547 0567ว
ว 1584ก
ฯ.3

การศึกษาปฏิกิริยาโบโรเนชัน ของ 1,1-ไดโบรโม-3,3-ไดเมทอกซี-2-เมทิล-1-บิวทีน

ปริญญานิพนธ์

ของ

วณิภา นาคลดา

19 พ.ย. 2534

เสนอต่อมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประสานมิตร เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตร ปริญญาการศึกษามหาบัณฑิต วิชาเอกเคมี
กุมภาพันธ์ 2534

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

174437

คณะกรรมการควบคุม และคณะกรรมการสอบได้พิจารณาปริญญานิพนธ์ฉบับนี้แล้ว เห็นสมควรรับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาการศึกษามหาบัณฑิต วิชาเอก เคมี ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒได้

คณะกรรมการควบคุม

.....ประธาน
(ดร.จินดา แต้มบรรจง)

.....กรรมการ
(ผศ.ดร.สุนันท์ ชัยนะกุล)

คณะกรรมการสอบ

.....ประธาน
(ดร.จินดา แต้มบรรจง)

.....กรรมการ
(ผศ.ดร.สุนันท์ ชัยนะกุล)

.....กรรมการที่แต่งตั้งเพิ่มเติม
(รศ.ดร.สุภาลักษณ์ ปรัชชญาสิทธิกุล)

บัณฑิตวิทยาลัยอนุมัติให้รับปริญญานิพนธ์ฉบับนี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาการศึกษามหาบัณฑิต วิชาเอก เคมี ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

.....คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(ศ.ดร.สมนร บัวทอง)

วันที่...1...เดือน...มิถุนายน..... พ.ศ.2534

ประกาศคุณูปการ

ปริญญานิพนธ์นี้ สำเร็จได้ด้วยดี โดยได้รับความช่วยเหลือ และคำแนะนำอย่างดียิ่ง จาก ดร.จินดา แต้มบรรจง ผศ.ดร.สุนันท์ ชัยนะกุล รศ.ดร.สุภาลักษณ์ ปรัชชญาสิทธิกุล และคณาจารย์ในหน่วยวิจัยสารประกอบ B-10 ทุกท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ที่นี้ ขอขอบคุณ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประสานมิตร ที่อนุเคราะห์อุปกรณ์ และสถานที่การทำวิจัยครั้งนี้

สุดท้ายขอกราบขอบคุณ คุณพ่อ คุณแม่ และทุกท่านที่ให้กำลังใจ และให้ความช่วยเหลือผู้วิจัยจนกระทั่งปริญญานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลงด้วยดี

วณิภา นาคลดา

สารบัญ

บทที่		หน้า
1	บทนำ	1
	ภูมิหลัง	1
	ความมุ่งหมายของการศึกษาค้นคว้า	5
	ความสำคัญของการศึกษาค้นคว้า	5
	ขอบเขตการศึกษาค้นคว้า	5
	คำนิยามศัพท์เฉพาะ	5
2	เอกสารที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย	7
3	วิธีดำเนินการทดลอง	19
	1. การเตรียม 1,1-ไดโบรโม-3,3-ไดเมทอกซี-2-เมทิล-1-บิวทีน	19
	1.1 การเตรียม 1,1-ไดโบรโม-1-โพรพีน	19
	1.2 การเตรียม 1,1,1-ไตรโบรโม-2-เมทิลบิวเทน-3-โอน	20
	1.3 การเตรียม 1,1-ไดโบรโม-2-เมทิล-1-บิวทีน-3-โอน	21
	1.4 การเตรียม 1,1-ไดโบรโม-3,3-ไดเมทอกซี-2-เมทิล-1-บิวทีน	21
	2. ปฏิกิริยาโบโรเนชัน ของ1,1-ไดโบรโม-3,3-ไดเมทอกซี-2-เมทิล-1-บิวทีน	22
4	ผลการทดลอง	24
5	อภิปรายผล	26
	บรรณานุกรม	32
	ภาคผนวก ก.	37
	ภาคผนวก ข.	41
	ประวัติย่อผู้วิจัย	53

บัญชีตาราง

ตาราง		หน้า
1	แสดงนิวไคลด์ที่มีภาคตัดขวางในการจับนิวตรอนสูง	2
2	แสดงผลของหมู่แทนที่ต่อการละลาย และอัตราส่วนของปริมาณโบรอน-10 ในเนื้องอกต่อปริมาณโบรอน-10 ในสมอง	10
3	แสดงการศึกษาความเป็นพิษของสารในหนู	11
4	แสดงการกระจายของโบรอน-10 ในเนื้อเยื่อของหนูที่เวลาต่าง ๆ	13
5	แสดงสูตรโครงสร้างของกรดอะมิโน เปรียบเทียบกับสารประกอบเอมีน-คาร์บอกซีโบเรน	14
6	สมบัติทางกายภาพของสารประกอบที่สังเคราะห์ได้	24
7	ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปีของผลิตภัณฑ์แต่ละชนิด	26

บัญชีภาพประกอบ

ภาพประกอบ หน้า

1 แสดงโครงสร้างของสารประกอบโบราซาโรไพริดีน 4

2 สมการเคมีแสดงขั้นตอนการสังเคราะห์ 1,1-ไดโบรโม-3,3-ไดเมทอกซี-2-เมทิล-1-บิวทีน 6

3 แสดงสูตรโครงสร้างของโบราซาโรไทอิโนไพริดีน 16

4 สมการเคมีแสดงการสังเคราะห์ 3,2-โบราซาโรไพริดีนและอนุพันธ์จากโบราซาโรไพริดีน 17

5 แสดงโครงสร้างของสารที่สังเคราะห์ขึ้น 31

6 แสดงการดูดกลืนแสงอินฟราเรด ของ 1,1-ไดโบรโม-1-โพรพีน ตรวจสอบในสภาพของเหลว 42

7 แสดง ^{1}H-NMR สเปกตรัมของ 1,1-ไดโบรโม-1-โพรพีน ตรวจสอบในสภาพของเหลว 43

8 แสดงการดูดกลืนแสงอินฟราเรดของของผสมที่มี 1,1,1-ไตรโบรโม-2-เมทิลบิวเทน-3-โอน ตรวจสออในสภาพของเหลว 44

9 แสดง ^{1}H-NMR สเปกตรัมของของผสมที่มี 1,1,1-ไตรโบรโม-2-เมทิลบิวเทน-3-โอน โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย 45

10 แสดงการดูดกลืนแสงอินฟราเรดของ 1,1-ไดโบรโม-2-เมทิล-1-บิวทีน-3-โอน ตรวจสอบในสภาพของเหลว 46

11 แสดง ^{1}H-NMR สเปกตรัม 1,1-ไดโบรโม-2-เมทิล-1-บิวทีน-3-โอน โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย 47

12 แสดงการดูดกลืนแสงอินฟราเรดของของผสมที่มี 1,1-ไดโบรโม-3,3-ไดเมทอกซี-2-เมทิล-1-บิวทีน ตรวจสอบในสภาพของเหลว 48

13 แสดง ^{1}H-NMR สเปกตรัมของของผสมที่มี 1,1-ไดโบรโม-3,3-ไดเมทอกซี-2-เมทิล-1-บิวทีน โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย 49

14 แสดงการดูดกลืนแสงอินฟราเรดของสาร *V* ตรวจสอบในสภาพของแข็ง (KBr)..... 50

15 แสดง ^{1}H-NMR สเปกตรัมของสาร *V* โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย 51

16 แสดง แมสสเปกตรัมของสาร *V* 52

บทที่ 1

บทนำ

ภูมิหลัง

ในปัจจุบันโรคมะเร็งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของประชากรในเกือบจะทุกประเทศ รวมทั้งประเทศไทย จากสถิติของกระทรวงสาธารณสุขในปี 2530 ปรากฏว่าโรคมะเร็งเป็นสาเหตุการตายของประชากรไทยสูงเป็นอันดับที่ 2 รองจากโรคหัวใจ

การรักษาโรคมะเร็งโดยทั่วไปมี 3 วิธี คือ

1. การผ่าตัด เป็นการตัดเนื้องอกออกไป แต่วิธีนี้มีข้อจำกัดในผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งหรืออยู่ในตำแหน่งที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ เช่น ตา จมูก สมอง

2. เคมีบำบัด (chemotherapy) เป็นการรักษามะเร็งโดยใช้สารเคมี ได้แก่

2.1 สารที่มีสูตรโครงสร้างคล้ายสารมัธยันตร์ (intermediate) หรือคล้ายซับสเตรท (substrate) ของปฏิกิริยาชีวเคมีในร่างกาย แต่ไม่สามารถทำหน้าที่เหมือนสารเหล่านั้นได้ จึงขัดขวางการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีของเซลล์มะเร็ง

2.2 ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็ง ได้แก่ อัลคาลอยด์ (alkaloid)และไกลโคไซด์ (glycoside) จากพืชบางชนิด และสารปฏิชีวนะ

2.3 ฮอร์โมน (hormone) และฮอร์โมนแอนทาโกนิสท์ (hormone antagonist) มีวิธีการรักษาหลายวิธี เช่น ทำให้ขาดฮอร์โมน ให้ฮอร์โมนปริมาณสูง หรือฮอร์โมนเพศตรงข้าม

2.4 ยารักษามะเร็งชนิดอื่นๆ เช่น ซิสพลาติน [cisplatin, $Pt(Cl)_4(NH_3)_2$)] ใช้ในการรักษามะเร็งรังไข่ อัณฑะ คอและศีรษะ แต่มีพิษต่อไต

อย่างไรก็ตามการใช้สารเคมีเหล่านี้อาจก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ (mutagenicity) หรือเกิดมะเร็ง (carcinogenicity) ได้

3. รังสีบำบัด (radiotherapy) เป็นการนำรังสีมาใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง อาจใช้รังสีบำบัดมะเร็งเพียงอย่างเดียว หรือใช้รังสีควบคู่กับการรักษาโดยวิธีอื่น เช่น การฉายรังสีก่อนการผ่าตัด การฉายรังสีหลังการผ่าตัด การฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด รังสีที่นำมาใช้รักษามะเร็งมาจากรังสีเอ็กซ์(X-ray) สารรังสีไอโซโทป(radioisotopes) ซึ่งมีผลข้างเคียงจากการได้รับรังสีปริมาณสูงในช่วงเวลาสั้นๆ ทำให้เซลล์ในไขกระดูกลดลง ทำให้ภูมิต้านทานโรคต่างๆเสีย ส่วนผลที่เกิดขึ้นในระยะยาวแบบเรื้อรัง ได้แก่ การเป็นหมัน การเป็นมะเร็งจากรังสี มะเร็งในเม็ดเลือดขาว และเกิดการเปลี่ยนแปลงของยีน

จากการรักษามะเร็งวิธีต่างๆยังไม่ปรากฏผลที่น่าพอใจ อีกทั้งมีผลข้างเคียงจากการรักษามาก ดังนั้นจึงมีการคิดค้นการรักษาที่ทำให้มีผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกติน้อยที่สุดหรือไม่มีเลย แต่มีประสิทธิภาพในการทำลายเซลล์มะเร็งมากที่สุด การรักษานี้เป็นไปได้ก็ต่อเมื่อสิ่งที่ใช้ในการรักษามีผลเฉพาะที่เซลล์มะเร็งเท่านั้น

การรักษาโดยกระบวนการจับนิวตรอน (Neutron Capture Therapy, NCT) เป็นการรักษาโดยอาศัยปฏิกิริยานิวเคลียร์ระหว่างนิวตรอนกับนิวไคลด์ (nuclide) ที่สามารถจับนิวตรอน แล้วให้อนุภาคที่มีพลังงานมากพอที่จะทำลายเซลล์ นิวไคลด์ที่เหมาะสมคือ โบรอน-10 เนื่องจากมีภาคตัดขวางในการจับนิวตรอน (neutron cross section capture) สูงถึง 3,850 บาร์น (barns) นอกจากโบรอน-10แล้วยังมีนิวไคลด์ที่มีภาคตัดขวางในการจับนิวตรอนสูงดังแสดงในตาราง 1 แต่นิวไคลด์ส่วนใหญ่ให้รังสีแกมมาซึ่งทำลายเซลล์เป็นบริเวณกว้าง แม้ว่าลิเทียม-6 และ ยูเรเนียม-235 จะไม่ให้รังสีแกมมา แต่ลิเทียม-6 มีภาคตัดขวางในการจับนิวตรอนน้อยกว่าโบรอน-10 ส่วนยูเรเนียม-235 เมื่อเกิดปฏิกิริยานิวเคลียร์แล้วให้อนุภาคที่มีเลขมวล 85 ถึง 104 และ 130 ถึง 149 อนุภาคที่เกิดจากปฏิกิริยานิชชั่นนี้(fission) มีพลังงานมากกว่าโบรอน-10 30-40 เท่า จึงทำลายเซลล์เป็นบริเวณกว้าง (Soloway. 1964:203-205)

ตาราง 1 แสดงนิวไคลด์ที่มีภาคตัดขวางในการจับนิวตรอนสูง

นิวไคลด์	ภาคตัดขวางในการจับนิวตรอน (บาร์น)
^{6}Li	873
^{113}Cd	24,000
^{149}Sm	46,000
^{156}Eu	14,000
^{157}Gd	2,000,000
^{164}Dy	2,620
^{199}Hg	2,500
^{235}U	549

โบรอน-10 เป็นอกัมมันตรังสีไอโซโทปที่มีในธรรมชาติร้อยละ 18.3 (Soloway. 1964:203) เมื่อจับนิวตรอนพลังงานต่ำ (0.25 eV.) จะเกิดปฏิกิริยาดังนี้

$$^{10}_{5}B + {}^{1}_{0}n \longrightarrow (^{11}_{5}B) \longrightarrow {}^{7}_{3}Li + \alpha + 2.4\ MeV.$$

อนุภาคแอลฟาที่เกิดขึ้น สามารถไอออนไนซ์สารเคมีในเซลล์หรือทำลายเซลล์ นิวตรอนระดับพลังงานต่ำนี้ไม่มีอันตรายต่อร่างกายและอนุภาคที่เกิดขึ้นอยู่ในรัศมี 9 ไมครอน จากจุดศูนย์กลางของปฏิกิริยา ดังนั้นการทำลายเซลล์จะเกิดขึ้นเฉพาะตำแหน่งที่มีโบรอน-10 หรือในขอบเขต 9 ไมครอนเท่านั้น

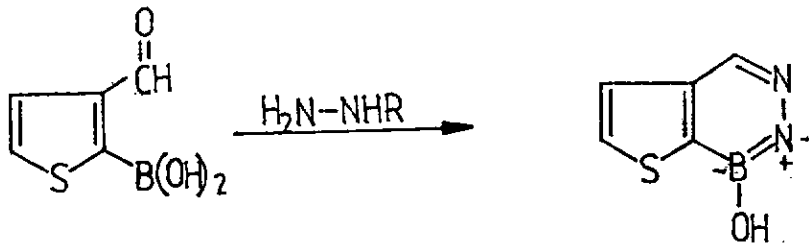
การรักษามะเร็งโดยกระบวนการจับนิวตรอน ที่มีโบรอน-10 เป็นนิวไคลด์ (^{10}B-Neutron Capture Therapy, ^{10}B-NCT) จะใช้โบรอน-10 ในรูปสารประกอบ ซิ่งฮอว์โทรน และคนอื่น ๆ (Hawthrone and others. 1972:429) ได้เสนอสมบัติของสารประกอบโบรอนที่มีสมบัติเหมาะสมต่อกระบวนการ ^{10}B-NCT 2 ประการ คือ

1. มีความเป็นพิษต่ำ มีความเสถียรสูง สามารถละลายน้ำได้ดีที่ pH 7.4
2. มีความจำเพาะต่อเซลล์มะเร็งมากกว่าเซลล์ปกติอย่างน้อย 10 เท่า

สารประกอบโบรอนที่ใช้ในปัจจุบัน ส่วนใหญ่ยังมีความเป็นพิษสูง และความสามารถในการจับกับเซลล์มะเร็งไม่ดี ทำให้ผลการรักษาด้วยวิธี ^{10}B-NCT ไม่น่าพอใจ

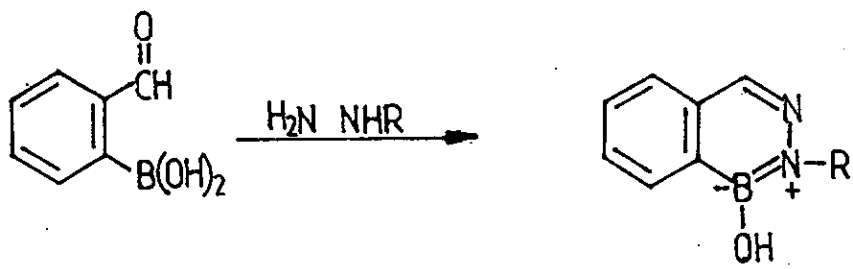
สารประกอบโบรอนที่มีสมบัติตามต้องการ ควรเป็นสารประกอบที่มีความจำเพาะที่ร่างกายยอมรับคือ สารประกอบชีวโมเลกุล (biomolecule) เช่น กรดอะมิโน กรดไขมัน เป็นต้น และสารประกอบโบรอนที่เป็นอนุพันธ์ของกรดอะมิโนน่าจะเป็นสารประกอบที่ร่างกายยอมรับมากกว่าสารประกอบโบรอนชนิดอื่นๆ (Soloway. 1964 : 221)

คุยวิลาและคนอื่นๆ และโซโลเวย์ (Kuivila and others. 1952 : 5068-5071. Soloway. 1959 : 1271-1285) ได้พยายามสังเคราะห์สารประกอบโบรอนที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับกรดอะมิโนในรูปกรดอโรแมติกโบโรนิก(aromatic boronic acid) พบว่าพันธะระหว่างโบรอนและคาร์บอนไม่เสถียร โกรโนวิทซ์และแนมท์เวดท์(Gronowitz and Namtvedt. 1967 : 2151-2166) ได้สังเคราะห์สารประกอบประเภทโบราซาโร-ไทอิโนไพริดีน (borazarothienopyridine) ดิวอร์ และดักเออร์ตี (Dewar and Daugherty.1964 : 433-436) ได้สังเคราะห์สารประกอบประเภทโบราซาโรไอโซ-ควิโนลีน (borazaroisoquinoline) ดังสมการ 1 และ 2 ตามลำดับ



(1)

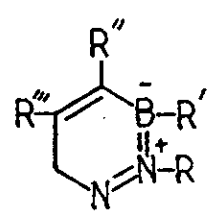
โบราซาโรไทอิโนไพริดีน



(2)

โบราซาโรไอโซควิโนลีน

สารต้นตอทั้งสองมีหมู่คาร์บอนิล (carbonyl group) ที่สามารถเกิดปฏิกิริยาปิดวง (cyclization) กับสารประกอบไฮดราซีน (hydrazine)ได้ ระบบอโรแมติกในผลิตภัณฑ์ทั้งสองทำให้สารมีความเสถียรมากขึ้น ในปี 1971 โกรโนวิทซ์ และแมลเทสสัน (Gronowitz and Maltesson. 1971 : 2435-2466) ได้นำสารประกอบโบราซาโรไทอิโนไพริดีนไปออกซิไดส์ได้สารประกอบโบราซาโรไพริดีนซึ่งมีโครงสร้างดังภาพประกอบ 1



ภาพประกอบ 1 แสดงโครงสร้างของสารประกอบโบราซาโรไพริดีน

เนื่องจากโบราซาโรไพริดีนเป็นสารประกอบอโรแมติก ดังนั้นผู้วิจัยจึงคาดว่าน่าจะใช้ทดแทนวงเบนซีนในฟีนิลอะลานีน (phenylalanine)ได้ ด้วยเหตุนี้ผู้วิจัยจึง

พยายามสังเคราะห์สารต้นตอที่มีหมู่คาร์บอนิลและพันธะคู่ในโมเลกุล ซึ่งก็คือ 1,1-ไดโบรโม--2-เมทิล-1-บิวทีน-3-โอน เมื่อนำมาทำปฏิกิริยาโบโรเนชัน (boronation) จะได้สารต้นตอที่ใช้สังเคราะห์สารประกอบโบราซาโรไนริดีน ซึ่งอาจเป็นสารที่เหมาะสมในการสังเคราะห์สารประกอบโบรอนที่เป็นอนุพันธ์ของกรดอะมิโนเพื่อใช้ในกระบวนการ ^{10}B-NCT ต่อไป

<u>ความมุ่งหมายของการศึกษาค้นคว้า</u>

เพื่อศึกษาปฏิกิริยาโบโรเนชันของสารประกอบ 1,1-ไดโบรโม-3,3-ไดเมทอกซี-2-เมทิล-1-บิวทีน

<u>ความสำคัญของการศึกษาค้นคว้า</u>

ผลการศึกษานี้เป็นแนวทางในการสังเคราะห์สารประกอบโบรอนที่อาจเป็นสารต้นตอของสารประกอบโบราซาโรไนริดีน ซึ่งอาจนำไปสังเคราะห์สารประกอบโบรอนที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับกรดอะมิโนต่อไป

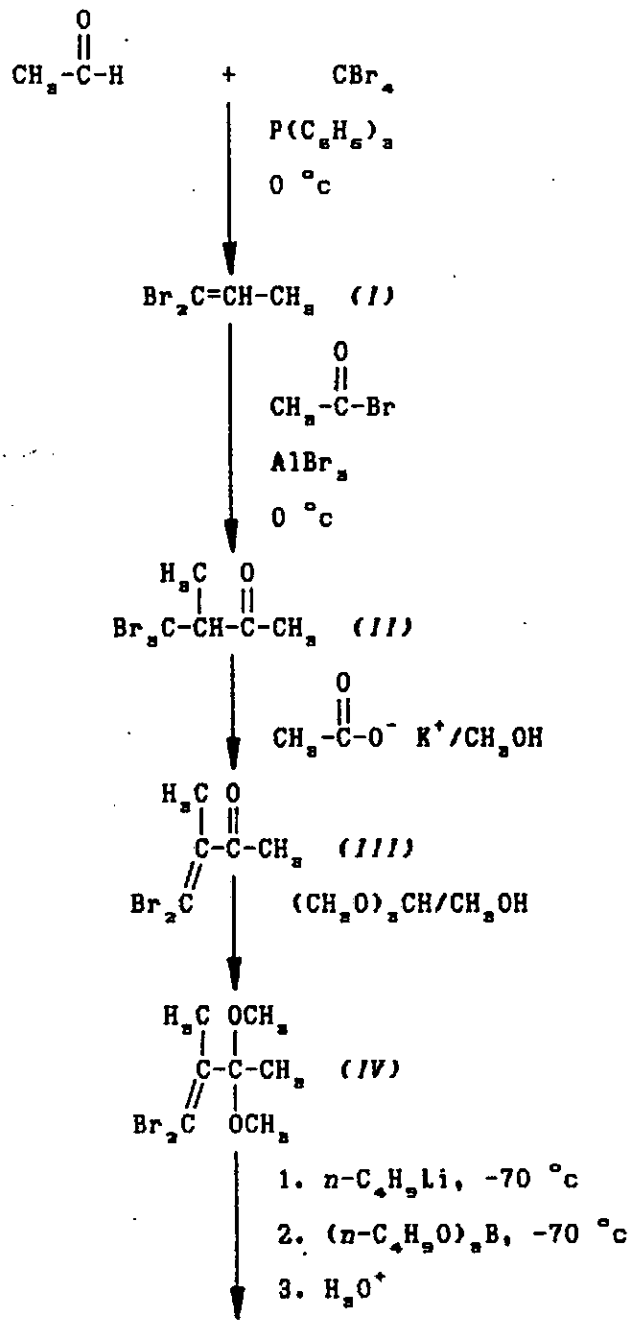
<u>ขอบเขตของการศึกษาค้นคว้า</u>

1. แนวทางการศึกษาปฏิกิริยาโบโรเนชันของ 1,1-ไดโบรโม-3,3-ไดเมทอกซี-2-เมทิล-1-บิวทีน เป็นไปตามแผนภูมิสมการเคมีในภาพประกอบ 2

2. ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากปฏิกิริยาในแต่ละขั้นตอนจะทำให้บริสุทธิ์โดยเทคนิคทางโครมาโทกราฟี (chromatography technique) หรือ/และการตกผลึก หรือ/และการกลั่น และวิเคราะห์โครงสร้างของผลิตภัณฑ์ที่ได้โดยใช้เทคนิคทางสเปกโทรสโกปี (spectroscopy technique)

<u>คำนิยามศัพท์เฉพาะ</u>

LD_{50} (median lethal dosage) หมายถึง ค่าเฉลี่ยของปริมาณสารประกอบโบรอน-10 ที่ทำให้สัตว์ทดลองตายลงร้อยละ 50 ของสัตว์ทดลองทั้งหมด ภายในเวลา 24 ชั่วโมง



สารประกอบโบโรโน (V)

ภาพประกอบ 2 แผนภูมิสมการเคมี แสดงแนวทางการสังเคราะห์ 1,1-ไดโบรโม-3,3-ไดเมทอกซี-2-เมทิล-1-บิวทีน และการทำปฏิกิริยาโบโรเนชันของ 1,1-ไดโบรโม-3,3-ไดเมทอกซี-2-เมทิล-1-บิวทีน

บทที่ 2

เอกสารเกี่ยวกับงานวิจัย

การศึกษาด้าน NCT เริ่มในปี ค.ศ. 1936 โดยโลเชอร์ (Locher)ได้ศึกษาปฏิกิริยานิวเคลียร์ระหว่างนิวตรอนกับนิวไคลด์ชนิดต่างๆโดยใช้นิวตรอนพลังงานต่ำ มีระดับพลังงานเฉลี่ย 0.25 eV จากการศึกษาพบว่าโบรอน-10 มีอำนาจในการจับนิวตรอนพลังงานต่ำได้ดีให้อนุภาคแอลฟาและลิเทียม ดังแสดงในสมการ 3

$$^{10}_{5}B + ^{1}_{0}n \longrightarrow (^{11}_{5}B) \longrightarrow ^{7}_{3}Li + \alpha + 2.4\ MeV. \quad (3)$$

นอกจากนี้โลเชอร์ได้เสนอว่า อนุภาคที่เกิดจากปฏิกิริยานี้น่าจะมีอำนาจเพียงพอที่จะใช้ทำลายเซลล์ได้

ในปี ค.ศ. 1940 ครูเกอร์ (Kruger. 1940:181-192) ได้นำแนวความคิดนี้ไปใช้ทดลองในการทำลายเซลล์มะเร็งในหนู โดยปลูกมะเร็งชนิดต่างๆลงในหนูแล้วให้โบรอน-10 ในรูปของกรดโบริก (boric acid, H_3BO_3) ในปริมาณต่างๆตามด้วยการฉายรังสีนิวตรอนพลังงานต่ำ พบว่าเมื่อใช้โบรอน-10 ในกรดโบริกปริมาณ 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของก้อนมะเร็ง แล้วรักษาด้วยกระบวนการจับนิวตรอนพลังงานต่ำสามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้

ในปี ค.ศ. 1949 คอนเกอร์ และ กิลส์ (Conger and Giles. 1950:397-419)ได้ศึกษาอำนาจในการทำลายเซลล์ของรากฟันด้วยรังสีเอ็กซ์(X-ray) เปรียบเทียบกับอนุภาคแอลฟาที่เกิดจากปฏิกิริยา $^{10}B(n,\alpha)^{7}Li$ ผลปรากฏว่า อนุภาคแอลฟามีอำนาจในการทำลายเซลล์สูงกว่ารังสีเอ็กซ์มาก

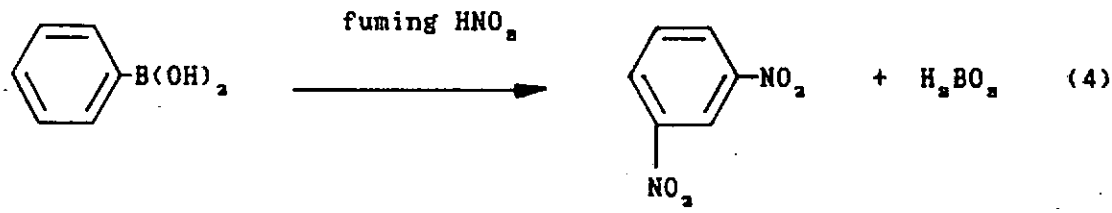
ในปี ค.ศ. 1951 จากการศึกษาของโซโลเวย์ (Soloway. 1964:207) พบว่าปัจจัยสำคัญในการทำลายเซลล์มะเร็งโดยกระบวนการจับนิวตรอนนี้ นอกจากขึ้นกับปริมาณของโบรอน-10 ที่บริเวณเซลล์มะเร็งซึ่งควรมากกว่าเซลล์ปกติข้างเคียงประมาณ 10 เท่าแล้ว สารประกอบโบรอนที่ใช้จะต้องมีความเป็นพิษน้อยและความเข้มของนิวตรอนพลังงานต่ำต้องมีปริมาณพอเหมาะด้วย

ในปี ค.ศ.1954 ล็อกสเลย์และสวีท (Locksley and Sweet. 1954:56-63) ใช้โบแรกซ์ (borax, $Na_2B_2O_7$) แทนกรดโบริกในการรักษามะเร็งในสมองหนู โดยใช้ 20-เมทิลโคแลนทรีน (20-methylchlolanthrene) ซึ่งเป็นสารก่อมะเร็ง ทำให้เป็น

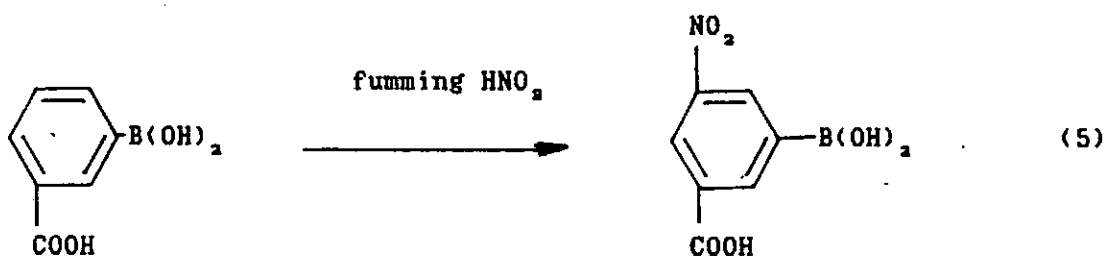
มะเร็งในสมองหนู แล้วนำเซลล์มะเร็งที่เกิดขึ้นไปปลูกที่ผิวหนังของหนูสายพันธุ์เดียวกัน หลังจากนั้น 10-14 วัน ฉีดสารละลายโบแรกซ์เข้าทางเส้นเลือดดำ พบว่าหลังจากฉีดสารโบแรกซ์ 30 นาที ปริมาณโบรอน-10 ในเซลล์มะเร็งมีมากเป็น 3 เท่าของปริมาณโบรอน-10 ในเซลล์ปกติ แต่หลังจากนั้นอีก 30 นาทีปริมาณโบรอน-10 ในเซลล์มะเร็งก็ลดลงจนเท่าเซลล์ปกติ ดังนั้นการใช้สารประกอบโบแรกซ์ในกระบวนการ ^{10}B-NCT อาจไม่เหมาะสมเนื่องจากช่วงเวลาที่เซลล์มะเร็งมีโบรอน-10 มากกว่าเซลล์ข้างเคียงน้อยเกินไป

ฮอว์โทรน และปิโตเชลลิ (Hawthrone and Pitochelli.1959: 5833-5834 ; 1962: 3026-3027) ได้ลังเคราะห์สารประกอบโบรอนไฮไดรด์ 2 ชนิดคือเปอร์ไฮโดรเดคะโบเรต(perhydrodecaborate, $B_{10}H_{10}^{2-}$)และเปอร์ไฮโดรโดเดคะโบเรต(perhydrododecaborate, $B_{12}H_{12}^{2-}$)สารประกอบทั้ง 2 มีเสถียรภาพสูงและมีความเป็นพิษต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับไดโบเรน(diborane,B_2H_4)และเดคะโบเรน(decaborane, $B_{10}H_{12}$) จากการศึกษาพบว่าค่า LD_{50} ของโซเดียมเปอร์ไฮโดรเดคะโบเรต (sodium perhydrodecaborate, $Na_2B_{10}H_{10}$) ในหนูมีค่า 685 มิลลิกรัมของโบรอน-10 ต่อกิโลกรัมของเนื้อเยื่อ และหลังจากฉีดสารประกอบโบรอน-10 นี้เข้าในหนูที่เป็นมะเร็ง 15 นาทีต่อมาพบว่าปริมาณโบรอน-10 ในเซลล์มะเร็งมีมากกว่าเซลล์ปกติ 3.9 เท่า เมื่อเวลาผ่านไป 108 นาที พบว่าปริมาณโบรอน-10 ในเซลล์มะเร็งมากกว่าเซลล์ปกติถึง 7.3 เท่า เมื่อตรวจสอบความเป็นพิษในผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้ายพบว่าปริมาณโบรอน-10 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของเนื้อเยื่อเป็นปริมาณโบรอน-10 สูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถรับได้และสามารถขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้าง(Soloway. 1964 :209-210) นอกจากนี้ยังมีการพยายามลังเคราะห์สารประกอบโบรอนให้อยู่ในรูปสารอินทรีย์ประเภทกรดอโรแมติกโบโรนิก(aromatic boronic acid) จากการศึกษาของ คุยวิลาและคนอื่นๆ(Kuivila and others. 1952 : 5068 - 5071) และโซโลเวย์ (Soloway. 1959 :3017 - 3019) พบว่าพันธะโบรอน-คาร์บอน (B-C bond) แตกออกได้ง่ายเมื่ออยู่ในสภาวะที่เป็น กรด เบสหรือในน้ำได้กรดโบริก การแตกของพันธะโบรอน-คาร์บอนขึ้นกับหมู่แทนที่ของเบนซีน หมู่ที่ให้อิเล็กตรอน (electron donating group) ทำให้พันธะโบรอน-คาร์บอนแตกได้ง่ายขึ้น เมื่อเกิดปฏิกิริยาไฮโดรลิซิส (hydrolysis)ส่วนหมู่ที่ดึงอิเล็กตรอน (electron withdrawing group)ทำให้พันธะโบรอน-คาร์บอนมีความเสถียรสูงขึ้น ข้อสรุปดังกล่าวเห็นได้จากผลของการศึกษาปฏิกิริยาไนเตรชันของกรดฟีนิลโบโรนิก (phenylboronic acid) และกรดเมตา-คาร์บอกซิฟีนิล-โบโรนิก (m-carboxyphenylboronic acid) พบว่า กรดฟีนิลโบโรนิกเมื่อทำปฏิกิริยากับกรดไนตริกฟูมมิ่ง (fumming nitric acid)ที่อุณหภูมิประมาณ -10 องศาเซลเซียส

จะทำให้พันธะโบรอน-คาร์บอนแตกออก ได้กรดโบริก และเมตา-ไดไนโตรเบนซีน (m-dinitrobenzene) ส่วนกรดเมตา-คาร์บอกซีนิลโบโรนิกได้ กรด 3-ไนโตร-5-คาร์บอกซีนิลโบโรนิก (3-nitro-5-carboxyphenylboronic acid)ดังแสดงในสมการเคมี 4 และ 5 ตามลำดับ

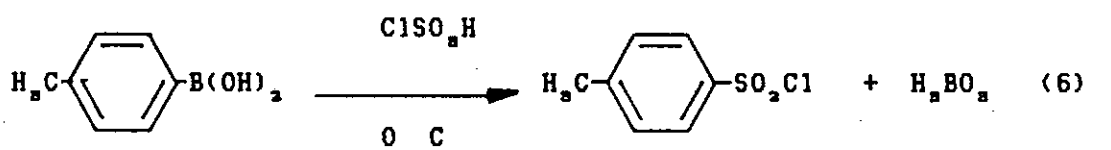


(4)

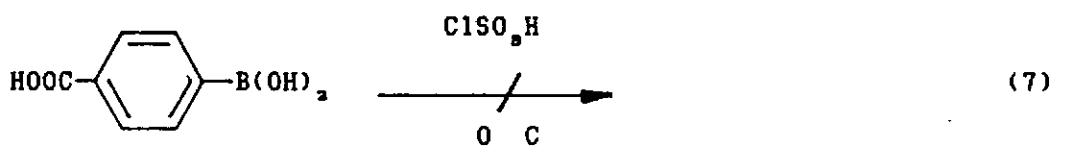


(5)

ถ้านำกรดพารา-โทลิลโบโรนิก (p-tolylboronic acid) และกรดพารา-คาร์บอกซี-นิลโบโรนิก (p-carboxyphenylboronic acid) มาทำปฏิกิริยากับกรดคลอโรซัลโฟนิก (chlorosulfonic acid) พบว่าเมื่อใช้กรดพารา-โทลิลโบโรนิก พันธะโบรอน-คาร์บอนแตกได้กรดโบริก และพารา-โทลูอีนซัลโฟนิลคลอไรด์ (p-toluenesulfonyl chloride) ส่วนกรดพารา-คาร์บอกซีนิลโบโรนิก ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้น ดังแสดงในสมการเคมี 6 และ 7 ตามลำดับ



(6)



(7)

โซโลเวย์ (Soloway. 1958 : 1572-1573 ; 1962 : 191-196) ได้ศึกษาและเปรียบเทียบผลของหมู่แทนที่ในกรดฟีนิลโบโรนิกต่อการละลายในตัวทำละลาย อัตราส่วนของปริมาณโบรอน-10 ในเนื้องอกต่อโบรอน-10 ในสมองและความเป็นพิษของสารประกอบโบรอนนั้นในหนูที่เป็นมะเร็งในสมอง มีผลตามตาราง 2 และ 3 ตามลำดับ

ตาราง 2 แสดงผลของหมู่แทนที่ต่อการละลาย และอัตราส่วนของปริมาณโบรอน-10 ในเนื้องอกต่อปริมาณโบรอน-10 ในสมอง

หมู่แทนที่ในกรดฟีนิลโบโรนิก	สัมประสิทธิ์ของการละลายน้ำต่อเบนซิน	อัตราส่วนระหว่างปริมาณโบรอน-10 ในเนื้องอกต่อเนื้อเยื่อสมอง
2,4,6-tri-CH_3	0.4	0.1**
4-Br	0.8	0.2**
4-OC_2H_5	0.8	0.6
3-NO_2	12.0	0.4
4-$NHCOOC_2H_5$	14.0	0.6
4-CHO	29.0	0.6
3-NO_2, 4-NH_2	29.0	0.5
3-NO_2, 4-COOH	51.0	2.5
4-COOH	67.0	4.8
3-NH_2, 4-COOH	>200	6.4
4-$CH_2CH(NH_3^+)COO^-$	>200	8.5
3-COOH	>200	5.7
2-NO_2, 4-$B(OH)_2$	>200	2.5
2-NO_2, 4-COOH	>200	7.7
3-OH	>200	1.5
3-$NHCOCH_2CH_2COOH$	>200	6.9
3-$NHCONH_2$	>200	7.5

** สัตว์ทดลองตาย เมื่อใช้ความเข้มข้นของสารปริมาณต่ำ

ตาราง 3 การศึกษาความเป็นพิษของสารในหนู

สาร	จำนวนหนูที่ใช้หาค่า LD_{50}	pH	LD_{50} g/Kg	LD_{50} $mg^{10}B/Kg$	LD_{50} mmol/Kg	ความเป็นพิษ
กรดโบริก (Boric acid)	16	9.4	1.24	220	20.3	กล้ามเนื้อไม่-
	21	8.8	1.52	270	25.0	ทำงาน ท้องร่วง
	12	6.9	2.11	375	34.6	เป็นลม
	34	7.4	2.42	430	39.7	กดระบบหายใจ
กรด 3-ยูรีโดเบนซีน-โบโรนิก (3-Ureido-benzeneboronic acid)	12	10.0	1.02	100	4.6	เป็นลม กดระบบหายใจ
กรด 4-คาร์บอกซีเบนซีน-โบโรนิก (4-Carboxy-benzeneboronic acid)	25	94	1.74	115	10.6	เป็นลม ท้องร่วง กดระบบหายใจ
กรด 3-อะมิโน-4-	16	9.5	2.06	125	11.5	กดระบบหายใจ
คาร์บอกซี เบนซีนโบโรนิก	25	8.1	3.29	200	18.5	เป็นลม
(3-Amino-4-carboxy-benzeneboronic acid)						
กรด 3-คาร์บอกซีเบนซีน โบโรนิก (3-Carboxy-benzeneboronicacid)	20	7.4	2.56	170	15.7	ไม่มีความเป็นพิษ
กรด 2-ไนโตรเบนซีน-1,4 -ไดโบริก (2-Nitro benzene-1,4- diboric acid)	34	9.3	1.68	175	8.1	เป็นลม กดระบบหายใจ

ตาราง 3 (ต่อ)

สาร	จำนวนหนู ที่ใช้หาค่า LD_{50}	pH	LD_{50} g/Kg	LD_{50} mg B/Kg	LD_{50} mmol/Kg	ความเป็นพิษ
กรด 3-โบโรโนซัคซินา-นิลิก (3-Boronosuc-cinanilic acid)	48	7.4	4.09	190	17.5	ไม่มีความเป็นพิษ
กรด 2-อะซีตะมิโด-เบนซีน-1,4-ไดโบริก (2-Acetamido-benzene-1,4-diboric acid)	19	10.6	2.54	250	11.5	เป็นลม กดระบบหายใจ
กรดเบตา-(2-โบโรโนฟีนิล)- แอลฟา-อะซีตะมิโด โพรพิโอนิก (β-(2-Boronophenyl) -α- acetamido propionic acid)	14	7.5	5.72	250	23.1	ไม่มีความเป็นพิษ
โซเดียมเปอร์ไฮโดร-เดคะโบเรต(Sodium perhydrodecaborate)	11	7.2	1.04	685	6.3	เป็นลม

จากการศึกษาดังกล่าวพบว่าสารที่ละลายในไขมันได้ดีจะแทรกเข้าในเนื้อเยื่อวสมอง ได้อย่างรวดเร็ว เช่น กรด 2,4,6-ไตรเมทิลเบนซีนโบโรนิก ส่วนสารที่ละลายได้ดีในน้ำ จะมีปริมาณโบรอนในเนื้องอกสูงกว่าเนื้อเยื่อสมอง พบว่าสารประกอบโบรอนส่วนใหญ่จะเป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง และค่า LD_{50} ของสารประกอบโบรอนประเภทกรดฟีนิลโบโรนิก และกรด 3-โบโรโนซัคซินานิลิก มีค่าน้อยกว่ากรดโบริกที่ pH เดียวกันหรือใกล้เคียงกัน เช่น ที่ pH 7.4 กรดโบริกมีค่า LD_{50} 430 มิลลิกรัมของโบรอนต่อกิโลกรัมของเนื้อเยื่อ แต่กรด 3-คาร์บอกซีโบโรนิกมีค่า LD_{50} 170 มิลลิกรัมของโบรอนต่อกิโลกรัมของเนื้อเยื่อและกรด 3-โบโรโนซัคซินาลินิกมีค่า LD_{50} 190 มิลลิกรัมของโบรอนต่อกิโลกรัมของเนื้อเยื่อ แสดงว่าสารอนุพันธ์กรดคาร์บอกซีลิกมีความเป็นพิษสูงกว่ากรดโบริก ส่วนโซเดียมเปอร์ไฮโดรเดคะ-โบเรต มีความเป็นพิษต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับกรดโบริกและสารประเภทเบนซีนโบโรนิก

ซินเดอร์ (Synder. 1958 : 835-838) ได้สังเคราะห์สารประกอบโบรอนที่เป็นอนุพันธ์ของกรดอะมิโนตัวแรกคือ พารา-โบโรโนฟีนิลอะลานีน (p-boronophenylalanine) ที่อยู่ในรูปของผสมราซิมิก (racemic mixture) หาค่า LD_{50} ได้ 140 มิลลิกรัมของโบรอน-10 ต่อกิโลกรัมของเนื้อเยื่อ

ในปี ค.ศ.1983 กลาส (Glass. 1983 :255-259) ใช้พารา-โบโรโนฟีนิล-อะลานีนที่อยู่ในรูปของผสมราซิมิกฉีดเข้าไปในหนูที่เป็นมะเร็งผิวหนัง และตรวจการกระจายของโบรอน-10 ในเนื้อเยื่อของหนู ผลการศึกษาแสดงในตาราง 4

ตาราง 4 การกระจายของโบรอน-10 ในเนื้อเยื่อของหนูที่เวลาต่าง ๆ

เนื้อเยื่อ	ปริมาณโบรอน-10 (ไมโครกรัมของโบรอน-10 ต่อกรัมของเนื้อเยื่อ)		
	6 ชั่วโมง	12 ชั่วโมง	24 ชั่วโมง
เลือด	4.1	< 1	< 1
สมอง	7.7	< 1	< 1
เนื้องอก	16.9	< 1	< 1
กล้ามเนื้อ	5.6	< 1	< 1
ตับ	4.1	< 1	< 1

จากการศึกษาพบว่าในช่วง 6 ชั่วโมงแรกหลังจากฉีดพารา-โบโรโนฟีนิลอะลานีน ปริมาณโบรอนในเนื้องอกสูงกว่าเนื้อเยื่ออื่นๆโดยเฉพาะในเลือด ปริมาณโบรอนในเนื้องอกสูงกว่าในเลือดถึง 4 เท่า และพบว่าแอล-ไอโซเมอร์ (L-isomer) จับกับเซลล์มะเร็งได้ดีกว่า ดี-ไอโซเมอร์ (D-isomer)

นอกจากนี้ได้มีการสังเคราะห์สารประกอบเอมีน-คาร์บอกซีโบเรน (amine-carboxyborane) ที่มีโครงสร้างคล้ายกับไกลซีน (glycine) และอะลานีน (alanine) โดยแทนที่ตำแหน่งแอลฟาคาร์บอนด้วยโบรอน ดังแสดงในตาราง 5 พบว่าโบรอนที่อยู่ในตำแหน่งแอลฟาเป็นตำแหน่งที่ว่องไวต่อปฏิกิริยาและไม่เสถียร นอกจากนี้ยังพบว่าสารประกอบเอมีน-คาร์บอกซีโบเรนไม่จำเพาะต่อเซลล์มะเร็ง (Spielvogel and Mc. Phail. 1983:245-253)

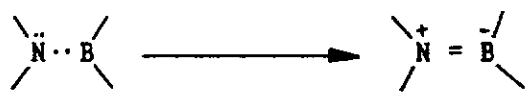
ตาราง 5 แสดงสูตรโครงสร้างของกรดอะมิโน เปรียบเทียบกับสารประกอบเอมีน-คาร์บอกซีโบเรน

	กรดอะมิโน	สารประกอบเอมีน-คาร์บอกซีโบเรน
ไกลซีน	$H_3N^+CH_2COO^-$	$H_3N^+BH_2COO^-$
อะลานีน	$H_3N^+CH(CH_3)COO^-$	$H_3N^+BH(CH_3)COO^-$

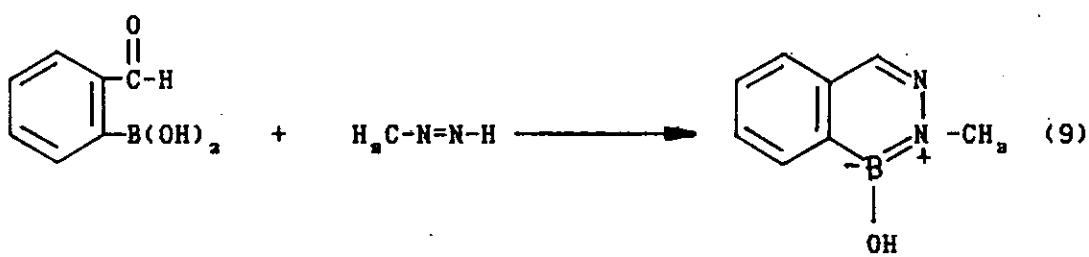
ในปี ค.ศ. 1987 โซโลเวย์ (Soloway. 1987 : 5-1) และมิชิมา (Mishima. 1987 : 15-7) ได้นำแอล-ไอโซเมอร์ของกรดพารา-โบโรโนฟีนิลอะลานีนมารักษามะเร็งผิวหนังโดยกระบวนการ ^{10}BNCT พบว่าปริมาณโบรอน-10 ในเนื้องอกมากกว่าในเนื้อเยื่อปกติถึง 11.5 เท่าและมากกว่าในเลือดประมาณ 8 เท่า ให้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ ดังนั้นในปัจจุบันนี้การศึกษาส่วนใหญ่จึงนิยมใช้ พารา-โบโรโนฟีนิลอะลานีน เป็นสารประกอบโบรอน-10 ที่ใช้จับนิวตรอนในกระบวนการ NCT

เพื่อปรับปรุงให้โครงสร้างของสารประกอบโบรอนคล้ายคลึงกับฟีนิลอะลานีนมากขึ้น

ผู้วิจัยจึงสังเคราะห์สารประกอบที่ต้นตอที่เหมาะสม สำหรับสังเคราะห์สารโบรอนที่มีโครงสร้างคล้ายฟีนิลอะลานีน โดยใช้พันธะโบรอน-ไนโตรเจนแทนพันธะคู่ของคาร์บอนในวงเบนซีน เพื่อให้ได้สารประกอบโบรอนที่มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น สำหรับใช้ในกระบวนการ ^{10}B-NCT เนื่องจากการศึกษาพันธะระหว่างโบรอนและไนโตรเจน ทั้งในสารประกอบอะมิโนโบเรน (aminoborane) และโบราโซล (borazole, $H_3B_3N_3$) พบว่าการเกิดพันธะโบรอน-ไนโตรเจนมีลักษณะดังแสดงในสมการ 8 (Platt and others.1947 : 598-601 ; Rootham and Mulliken. 1948 : 118-120 ; Niedenzu and Dawson. 1960 : 4223 ; Watanabe and others. 1960 : 3294-3297 ; Wyman and others. 1962 : 4068-4071) เนื่องจากโบรอนเป็นธาตุที่ขาดอิเล็กตรอน (electron deficiency) จึงใช้อิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวของอะตอมไนโตรเจนเกิดเป็นพันธะคู่ขึ้นและความยาวของพันธะนี้อยู่ในช่วง 1.30-1.60 A และมีลักษณะของพันธะคู่ร้อยละ 30-60 ซึ่งใกล้เคียงกับพันธะคู่ของคาร์บอนที่มีความยาวพันธะ 1.39-1.45 A ดังนั้นการแทนที่พันธะคู่ของคาร์บอนด้วยพันธะโบรอน-ไนโตรเจนจะทำให้มีความเสถียรและสามารถสร้างวงที่คล้ายเบนซีนได้ ดิวาร์และดักเธอร์ตี (Dewar and Dougherty.1964 : 436) ศึกษาปฏิกิริยาปิดวงของกรดออร์โธ-ฟอร์มิลโบโรนิกกับ เมทิลไฮดราซีน (methylhydrazine) โดยใช้เอทานอลเป็นตัวทำละลาย ได้ผลิตภัณฑ์ 3-เมทิล-4-ไฮดรอกซี-4,3-โบราซาโร-ไอโซควิโนลีน ดังสมการ 9



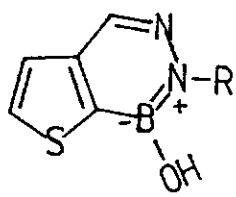
(8)



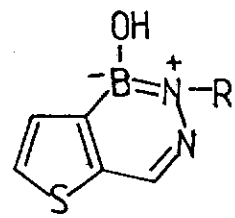
(9)

โกรโนวิทซ์ และแนมท์เวดท์ (Gronowitz and Namvedt. 1967 : 2151-2161) ได้ศึกษาปฏิกิริยาปิดวงของสารประกอบฟีนิลไฮดราซีน (phenylhydrazine) และพารา-คาร์บอกซีฟีนิลไฮดราซีน (p-carboxyphenylhydrazine) กับกรด 3-ฟอร์มิล-2-ไทโอฟีนโบโรนิก (3-formyl-2-thiopheneboronic acid) ได้ผลิตภัณฑ์คือ 7,6-โบราซาโรไทอิโน[3,2-c] ไพริดีนและอนุพันธ์ (1)และถ้าใช้กรด 2-ฟอร์มิล-3-ไทโอฟีนโบโรนิกได้ผลิตภัณฑ์เป็น 4,5-

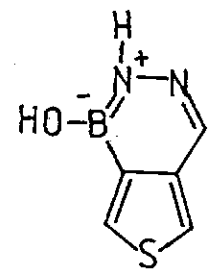
โบราซาโรไทอิโน [2,3-c] ไนริดีนและอนุพันธ์ (2)รวมทั้งลังเคราะห์ 7,6-โบราซาโรไทอิโน [3,4-c] ไนริดีน (3) จากกรด 4-ฟอร์มิล-3-ไทอิโนโบโรนิกกับไฮดราซีน ผลิตภัณฑ์ทั้ง 3 ชนิดมีโครงสร้างดังแสดงในภาพประกอบ 3



1



2



3

a R = H

b R = CH_3

c R = C_6H_5

d R = p-C_6H_5COOH

ภาพประกอบ 3 แสดงสูตรโครงสร้างของโบราซาโรไทอิโนไนริดีน

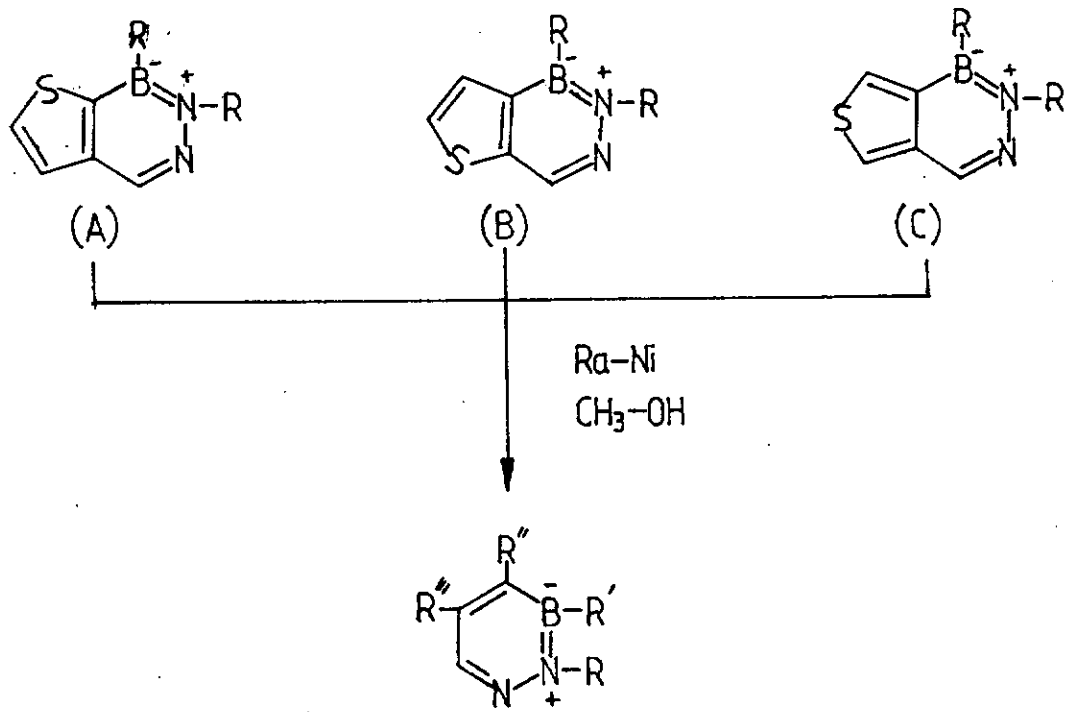
1 = 7,6-โบราซาโรไทอิโน [3,2-c] ไนริดีนและอนุพันธ์

2 = 4,5-โบราซาโรไทอิโน [2,3-c] ไนริดีนและอนุพันธ์

3 = 7,6-โบราซาโรไทอิโน [3,4-c] ไนริดีน

นอกจากการใช้หมู่คาร์บอนิลที่เป็นหมู่แอลดีไฮด์แล้ว โกรโนวิทซ์และรูส (Gronowitz and Roos. 1975 : 990-993) ยังได้ศึกษากับหมู่คีโทนโดยใช้กรด 2-อะซิทิล-3-ไทโอนินโบโรนิก และกรด 3-อะซิทิล-2-ไทโอนินโบโรนิก กับไฮดราซีนได้ 4-ไฮดรอกซี-7-เมทิล-4,5-โบราซาโรไทอิโน [2,3-c] ไนริดีน และ 7-ไฮดรอกซี-4-เมทิล-7,6-โบราซาโรไทอิโน [3,2-c] ไนริดีนตามลำดับ โกรโนวิทซ์และแมลเทสลัน

(Gronowitz and Maltesson, 1971 : 2435 - 2446 ; 1975 : 461-467 ; 1035 - 1038) ได้สังเคราะห์ 3,2-โบราซาโรไนริดีนและอนุพันธ์ (3,2-borazaropyridine and derivatives) จากโบราซาโรไทอิโนไนริดีน (borazarothienopyridine) โดยมีเรนีย์-นิเกิล (raney-nikel, Ra-Ni) เป็นตัวเร่ง (catalyse) ดังภาพประกอบ 4



	R	R'	R''	R'''	สารตั้งต้น
a	CH_3	OH	C_2H_5	H	B
b	CH_3	OH	H	C_2H_5	A
c	CH_3	OH	CH_3	CH_3	C
d	H	OH	H	C_2H_5	A
e	H	OH	C_2H_5	H	B
f	CH_3	CH_3	C_2H_5	H	B
g	CH_3	CH_3	H	C_2H_5	A

ภาพประกอบ 4 สมการเคมีแสดงการสังเคราะห์ 3,2-โบราซาโรไนริดีนและอนุพันธ์จากโบราซาโรไทอิโนไนริดีน

พบว่าอนุพันธ์ของ 3,2-โบราซาโรไนริดีน 5 ชนิดแรก (a-e) มีความเสถียรและไม่ถูกออกซิไดซ์ในอากาศ ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวนี้มักเป็นของผสมและร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่ได้ค่อนข้างต่ำ

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการทดลอง

สารตั้งต้นทุกตัวเป็นสารที่มีความบริสุทธิ์ระดับรีเอเจนต์ (reagent grade) หรือผ่านการทำให้บริสุทธิ์ด้วยกระบวนการที่เหมาะสม

สารที่ต้องใช้ในสภาวะปราศจากน้ำ จะกำจัดน้ำด้วยวิธีที่เหมาะสม ตามวิธีที่แสดงใน Purification of Laboratory Chemicals (Perrin and others. 1986.)

การทดลองที่ดำเนินภายใต้สภาวะที่ปราศจากน้ำ จะทำภายใต้บรรยากาศของไนโตรเจน

วิธีการเตรียมสารเคมีพื้นฐาน (ใช้เครื่องหมาย * หน้าชื่อ) แสดงในภาคผนวก ก

การตรวจสอบโครงสร้าง ของสารผลิตภัณฑ์ทุกขั้นตอนใช้

Infrared Spectrophotometer (IR) โดยเครื่อง Beckman model acculab 3.

Nuclear Magnetic Resonance Spectrophotometer (NMR) 60 MHz โดยเครื่อง Varian model EM 360 L.

Mass Spectrophotometer (MS) โดยเครื่อง JMS Model AX-300 EI Mode 0.05 ng. s/n > 10.

1. การเตรียม 1,1-ไดโบรโม-3,3-ไดเมทอกซี-2-เมทิล-1-บิวทีน (*IV*)

1.1 <u>การเตรียม 1,1-ไดโบรโม-1-โพรพีน *I*</u>

<u>(1,1-dibromo-1-propene) *I*</u>

1.1.1 สารเคมี

*อะซีทาลดีไฮด์ (acetaldehyde)

ไดคลอโรมีเทน (dichloromethane)

คาร์บอนเททระโบรไมด์ (carbon tetrabromide)

ไตรฟีนิลฟอสฟีน (triphenyl phosphine)

ปิโตรเลียมอีเทอร์ (petroleum ether)

1.1.2 วิธีการทดลอง

เติมอะซีทาลดีไฮด์ 10.7 ลูกบาศก์เซนติเมตร (0.16 โมล) ลงใน

ไตรฟีนิลฟอสฟีน 98.9 กรัม (0.38 โมล) ที่ละลายในไดคลอโรมีเทนที่ปราศจากน้ำ 200 ลูกบาศก์เซนติเมตร คนให้เข้ากันที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส แล้วหยดคาร์บอนเททระ-โบรไมด์ 72.4 กรัม (0.21 โมล ที่ละลายในไดคลอโรมีเทน 60 ลูกบาศก์เซนติเมตร อย่างช้า ๆ ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียสจนหมด สารละลายมีตะกอนขาวขึ้น และเปลี่ยนสีเป็นสีส้มแดง คนต่อ 2 ชั่วโมง กรอง แยกตะกอนออก สกัดสารออกจากตะกอนด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์ นำชั้นของเหลวและปิโตรเลียมอีเทอร์มาระเหยแยกตัวทำละลายออก นำของเหลวที่ได้มาตรวจสอบด้วยโครมาโทกราฟีแบบเยื่อบาง ทำให้บริสุทธิ์โดยโครมาโทกราฟีแบบคอลัมน์ที่มีซิลิกาเจลเป็นตัวดูดซับและปิโตรเลียมอีเทอร์เป็นตัวชะ ระเหยปิโตรเลียมอีเทอร์ออก ตรวจหาโครงสร้างและหาปริมาณร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่ได้

1.2 <u>การเตรียม 1,1,1-ไตรโบรโม-3-เมทิลบิวเทน-2-โอน *(II)*</u>

<u>(1,1,1-Tribromo-3-methylbutene-2-one) *II*</u>

1.2.1 สารเคมี

อะซีทิลโบรไมด์ (acetyl bromide)

ไดคลอโรมีเทน

อลูมิเนียมโบรไมด์ (aluminium bromide)

1,1-ไดโบรโม-1-โพรพีน *(I)*

แมกนีเซียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ (anhydrous magnesium sulfate)

1.2.2 วิธีการทดลอง

หยดอะซีทิลโบรไมด์ 42.5 กรัม (0.32 โมล) ลงในอลูมิเนียมโบรไมด์ 40 กรัม (0.15 โมล) อย่างช้า ๆ ที่ 0 องศาเซลเซียสจนอลูมิเนียมโบรไมด์ละลายหมด ได้สารละลายสีดำ คนต่ออีก 15 นาที ที่ 0 องศาเซลเซียส แล้วหยด 1,1-ไดโบรโม-1-โพรพีน 24 กรัม (0.12 โมล) อย่างช้า ๆ ลงในสารละลายสีดำที่ได้จนหมด คนต่อเป็นเวลา 3 ชั่วโมง ได้ของเหลว หนืด สีดำ เทของเหลวหนืดสีดำลงในน้ำแข็ง สกัดด้วยไดคลอโรมีเทน 3 ครั้ง ครั้งละ 50 ลูกบาศก์เซนติเมตร นำส่วนที่สกัดได้จากชั้นของไดคลอโรมีเทนมากำจัดน้ำด้วยแมกนีเซียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรอง ระเหยตัวทำละลายออกโดยใช้เครื่องระเหยแบบลดความดัน ตรวจสอบความบริสุทธิ์ของสารโดยโคมาโทกราฟีแบบเยื่อบาง ทำให้บริสุทธิ์ด้วยโครมาโทกราฟีแบบคอลัมน์ และการกลั่นแบบลดความดัน ตรวจสอบโครงสร้างสาร

1.3 การเตรียม 1,1-ไดโบรโม-2-เมทิล-1-บิวทีน-3-โอน (*III*)
(1,1-dibromo-2-methyl-1-butene-3-one) *III*

1.3.1 สารเคมี

1,1,1-ไตรโบรโม-2-เมทิลบิวเทน-3-โอน (*II*)
ไดเอทิลอีเทอร์ (diethyl ether)
โพแตสเซียมอะซีเตต (potassium acetate)
เมทานอลที่ปราศจากน้ำ (absolute methanol)
โซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ (anhydrous sodium sulfate)
สารละลายอิ่มตัวของโซเดียมคลอไรด์ (saturated sodium chloride solution)
สารละลายอิ่มตัวของโซเดียมไฮโดรเจนคาร์บอเนต (saturated sodium hydrogen carbonate solution)

1.3.2 วิธีการทดลอง

นำสาร *II* 50.3 กรัม (0.183 โมล) ละลายในเมทานอลที่ปราศจากน้ำ 150 ลูกบาศก์เซนติเมตร เติมโพแตสเซียมอะซีเตต 22 กรัม (0.183 โมล) สารละลายเปลี่ยนสีเป็นสีเหลือง กลั่นไหลกลับ 5 ชั่วโมง ทำให้เย็นที่อุณภูมิห้อง แยกเกลืออนินทรีย์ออกโดยการกรอง เติมไดเอทิลอีเทอร์ 100 ลูกบาศก์เซนติเมตร ลงในสารละลายที่กรองได้เพื่อตกตะกอนเกลืออนินทรีย์ให้สมบูรณ์ กรอง ระเหยออกได้ของเหลวสีดำ เติมสารละลายไดเอทิลอีเทอร์จำนวน 150 ลูกบาศก์เซนติเมตรแล้วล้างด้วยสารละลายอิ่มตัวของโซเดียมไฮโดรเจนคาร์บอเนต 3 ครั้งๆละ 60 ลูกบาศก์เซนติเมตร และล้างต่อด้วยสารละลายอิ่มตัวของโซเดียมคลอไรด์ 60 ลูกบาศก์เซนติเมตร เก็บชั้นไดเอทิลอีเทอร์ มากำจัดน้ำด้วยโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ กรอง ระเหยไดเอทิลอีเทอร์ได้ของเหลวสีน้ำตาลเข้ม นำไปกลั่นแบบลดความดัน (kugelrohr distilletion) เก็บของเหลวที่อุณหภูมิ 57 องศาเซลเซียสที่ 6 มิลลิเมตรของปรอท ตรวจสอบโครงสร้าง และหาปริมาณร้อยละของผลิตภัณฑ์

1.4 การเตรียม 1,1-ไดโบรโม-3,3-ไดเมทอกซี-2-เมทิล-1-บิวทีน (*IV*)
(1,1-dibromo-3,3-dimethoxy-2-methyl-1-butene) *IV*

1.4.1 สารเคมี

เมทานอลที่ปราศจากน้ำ
โซเดียมไฮโดรเจนคาร์บอเนต

174437

สารละลายอิ่มตัวของโซเดียมคลอไรด์

1,1-ไดโบรโม-2-เมทิล-1-บิวทีน-3-โอน (*III*)

เพนเทน (pentane)

กรดซัลฟิวริก เข้มข้น (conc. sulfuric acid)

ไตรเมทิลออร์โธฟอร์เมต (Trimethyl orthoformate)

โพแตสเซียมคาร์บอเนตที่ปราศจากน้ำ (anhydrous potassium carbonate)

1.4.2 วิธีทารทดลอง

นำสาร *III* 12.79 กรัม (0.046 โมล) มาละลายในเมทานอลที่ปราศจากน้ำ 100 ลูกบาศก์เซนติเมตร เติมสารละลายไตรเมทิลออร์โธฟอร์เมต 40 กรัม (0.47 โมล) ซึ่งละลายในเมทานอลที่ปราศจากน้ำ 100 ลูกบาศก์เซนติเมตร (ไตรเมทิลออร์โทฟอร์เมต:เมทานอล = 1:2 โดยปริมาตร) ได้สารละลายใส หยดกรดซัลฟิวริกเข้มข้นลงในสารละลายที่ได้ 5 ถึง 6 หยด สารละลายเปลี่ยนเป็นสีส้มแดง กลั่นไหลกลับ 3 ชั่วโมง แล้วลดอุณภูมิจนถึงอุณหภูมิห้อง เติมโซเดียมไฮโดรเจนคาร์บอเนต จนกระทั่งสารละลายมีสมบัติเป็นกลาง สารละลายเปลี่ยนสีเป็นสีเหลืองใส นำสารละลายที่ได้มาระเหยตัวทำละลายออก โดยเครื่องระเหยแบบลดความดัน เติมน้ำกลั่น 100 ลูกบาศก์-เซนติเมตร และสกัดสารที่อยู่ในชั้นน้ำด้วยเพนเทน 4 ครั้ง ครั้งละ 50 ลูกบาศก์เซนติเมตร รวมชั้นของเพนเทน แล้วล้างด้วยสารละลายอิ่มตัวของโซเดียมคลอไรด์ 2 ครั้ง นำสารละลายเพนเทนมากำจัดน้ำที่เหลือด้วยโพแตสเซียมคาร์บอเนตที่ปราศจากน้ำ กรองและระเหย ได้ของเหลวสีเหลือง นำไปกลั่นแบบลดความดัน เก็บสารเก็บที่อุณหภูมิ 71 องศาเซลเซียสที่ 6 มิลลิเมตรของปรอท ตรวจสอบโครงสร้างและหาปริมาณร้อยละของผลิตภัณฑ์

2. ปฏิกิริยาโบโรเนชันของ 1,1-ไดโบรโม-3,3-ไดเมทอกซี-2-เมทิล-1-บิวทีน

2.1 สารเคมี

*เททระไอโดรฟิวราน

*นอร์มอลบิวทิลลิเทียม

ไตรบิวทิลโบเรต

ไดเอทิลอีเทอร์

1,1-ไดโบรโม-3,3-ไดเมทอกซี-2-เมทิล-1-บิวทีน (*IV*)

สารละลายกรดไฮโดรคลอริก เข้มข้น 2 โมลต่อลูกบาศก์เดซิเมตร

สารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ เข้มข้น 2 โมลต่อลูกบาศก์เดซิเมตร

2.2 วิธีการทดลอง

ละลาย 1,1-ไดโบรโม-3,3-ไดเมทอกซี-2-เมทิล-1-บิวทีน 3.1 กรัม (0.011 โมล) ในเททระไฮโดรฟิวราน 60 ลูกบาศก์เซนติเมตร ที่อุณหภูมิ -70 องศาเซลเซียส หยดนอร์มอลบิวทิลลิเทียม 0.022 โมล ช้าๆคนตลอดเวลา หลังจากนั้นคนต่ออีกประมาณ 30 นาที หยดไตรบิวทิลโบเรต 5.1 กรัม (0.022 โมล) ที่ละลายในเททระไฮโดรฟิวราน 50 ลูกบาศก์เซนติเมตร คนต่อ 4 ชั่วโมง แล้วปล่อยให้อุณหภูมิสูงขึ้นถึง 0 องศาเซลเซียส เติมกรดไฮโดรคลอริกเข้มข้น 2 โมลต่อลูกบาศก์เดซิเมตร ปริมาตร 20 ลูกบาศก์เซนติเมตร คนของผสมที่ได้ 1 ชั่วโมงที่ 0 องศาเซลเซียส แยกชั้น สกัดชั้นน้ำด้วยไดเอทิลอีเทอร์ นำชั้นไดเอทิลอีเทอร์มาสกัดด้วยสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์เข้มข้น 2 โมลต่อลูกบาศก์เดซิเมตร ปริมาตร 40 ลูกบาศก์เซนติเมตร 3 ครั้ง แยกเอาชั้นน้ำและไดเอทิลอีเทอร์ออกจากกัน นำชั้นไดเอทิลอีเทอร์ไประเหยตัวทำละลายออก ตรวจสอบด้วยโครมาโทกราฟีแบบเยื่อบางแล้วทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟีแบบคอลัมน์ โดยใช้ซิลิกาเจลเป็นตัวดูดซับและใช้เอทิลอะซีเตต และเมทานอล เป็นตัวชะตามลำดับ ตรวจสอบโครงสร้างของสารที่แยกได้ (สาร V) และหาปริมาณร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่ได้ นำชั้นน้ำมาทำให้เป็นกลางด้วยกรดไฮโดรคลอริกเข้มข้น 2 โมลต่อลูกบาศก์เดซิเมตร สกัดด้วยไดเอทิลอีเทอร์ นำชั้นน้ำและชั้นไดเอทิลอีเทอร์ที่ได้ใหม่มาตรวจสอบตรวจสอบด้วยโครมาโทกราฟีแบบเยื่อบางและตรวจสอบโครงสร้าง

บทที่ 4

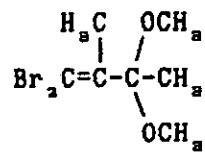
ผลการทดลอง

การศึกษาปฏิกิริยาโบโรเนชันของ 1,1-ไดโบรโม-3,3-ไดเมทอกซี-2-เมทิล-1-บิวทีน ตามแนวทางการสังเคราะห์ในภาพประกอบ 3 พบว่าสารที่สังเคราะห์ได้ในแต่ละขั้นตอนมีสมบัติทางกายภาพแตกต่างกันดังแสดงในตาราง 6 ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปีที่ใช้ศึกษาโครงสร้างของสารประกอบที่สังเคราะห์ได้แสดงในตารางที่ 7 ส่วนภาพประกอบสเปกตรัมของสารแต่ละชนิดแสดงในภาคผนวก ข

ตาราง 6 สมบัติทางกายภาพของสารประกอบที่สังเคราะห์ได้

สูตรโครงสร้าง	ลักษณะของผลิตภัณฑ์	จุดเดือด (°c)	ปริมาณร้อยละของผลิตภัณฑ์
$Br_2C{=}CH{-}CH_3$ 1,1-ไดโบรโมโพรพีน	ของเหลว ไม่มีสี	172 (760 mmHg)	62
$Br_2CH{-}\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}{-}CH_3$ (มี H_3C ที่ตำแหน่งที่ 2) 1,1,1-ไตรโบรโม-2-เมทิลบิวเทน-3-โอน	ของเหลวหนืด สีดำ	-	-
$Br_2C{=}C(CH_3){-}\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}{-}CH_3$ 1,1-ไดโบรโม-2-เมทิล-1-บิวทีน-3-โอน	ของเหลว ไม่มีสี	67 (6 mmHg)	38.30

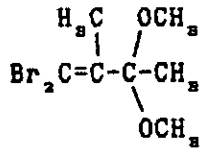
ตาราง 6 (ต่อ)

สูตรโครงสร้าง	ลักษณะของผลิตภัณฑ์	จุดเดือด (°c)	ปริมาณร้อยละของผลิตภัณฑ์
 1,1-ไดโบรโม-3,3-ไดเมทอกซี-2-เมทิล-1-บิวทีน	ของเหลว ไม่มีสี	73 (6mmHg)	23.9
สาร V	ของแข็ง สีขาว	226 (dec.)	2.4

ตาราง 7 ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปีของผลิตภัณฑ์แต่ละชนิด

สูตรโครงสร้าง	IR ν_{max} (cm^{-1})	^{1}H-NMR (60 MHz) δ(ppm)
$Br_2C=CH-CH_3$	2960-2860 (str, CH,CH_3) 1633 (str, C=C) 1445 (b, CH) 1385 (b, CH_3)	6.58-6.23 (q,1H ของC=CH) 1.75-1.64 (d,3H ของ CH_3)
$Br_2C(CH_2)-C(=O)-CH_3$	2960-2920 (str, CH,CH_2) 1705 (str, C=O) 1450 (b, CH) 1380 (b, CH_3)	3.22-2.88 (q,1H ของ Br_2C-CH) บริเวณ 1.00 - 2.50 (s,3H ของ $CO-CH_3$ และ d,3H ของ CH_3-CH อยู่ บริเวณ 1.00 - 2.50 จึงซ้อนทับกับสารเจือปน)
$Br_2C=C(CH_3)-C(=O)-CH_3$	2920-2880 (str, CH_3) 1710 (str, C=O) 1600 (str, C=C) 1450, 1380 (b,CH_3)	2.40 (s,3H ของ $CO-CH_3$) 2.00 (s,3H ของ $=C-CH_3$)

ตาราง 7 (ต่อ)

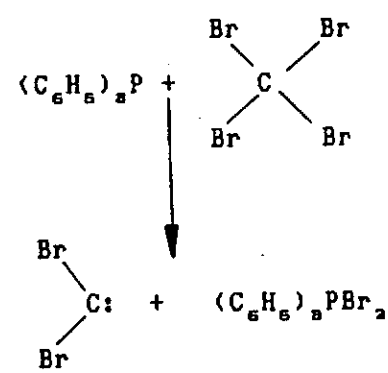
สูตรโครงสร้าง	IR ν_{max} (cm^{-1})	^{1}H-NMR (60 MHz) δ(ppm)
	3000-2840 (str, CH_3) 1585, 1385 (b, CH_3) 1260, 1200 (str, C-O)	3.1(s,6H ของ O-CH_3) 2.0(s,3H ของ =C-CH_3) บริเวณ 1.00-1.50 (3H ของ -C-CH_3 จะปรากฏ- นิดในตำแหน่งที่ซ้อนทับกับสาร- เจือปน)
สาร V	3600-3400 (str, O-H) 2975-2860 (str, CH_3) 1630(str,C=O) 1545, 1460(b, CH_3)	4.75(s,H ของ OH) 3.75(s,3H ของ =C-CH_3) 2.00(s,3H ของ CH_3-C=O)

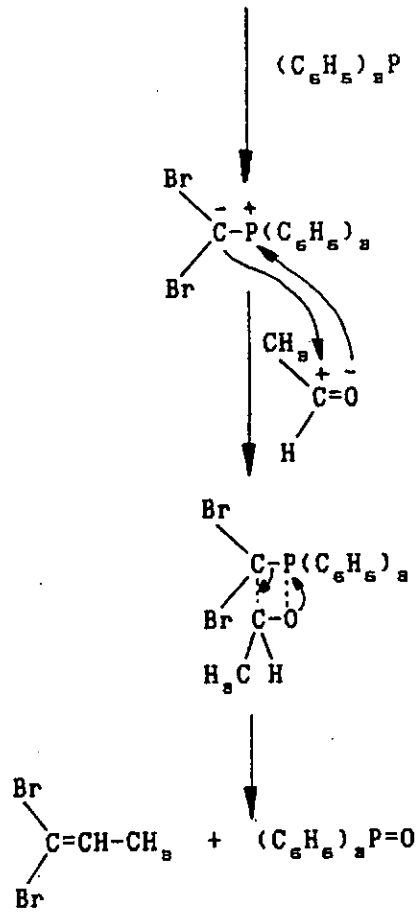
บทที่ 5

อภิปรายผล

<u>อภิปรายผล</u>

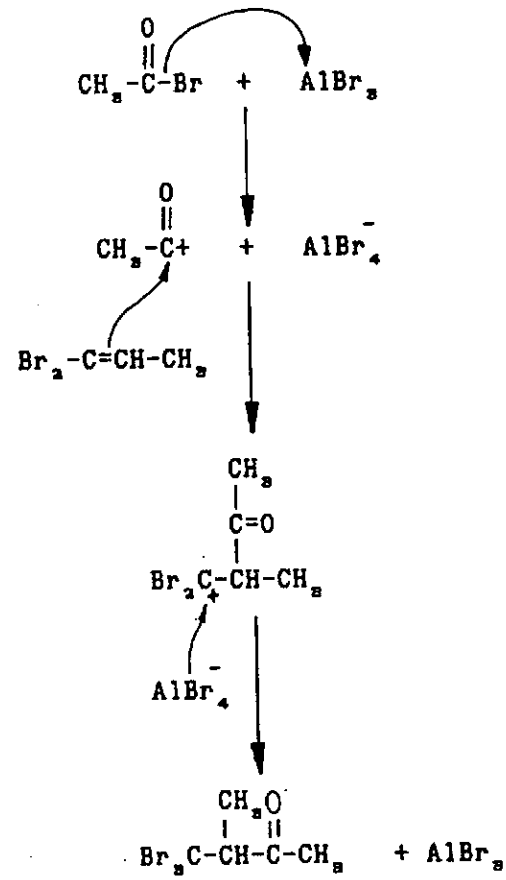
ในการศึกษาปฏิกิริยาโบโรเนชัน ของ 1,1-ไดโบรโม-3,3-ไดเมทอกซี-2-เมทิล-1-บิวทีน ประยุกต์จากวิธีของบอคแมนและคนอื่นๆ(Boeckman and others.1986 :5549-5557) เริ่มต้นจาก 1,1-ไดโบรโมโพรพีน (Bestmann and Frey.1980 : 2061-2071) ซึ่งเตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่างอะซีทาลดีไฮด์กับไตรฟีนิลฟอสฟีน และคาร์บอนเททระโบรไมด์ ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส ได้ตะกอนขาวของไตรฟีนิลฟอสฟีนออกไซด์และ1,1-ไดโบรโมโพรพีน จากการทดสอบโดยโครมาโทกราฟีแบบเธื่อบางพบ 1,1-ไดโบรโมโพรพีนเป็นผลิตภัณฑ์หลักซึ่งสามารถแยกออกจากของผสมได้โดยง่ายด้วยวิธีโครมาโทกราฟีแบบคอลัมน์ ได้ของเหลวไม่มีสี มีจุดเดือด 172 องศาเซลเซียส จากการศึกษาทางสเปกโทรสโคปี พบว่า 1,1-ไดโบรโมโพรพีน มีการดูดกลืนแสงอินฟราเรด (ภาพประกอบ 6)ที่ 1633 cm^{-1} ซึ่งเกิดจากการยืดของพันธะคู่ของ คาร์บอน-คาร์บอน (C=C)และจาก ^{1}H-NMR (ภาพประกอบ 7) พบพีคที่ 6.58-6.28 ppm มีลักษณะเป็น 4 พีค(quatet) ที่เกิดจากการเรโซแนนซ์(resonance)ของโปรตอนที่ตำแหน่งคาร์บอนที่ 2 (ภาพประกอบ 5,สาร I) และพีคคู่ที่ตำแหน่ง 1.75-1.64 ppm, ซึ่งเกิดจากสามโปรตอนของคาร์บอนตำแหน่งที่ 3 ขั้นตอนในการเกิดปฏิกิริยาอาจสรุปด้วยสมการเคมีได้ดังนี้



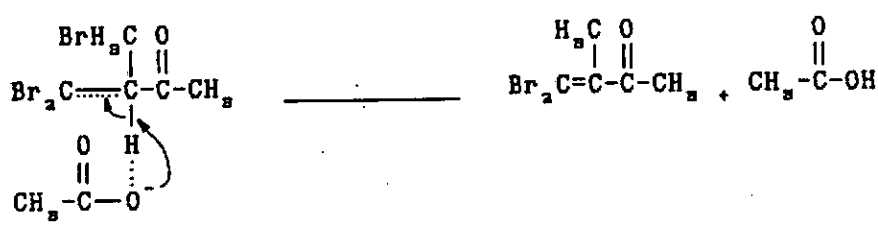


เมื่อนำ 1,1-ไดโบรโมโพรพีนที่สังเคราะห์ได้ ไปทำปฏิกิริยาฟรีเดล-คราฟท์ อะซีเลชัน โดยใช้อะซีทิลโบรไมด์ที่กลั่นใหม่ ๆเป็นรีเอเจนต์ และอลูมิเนียมโบรไมด์เป็นตัวเร่ง ที่ 0 องศาเซลเซียส ได้ของเหลวหนืดสีดำ สกัดด้วยน้ำเย็นเพื่อทำลายอะซีทิล-โบรไมด์และอลูมิเนียมโบรไมด์ที่มากเกินพอ แล้วสกัดต่อด้วยไดคลอโรมีเทน ปรากฏว่ายังคงได้ของผสมหนืดสีดำซึ่งไม่สามารถทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีกลั่นแบบลดความดัน (Kugelrhor distillation)และโครมาโทกราฟีแบบคอลัมน์ จากการตรวจสอบโครงสร้างของของผสมด้วย IR และ ^{1}H-NMR (ภาพประกอบ 8 และ 9) พบว่ามีการดูดกลืนแสงอินฟราเรดที่ 1705 cm^{-1} ซึ่งแสดงว่ามีหมู่คาร์บอนิล จาก ^{1}H-NMR พบ 4 พีค ที่ δ 3.22-2.88 ppm. ซึ่งเป็นพีคที่เกิดจากมีทายโปรตอน(methine proton) โปรตอนที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 ในขณะเดียวกันโปรตอนของ CH_3 ควรจะเกิดเป็นพีคคู่ที่ตำแหน่งประมาณ δ 2 ppm. และพีคเดี่ยวของโปรตอนของ CH_3-CO ควรเกิดที่ δ ประมาณ 2.0-2.5 ppm. แต่บริเวณδ 1.0-2.5 ppm. ใน ^{1}H-NMR สเปคตรัมพบพีคมากมายซึ่งเกิดจากสารเจือปน จึงไม่อาจบ่งชี้

นิคคู่และนิคเดี่ยว ดังกล่าวได้จากข้อมูลดังกล่าวแสดงว่าในของผสมหนืดสีดำนั้นมี 1,1,1-ไตรโบรโม-2-เมทิล-บิวเทน-3-โอนอยู่ ซึ่งแสดงได้ดังสมการต่อไปนี้

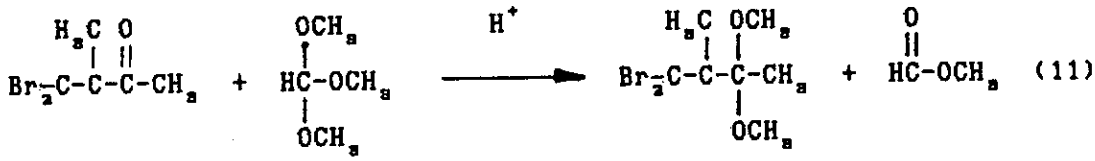


1,1,1-ไตรโบรโม-2-เมทิลบิวเทน-3-โอน ในของผสมหนืดสีดำจะเกิดปฏิกิริยาเบตาอิลิมิเนชัน (β-elimination) เมื่อใช้อะซีเตดแอนไอออน (CH_3COO^-) ดึงโปรตอนจากคาร์บอนตำแหน่งที่สอง ส่วนอะตอมโบรมีนในตำแหน่ง 1 จะหลุดออกมา เกิด 1,1-ไดโบรโม-2-เมทิล-1-บิวทีน-3-โอน ดังแสดงในสมการ (10)



(10)

กรดแอซีติกที่เกิดขึ้นกำจัดได้โดยใช้สารละลายอิ่มตัวโซเดียมไฮโดรเจนคาร์บอเนต ทำผลิตภัณฑ์ที่ได้ให้บริสุทธิ์โดยวิธีกลั่นแบบลดความดัน จากการตรวจสอบโครงสร้างของผลิตภัณฑ์โดย IR และ ^{1}H-NMR (ภาพประกอบ 10 และ 11) พบว่ามีการดูดกลืนแสงอินฟราเรดที่ 1710 cm^{-1} แสดงว่ามีหมู่คาร์บอนนิลอยู่ และที่ 1600 cm^{-1} แสดงว่ามีพันธะคู่ของคาร์บอน-คาร์บอนเกิดขึ้น ส่วน ^{1}H-NMR สเปกตรัม พบพีคเดี่ยวที่ค่า δ 2.40 ppm. ซึ่งเป็นโปรตอนของคาร์บอนที่ติดกับหมู่คาร์บอนิล และที่ 2.00 ppm. แสดงโปรตอนของหมู่เมทิลที่ติดกับคาร์บอนพันธะคู่ ก่อนทำปฏิกิริยาโบโรเนชันหมู่คีโทนจะถูกเปลี่ยนเป็นหมู่คีทาล (ketal) เพื่อป้องกันไม่ให้หมู่คาร์บอนิลเกิดปฏิกิริยากับนอร์มอลบิวทิลลิเทียมในขั้นตอนการแลกเปลี่ยนระหว่างโลหะ-ฮาโลเจน (metal-halogen exchange) การเปลี่ยนหมู่คีโทนเป็นหมู่คีทาล ทำได้โดยใช้ไตรเมทิลออร์โธฟอร์เมต และกรดซัลฟิวริกเข้มข้น ได้สารประกอบคีทาล ดังสมการ (11)

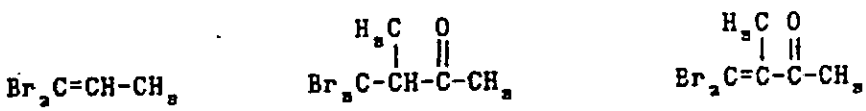


สารประกอบคีทาลไม่สามารถทำให้บริสุทธิ์ได้โดยการกลั่นแบบลดความดัน เนื่องจากของเหลวที่กลั่นได้ เมื่อตรวจสอบด้วย ^{1}H-NMR พบสารเจือปนซึ่งคาดว่าเป็นสารประกอบไฮโดรคาร์บอนอิ่มตัวและไม่แยกได้โดยโครมาโทกราฟีแบบคอลัมน์ การตรวจสอบโครงสร้างก่อนนำไปโบโรเนต พบว่าการดูดกลืนแสงอินฟราเรด (ภาพประกอบ12) ที่ 1710 cm^{-1} ของหมู่คาร์บอนิลหายไป แต่มีการดูดกลืนแสงอินฟราเรดที่ 1260,1200 cm^{-1} ของหมู่คีทาลปรากฏขึ้น และจาก ^{1}H-NMR (ภาพประกอบ 13) พบพีคเดี่ยวที่ δ 3.14 ppm แสดงถึง 6 โปรตอนของหมู่เมทอกซี (methoxy group)ทั้งสอง และคาดว่าโปรตอนของหมู่เมทิล (ภาพประกอบ 5 สาร *IV*) อยู่บริเวณ 1.00 - 2.00 ppm ซึ่งบริเวณนี้พบพีคของสารเจือปนด้วย จึงสรุปว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้มี 1,1-ไดโบรโม-3,3-ไดเมทอกซี-2-เมทิล-1-บิวทีน อยู่ด้วย เมื่อนำผลิตภัณฑ์นี้มาโบโรเนตต่อโดยใช้นอร์มอลบิวทิลลิเทียมและไตรบิวทิลบอเรต โดยในขั้นแรกคาดว่าควรเกิดการแลกเปลี่ยนระหว่างลิเทียมของนอร์มอล-บิวทิลลิเทียมกับโบรมีนใน 1,1-ไดโบรโม-3,3-ไดเมทอกซี-2-เมทิล-1-บิวทีน แล้วถูกโบโรเนตต่อโดยไตรบิวทิลบอเรต เมื่อนำผลิตภัณฑ์ที่ได้หลังจากไฮโดรไลซ์ด้วยกรดมาสกัดด้วยไดเอทิลอีเทอร์ หลังจากนั้นทำให้เป็นกลางด้วยเบส จากการตรวจสอบด้วยโครมาโทกราฟี

แบบเยื่อบางและการดูดกลืนแสงอินฟราเรดไม่พบสารประกอบประเภทโบโรโน ดังนั้นจึงนำชั้นไดเอทิลอีเทอร์ไประเหยตัวทำละลายออกแยกโดยวิธีโครมาโทกราฟีแบบคอลัมน์ ได้ของแข็งสีขาว (สาร *V*) ในส่วนที่ชะออกมาด้วยเมทานอล ของแข็งนี้สลายตัวที่ 226 องศาเซลเซียส

จากการศึกษาโครงสร้างของสาร *V* พบการดูดกลืนแสงอินฟราเรด (ภาพประกอบ 14) ที่ 3440-3380 cm^{-1} ของหมู่ไฮดรอกซี ซึ่งคาดว่าเป็นหมู่ไฮดรอกซีของ $-B(OH)_2$ และที่ 1630 cm^{-1}, 1550 cm^{-1} แสดงว่าสาร *V* มีหมู่คาร์บอนิล และพันธะคู่ของคาร์บอน-คาร์บอน จาก ^{1}H-NMR (ภาพประกอบ 15) พบพีคเดี่ยว 2 พีค ที่ δ 2.00 และ 3.75 ppm เท่านั้น สองพีคนี้มีอินทิเกรชันเท่ากัน แสดงว่าจำนวนโปรตอนบนคาร์บอนทั้งสองต้องเท่ากัน ตำแหน่งที่เกิดพีคทั้งสองเป็นหมู่เมทิลต่อกับหมู่คาร์บอนิล และหมู่แอลคีนตามลำดับ ส่วนพีคของโปรตอนที่ตำแหน่ง B-OH อาจปรากฏที่ 4.80 ppm ซึ่งซ้อนทับกับพีคของโปรตอนของน้ำและของตัวทำละลาย นอกจากนี้ข้อมูลทางแมสสเปกตรัม (ภาพประกอบ 16) แสดงว่าสาร *V* ไม่มีโบรมีนอยู่ ดังนั้นจากข้อมูลดังกล่าวอาจสรุปได้ว่าสาร *V* ควรเป็น 1,1-ไดโบโรโน-2-เมทิล-1-บิวทีน-3-โอน

สาร *V* ที่ได้จากปฏิกิริยาโบโรเนชันนี้เป็นสารที่เสถียร ดังนั้นจึงเหมาะที่จะนำไปใช้เป็นสารตั้งต้นในการเตรียมสารประกอบโบรอนอื่น ๆ ที่เหมาะสมในกระบวนการ ^{10}B-NCT ต่อไป



สาร *I* สาร *II* สาร *III*

สาร *IV* สาร *V*

ภาพประกอบ 5 แสดงโครงสร้างของสารที่สังเคราะห์ขึ้น

บรรณานุกรม

บรรณานุกรม

สาธารณสุข, กระทรวง สถิติสาธารณสุข. พ.ศ. 2530 กรุงเทพฯ : กองสถิติสาธารณสุข, 2531

Bestmann, H.J. and H. Frey. "Neue aufbaumoglichkeitenfur 1-bromoacetylene und aromatrsche sowie konjugierete enine," Liebigs. Annual. Chemie. 134(12) : 2061-2071; June,1980.

Boeckman, R.K. and others. "Synthetic studies directed toward thenaturlly occuring acyl tetranic acids I. Convergent total synthetic of (+)-titandamycin A," Journal of American Chemical Society. 108 (18) : 5549-5557; September, 1986.

Brown, H.C. Organic Synthesis via Boranes. A wiley-Interscience Publication, 1978.

Burton, T.M. and F.E. Degering. "The preperation of acetyl bromide," Journal of American Chemical Society. 62(1) : 227 ; January,1940.

Conger, A.D. and N.H. Giles. "The cytogenetic effect of slow neutron," Genetics. 35 : 397 - 419 ; 1950.

Dewar, M.J.S. and others. "New heteroaromatic compounds part I," Journal of Chemical Society. 23 : 3073-3076 ; December,1958.

Dewar, M.J.S. and V.P. Kubba. "New heteroaromatic compounds. VII. chloro and bromo derivative of 10-hydroxy-10,9-borazophenanthrene," Journal of Chemical Society. 25 : 1722-1724 ; October,1960.

Dewar, M.J.S. and R.C. Dougnerty. "New heteroaromatic compounds. XX. derivative of 4,3-borazoisoquinoline," Journal of American Chemical Society. 86(4) : 433-436 ; February,1964.

Florence, A. "BNCT : New Interest in and old idea," Journal of the National Cancer Institute. 80(11) : 796-797 ; August,1988.

Furris, B.S. and others. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry including Qualitative Organic Analysis. 4th edition Longman Scientific and Technical ,1987.

Glass, J. "p-Borono-L-phenylalanine," First International Symposium on NCT. : 255-259 ; 12-14 October,1983.

Gronowitz, S. and A. Maltesson. "Heteroaromatic boron compound. VII. synthesis and aromaticity of 3,2-borazaropyridines," Acta. Chemica. Scandinavica. 25(7) : 2435-2446 ; 1971.

Gronowitz, S. and A. Maltesson. "Heteroaromatic boron compound. XII. On the halogenation of 3,2-borazaro pyridine," Acta. Chemica. Scandinavica. B.29(4) : 461-467 ; 1975.

_____. "Heteroaromatic boron compound. XIV. Halogen-Lithium interconversion of some bromo- and iodo-substituted 3,2-borazaropyridines, " Acta. Chemica. Scandinavica. B.29(10) : 1036-1038 ; 1975.

Gronowitz, S. and C. Roos. "Heteroaromatic boron compound. XII. On the halogenation of 3,2-borazaropyridine," Acta. Chemica. Scandinavica. B.29(4) : 461-467 ; 1975.

Gronowitz, S. and J. Namtvedt. "Heteroaromatic boron compound. II. Syntheses NMR-Spectra and hydrolytic stability of some borazothienopyridine," Acta. Chemica. Scandinavica. 21(8) : 2151-2166 ; 1967.

Gronowitz, S. and others. "New convenient synthesis of phethredine and some benzo- and thieno-c-fused quinolines and 1,8-naphthyridine," Chenica. Scripta. 26(1) : 311-314; 1986.

Hawthrone, F.M. and A.R. Pitochelli. "Probable structure of the B10H10-2 ion," Journal of American Chemical Society. 81(8) : 5833 - 5834 ; April, 1959.

Hawthrone, F.M.and others. "Isomers of B20H18-2," Journal of American Chemical Society. 84(5) : 3026 - 3027 ; April, 1962.

Kruger, P.G. "Some biological effects of nuclear disintegration products on neoplastic tissue," Proceeding of The National Academy of Science of The United State of America. 26(1) : 181-192 ; January, 1940.

Kuivila, H.G. and A. R. Hendrickson. " Arylboronic compounds VIII. " Journal of American Chemical Society. 74(7) : 5068-5070 ; March, 1952

Locksley H.B. and W.H. Sweet. "The Tissue distribution of boron compounds in relation to the NCT of cancer," Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine. 86(1) : 56 - 63 ; January, 1954.

Mishima, Y. and others. "First human clinical trial of malenoma neutron canture diagnosis and therapy." Third international symposium on NCT. 15-17 abstracts : 31 May/3 June, 1987.

Neidenzu, K. and J. Dawson. "Boron-Nitrogen compounds. III. Aminoborane, part 2," Journal of American Chemical Society. 82(16) : 4223-4224 ; August,1960.

Perin, D.D. and others. Purification of Laboratory Chemicals. 2 nd. ed. Pergamon Press Ltd., 1986.

Platt, J.R. and others. "Absorption spectrum of borazole in vacuum ultraviolet," The Journal of Chemical Physics. 15(8) : 598-601 ; August,1947.

Roothaan, C.C. and R.S. Mulliken. "Molecular orbital treatment of the ultraviolet spectra of benzene and borazole," The Journal of Chemical Physics. 6(2) : 118 - 121 ; February, 1948.

Soloway, H.A. "Boron compounds in cancer therapy. in Steinberg, H. and Mc Closkey, A.L.," Progress in Boron Chemistry. p. 203-234, New York, Macmillan Co., 1964.

_____. "Correlation of drug penetration of brain and chemical structure," Science. 128(19) ; 1572-1574 ; December,1958.

_____. "Penetration of brain and brain tumor by aromatic compounds as a function of molecular substitutents. III.," Journal of Medical Pharmaceutical Chemistry. 5(1) : 191-196 ; January,1962.

_____. "Stability and synthesis oc phenylboronic acids," Journal of American Chemical Society. 82(12) : 3012-3019 ; June,1959.

_____. "Synthesis of aromatic diboric acids," Journal of American Chemical Society. 82(10) : 2242-2244 ; May,1960.

Soloway, H.A. and others. "Chemical overview of boron neutron capture therapy," First International Symposium on NCT, 207-210 ; 12-14 October,1983.

Spielvogel, B.F. and others. "Boron analogs of A-amino acids," First International Symposium on NCT, 245-253 ; 12-14 October,1983.

Stone, F.G.A. "Chemistry of boronhydrides," Quaternary Reviews.(London) 9(1) : 174-201 ; 1955.

Synder, H.R. and others. "Synthesis of boronic acid and aboronic acid analog of tyrosine," Journal of American Chemical Society, 80(4) : 835-838 ; February,1958.

Watanabe, H. and others. " The diamagnetic anitropy of borazole ring," Journal of American Chemical Society, 82(11) : 3294-3297 ; July,1960.

Watanabe, H. and M. Kubo. "The dipole moments and the structure of borazole and its derivatives," Journal of American Chemical Society. 82(10) : 4228-4229 ; May,1960.

Whyman, G.A. and others. "Boron - Nitrogen compounds part. V," Journal of Chemical Society, 27 : 4068 - 4071 ; 1962.

ภาคผนวก ก

ภาคผนวก ก

1. การเตรียม ฟอสฟอรัสไตรโบรไมด์ (phosphorus tribromide)

1.1 สารเคมี

โบรมีน

คาร์บอนเททระคลอไรด์

ฟอสฟอรัสแดง (red phosphorus)

1.2 วิธีการทดลอง

1.2.1 ทำฟอสฟอรัสแดงให้บริสุทธิ์ โดยนำฟอสฟอรัสแดงต้มในน้ำกลั่น 15 นาที กรอง ล้างด้วยน้ำกลั่นจนมีสมบัติเป็นกลางอบให้แห้ง

1.2.2 หยดสารละลายโบรมีน 66.7 ลูกบาศก์เซนติเมตร (1.3 โมล) ซึ่งละลายในคาร์บอนเททระคลอไรด์ 200 ลูกบาศก์เซนติเมตรลงในฟอสฟอรัสแดง 28 กรัม (0.9 โมล) คนตลอดเวลาที่อุณหภูมิห้องจนสารละลายโบรมีนหมด คนต่อ 30 นาที กลั่นไหลกลับที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส ได้สารละลายใสทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้องกรองฟอสฟอรัสแดงที่เหลือออก นำสารละลายที่ได้ไปกลั่นเก็บฟอสฟอรัสไตรโบรไมด์ที่อุณหภูมิ 173-175 องศาเซลเซียส ได้ปริมาณร้อยละของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 68

2. การเตรียม ไตรบิวทิลโบเรต (tributylborate)

2.1 สารเคมี

กรดโบริก (boric acid)

นอร์มอลบิวทานอล (n-butanol)

2.2 วิธีดำเนินการทดลอง

ผสมนอร์มอลบิวทานอล 300 ลูกบาศก์เซนติเมตร (3.3 โมล) และกรดโบริก 62 กรัม (1 โมล) กลั่นไหลกลับ แยกน้ำที่ได้ออกจากสารละลายโดยใช้เครื่องแยกน้ำ (water seperation apparatus) จนสิ้นสุดปฏิกิริยา กำจัดนอร์มอลบิวทานอลที่เกิดขึ้นโดยกลั่นลำดับส่วนแบบลดความดัน เก็บไตรบิวทิลโบเรตที่อุณหภูมิ 112-114 องศาเซลเซียส ความดัน 4 มิลลิเมตรปรอท ตรวจสอบด้วย IR ได้ปริมาณร้อยละของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 88 เก็บไตรบิวทิลโบเรตในขวดสีชาที่แห้งและภายใต้บรรยากาศของไนโตรเจน

3. การเตรียมและการหาความเข้มข้นของ นอร์มอลบิวทิลลิเทียม (n-butyl lithium)

3.1 สารเคมี

ไซลีน (xylene)

ลิเทียม (lithium)

2-บิวทานอล (2-butanol)

นอร์มอลบิวทิลโบรไมด์ (n-butyl bromide)

ออร์โธฟีแนนโทรลีน (orthophenanthroline)

3.2 วิธีการทดลอง

3.2.1 หยดนอร์มอลบิวทิลโบรไมด์ ที่มีนอร์มอลบิวทิลโบรไมด์ 27 ลูกบาศก์เซนติเมตร (0.25 โมล) ซึ่งละลายในไดเอทิลอีเทอร์ที่ปราศจากน้ำ 100 ลูกบาศก์เซนติเมตร อย่างช้าๆลงในลิเทียม 4.34 กรัม (0.62 โมล) ที่อุณหภูมิ -10 องศาเซลเซียสจนหมด คนต่อจนสารละลายใส

3.2.2 ตรวจหาความเข้มข้นของสารละลายนอร์มอลบิวทิลลิเทียม โดยใส่สารละลายนอร์มอลบิวทิลลิเทียม 5 ลูกบาศก์เซนติเมตร ลงในสารละลายออร์โธฟีแนนโทรลีน 2 มิลลิกรัม ที่ละลายในเบนซีนที่ปราศจากน้ำ 10 ลูกบาศก์เซนติเมตร ได้สารละลายสีน้ำตาลแดง หยดสารละลาย 2-บิวทานอล เข้มข้น 1 โมลต่อลูกบาศก์เดซิเมตรที่ละลายในไซลีนจากหลอดฉีดยาที่แห้ง (syringe) ลงในสารละลายที่เตรียมได้จนสีของสารละลายเปลี่ยนเป็นสีเหลือง บันทึกปริมาตรของ 2-บิวทานอล คำนวนความเข้มข้น ของนอร์มอลบิวทิลลิเทียมจากสมการ โดยอาศัยปริมาณสัมพันธ์ของนอร์มอลบิวทิลลิเทียมที่ทำปฏิกิริยาพอดีกับ 2-บิวทานอล

$$M = V/5$$

เมื่อ M = ความเข้มข้นเป็นโมลต่อลูกบาศก์เดซิเมตร ของนอร์มอลบิวทิลลิเทียม

V = ปริมาตรเป็นลูกบาศก์เซนติเมตร ของสารละลาย 2-บิวทานอลที่ใช้

4. การเตรียมอะซิทิลโบรไมด์ (acetyl bromide)

4.1 สารเคมี

ฟอสฟอรัสไทรโบรไมด์

กรดแอซิติกเข้มข้นร้อยละ 95 (glacial acetic acid)

4.2 วิธีการทดลอง

4.2.1 หยดกรดแอซีติกเข้มข้นร้อยละ 95 จำนวน 105 ลูกบาศก์เซนติเมตร (1.83 โมล) ลงในฟอสฟอรัสไตรโบรไมด์ 57 ลูกบาศก์เซนติเมตร (0.6 โมล) ที่ 0 องศาเซลเซียส จนกระทั่งกรดแอซีติกหมด คนต่อ 1 ชั่วโมง ได้สารละลายแยกเป็นสองชั้น แยกสารละลายอะซิทิลโบรไมด์ซึ่งอยู่ส่วนล่างออก

4.2.2 นำสารละลายที่แยกได้ไปกลั่นภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนและปราศจากน้ำเก็บอะซิทิลโบรไมด์ที่อุณหภูมิ 73-76 องศาเซลเซียส ได้ของเหลวใส ตรวจสอบโดยใช้ IR และได้ปริมาณร้อยละของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 69

5. สารละลายโบรมีน

ใช้โบรมีน 6.7 ลูกบาศก์เซนติเมตร (0.1 โมล) ละลายในคาร์บอนเททระคลอไรด์ 75 ลูกบาศก์เซนติเมตร

6. การเตรียมอะซิทาลดีไฮด์

6.1 สารเคมี

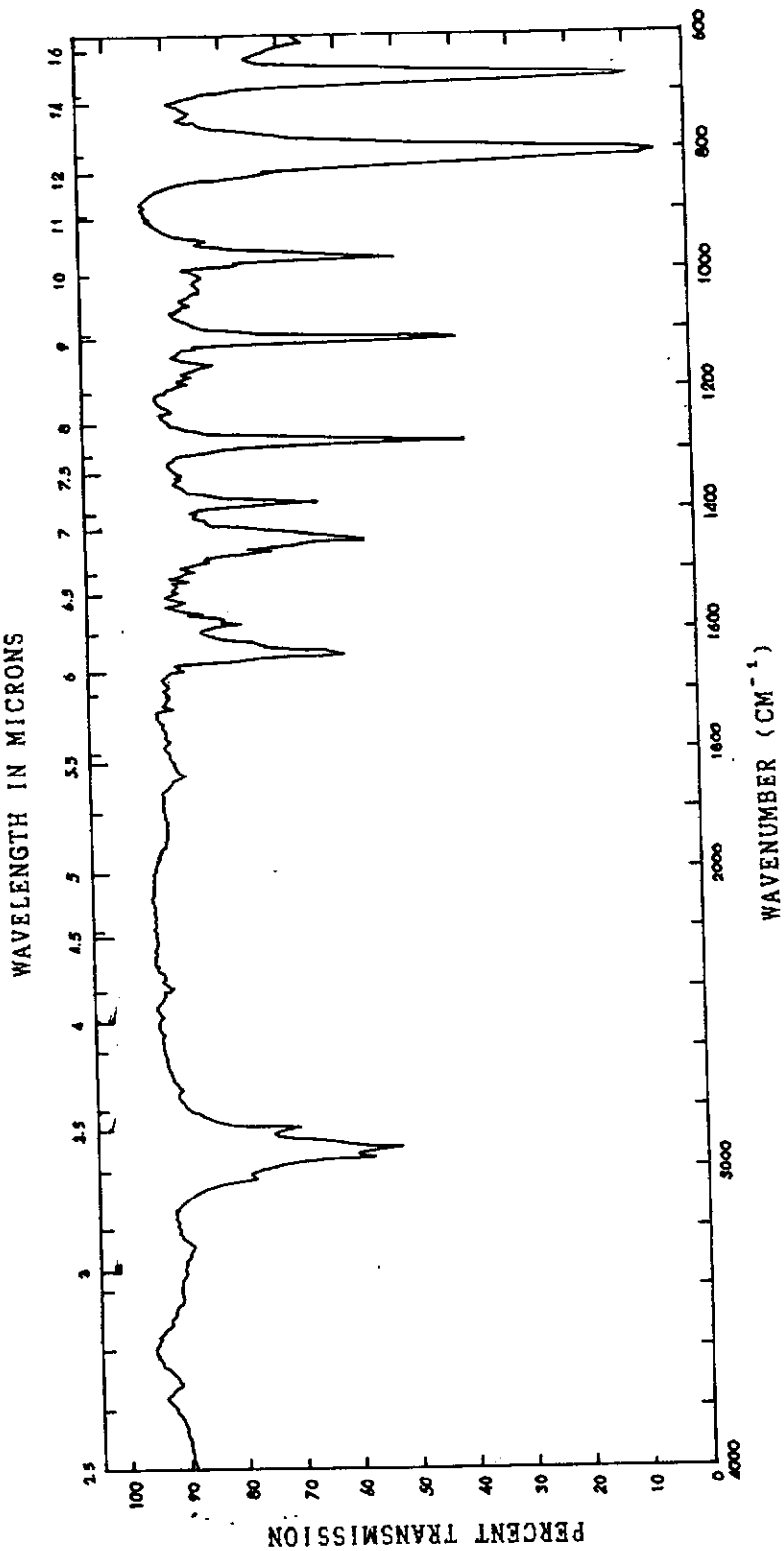
พาราลดีไฮด์ (paraldehyde)

กรดซัลฟิวริกเข้มข้น

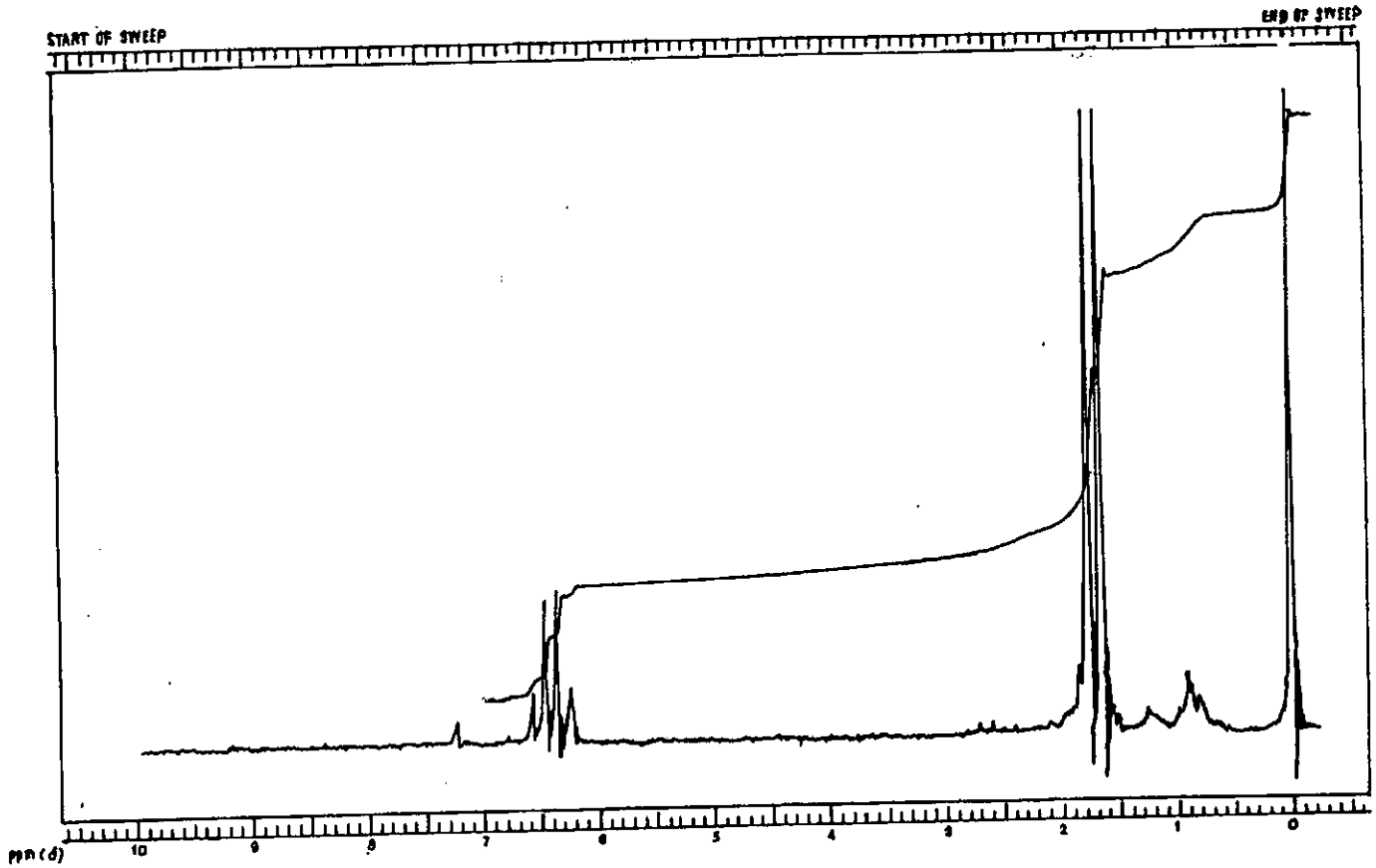
6.2 วิธีการทดลอง

หยดกรดซัลฟิวริกเข้มข้น 5-6 หยดลงในพาราลดีไฮด์จำนวน 20 ลูกบาศก์เซนติเมตร(0.15 โมล) คนให้เข้ากัน กลั่น เก็บที่ 20 องศาเซลเซียส ตรวจสอบโครงสร้างด้วย IR

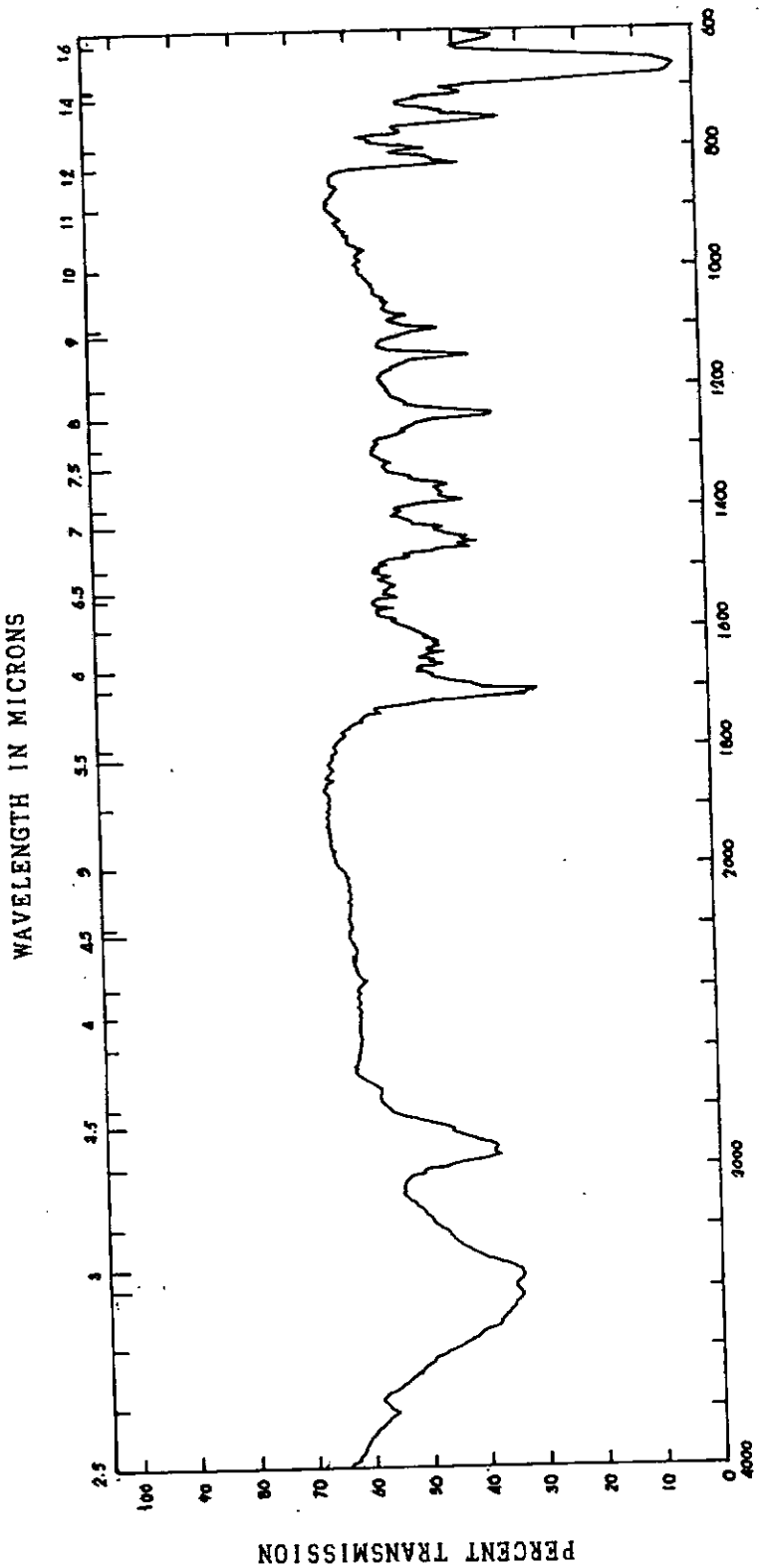
ภาคผนวก ข



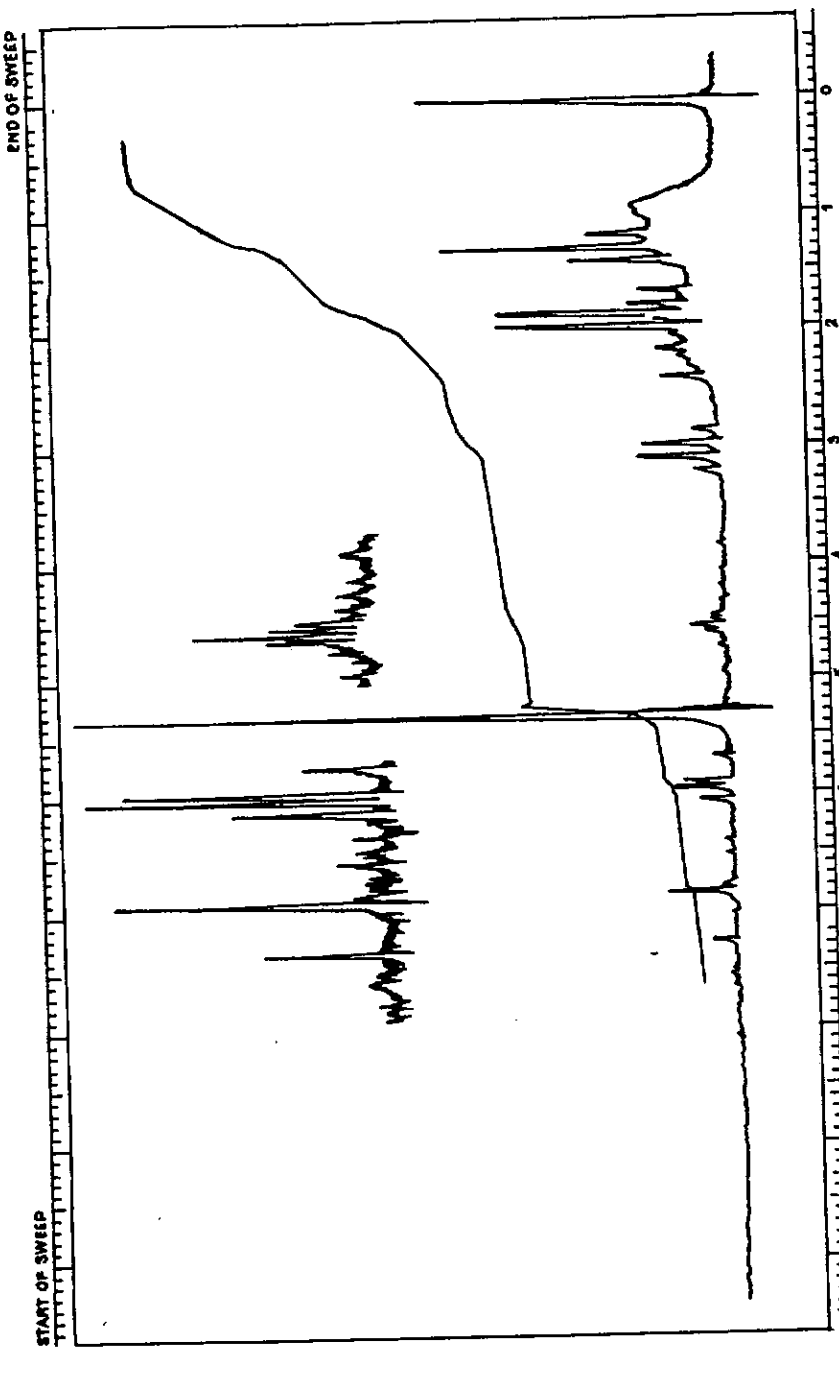
ภาพประกอบ 6 แสดงการดูดกลืนแสงอินฟราเรดของ 1,1-ไดโบรโม-1-โพรพีน ตรวจสอบในสภาพของเหลว



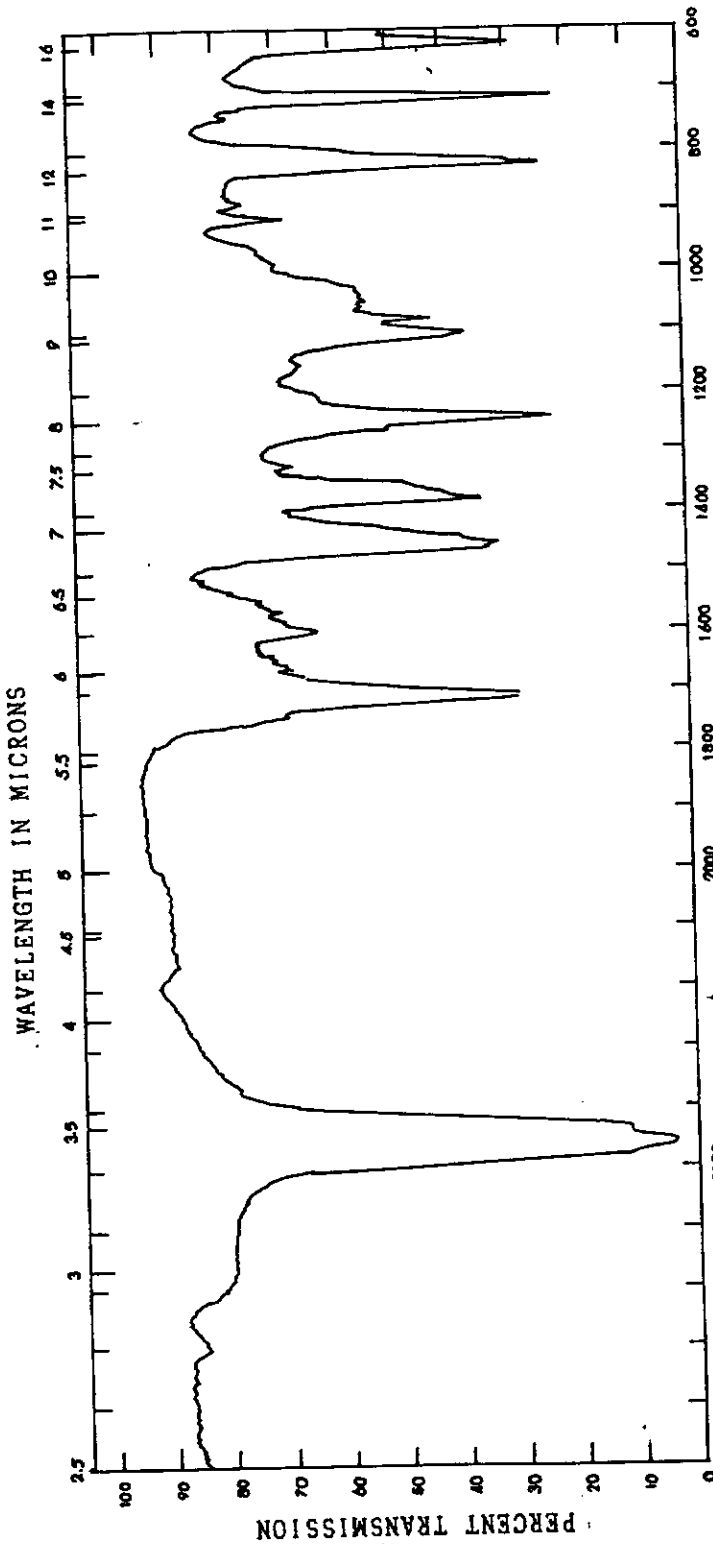
ภาพประกอบ 7 แสดง ^{1}H-NMR สเปกตรัมของ 1,1-ไดโบรโม-1-โพรพีน ตรวจสอบในสภาพของเหลว



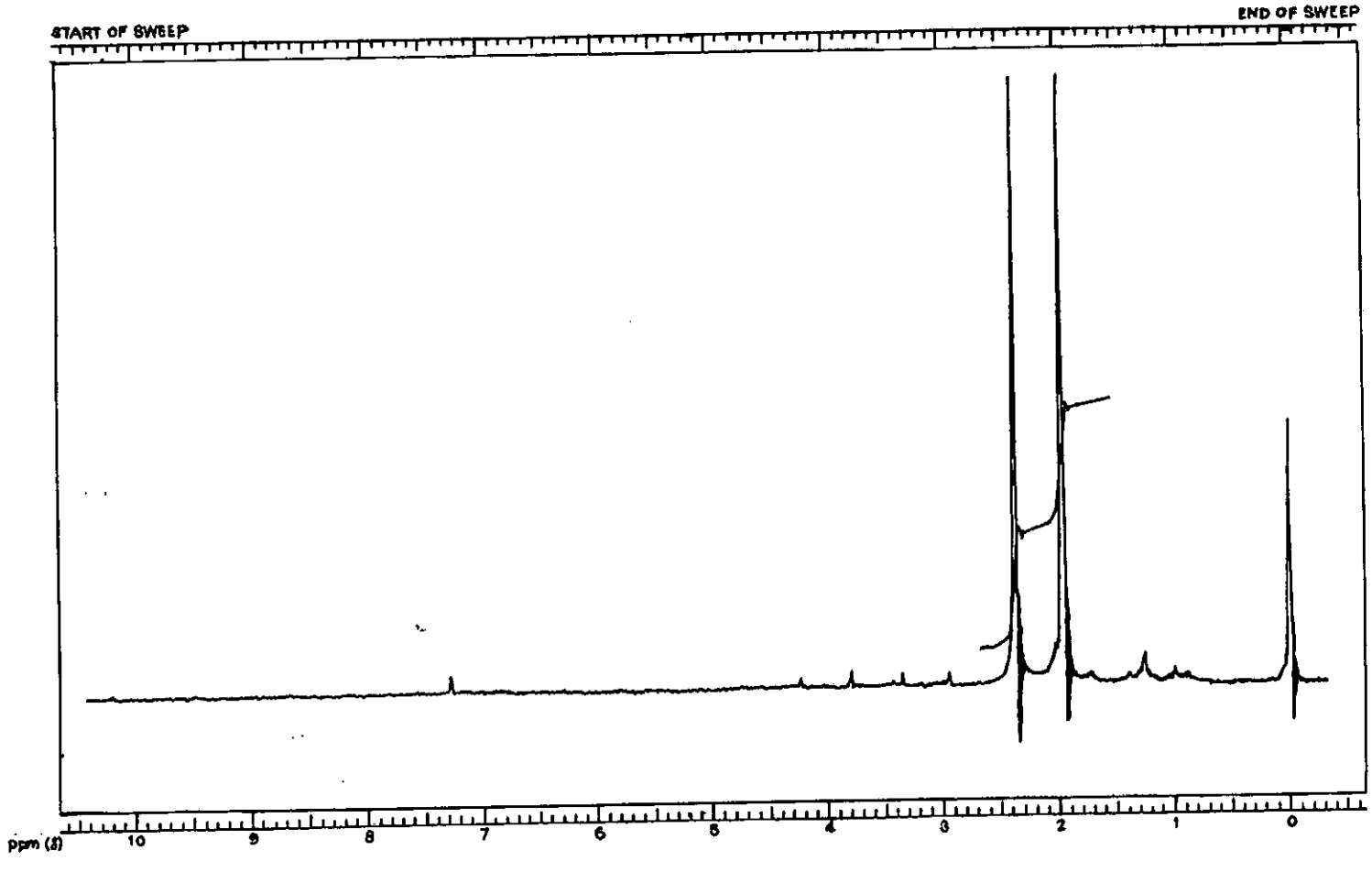
ภาพประกอบ 8 แสดงการดูดกลืนแสงอินฟราเรดของของผสมที่มี 1,1,1-ไตรโบรโม-2-เมทิลบิวเทน-3-โอน ตรวจสอบในสภาพของเหลว



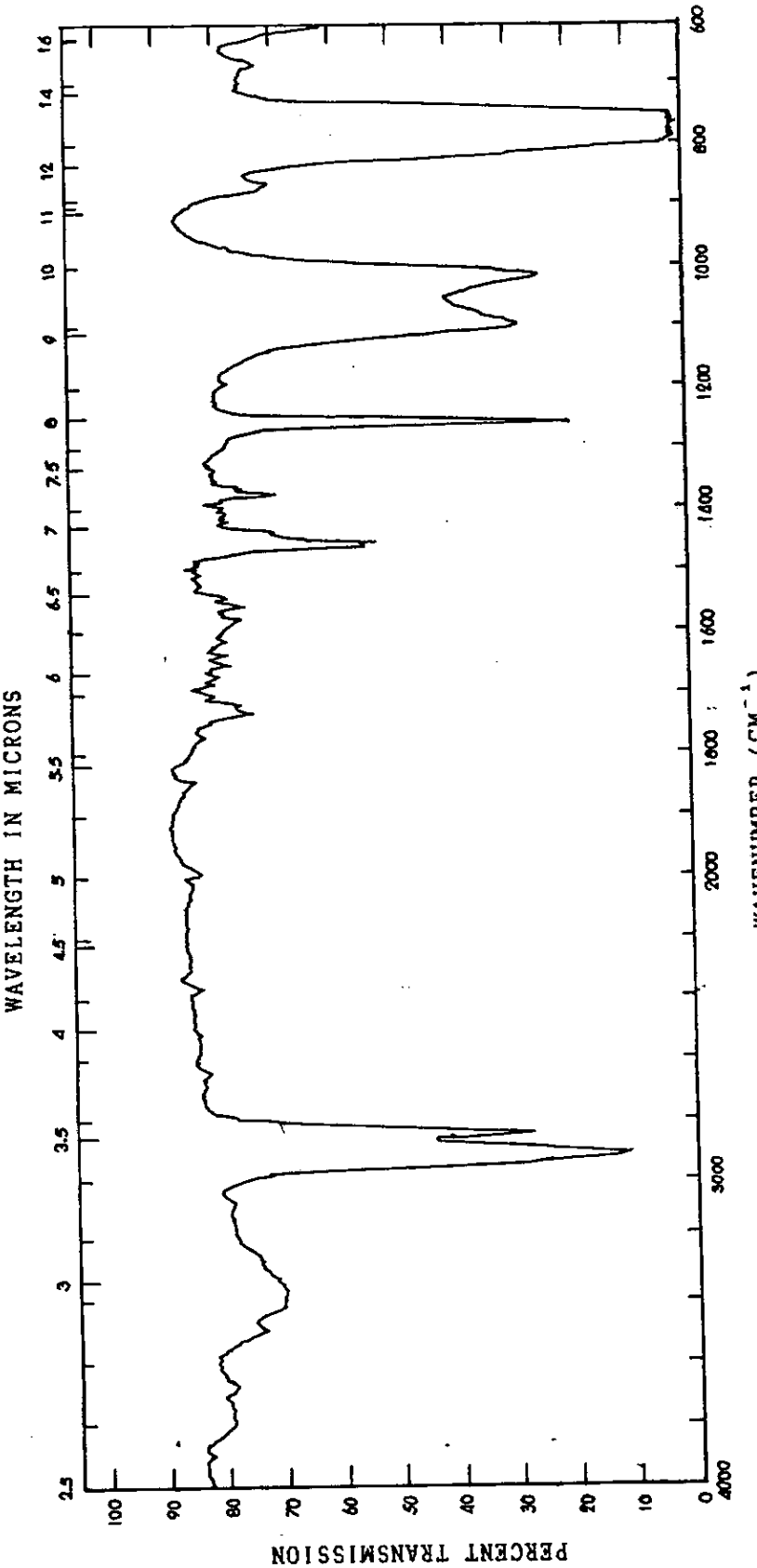
ภาพประกอบ 9 แสดง ^{1}H-NMR สเปกตรัมของของผสมที่มี 1,1,1-ไตรโบรโม-2-เมทิลบิวเทน-3-โอน โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย



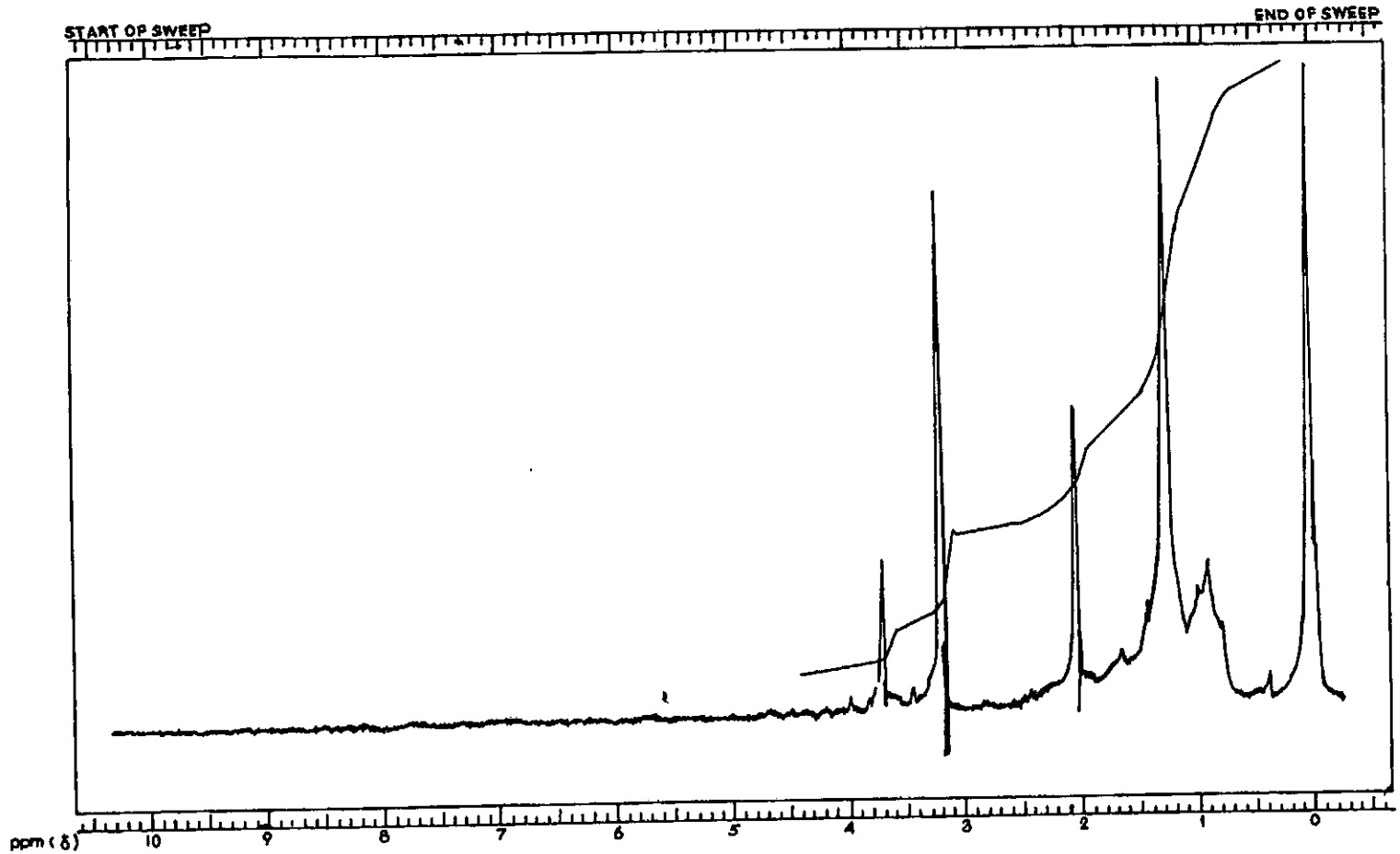
ภาพประกอบ 10 แสดงการดูดกลืนแสงอินฟราเรดของ 1,1-ไดโบรโม-2-เมทิล-1-บิวทีน-3-โอน ตรวจสอบในสภาพของเหลว



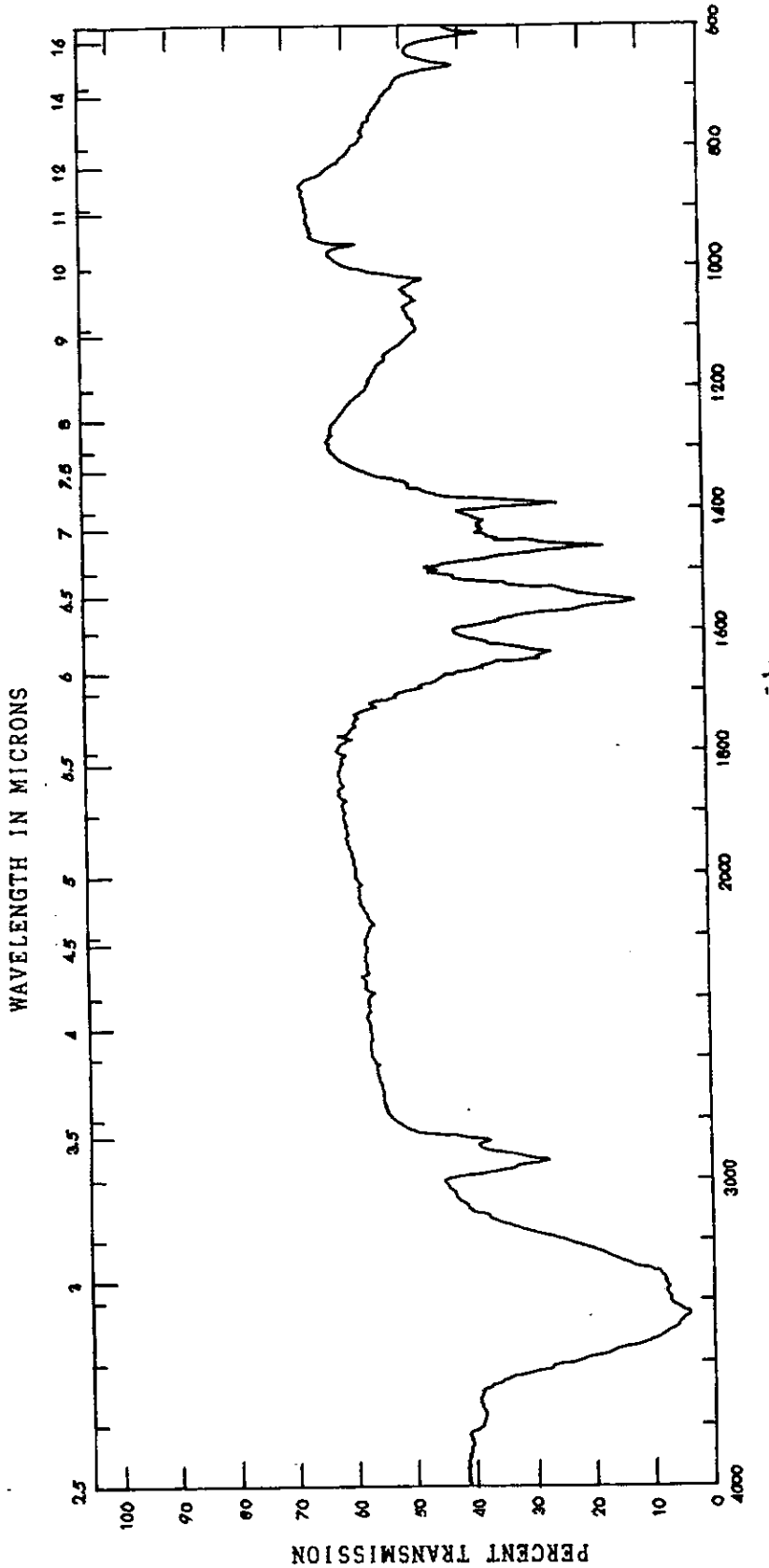
ภาพประกอบ 11 แสดง ^{1}H-NMR สเปกตรัม 1,1-ไดโบรโม-2-เมทิล-1-บิวทีน-3-โอน โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย



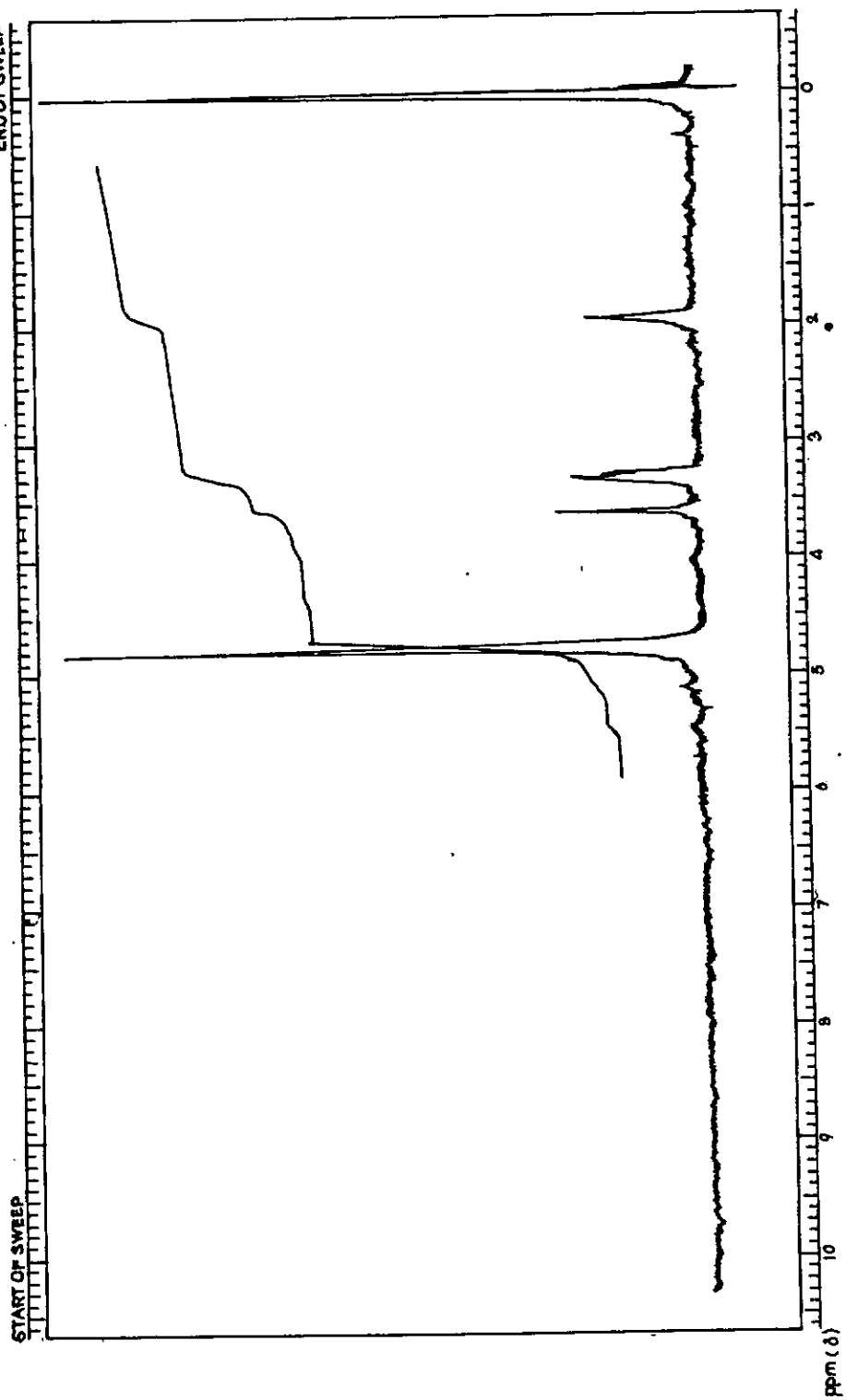
ภาพประกอบ 12 แสดงการดูดกลืนแสงอินฟราเรดของของผสมที่มี
1,1-ไดโบรโม-3,3-ไดเมทอกซี-2-เมทิล-1-บิวทีน ตรวจสอบในสภาพของเหลว



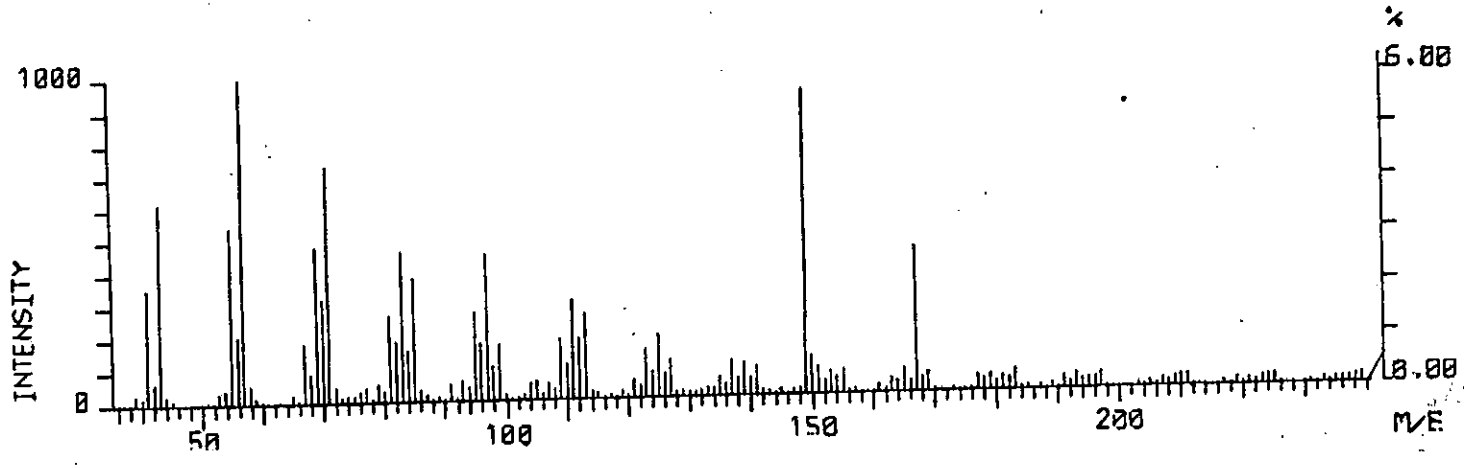
ภาพประกอบ 13 แสดง ^{1}H-NMR สเปกตรัมของของผสมที่มี 1,1-ไดโบรโม-3,3-ไดเมทอกซี-2-เมทิล-1-บิวทีน โดยใช้ $CDCl_3$ เป็นตัวทำละลาย



ภาพประกอบ 14 แสดงการดูดกลืนแสงอินฟราเรดของสาร V ตรวจสอบในสภาพของแข็ง(KBr)



ภาพประกอบ 15 แสดง ^{1}H-NMR สเปกตรัมของสาร *V* โดยใช้ CD_3OD เป็นตัวทำละลาย



ภาพประกอบ 16 แสดง แมสสเปกตรัมของสาร *V*

ประวัติย่อของผู้วิจัย

ชื่อ นางสาววณิภา	ชื่อสกุล นาคลดา
เกิดวันที่ 21 เดือนตุลาคม	พุทธศักราช 2502
สถานที่เกิด	อำเภอพญาไท จังหวัดกรุงเทพฯ
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	390/3 สุขุมวิท 103 (ซอยอุดมสุข) บางนา เขตพระโขนง จังหวัดกรุงเทพฯ 10260
สถานที่ทำงานปัจจุบัน	สถาบันเทคโนโลยีราชมงคล วิทยาเขตเทคนิคกรุงเทพฯ
ประวัติการศึกษา	
พ.ศ.2520	มัธยมศึกษาตอนปลาย จากโรงเรียนศรีอยุธยา
พ.ศ.2524	กศ.บ. (เคมี) จากมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ปทุมวัน
พ.ศ.2534	กศ.ม. (เคมี) จากมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประสานมิตร

การศึกษาปฏิกิริยาโบโรเนชันของ 1,1-ไดโบรโม-3,3-ไดเมทอกซี-2-เมทิล-1-บิวทีน

บทคัดย่อ

ของ

วณิภา นาคลดา

เสนอต่อมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประสานมิตร เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาการศึกษามหาบัณฑิต วิชาเอกเคมี
กุมภาพันธ์ 2534

บทคัดย่อ

การศึกษาปฏิกิริยาโบโรเนชันของ 1,1-ไดโบรโม-3,3-ไดเมทอกซี-2-เมทิล-1-บิวทีน ทำโดย 1,1-ไดโบรโมโพรพีนไปทำปฏิกิริยาพรีเดล-คราฟท์อะซิเลชัน ได้ผลิตภัณฑ์ 1,1,1-ไทรโบรโม-2-เมทิลบิวเทน-3-โอน ซึ่งเมื่อเกิดเบตาอิลิมิเนชันจะได้ 1,1-ไดโบรโม-2-เมทิล-1-บิวทีน-3-โอน หมู่คาร์บอนิลถูกเปลี่ยนเป็นหมู่อะซีทาล ก่อนนำไปทำปฏิกิริยาโบโรเนชันด้วยไตรบิวทิลโบเรต ผลิตภัณฑ์ที่ได้คาดว่าเป็น 1,1-ไดโบโรโน-2-เมทิล-1-บิวทีน-3-โอน

A STUDY OF BORONATION REACTION OF 1,1-DIBROMO-3,3-DIMETHOXY-2-METHYL-1-BUTENE

AN ABSTRACT

BY

WANIPA NAKLADA

Presented in partial fulfillment of the requirements
for the Master of Education degree in Chemistry
at Srinakarinwirot University
February 1991

Abstract

A study of boronation reaction of 1,1-dibromo-3,3-dimethoxy-2-methyl-1-butene was performed by Friedel-Crafts acylation reaction of 1,1-dibromopropene to produce 1,1,1-tribromo-2-methyl-butane-3-one which was undergo β-elimination to yield 1,1-dibromo-2-methyl-1-butene-3-one. The carbonyl group was converted to ketal before boronated with tributyl borate to give an expected product, 1,1-diborono-2-methyl-1-butene-3-one.