

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การพัฒนาปฏิกิริยาออกซิเดชันสะอาดโดยใช้เอมีนเอ็น-ออกไซด์เป็นตัวออกซิไดซ์	
ผู้เขียน	นายบรรณรักษ์ คุ่มรักษา	
ปริญญา	ปรัชญาดุษฎีบัณฑิต (เคมี)	
คณะกรรมการที่ปรึกษา	ผศ. ดร. มุกดา ภัทราราวพันธุ์	อาจารย์ที่ปรึกษา
	ดร. วงศ์ พะโคติ	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
	ผศ. ดร. ศิริรัตน์ จันทจรรณี	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

เอมีนเอ็น-ออกไซด์เป็นรีเอเจนต์ที่ว่องไวในการทำให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน ทั้งการเป็นตัวออกซิไดซ์ และตัวออกซิไดซ์ร่วม เมื่อไม่กี่ปีมานี้แนวคิดของเคมีสีเขียวได้ถูกนำมาใช้เป็นแนวทางสำหรับการพัฒนาวิธีการสังเคราะห์และกระบวนการทางเคมีแบบใหม่ที่น่าสนใจไปสู่การลดปัญหาสิ่งแวดล้อม จากหลักการกล่าวงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาวิธีการใหม่ที่สะอาดกว่าในการทำปฏิกิริยาออกซิเดชันด้วยการใช้เอมีนเอ็น-ออกไซด์เป็นตัวออกซิไดซ์ วิธีการสังเคราะห์ที่สะอาดได้แก่ การกระตุ้นด้วยไมโครเวฟและคลื่นเหนือเสียง ของเหลวไอออนิก การทำปฏิกิริยาที่ปราศจากตัวทำละลาย และการใช้รีเอเจนต์สนับสนุนบนของแข็ง จะถูกนำมาใช้เพื่อเพิ่มผลได้ของผลิตภัณฑ์ และเพิ่มประสิทธิภาพของการออกซิเดชันด้วยเอมีนเอ็น-ออกไซด์ สารอินทรีย์หลายชนิด เช่น สารอินทรีย์เฮไลด์และอัลกอฮอล์จะถูกนำมาใช้เป็นสารตั้งต้น

การศึกษาเรื่องแรก การออกซิเดชันด้วยเอ็น-เมธิลมอร์ฟอรีนเอ็น-ออกไซด์ (เอ็นเอ็มโอ) ได้ถูกพัฒนาขึ้นโดยใช้แหล่งพลังงานทางเลือกได้แก่ คลื่นเหนือเสียง และไมโครเวฟ การทำปฏิกิริยาดังกล่าวด้วยคลื่นเหนือเสียงโดยใช้เอ็นเอ็มโอ 4 เท่าของโมลสารตั้งต้นใน ตัวทำละลายไดเมทิลซัลโฟไซด์ (ดีเอ็มเอสโอ) เบนซิลิกเฮไลด์หลายชนิดถูกเปลี่ยนไปอัลดีไฮด์ที่สัมพันธ์กันได้อย่างรวดเร็วภายในเวลา 10 นาที อย่างไรก็ตามการใช้ดีเอ็มเอสโอทำให้สภาวะนี้ไม่เหมาะสมตามหลักการของเคมีสีเขียว ดังนั้นวิธีการที่สะอาดสำหรับการออกซิเดชันสารอินทรีย์เฮไลด์อีกวิธีหนึ่งจึงถูกพัฒนาขึ้น โดยการใช้ของเหลวไอออนิกเป็นตัวทำละลายภายใต้การกระตุ้นด้วยไมโครเวฟ การผสมผสานกันของไมโครเวฟและของเหลวไอออนิกทำให้เกิดการออกซิเดชันของเบนซิลิกเฮไลด์อย่างรวดเร็ว ได้ผลได้ของ

ผลิตภัณฑ์ดีถึงดีเยี่ยมภายในเวลาอันสั้น การใช้ของเหลวไอออนิกช่วยให้ง่ายต่อขั้นตอนหลังสิ้นสุดปฏิกิริยา ขณะที่ของเหลวไอออนิกก็สามารถเก็บและนำกลับมาใช้ใหม่ได้ นอกจากนี้วิธีการใหม่ที่ถูกพัฒนาขึ้นนี้ยังถูกนำมาใช้กับการออกซิเดชันของสารชนิดเดียวกันด้วยไฟรีดิน เอ็น-ออกไซด์ (พีวีเอ็นไอ) ได้อย่างมีประสิทธิภาพโดยให้ผลได้ของผลิตภัณฑ์อัลดีไฮด์ในระดับดีถึงดีเยี่ยม

การใช้รีเอเจนต์สนับสนุนของแข็งเอื้อให้สามารถใช้รีเอเจนต์ปริมาณมากๆ ในขับเคลื่อนปฏิกิริยาให้เกิดอย่างสมบูรณ์ได้ และง่ายต่อการแยกสารผลิตภัณฑ์ออกมาด้วยการกรองอย่างง่าย ดังนั้นเอมีนเอ็น-ออกไซด์สนับสนุนของแข็งชนิดใหม่จึงถูกออกแบบและสังเคราะห์ขึ้นสำหรับใช้เป็นตัวออกซิไดซ์เมธิลเพอร์รีดินเอ็น-ออกไซด์สนับสนุนพอลิเมอร์ของเหลวไอออนิกได้ถูกเตรียมขึ้นและใช้ซอร์บัสเป็น P4 รีเอเจนต์ที่เตรียมขึ้นมานี้ถูกทดสอบประสิทธิภาพเบื้องต้นในการเป็นตัวออกซิไดซ์ในปฏิกิริยาออกซิเดชันของเบนซิลคลอไรด์ พบว่า P4 สามารถเปลี่ยนเบนซิลคลอไรด์ไปเป็นเบนซิลอัลดีไฮด์ได้ 41% ที่สภาวะการกระตุ้นด้วยคลื่นเหนือเสียงที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง

การศึกษาต่อมา เทคนิคการใช้คลื่นเหนือเสียงถูกนำมาพัฒนาวิธีการใหม่ของการออกซิเดชันและรีดักทีฟอะมิเนชันของเบนซิลเฮไลด์ ภายใต้สภาวะที่ปราศจากตัวทำละลาย ภายในขอบปฏิกิริยาเดียวกันวิธีนี้ใช้เอ็นเอ็มไอ 1.5 เท่าของโมลสารตั้งต้นเพื่อเปลี่ยนสารอินทรีย์เฮไลด์ไปเป็นสารประกอบคาร์บอนิลที่สัมพันธ์กัน ก่อนจะทำให้ปฏิกิริยารีดักทีฟอะมิเนชันโดยการเติมเอมีนและโซเดียมโบโรไฮไดรด์ เบนซิลเฮไลด์หลายชนิดกับเอมีนชนิดต่างๆ สามารถถูกเปลี่ยนไปเป็นเอมีนทุติยภูมิ และเอมีนตติยภูมิได้อย่างมีประสิทธิภาพโดยให้ผลได้ของผลิตภัณฑ์ในระดับดีถึงดีเยี่ยม โดยปราศจากการเกิดอัลคิลเลชัน และออกซิเดชันส่วนเกิน

ในการพยายามเปลี่ยนอัลกอฮอล์ไปเป็นคาร์บอนิลที่สัมพันธ์กันโดยใช้เอ็นเอ็มไอเป็นตัวออกซิไดซ์ทั้งกรดบรอนสเตด และกรดลิวอิสถูกศึกษาในการเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ในการใช้ไมโครเวฟช่วยปฏิกิริยาออกซิเดชันของอัลกอฮอล์ในของเหลวไอออนิก แต่น่าเสียดายที่ความพยายามนี้ไม่ให้ผลที่น่าพึงพอใจ เนื่องจากมีผลิตภัณฑ์ร่วมที่ไม่ต้องการของโทลูอินเกิดขึ้นในปริมาณมาก ดังนั้นวิธีการใหม่สำหรับการออกซิเดชันอัลกอฮอล์จึงถูกพัฒนาขึ้นโดยใช้การทำปฏิกิริยาแบบลำดับขั้นของไอโอดีนเนชัน และออกซิเดชันภายใต้การกระตุ้นด้วยคลื่นเหนือเสียง ซึ่งทำได้โดยใช้การทำปฏิกิริยาของอัลกอฮอล์ด้วยพอลิเมอร์สนับสนุนไทราฟีนิลฟอสฟีน และไอโอดีน สารอนุพันธ์ของไอโอดีนได้ถูกทำให้เกิดขึ้นโดยการออกซิเดชันด้วยเอ็นเอ็มไอ เพื่อให้ได้สารประกอบคาร์บอนิล

Thesis Title	Development of Green Oxidation Reactions Using Amine <i>N</i> -Oxide as Oxidizing Agents	
Author	Mr. Bannarak Khumraksa	
Degree	Doctor of Philosophy (Chemistry)	
Advisory Committee	Asst. Prof. Dr. Mookda Pattarawarapan	Advisor
	Dr. Wong Phakhodee	Co-advisor
	Asst. Prof. Dr. Sirirat Chancharunee	Co-advisor

ABSTRACT

Amine *N*-oxide is a reactive reagent commonly used as an oxidant and a co-oxidant in a variety of oxidation reactions. In recently years, the “Green Chemistry” concept has emerged as guidelines for the development of new synthetic methodologies and chemical processes which lead to reduction of environmental problem. Based on this criteria, this research aim to develop new greener methodologies for oxidation reactions using amine *N*-oxide as an oxidizing agent. The green synthesis strategies including microwave and ultrasound irradiation, ionic liquids, solvent-free reaction and the used of solid-supported reagent will be applied to improve the product yield and efficiency of the amine *N*-oxide oxidation. A various types of organic substances such as organic halides and alcohols will be used as the substrates.

In the first study, *N*-methyilmorpholine *N*-oxide (NMO) oxidation of organic halides was developed using ultrasonic and microwave as alternative energy source. The ultrasonic reaction was carried out in ultrasonic bath using 4.0 mole equivalent of NMO in dimethylsulfoxide (DMSO) solvent. A range of benzylic halides were smoothly converted to corresponding aldehydes within 10 min. However, the use of DMSO makes this condition less favorable from the green chemistry approach. Thus, another green procedure for organic halide oxidation was developed using ionic liquid as a solvent under microwave irradiation. A combination of microwave and ionic liquid provided rapid oxidation of benzylic halides to the corresponding aldehydes in good to

excellent yields within a few minutes. The use of ionic liquid facilitates work-up procedure, while ionic liquid itself can be easily recovered and reused. Moreover, this new developed protocol was also efficiently applied with pyridine *N*-oxide (PyNO) in the same oxidation reaction, which resulted in good to excellent yield of aldehyde products.

Since the use of solid supported reagents offers the ability to use excess quantities of reagents to drive reactions to completion and allows the ease of product isolation by simple filtration, new solid supported amine *N*-oxide were thus designed and synthesized for use as an oxidizing agent. Polymer ionic liquid supported methyl-piperazine *N*-oxide was prepared and coded as **P4**. These reagents were initially examined an oxidative efficiency in the oxidation of benzyl chloride. It was found that **P4** can converted benzyl chloride into benzaldehyde in 41% under ultrasonic irradiation at room temperature for 1h.

In the next study, an ultrasound technique was employed to develop a one-pot oxidation/reductive amination of benzyl halides under solvent-free condition. The method used 1.5 equiv. of NMO to convert organic halides to the corresponding carbonyl products before subsequent reductive amination in the presence of amines and NaBH₄. Various benzylic halides together with a range of amines could be efficiently converted into the secondary and tertiary amine products in good to excellent yields without over alkylation or over oxidation.

In attempts to convert alcohols to carbonyl compounds using NMO as an oxidant, both the Brønsted and Lewis acids were investigated as a catalyst in the microwave-assisted oxidation of alcohol in ionic liquid. Unfortunately, this attempt failed to give satisfied results by giving substantial amount of undesired toluene by-product. Thus, a new one-pot procedure for alcohol oxidation was developed utilizing iodination/oxidation sequence under ultrasonic irradiation. Through the reaction of alcohols with polymer supported PPh₃ and I₂, the iodo derivatives were generated which underwent oxidation with NMO to afford carbonyl compounds.