



## โครงการ การเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์

**ชื่อโครงการ** การพัฒนาวิธีทางเคมีไฟฟ้าสำหรับการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนโซกซาโซล  
จากสารซัลเฟอร์อินทรีย์  
Development of Electrochemical Method for Synthesis of  
2-Aminobenzoxazole from Organosulfurs

**ชื่อนิสิต** นางสาวธมลภัสฎ์ พุฒิพัฒน์วรกุล      เลขประจำตัว 5933051723  
**ภาควิชา** เคมี  
**ปีการศึกษา** 2562

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การพัฒนาวิธีทางเคมีไฟฟ้าสำหรับการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซลจาก  
สารซัลเฟอร์อินทรีย์

Development of Electrochemical Method for Synthesis of  
2-Aminobenzoxazole from Organosulfurs

โดย

นางสาวธมลภักษ์ พุฒิพัฒน์วรกุล

รายงานนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2562

โครงการ การพัฒนาวิธีทางเคมีไฟฟ้าสำหรับการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซลจากสารซัลเฟอร์อินทรีย์

โดย นางสาวมลภักษ์ พุฒิพัฒน์วรกุล

ได้รับอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาเคมี

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบโครงการ

- |                               |              |                  |
|-------------------------------|--------------|------------------|
| 1. รองศาสตราจารย์ ดร.ไพฑูรย์  | รัชตะสาคร    | ประธานกรรมการ    |
| 2. รองศาสตราจารย์ ดร.วิวัฒน์  | วชิรวงศ์กวิน | กรรมการ          |
| 3. รองศาสตราจารย์ ดร.สัมฤทธิ์ | วัชรสินธุ์   | อาจารย์ที่ปรึกษา |

รายงานฉบับนี้ได้รับความเห็นชอบและอนุมัติโดยหัวหน้าภาควิชาเคมี



20/05/63

(รองศาสตราจารย์ ดร.สัมฤทธิ์ วัชรสินธุ์)

อาจารย์ที่ปรึกษา



25/05/63

(รองศาสตราจารย์ ดร.วุฒิชัย พาราสุข)

หัวหน้าภาควิชาเคมี

วันที่ 25 เดือน พค พ.ศ. 63

ชื่อโครงการ                      การพัฒนาวิธีทางเคมีไฟฟ้าสำหรับการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซลจากสารซัลเฟอร์อินทรีย์

ชื่อนิสิตในโครงการ            นางสาวมณฑลภักษ์ พุฒิพัฒน์วรกุล                      เลขประจำตัว 5933051723

ชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา            รองศาสตราจารย์สัมฤทธิ์ วัชรสินธุ์

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2562

### บทคัดย่อ

2-อะมิโนเบนซอกซาโซล เป็นสารประกอบประเภทเฮเทอโรไซคลิก ซึ่งเป็นสารประกอบที่มีวงแหวนซึ่งประกอบด้วยอะตอมต่างชนิดกัน คืออะตอมของไนโตรเจนและออกซิเจน จัดเป็นสารที่มีประโยชน์ทั้งทางด้านอุตสาหกรรม ด้านการเกษตรและทางการแพทย์ งานวิจัยนี้จะสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) ผ่านปฏิกิริยาเคมีไฟฟ้าซึ่งเป็นวิธีที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมโดยใช้สภาวะที่เหมาะสม ซึ่งประกอบด้วย 2 วิธี ได้แก่ วิธีแรกเริ่มจากการนำ 2-อะมิโนฟีนิล (1) และฟีนิลไอโซโทไอโซยานेट (2) ผ่านปฏิกิริยาควบแน่น จะได้รับร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ที่เป็นสารตัวกลางนั่นก็คือ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลโทโอยูเรีย (3) อยู่ในช่วง 31-70 เปอร์เซ็นต์ จากนั้นนำไปสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยาทางไฟฟ้าเคมีโดยใช้ศักย์ไฟฟ้าที่คงที่ที่ 5.00 โวลต์ ขั้วคาร์บอนเป็นขั้วแคโทดและแอโนดและใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างเอทานอลและน้ำในอัตราส่วน 1:1 ตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง และใช้อิเล็กโทรไลต์เป็นโซเดียมคลอไรด์ จะได้รับร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ที่เป็น 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) 57 เปอร์เซ็นต์ และวิธีที่สองคือการนำ 2-อะมิโนฟีนิล (1) และฟีนิลไอโซโทไอโซยานेट (2) ไปสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยาทางไฟฟ้าเคมีโดยตรง ใช้ศักย์ไฟฟ้าที่คงที่ที่ 5.00 โวลต์ ขั้วแพลตตินัมเป็นขั้วแคโทดและแอโนดและใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างเอทานอลและน้ำในอัตราส่วน 1:1 ตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 3 ชั่วโมง และใช้อิเล็กโทรไลต์เป็นโซเดียมโบรไมด์ จะได้ผลิตภัณฑ์เป็น 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) 66 เปอร์เซ็นต์ และใช้อิเล็กโทรไลต์เป็นโซเดียมคลอไรด์จะได้ผลิตภัณฑ์เป็น 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) 44 เปอร์เซ็นต์

คำสำคัญ: ปฏิกิริยาไฟฟ้าเคมี, 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล

Project title                    Development of Electrochemical Method for Synthesis of  
2-aminobenzoxazole from Organosulfurs  
Student Name                Ms.Thamonphat Phuttiapatvorakun                    Student ID 5933051723  
Advisor Name                Associate Professor Sumrit Wacharasindu, Ph.D.  
Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Academic Year 2019

### Abstract

2-Aminobenzoxazole (**4**) are an important heterocyclic compound, which is used in many applications such as chemical, agricultural, pharmaceutical industries. Therefore, the green and convenient process for the preparation of 2-aminobenzoxazoles (**4**) is highly demanded. This research, we focused on the synthesis of 2-aminobenzoxazoles (**4**) using electrochemical process, which is considered as environmentally friendly process comparing to the traditional chemical method. The first part involves the preparation of starting material 1-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylthiourea (**3**) by condensation reaction between 2-aminophenol (**1**) and phenylisothiocyanate (**2**). The reaction provided 1-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylthiourea (**3**) in 31-70% yields. After that, the 1-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylthiourea (**3**) were subjected to electrochemical oxidation. The reaction was performed under a constant voltage (5V) using carbon electrode in the mixture of ethanol and water as solvent at room temperature for 1 hour. Importantly sodium chloride was used as green and inexpensive electrolyte and 2-aminobenzoxazoles (**4**) were formed in 57% yields. The second part of this research involves the one-pot synthesis of 2-aminobenzoxazoles (**4**) directly from 2-aminophenol (**1**) and phenylisothiocyanate (**2**) using electrochemical oxidation. Based on the optimized study, we found that the use of constant voltage (5V) and platinum as both electrode in either sodium chloride or sodium bromide as electrolyte providing desired 2-aminobenzoxazoles (**4**) in 44 and 66% yields respectively.

Keywords: Electrochemical, 2-Aminobenzoxazole

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความอนุเคราะห์ของ รองศาสตราจารย์ ดร.สัมพันธ์ วัชรสินธุ์ อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการ ที่เอื้อเฟื้อสถานที่และสารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย ให้ความรู้ คำปรึกษา คำแนะนำ สำหรับการดำเนินการในงานวิจัยนี้ รวมถึงตรวจทาน แก้ไขข้อบกพร่องด้วยความเอาใจใส่ตั้งแต่เริ่มต้นจนกระทั่งงานวิจัยนี้เสร็จสมบูรณ์ ผู้วิจัยจึงขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูง

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.ไพฑูรย์ รัชตะสาคร และรองศาสตราจารย์ ดร.วิวัฒน์ วชิรวงศ์กวิน ที่ให้เกียรติมาเป็นกรรมการสอบงานวิจัยและตรวจสอบแก้ไขรายงานให้มีความสมบูรณ์ยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณ นายธีรนนท์ แทนคำ นิสิตปริญญาเอกและนายธนวัฒน์ ฤกษ์รัชนิกร นิสิตปริญญาโท ในกลุ่มวิจัยของ รองศาสตราจารย์ ดร.สัมพันธ์ วัชรสินธุ์ ที่ให้ความรู้ คำปรึกษาขณะทำงานวิจัย พร้อมทั้งช่วยเหลือในด้านต่างๆ

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอขอบพระคุณคณาจารย์ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยทุกท่าน ที่ได้ถ่ายทอดความรู้ ประสบการณ์ และเทคนิคปฏิบัติการอันเป็นพื้นฐานในการทำงานวิจัยตลอดระยะเวลาที่ผ่านมา และขอขอบคุณกำลังใจและความช่วยเหลือจากครอบครัวและเพื่อนๆ รวมถึงบุคคลที่ไม่ได้กล่าวถึงมา ณ ที่นี้ ทำให้ผู้วิจัยสามารถดำเนินงานวิจัยให้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ธมลภัสร์ พุฒิพัฒน์วรกุล

## สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อไทย	ค
บทคัดย่ออังกฤษ	ง
สารบัญแผนภาพ	ฉ
สารบัญรูปภาพ	ฎ
สารบัญตาราง	ฏ
สัญลักษณ์ และคำย่อ	ฐ
บทที่ 1	1
บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
1.2 ทฤษฎีและความรู้พื้นฐานที่เกี่ยวข้อง	2
1.2.1 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล	2
1.2.2 การสังเคราะห์สารผ่านเคมีไฟฟ้า (Electrosynthesis)	3
1.2.2.1 ชนิดของเซลล์ไฟฟ้าเคมี (Electrochemical cell)	5
1.2.2.2 วิธีทางไฟฟ้าเคมี (Electrochemical method)	6
1.2.2.3 ประเภทของอิเล็กโทรไลซิส (Electrolysis method)	7
1.2.2.4 ขั้ว (Electrode) <sup>[5]</sup>	7
1.2.2.5 ตัวทำละลายและสารละลายอิเล็กโทรไลต์ (Solvent and Supporting electrolyte)	8
1.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	10
1.3.1 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาไซโคลดีซัลฟูไรเซชัน (Cyclodesulfurization reaction)	10
1.3.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาอิเล็กโทรออกซิเดทีฟคัปปลิง (Electro-Oxidative Coupling)	15
1.4 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย	19
บทที่ 2	21

<b>วิธีการทดลอง</b>	21
2.1 เครื่องมือ อุปกรณ์และสารเคมีที่ใช้ในการทดลอง	21
2.1.1 เครื่องมือและอุปกรณ์	21
2.1.2 สารตั้งต้นและสารที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา	21
2.1.3 ตัวทำละลาย	21
2.1.4 สารอื่นๆ	21
2.2 ขั้นตอนการสังเคราะห์สารเคมี	22
2.2.1 การสังเคราะห์ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลโทโอยูเรีย (3) จาก 2-อะมิโนฟีนอล (1) และ ฟีนิลไอโซโทโอไซยานेट (2)	22
2.2.2 การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) จาก 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลโทโอยูเรีย (3) โดยใช้วิธีทางเคมีไฟฟ้า	23
2.2.2.1 ศึกษาผลของอิเล็กโทรไลต์	23
2.2.3 การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) จาก 2-อะมิโนฟีนอล (1) และฟีนิลไอโซโทโอไซยานेट (2) ด้วยวิธีทางเคมีไฟฟ้าแบบหม้อเดียว	25
2.2.3.1 ศึกษาผลของเวลาที่มีผลต่อปฏิกิริยา	25
2.2.3.2 ศึกษาชนิดของขั้วที่มีผลต่อปฏิกิริยา	26
2.2.3.3 ศึกษาปริมาณของอิเล็กโทรไลต์ที่มีผลต่อปฏิกิริยา	27
1.2.3.4 ศึกษาศักย์ไฟฟ้าที่มีผลต่อปฏิกิริยา	28
1.2.3.5 ศึกษาชนิดของอิเล็กโทรไลต์ที่มีผลต่อปฏิกิริยา	29
<b>บทที่ 3</b>	30
<b>ผลการทดลองและวิเคราะห์ผลการทดลอง</b>	30
3.1 การสังเคราะห์ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลโทโอยูเรีย (3)	30
3.2 การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) โดยใช้วิธีทางเคมีไฟฟ้า	33
3.2.1 การคำนวณร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์จาก NMR (%NMR yield)	34
3.3 การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) โดยใช้วิธีทางเคมีไฟฟ้าแบบหม้อเดียว	37



3.3.1	ผลของเวลาที่มีผลต่อปฏิกิริยา	37
3.3.2	ผลของช่วงที่มีผลต่อปฏิกิริยา	38
3.3.3	ผลของปริมาณของอิเล็กโทรไลต์ที่มีผลต่อปฏิกิริยา	39
3.3.4	ผลของศักย์ไฟฟ้าที่มีผลต่อปฏิกิริยา	40
3.3.5	ผลของชนิดของอิเล็กโทรไลต์ที่มีผลต่อปฏิกิริยา	41
<b>บทที่ 4</b>		<b>42</b>
	<b>สรุปผลการทดลอง</b>	<b>42</b>
4.1	การสังเคราะห์ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลโทโอยูเรีย (3)	42
4.2	การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) โดยใช้วิธีทางเคมีไฟฟ้า จาก 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลโทโอยูเรีย (3)	42
4.3	การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) โดยใช้วิธีทางเคมีไฟฟ้าแบบหม้อเดียว จาก 2-อะมิโนฟีนอล (1) และฟีนิลโทโอยูเรีย (2)	43
	<b>เอกสารอ้างอิง</b>	<b>44</b>
	<b>ภาคผนวก</b>	<b>46</b>
	<b>ประวัติผู้วิจัย</b>	<b>49</b>

สารบัญแผนภาพ

	หน้า
แผนภาพที่ 1.1 การสังเคราะห์ 2-อะมีโนเบนซอกซาโซล (4)	2
แผนภาพที่ 1.2 (Fc <sup>+</sup> ) เกิดปฏิกิริยารีดักชัน (a) โดยใช้ตัวรีดิวซ์ [Co(Cp*) <sub>2</sub> ], (b) โดยใช้เคมีไฟฟ้า	4
แผนภาพที่ 1.3 การถ่ายโอนอิเล็กตรอน (A) แบบเอกพันธ์โดยใช้ตัวรีดิวซ์ (Homogenous electron transfer), (B) แบบวิวิธพันธ์ผ่านขั้วไฟฟ้า (Heterogenous electron transfer)	4
แผนภาพที่ 1.4 การสังเคราะห์ 2-อะมีโนเบนซอกซาโซล (4) ผ่านปฏิกิริยาไซโคลดีซัลเฟอไรเซชันในปัจจุบัน	10
แผนภาพที่ 1.5 การสังเคราะห์ 2-อะมีโนเบนซอกซาโซล (10) โดยใช้ निकเกิลเปอร์ออกไซด์ (NiPO)	11
แผนภาพที่ 1.6 การสังเคราะห์ 2-อะมีโนเบนซอกซาโซล (4) โดยใช้โพแทสเซียมซูเปอร์ออกไซด์ (KO <sub>2</sub> )	11
แผนภาพที่ 1.7 การสังเคราะห์ 2-อะมีโนเบนซอกซาโซล (4) โดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีโบรมีนเป็นส่วนประกอบนั้นก็คือ EDPBT และไตรเอทิลเอมีน	12
แผนภาพที่ 1.8 กลไกการเกิดปฏิกิริยา (14) โดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยา EDPBT	12
แผนภาพที่ 1.9 การสังเคราะห์ 2-อะมีโนเบนซอกซาโซลที่มีหมู่แทนที่ในตำแหน่งที่แตกต่างกันโดยใช้เตตระเมทิลล่อโทคาร์บอนेट และ 1,1-ไดคลอโรไดฟีนอกซีมีเทน	13
แผนภาพที่ 1.10 การสังเคราะห์ 2-อะมีโนเบนซอกซาโซล (4) โดยใช้ตัวเร่งเฟอร์ริกคลอไรด์เฮกซะไฮเดรต	13
แผนภาพที่ 1.11 การสังเคราะห์ 2-อะมีโนเบนซอกซาโซล (4) โดยใช้ Ph <sub>3</sub> P/I <sub>2</sub> ผ่านการฉายรังสีอัลตราโซนิก	14
แผนภาพที่ 1.12 ปฏิกิริยาไซโคลดีซัลเฟอไรเซชัน (Cyclodesulfurization reaction) ของ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3)	14
แผนภาพที่ 1.13 กลไกการเกิดปฏิกิริยาไซโคลดีซัลเฟอไรเซชัน (Cyclodesulfurization reaction) ของสาร (3)	15
แผนภาพที่ 1.14 การสังเคราะห์เบนซอกซาโซล (17) ผ่านปฏิกิริยาทางเคมีไฟฟ้า	16
แผนภาพที่ 1.15 กลไกการเกิดปฏิกิริยาสำหรับสารตัวกลางไอโอดีน (I) ในการสังเคราะห์เบนซอกซาโซลด้วยวิธีทางเคมีไฟฟ้า	17
แผนภาพที่ 1.16 การสังเคราะห์เบนซอกซาโซลผ่านวิธีทางเคมีไฟฟ้าโดยใช้ไอโอดีน (I)/ ไอโอดีน (III)	17
แผนภาพที่ 1.17 ปฏิกิริยาอิเล็กโทรออกซิเดทีฟครอสคัปปลิงของ aryl mecaptans (21)	18
แผนภาพที่ 1.18 ปฏิกิริยาอิเล็กโทรออกซิเดทีฟครอสคัปปลิงของอิมิดาโซลพิริดีน (imidazopyridine, 24)	18
แผนภาพที่ 1.19 การสังเคราะห์ซัลฟิनाไมด์ (sulfonamide, 29)	19
แผนภาพที่ 1.20 แนวทางการสังเคราะห์ 2-อะมีโนเบนซอกซาโซล (4) (a) ผ่านปฏิกิริยาควบแน่นและปฏิกิริยาทางไฟฟ้าเคมี, (b) ผ่านปฏิกิริยาทางไฟฟ้าเคมีโดยตรงในขั้นตอนเดียวในงานวิจัยนี้	20

แผนภาพที่ 2.1	การสังเคราะห์ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลโทโอยูเรีย(3)	22
แผนภาพที่ 2.2	การสังเคราะห์ 2-อะมีโนเบนซอกซาโซล(4) โดยใช้วิธีทางเคมีไฟฟ้า	23
แผนภาพที่ 2.3	การสังเคราะห์ 2-อะมีโนเบนซอกซาโซล (4) โดยตรงจากวิธีทางเคมีไฟฟ้าแบบหม้อเดียว	25
แผนภาพที่ 2.4	การสังเคราะห์ 2-อะมีโนเบนซอกซาโซล (4) โดยตรงจากวิธีทางเคมีไฟฟ้าแบบหม้อเดียว	26
แผนภาพที่ 2.5	การสังเคราะห์ 2-อะมีโนเบนซอกซาโซล (4) โดยตรงจากวิธีทางเคมีไฟฟ้าแบบหม้อเดียว	27
แผนภาพที่ 2.6	การสังเคราะห์ 2-อะมีโนเบนซอกซาโซล (4) โดยตรงจากวิธีทางเคมีไฟฟ้าแบบหม้อเดียว	28
แผนภาพที่ 2.7	การสังเคราะห์ 2-อะมีโนเบนซอกซาโซล (4) โดยตรงจากวิธีทางเคมีไฟฟ้าแบบหม้อเดียว	29
แผนภาพที่ 3.1	ภาพรวมของการสังเคราะห์ 2-อะมีโนเบนซอกซาโซล (4)	30
แผนภาพที่ 3.2	กลไกการเกิดปฏิกิริยาของ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลโทโอยูเรีย (3)	32
แผนภาพที่ 3.3	กลไกการเกิดปฏิกิริยาของ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลโทโอยูเรีย (3)โดยวิธีทางเคมีไฟฟ้า	36
แผนภาพที่ 4.1	สรุปการสังเคราะห์ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลโทโอยูเรีย (3)	42
แผนภาพที่ 4.2	สรุปการสังเคราะห์ 2-อะมีโนเบนซอกซาโซล (4) จาก (3) โดยใช้วิธีทางเคมีไฟฟ้า	43
แผนภาพที่ 4.3	สรุปการสังเคราะห์ 2-อะมีโนเบนซอกซาโซล (4) โดยตรงจาก (1) ใช้วิธีทางเคมีไฟฟ้าแบบหม้อเดียว	43

## สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1.1 (a) Survorexant, (b) Permafibrate, (c) serotonin receptor	2
รูปที่ 1.2 การตั้งปฏิกิริยาไฟฟ้าเคมีแบบเซลล์ไม่แบ่งแยก	3
รูปที่ 1.3 Beaker type cell	5
รูปที่ 1.4 anhydrous electrolysis	5
รูปที่ 1.5 H-type cell with glass filter diaphragm	6
รูปที่ 1.6 Filter press type flow cell	6
รูปที่ 1.7 วิธีทางไฟฟ้าเคมี (a) ในกรณีกระแสไฟฟ้าคงที่ (constant current), และ (b) ในกรณีศักย์ไฟฟ้าคงที่ (constant potential)	7
รูปที่ 1.8 หลักของอิเล็กโทรไลซิส (a) โดยตรง (direct electrolysis), (b) โดยอ้อม (indirect electrolysis) โดยใช้สื่อกลาง (mediator)	7
รูปที่ 1.9 ผลของอิเล็กโทรไลต์, ตัวทำละลาย และธรรมชาติของขั้วไฟฟ้าที่ช่วงศักย์ไฟฟ้าต่างๆ <sup>[3]</sup>	9
รูปที่ 2.1 การติดตั้งปฏิกิริยาเคมีไฟฟ้า (a)	24
รูปที่ 2.2 ขั้วคาร์บอน (b) ขั้วแพลทตินัม (c)	24
รูปที่ 3.1 <sup>1</sup> H-NMR spectrum ของ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลโทโอยูเรีย (3)	32
รูปที่ 3.2 สเปกตรัม <sup>1</sup> H-NMR ของ (a) 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลโทโอยูเรีย, (b) 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล	34
รูปที่ 3.3 <sup>1</sup> H-NMR spectrum ของ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4)	35
รูปที่ ก.1 <sup>1</sup> H-NMR ของ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลโทโอยูเรีย (3)	47
รูปที่ ก.2 <sup>1</sup> H-NMR ของ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4)	48

## สารบัญตาราง

	หน้า	
ตารางที่ 3.1	การสังเคราะห์ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลโทโอยูเรีย (3)	31
ตารางที่ 3.2	ชนิดของอิเล็กโทรไลต์ที่มีผลต่อปฏิกิริยา	33
ตารางที่ 3.3	เวลาที่มีผลต่อปฏิกิริยา	37
ตารางที่ 3.4	ชนิดของขั้วที่มีผลต่อปฏิกิริยา	38
ตารางที่ 3.5	ปริมาณของอิเล็กโทรไลต์ที่มีผลต่อปฏิกิริยา	39
ตารางที่ 3.6	ปริมาณศักย์ไฟฟ้าที่มีผลต่อปฏิกิริยา	40
ตารางที่ 3.7	ชนิดของอิเล็กโทรไลต์ที่มีผลต่อปฏิกิริยา	41

## สัญลักษณ์ และคำย่อ

$^1\text{H-NMR}$	Proton nuclear magnetic resonance
$^{13}\text{C-NMR}$	Carbon nuclear magnetic resonance
TLC	Thin layer chromatography
$\delta$	Chemical shift
J	Coupling constant
s	Singlet
d	Doublet
t	Triplet
q	Quartet
m	Multiplet
Hz	Hertz

## บทที่ 1

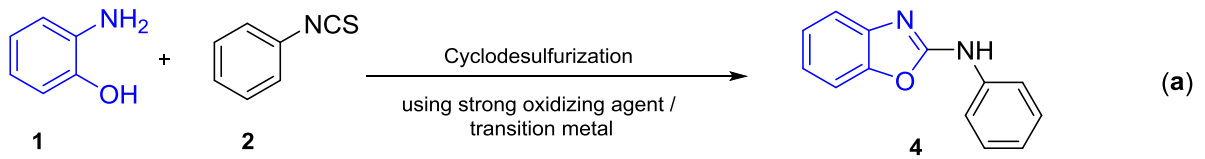
### บทนำ

#### 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

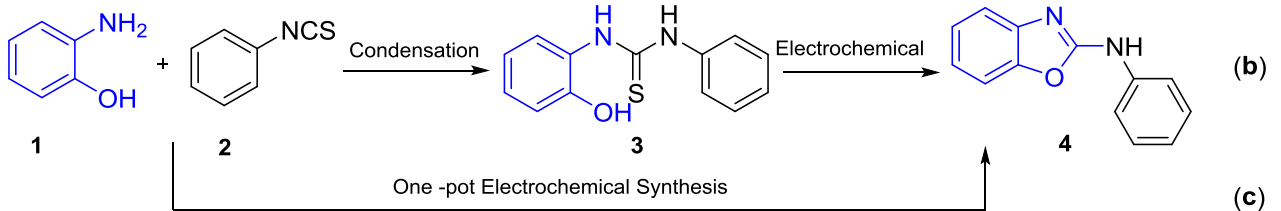
2-อะมิโนเบนซอกซาโซล<sup>[1]</sup> เป็นสารประกอบประเภทเฮเทอโรไซคลิก (Heterocyclic compound) ที่มีวงอะโรมาติกและอะตอมของไนโตรเจนและออกซิเจน ซึ่งเป็นสารที่มีประโยชน์มากมาย ทั้งทางด้านอุตสาหกรรม ทางด้านการเกษตรและยังเกี่ยวข้องกับทางการแพทย์อีกด้วย การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซลนั้นมีได้หลายวิธี โดยทั่วไปจะมีการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล ผ่านปฏิกิริยาออกซิเดทีฟไซโคลเซชัน (Oxidative cyclization) และปฏิกิริยาไซโคลดีซัลเฟอร์ไรเซชัน (Cyclodesulfurization) ซึ่งการเกิดปฏิกิริยาดังกล่าวจำเป็นต้องใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นโลหะหนักหรือโลหะทรานซิชันชนิดต่างๆ<sup>[1]</sup> และใช้ตัวออกซิไดซ์ที่รุนแรง<sup>[7]</sup> ดังแสดงในแผนภาพที่ 1.1 (a) ซึ่งก่อให้เกิดโทษมากมายทั้งปัญหาต่อสุขภาพเมื่อเกิดการสัมผัสหรือสูดดมไอสารและยังเป็นพิษต่อสิ่งแวดล้อมอีกด้วย นอกจากนี้ในการสังเคราะห์สารหนึ่งๆ ก็เกิดของเสียที่เป็นสารอินทรีย์มากมายซึ่งกำจัดของเสียเหล่านี้ได้ยาก อีกทั้งยังเป็นพิษต่อร่างกายและสิ่งแวดล้อมอีกด้วยดังนั้นจึงมีแนวคิดในการคำนึงถึงความปลอดภัยในการใช้สารเคมี รวมถึงลดการปลดปล่อยสารเคมีที่เป็นพิษต่อสิ่งแวดล้อม

ปัจจุบันการใช้วิธีทางเคมีไฟฟ้า ซึ่งเป็นวิธีการสังเคราะห์ที่เกี่ยวข้องกับอิเล็กตรอนในการเกิดปฏิกิริยาไฟฟ้าเคมีออกซิเดทีฟครอสคัปปลิง (Electrochemical oxidative cross coupling) โดยมีการนำไฟฟ้าเข้ามาเกี่ยวข้อง ซึ่งเป็นวิธีใหม่และได้ถูกคิดค้นขึ้นมาเพื่อทดแทนการใช้โลหะหนัก โลหะทรานซิชันชนิดต่างๆหรือตัวออกซิไดซ์ที่รุนแรง ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจที่จะพัฒนาการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซลโดยใช้ปฏิกิริยาไฟฟ้าเคมีและใช้สารเคมีที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมและไม่เป็นอันตรายต่อผู้ทำการทดลอง ผู้วิจัยจึงได้เสนอวิธีการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) โดยผ่าน 2 วิธีด้วยกัน โดยวิธีแรกเริ่มจากนำ 2-อะมิโนฟีนอล (1) และฟีนิลไอโซโทไซยานาต (2) ผ่านปฏิกิริยาควบแน่น (condensation) ก็จะได้สารตัวกลางนั้นก็คือ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลโทโอยูเรีย (3) จากนั้นนำไปสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยาทางไฟฟ้าเคมีก็จะได้ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) ดังแสดงในแผนภาพที่ 1.1 (b) และวิธีที่สองคือการนำ 2-อะมิโนฟีนอล (1) และฟีนิลไอโซโทไซยานาต (2) ไปสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยาทางไฟฟ้าเคมีโดยตรง ดังแสดงในแผนภาพที่ 1.1 (c)

### Previous work



### This work

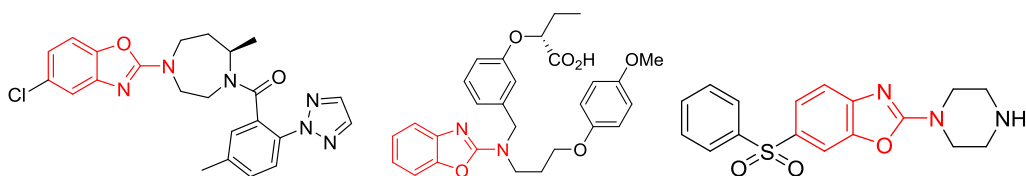


แผนภาพที่ 1.1 การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4)

## 1.2 ทฤษฎีและความรู้พื้นฐานที่เกี่ยวข้อง

### 1.2.1 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล<sup>[1]</sup>

2-อะมิโนเบนซอกซาโซล เป็นสารประกอบประเภทเฮเทอโรไซคลิก (Heterocyclic compound) เป็นสารประกอบที่เป็นวงและอะตอมที่ประกอบเป็นวงที่มีอะตอมคาร์บอน ไนโตรเจนและออกซิเจน ซึ่งเป็นสารที่มีประโยชน์มากมาย มักถูกใช้อย่างแพร่หลายในทางชีวโมเลกุลและทางด้านเภสัชกรรม ยกตัวอย่างเช่น Suvorexant<sup>[4]</sup> เป็นยารักษาโรคนอนไม่หลับ รูปที่ 1.1(a), Serotonin receptor เป็นสารชนิดหนึ่งของตัวรับสารสื่อประสาท รูปที่ 1.1(b), และ Pemafibrate เป็นยารักษาความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด รูปที่ 1.1(c),



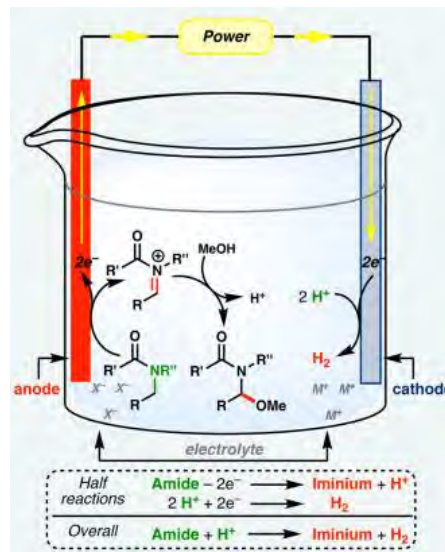
รูปที่ 1.1 (a) Suvorexant, (b) Pemafibrate, (c) serotonin receptor<sup>[4]</sup>



### 1.2.2 การสังเคราะห์สารผ่านเคมีไฟฟ้า (Electrosynthesis) <sup>[2],[3],[5]</sup>

ปฏิกิริยาไฟฟ้าเคมี<sup>[2]</sup> เป็นปฏิกิริยาเคมีที่ทำให้เกิดกระแสไฟฟ้า โดยปฏิกิริยาทางไฟฟ้าเคมีจะทำการเพิ่มอิเล็กตรอนจากสารผ่านการให้ศักย์ไฟฟ้าโดยตรง กฎการแยกสารด้วยไฟฟ้าของฟาราเดย์<sup>[19]</sup> พบว่าปริมาณไฟฟ้าที่ผ่านเข้ามาในเซลล์จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับสารที่เกิดขึ้นที่ขั้วไฟฟ้าของเซลล์นั้นๆ โดยต้นแบบในการตั้งปฏิกิริยาทางไฟฟ้าเคมีนั้น จะต้องมีแหล่งกำเนิดพลังงาน (power source) และมีการเชื่อมต่อปฏิกิริยาโดยผ่านขั้วไฟฟ้า โดยที่ในบริเวณขั้วไฟฟ้าจะเกิดการถ่ายโอนอิเล็กตรอนกับโมเลกุลของสารตั้งต้น ในงานวิจัยส่วนใหญ่จะเป็นปฏิกิริยาแอโนดิกออกซิเดชัน (Anodic Oxidation) ซึ่งเป็นการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันที่ขั้วแอโนด จากนั้นทำให้สมดุลโดยการเกิดรีดักชันที่ขั้วแคโทด ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นปฏิกิริยาแคโทดิกรีดักชัน (Cathodic Reduction)

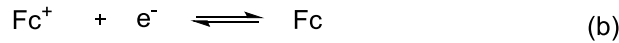
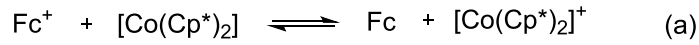
ปฏิกิริยาทางไฟฟ้าเคมีนั้นมี 2 แบบ คือ เซลล์แบบไม่แบ่งแยก (undivided cell) และ เซลล์แบบแบ่งแยก (divided cell) โดยเซลล์แบบไม่แบ่งแยก (undivided cell) เป็นรูปแบบที่ง่ายที่สุด โดยนำขั้วแอโนดและขั้วแคโทดอยู่ในภาชนะเดียวกัน ดังแสดงในรูปที่ 1.2



รูปที่ 1.2 การตั้งปฏิกิริยาไฟฟ้าเคมีแบบเซลล์ไม่แบ่งแยก<sup>[2]</sup>

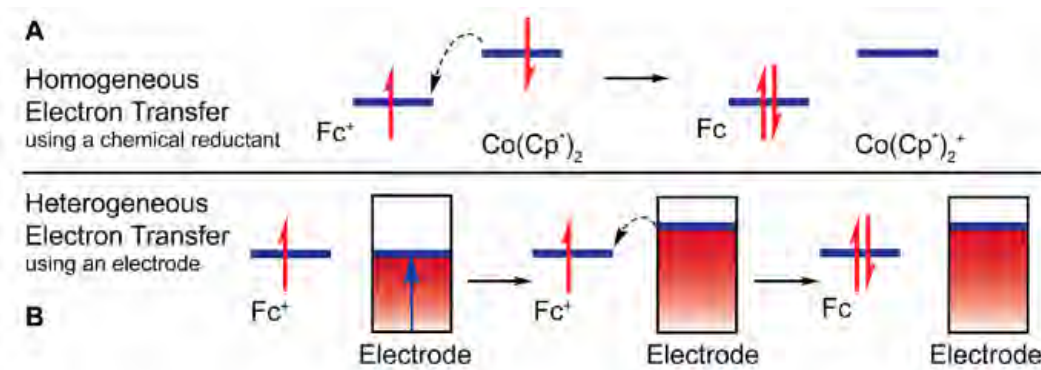
วิธีทางไฟฟ้าเคมียังมีความเกี่ยวข้องกับการเคลื่อนที่ของอิเล็กตรอนในการทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเคมี ซึ่งการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ส่วนใหญ่จะเกิดจากปฏิกิริยาออกซิเดชันและปฏิกิริยารีดักชัน โดยเมื่อศึกษาวิธีทางไฟฟ้าเคมีผ่านการถ่ายโอนอิเล็กตรอน จะเห็นถึงความแตกต่างระหว่างการเกิดปฏิกิริยารีดักชันของสารเคมีกับปฏิกิริยาทางไฟฟ้าเคมีผ่านปฏิกิริยารีดักชัน<sup>[3]</sup>พบว่าจากแผนภาพที่ 1.2 (a) เป็นปฏิกิริยารีดักชันของเฟอร์โรซีนียม  $[\text{Fe}(\text{Cp})_2]^+$  /  $(\text{Fc}^+)$  โดยมี  $[\text{Co}(\text{Cp}^*)_2]$  เป็นตัวรีดิวซ์ และในแผนภาพที่ 1.2 (b) เป็นปฏิกิริยารีดักชันของเฟอร์โรซีนียม  $[\text{Fe}(\text{Cp})_2]^+$

/ ( $\text{Fc}^+$ ) โดยใช้เคมีไฟฟ้า ( $[\text{Fe}(\text{Cp})_2] / (\text{Fc})$ ) คือ เฟอร์โรซีน /  $\text{Cp}^*$  คือ เพนตะเมทิลไซโคลเพนตะไดอีนิล/  $\text{Cp}$  คือไซโคลเพนตะไดอีนิล)



**แผนภาพที่ 1.2** ( $\text{Fc}^+$ ) เกิดปฏิกิริยารีดักชัน (a) โดยใช้ตัวรีดิวซ์  $[\text{Co}(\text{Cp}^*)_2]$ , (b) โดยใช้เคมีไฟฟ้า<sup>[3]</sup>

จากปฏิกิริยาเคมีคอลรีดักชันข้างต้น (แผนภาพที่ 1.2 a) จะเห็นได้ว่า สารประกอบ  $[\text{Co}(\text{Cp}^*)_2]$  รีดิวซ์ ( $\text{Fc}^+$ ) โดยเกิดการถ่ายโอนอิเล็กตรอนจาก  $[\text{Co}(\text{Cp}^*)_2]$  ไปยัง ( $\text{Fc}^+$ ) เพราะชั้นพลังงานต่ำสุดที่ไม่มีอิเล็กตรอนอาศัยอยู่ในออร์บิทัล (Lowest unoccupied molecular orbital, LOMO) ของ ( $\text{Fc}^+$ ) มีพลังงานที่ต่ำกว่า พลังงานสูงสุดที่มีอิเล็กตรอนอาศัยอยู่ในออร์บิทัล (Highest occupied molecular orbital, HOMO) ของ  $[\text{Co}(\text{Cp}^*)_2]$  โดยการเคลื่อนย้ายอิเล็กตรอนระหว่างสองโมเลกุลภายในสารละลายเป็นตามหลักของเทอร์โมไดนามิก และความแตกต่างของระดับพลังงานในการขับเคลื่อนปฏิกิริยา ดังแสดงในแผนภาพที่ 1.3 (A)



**แผนภาพที่ 1.3** การถ่ายโอนอิเล็กตรอน (A) แบบเอกพันธ์โดยใช้ตัวรีดิวซ์ (Homogenous electron transfer), (B) แบบวิวิธพันธ์ผ่านขั้วไฟฟ้า (Heterogenous electron transfer)<sup>[3]</sup>

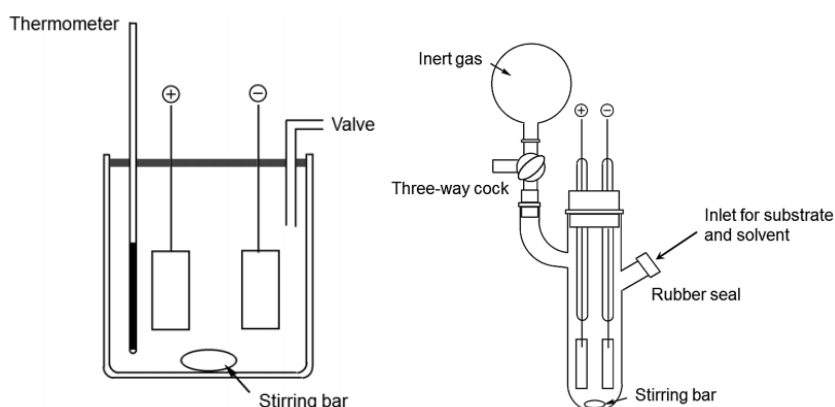
ในกรณีที่เป็นปฏิกิริยาทางไฟฟ้าเคมีผ่านปฏิกิริยารีดักชัน พบว่า ( $\text{Fc}^+$ ) ถูกรีดิวซ์และเกิดถ่ายโอนอิเล็กตรอนแบบวิวิธพันธ์ของขั้วไฟฟ้า (Heterogenous electron transfer) โดยผ่านขั้วไฟฟ้า (electrode) ที่เป็นตัวนำไฟฟ้า ซึ่งโดยทั่วไปมักจะใช้ขั้วแพลทตินัม, ขั้วทอง, ขั้วปรอท และขั้วคาร์บอน จากนั้นจะมีการให้ศักย์ไฟฟ้าแก่ขั้วไฟฟ้าโดยจะปรับพลังงานของอิเล็กตรอนภายในขั้วไฟฟ้า จนอิเล็กตรอนภายในขั้วไฟฟ้ามีพลังงานสูงกว่าพลังงานต่ำสุดที่ไม่มีอิเล็กตรอนอาศัยอยู่ในออร์บิทัล (Lowest unoccupied molecular orbital, LOMO) ของ ( $\text{Fc}^+$ ) จากนั้นอิเล็กตรอนบนขั้วไฟฟ้าจะเกิดการถ่ายโอนอิเล็กตรอนไปยัง ( $\text{Fc}^+$ ) ซึ่งแรงขับเคลื่อนในการเกิดปฏิกิริยาไฟฟ้าเคมีผ่าน

ปฏิกิริยารีดักชัน คือความแตกต่างของพลังงานระหว่างออร์บิทัลกับพลังงานต่ำสุดที่ไม่มีอิเล็กตรอนอาศัยอยู่ในออร์บิทัล (Lowest unoccupied molecular orbital, LOMO) ของ  $(Fc^+)$  ดังแสดงในแผนภาพที่ 1.3 (B)

จากที่กล่าวมาสรุปได้ว่าปฏิกิริยาไฟฟ้าเคมีเป็นปฏิกิริยาที่มีการนำไฟฟ้าเข้ามาเกี่ยวข้องโดยใช้ออกซิแดนซ์ที่อิสระ (oxidant free) โดยที่ไม่ต้องมีตัวเร่งปฏิกิริยา ซึ่งวิธีนี้มีประสิทธิภาพที่ดีและยังเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมอีกด้วย ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจที่จะใช้วิธีทางเคมีไฟฟ้าในการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) โดยในการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) ด้วยปฏิกิริยาเคมีไฟฟ้าจะมีตัวแปรที่ซับซ้อนกว่าการสังเคราะห์สารโดยทั่วไป มีตัวแปรที่สำคัญต่างๆมีดังนี้

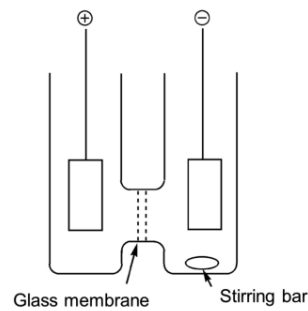
### 1.2.2.1 ชนิดของเซลล์ไฟฟ้าเคมี (Electrochemical cell) <sup>[5]</sup>

การเลือกใช้เซลล์ไฟฟ้าเคมี (electrochemical cell) ให้เหมาะสมนั้นมีความสำคัญกับการเกิดปฏิกิริยาทางไฟฟ้าเคมี โดยในการทำการทดลองภายในห้องปฏิบัติการ (lab scale) มักจะใช้เซลล์ไฟฟ้าแบบไม่แบ่งแยก (undivided cell) ในที่นี้คือ Beaker type cell และ anhydrous electrolysis ( ดังรูปที่ 1.3 และ 1.4) โดยที่บริเวณขั้วแคโทดจะถูกรีดิวซ์ ส่วนที่บริเวณขั้วแอโนดจะถูกออกซิไดซ์ตามลำดับ

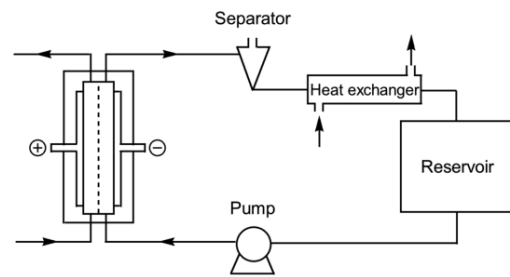


รูปที่ 1.3 Beaker type cell รูปที่ 1.4 anhydrous electrolysis<sup>[5]</sup>

ในขณะที่เซลล์ไฟฟ้าแบบแบ่งแยก (Divided cell) จะมีการใช้ Diaphragm (sintered glass or ion-exchange membrane) (ดังรูปที่ 1.5) โดยมีการใช้เยื่อเลือกผ่านเพิ่มมาเพื่อป้องกันการผสมกันของสารละลายแอโนดิกและสารละลายแคโทดิก และเมื่อ diaphragm มีการใช้งานหรือถูกใช้งานจะทำให้ความต้านทานของเซลล์จะเพิ่มขึ้น ซึ่งส่งผลทำให้ศักย์ไฟฟ้าระหว่างแอโนดและแคโทดเพิ่มขึ้น แต่เมื่อมีการทำการทดลองที่มีขนาดใหญ่ขึ้นในระดับอุตสาหกรรม พบว่ามักจะใช้ Filter press type flow cell (ดังรูปที่ 1.6) เนื่องจากสามารถใช้สารละลายอิเล็กโทรไลต์ได้อย่างไม่จำกัด โดยผ่านการควบคุมของปั๊ม Filter press type flow cell จึงเป็นที่นิยมในอุตสาหกรรมเป็นอย่างมาก



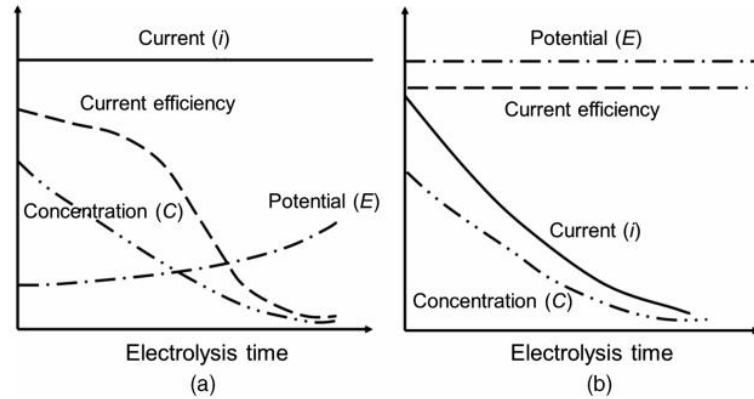
รูปที่ 1.5 H-type cell with glass filter diaphragm

รูปที่ 1.6 Filter press type flow cell<sup>[5]</sup>

### 1.2.2.2 วิธีทางไฟฟ้าเคมี (Electrochemical method)

การใช้วิธีทางเคมีไฟฟ้าจะมีสองแบบ กรณีแรกคือ กระแสไฟฟ้าคงที่ (constant current) ซึ่งจะควบคุมโดยผ่านความหนาแน่นของกระแสไฟฟ้า (current density) และปริมาณที่กระแสไฟฟ้าไหลผ่านเซลล์ ซึ่งเมื่อความหนาแน่นกระแสไฟฟ้า (current density) เกิดการเปลี่ยนแปลงจะทำให้ศักย์ไฟฟ้ามีการเปลี่ยนแปลงตามไปด้วย นอกจากนี้ความหนาแน่นกระแสไฟฟ้า (current density) ยังขึ้นอยู่กับความเข้มข้นเริ่มต้นของสารตั้งต้นอีกด้วย เมื่อความเข้มข้นเริ่มต้นของสารตั้งต้นต่ำจะทำให้ความหนาแน่นกระแสไฟฟ้า (current density) ต่ำตามไปด้วย ดังรูปที่ 1.7 (a) โดยทั่วไปแล้ววิธีนี้จะให้ผลิตภัณฑ์ที่มีความจำเพาะเจาะจง (selectivity) และให้ร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์มีค่าสูง

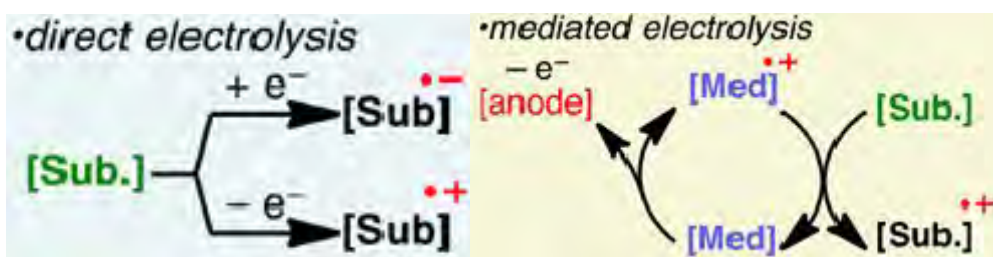
กรณีที่สองคือ ศักย์ไฟฟ้าคงที่ (constant potential) ซึ่งจะใช้คูลอมเมตรี (Coulometry) เป็นเทคนิคการวิเคราะห์ทางเคมีเชิงไฟฟ้าวิธีหนึ่ง โดยมีการจัดเซลล์แบบอิเล็กโทรไลต์ ก็คือจะต้องมีการให้พลังงานจากภายนอกให้กับเซลล์ และจะต้องให้ไฟฟ้ากระแสตรง (Direct current) เทคนิคนี้จะเกี่ยวข้องกับการวัดปริมาณประจุไฟฟ้า (อิเล็กตรอน) ที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเลขออกซิเดชันของสารตัวอย่าง ดังรูปที่ 1.7 (b) โดยทั่วไปแล้ววิธีนี้จะใช้ในการอธิบายกลไกการเกิดปฏิกิริยา (mechanism) ได้อีกด้วย



รูปที่ 1.7 วิธีทางไฟฟ้าเคมี (a) ในกรณีกระแสไฟฟ้าคงที่ (constant current), และ (b) ในกรณีศักย์ไฟฟ้าคงที่ (constant potential)<sup>[5]</sup>

### 1.2.2.3 ประเภทของอิเล็กโทรไลซิส (Electrolysis method)

ประเภทของอิเล็กโทรไลซิส (electrolysis method) แบ่งออกเป็นอิเล็กโทรไลซิสโดยตรง (direct electrolysis) และอิเล็กโทรไลซิสโดยอ้อม (indirect electrolysis) โดยอิเล็กโทรไลซิสโดยตรง (direct electrolysis) จะเกิดการถ่ายโอนอิเล็กตรอนระหว่างโมเลกุลของสารตั้งต้น [Sub] กับพื้นผิวของขั้วไฟฟ้าโดยตรง ดังรูปที่ 1.8 (a) ซึ่งทำให้ในบริเวณผิวของขั้วมักเกิดเป็น double layer ในขณะที่อิเล็กโทรไลซิสโดยอ้อม (indirect electrolysis or mediated electrolysis) เป็นการเกิดปฏิกิริยาจากการถ่ายเทอิเล็กตรอนโดยตรงระหว่างโมเลกุลของสารตั้งต้น, ขั้ว และสารสื่อกลาง [Med] ที่ละลายในสารละลายอิเล็กโทรไลต์ โดยในการถ่ายเทอิเล็กตรอนนั้นมักเกิดจากปฏิกิริยารีดอกซ์ (redox reaction) ดังรูปที่ 1.8 (b)



รูปที่ 1.8 หลักของอิเล็กโทรไลซิส (a) โดยตรง (direct electrolysis), (b) โดยอ้อม (indirect electrolysis) โดยใช้สื่อกลาง (mediator)<sup>[2]</sup>

### 1.2.2.4 ขั้ว (Electrode)<sup>[5]</sup>

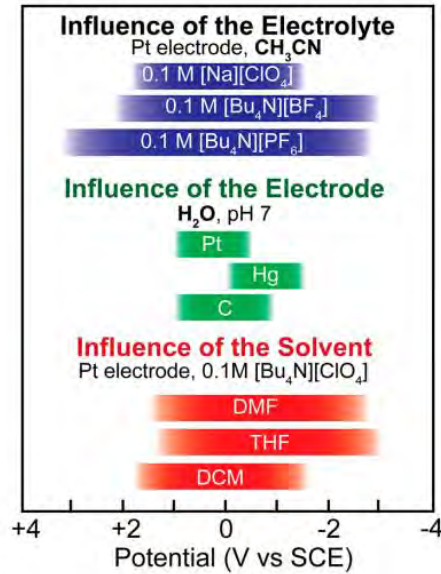
การเลือกใช้ขั้ว (electrode) มีความสำคัญที่สุดในปฏิกิริยาทางเคมีไฟฟ้า โดยจะเลือกจากวัสดุในการนำมาใช้เป็นขั้วและบริเวณในการเกิดปฏิกิริยา ซึ่งจะใช้ที่บริเวณผิวเท่านั้นเนื่องจากเป็นบริเวณที่เกิดการถ่ายเทอิเล็กตรอนของ

โมเลกุลของสารตั้งต้น แต่ยังมีผลของอิเล็กโทรไลต์ด้วยซึ่งมีพฤติกรรมเป็นตัวเร่งทางเคมีไฟฟ้า ถ้าเลือกใช้ขั้วผิวดหรือเลือกใช้ขั้วที่ไม่เหมาะสมก็อาจจะทำให้ไม่เกิดปฏิกิริยาไฟฟ้าเคมีหรือเกิดขึ้นไม่สมบูรณ์ จึงจำเป็นต้องเลือกขั้วให้เหมาะสมกับปฏิกิริยา โดย วัสดุที่ใช้เป็นขั้วแคโทด (cathode material) จะต้องมีคุณสมบัติ high hydrogen overpotential ส่วนวัสดุที่ใช้เป็นขั้วแอโนด (anode material) จะต้องมีคุณสมบัติ high oxygen overpotential โดยลำดับของ oxygen overpotential มีดังนี้ Au >Pt, Pd, Cd, Ag >PbO<sub>2</sub> >Cu >Fe >Co >Ni ส่วนลำดับของ hydrogen overpotential มีดังนี้ Hg >Zn, Pb, Cd >graphite >Cu >Fe, Ni >Ag, Co >Pt, Pd.

ขั้วแพลตตินัม เป็นทางเลือกแรกๆที่มักจะถูกใช้เป็นขั้วแคโทดในตัวทำละลายอินทรีย์ที่ไม่มีขั้ว (aprotic organic solvent) ส่วนขั้วแอโนดนั้นมีข้อจำกัดอยู่มาก โดยโลหะส่วนใหญ่จะเกิดการถูกออกซิไดซ์ได้ง่าย เช่น Pt และAu ส่วน carbon/graphite และตัวออกซิไดซ์ของโลหะ จะเหมือนกับในเลดออกไซด์ (PbO<sub>2</sub>) โดยจะถูกนำไปใช้เป็นขั้วแอโนด โดยบางส่วนของขั้วคาร์บอนนั้นจะมีโลหะเป็นส่วนผสม นั่นก็คือ Fe (iron) ดังนั้นที่บริเวณผิวจึงมีคุณสมบัติเป็น paramagnetic ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงเลือกใช้เป็นขั้วดังนี้ ขั้วคาร์บอน, ขั้วแพลตตินัม และขั้วคาร์บอน และแพลตตินัม เนื่องจากไม่ทำปฏิกิริยากับตัวทำละลาย นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติการนำไฟฟ้าที่ดีและมีช่วงการวัดของกระแสไฟฟ้าค่อนข้างกว้าง

#### 1.2.2.5 ตัวทำละลายและสารละลายอิเล็กโทรไลต์ (Solvent and Supporting electrolyte)

ตัวทำละลายถือว่าเป็นตัวแปรสำคัญสำหรับการทำปฏิกิริยาเคมีไฟฟ้า ซึ่งจะเกี่ยวข้องกับการละลาย (solubility) ตัวทำละลายที่ดีต้องเป็นของเหลวในอุณหภูมิที่ทำการทดลอง, สามารถละลายสารที่สนใจทำการวิเคราะห์ (analyte) และสามารถละลายอิเล็กโทรไลต์ที่มีความเข้มข้นสูงๆได้ เสถียรเมื่อเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันและปฏิกิริยารีดักชันในช่วงของศักย์ไฟฟ้าที่กำหนด และต้องเป็นสารบริสุทธิ์ ซึ่งช่วงของศักย์ไฟฟ้านั้นขึ้นอยู่กับ อิเล็กโทรไลต์ ตัวทำละลาย และธรรมชาติของขั้วไฟฟ้า โดยช่วงของศักย์ไฟฟ้าที่มีความเสถียร จะมีการใช้ตัวทำละลายที่มักจะใช้ในเคมีอินทรีย์เป็นส่วนใหญ่ ได้แก่ ไดเมทิลฟอร์มาไมด์ (DMF), เตตระไฮโดรฟิวแรน (THF) และไดคลอโรมีเทน (DCM) ดังแสดงในรูปที่ 1.9



รูปที่ 1.9 ผลของอิเล็กโทรไลต์, ตัวทำละลาย และธรรมชาติของขั้วไฟฟ้าที่ช่วงศักย์ไฟฟ้าต่างๆ<sup>[3]</sup>

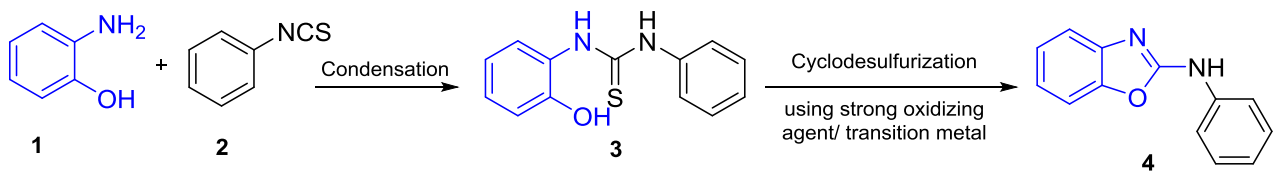
ส่วนคุณสมบัติของสารละลายอิเล็กโทรไลต์ (supporting electrolyte) จะเป็นสารละลายอินทรีย์ที่มีขั้ว ซึ่งสามารถละลายในตัวทำละลายได้และแตกตัวเป็นไอออนเพื่อที่จะมีค่าการนำไฟฟ้า (conductivity) ที่เพียงพอต่อปฏิกิริยา และสารละลายอิเล็กโทรไลต์ (supporting electrolyte) จะไม่เกิดปฏิกิริยาที่ขั้วไฟฟ้า โดยนอกจากนี้ สารละลายอิเล็กโทรไลต์ที่มีความเข้มข้นสูงจะส่งผลดีต่อการเพิ่มการนำไฟฟ้าของสารละลาย ซึ่งการถ่ายโอนอิเล็กตรอนจะเกิดขึ้นที่บริเวณขั้ว โดยสารละลายอิเล็กโทรไลต์จะเกิดการเคลื่อนย้ายเพื่อที่จะทำให้ประจุเกิดการสมดุลและเกิดวงจรไฟฟ้าได้อย่างสมบูรณ์ นอกจากนี้สารละลายอิเล็กโทรไลต์ที่มีความเข้มข้นสูงยังมีประโยชน์ในการจำกัดการเคลื่อนย้ายของสารที่สนใจทำการวิเคราะห์ (analyte) โดยการเคลื่อนที่ของสารที่สนใจทำการวิเคราะห์ (analyte) ที่บริเวณพื้นผิวของขั้วไฟฟ้าจะถูกควบคุมโดยการถ่ายโอนมวลสาร (mass transfer) ซึ่งประกอบด้วย การถ่ายโอนมวลสารโดยการพา (convection) การถ่ายโอนมวลสารโดยการเคลื่อนย้าย (migration) และการถ่ายโอนมวลสารโดยการแพร่ (diffusion) โดยการถ่ายโอนมวลสารโดยการพา (convection) จะอยู่ภายใต้แรงที่กระทำต่อสารละลายในที่นี้คือการคนและการสั่นของสารละลาย ส่วนการถ่ายโอนมวลสารโดยการเคลื่อนย้าย (migration) โดยสารละลายไอออนิกจะเคลื่อนย้ายโดยการกระทำของสนามไฟฟ้า (ขั้วลบจะดึงดูดไอออนบวก) สุดท้ายคือการถ่ายโอนมวลสารโดยการแพร่ (diffusion) เกิดจากความเข้มข้นที่แตกต่างกันของสองบริเวณภายในเซลล์ไฟฟ้าเคมี โดยโมเลกุลจะเคลื่อนที่จากความเข้มข้นสูงไปยังความเข้มข้นต่ำๆ ตัวอย่างของอิเล็กโทรไลต์ที่นิยมใช้ เช่น โซเดียมเปอร์คลอไรด์ (NaClO<sub>4</sub>) เตตระบิวทิลแอมโมเนียมเตตระฟลูออโรโบเรต (Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>) และเตตระบิวทิลแอมโมเนียมเฮกซะฟลูออโรฟอสเฟต (Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub>) แต่อิเล็กโทรไลต์ที่กล่าวมาข้างต้น อันตรายและมีราคาแพง ผู้วิจัยจึงวางแผนจะนำเกลืออินทรีย์ที่มีราคาถูก สามารถหาได้ง่ายมาทดลองใช้ควบคู่กับการพัฒนาปฏิกิริยาไฟฟ้าคือ เกลือโซเดียมคลอไรด์ (NaCl), เกลือโซเดียม

โบรไมด์ (NaBr), เกลือโซเดียมไอโอดด์ (NaI), เกลือลิเทียมคลอไรด์ (LiCl), เกลือลิเทียมโบรไมด์ (LiBr), เกลือโพแทสเซียมคลอไรด์ (KCl) และเกลือโพแทสเซียมโบรไมด์ (KBr) ที่สามารถหาได้ง่าย, ราคาถูก และเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม มาใช้เป็นอิเล็กโทรไลต์ในการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) ด้วยวิธีทางไฟฟ้าเคมี

### 1.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 1.3.1 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาไซโคลดีซัลเฟอร์ไรเซชัน (Cyclodesulfurization reaction)

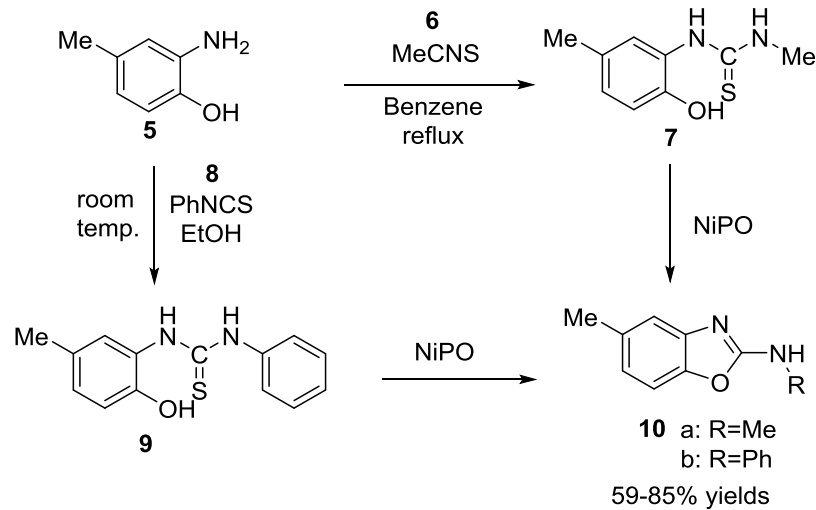
การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) แบบปกติที่นิยมใช้สามารถทำได้โดยจากน้ำ 2-อะมิโนฟีโนล (1) และฟีนิลไอโซโทโอไซยานต (2) มาทำปฏิกิริยาควบแน่น (condensation) จะได้สารตัวกลางนั้นก็คือ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3) จากนั้นนำไปสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยาไซโคลดีซัลเฟอร์ไรเซชัน (Cyclodesulfurization reaction) จะได้ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) ดังแสดงในแผนภาพที่ 1.4 โดยในการเกิดปฏิกิริยาข้างต้นนั้น จะต้องมีการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นโลหะหนักหรือโลหะทรานซิชันชนิดต่างๆ และใช้ตัวออกซิไดซ์ที่รุนแรง



แผนภาพที่ 1.4 การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) ผ่านปฏิกิริยาไซโคลดีซัลเฟอร์ไรเซชันในปัจจุบัน

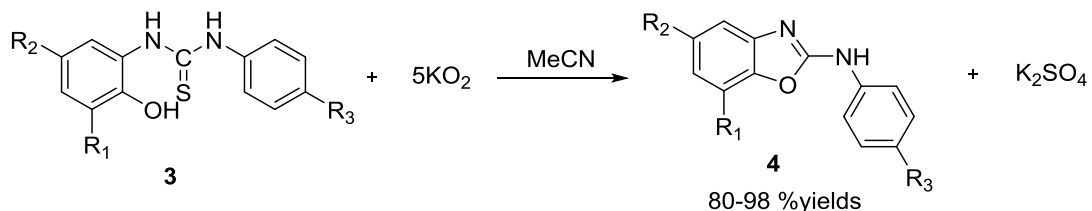
ตัวอย่างเช่น ในปี 1980 Ogura และคณะ<sup>[9]</sup> ได้รายงานเกี่ยวกับการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซลที่มีหมู่แทนที่ในตำแหน่งที่แตกต่างกัน จากการทำปฏิกิริยาของ 2-อะมิโน-4-เมทิลฟีโนล (5) กับเมทิลไอโซโทโอไซยานต (6) ในเบนซีนภายใต้การรีฟลักซ์ ซึ่งสามารถเกิดไทโอยูเรีย (7) ได้ไม่ดัดนัก แต่เมื่อนำ 2-อะมิโน-4-เมทิลฟีโนล (5) มาทำปฏิกิริยากับฟีนิลไอโซโทโอไซยานต (8) จะสามารถเกิดปฏิกิริยาได้ในตัวทำละลายเอทานอลที่อุณหภูมิห้อง ซึ่งสามารถเกิดไทโอยูเรีย (9) จากนั้นนิกเกิลเปอร์ออกไซด์ (NiPO) เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันกับไทโอยูเรีย (7) และ (9) ในสารละลายอะซิโตนไตรตที่อุณหภูมิห้อง เกิดเป็นผลิตภัณฑ์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (10) ที่มีร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ 59 และ 85 เปอร์เซ็นต์ตามลำดับ ดังแสดงในแผนภาพที่ 1.5





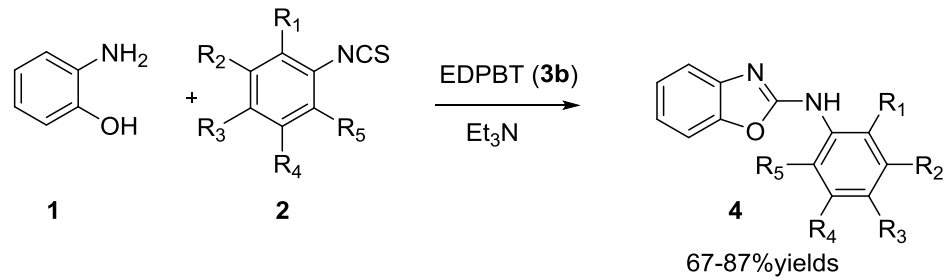
แผนภาพที่ 1.5 การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (10) โดยใช้ निकเกิลเปอร์ออกไซด์ (NiPO)

ในปี 1986 Chang และคณะ<sup>[10]</sup> ได้ค้นพบการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) จากการทำปฏิกิริยาไซโคลดีซัลเฟอร์ไรเซชัน (Cyclodesulfurization reaction) ของ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลโทโอยูเรีย (3) โดยใช้โพแทสเซียมซูเปอร์ออกไซด์ที่ ( $KO_2$ ) อุณหภูมิ 20 °C ในตัวทำละลายอะซิโตนไตรัต ซึ่งสามารถเตรียม 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) ที่มีร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์มีค่าอยู่ในช่วง 80-98 เปอร์เซ็นต์ และให้ผลิตภัณฑ์โพแทสเซียมซัลเฟต ( $K_2SO_4$ ) เป็นผลิตภัณฑ์ข้างเคียง ดังแสดงในแผนภาพที่ 1.6



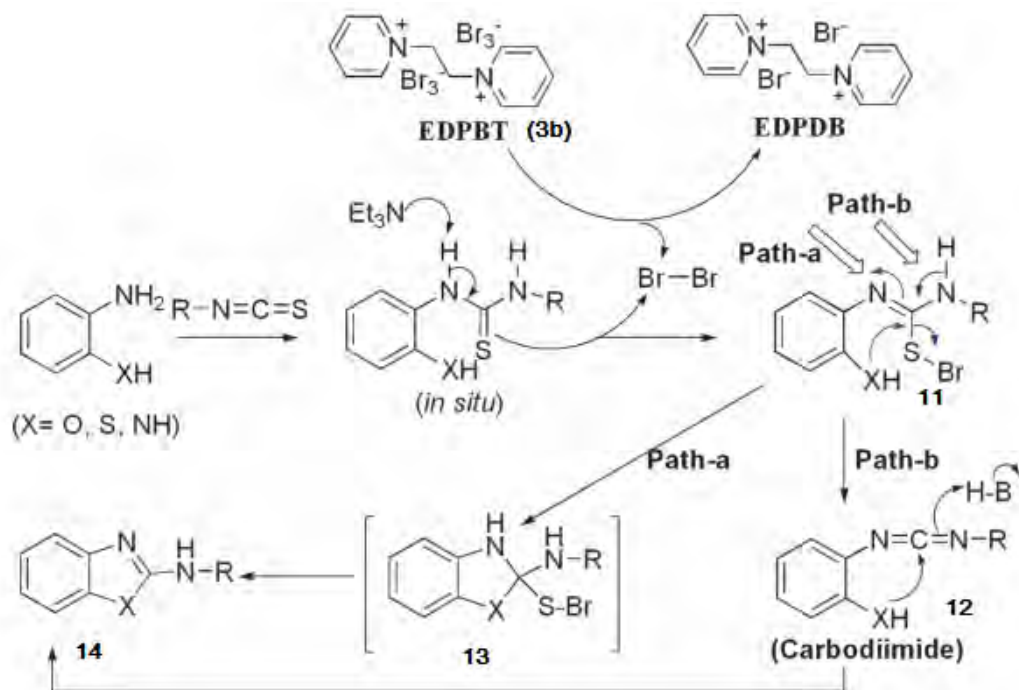
แผนภาพที่ 1.6 การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) โดยใช้โพแทสเซียมซูเปอร์ออกไซด์ ( $KO_2$ )

ในปี 2010 Yella และคณะ<sup>[11]</sup> ได้ค้นพบการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) จากการทำปฏิกิริยาไซโคลดีซัลเฟอร์ไรเซชัน (Cyclodesulfurization reaction) ระหว่าง อะมิโนฟีโนล (1) และฟีนิลไอโซไทโอไซยาเนต (2) โดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีโบรมีนเป็นส่วนประกอบนั้นก็คือ 1,1'-(ethane-1,2-diyl) dipyridinium bistrisbromide (EDPBT) (3b) และไตรเอทิลเอมีนซึ่งเป็นเบส ทำให้ได้ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) ที่มีให้ร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์อยู่ในช่วง 67-87 เปอร์เซ็นต์ ดังแสดงในแผนภาพที่ 1.7



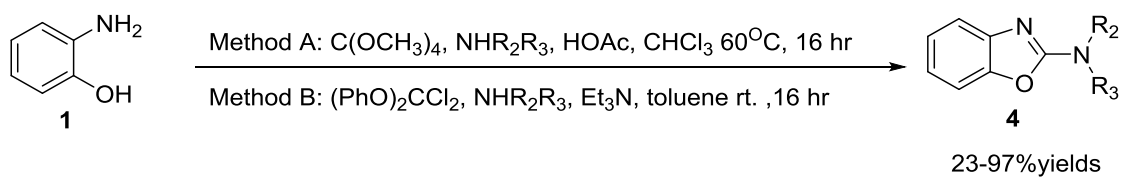
แผนภาพที่ 1.7 การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) โดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีโบรมีนเป็นส่วนประกอบนั้นก็คือ EDPBT และไตรเอทิลเอมีน

สำหรับกลไกการเกิดปฏิกิริยาไซโคลไดซัลฟูไรเซชัน (Cyclodesulfurization reaction) ของ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรียนั้นแสดงในแผนภาพที่ 1.8 ในอันดับแรกไทโอยูเรียจะเกิดการชนที่ ไทโอฟิสิกโบรมีน ก่อให้เกิดพันธะ S-Br ในผลิตภัณฑ์ (11) หลังจากนั้นเกิดการชนภายในโมเลกุลโดยใช้ไนโตรเจนอะตอม (X=NH) ดังแสดงใน Path-a ก็จะได้สารมัธยันต์ (13) จากนั้นก็จะเกิดการกำจัดออก (elimination) ได้ผลิตภัณฑ์เป็นเบนซิมิดาโซล (14) อีกทางเลือกหนึ่งคือเกิดการเกิดปฏิกิริยาการกำจัดแบบรีดักทีฟ (reductive elimination) ดังแสดงใน Path-b จากการรวมตัวก็ได้สารมัธยันต์คาร์บออิมไมด์ (carboiimide, 12) จากนั้นก็จะเกิดการชนภายในโมเลกุลของหมู่อะมิโนที่ตำแหน่งออร์โท (o-amino group) บน คาร์บออิมไมด์ (carboiimide, 12) จะได้ผลิตภัณฑ์เป็นเบนซิมิดาโซล (14) ดังแสดงในแผนภาพที่ 1.8



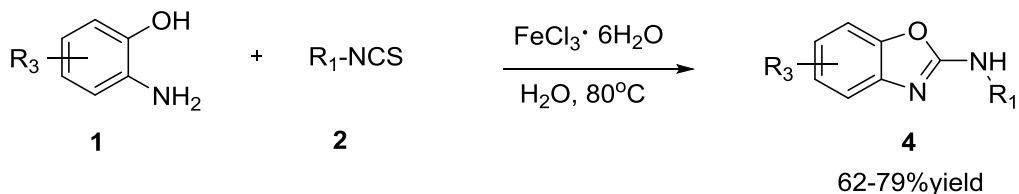
แผนภาพที่ 1.8 กลไกการเกิดปฏิกิริยา (14) โดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยา EDPBT<sup>[11]</sup>

ในปี 2010 Cioffi และคณะ<sup>[12]</sup> ได้รายงานเกี่ยวกับการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซลที่มีหมู่แทนที่ในตำแหน่งที่แตกต่างกันจากการทำปฏิกิริยาของ 2-อะมิโนฟีโนล (1) กับเอมีนชนิดต่างๆ ( $\text{NHR}_2\text{R}_3$ ) โดยผ่านวิธี 2 วิธีด้วยกัน วิธีแรกเป็นการนำเตตระเมทิลอโทคาร์บอเนต ( $\text{C}(\text{OCH}_3)_4$ ), เอมีนชนิดต่างๆ ( $\text{NHR}_2\text{R}_3$ ), กรดอะซิติก ( $\text{HOAc}$ ) และคลอโรฟอร์ม ( $\text{CHCl}_3$ ) มาทำปฏิกิริยากับ 2-อะมิโนฟีโนล (1) โดยจะทำปฏิกิริยาที่  $60^\circ\text{C}$  เป็นเวลา 16 ชั่วโมง ส่วนวิธีที่สองนั้นเป็นการนำ 1,1-ไดคลอโรไดฟีนอกซีมีเทน ( $(\text{PhO})_2\text{CCl}_2$ ), เอมีนชนิดต่างๆ ( $\text{NHR}_2\text{R}_3$ ), ไตรเอทิลเอมีน ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) ในโทลูอีน มาทำปฏิกิริยากับ 2-อะมิโนฟีโนล (1) โดยจะทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 16 ชั่วโมง จะได้ผลิตภัณฑ์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) มีร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์อยู่ในช่วง 23-97 เปอร์เซ็นต์ ดังที่แสดงในแผนภาพที่ 1.9



แผนภาพที่ 1.9 การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) โดยใช้เตตระเมทิลอโทคาร์บอเนต และ 1,1-ไดคลอโรไดฟีนอกซีมีเทน

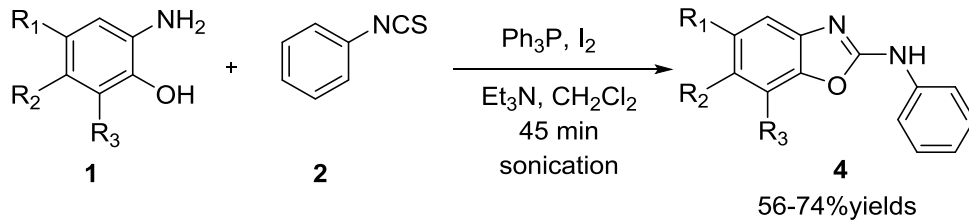
ในปี 2011 Zhang และคณะ<sup>[13]</sup> ได้ค้นพบการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) จากการทำปฏิกิริยาไซโคลดีซัลเฟอร์ไรเซชัน (Cyclodesulfurization reaction) ระหว่าง อะมิโนฟีโนล (1) และ ฟีนิลไอโซไทโอไซยาเนต (2) โดยจะทำปฏิกิริยากับเพอร์ริคคลอไรด์เฮกซะไฮเดรต ที่อุณหภูมิ  $80^\circ\text{C}$  ในตัวทำละลายน้ำ เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ซึ่งทำให้ได้ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) และให้ร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์อยู่ในช่วง 62-79 เปอร์เซ็นต์ ดังแสดงในแผนภาพที่ 1.10



แผนภาพที่ 1.10 การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) โดยใช้ตัวเร่งเพอร์ริคคลอไรด์เฮกซะไฮเดรต

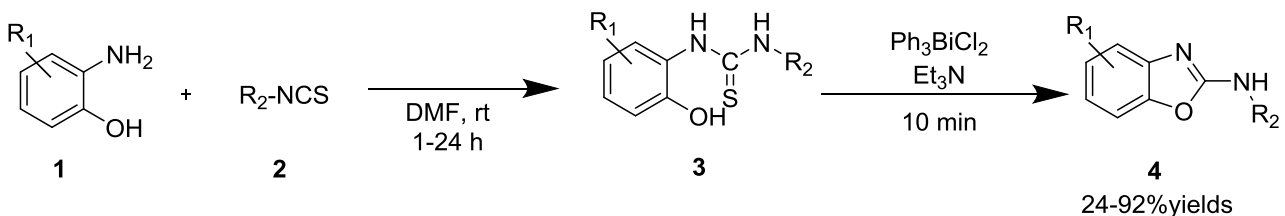
ในปี 2016 Phakhodee และคณะ<sup>[14]</sup> ได้ค้นพบการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) จากการทำปฏิกิริยาไซโคลดีซัลเฟอร์ไรเซชัน (Cyclodesulfurization reaction) ระหว่าง อะมิโนฟีโนล (1) และ ฟีนิลไอโซไทโอ

ไซยานต (2) โดยจะทำปฏิกิริยาภายใต้การฉายรังสีอัลตราโซนิกเป็นเวลา 45 นาที ในตัวทำละลายไตรฟีนิลฟอสฟีน, ไอโอดีน, ไตรเอทิลเอมีน และไดคลอโรมีเทน ซึ่งทำให้ได้ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) ที่มีร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ อยู่ในช่วง 56-74 เปอร์เซ็นต์ ดังแสดงในแผนภาพที่ 1.11



แผนภาพที่ 1.11 การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) โดยใช้  $\text{Ph}_3\text{P}/\text{I}_2$  ผ่านการฉายรังสีอัลตราโซนิก

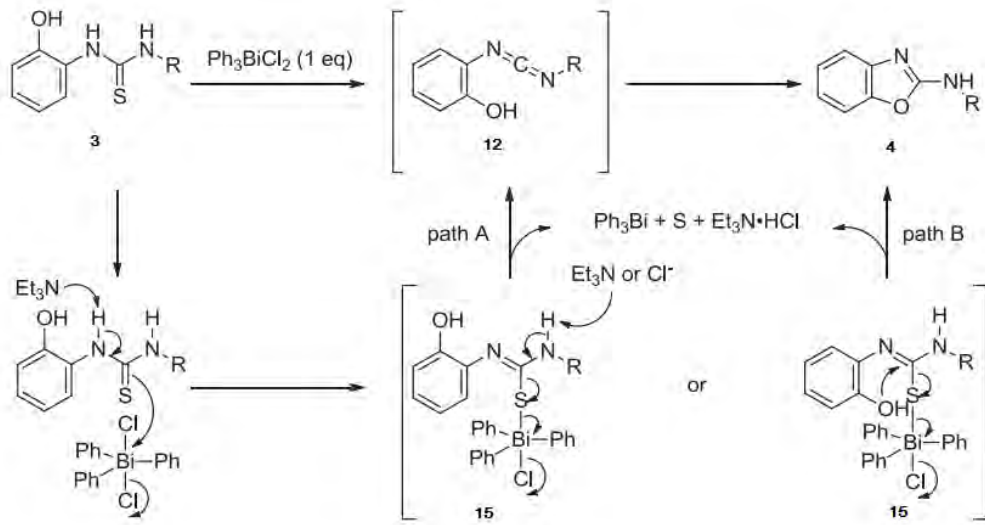
ในปี 2018 Yuki และคณะ<sup>[4]</sup> ได้รายงานเกี่ยวกับปฏิกิริยาไซโคลดีซัลเฟอร์ไรเซชัน (Cyclodesulfurization reaction) ของ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3) โดยใช้ไตรฟีนิลบิสมัทไดคลอไรด์ ( $\text{Ph}_3\text{BiCl}_2$ ) และใช้ไตรเอทิลเอมีน ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) ซึ่งเป็นเบส ทำปฏิกิริยาภายใต้อุณหภูมิห้อง ซึ่งเป็นปฏิกิริยาการนำเอาอะตอมซัลเฟอร์ (S) ออกแล้วเกิดการสร้างพันธะด้วยการปิดวงเกิดขึ้น ดังแสดงในแผนภาพที่ 1.12



แผนภาพที่ 1.12 ปฏิกิริยาไซโคลดีซัลเฟอร์ไรเซชัน (Cyclodesulfurization reaction) ของ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3)

สำหรับกลไกการเกิดปฏิกิริยาไซโคลดีซัลเฟอร์ไรเซชัน (Cyclodesulfurization reaction) ในปฏิกิริยานี้ยังคงไม่เป็นที่แน่ชัดแต่ผู้วิจัยเชื่อว่าเกิดผ่านทั้งหมด 2 รูปแบบดังแสดงในแผนภาพที่ 1.13 ขั้นแรกเป็นการเกิดสารมัธยันต์ (15) จากการทำปฏิกิริยาของไทโอยูเรีย (3) กับไตรฟีนิลบิสมัทไดคลอไรด์ ( $\text{Ph}_3\text{BiCl}_2$ ) โดยมันจะเข้าชนที่อะตอมซัลเฟอร์ที่บริเวณตรงกลางของไทโอฟิสิกบิสมัท เกิดเป็นสารมัธยันต์ (5) จากนั้นเกิดขึ้นตอนที่เรียกว่า reductive elimination ไปเป็น carbodiimide (12) ผ่านการดึงโปรตอนของเอมีนที่สาร (15) จากไตรเอทิลเอมีนหรือไฮโดรคลอไรด์ ( $\text{Et}_3\text{N}$  or  $\text{HCl}$ ) สุดท้าย carbodiimide (12) ก็จะทำให้เป็นวงภายในโมเลกุล (Intramolecular cyclization) ไปเป็นเบนซอกซาโซล (4) ออกมา (แผนภาพที่ 1.13 path A) อีกรูปแบบหนึ่งก็จะเกิดการทำให้เป็นวง

ภายในโมเลกุล (Intramolecular cyclization) โดยตรงที่อิมิเนียมคาร์บอน (iminium carbon) ที่สารมัธยันต์ (15) (แผนภาพที่ 1.13 path B)



แผนภาพที่ 1.13 กลไกการเกิดปฏิกิริยาไซโคลดีซัลเฟอร์เซชัน (Cyclodesulfurization reaction) ของสาร (3)

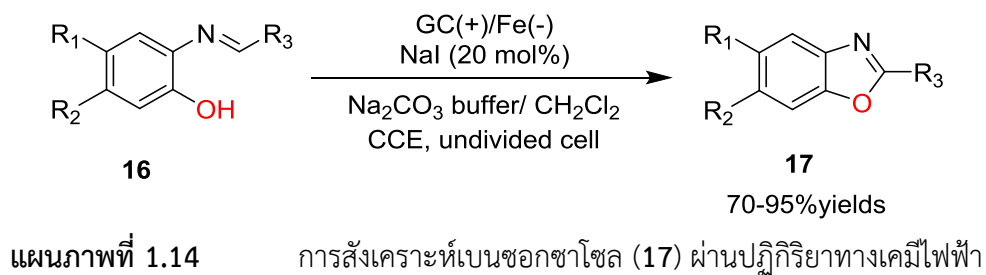
จากการศึกษาวิจัยก่อนหน้าจะเห็นได้ว่ามีการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นโลหะหนักหรือโลหะทรานซิชันชนิดต่างๆ และใช้ตัวออกซิไดซ์ที่รุนแรง เช่น นิกเกิลเปอร์ออกไซด์ (NiPO), โพแทสเซียมซูเปอร์ออกไซด์ (KO<sub>2</sub>), ตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีโบรมีนเป็นส่วนประกอบ EDPBT, เตตระเมทิลออคทาคาร์บอนเนต (C(OCH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>), 1,1-ไดคลอโรไดฟีนอกซีมีเทน ((PhO)<sub>2</sub>CCl<sub>2</sub>), เฟอร์ริกคลอไรด์เฮกซะไฮเดรต (FeCl<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), ไตรฟีนิลฟอสฟีน (Ph<sub>3</sub>P) และไตรฟีนิลบิสมีทไดคลอไรด์ (Ph<sub>3</sub>BiCl<sub>2</sub>) ดังที่กล่าวไว้ข้างต้น ซึ่งก่อให้เกิดโทษมากมายทั้งปัญหาต่อสุขภาพและยังเป็นพิษต่อสิ่งแวดล้อมอีกด้วย ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือกใช้วิธีทางเคมีไฟฟ้าโดยใช้สารละลายอิเล็กโทรไลต์เป็นเกลืออนินทรีย์ที่มีราคาถูกและไม่เป็นพิษ ซึ่งในการทดลองนี้จะเลือกใช้โซเดียมคลอไรด์ (NaCl), โซเดียมโบรมाइด์ (NaBr) และโซเดียมไอโอดाइด์ (NaI) ในการทำปฏิกิริยาไฟฟ้าเคมีซึ่งจะกล่าวต่อไปในบทที่ 2

### 1.3.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาอิเล็กโทรออกซิเดทีฟคัปปลิง (Electro-Oxidative Coupling)

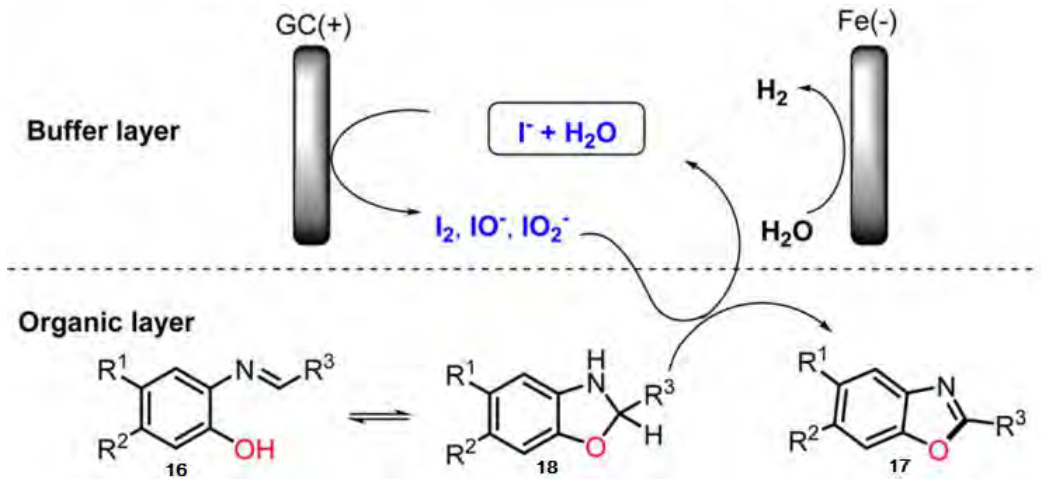
การสังเคราะห์สารประกอบประเภทเฮเทอโรไซคลิก (Heterocyclic compound) ที่มีวงอะโรมาติกและอะตอมของไนโตรเจนและออกซิเจน สามารถทำได้โดยนำไฟฟ้าเข้ามาเกี่ยวข้องผ่านปฏิกิริยาอิเล็กโทรออกซิเดทีฟคัปปลิง (Electro-Oxidative Coupling) โดยมีการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นโลหะหนักหรือโลหะทรานซิชันชนิดต่างๆ และ

ใช้ตัวออกซิไดซ์ที่รุนแรง โดยจากการสืบค้นข้อมูลพบว่าการนำเคมีไฟฟ้ามาใช้ในการเตรียมสารเฮเทอโรไซเคิลในตระกูลต่างๆ ผ่านปฏิกิริยาอิเล็กโทรออกซิเดทีฟคัปปลิง (Electro-Oxidative Coupling)

ตัวอย่างในปี 2013 Li และคณะ<sup>[6]</sup> ได้รายงานเกี่ยวกับการสังเคราะห์เบนซอกซาโซล (17) ผ่านปฏิกิริยาทางเคมีไฟฟ้าโดยการใช้ตัวเร่งโซเดียมไอโอดेट (NaI) และใช้อิเล็กโทรไลต์สองเฟสด้วยกันซึ่งประกอบด้วย โซเดียมคาร์บอเนตเป็นบัฟเฟอร์ และไดคลอโรโรมีเทน โดยปฏิกิริยานี้ใช้เซลล์แบบไม่แบ่งแยก (undivided cell) ใช้ไอโอดेट (I<sup>-</sup>) เป็นสารตัวกลางและที่ขั้วแคโทดเป็นแผ่นเหล็ก (Fe plate) และที่ขั้วแอโนดเป็นแผ่นแพลตตินัม (Pt plate) และเอทานอลเป็นตัวทำละลายดังแสดงในแผนภาพที่ 1.14

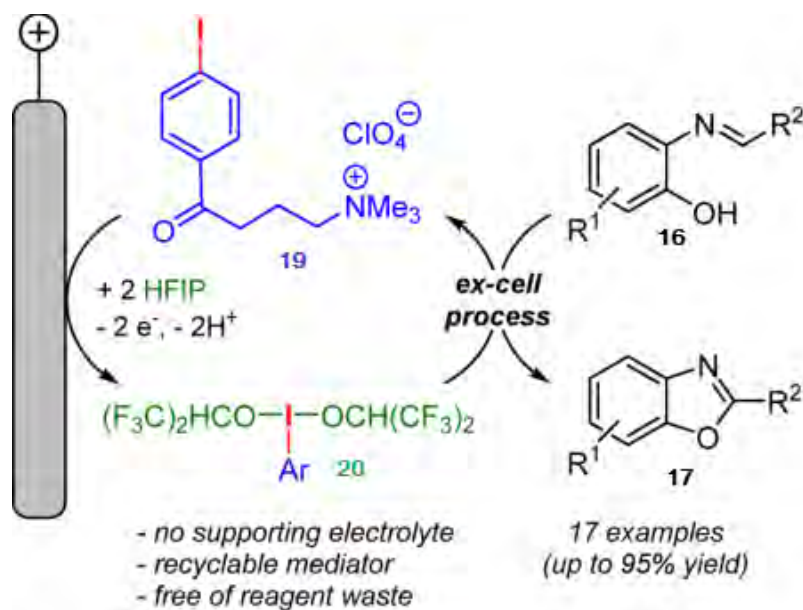


สำหรับกลไกการเกิดปฏิกิริยาอิเล็กโทรออกซิเดทีฟคัปปลิง (Electro-Oxidative Cross Coupling) ในทางเคมีไฟฟ้านั้น เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของไอโอดेट (I<sup>-</sup>) ในสารละลายบัฟเฟอร์ ซึ่งนำไปสู่การรวมตัวเป็นโมเลกุลไอโอดีน (I<sub>2</sub>) โดยสามารถยับยั้งการมีอยู่ของไอโอดีน (I<sub>2</sub>) ได้จากการสังเกตเมื่อหยดสารละลายแบ่งลงไปนสารตัวกลางก็จะเห็นสารละลายสีน้ำเงินเกิดขึ้น โดยทดลองภายใต้สภาวะความเป็นเบสจะก่อให้เกิด ไอโอดีน (I<sub>2</sub>), IO<sup>-</sup> และไฮโปไอโอดิต (IO<sub>2</sub><sup>-</sup>) ในขณะที่ขั้นอินทรีย์เกิดการปิดวงภายในโมเลกุล (intramolecular cyclization) โดยเริ่มจากความสมดุลระหว่าง Schiff base (**16**) และเบนซอกซาซอลีน (**18**) ซึ่งตัวหลังจะทำปฏิกิริยาออกซิเดชันกับไอโอดีน (I<sub>2</sub>) เกิดการปิดวงเป็นเบนซอกซาโซล (**17**) ขณะที่ไอโอดีน (I<sub>2</sub>) ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาจะถูกรีดิวซ์เพื่อเปลี่ยนรูปไอโอดेट (I<sup>-</sup>) และเกิดวัฏจักรออกซิเดทีฟ (oxidative cycle) กลับมาเป็นไอโอดีน (I<sub>2</sub>) ใหม่ตามลำดับดังแสดงในแผนภาพที่ 1.15



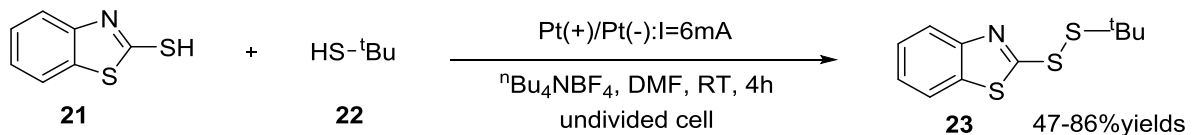
แผนภาพที่ 1.15 กลไกการเกิดปฏิกิริยาสำหรับสารตัวกลางไอโอดีน (I<sup>-</sup>) ในการสังเคราะห์เบนซอกซาโซลด้วยวิธีทางเคมีไฟฟ้า

ในปี 2017 Kaleda และคณะ<sup>[8]</sup> ได้รายงานเกี่ยวกับการสังเคราะห์เบนซอกซาโซลผ่านวิธีทางเคมีไฟฟ้าโดยใช้เซลล์ไฟฟ้าแบบไม่แบ่งแยก โดยใช้ 2-เบนซิลไอดีนอะมิโนฟีโนล (2-(benzylideneamino)phenol, **16**) ทำปฏิกิริยากับไฮเพอร์วาเลนซ์ไอโอดีน (III, **20**) ในตัวทำละลาย เฮกซะฟลูออโรไอโซโพรพานอล (hexafluoroisopropanol, HFIP) โดยที่บริเวณขั้วแอโนดจะเกิดปฏิกิริยาแอนอดิกออกซิเดชันโดยอ้อม (Indirect anodic oxidation) ของ ไอโอดารีน (iodoarene(I), **19**) ทำให้เกิดสารตัวกลางนั่นก็คือไฮเพอร์วาเลนซ์ไอโอดีน (III, **20**) ซึ่งเป็นตัวออกซิไดซ์ที่แท้จริงในปฏิกิริยานี้ ซึ่งจะได้ผลิตภัณฑ์เบนซอกซาโซล (**17**) มีร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์อยู่ในช่วง 40-93 เปอร์เซ็นต์ ดังแสดงในแผนภาพที่ 1.16



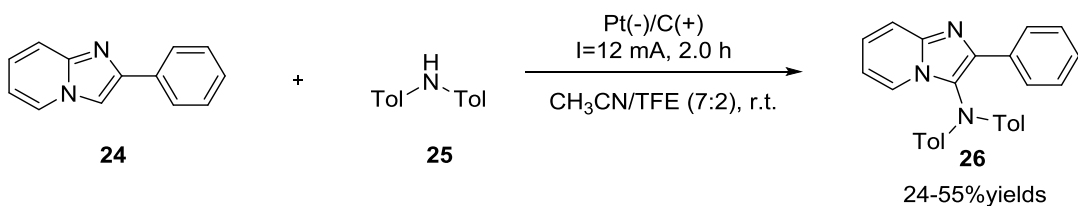
แผนภาพที่ 1.16 การสังเคราะห์เบนซอกซาโซลผ่านวิธีทางเคมีไฟฟ้าโดยใช้ไอโอดีน (I)/ ไอโอดีน (III)

ในปี 2018 Pengfei และคณะ<sup>[15]</sup> ได้รายงานเกี่ยวกับการศึกษาการรวมตัวของ aryl mecaptans จากการทำปฏิกิริยาระหว่าง 2-mercaptobenzothiazole (**21**) และ 2-methyl-2-propanethiol (**22**) ภายใต้สภาวะที่ใช้ไอเล็กโทโรไลต์คือเตตระบิวทิลแอมโมเนียมเตตระฟลูออโรโบเรต ( $\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ ) และตัวทำละลายคือไดเมทิลฟอร์มาไมด์ (DMF) และใช้กระแสไฟฟ้าคงที่ที่ 6 มิลลิแอมแปร์ ซึ่งได้ผลิตภัณฑ์จากการรวมตัวของพันธะ S-S (**23**) พบว่าได้อัตราผลผลิตของผลิตภัณฑ์อยู่ในช่วง 47-86 เปอร์เซ็นต์ ดังแสดงในแผนภาพที่ 1.17



แผนภาพที่ 1.17 ปฏิกิริยาไอเล็กโทรอกซิเดทีฟครอสส์ปปลิงของ aryl mecaptans (**21**)

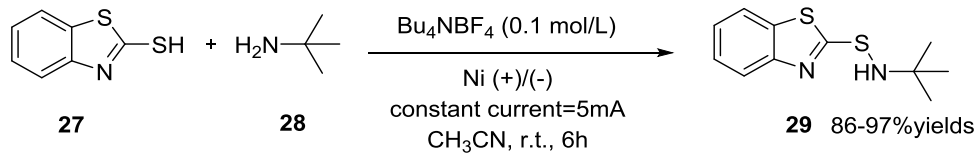
ในปี 2019 Liu และคณะ<sup>[16]</sup> ได้รายงานเกี่ยวกับปฏิกิริยาไอเล็กโทรอกซิเดทีฟครอสส์ปปลิงของอิมิดาโซลพิรีดีน (imidazopyridine) จากการทำปฏิกิริยาระหว่าง 2-ฟีนิลอิมิดาโซล (**24**) กับไดพาราโทลิลเอมีน (di-*p*-tolylamine, **25**) โดยใช้เตตระบิวทิลแอมโมเนียมเฮกซะฟลูออโรฟอสเฟต ( $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ ) เป็นไอเล็กโทโรไลต์ และใช้อะซิโตไนโตรต์กับ 2,2,2-ไตรฟลูออโรเอทานอล (TFE) เป็นตัวทำละลายร่วม ทำการทดลองภายใต้เซลล์ไฟฟ้าแบบไม่แบ่งแยกโดยการให้กระแสไฟฟ้าคงที่ที่ 12 มิลลิแอมแปร์ เป็นเวลา 2 ชั่วโมง พบว่าได้อัตราผลผลิตของผลิตภัณฑ์ (**26**) อยู่ในช่วง 24-55 เปอร์เซ็นต์ ดังแสดงในแผนภาพที่ 1.18



แผนภาพที่ 1.18 ปฏิกิริยาไอเล็กโทรอกซิเดทีฟครอสส์ปปลิงของอิมิดาโซลพิรีดีน (imidazopyridine, **24**)

ต่อมาในปี 2019 เช่นเดียวกัน Shanyu และคณะ<sup>[17]</sup> ได้รายงานเกี่ยวกับการศึกษาการสังเคราะห์ซัลฟิनाไมด์ (sulfonamide) จากการทำปฏิกิริยาระหว่าง 2-เมอร์แคปโตเบนโซไทอาโซล (2-mercaptobenzothiazole, **27**) และเทอร์เชียรีบิวทิลเอมีน (*t*-butylamine, **28**) ภายใต้สภาวะการทดลองต่างๆ โดยมีขั้วแอโนดและขั้วแคโทดเป็นแผ่นนิกเกิล และมีการให้กระแสไฟฟ้าคงที่ที่ 5 มิลลิแอมแปร์ โดยจะมีการใช้สารไอเล็กโทโรไลต์คือเตตระบิวทิลแอมโมเนียมเตตระฟลูออโรโบเรต ( $\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ ) และใช้ตัวทำละลายคืออะซิโตไนโตรต์ที่อุณหภูมิห้อง ได้ผลิตภัณฑ์ซัลฟิनाไมด์ (sulfenamide, **29**) ซึ่งพบได้อัตราผลผลิตของผลิตภัณฑ์อยู่ในช่วง 86-97 เปอร์เซ็นต์ ดังแสดงในแผนภาพที่ 1.19





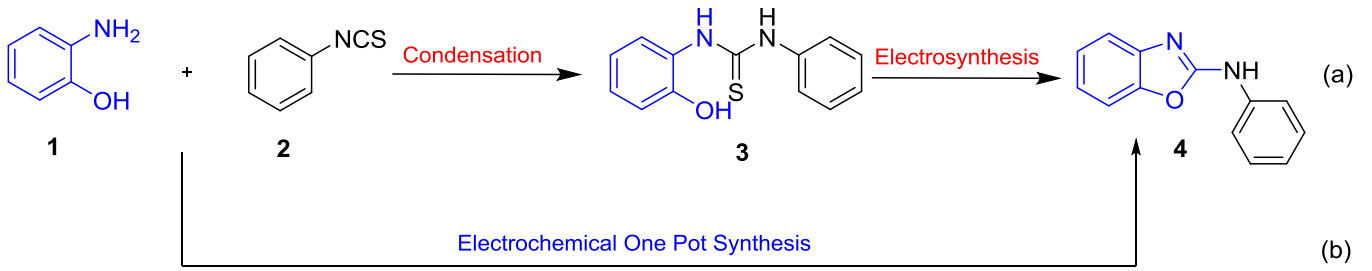
แผนภาพที่ 1.19

การสังเคราะห์ซัลฟิनाไมด์ (sulfonamide, 29)

จากการศึกษางานวิจัยก่อนหน้าจะเห็นได้ว่า เดิมในการเตรียมสารประกอบเบนซอกซาโซล ส่วนใหญ่มักจะใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นโลหะหนักหรือโลหะทรานซิชันชนิดต่างๆ และใช้ตัวออกซิไดซ์ที่รุนแรง แต่ในปัจจุบันมีการใช้ปฏิกิริยาทางเคมีไฟฟ้าในการเตรียมสารเฮเทอโรไซเคิลต่างๆ จากที่แสดงไปข้างต้น แต่ยังไม่มียานวิจัยใดที่ใช้ปฏิกิริยาทางเคมีไฟฟ้าในการเตรียม 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) นอกจากนี้ในปฏิกิริยาทางเคมีไฟฟ้าตัวแปรที่จำเป็นที่สุดนั้นก็คือนิโคไทน์ ซึ่งมีการใช้เกลือที่เป็นพิษ และราคาแพง เช่น ไอโอดีน ( $\text{I}_2$ ), เตตระบิวทิลแอมโมเนียมเตตระฟลูออโรโบเรต ( $\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ ) และเตตระบิวทิลแอมโมเนียมเฮกซะฟลูออโรฟอสเฟต ( $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ ) ดังที่กล่าวไว้ข้างต้น ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล ผ่านปฏิกิริยาทางเคมีไฟฟ้าโดยใช้เกลือที่ไม่เป็นพิษ และสามารถหาได้ง่าย เช่น เกลือโซเดียมคลอไรด์ ( $\text{NaCl}$ ), เกลือโซเดียมโบรไมด์ ( $\text{NaBr}$ ) และเกลือโซเดียมไอโอดา ( $\text{NaI}$ ) และหาสภาวะที่เหมาะสมที่สุดในการสังเคราะห์ ได้แก่ ขั้วแคโทดและแอโนด, ศักย์ไฟฟ้า, กระแสไฟฟ้า, อิเล็กโทรไลต์, ตัวทำละลายและปริมาณอัตราส่วนของสารตั้งต้นที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาที่สมบูรณ์

#### 1.4 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

สังเคราะห์สารประกอบ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซลผ่านปฏิกิริยาทางเคมีไฟฟ้าด้วยวิธีที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมมากที่สุดและไม่ใช้สารเคมีที่มีความเป็นพิษสูง ซึ่งในการสังเคราะห์สารประกอบ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซลในงานวิจัยนี้จะขอแบ่งเป็น 2 วิธีด้วยกันวิธีแรกเริ่มจากนำ 2-อะมิโนฟีโนล (1) และฟีนิลไอโซโทไอไซยานेट (2) ผ่านปฏิกิริยาควบแน่น (condensation) ก็จะได้สารตัวกลางนั้นก็คือนิโคไทน์-3-ฟีนิลโทโอยูเรีย (3) จากนั้นนำไปสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยาทางไฟฟ้าเคมีก็จะได้ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) ดังแสดงในแผนภาพที่ 1.20 (a) และวิธีที่สองคือการนำ 2-อะมิโนฟีโนล (1) และฟีนิลไอโซโทไอไซยานेट (2) ไปสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยาทางไฟฟ้าเคมีโดยตรงในขั้นตอนเดียว ดังแสดงในแผนภาพที่ 1.20 (b) โดยจะทำการหาสภาวะที่เหมาะสมที่สุดในการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซลโดยมีตัวแปรต่างๆ เช่น ขั้วแคโทดและแอโนด, ศักย์ไฟฟ้า, กระแสไฟฟ้า, อิเล็กโทรไลต์, ตัวทำละลายและปริมาณอัตราส่วนของสารตั้งต้นที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา



แผนภาพที่ 1.20

แนวทางการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) (a) ผ่านปฏิกิริยาคบแน่นและปฏิกิริยาทางไฟฟ้าเคมี, (b) ผ่านปฏิกิริยาทางไฟฟ้าเคมีโดยตรงในขั้นตอนเดียวในงานวิจัยนี้

## บทที่ 2

### วิธีการทดลอง

#### 2.1 เครื่องมือ อุปกรณ์และสารเคมีที่ใช้ในการทดลอง

##### 2.1.1 เครื่องมือและอุปกรณ์

1. เครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรมิเตอร์ (Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer), Varian Mercury 400 MHz
2. เครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุน (Rotary evaporator) รุ่น N-1000, Tokyo Rikakikai CO., LTD
3. เครื่องแมสสเปกโตรมิเตอร์ (Mass Spectrometer)
4. เครื่องกวนแม่เหล็กแบบให้ความร้อน (Hotplate and Stirrer), JENWAY 1000
5. เครื่องชั่งไฟฟ้าทศนิยม 4 ตำแหน่ง รุ่น AB 204-S, Mettler Toledo
6. แผ่น TLC Silica gel aluminum sheet, MERCK CO., LTD

##### 2.1.2 สารตั้งต้นและสารที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา

- |                            |               |
|----------------------------|---------------|
| 1. 2-อะมิโนฟีนอล           | จาก [ALDRICH] |
| 2. ฟีนิลไอโซโทไซยาเนต      | จาก [TCI]     |
| 3. โซเดียมคลอไรด์ (NaCl)   | จาก [VETEC]   |
| 4. โซเดียมโบรไมด์ (NaBr)   | จาก [MERCK]   |
| 5. โพแทสเซียมโบรไมด์ (KBr) | จาก [MERCK]   |
| 6. โซเดียมไอโอดาต์ (NaI)   | จาก [MERCK]   |

##### 2.1.3 ตัวทำละลาย

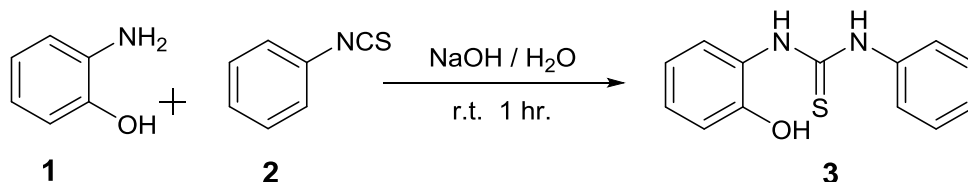
- |                             |                   |
|-----------------------------|-------------------|
| 1. อะซิโตน                  | จาก [RCI labscan] |
| 2. ไดเมทิลซัลฟอกไซด์ (DMSO) | จาก [ACI Labscan] |

##### 2.1.4 สารอื่นๆ

- |   |                   |
|---|-------------------|
| 1. เฮกเซน                               | จาก [ACI Labscan] |
| 2. เอทิลอะซิเตต                         | จาก [ACI Labscan] |
| 3. ซิลิกาเจล 60 (0.063-0.200 มิลลิเมตร) | จาก [MERCK]       |
| 4. น้ำปราศจากไอออน                      |                   |

## 2.2 ขั้นตอนการสังเคราะห์สารเคมี

### 2.2.1 การสังเคราะห์ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3) จาก 2-อะมิโนฟีโนล (1) และ ฟีนิลไอโซไทโอไซยาเนต (2)

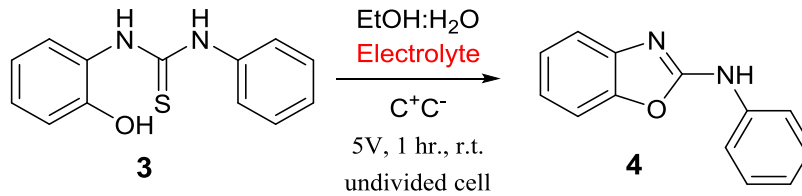


แผนภาพที่ 2.1 การสังเคราะห์ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย(3)

2-อะมิโนฟีโนล (1) (100 mg, 0.917 mmol) และ ฟีนิลไอโซไทโอไซยาเนต (2) (124 mg, 0.917 mmol) ลงในหลอดทดลองแก้ว เติมน้ำกลั่น 4.0 mL จากนั้น โซเดียมไฮดรอกไซด์ (37 mg, 0.917 mmol) คนให้สารละลายด้วยแท่งกวนแม่เหล็กที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลาหนึ่งชั่วโมง หลังจากนั้นสกัดสารละลายทั้งหมดด้วยแอมโมเนียมไนเตรด/เอทิลอะซิเตต และใช้เทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีแยกสารให้บริสุทธิ์ โดยใช้ซิลิกาเจลเป็นเฟสคงที่และใช้ระบบตัวทำละลาย 50% เอทิลอะซิเตต:เฮกเซนเป็นเฟสเคลื่อนที่ จะได้ผลิตภัณฑ์ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3) เป็นของแข็งสีส้มเข้ม (184.1 mg, 0.75 mmol)  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 500 MHz) :  $\delta$  (ppm) 9.92 ppm (s), 9.81 ppm (s), 9.04 ppm (s), 7.90 ppm (d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.51 ppm (d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.30 ppm (t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.09 ppm (t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 6.94 ppm (t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 6.84 ppm (d,  $J=8.0\text{Hz}$ ) และ 6.74 ppm (t,  $J=7.6\text{Hz}$ )

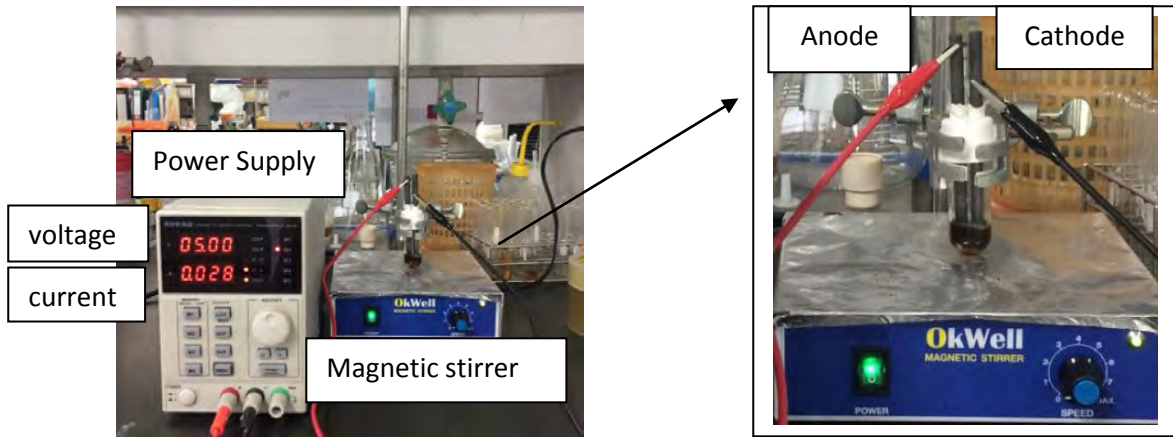
## 2.2.2 การสังเคราะห์ 2-อะมีโนเบนซอกซาโซล (4) จาก 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลโทโอยูเรีย (3) โดยใช้วิธีทางเคมีไฟฟ้า

### 2.2.2.1 ศึกษาผลของอิเล็กโทรไลต์

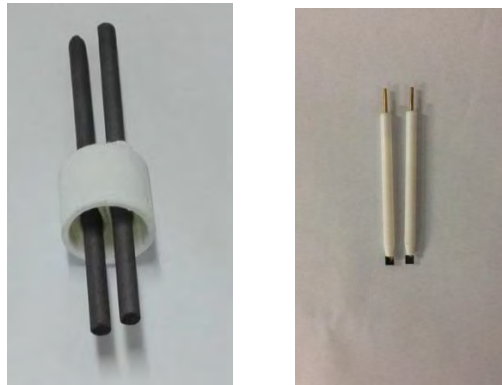


แผนภาพที่ 2.2 การสังเคราะห์ 2-อะมีโนเบนซอกซาโซล(4) โดยใช้วิธีทางเคมีไฟฟ้า

ตั้งปฏิกิริยาทั้งหมด 5 ครั้ง โดยใช้อิเล็กโทรไลต์ต่างชนิดกัน เริ่มโดย 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลโทโอยูเรีย (3) (32.5 mg, 1.33 mmol) ] ลงในหลอดทดลองจากนั้นนำมาละลายจนหมดด้วย เอทานอล 1.0 mL โซเดียมคลอไรด์, โซเดียมโบรไมด์ และโซเดียมไอโอดด์ ตามลำดับในหลอดทดลองอีกหลอดและเติมน้ำเป็นตัวทำละลาย 1.0 mL จากนั้นนำสารละลายทั้งสองหลอดมาผสมรวมกัน และให้ศักย์ไฟฟ้าคงที่ที่ 5.00 โวลต์ ใช้ขั้วคาร์บอนเป็นขั้วแคโทด และแอโนด ดังรูปที่ 2.1 (b) คนสารละลายด้วยแท่งกวนแม่เหล็กที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา หนึ่งชั่วโมง โดยมีการตั้งปฏิกิริยาดังรูปที่ 2.1 (a) ต่อมาสกัดสารละลายทั้งหมดด้วย น้ำ/เอทิลอะซิเตต และใช้เทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีแยกสารให้บริสุทธิ์ โดยใช้ซิลิกาเจลเป็นเฟสคงที่ และใช้ระบบตัวทำละลาย 75% เอทิลอะซิเตต:เฮกเซนเป็นเฟสเคลื่อนที่ จะได้ผลิตภัณฑ์ 2-อะมีโนเบนซอกซาโซล (4) เป็นของแข็งสีขาวจากการตั้งปฏิกิริยาจำนวน 3 ครั้ง โดยใช้อิเล็กโทรไลต์ที่แตกต่างกันดังนี้ โซเดียมคลอไรด์ (76.5 mg, 1.11 mmol), (81.2 mg, 1.33 mmol), (183 mg, 3.14 mmol), โซเดียมโบรไมด์ (239 mg, 2.35 mmol) และโซเดียมไอโอดด์ (33.5 mg, 0.223 mmol)  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 500 MHz) :  $\delta$  (ppm) 10.57 ppm (s), 7.72 ppm (d,  $J=8.5$  z), 7.43 ppm (dd,  $J=163, 7.7\text{Hz}$ ), 7.36-7.30 ppm (m), 7.18 ppm (t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.09 ppm (t,  $J=7.7\text{Hz}$ ) และ 6.99ppm (t,  $J=7.3\text{Hz}$ )



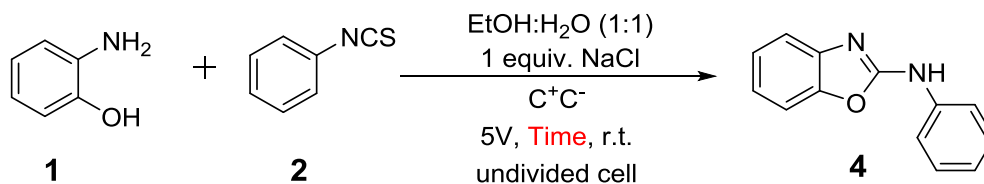
รูปที่ 2.1 การติดตั้งปฏิกิริยาเคมีไฟฟ้า (a)



รูปที่ 2.2 ขั้วคาร์บอน (b) ขั้วแพลตตินัม (c)

## 2.2.3 การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) จาก 2-อะมิโนฟีโนล (1) และฟีนิลไอโซไทโอไซยาเนต (2) ด้วยวิธีทางเคมีไฟฟ้าแบบหม้อเดียว

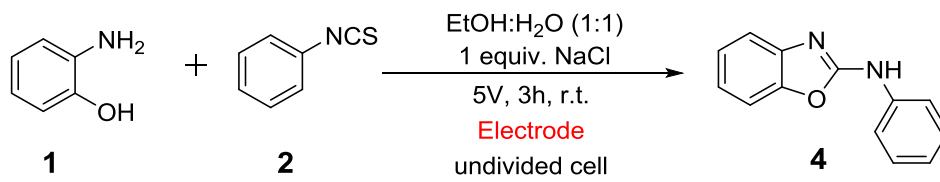
### 2.2.3.1 ศึกษาผลของเวลาที่มีผลต่อปฏิกิริยา



แผนภาพที่ 2.3 การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) โดยตรงจากวิธีทางเคมีไฟฟ้าแบบหม้อเดียว

ตั้งปฏิกิริยาทั้งหมด 2 ครั้ง โดยใช้เวลาที่แตกต่างกัน เริ่มโดย 2-อะมิโนฟีโนล (1) (91.5 mg, 0.839 mmol) ตามด้วย ฟีนิลไอโซไทโอไซยาเนต (2) จำนวน (136 mg, 1.01 mmol) ลงในหลอดทดลอง จากนั้นนำมาละลายจนหมดด้วยเอทานอล จำนวน 1.0 mL และโซเดียมคลอไรด์ ซึ่งเป็นอิเล็กโทรไลต์ จำนวน (49.1 mg, 0.839 mmol) ลงในหลอดทดลองอีกหลอดและเติมน้ำเป็นตัวทำละลายจำนวน 1.0 mL จากนั้นนำสารละลายทั้งสองหลอดมาผสมรวมกัน และให้ศักย์ไฟฟ้าคงที่ที่ 5.00 โวลต์ ใช้ขั้วคาร์บอนเป็นขั้วแคโทดและแอนโนด ดังรูปที่ 2.1 (b) คนสารละลายด้วยแท่งกวนแม่เหล็กที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา หนึ่งชั่วโมงและสามชั่วโมง โดยมีการตั้งปฏิกิริยาดังรูปที่ 2.1 (a) ต่อมาทำการสกัดสารละลายทั้งหมดด้วย น้ำ/เอทิลอะซิเตต และใช้เทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีแยกสารให้บริสุทธิ์ โดยใช้ซิลิกาเจลเป็นเฟสคงที่ และใช้ระบบตัวทำละลาย 75% เอทิลอะซิเตต:เฮกเซนเป็นเฟสเคลื่อนที่ จะได้ผลิตภัณฑ์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) เป็นของแข็งที่น้ำตาลอ่อน จากการตั้งปฏิกิริยา 2 ครั้ง โดยใช้เวลาในการทำปฏิกิริยาที่แตกต่างกันดังนี้ 1 ชั่วโมง และ 3 ชั่วโมง  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 500 MHz) :  $\delta$  (ppm) 10.57 ppm (s), 7.72 ppm (d,  $J=8.5$  z), 7.43 ppm (dd,  $J=163, 7.7$ Hz), 7.36-7.30 ppm (m), 7.18 ppm (t,  $J=8.1$ Hz), 7.09 ppm (t,  $J=7.7$ Hz) และ 6.99ppm (t,  $J=7.3$ Hz)

### 2.2.3.2 ศึกษาชนิดของขั้วที่มีผลต่อปฏิกิริยา

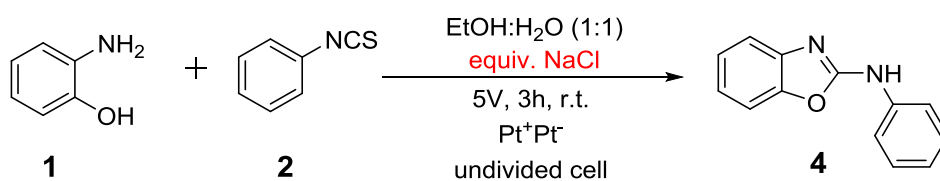


แผนภาพที่ 2.4 การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) โดยตรงจากวิธีทางเคมีไฟฟ้าแบบหม้อเดียว

ตั้งปฏิกิริยาทั้งหมด 3 ครั้ง โดยใช้ขั้วที่แตกต่างกัน โดยขั้วทั้งสองจะเป็นขั้วดังนี้ ขั้วคาร์บอน, ขั้วแพลทตินัม และขั้วคาร์บอนและแพลทตินัม เริ่มโดย 2-อะมิโนฟีโนล (1) (91.5 mg, 0.839 mmol) ตามด้วย ฟีนิลไอโซโทไอโซยานาต (2) (136 mg, 1.01 mmol) ลงในหลอดทดลอง จากนั้นนำมาละลายจนหมดด้วยเอทานอล 1.0 mL และโซเดียมคลอไรด์ซึ่งเป็นอิเล็กโทรไลต์ (49.1 mg, 0.839 mmol) ลงในหลอดทดลองอีกหลอด เติมน้ำ 1.0 mL จากนั้นนำสารละลายทั้งสองหลอดมาผสมรวมกัน และให้ศักย์ไฟฟ้าคงที่ที่ 5.00 โวลต์ ใช้ขั้วคาร์บอน, ขั้วแพลทตินัม และขั้วคาร์บอนและแพลทตินัมเป็นขั้วแคโทดและแอโนด คนสารละลายด้วยแท่งกวนแม่เหล็กที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลาสามชั่วโมง โดยมีการตั้งปฏิกิริยาดังรูปที่ 2.1 (a) ต่อมาทำการสกัดสารละลายทั้งหมดด้วย น้ำ/เอทิลอะซิเตต และใช้เทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีแยกสารให้บริสุทธิ์ โดยใช้ซิลิกาเจลเป็นเฟสคงที่ และใช้ระบบตัวทำละลาย 75% เอทิลอะซิเตต:เฮกเซนเป็นเฟสเคลื่อนที่ จะได้ผลิตภัณฑ์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) เป็นของแข็งที่น้ำตาลอ่อน <sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 500 MHz) :  $\delta$  (ppm) 10.57 (s), 7.72 (d, J=8.5 z), 7.43 ppm (dd, J=163, 7.7Hz), 7.36-7.30 ppm (m), 7.18 ppm (t, J=8.1Hz), 7.09 ppm (t, J=7.7Hz) และ 6.99 ppm (t, J=7.3Hz)



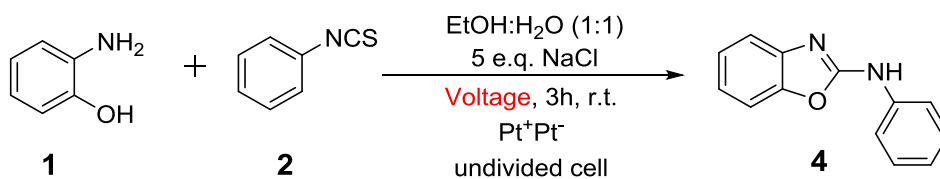
### 2.2.3.3 ศึกษาปริมาณของอิเล็กโทรไลต์ที่มีผลต่อปฏิกิริยา



แผนภาพที่ 2.5 การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) โดยตรงจากวิธีทางเคมีไฟฟ้าแบบหม้อเดียว

ตั้งปฏิกิริยาทั้งหมด 2 ครั้ง โดยใช้ความเข้มข้นของอิเล็กโทรไลต์ที่แตกต่างกัน เริ่มโดย 2-อะมิโนฟีโนล (1) (91.5 mg, 0.839 mmol) ตามด้วย ฟีนิลไอโซไทโอไซยานต (2) (136.1 mg, 1.01 mmol) ลงในหลอดทดลอง จากนั้นนำมาละลายจนหมดด้วยเอทานอล 1.0 mL และโซเดียมคลอไรด์ซึ่งเป็นอิเล็กโทรไลต์ลงในหลอดทดลองอีกหลอด เติมน้ำ 1.0 mL จากนั้นนำสารละลายทั้งสองหลอดมาผสมรวมกัน และให้ศักย์ไฟฟ้าคงที่ที่ 5.00 โวลต์ ใช้ขั้วแพลตตินัมเป็นขั้วแคโทดและแอโนด คนสารละลายด้วยแท่งกวนแม่เหล็กที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลาสามชั่วโมง โดยมีการตั้งปฏิกิริยาดังรูปที่ 2.1 (a) ต่อมาทำการสกัดสารละลายทั้งหมดด้วย น้ำ/เอทิลอะซิเตต และใช้เทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีแยกสารให้บริสุทธิ์ โดยใช้ซิลิกาเจลเป็นเฟสคงที่ และใช้ระบบตัวทำละลาย 75% เอทิลอะซิเตต:เฮกเซน เป็นเฟสเคลื่อนที่ จะได้ผลิตภัณฑ์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) เป็นของแข็งที่น้ำตาลอ่อน จากการตั้งปฏิกิริยาจำนวน 3 ครั้ง โดยซึ่งจำนวนอิเล็กโทรไลต์ที่แตกต่างกันดังนี้ (49.1 mg, 0.839 mmol), (491 mg, 8.40 mmol) และ (245 mg, 4.20 mmol)  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 500 MHz) :  $\delta$  (ppm) 10.57 (s), 7.72 (d,  $J=8.5$  z), 7.43 ppm (dd,  $J=163, 7.7\text{Hz}$ ), 7.36-7.30 ppm (m), 7.18 ppm (t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.09 ppm (t,  $J=7.7\text{Hz}$ ) และ 6.99 ppm (t,  $J=7.3\text{Hz}$ )

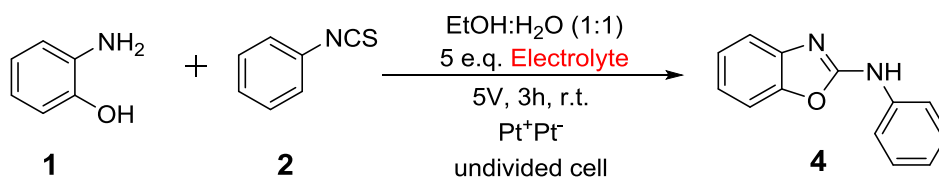
### 1.2.3.4 ศึกษาศักย์ไฟฟ้าที่มีผลต่อปฏิกิริยา



แผนภาพที่ 2.6 การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) โดยตรงจากวิธีทางเคมีไฟฟ้าแบบหม้อเดียว

ตั้งปฏิกิริยาทั้งหมด 2 ครั้ง โดยให้ศักย์ไฟฟ้าที่แตกต่างกัน เริ่มโดย 2-อะมิโนฟีโนล (1) (91.5 mg, 0.839 mmol) ตามด้วย ฟีนิลไอโซไทโอไซยาเนต (2) (136.1 mg, 1.01 mmol) ลงในหลอดทดลอง จากนั้นนำมาละลายจนหมดด้วยเอทานอล 1.0 mL และโซเดียมคลอไรด์ซึ่งเป็นอิเล็กโทรไลต์ (245 mg, 4.19 mmol) ลงในหลอดทดลองอีกหลอด เติมน้ำเป็นตัวทำละลาย 1.0 mL จากนั้นนำสารละลายทั้งสองหลอดมาผสมรวมกัน และให้ศักย์ไฟฟ้าคงที่ที่ 5.00 โวลต์ และ 8.00 โวลต์ ใช้ขั้วแพลทตินัมเป็นขั้วแคโทดและแอนโนด คนสารละลายด้วยแท่งกวนแม่เหล็กที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลาสามชั่วโมง โดยมีการตั้งปฏิกิริยาดังรูปที่ 2.1 (a) ต่อมาทำการสกัดสารละลายทั้งหมดด้วย น้ำ/เอทิลอะซิเตต และใช้เทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีแยกสารให้บริสุทธิ์ โดยใช้ซิลิกาเจลเป็นเฟสคงที่ และใช้ระบบตัวทำละลาย 75% เอทิลอะซิเตต:เฮกเซนเป็นเฟสเคลื่อนที่ จะได้ผลิตภัณฑ์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) เป็นของแข็งที่น้ำตาลอ่อน จากการตั้งปฏิกิริยาจำนวน 2 ครั้ง โดยให้ศักย์ไฟฟ้าที่แตกต่างกันดังนี้ 5 โวลต์ และ 8 โวลต์ <sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 500 MHz) :  $\delta$  (ppm) 10.57 (s), 7.72 (d, J=8.5 z), 7.43 ppm (dd, J=163, 7.7Hz), 7.36-7.30 ppm (m), 7.18 ppm (t, J=8.1Hz), 7.09 ppm (t, J=7.7Hz) และ 6.99 ppm (t, J=7.3Hz)

### 1.2.3.5 ศึกษาชนิดของอิเล็กโทรไลต์ที่มีผลต่อปฏิกิริยา



แผนภาพที่ 2.7 การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) โดยตรงจากวิธีทางเคมีไฟฟ้าแบบหม้อเดียว

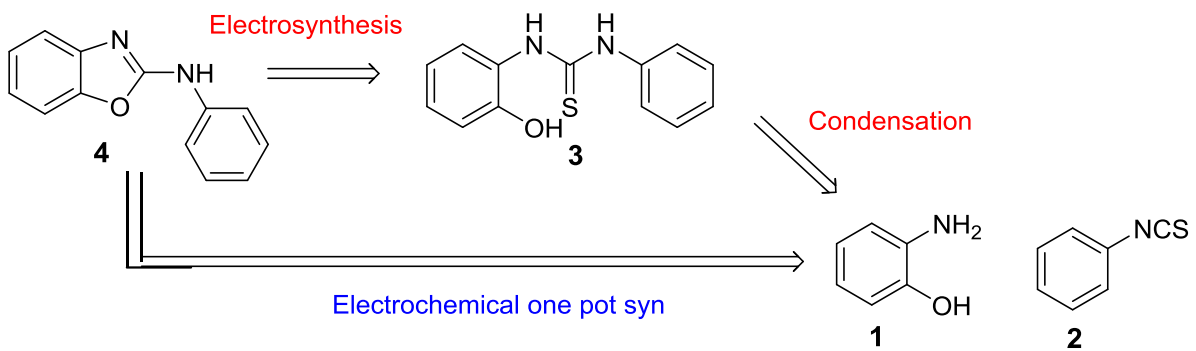
ตั้งปฏิกิริยาทั้งหมด 2 ครั้ง โดยใช้ชนิดของอิเล็กโทรไลต์ที่แตกต่างกัน เริ่มโดย 2-อะมิโนฟีโนล (1) (91.5 mg, 0.839 mmol) ตามด้วย ฟีนิลไอโซโทไซยาเนต (2) (136 mg, 1.01 mmol) ลงในหลอดทดลอง จากนั้นนำมาละลายจนหมดด้วยเอทานอล 1.0 mL และโซเดียมคลอไรด์และโซเดียมโบรไมด์ตามลำดับลงในหลอดทดลองอีกหลอดเติมน้ำ 1.0 mL จากนั้นนำสารละลายทั้งสองหลอดมาผสมรวมกัน และให้ศักย์ไฟฟ้าคงที่ที่ 5.00 โวลต์ ใช้ขั้วแพลทตินัมเป็นขั้วแคโทดและแอโนด คนสารละลายด้วยแท่งกวนแม่เหล็กที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลาสามชั่วโมง โดยมีการตั้งปฏิกิริยาดังรูปที่ 2.1 (a) ต่อมาทำการสกัดสารละลายทั้งหมดด้วย น้ำ/เอทิลอะซิเตต และใช้เทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีแยกสารให้บริสุทธิ์ โดยใช้ซิลิกาเจลเป็นเฟสคงที่ และใช้ระบบตัวทำละลาย 75% เอทิลอะซิเตต:เฮกเซนเป็นเฟสเคลื่อนที่ จะได้ผลิตภัณฑ์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) เป็นของแข็งที่น้ำตาลอ่อนจากการตั้งปฏิกิริยาจำนวน 2 ครั้ง โดยใช้อิเล็กโทรไลต์ที่แตกต่างกันดังนี้ โซเดียมคลอไรด์ (245 mg, 4.19 mmol) และโซเดียมโบรไมด์ (433 mg, 4.20 mmol) <sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 500 MHz) :  $\delta$  (ppm) 10.57 (s), 7.72 (d, J=8.5 z), 7.43 ppm (dd, J=163, 7.7Hz), 7.36-7.30 ppm (m), 7.18 ppm (t, J=8.1Hz), 7.09 ppm (t, J=7.7Hz) และ 6.99 ppm (t, J=7.3Hz)

### บทที่ 3

#### ผลการทดลองและวิเคราะห์ผลการทดลอง

ผู้วิจัยวางแผนการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) ไว้ 2 วิธี ดังแผนภาพที่ 3.1 โดยวิธีแรกเป็นการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) เริ่มต้นจากการนำสารมัธยันต์ในที่นี่ก็คือ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3) ไปทำปฏิกิริยาด้วยวิธีทางเคมีไฟฟ้า และวิธีที่สองคือ การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล(4) โดยตรงผ่านปฏิกิริยาเคมีไฟฟ้าจาก 2-อะมิโนฟีโนล (1)

#### First plan: Two-Pot Synthesis



#### Second plan: One-Pot Synthesis

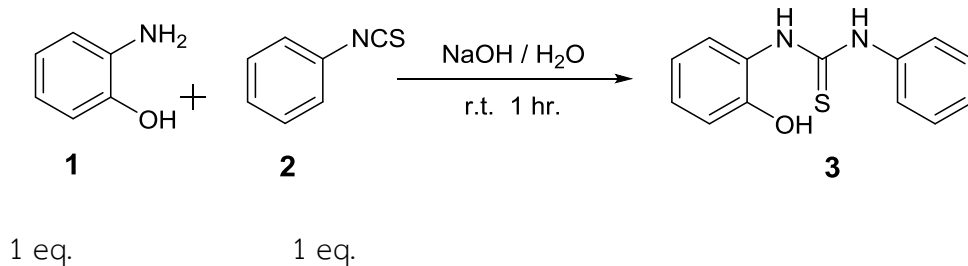
แผนภาพที่ 3.1 ภาพรวมของการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4)

#### 3.1 การสังเคราะห์ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3)

การสังเคราะห์ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3) เกิดขึ้นจากการทำปฏิกิริยาระหว่าง 2-อะมิโนฟีโนล (1) และฟีนิลไอโซไทโอไซยาเนต (2) มาทำปฏิกิริยาควบแน่น (condensation) กับเบสในที่นี่ก็คือ NaOH ในตัวกลางที่เป็นน้ำ พบว่าเกิดการควบแน่นเกิดขึ้น ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีส้มเข้ม พบว่าเมื่อผู้วิจัยใช้จำนวนโมลของสารตั้งต้นขนาด 0.96 mmol ในการตั้งปฏิกิริยาพบว่าได้ร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 70% (ตารางที่ 3.1 ลำดับที่ 1) ซึ่งมีค่ามาก แต่เมื่อเพิ่มจำนวนโมลของสารตั้งต้นเป็นขนาด 1.15 mmol ในการตั้งปฏิกิริยาพบว่าได้ร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 65% (ตารางที่ 3.1 ลำดับที่ 2) ซึ่งมีค่าลดลง ต่อมาได้เพิ่มจำนวนโมลของสารตั้งต้นเป็นขนาด 2.11 mmol ในการตั้งปฏิกิริยาพบว่าได้ร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 36% (ตารางที่ 3.1 ลำดับที่ 3) ซึ่งลดลงมาก จากการค้นหาจำนวนโมลของสารตั้งต้น (1) ในการสังเคราะห์ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3) พบว่าเมื่อตั้งปฏิกิริยาที่จำนวนโมลน้อยจะเกิดปฏิกิริยาได้ดีกว่า เนื่องจาก ในการตั้งปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 1-(2-ไฮดรอกซีฟี

นิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3) จะต้องมีการคนสารละลายเพื่อให้สารเกิดการผสมกัน โดยเมื่อนำสารตั้งต้นในสเกลเล็กๆมาตั้งปฏิกิริยาจะเกิดการชนกันหรือผสมกันได้ดีกว่าสารตั้งต้นในสเกลใหญ่ๆ

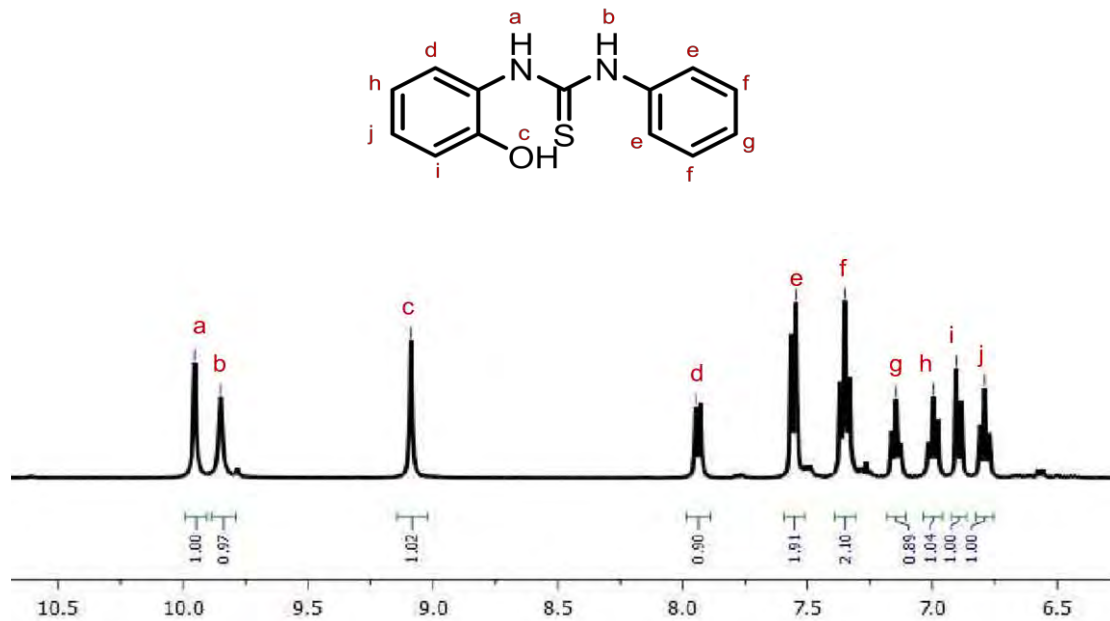
ตารางที่ 3.1 การสังเคราะห์ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3)



Entry	Scale of 2-aminophenol (1) (mmol)	%yields <sup>a</sup> (3)
1	0.96	70
2	1.15	65
3	2.11	31

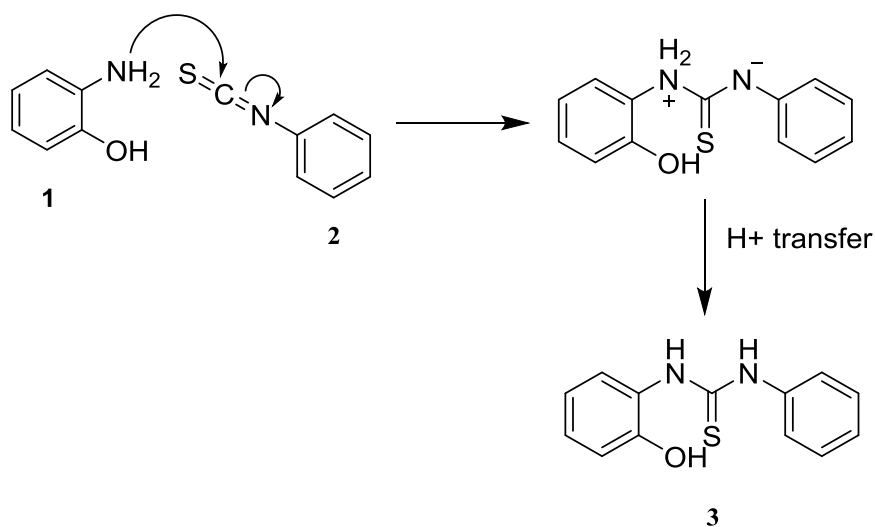
<sup>a</sup> Reaction condition: 1 and 2 = 0.917 mmol/1eq., NaOH 0.917 mmol in H<sub>2</sub>O 4 mL, 1hr. Isolated yields

สเปกตรัม <sup>1</sup>H-NMR ของ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3) ถูกแสดงในรูปที่ 3.1 โดยสัญญาณที่ตำแหน่ง 9.8-10.1 ppm เป็นสัญญาณของโปรตอน a และ b ซึ่งเป็นหมู่เอมีนซึ่งเป็นหมู่แทนที่ที่มีความสามารถในการดึงดูดอิเล็กตรอน ส่งผลทำให้ chemical shift ค่อยไปทาง downfield ถัดมาสัญญาณที่ตำแหน่ง 9.2 ppm เป็นสัญญาณของโปรตอน c ซึ่งเป็นหมู่ไฮดรอกซิล ถัดมาสัญญาณที่ตำแหน่ง 6.8 - 8.0 ppm เป็นสัญญาณของโปรตอน d, e, f, g, h, i และ j บนวงอะโรมาติก



รูปที่ 3.1  $^1\text{H-NMR}$  spectrum ของ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3)

จากผลของ NMR ที่ได้ทำให้ทราบว่าผลิตภัณฑ์ระหว่าง 2-อะมิโนฟีนิล (1) และฟีนิลไอโซไทโอไซยาเนต (2) ได้ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3) จริงซึ่งมีกลไกการเกิดปฏิกิริยาดังแสดงในแผนภาพที่ 3.2 กลไกปฏิกิริยานี้เริ่มจากหมู่เอมีนบน 2-อะมิโนฟีนิล (1) จะทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ (nucleophile) เข้าไปชนที่คาร์บอนอะตอมด้านนอกสุดจากนั้นเกิดการส่งอิเล็กตรอนผ่านทางพันธะเข้าไปที่ไนโตรเจนอะตอมด้านในแล้วดึงให้ประจุเป็นกลาง สุดท้ายได้ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3)

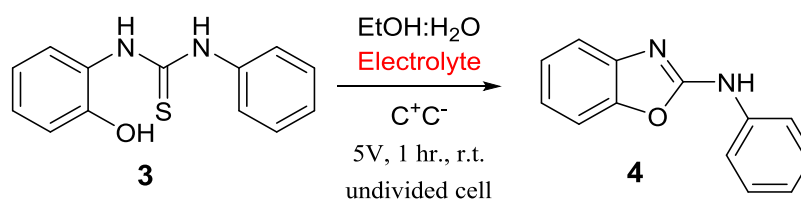


แผนภาพที่ 3.2 กลไกการเกิดปฏิกิริยาของ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3)

### 3.2 การสังเคราะห์ 2-อะมีโนเบนซอกซาโซล (4) โดยใช้วิธีทางเคมีไฟฟ้า

จากนั้นเรานำสารที่สังเคราะห์ขึ้นมา คือ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3) เป็นสารตั้งต้นในการทำปฏิกิริยาทางเคมีไฟฟ้าโดยในสารละลายอิเล็กโทรไลต์ต่างๆ โดยของผสมทั้งหมดจะถูกให้ศักย์ไฟฟ้าที่ 5 โวลต์ โดยที่กระแสไฟฟ้าไม่เปลี่ยนแปลง (ขั้วทั้งสองเป็นขั้วคาร์บอน) คนสารละลายด้วยแท่งกวนแม่เหล็กที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลาหนึ่งชั่วโมง ซึ่งในการสังเคราะห์ 2-อะมีโนเบนซอกซาโซล (4) ด้วยวิธีทางเคมีไฟฟ้า พบว่าจะเกิดปฏิกิริยาไซโคลดีซัลฟูไรเซชัน (Cyclodesulfurization reaction) ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่นำซัลเฟอร์ (S) ออกแล้วเกิดการปิดวงเกิดขึ้น โดยจากการศึกษาการทดลองก่อนหน้านี้โดยผู้วิจัยภายในกลุ่ม<sup>[18]</sup> พบว่าการใช้โซเดียมไอโอดัดและโซเดียมโบรไมด์เป็นอิเล็กโทรไลต์นั้นจะทำให้เกิดปฏิกิริยาได้ดียิ่งขึ้นและได้ร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ค่ามาก ผู้วิจัยจึงได้ทำการทดลองซ้ำ พบว่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นก็มีค่ามาก ดังตารางที่ 3.2 (ลำดับที่ 1 และ 2) จึงได้มีการพัฒนาวิธีสังเคราะห์โดยการใช้โซเดียมคลอไรด์ พบว่าได้ร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ดังตารางที่ 3.2 (ลำดับที่ 3-5) โดยมีร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ปานกลางอยู่ในช่วง 37-57 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งผลที่ได้เกิดจากผลของอิเล็กโทรไลต์ที่ใช้ประกอบด้วย โซเดียมคลอไรด์ (NaCl), โซเดียมโบรไมด์ (NaBr) และโซเดียมไอโอดัด (NaI) ล้วนเป็นเกลือของฮาโลเจนทั้งสิ้น โดยในปฏิกิริยาไฟฟ้าเคมีที่ขั้วแอโนดจะเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของสารที่ทำหน้าที่เป็นอิเล็กโทรไลต์ เมื่อนำโซเดียมคลอไรด์เป็นอิเล็กโทรไลต์ พบว่าจะเกิดการเปลี่ยนแปลงจากคลอไรด์ไอออน ( $\text{Cl}^-$ ) เป็นคลอรีน ( $\text{Cl}_2$ ) ซึ่งเมื่อนำมาเปรียบเทียบกับความสามารถความเป็นตัวออกซิไดซ์ (oxidizing agent) พบว่า คลอรีน ( $\text{Cl}_2$ ) จะมีประสิทธิภาพในการรับอิเล็กตรอนได้ดีกว่า โบรมีน ( $\text{Br}_2$ ) และไอโอดีน ( $\text{I}_2$ )<sup>[20]</sup>

ตารางที่ 3.2 ชนิดของอิเล็กโทรไลต์ที่มีผลต่อปฏิกิริยา



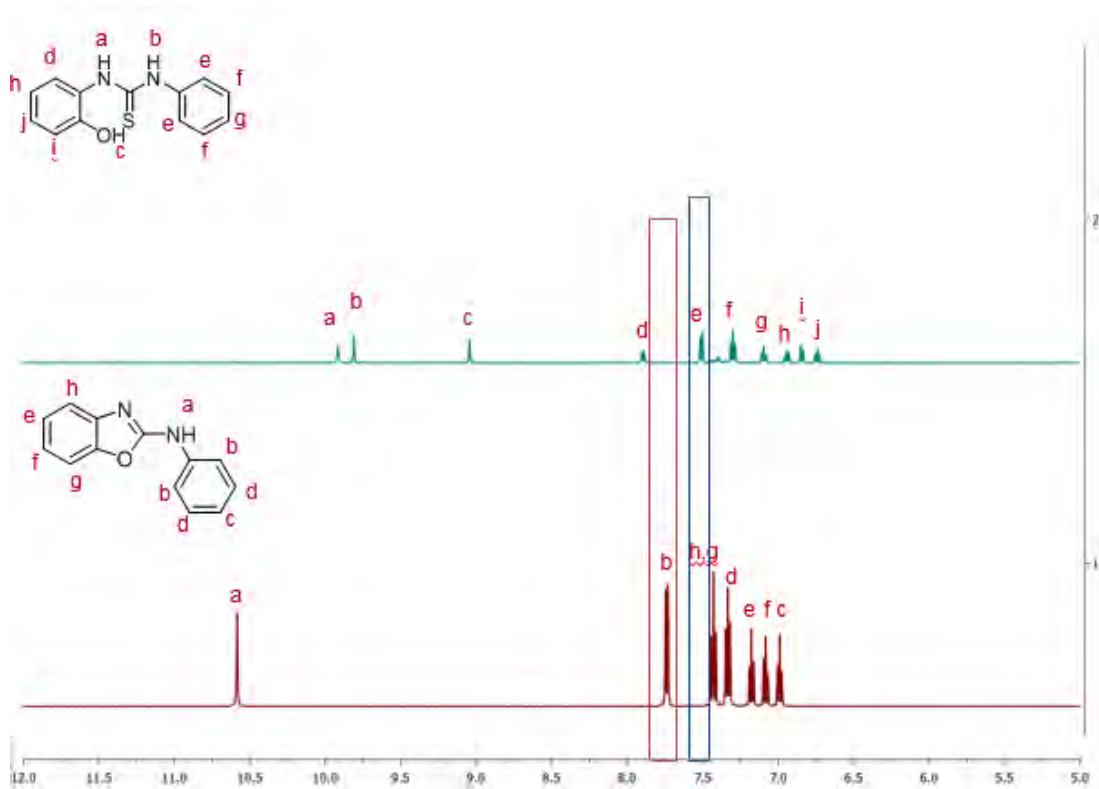
Entry	Electrolyte	%yields <sup>a</sup>
1	NaBr	quantitative
2	NaI	quantitative
3	NaCl	57 <sup>b</sup>
4	NaCl	37 <sup>b</sup>
5	NaCl	43

<sup>a</sup> Reaction condition: **3** (133 mmol), C+C-, Voltage/Initial current=5V/0.3 A, **3** (133 mmol), EtOH:H<sub>2</sub>O/1:1=1mL, 1hr. Isolated yields , <sup>b</sup> NMR yields

จากการทดลองครั้งที่ 1, 2 และ 5 ล้วนคิด ร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ (% yields) จาก %ร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์หลังจากการแยก (Isolated yields) ส่วนการทดลองครั้งที่ 3 และ 4 พบว่ามีการคำนวณโดยใช้ ร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์จาก NMR (% NMR yields) ซึ่งสามารถนำไปคำนวณหาได้ โดยมีวิธีการดังนี้

### 3.2.1 การคำนวณร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์จาก NMR (%NMR yield)

จากสเปกตรัม  $^1\text{H-NMR}$  ของ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (a) และ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (b) จะถูกนำไปใช้ในการคำนวณร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์จาก NMR (%NMR yield) จากสมการที่ 3.1 ซึ่ง  $\text{Int}_{\text{product}}$  และ  $\text{Int}_{\text{substrate}}$  เป็นค่า พื้นที่ใต้พีคของผลิตภัณฑ์และสารตั้งต้น โดยเราจะเลือกพีคของ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรียในกล่องสีน้ำเงิน (รูปที่ 3.2 a) และพีคของ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซลในกล่องสีแดง (รูปที่ 3.2 b) นำมาใช้ในการคำนวณร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์จาก NMR (%NMR yield)



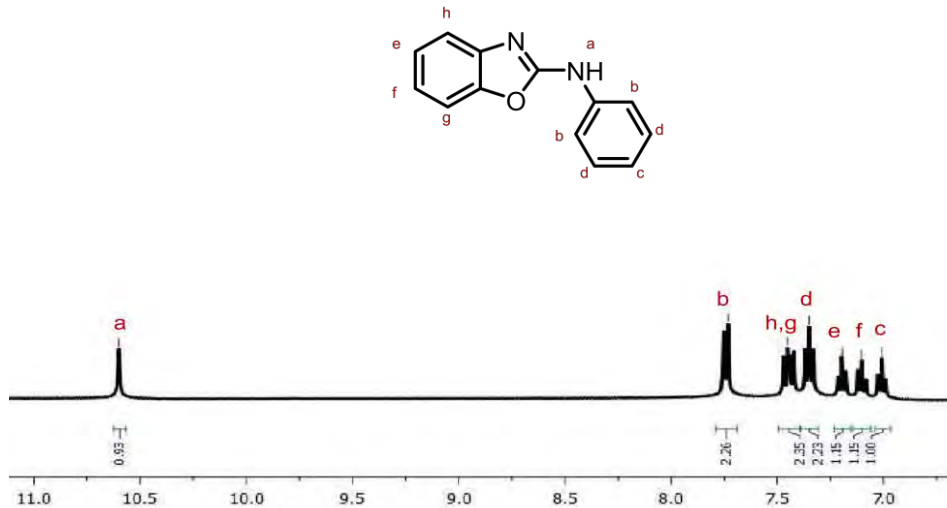
รูปที่ 3.2 สเปกตรัม  $^1\text{H-NMR}$  ของ (a) 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย, (b) 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล

$$\% \text{NMR Yield} = \frac{\text{Int}_{\text{product}}}{\text{Int}_{\text{substrate}} + \text{Int}_{\text{product}}} \times 100$$

สมการที่ 3.1 สมการการหาค่า %NMR yield

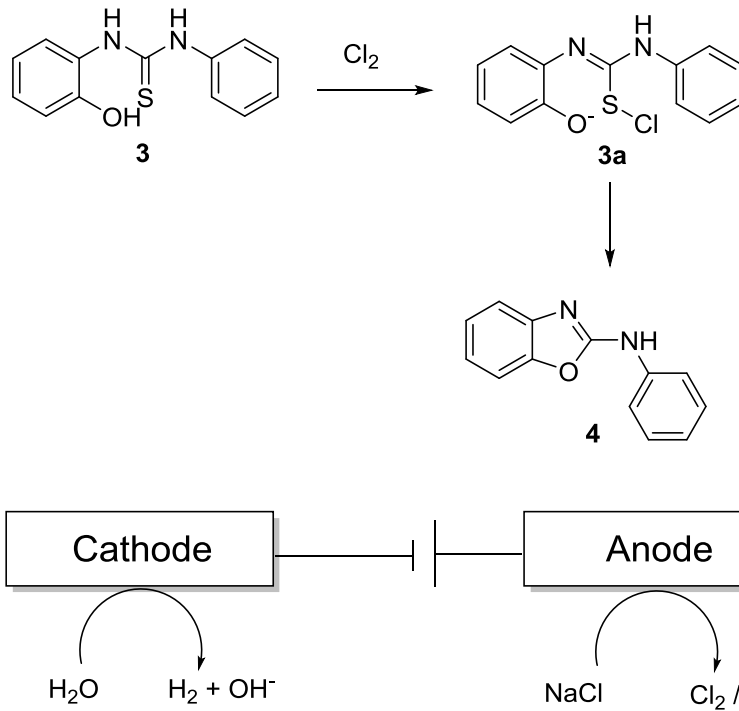


สเปกตรัม  $^1\text{H-NMR}$  ของ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) ถูกแสดงในรูปที่ 3.3 โดยสัญญาณที่ตำแหน่ง 10.6 ppm เป็นสัญญาณของโปรตอน a ซึ่งเป็นหมู่เอมีนซึ่งเป็นหมู่แทนที่มีความสามารถในการดึงคู่อิเล็กตรอน ส่งผลทำให้ chemical shift ค่อยไปทางdownfield ถัดมาสัญญาณที่ตำแหน่ง 6.9 - 7.8 ppm เป็นสัญญาณของโปรตอน b, c, d, e, f, g, และ h บนวงอะโรมาติก



รูปที่ 3.3  $^1\text{H-NMR}$  spectrum ของ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4)

จากผล NMR ที่ได้ทำให้ทราบว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้จาก 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3) ที่ผ่านวิธีทางเคมีไฟฟ้าเป็น 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) จริง ผู้วิจัยจึงขอเสนอกลไกการเกิดปฏิกิริยาดังแสดงในแผนภาพที่ 3.3 ด้านล่าง โดยในปฏิกิริยาไฟฟ้าเคมีนั้นจะมีขั้วสองขั้วนั่นก็คือขั้วแคโทดและขั้วแอโนด โดยที่ขั้วแคโทดเมื่อตั้งปฏิกิริยาพบว่า มีฟองอากาศเกิดขึ้นที่บริเวณขั้วแคโทดนั่นก็คือ ไฮโดรเจน ( $\text{H}_2$ ) ซึ่งมาจากการแตกตัวของน้ำ ส่วนที่ขั้วแอโนด เกิดไฮโปคลอไรต์ ( $\text{NaClO}$ ) จะเกิดการแตกตัวที่บริเวณขั้วแอโนดได้เป็นคลอรีน ( $\text{Cl}_2$ ) และไฮโปคลอไรต์ ( $\text{ClO}^-$ ) ซึ่งไฮโปคลอไรต์ ( $\text{ClO}^-$ ) จะเข้าชนโมเลกุล 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3) ที่บริเวณอะตอมซัลเฟอร์ ซึ่งจะได้เป็นผลิตภัณฑ์ 3a จากนั้นเกิดการเปลี่ยนรูปและเกิดการปิดวงด้วยปฏิกิริยาไซโคลดีซัลเฟอร์ไรเซชัน (cyclodesulfurization reaction) เกิดขึ้น จะได้เป็นผลิตภัณฑ์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4)



**แผนภาพที่ 3.3** กลไกการเกิดปฏิกิริยาของ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลโทโอยูเรีย (3) โดยวิธีทางเคมีไฟฟ้า

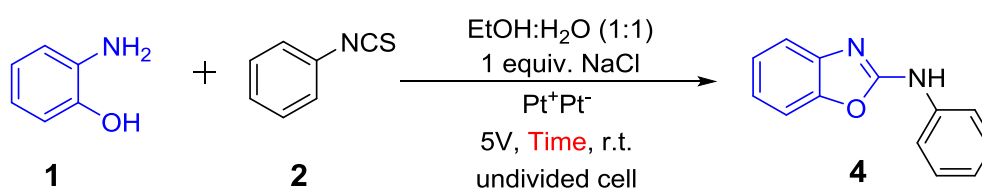
จากผลการทดลองข้างต้นพบว่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์มีค่าน้อยและมีหลายขั้นตอนในการสังเคราะห์สาร ทำให้ผู้วิจัยสนใจที่จะเปลี่ยนการสังเคราะห์สารจากเดิม คือปฏิกิริยาแบบสองหม้อที่ใช้สารมัธยันต์ในที่นี่ก็คือ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลโทโอยูเรีย (3) มาผ่านวิธีทางเคมีไฟฟ้า มาเป็นปฏิกิริยาแบบหม้อเดียวจาก 2-อะมิโนฟีนอล (1) เลยโดยวิธีทางเคมีไฟฟ้าโดยตรง ซึ่งจะอธิบายในหัวข้อถัดไป

### 3.3 การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) โดยใช้วิธีทางเคมีไฟฟ้าแบบหม้อเดียว

#### 3.3.1 ผลของเวลาที่มีผลต่อปฏิกิริยา

ผู้วิจัยใช้ 2-อะมิโนฟีโนล (1) และฟีนิลไอโซโทไอโซยานेट (2) นำไปทำปฏิกิริยาทางไฟฟ้าเคมีโดยตรง ใช้ศักย์ไฟฟ้าที่คงที่ที่ 5.00 โวลต์ ขั้วแพลทตินัมเป็นขั้วแคโทดและแอโนดและใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างเอทานอลและน้ำในอัตราส่วน 1:1 ใช้อิเล็กโทรไลต์เป็นโซเดียมคลอไรด์ (NaCl) ตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง โดยใช้เวลาที่แตกต่างกัน 3 ชั่วโมง และ 10 ชั่วโมง จะได้รับร้อยละผลได้ของ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) แสดงดังตารางที่ 3.3

ตารางที่ 3.3 เวลาที่มีผลต่อปฏิกิริยา



Entry	Reaction time	% Yields <sup>a</sup>
1	3 hr.	36
2	10 hr.	23

<sup>a</sup> Reaction condition: Pt<sup>+</sup>Pt<sup>-</sup>, Voltage/Initial current=5V/0.3 A, 1 (0.84 mmol), 2 (1.008 mmol), EtOH:H<sub>2</sub>O=1mL. Isolated yields

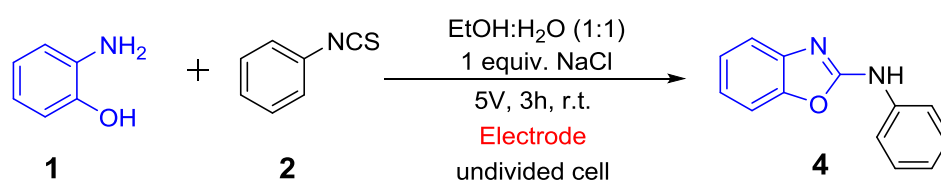
เมื่อผู้วิจัยใช้เวลา 3 ชั่วโมงในการตั้งปฏิกิริยา พบว่าได้รับร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 36% (ตารางที่ 3.3 ลำดับที่ 1) แต่เมื่อเพิ่มเวลามากขึ้นเป็น 10 ชั่วโมงในการตั้งปฏิกิริยา พบว่าได้รับร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 23% (ตารางที่ 3.3 ลำดับที่ 2) ซึ่งมีค่าลดลง จากการค้นหาเวลาที่เหมาะสมและให้ร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ที่มีค่ามากที่สุดคือ เวลา 3 ชั่วโมง เราคาดว่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ลดลง เนื่องจากเมื่อใช้เวลาเพิ่มมากขึ้นในการตั้งปฏิกิริยา จะทำให้ 2-อะมิโนฟีโนล (1) เกิดการสลายตัวเกิดขึ้น ทำให้ร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์มีค่าลดลง ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือกใช้เวลา 3 ชั่วโมง ในการตั้งปฏิกิริยาเพื่อศึกษาปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อปฏิกิริยาในหัวข้อถัดไป

นอกจากนี้การศึกษาผลของ <sup>1</sup>H-NMR ดังรูป ยังคงให้ข้อมูลยืนยันว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็นผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการทำปฏิกิริยาทางเคมีไฟฟ้าแบบหม้อเดียว ระหว่าง 2-อะมิโนฟีโนล (1) และฟีนิลไอโซโทไอโซยานेट (2) สัญญาณที่ตำแหน่ง 10.6 ppm เป็นสัญญาณของโปรตอน a ซึ่งเป็นหมู่เอมีนซึ่งเป็นหมู่แทนที่ที่มีความสามารถในการดึงดูดอิเล็กตรอน ส่งผลทำให้ chemical shift ค่อยไปทาง downfield ถัดมาสัญญาณที่ตำแหน่ง 6.9 - 7.8 ppm เป็นสัญญาณของโปรตอน b, c, d, e, f, g, และ h บนวงอะโรมาติก แสดงดังรูปที่ 3.3 ข้างต้น

### 3.3.2 ผลของขั้วที่มีผลต่อปฏิกิริยา

ผู้วิจัยใช้ 2-อะมิโนฟีโนล (1) และฟีนิลไอโซโทไอโซยานेट (2) นำไปทำปฏิกิริยาทางไฟฟ้าเคมีโดยตรง ใช้ศักย์ไฟฟ้าที่คงที่ที่ 5.00 โวลต์ และใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างเอทานอลและน้ำในอัตราส่วน 1:1 ใช้อิเล็กโทรไลต์เป็นโซเดียมคลอไรด์ (NaCl) ตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 3 ชั่วโมง โดยใช้ขั้วในการทำปฏิกิริยาที่แตกต่างกันดังนี้ ขั้วคาร์บอน, ขั้วแพลทตินัม และขั้วคาร์บอนและแพลทตินัม จะได้ร้อยละผลได้ของ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) แสดงดังตารางที่ 3.4

ตารางที่ 3.4 ชนิดของขั้วที่มีผลต่อปฏิกิริยา



Entry	Electrode (anode:cathode)	% Yield <sup>a</sup>
1	(C:C)	17
2	(Pt:Pt)	36
3	(Pt:C)	5

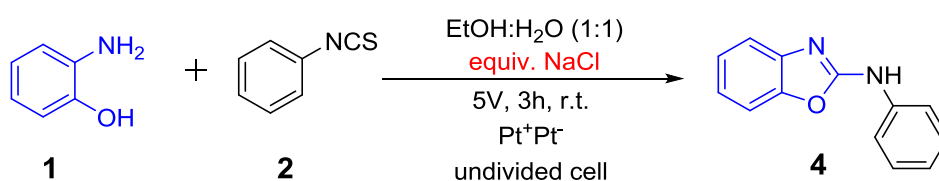
<sup>a</sup> Reaction condition: Voltage/Initial current=5V/0.3 A, 1 (0.84 mmol), 2 (1.008 mmol), EtOH:H<sub>2</sub>O=1mL, 3hr. Isolated yields

เมื่อผู้วิจัยใช้ขั้วแพลทตินัมเป็นขั้วแอโนด (+), แคโทด (-) ในการตั้งปฏิกิริยา พบว่าได้รับร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 36% (ตารางที่ 3.4 ลำดับที่ 2) แต่เมื่อเปลี่ยนขั้วเป็นขั้วคาร์บอนเป็นขั้วแอโนด (+), แคโทด (-) ในการตั้งปฏิกิริยา พบว่าได้รับร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 17% (ตารางที่ 3.4 ลำดับที่ 1) ซึ่งมีค่าลดลง ต่อมามีการนำขั้วคาร์บอนเป็นขั้วแคโทด (-) และแพลทตินัมเป็นขั้วแอโนด (+) ในการตั้งปฏิกิริยา พบว่าได้รับร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 5% (ตารางที่ 3.4 ลำดับที่ 3) ซึ่งมีค่าที่น้อย จากการค้นหาชนิดของขั้วที่เหมาะสมและให้ร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ที่มีค่ามากที่สุดคือ ขั้วแพลทตินัม เนื่องจากขั้วแพลทตินัมมีคุณสมบัติการนำไฟฟ้าที่ดีกว่าขั้วคาร์บอน และมีช่วงการวัดกระแสไฟฟ้าที่กว้างกว่าขั้วคาร์บอนจึงทำให้เกิดปฏิกิริยาได้ดีมากกว่าการใช้ขั้วคาร์บอน ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือกใช้ขั้วแพลทตินัมเป็นขั้วแอโนด (+), แคโทด (-) ในการตั้งปฏิกิริยาเพื่อศึกษาปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อปฏิกิริยาในหัวข้อถัดไป

### 3.3.3 ผลของปริมาณของอิเล็กโทรไลต์ที่มีผลต่อปฏิกิริยา

ผู้วิจัยใช้ 2-อะมิโนฟีนอล (1) และฟีนิลไอโซไทโอไซยาเนต (2) นำไปทำปฏิกิริยาทางไฟฟ้าเคมีโดยตรง ใช้ศักย์ไฟฟ้าที่คงที่ที่ 5.00 โวลต์ ขั้วแพลทตินัมเป็นขั้วแคโทดและแอโนดและใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างเอทานอลและน้ำในอัตราส่วน 1:1 ใช้อิเล็กโทรไลต์เป็นโซเดียมคลอไรด์ (NaCl) ตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 3 ชั่วโมงโดยการเปลี่ยนปริมาณของอิเล็กโทรไลต์นั่นก็คือ โซเดียมคลอไรด์ (NaCl) ที่ 1, 5 และ 10 equivalent จะได้ร้อยละผลได้ของ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) แสดงดังตารางที่ 3.5

ตารางที่ 3.5 ปริมาณของอิเล็กโทรไลต์ที่มีผลต่อปฏิกิริยา



Entry	Eq. of NaCl	% Yield <sup>a</sup>
1	1	36
2	5	44
3	5	38 <sup>b</sup>
4	10	29 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Reaction condition: Pt<sup>+</sup>/Pt<sup>-</sup>, Voltage/Initial current=5V/0.3 A, 1 (0.84 mmol), 2 (1.008 mmol), EtOH:H<sub>2</sub>O=1mL, 3hr. Isolated yields,

<sup>b</sup> add NaOH, <sup>c</sup> EtOH:H<sub>2</sub>O = 3 mL

เมื่อผู้วิจัยใช้ปริมาณของอิเล็กโทรไลต์ 1 equivalent ในการตั้งปฏิกิริยา พบว่าได้ร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 36% (ตารางที่ 3.5 ลำดับที่ 1) แต่เมื่อเปลี่ยนปริมาณของอิเล็กโทรไลต์เป็น 5 equivalent พบว่าได้ร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 44% (ตารางที่ 3.5 ลำดับที่ 2) ซึ่งมีค่าเพิ่มขึ้น ต่อมาได้เปลี่ยนสภาวะการทดลองให้อยู่ในสภาวะเบสโดยการเติมโซเดียมไฮดรอกไซด์ (NaOH) ลงในปฏิกิริยาโดยยังคงปริมาณของอิเล็กโทรไลต์ 5 equivalent พบว่าได้ร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 38% (ตารางที่ 3.5 ลำดับที่ 3) ซึ่งมีค่าน้อยกว่าในสภาวะปกติ แสดงว่าความเป็นเบสก็ไม่มีผลต่อการเกิดปฏิกิริยาเมื่อดูจากค่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้น จากนั้นจึงได้เพิ่มปริมาณของอิเล็กโทรไลต์เป็น 10 equivalent แต่ในปริมาณของอิเล็กโทรไลต์เป็น 10 equivalent นั้นไม่ละลายในน้ำ 1 mL แต่ละลายในน้ำ 3 mL จึงทำให้ความเข้มข้นของอิเล็กโทรไลต์เจือจาง พบว่าได้ร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 29% (ตารางที่ 3.5 ลำดับที่ 4) ซึ่งมีค่าน้อยมาก เนื่องจากเมื่อความเข้มข้นของอิเล็กโทรไลต์ลดลงก็จะทำให้เกิดปฏิกิริยาได้ไม่ดีเมื่อดูจากค่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้น จากการค้นหาปริมาณของอิเล็กโทรไลต์ที่

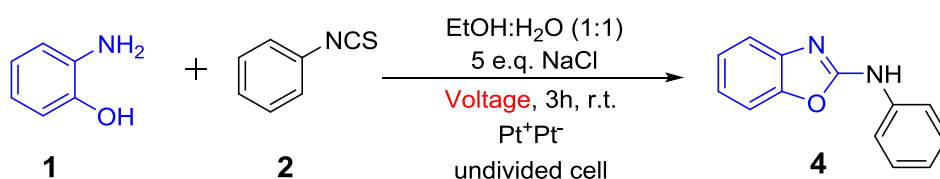
เหมาะสมและให้ร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ที่มีค่ามากที่สุด คือ ปริมาณของอิเล็กโทรไลต์ที่ 5 equivalent เนื่องจากที่ 5 equivalent จะให้ความเข้มข้นของอิเล็กโทรไลต์ที่มีค่ามากที่สุด ซึ่งก็จะทำให้เกิดปฏิกิริยาได้ดีเมื่อมีปริมาณของอิเล็กโทรไลต์มาก ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือกใช้ปริมาณของอิเล็กโทรไลต์ที่ 5 equivalent ในการตั้งปฏิกิริยาเพื่อศึกษาปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อปฏิกิริยาในหัวข้อถัดไป

### 3.3.4 ผลของศักย์ไฟฟ้าที่มีผลต่อปฏิกิริยา

ผู้วิจัยใช้ 2-อะมิโนฟีโนล (1) และฟีนิลไอโซโทไอโซยานेट (2) นำไปทำปฏิกิริยาทางไฟฟ้าเคมีโดยตรง ใช้ขั้วแพลทตินัมเป็นขั้วแคโทดและแอนโนดและใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างเอทานอลและน้ำในอัตราส่วน 1:1 ใช้อิเล็กโทรไลต์เป็นโซเดียมคลอไรด์ (NaCl) ในปริมาณ 5 equivalent ตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 3 ชั่วโมงโดยมีการเปลี่ยนศักย์ไฟฟ้าดังนี้ 5 โวลต์ และ 8 โวลต์ จะได้รับร้อยละผลได้ของ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) แสดงดังตารางที่

### 3.6

ตารางที่ 3.6 ปริมาณศักย์ไฟฟ้าที่มีผลต่อปฏิกิริยา



Entry	Voltage	% Yield <sup>a</sup>
1	5 V	44
2	8 V	16

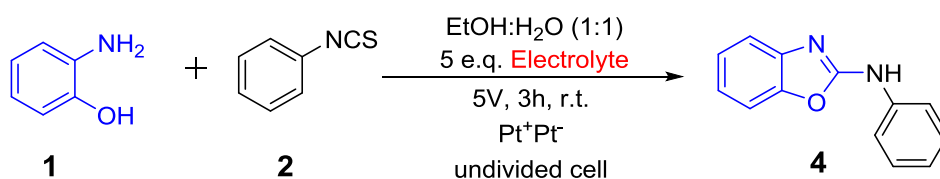
<sup>a</sup> Reaction condition: Pt<sup>+</sup>Pt<sup>-</sup>, 1 (0.84 mmol), 2 (1.008 mmol), 5eq. NaCl, EtOH:H<sub>2</sub>O=1mL, 3hr. Isolated yields

เมื่อผู้วิจัยใช้ศักย์ไฟฟ้า ที่ 5 โวลต์ ในการตั้งปฏิกิริยา พบว่าได้รับร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 44% (ตารางที่ 3.6 ลำดับที่ 1) แต่เมื่อเพิ่มศักย์ไฟฟ้าเป็น 8 โวลต์ พบว่าได้รับร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 16% (ตารางที่ 3.6 ลำดับที่ 2) ซึ่งมีค่าลดลงอย่างมาก จากการค้นหาศักย์ไฟฟ้าที่เหมาะสมและให้ร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ที่มีค่ามากที่สุดคือ ศักย์ไฟฟ้าที่ 5 โวลต์ เนื่องจากเมื่อให้ศักย์มากขึ้น ปฏิกิริยาจะเกิดได้ไม่ดี เนื่องจากสารตั้งต้นในการตั้งปฏิกิริยานั้นไม่หมด ซึ่งดูได้จากค่าร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้น ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือกใช้ศักย์ไฟฟ้า ที่ 5 โวลต์ ในการตั้งปฏิกิริยาเพื่อศึกษาปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อปฏิกิริยาในหัวข้อถัดไป

### 3.3.5 ผลของชนิดของอิเล็กโทรไลต์ที่มีผลต่อปฏิกิริยา

ผู้วิจัยใช้ 2-อะมิโนฟีนอล (1) และฟีนิลไอโซไทโอไซยาเนต (2) นำไปทำปฏิกิริยาทางไฟฟ้าเคมีโดยตรงให้ศักย์ไฟฟ้าที่คงที่ที่ 5 โวลต์ ใช้ขั้วแพลตตินัมเป็นขั้วแคโทดและแอนโนดและใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างเอทานอลและน้ำในอัตราส่วน 1:1 ใช้อิเล็กโทรไลต์ปริมาณ 5 equivalent ตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 3 ชั่วโมง โดยมีการเปลี่ยนชนิดของอิเล็กโทรไลต์ดังนี้ โซเดียมคลอไรด์ (NaCl) และโซเดียมโบรไมด์ (NaBr) จะได้รับร้อยละผลได้ของ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) แสดงดังตารางที่ 3.7

ตารางที่ 3.7 ชนิดของอิเล็กโทรไลต์ที่มีผลต่อปฏิกิริยา



Entry	Electrolyte	% Yield <sup>a</sup>
1	NaCl	44
2	NaBr	66

<sup>a</sup> Reaction condition: Pt<sup>+</sup>Pt<sup>-</sup>, Voltage/Initial current=5V/0.3 A, 1 (0.84 mmol), 2 (1.008 mmol), EtOH:H<sub>2</sub>O=1mL, 3hr. Isolated yields

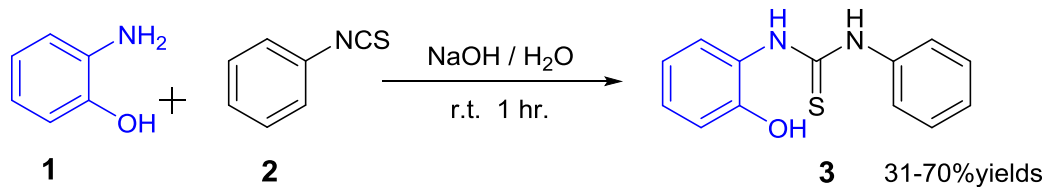
เมื่อผู้วิจัยใช้อิเล็กโทรไลต์เป็นโซเดียมคลอไรด์ (NaCl) ในการตั้งปฏิกิริยา พบว่าได้รับร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 44% (ตารางที่ 3.7 ลำดับที่ 1) แต่เมื่อเปลี่ยนชนิดของอิเล็กโทรไลต์เป็นโซเดียมโบรไมด์ (NaBr) พบว่าได้รับร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 66% (ตารางที่ 3.7 ลำดับที่ 2) ซึ่งมีค่ามากขึ้น เนื่องจากในปฏิกิริยาไฟฟ้าเคมีที่ขั้วแอนโนดจะเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของสารที่ทำหน้าที่เป็นอิเล็กโทรไลต์ เมื่อนำโซเดียมคลอไรด์เป็นอิเล็กโทรไลต์ พบว่าจะเกิดการเปลี่ยนแปลงจากคลอไรด์ไอออน (Cl<sup>-</sup>) เป็นคลอรีน (Cl<sub>2</sub>) ซึ่งเมื่อนำมาเปรียบเทียบกับความสามารถความเป็นตัวออกซิไดซ์ (oxidizing agent) พบว่า คลอรีน (Cl<sub>2</sub>) จะมีประสิทธิภาพในการรับอิเล็กตรอนได้ดีกว่าโบรมีน (Br<sub>2</sub>) และไอโอดีน (I<sub>2</sub>) ดังนั้นจากการค้นหาชนิดของอิเล็กโทรไลต์ที่เหมาะสมและให้ร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ที่มีค่ามากที่สุดคือ โซเดียมโบรไมด์ (NaBr)

## บทที่ 4

### สรุปผลการทดลอง

#### 4.1 การสังเคราะห์ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3)

ในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยสามารถสังเคราะห์ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3) ได้เมื่อใช้สารตั้งต้นเป็น 2-อะมิโนฟีโนล (1) และฟีนิลไอโซโทไซยาเนต (2) ในสภาวะที่มีเบสเป็นโซเดียมไฮดรอกไซด์ (NaOH) ในน้ำจึงเกิดการควบแน่น และได้ผลิตภัณฑ์ (3) เป็นของแข็งสีส้มเข้ม มีร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์อยู่ในช่วง 31-70 เปอร์เซ็นต์ แสดงได้ดังแผนภาพที่ 4.1

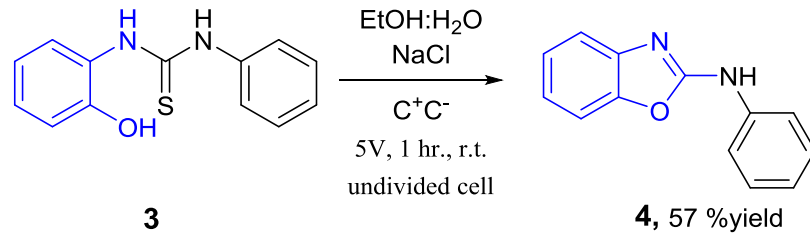


แผนภาพที่ 4.1 สรุปการสังเคราะห์ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3)

#### 4.2 การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) โดยใช้วิธีทางเคมีไฟฟ้า จาก 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3)

ในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยสามารถสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) ได้โดยใช้สารตั้งต้นเป็น 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3) ผ่านวิธีทางเคมีไฟฟ้า พบว่าเมื่อทำการทดลองเพื่อหาสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการเกิดผลิตภัณฑ์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) ที่ต้องการ จะต้องใช้ศักย์ไฟฟ้าที่คงที่ที่ 5.00 โวลต์ ขั้วคาร์บอนเป็นขั้วแคโทด และแอโนดและใช้ตัวทำละลายคือเอทานอลและน้ำ ตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง และใช้อิเล็กโทรไลต์เป็นโซเดียมคลอไรด์ (NaCl) ทำให้ร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ที่เป็น 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) 57 เปอร์เซ็นต์โดยคำนวณจากร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์จากผลของ NMR (% NMR yields) แสดงได้ดังแผนภาพที่ 4.2

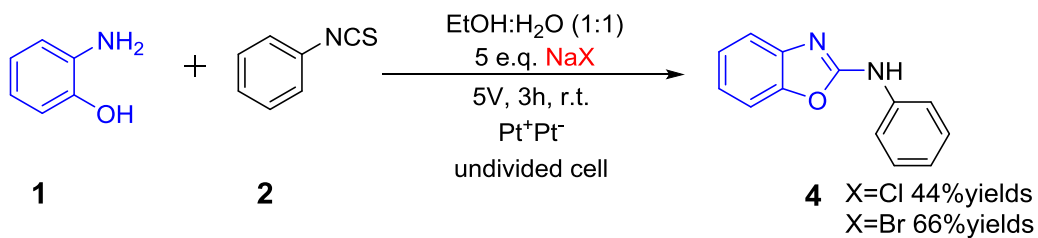




แผนภาพที่ 4.2 สรุปรูปการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) จาก (3) โดยใช้วิธีทางเคมีไฟฟ้า

#### 4.3 การสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) โดยใช้วิธีทางเคมีไฟฟ้าแบบหม้อเดียว จาก 2-อะมิโนฟีโนล (1) และฟีนิลไอโซไทโอไซยาเนต (2)

ในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยสามารถสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) ได้โดยใช้สารตั้งต้นเป็น 2-อะมิโนฟีโนล (1) และฟีนิลไอโซไทโอไซยาเนต (2) โดยตรงผ่านวิธีทางเคมีไฟฟ้า พบว่าเมื่อทำการทดลองเพื่อหาสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการเกิดผลิตภัณฑ์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) ที่ต้องการ จะต้องใช้ศักย์ไฟฟ้าที่คงที่ที่ 5.00 โวลต์ ขั้วแพลทตินัมเป็นขั้วแคโทดและแอโนดและใช้ตัวทำละลายคือเอทานอลและน้ำ ตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 3 ชั่วโมง และใช้อิเล็กโทรไลต์เป็นโซเดียมโบรไมด์ (NaBr) จำนวน 5 equivalent ทำให้ร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ที่เป็น 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) 66 เปอร์เซ็นต์ หรือใช้อิเล็กโทรไลต์เป็นโซเดียมคลอไรด์ (NaCl) จำนวน 5 equivalent ทำให้ร้อยละผลได้ของผลิตภัณฑ์ที่เป็น 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) 44 เปอร์เซ็นต์ แสดงได้ดังแผนภาพที่ 4.3



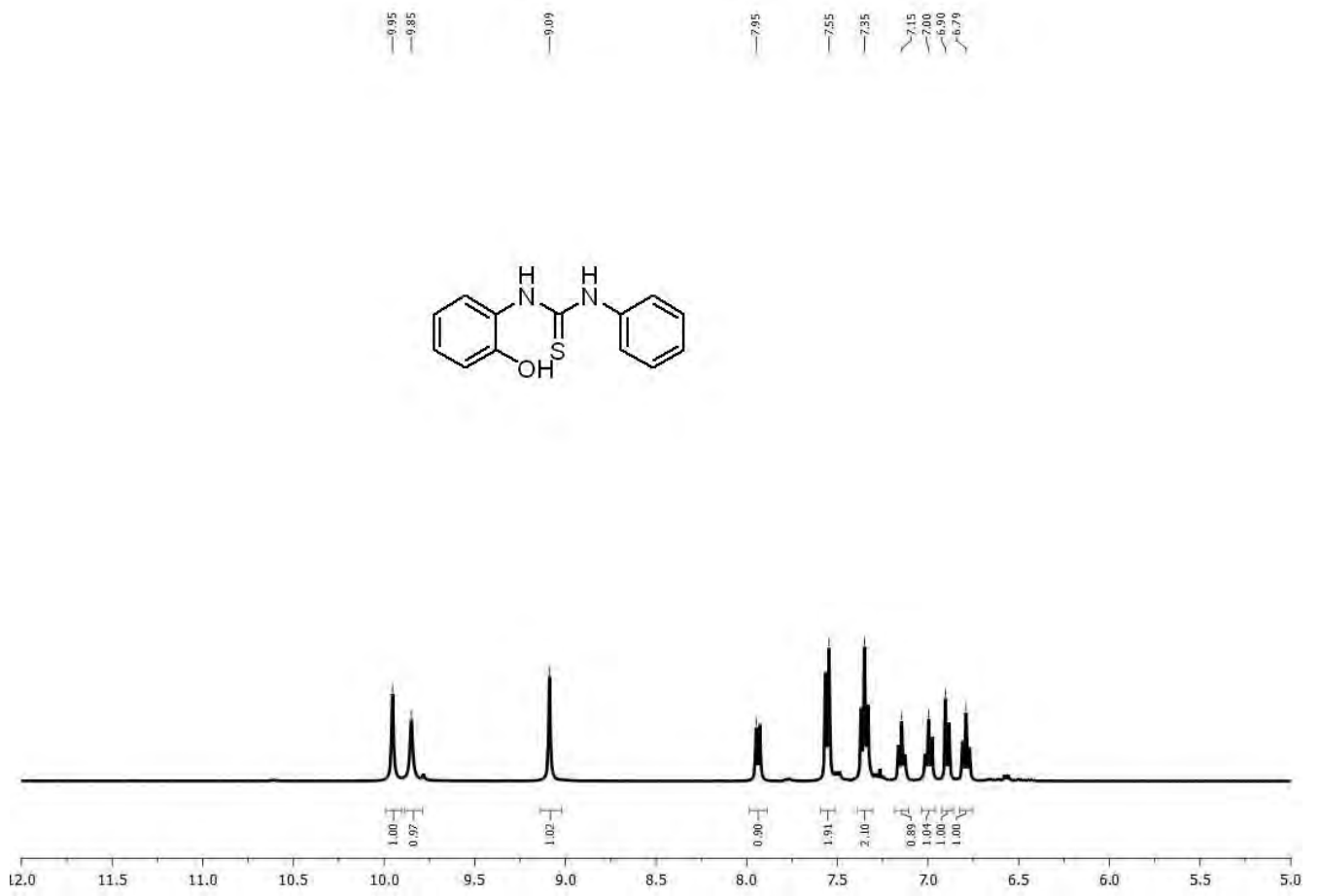
แผนภาพที่ 4.3 สรุปรูปการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล (4) โดยตรงจาก (1) ใช้วิธีทางเคมีไฟฟ้าแบบหม้อเดียว

## เอกสารอ้างอิง

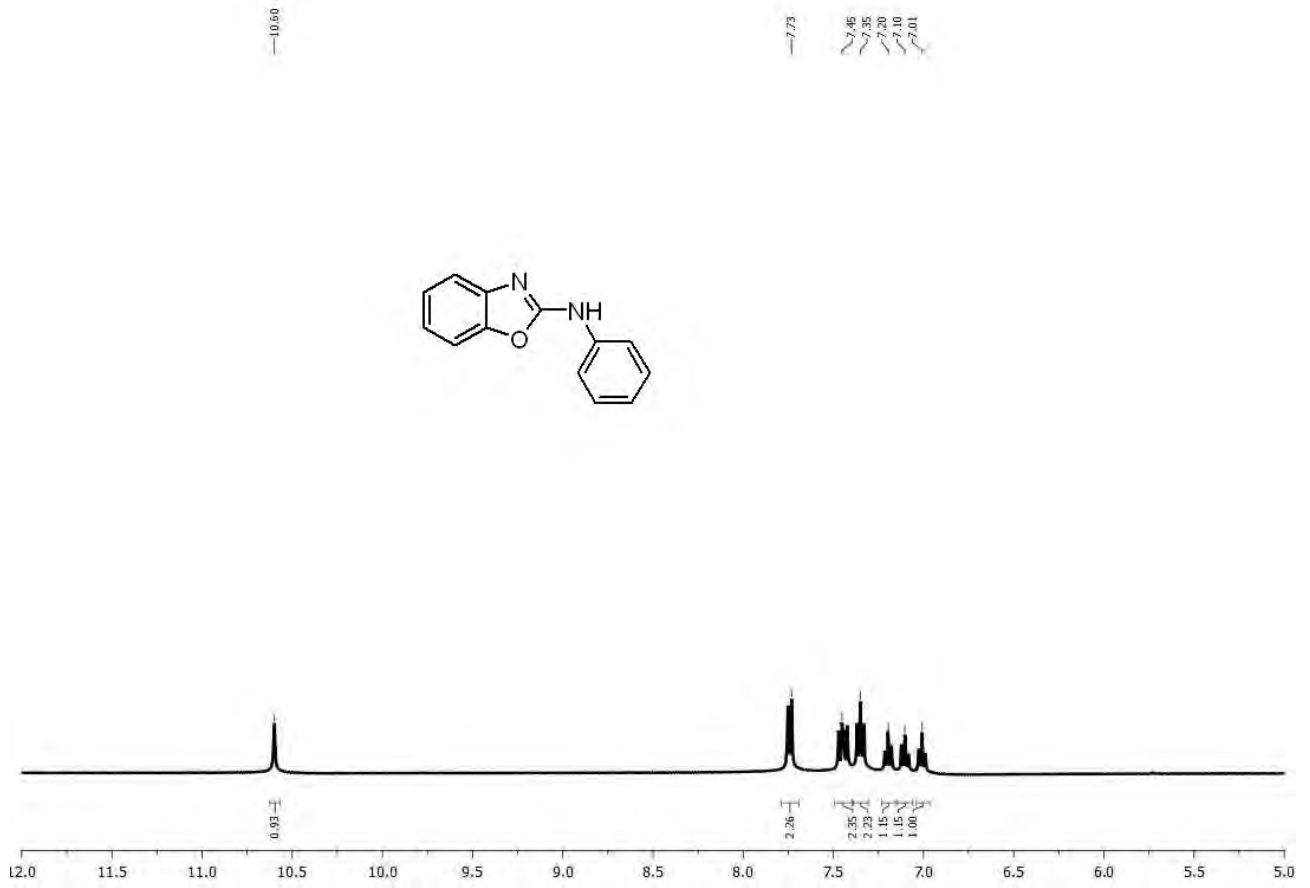
1.	Yadav, V.K.; Srivastava, V.P.; Yadav, L.D.S. Iodide Catalyzed Synthesis of 2-Aminobenzoxazoles via Oxidative Cyclodesulfurization of Phenolic Thioureas with Hydrogen Peroxide. <i>Tetrahedron Lett.</i> <b>2018</b> , <i>59</i> , 252-255.
2.	Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P.S.; Synthetic Organic Electrochemical Methods Since 2000: On the Verge of a Renaissance. <i>Chem. Rev.</i> <b>2017</b> , <i>117</i> , 13230-13319.
3.	Elgrishi, N.; Rountree, K.J.; McCarthy, B.D.; Rountree, E.S.; Eisenhart, T.T.; Dempsey, J.L. A Practical Beginner's Guide to Cyclic Voltammetry. <i>J. Chem. Educ.</i> <b>2018</b> , <i>95</i> , 197-206.
4.	Murata, Y.; Matsumoto, N.; Miyata, M.; Kitamura, Y.; Kakusawa, N.; Matsumura, M.; Yasuike, S. One-pot reaction for the synthesis of N-substituted 2-aminobenzoxazoles using triphenylbismuth dichloride as cyclodesulfurization reagent. <i>J. Organomet. Chem.</i> <b>2018</b> , <i>859</i> , 18-23.
5.	Fuchigama, T.; Inagi, S.; Atobe, M. Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry. <i>Wiley</i> , <b>2015</b> , 11-33.
6.	Li, W.C.; Zeng, C.C.; Hu, L.M.; Tian, H.Y.; Little, L.D. Efficient Indirect Electrochemical Synthesis of 2-substituted Benzoxazoles using Sodium Iodide as Mediator. <i>Adv. Synth. Catal.</i> <b>2013</b> , <i>355</i> , 2884-2890.
7.	Khatik, G.L.; Dube, N.; Pal, A.; Nair, V.A. Highly Efficient One-pot Synthesis of 2-aminobenzoxazole using Triflic Acid as a Cyclodesulfurizing Reagent. <i>Synth. Commun.</i> <b>2011</b> , <i>41</i> , 2631-2639.
8.	Koleda, O.; Broese, T.; Noetzel, J.; Roemelt, M.; Suna, E.; Francke, R. Synthesis of Benzoxazoles using Electrochemically Generated Hypervalent Iodine. <i>J. Org. Chem.</i> <b>2017</b> , <i>82</i> , 11669-11681.
9.	Ogura, H.; Mineo, S.; Nakagawa, K. Studies on Heterocyclic Compounds XXXIV. Synthesis of 2-substituted Aminobenzoxazoles with Nickle Peroxide. <i>Bull. Chem. Pharm.</i> <b>1981</b> , <i>29</i> , 1518-1524.
10.	Chang, H.S.; Yon, G.H.; Kim, Y.H. Facile Synthesis of 2-substituted Aminobenzoxazoles. One Pot Cyclodesulfurization of N-(2-Hydroxyphenyl)-N'-phenylthioureas with Superoxide Radical Anion. <i>Chem. Soc. Jpn.</i> <b>1986</b> , 1291-1294.
11.	Yella, R.; Patel, B.K. One-Pot Synthesis of Five and Six Membered N, O, S-Heterocycles Using a Dibrromide Reagent. <i>J. Comb. Chem.</i> <b>2010</b> , <i>12</i> , 754-763.

12.	Cioffi, C.L.; Lansing, J.J.; Yuksel, H. Synthesis of 2-Aminobenzoxazoles using Tetramethyl Orthocarbonate or 1,1-Dichlorodiphenoxymethane. <i>J. Org. Chem.</i> <b>2010</b> , <i>75</i> , 7942-7945.
13.	Zhang, X.; Jia, X.; Wang, J.; fan, X. An economically and environmentally sustainable synthesis of 2-aminobenzothiazoles and 2-aminobenzoxazoles promoted by water. <i>Green Chem.</i> <b>2011</b> , <i>13</i> , 413-418.
14.	Phakhodee, W.; Duangkamol, C.; Wiriya, N.; Pattarawarapan, M. Ultrasound-assisted Synthesis of Substituted 2-aminobenzimidazoles, 2-aminobenzoxazoles, and related heterocycles. <i>Tetrahedron Lett.</i> <b>2016</b> , <i>57</i> , 5290-5293.
15.	Huang, P.; Wang, P.; Tang, S.;Fu, Z.; Lei, A. Electro-Oxidative S-H/S-H Cross-Coupling with Hydrogen Evolution: Facile Access to Unsymmetrical Disulfides. <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> <b>2018</b> , <i>57</i> , 8115–8119.
16.	Liu, K.; Wu, J.; Deng, Y.; Song, C.; Song, W.; Lei, A. Electrochemical C-H/N-H Oxidative Cross Coupling of Imidazopyridines with Diarylamines to Synthesize Triarylamine Derivatives. <i>ChemElectroChem.</i> <b>2019</b> , <i>6</i> , 4173-4176.
17.	Tang, S.; Liu, Y.; Li, L.; Ren, X.; Li, J.; Yang, G.; Li, H.; Yuan, B. Scalable Electrochemical Oxidant-and Metal-Free Dehydrogenative Coupling of S–H/N–H. <i>Org. Biomol. Chem.</i> <b>2019</b> , <i>17</i> , 1370-1374.
18.	Theeranon Tankam, Development of Green Method for Synthesis of 2-Aminobenzoxazoles from Organosulfurs (Master’s Thesis, Faculty of Science, Chulalongkorn University, 2019), p.65.
19.	Coulombmetry. [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก : <a href="https://il.mahidol.ac.th/e-media/electrochemistry/web/Eanal/anal_coulometry.htm">https://il.mahidol.ac.th/e-media/electrochemistry/web/Eanal/anal_coulometry.htm</a> . (วันที่สืบค้นข้อมูล: 27 เมษายน 2562).
20.	The Oxidizing Ability of The Group 7 Elements (The halogen). [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก: <a href="https://www.chemguide.co.uk/inorganic/group7/halogensasoas.html">https://www.chemguide.co.uk/inorganic/group7/halogensasoas.html</a> . (วันที่สืบค้นข้อมูล: 26 เมษายน 2562).

# ภาคผนวก



รูปที่ ก.1 <sup>1</sup>H-NMR ของ 1-(2-ไฮดรอกซีฟีนิล)-3-ฟีนิลไทโอยูเรีย (3)



รูปที่ ก.2 <sup>1</sup>H-NMR ของ -อะมิโนเบนซอทริอาโซล (4)

## ประวัติผู้วิจัย

นางสาวธมลภักษ์ พุฒิพัฒน์วรกุล เกิดเมื่อวันที่ 30 เดือนธันวาคม พ.ศ. 2539 ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาชั้นมัธยมศึกษาตอนปลายจากโรงเรียนสตรีวิทยา จังหวัดกรุงเทพมหานคร เข้าศึกษาต่อหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2559 ที่อยู่สามารถติดต่อได้ บ้านเลขที่ 29/185 หมู่บ้านชวนชื่น (ปิ่นเกล้า วงแหวน) ตำบลปลายบาง อำเภอบางกรวย จังหวัดนนทบุรี รหัสไปรษณีย์ 11130 อีเมล Thamonphat.p@hotmail.com