CH₂–CH₃), 1.45 (2H, m, N–CH₂–CH₂–CH₃), 2.18 (6H, s, Ar–CH₃), 2.35 (2H, t, N–CH₂–CH₂–CH₃), 3.45 (4H, s, Ar–CH₂–N), 6.98 (2H, d, Ar–H), 7.05 (2H, s, Ar–H), 7.10 (2H, d, Ar–H), 7.45 (4H, t, Ar–H), 7.62 (2H, t, Ar–H), 8.20 (4H, d, Ar–H). Anal. calcd for C₃₃H₃₃NO₄: C, 78.11; H, 6.51; and N, 2.76. Found: C, 78.07; H, 6.46; and N, 2.78.

Compound 15: 95% yield; clear and colorless crystal; mp. 158–159 °C; FTIR (KBr, cm⁻¹): 1734 (vs, C=O), 1497 (m, trisubstituted benzene), 1267 (vs, C–N stretching). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ_H 0.75 (3H, t, N–CH₂–CH₂–CH₃), 1.25 (6H, t, Ar–CH₂–CH₃), 1.45 (2H, m, N–CH₂–CH₂–CH₃), 2.35 (2H, t, N–CH₂–CH₂–CH₃), 2.65 (4H, q, Ar–CH₂–CH₃), 3.45 (4H, s, Ar–CH₂–N), 6.98 (2H, d, Ar–H), 7.05 (2H, s, Ar–H), 7.10 (2H, d, Ar–H), 7.45 (4H, t, Ar–H), 7.62 (2H, t, Ar–H), 8.20 (4H, d, Ar–H). Anal. calcd for C₃₅H₃₇NO₄: C, 78.50; H, 6.92; and N, 2.62. Found: C, 78.53; H, 6.90; and N, 2.59.

Compound 16: 95% yield; clear and colorless crystal; mp. 171–172 °C; FTIR (KBr, cm⁻¹): 1731 (vs, C=O), 1482 (s, tetrasubstituted benzene), 1265 (vs, C–N stretching). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ_H 1.1 (4H, m, CH₂), 1.60 (2H, m, CH₂), 1.82 (4H, dt, CH₂), 2.05 (3H, s, N–CH₃), 2.15 (6H, s, Ar–CH₃), 2.60 (1H, t, CH), 3.35 (4H, s, Ar–CH₂–N), 6.98 (2H, s, Ar–H), 7.05 (2H, s, Ar–H), 7.45 (4H, t, Ar–H), 7.62 (2H, t, Ar–H), 8.20 (4H, d, Ar–H). Anal. calcd for C₃₈H₄₁NO₄: C, 79.30; H, 7.13; and N, 2.43. Found: C, 79.28; H, 7.11; and N, 2.47.

Compound 17: 95% yield; clear and colorless crystal; mp. 163–164 °C; FTIR (KBr, cm⁻¹): 1738 (vs, C=O), 1497 (m, trisubstituted benzene), 1267 (vs, C–N stretching). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ_H 1.1 (4H, m, CH₂), 1.60 (2H, m, CH₂), 1.82 (4H, dt, CH₂), 2.40 (6H, s, Ar–CH₃), 2.50 (1H, t, CH), 3.55 (4H, s, Ar–CH₂–N), 6.98 (2H, d, Ar–



Scheme 2.

H), 7.05 (2H, s, Ar-H), 7.10 (2H, d, Ar-H), 7.45 (4H, t, Ar-H), 7.62 (2H, t, Ar-H), 8.20 (4H, d, Ar-H). Anal. calcd for C₃₆H₃₇NO₄: C, 78.98; H, 6.76; and N, 2.56. Found: C, 78.88; H, 6.78; and N, 2.55.

Compound **18**: 95% yield; clear and colorless crystal; mp. 166–167 °C; FTIR (KBr, cm⁻¹): 1737 (vs, C=O), 1498 (m, trisubstituted benzene), 1267 (vs, C–N stretching). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ_H 1.1 (4H, m, CH₂), 1.25 (6H, t, Ar-CH₂-CH₃), 1.45 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₃), 1.60 (2H, m, CH₂), 1.82 (4H, dt, CH₂), 2.35 (2H, t, N-CH₂-CH₂-CH₃), 2.50 (1H, t, CH), 2.65 (4H, q, Ar-CH₂-CH₃), 3.55 (4H, s, Ar-CH₂-N), 6.98 (2H, d, Ar-H), 7.05 (2H, s, Ar-H), 7.10 (2H, d, Ar-H), 7.45 (4H, t, Ar-H), 7.62 (2H, t, Ar-H), 8.20 (4H, d, Ar-H). Anal. calcd for C₃₄H₄₁NO₄: C, 79.30; H, 7.13; and N, 2.43. Found: C, 79.27; H, 7.15; and N, 2.44.

Preparation of cyclic benzoxazines

Benzoxazine dimers based cyclic esters, **19–20**, were prepared as reported elsewhere [7–9] while benzoxazine dimers based cyclic ethers, **21–22** were reported previously [9–10].

Ion extraction property of benzoate benzoxazine dimers

Ion extraction was qualitatively and quantitatively analyzed by Pedersen's technique [1]. Benzoxazine derivatives (**1–22**) were dissolved in chloroform at 7×10^{-3} , 7×10^{-2} , 3.8×10^{-2} , 7×10^{-1} , and 3.8×10^{-1} M. Alkali and alkaline earth metal picrate aqueous solutions were prepared at 7×10^{-5} M. Both solutions were mixed and left for 10 min before determining the concentration of metal picrates. The concentration was determined using a UV-Vis Perkin-Elmer Lambda-16 Spectrophotometer at λ_{\max} 354 nm ($\epsilon =$

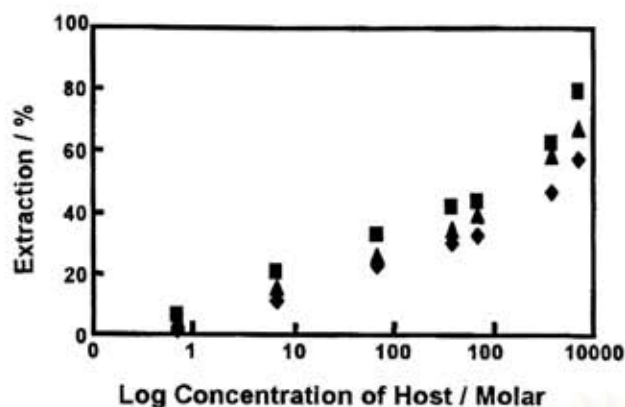


Figure 1. Extraction percentage of potassium picrate at a concentration of 7.5×10^{-5} M by (■) 1, (◆) 2, and (▲) 3 with various concentrations in CHCl_3 at 25 °C.

$1.45 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). For cyclic derivatives, the organic phase was collected and further studied for the host-guest ratio by a ^1H NMR ACF 200 MHz of Bruker, Switzerland, using deuterated chloroform as a solvent with a trace amount of tetramethylsilane (TMS).

Results and discussion

Ion extraction

Figure 1 summarizes the ion extraction of 1–3. The host molecules have different substituents at the ortho and para positions, while the substituted groups at the nitrogen is the methyl group. When the concentration of 1–3 increases, the extraction of potassium ion increases gradually. At equimolar concentration of host and guest (7×10^{-5} M), the extraction is $\sim 10\%$. When the concentration of host is increased to 7×10^{-2} M, the extraction accomplished for $\sim 40\text{--}50\%$. Hampton *et al.* [11] reported that a series of hexahomotriazacalix[3]arenes gave ion extraction percentages of less than 0.2% at host and metal picrate concentrations of 5×10^{-3} M, owing to strong intramolecular hydrogen bonding. Recently, our group [7, 12–13] reported a unique inter and intramolecular hydrogen bonded network with the dimers using X-ray structural analysis. The intramolecular hydrogen bond generates a six-membered ring [13–14] via O–H–N and is found to be one of the key factors that provides the asymmetric reaction inevitably [13].

Thus, it is conceivable that intramolecular hydrogen bonding might play an important role for 1–9. Figure 1 also demonstrates that the ion extraction ability of dimers is achieved for only 20–40% even the host concentration was 1000 times (7×10^{-2} M) higher than that of picrate (7×10^{-5} M). Here, we speculate that the host-guest formation might form a molecular assembly controlled by hydrogen bonding. Here, 1 with two methyl substituted groups at both ortho and para positions might form a loosely assembled structure owing to the steric effect, and consequently, there may be more available space to include the guests.

Sone *et al.* [15] reported that inclusion compounds of phenol-formaldehyde oligomers is enhanced when the

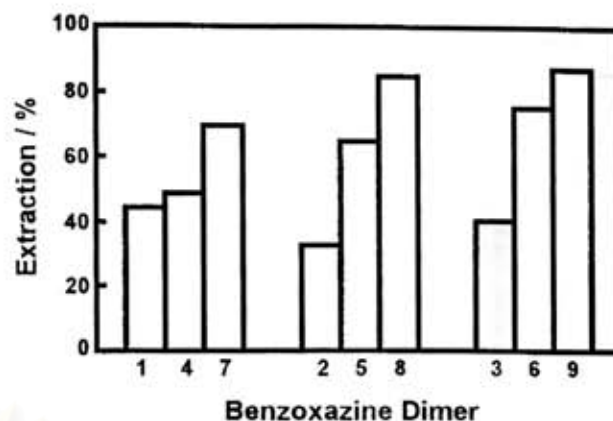


Figure 2. Extraction percentage of potassium picrate at a concentration of 7×10^{-5} M by 1–9 at the concentration of 7×10^{-2} M in CHCl_3 at 25 °C.

phenol unit has a bulky group at the para position as observed that the guest was separated from water phase via the function of oligomers. It is, therefore, reasonable to expect that 3, which has more bulky group than 2, shows a higher ion extraction percentage (Figure 1). The electron density of host molecules is another important factor to be considered except the bulkiness of side groups. In terms of the electron donating ability, the order is $1 > 3 > 2$. This directly correlates with the ion extraction percentage. Similarly, it was found that other alkali and alkaline earth metal ions (lithium, sodium, magnesium, calcium, and barium) gave an increase in ion extraction percentage with increasing concentration of 1–3.

Effect of substituent groups on the aza methylene linkage

Chirachanchai *et al.* [12–13] determined the crystal structures of a series of benzoxazine dimers and found that the hydrogen bonding network and the variation of unit cell are both dependent on the substituted group at the aza linkage. Solid-state NMR studies using dimer crystals by Schnell *et al.* [16] supported the idea of hydrogen bonded network formation of dimers.

In order to identify the effect of substituent groups on the aza linkage in ion interaction, a series of dimers (4–9) were studied. As shown in Figure 2, the ion extraction percentage increased gradually when the functional groups changed from methyl to propyl and cyclohexyl groups. Compounds 4–6 (propyl group on aza linkage) show higher extraction ability than those of 1–3. In addition, the dimers 7–9, with cyclohexyl group, show significant extraction percentages up to 70–80%. This suggests that the bulky groups on the aza linkage enhance the ion extraction ability. Comparing 4 with 5 and 7 with 8, it can be concluded that the substituent group on the aza linkage is more important than any other substituent group in benzoxazine dimers. The extraction ability becomes most significant when both para-substituted groups in phenol and aza units are bulky (9).

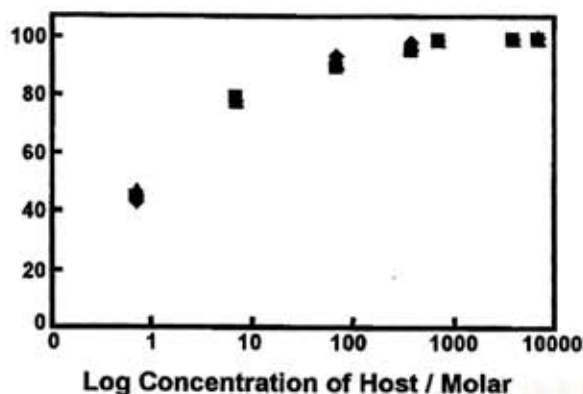


Figure 3. Extraction percentage of potassium picrate at a concentration of 7×10^{-5} M by **10**, **11**, and **12** with various concentrations in CHCl_3 at 25 °C.

Symmetrical products of benzoxazine dimers by esterification

In a previous study, it was reported that the intramolecular hydrogen bond between $-\text{OH}$ and $-\text{N}-$ generated in each dimer is so strong that asymmetric products were formed due to the Mannich reaction [13]. In the present study, an attempt to obtain symmetric esters was carried out by using a strong base to deprotonate the hydroxyl group and eliminate the intramolecular hydrogen bond between the aza group and the OH of the phenol ring. Compounds **10–18** (Scheme II) were successfully obtained and confirmed by FTIR, $^1\text{H-NMR}$ and elemental analysis.

Effect of ester group on phenol unit

A series of compounds, **10–18**, should provide us information on how the ion extraction ability changes when the hydrogen bonded network of the dimer is eliminated. Figure 3 clearly shows that the esterified dimers **10–12** give a two-fold increase in extraction percentage over those of **1–3**. Almost all of the potassium picrate ($\sim 100\%$) is extracted by **10–12** at a concentration of 7×10^{-2} M. The results suggest that the elimination of hydrogen bonds together with an increase in lone pair electrons produces a strong interaction with metal ions.

Figure 4 shows that the extraction ability of each esterified dimer **10–18** is $\sim 100\%$. In other words, the effect of esterification is strong and overcomes that of substituent groups at either the aza or phenol positions.

Speculated ion interaction system

Figures 1–4 show that the ion extraction percentages are in the 30–95% range. In other words, the nearly quantitative extraction proceeds when the concentrations of dimers are higher than those of the metal ions by a factor of 1000. Although the ion extraction ability is clarified, selectivity is rarely observed.

Yamagishi *et al.* [17–18] reported that the metal ion extraction accomplished by acyclic all-ortho *p*-tert-butylphenol-formaldehyde was $\sim 10\text{--}80\%$ when the concen-

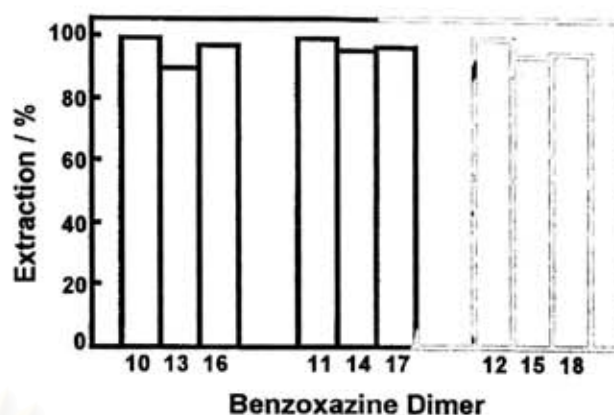


Figure 4. Extraction percentage of potassium picrate at a concentration of 7×10^{-5} M by **10–18** at the concentration of 7×10^{-2} M in CHCl_3 at 25 °C.

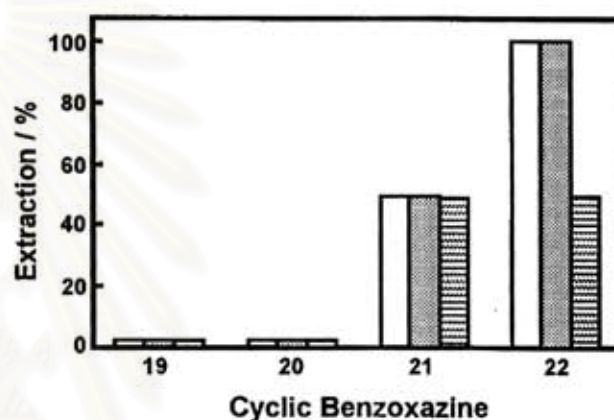


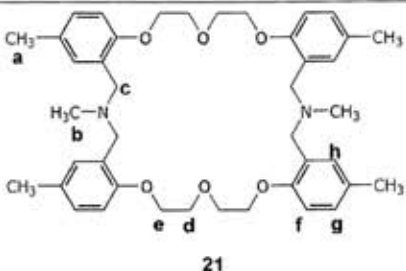
Figure 5. Extraction percentage of \square sodium picrate, \blacksquare potassium picrate, and ▨ cesium picrate at a concentration of 7×10^{-5} M by **19–22** in CHCl_3 at 25 °C.

tration of host was 1000 times higher than that of the guest. The proposed host–guest formation was expected to be a pseudo-cyclic molecular assembly. In our case, we speculated that the molecular assembly between metal ions and benzoxazine dimers may form and be influenced by (i) the bulky group at nitrogen, (ii) the hydrogen bonding network, and (iii) the lone electron pairs.

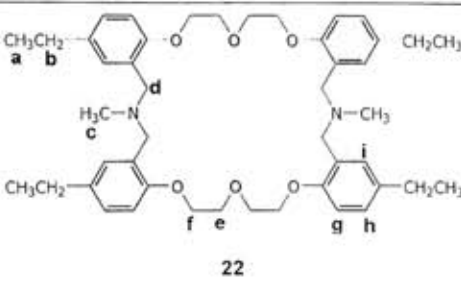
Stoichiometry of ion interaction of benzoxazine dimer based cyclic compounds

Figure 5 shows the extraction percentages of sodium, potassium, and cesium ions using benzoxazine dimer based macrocyclic esters (**19–20**) and macrocyclic ethers (**21–22**) determined by Pedersen's technique [1] at equimolar concentration of host and metal species. The metal ion extraction percentages for **19–20** are difficult to observe while those for **21–22** are significant (Figure 5).

Here, the important information is that the extraction percentage for each of **21–22** is either 50 or 100%, which implies a molar ratio basis in integral numbers are 2:1 and 1:1. Thus, the host–guest formations are in stoichiometric ratio.

Table 1. ^1H NMR data of **21** and **21**-metal ion complexes


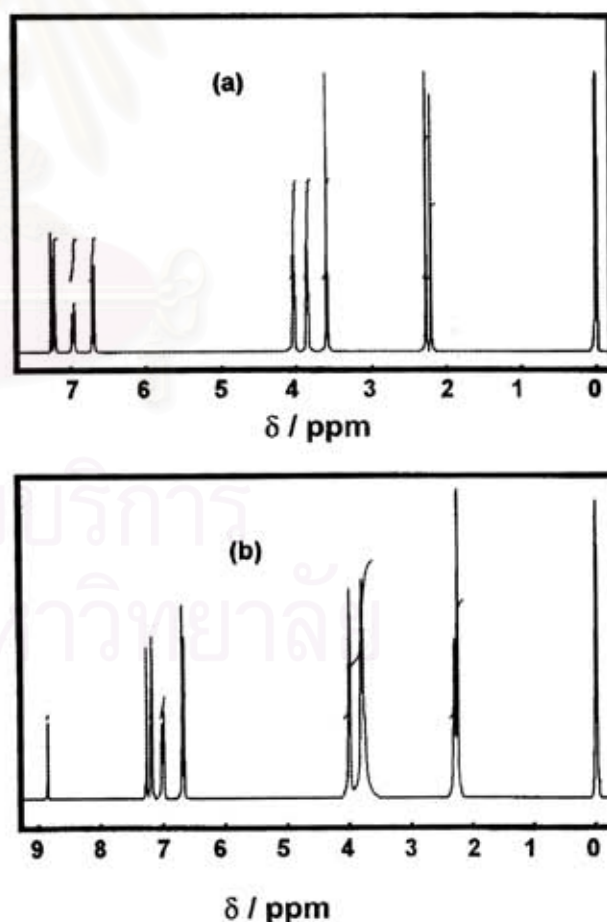
Position	Chemical Shift/ppm			
	21	21-Na⁺ complex	21-K⁺ complex	21-Cs⁺ complex
a	2.27	2.32	2.32	2.30
b	2.21	2.25	2.25	2.25
c	3.60	3.78	3.78	3.78
d	3.87	3.85	3.78	3.78
e	4.05	3.98	3.98	4.01
f	6.95	7.02	7.02	7.01
g	6.70	6.68	6.68	6.68
h	7.21	7.15	7.18	7.18

Table 2. ^1H NMR data of **22** and **22**-metal ion complexes


Position	Chemical Shift/ppm			
	22	22-Na⁺ complex	22-K⁺ complex	22-Cs⁺ complex
a	1.21	1.15	1.15	1.16
b	2.58	2.52	2.52	2.52
c	2.22	2.44	2.42	2.37
d	3.65	4.15	4.18	3.92
e	3.89	3.69	3.69	3.75
f	4.05	3.91	3.91	3.92
g	6.72	6.68	6.68	6.69
h	6.98	7.11	7.11	7.08
i	7.25	7.21	7.21	7.21

Further, ^1H NMR was applied to qualitatively and quantitatively study the host-guest ratio [19]. Since our studies were achieved using a liquid-liquid extraction system with picrate salt, the picrate peak at 8.8 ppm would be observed if host-metal complexes formed. In addition, the peak shifts indicate the changes of electron density in the host structure. Tables 1 and 2 clarify that δ_{H} values of **21**–**22** are shifted after extraction with picrate salts, especially the ones belonging to the methylene linkage and diethylene oxide unit. This implies that the host interacts with the metal guest via the lone pair electrons of nitrogen and oxygen atoms. It is important to note that even the type of metal ion changed; the chemical shifts for hosts (either **21** or **22**) appear at nearly the same position. This implies that the inclusion structure does not depend on the type of metal ion for both hosts (**21** and **22**).

To evaluate the molar ratio of host-guest, the peaks of picrate and aromatic protons were investigated. Compound **21** showed host-guest ratio of 2:1 for all studied ions while **22** has a ratio of 1:1 for Na^+ and K^+ , and 2:1 for Cs^+ (Figures 6–7). This indicates that the macrocyclic structure affects the host-metal formation significantly. In other words, **22** with more bulky group in the para position might preferentially form 1:1 type. It was unexpected that **19** and **20** did not show any ion extraction ability. It is speculated that the unpreferable cavity in the host compound could be the reason for the lack of extraction ability; future studies are being carried out to investigate this hypothesis.

Figure 6. ^1H NMR spectra of (a) **21** and (b) complex of **21** and cesium ion.

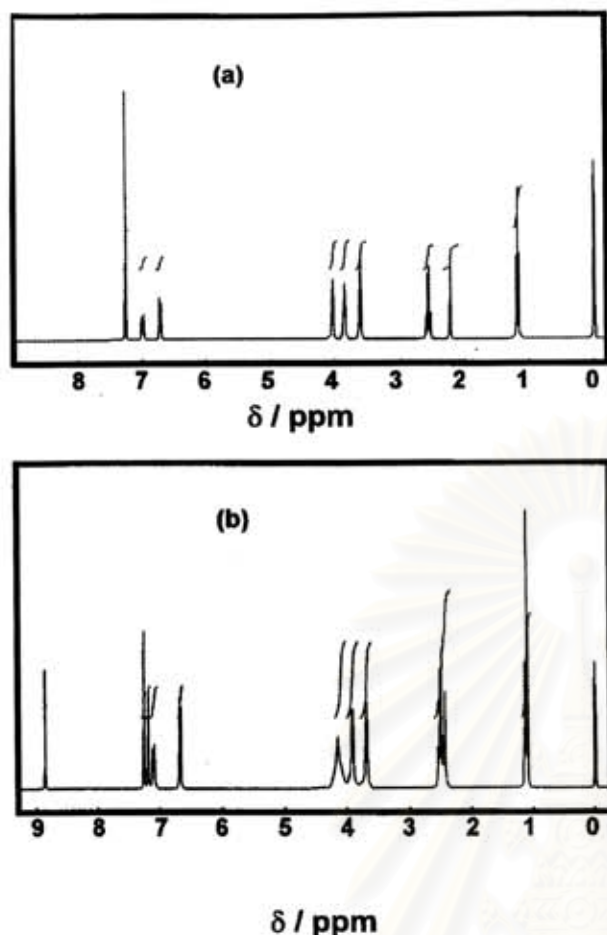


Figure 7. ^1H NMR spectra of (a) **22** and (b) complex of **22** and potassium ion.

Conclusions

Ion extraction studies using a series of benzoxazine dimers (**1–9**) and their esterified derivatives (**10–18**) verified that the ion interaction ability was related to (i) the inter and intramolecular hydrogen bond network (ii) the bulky group at the aza position and (iii) the number of electron lone pairs. A stoichiometric ratio between host-metal ions was observed when benzoxazine dimers were modified to be cyclic compounds. Studies on macrocyclic types (**19–22**) showed that ion interactions were involved with (i) the preferable structure of cyclic molecules, and (ii) the size of metal ions.

Acknowledgements

The authors thank Dr. Buncha Pulpoka (Chulalongkorn University) for his valuable comments. We also acknowledge Prof. Yoshihisa Inoue (Osaka University) for his constructive advice. One of the authors (S.C.) extends his thanks to the Hitachi Scholarship Foundation, Japan. Appreciation is to Mr. John Ellis, The Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University, for his linguistic advice. The work was granted by Ratchadaphisek Somphot Endowment, Chulalongkorn University.

References

1. C.J. Pedersen: *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1009–1020 (1967).
2. C.J. Pedersen and H.K. Frensdorff: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **11**, 16 (1972).
3. B. Tummler, G. Maass, E. Weber, W. Wehner, and F. Vögtle: *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 4683 (1977).
4. X. Ning and H. Ishida: *J. Polym. Sci. Chem. Ed.* **32**, 1121 (1994).
5. S. Chirachanchai, A. Laobuthee, S. Phongtamrug, W. Siripattanasarakit, and H. Ishida: *J. Appl. Polym. Sci.* **77**, 2561 (2000).
6. S. Chirachanchai, A. Laobuthee, H. Ishida, and K. Tashiro: *26th Congress on Science and Technology of Thailand*, Thailand, (2000), p. 737.
7. A. Laobuthee, Ph.D. Thesis in Polymer Science, The Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand (2002).
8. A. Laobuthee and S. Chirachanchai: *Chem. Lett.* **6**, 613–614 (2002).
9. S. Chirachanchai, S. Phongtamrug, and A. Laobuthee: *Chem. Lett.* **5**, 432–433 (2003).
10. A. Laobuthee, B. Pulpoka, and S. Chirachanchai: *27th Congress on Science and Technology of Thailand, Thailand*, (2001), p. 920.
11. P.D. Hampton, W. Tong, S. Wu, E.N. Duesler: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1127–1130 (1996).
12. S. Chirachanchai, A. Laobuthee, and K. Tashiro: (in preparation).
13. A. Laobuthee, S. Chirachanchai, H. Ishida, and K. Tashiro: *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 9947 (2001).
14. J. Dunkers, E.A. Zarate, and H. Ishida: *J. Phys. Chem.* **100**(32), 13514 (1996).
15. T. Sone, Y. Ohaba, and H. Yamazaki: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **62**, 1111 (1989).
16. I. Schnell, S.P. Brown, H.Y. Low, H. Ishida, and H.W. Spiess: *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 11784 (1998).
17. T. Yamagishi, K. Tani, S. Ishida, and Y. Nakamoto: *Polym. Bull.* **33**, 281 (1994).
18. T. Yamagishi, K. Tani, K. Shirano, S. Ishida, and Y. Nakamoto: *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **34**, 687 (1996).
19. J.W. Steed and J.L. Atwood (eds.): *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester: England (2000), p. 116.

