

การจำลองการดำเนินไปของปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการเตรียม
สารออกซินโดล

SIMULATION OF THE REACTION PROFILE ASSOCIATED
WITH THE PREPARATION OF OXINDOLE



โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต (เคมีอุตสาหกรรม)
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์
สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
ปีการศึกษา 2561

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

SIMULATION OF THE REACTION PROFILE ASSOCIATED
WITH THE PREPARATION OF OXINDOLE



A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF
THE REQUIREMENT FOR
THE DEGREE OF BACHELOR OF SCIENCE (INDUSTRIAL CHEMISTRY)
DEPARTMENT OF CHEMISTRY, FACULTY OF SCIENCE
KING MONGKUT'S INSTITUTE OF TECHNOLOGY LADKRABANG
ACADEMIC YEAR 2018

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

หัวข้อโครงการพิเศษ

การจำลองการดำเนินไปของปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการเตรียม
สารออกซินโดล

SIMULATION OF THE REACTION PROFILE

ASSOCIATED WITH THE PREPARATION OF OXINDOLE

ชื่อนักศึกษา

นายฐนชล โสมนรินทร์

รหัสนักศึกษา 58050456

นายภควัต สุทธิธรรม

รหัสนักศึกษา 58050524

ปริญญา

วิทยาศาสตร์บัณฑิต (เคมีอุตสาหกรรม)

ภาควิชา

เคมี

ปีการศึกษา

2561

อาจารย์ที่ปรึกษา

รศ.ดร.ดวงกมล กลีสัน

คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง (สจล.) อนุมัติให้
โครงการพิเศษนี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต (เคมี
อุตสาหกรรม) ประจำปีการศึกษา 2561

คณะกรรมการสอบ	ลายมือชื่อ
ผศ.ดร.การุญย์ สาดอ่อน ประธานกรรมการ	
ดร.รฐวรินทร์ แดงเงิน กรรมการ	
รศ.ดร.ดวงกมล กลีสัน กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษา	ดวงกมล กลีสัน

ลิขสิทธิ์ของคณะวิทยาศาสตร์

สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

หัวข้อโครงการพิเศษ	การจำลองการดำเนินไปของปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการเตรียมสารออกซินโดล	
	SIMULATION OF THE REACTION PROFILE ASSOCIATED WITH THE PREPARATION OF OXINDOLE	
ชื่อนักศึกษา	นายธนูชล โสมนรินทร์	รหัสนักศึกษา 58050456
	นายภควัต สุทธิธรรม	รหัสนักศึกษา 58050524
ปริญญา	วิทยาศาสตร์บัณฑิต (เคมีอุตสาหกรรม)	
ภาควิชา	เคมี	
ปีการศึกษา	2561	
อาจารย์ที่ปรึกษา	รศ.ดร.ดวงกมล กลีสัน	

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษการดำเนินไปของปฏิกิริยาเพื่อทำการสังเคราะห์ สารประกอบออกซินโดล โดยใช้ N-methyl-N-phenyl-methacrylamide และ $\text{TMSCF}_2\text{COOEt}$ เป็นสารตั้งต้น โดยอาศัยการจำลองแบบเชิงคำนวณ (Computational Simulations) บนพื้นฐานทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่น (Density Functional Theory : DFT) เพื่อหาขั้นกำหนดอัตราและกลไกปฏิกิริยาที่มีกลไกการเกิดปฏิกิริยาเกี่ยวข้องกับอนุมูลอิสระ (Free Radical) จากการคำนวณพบว่า โครงสร้างโมเลกุล TS1 เป็นขั้นกำหนดอัตราเนื่องจากเป็นโครงสร้างที่มีพลังงานก่อกัมมันต์สูงที่สุดเท่ากับ 37.9 kcal/mol กลไกปฏิกิริยาในขั้นนี้ เกี่ยวข้องกับการสลายพันธะของ C-I ใน $(\text{Ph})\text{I}(\text{OAc})\text{-CF}_2\text{COOEt}$ และจากการคาดการณ์กลไกที่เกิดขึ้นพบว่า ให้ผลการทำนายสอดคล้องกับงานวิจัยของ Wang X. et al. ซึ่งเป็นงานวิจัยหลักที่ใช้อ้างอิง ยกเว้นในขั้น TS4 ซึ่งเป็นปฏิกิริยาขั้นสุดท้าย พบว่าเป็นการเกิดปฏิกิริยาควบคู่พร้อมกันระหว่างการสลายพันธะของ PhI-OAc และ การเกิด protonation เพื่อเกิดเป็น HOAc กล่าวคือจะมีกลไกแบบ ดำเนินไปแบบต่อเนื่องพร้อมกันในครั้งเดียว (Concerted) แทนที่จะเป็นแบบขั้น (Stepwise)

คำสำคัญ : ออกซินโดล อินโดล ทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่น

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Title	SIMULATION OF THE REACTION PROFILE ASSOCIATED WITH THE PREPARATION OF OXINDOLE	
Students	Mr. Thanachon Somnarin	Student ID 58050456
	Mr. Pakawat Suttitham	Student ID 58050524
Degree	Bachelor of Science (Industrial Chemistry)	
Department	Chemistry	
Faculty	Science	
University	King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang (KMITL)	
Academic Year	2018	
Advisor	Assoc. Prof. Dr. Duangkamol Gleeson	

Abstract

In this project, the reaction profile associated with the synthesis of oxindole compounds was investigated using N-methyl-N-phenyl-methacrylamide and TMSCF₂COOEt as reactant. The computational simulations employed density functional theory (DFT) methods to predict the rate determining step and reaction mechanism. It is proposed that the reaction undergoes free radical mechanism. TS1 is found to be the rate determining step with an activation barrier of 37.9 kcal/mol. This step involves C-I bond breaking in (Ph)I(OAc)-CF₂COOEt. The predicted mechanism is found to be in good agreement with results reported by Wang X. et al. except for the final step. We found that the concerted Phi-OAc· bond breaking and protonation to form HOAc is more favorable than the stepwise process.

Keywords : Oxindole, Indole, Density Functional Theory

กิตติกรรมประกาศ

ในการทำงานวิจัยชิ้นนี้กลุ่มของข้าพเจ้าขอขอบพระคุณที่อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญาโท รองศาสตราจารย์ ดร. ดวงกมล กลีสัน ที่กรุณาให้ความรู้และคำปรึกษาต่าง ๆ เกี่ยวกับแนวทางการแก้ปัญหาที่เกิดขึ้นระหว่างดำเนินงานวิจัยและการวางแผนการดำเนินงานให้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี ตลอดทั้งความเมตตาและการสนับสนุนที่ได้ให้โอกาสกลุ่มวิจัยของข้าพเจ้านำผลงานวิจัยชิ้นนี้ไปนำเสนอในงานประชุมวิชาการระดับนานาชาติ PACCON 2019 ซึ่งท่านอาจารย์ได้ออกค่าใช้จ่ายให้ทั้งหมด กลุ่มวิจัยของข้าพเจ้ารู้สึกซาบซึ้งใจและขอกราบ ขอบพระคุณท่านอาจารย์เป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.การุณย์ สาค่ออ่อน และ ดร.ธรรวธรณ์ แดงเงิน ที่กลุ่มวิจัยของข้าพเจ้าได้เชิญท่านอาจารย์ทั้งสองมาเป็นประธานกรรมการและกรรมการโครงการพิเศษ ซึ่งท่านอาจารย์ทั้งสองได้ให้ความรู้และข้อเสนอแนะในการแก้ปัญหา รวมทั้งแนวคิดใหม่ ๆ ที่เป็นประโยชน์อย่างมากในการทำงานวิจัยนี้

สุดท้ายนี้กลุ่มวิจัยของข้าพเจ้าหวังเป็นอย่างยิ่งว่าการทำงานวิจัยชิ้นนี้จะมีข้อมูลที่ประโยชน์ต่อการนำไปพัฒนาการสังเคราะห์ยารักษาโรคทางเภสัชกรรม เพื่อประโยชน์ต่อมวลมนุษยชาติสืบต่อไป และ กราบขออภัยหากผลงานวิจัยนี้มีความบกพร่อง ซึ่งกลุ่มวิจัยของข้าพเจ้าขอน้อมรับความผิดครั้งนี้ไว้แต่เพียงผู้เดียว

ธูนชล โสมนรินทร์

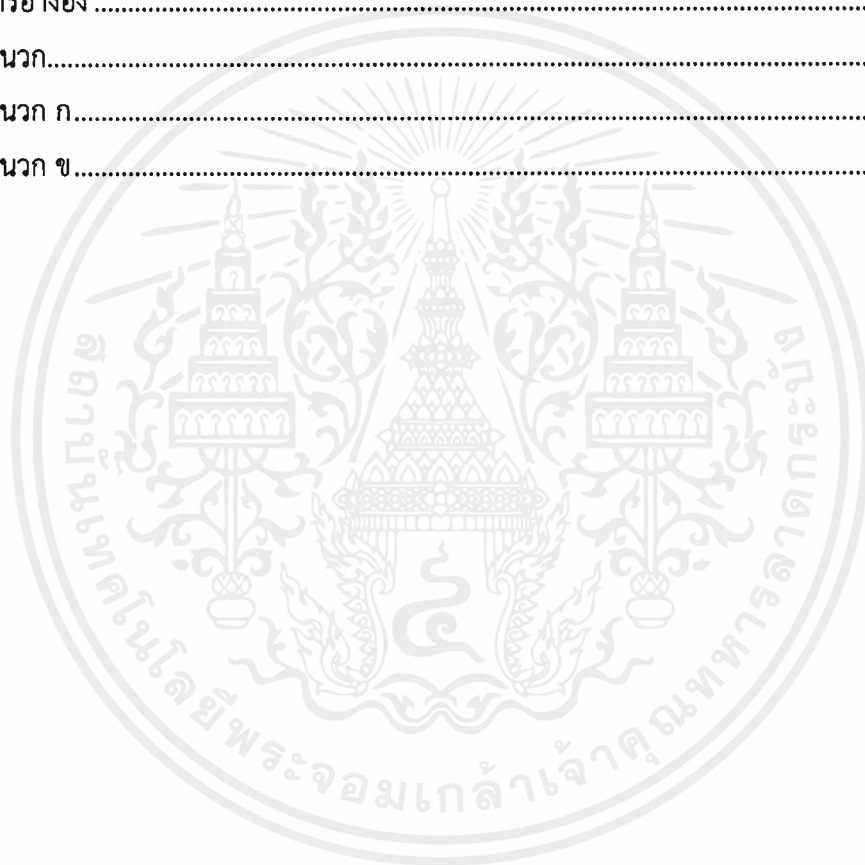
ภควัต สุทธิธรรม

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ข
กิตติกรรมประกาศ.....	ค
สารบัญ.....	ง
สารบัญ (ต่อ).....	จ
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญรูป.....	ช
สารบัญรูป (ต่อ).....	ซ
สารบัญรูป (ต่อ).....	ณ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญ.....	1
1.2 วัตถุประสงค์.....	4
1.3 ขอบเขต.....	4
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
บทที่ 2 ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	6
2.1 ออกซินโดล และอนุพันธ์.....	6
2.1.1 ลักษณะทางกายภาพทั่วไปของสารประกอบออกซินโดล.....	6
2.1.2 แหล่งที่พบตามธรรมชาติ.....	7
2.1.3 ปฏิกริยาเคมีพื้นฐานของวงเฮเทอโรไซคลิกที่เกี่ยวข้อง.....	9
2.1.4 การสังเคราะห์สารประกอบออกซินโดล และอนุพันธ์.....	14
2.1.5 ทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่น.....	20
2.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	23
2.2.1 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องทางด้านการสังเคราะห์ออกซินโดล.....	23
2.2.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องในการคำนวณโดยใช้ DFT.....	25
บทที่ 3 วิธีการดำเนินงานวิจัย.....	29
3.1 การคาดการณ์กลไกของปฏิกิริยาที่เป็นไปได้.....	30
3.2 การสร้างโครงสร้างเคมี 3 มิติจากโปรแกรม Discovery Studio 4.1 Client.....	32
3.3 การคำนวณโดยวิธีการ DFT.....	33
3.3.1 การหาโครงสร้างสารตัวกลางที่เสถียรที่สุด.....	33

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
3.3.2 การหาโครงสร้างสถานะทรานซิชั่น.....	34
3.3.3 การวิเคราะห์ผลการคำนวณทาง DFT ด้วยโปรแกรม GaussView 5.0	37
บทที่ 4 ผลการวิจัยและการอภิปรายผล	41
4.1 ความยาวพันธะและกลไกที่เกิดขึ้นในแต่ละขั้นปฏิกิริยา	47
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	51
เอกสารอ้างอิง	52
ภาคผนวก.....	54
ภาคผนวก ก.....	55
ภาคผนวก ข.....	73



สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
ตารางที่ 4.1 ค่าพลังงานที่ได้จากการคำนวณทาง DFT ในแต่ละโครงสร้าง.....	45
ตารางที่ 4.2 ค่าความยาวพันธะระหว่างอะตอม 2 ชนิด ในแต่ละโครงสร้าง	48



สารบัญรูป

รูปที่	หน้า
รูปที่ 1.1 โครงสร้างตัวอย่าง Protoalkaloids ได้แก่ (a) Mescaline, (b) Methamphetamine และ (c) Thyramine	1
รูปที่ 1.2 โครงสร้างตัวอย่างของ อัลคาลอยด์แท้จริง เช่น (a) Pyridine, (b) Purine, (c) Quinoline, (d) Thiazole, (e) Imidazole และ (f) Indole.....	2
รูปที่ 1.3 ตัวอย่างโครงสร้างอนุพันธ์ของ Oxindole (a) ที่มีฤทธิ์ต่อการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว และ (b) ต่อต้านการเจริญเติบโตของเนื้องอก.....	3
รูปที่ 2.1 โครงสร้าง 3 มิติของออกซินโดล.....	6
รูปที่ 2.2 โครงสร้างของฮอร์โมนออกซิน และการตอบสนองต่อแสงแบบมีทิศทาง.....	7
รูปที่ 2.3 โครงสร้างสารประกอบ (a) mitaphylline และ (b) speciophylline ในลำต้นเครือโงบ	8
รูปที่ 2.4 โครงสร้างอนุพันธ์ของออกซินโดลในต้นพญาสัตบรรณ ได้แก่ (a) picrinine, 19E-(b) Akuammidine, (c) 19,20-E-vallesamine และ (d) 19S-scholaricine.....	8
รูปที่ 2.5 ตัวอย่างการเกิดปฏิกิริยาปดวงที่เกิดผ่านอนุมูลอิสระ	9
รูปที่ 2.6 ตัวอย่างการเกิดปฏิกิริยาการปดวงของอนุพันธ์ออกซินโดลผ่านอนุมูลอิสระ	10
รูปที่ 2.7 ตัวอย่างการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันระหว่างอนุพันธ์ของออกซินโดลกับ โอโซนในอากาศ	11
รูปที่ 2.8 ตัวอย่างปฏิกิริยาจากตัวเร่งโลหะทรานซิชันที่มีนิกเกิลเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา	11
รูปที่ 2.9 ตัวอย่างปฏิกิริยาการปดวงเฮเทอโรไซคลิก โดยเกิดผ่านปฏิกิริยาปดวงของเฮคมีโลหะแพลเลเดียมเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา	12
รูปที่ 2.10 แสดงการเกิดปฏิกิริยา Friedel-Crafts alkylation	13
รูปที่ 2.11 แสดงการเกิดปฏิกิริยา Friedel-Crafts acylation	13
รูปที่ 2.12 การสังเคราะห์ (R)-Convolutamydine E และ B	14
รูปที่ 2.13 การสังเคราะห์ Maremycin A-D.....	15
รูปที่ 2.14 แสดงวิธีการสังเคราะห์ (±)-Convolutamydine A โดย Deshpande, V. H. และ Jnaneshwar, G. K.	16
รูปที่ 2.15 แสดงวิธีการสังเคราะห์อนุพันธ์ออกซินโดลโดย A. Teichert และคณะ, 2004.....	17
รูปที่ 2.16 แสดงวิธีการสังเคราะห์อนุพันธ์ออกซินโดลโดยไม่มีตัวเร่งปฏิกิริยาผ่าน diazonium ion	17
รูปที่ 2.17 แสดงการสังเคราะห์อนุพันธ์ออกซินโดลผ่าน Heck's reaction โดย X. Liu และคณะ, 2015.....	17

สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่ 2.18	แสดงการสังเคราะห์อนุพันธ์ออกซินโดลโดย K. Ohmatsu และคณะ, 2017	17
รูปที่ 2.19	แสดงการสังเคราะห์อนุพันธ์ออกซินโดลโดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยา $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ โดย J. E. M. N. Klein, A. Perry และคณะ, 2010	18
รูปที่ 2.20	แสดงการสังเคราะห์อนุพันธ์ออกซินโดลด้วยตัวเร่งปฏิกิริยา $\text{Pd}(\text{dba})_2$ กับลิแกนด์ที่มีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนสูง โดย M. J. Durbin, M. C. Willis และคณะ, 2008.....	18
รูปที่ 2.21	แสดงการสังเคราะห์อนุพันธ์ออกซินโดลโดย S. Bhunia, C.-J. Chang และคณะ, 2012	18
รูปที่ 2.22	แสดงการสังเคราะห์อนุพันธ์ออกซินโดล 3,3-disubstituted oxindoles โดย L. Liu, N. Ishida และคณะ, 2011	19
รูปที่ 2.23	แสดงการสังเคราะห์อนุพันธ์ออกซินโดลผ่านปฏิกิริยา cyclization ด้วยตัวเร่งปฏิกิริยา โดยเปลี่ยน α -chloroacetanilides ให้เป็นอนุพันธ์ของออกซินโดล	19
รูปที่ 2.24	แผนผังแสดงวิธีการคำนวณหาค่าพลังงานต่ำที่สุดโดยใช้ DFT	22
รูปที่ 3.1	ปฏิกิริยาเคมีแสดงการสังเคราะห์ในการทดลองที่ 7 จากงานวิจัยของ Wang X. <i>et al.</i>	29
รูปที่ 3.2	กลไกปฏิกิริยาเคมีที่นำเสนอโดย Wang X. <i>et al.</i>	30
รูปที่ 3.3	แสดงการวาดกลไกการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้โปรแกรม ChemSketch	31
รูปที่ 3.4	แผนผังการคาดการณ์กลไกการสังเคราะห์อนุพันธ์ออกซินโดลที่เกิดผ่านอนุพลอิสระทั้งหมด.....	32
รูปที่ 3.5	แสดงภาพคำสั่งที่หัวไฟล์จากโปรแกรม putty เพื่อคำนวณหาความถี่ในการสั่นของ TS5	35
รูปที่ 3.6	แสดงภาพคำสั่งที่หัวไฟล์จากโปรแกรม putty เพื่อคำนวณหาโครงสร้างที่เสถียรที่สุดของ TS5	36
รูปที่ 3.7	แสดงการใช้คำสั่งตรวจสอบพลังงานที่ได้จากการคำนวณของ TS5.....	37
รูปที่ 3.8	แสดงหน้าต่างความถี่ในการสั่นของสถานะทรานซิชันที่มีค่าติดลบมากที่สุดจากโปรแกรม GaussView 5.0.....	38
รูปที่ 3.9	แสดงหน้าต่างของ Total Energy เปรียบเทียบกับโครงสร้างต่าง ๆ ที่ทำการคำนวณของไฟล์ Optimize จากโปรแกรม GaussView 5.0	39
รูปที่ 3.10	แสดงหน้าต่างระยะห่างพันธะของอะตอม H กับ O (สีฟ้า) ของโครงสร้าง TS5.....	40

สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่ 4.1	แสดงกลไกของปฏิกิริยาที่คาดว่าจะเกิดผ่านอนุมูลอิสระทั้งหมด โดยผ่านสารตัวกลางทั้งหมด 4 ชนิด และมีสถานะทรานซิชั่นระหว่างสารตัวกลางแต่ละชนิดรวม 5 โครงสร้าง.....	41
รูปที่ 4.2	แสดงการคาดการณ์กลไกที่เกิดผ่าน TS4 โดยเกิดการสร้างพันธะกับ H ควบคู่กับการสลายพันธะของ I กับ O.....	42
รูปที่ 4.3	แสดงโครงสร้างและระยะห่างพันธะของสารตั้งต้น (REACT) และ สารมัธยันต์ที่ 1 (INT1).....	43
รูปที่ 4.4	แสดงโครงสร้างและระยะห่างพันธะของสารมัธยันต์ที่ 2 (INT2) และ 3 (INT3).....	43
รูปที่ 4.5	แสดงโครงสร้างและระยะห่างพันธะของสารมัธยันต์ที่ 4 (INT4) และสารผลิตภัณฑ์ (PRODUCT).....	44
รูปที่ 4.6	แสดงโครงสร้างและระยะห่างพันธะของสถานะทรานซิชั่นที่ 1 (TS1)และ 2 (TS2)....	44
รูปที่ 4.7	แสดงโครงสร้างและระยะห่างพันธะของสถานะทรานซิชั่นที่ 3 (TS3) และ 4 (TS4)..	45
รูปที่ 4.8	กราฟแสดงค่าพลังงานของในแต่ละโครงสร้างในปฏิกิริยาการสังเคราะห์อนุพันธ์ ออกซิโนโดล.....	46
รูปที่ 4.9	แสดงค่าการสั่นที่ตำแหน่งเลือกเข้าทำปฏิกิริยาของโครงสร้างสถานะทรานซิชั่นที่ 1 (TS1) โดยมีค่า -62.83 cm^{-1}	49
รูปที่ 4.10	แสดงค่าการสั่นที่ตำแหน่งเลือกเข้าทำปฏิกิริยาของโครงสร้างสถานะทรานซิชั่นที่ 2 (TS2) โดยมีค่า -393.67 cm^{-1}	49
รูปที่ 4.11	แสดงค่าการสั่นที่ตำแหน่งเลือกเข้าทำปฏิกิริยาของโครงสร้างสถานะทรานซิชั่นที่ 3 (TS3) โดยมีค่า -521.75 cm^{-1}	50
รูปที่ 4.12	แสดงค่าการสั่นที่ตำแหน่งเลือกเข้าทำปฏิกิริยาของโครงสร้างสถานะทรานซิชั่นที่ 4 (TS4) โดยมีค่า -798.19 cm^{-1}	50

บทที่ 1

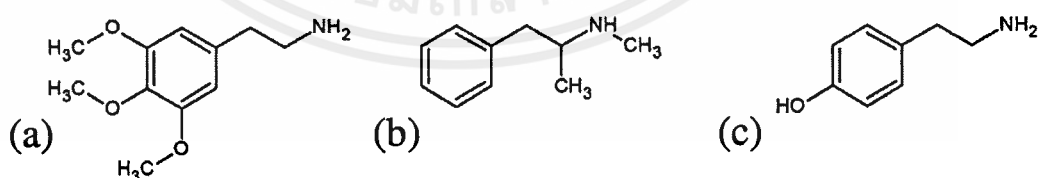
บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

สารประกอบเฮเทอโรไซคลิก (Heterocyclic) เป็นสารประกอบอินทรีย์ที่มีลักษณะเป็นวงแหวน ประกอบไปด้วยอะตอมของธาตุที่ต่างชนิดกัน เช่น ไนโตรเจน ออกซิเจน กำมะถัน หรือ ฟอสฟอรัส โดยสารประกอบเฮเทอโรไซคลิกสามารถพบได้ทั้งในธรรมชาติ หรือจากการสังเคราะห์ขึ้นของมนุษย์ ซึ่งปัจจุบันเข้ามามีบทบาทในชีวิตประจำวันอย่างมาก เช่น เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาทางเคมี เป็นส่วนประกอบสำคัญในโครงสร้างของดีเอ็นเอทั้งพืชและสัตว์ รวมไปถึงใช้เป็นยารักษาโรคได้หลากหลายประเภท โดยในงานวิจัยนี้ได้ให้ความสำคัญกับสารประกอบเฮเทอโรไซคลิกในด้านการเป็นยารักษาโรคเพื่อพัฒนาความรู้และศักยภาพทางการแพทย์

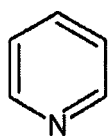
สารอัลคาลอยด์ (Alkaloids) เป็นสารอินทรีย์ชนิดหนึ่งที่พบมากในธรรมชาติโดยเฉพาะใน ส่วนต่าง ๆ ของพืชชั้นสูงบางประเภท ได้แก่ ลำต้น ใบของต้นพญาสัตบรรณ ใบของต้นกระท่อม ยางของผลฝิ่น และรากของต้นมะขวง เป็นต้น อัลคาลอยด์เป็นสารอินทรีย์ที่มีอะตอมของธาตุไนโตรเจน เป็นองค์ประกอบหลัก นอกจากนี้ยังมีอะตอมของธาตุอื่น เช่น ออกซิเจน กำมะถัน หรืออาจมีอะตอมของธาตุฮาโลเจนอยู่ในโครงสร้างด้วย จึงสามารถแบ่งกลุ่มของสารอัลคาลอยด์ออกได้ดังนี้

Protoalkaloids เป็นสารอัลคาลอยด์ที่มีอะตอมของธาตุไนโตรเจนอยู่นอกวงแหวน ซึ่งเกิดขึ้นได้จากกรดอะมิโน เช่น Mescaline, Thyramine และ Methamphetamine เป็นต้น ดังแสดงในรูปที่ 1.1

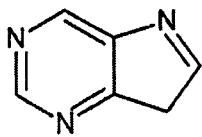


รูปที่ 1.1 โครงสร้างตัวอย่าง Protoalkaloids ได้แก่ (a) Mescaline, (b) Methamphetamine และ (c) Thyramine ตามลำดับ

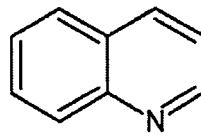
อัลคาลอยด์แท้จริง (True alkaloids) เป็นสารอัลคาลอยด์ที่มีอะตอมของธาตุไนโตรเจนอยู่ในวงแหวน ซึ่งเกิดจากกรดอะมิโน โดยอัลคาลอยด์ประเภทนี้จะมีโครงสร้างที่หลากหลาย เช่น Pyridine, Purine, Quinoline, Thiazole, Imidazole และ Indole เป็นต้นดังแสดงในรูปที่ 1.2



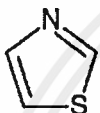
(a)



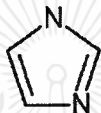
(b)



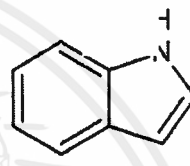
(c)



(d)



(e)



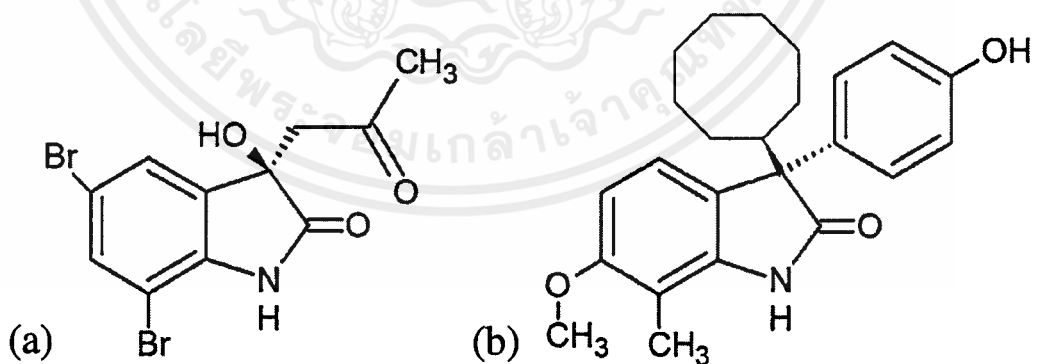
(f)

รูปที่ 1.2 โครงสร้างตัวอย่างของ อัลคาลอยด์แท้จริง เช่น (a) Pyridine, (b) Purine, (c) Quinoline, (d) Thiazole, (e) Imidazole และ (f) Indole ตามลำดับ

สารประกอบออกซินโดล (Oxindole compound) จัดเป็นสารประกอบอินทรีย์ชนิดหนึ่งในกลุ่มของสารประกอบประเภทเฮเทอโรไซคลิกอัลคาลอยด์ โดยเป็นอนุพันธ์ของอินโดล (Indole) ที่มีความสำคัญมากทางการแพทย์ในปัจจุบัน โดยมีสูตรโมเลกุล คือ C_8H_7NO มีมวลโมเลกุล 133.15 g/mol มีลักษณะเป็นวงเบนซีน (Benzene ring) วง 6 เหลี่ยมของอะโรมาติก ต่อกับวง 5 เหลี่ยมไพโรล (Pyrrole) ที่มีอะตอมของไนโตรเจนและหมู่คาร์บอนิลแทนที่อยู่ในโครงสร้างของวงห้าเหลี่ยม โดยออกซินโดลสามารถพบได้ในสิ่งมีชีวิตบางประเภท เช่น เป็นอนุพันธ์ของกรดอะมิโนทริปโตเฟน (Tryptophan) ในสิ่งมีชีวิต พบในแบคทีเรียที่อาศัยอยู่โดยปกติกับร่างกายมนุษย์ (Normal flora) โดยออกซินโดลจัดเป็นสารพิษ (Toxic) ต่อระบบประสาทของมนุษย์แต่โดยปกติจะถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยกระบวนการเมตาบอลิซึมโดยตับ แต่ส่วนเกินอาจส่งผลให้เกิดอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง ระบบหลอดเลือดผิดปกติ หรือส่งผลให้ความดันโลหิตต่ำได้ และยังเป็นอนุพันธ์ของฮอร์โมนพืชออกซิน (Auxin) หรือ Indole Acetic Acid (IAA) ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่พบบริเวณปลายยอดของพืชชั้นสูง ส่งผลให้พืชเกิดการแบ่งเซลล์และเจริญเติบโต ออกซินโดลสามารถเกิดขึ้น

ได้จากปฏิกิริยาออกซิเดชันโดยใช้แสง (Photo-oxidation) โดยเมื่อ IAA สลายตัวจะได้ผลิตภัณฑ์ เป็น 3-methylene-2-oxindole และ Indoleacetaldehyde

นักวิจัย รศ.ดร.จุไรทิพย์ หวังสินทวีกุล [1] พบว่าคุณสมบัติของสารประกอบออกซินโดล และอนุพันธ์ตัวอื่น ๆ ของสารประกอบนี้มีฤทธิ์ทางชีวภาพ บางชนิดสามารถใช้เพื่อเป็นยารักษาโรคได้ในปัจจุบัน จึงถูกนำมาประยุกต์ใช้ทางการแพทย์ เช่น การนำมาใช้เพื่อลดความดันโลหิตในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง และยังสามารถออกฤทธิ์กดระบบประสาทของกล้ามเนื้อบางส่วนได้ เช่นในใบกระทุ้งนา (*Mitragyna diversifolia*) พบว่ามีสารประกอบออกซินโดลอยู่และสามารถนำมาใช้รักษาโรคท้องร่วงในคนได้ นอกจากนี้ยังมีรายงานการวิจัยของจันจิรา จรามรบูรพงค์ (การพยายามสังเคราะห์ Iheyamine A และอนุพันธ์ 2558) โดยได้พยายามสังเคราะห์ Iheyamine จาก Isatin เพื่อเลียนแบบโครงสร้างและสมบัติทางชีวภาพของ Iheyamine A ที่สกัดจากเหียงหัวหอมสี Polycitrella sp.(Purple) ที่พบบนเกาะ Iheya เมืองโอกิยามาประเทศญี่ปุ่น ซึ่งมีคุณสมบัติในการต่อต้านเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว เซลล์มะเร็งปอด และเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ และอนุพันธ์ของสารประกอบออกซินโดลบางตัวยังสามารถนำไปเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์เป็นอนุพันธ์ของออกซินโดลตัวอื่น ๆ ได้อีกมากมายแต่เนื่องจากอนุพันธ์ของสารประกอบออกซินโดลที่มีผลต่อการรักษาโรคเหล่านี้สามารถหาได้ยากขึ้น และค่อนข้างมีความสำคัญมากในปัจจุบัน อาจเนื่องมาจากทรัพยากรธรรมชาติที่มีอยู่อย่างจำกัด จึงทำให้นักวิจัยสนใจที่จะทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ของออกซินโดลขึ้นมา เพื่อการพัฒนาคุณสมบัติทางชีวภาพต่อไปในอนาคต



รูปที่ 1.3 ตัวอย่างโครงสร้างอนุพันธ์ของ Oxindole (a) ที่มีฤทธิ์ต่อการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว และ (b) ต่อต้านการเจริญเติบโตของเนื้องอก

ในงานวิจัยนี้จึงนำเทคนิคการจำลองแบบโมเลกุล 3 มิติ (Molecular modelling) โดยอาศัยทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่น (Density Functional Theory : DFT) ที่อาศัยข้อมูลทางจลนศาสตร์ (Kinetics) และอุณหพลศาสตร์ (Thermodynamics) เพื่อใช้ในการศึกษากลไกการเลือกเข้าทำปฏิกิริยา (Selectivity) ของสารตั้งต้นแต่ละตัว เพื่อทำนายกลไกการเกิดปฏิกิริยาเคมีที่ถูกต้องและแม่นยำ และสามารถนำเอาผลการคำนวณที่ได้ไปประยุกต์ ต่อยอดในการสังเคราะห์สารประกอบตัวอื่น ๆ ที่สำคัญต่อได้ในอนาคต

1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

- 1.2.1 เพื่อทำนายสมบัติทางจลนศาสตร์และอุณหพลศาสตร์ ของการสังเคราะห์สารประกอบออกซินโดล
- 1.2.2 เพื่อใช้การจำลองแบบด้วยคอมพิวเตอร์ในการศึกษากลไกการเกิดปฏิกิริยาที่ยังไม่ได้รับการพิสูจน์อย่างชัดเจนในการทดลอง
- 1.2.3 เพื่ออธิบายการเกิดกลไกของปฏิกิริยาที่ได้จากการทดลองโดยใช้การคำนวณทางทฤษฎี DFT โดยมุ่งไปที่การสร้างแบบจำลอง และทำความเข้าใจถึงความเป็นไปได้ และปัญหาที่เกิดขึ้น
- 1.2.4 เพื่อใช้ผลการคำนวณเป็นแนวทางในการสังเคราะห์สารประกอบของยาที่ใช้ในงานทางเภสัชกรรม

1.3 ขอบเขตของงานวิจัย

งานวิจัยนี้มุ่งเน้นไปที่การสร้างแบบจำลองทางทฤษฎี เพื่อใช้ในการอธิบายการสังเคราะห์ตัวเร่งปฏิกิริยาของสารประกอบเฮเทอโรไซคลิกที่พบในตัวยา และสารประกอบที่ใช้ในทางเภสัชวิทยา โดยใช้วิธีการสังเคราะห์จากประกอบเชิงซ้อนโลหะแทรนซิชัน (Transition metal complex) โดยอาศัยระเบียบวิธี DFT เพื่อต้องการการอธิบายกลไกการเกิดปฏิกิริยาทางเคมีที่แม่นยำ ซึ่งจะช่วยให้เข้าใจเกี่ยวกับกลไกการเกิดปฏิกิริยาได้มากขึ้น และสามารถนำไปต่อยอดสำหรับการนำไปใช้เป็นแนวทางสำหรับการทดลอง โดยมีขอบเขตของงานวิจัย ดังนี้

- 1.3.1 เพื่อใช้อธิบายการสังเคราะห์สารประกอบออกซินโดล โดยการศึกษากลไกการเลือกเข้าทำปฏิกิริยาที่ตำแหน่งต่าง ๆ ในโครงสร้าง ศึกษาสมบัติทางอุณหพลศาสตร์และจลนศาสตร์ โดยใช้แบบจำลอง DFT
- 1.3.2 เพื่ออธิบายขั้นตอนการสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์จากโครงสร้างของ N-methyl-N-phenyl-methacrylamide โดยใช้แบบจำลอง DFT เพื่อทำนายกลไกการเกิดปฏิกิริยา
- 1.3.3 เพื่อเข้าใจจุดเริ่มต้นในการสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ และศึกษาขั้นตอนการเลือกเข้าทำปฏิกิริยาของสารเคมี
- 1.3.4 ระบบที่ใช้ในการศึกษาจำลองการดำเนินไปของปฏิกิริยาเป็นระบบภายใต้สภาวะแก๊ส (Gas phase)

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 1.4.1 การจำลองการสังเคราะห์สารประกอบออกซินโดล จากโครงของสาร N-methyl-N-phenyl methacrylamide สามารถให้ข้อมูลกลไกการเลือกเข้าทำปฏิกิริยาที่ชัดเจนในระดับโมเลกุล และสามารถใช้เป็นข้อมูลสำหรับการศึกษาเพิ่มเติมในสภาวะจริงที่มีตัวทำละลาย
- 1.4.2 สามารถทำนายผลการทดลองจากการคำนวณทางคอมพิวเตอร์ และสามารถนำผลที่ได้ไปใช้ประโยชน์ในการให้นักวิจัยสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบออกซินโดลตัวอื่น ๆ ได้
- 1.4.3 เพื่อให้เห็นถึงความสำคัญของศาสตร์ด้านเคมีเชิงฟิสิกส์ และเคมีอินทรีย์

บทที่ 2

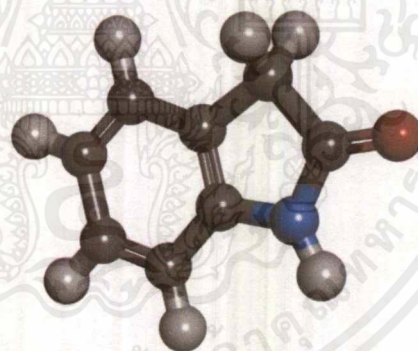
ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ออกซินโดล และอนุพันธ์ (Oxindole and Derivative)

2.1.1 ลักษณะทางกายภาพทั่วไปของสารประกอบออกซินโดล

ออกซินโดล หรือมีชื่อเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า 2-indole (IUPAC : 1,3-dihydroindole-2-one) เป็นสารประกอบอะโรมาติกเฮเทอโรไซคลิกที่ประกอบด้วยวง 6 เหลี่ยมของอะโรมาติกเบนซีนกับวง 5 เหลี่ยมที่มีไนโตรเจนเป็นองค์ประกอบ ออกซินโดลถูกดัดแปลงโครงสร้างมาจากสารประกอบอินโดลิน (Indoline) โดยการเพิ่มหมู่คาร์บอนิล (Carbonyl) ที่ตำแหน่งที่ 2 ของวงอินโดลิน ออกซินโดลจัดเป็นอนุพันธ์ของกรดอะมิโนทริปโตแฟน มีสูตรโมเลกุลคือ C_8H_7NO น้ำหนักโมเลกุล 133.15 g/mol จุดหลอมเหลวประมาณ $128\text{ }^{\circ}\text{C}$ หรือ 401 K

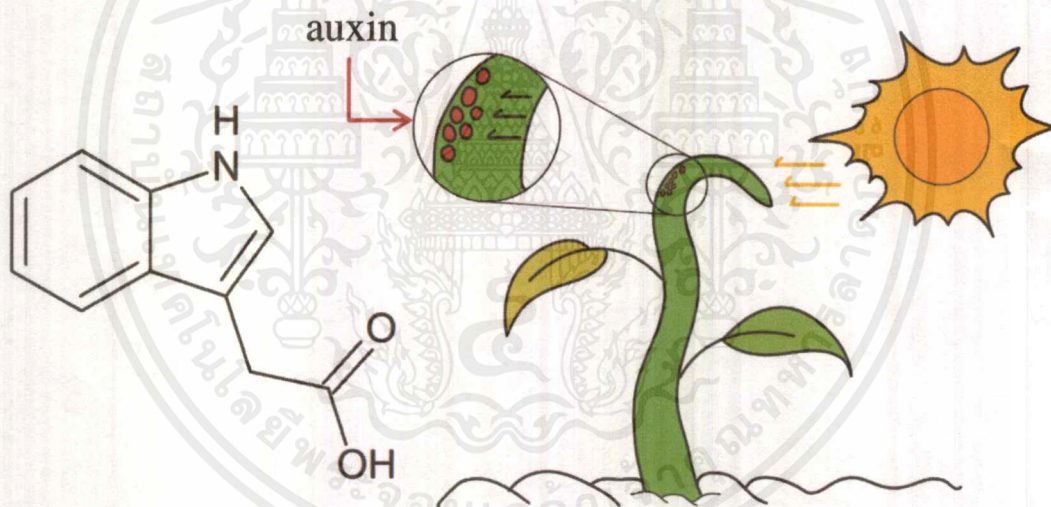
-  Oxygen atom
-  Nitrogen atom
-  Carbon atom
-  Hydrogen atom



รูปที่ 2.1 โครงสร้าง 3 มิติของออกซินโดล

2.1.2 แหล่งที่พบตามธรรมชาติ

อนุพันธ์ของสารประกอบออกซินโดลพบได้ทั่วไปในสารละลายกรดอะมิโนอินทรีย์ เนื่องจากเป็นอนุพันธ์ของกรดอะมิโนทริปโตแฟนที่อยู่ในสิ่งมีชีวิตเกือบทุกชนิด และยังพบมากในพืชชั้นสูง โดยเป็นองค์ประกอบหนึ่งในฮอร์โมนพืช คือ ฮอร์โมนออกซิน (Auxin) ซึ่งช่วยในการเพิ่มอัตราการเจริญเติบโตของลำต้นพืช ช่วยกระตุ้นการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อลำเลียงในพืชใบเลี้ยงคู่ ช่วยเร่งอัตราการงอกใหม่ของปลายรากและปลายยอดของพืช ช่วยในการยับยั้งการหลุดร่วงของใบ ดอก และผล อีกทั้งยังว่องไวต่อแสงเป็นผลให้พืชมีพฤติกรรมตอบสนองต่อแสงได้ (Phototropism) โดยฮอร์โมนออกซิน จะเคลื่อนที่ไปในทิศทางตรงกันข้ามกับแสงจึงทำให้บริเวณนั้นมีการเจริญเติบโต และยืดยาวกว่าอีกด้านหนึ่งที่ไม่มีฮอร์โมนออกซิน ทำให้เกิดการโน้มเอียงของยอดอ่อนไปในทิศทางเดียวกับแสง ดังแสดงในรูปที่ 2.2



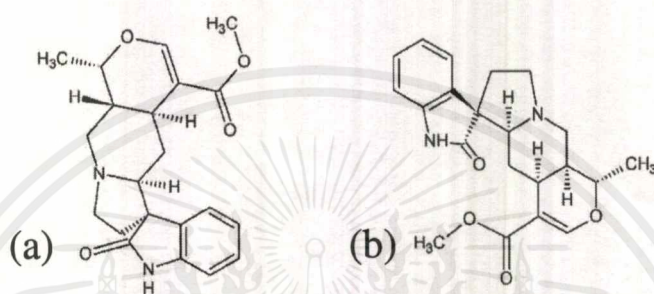
รูปที่ 2.2 โครงสร้างของฮอร์โมนออกซิน และการตอบสนองต่อแสงแบบมีทิศทาง

ออกซินโดลยังสามารถพบได้ในสิ่งมีชีวิตเซลล์เดียวอีกหลายชนิด เช่น แบคทีเรียทั่วไปที่อาศัยตามร่างกายของมนุษย์ที่เรียกว่า Normal flora โดยมีอาศัยอยู่ตามช่องปาก ผิวหนัง ลำไส้ ซึ่งแหล่งอนุพันธ์ของออกซินโดลชนิดหนึ่งออกมาโดยจัดเป็นสารที่เป็นพืชต่อร่างกาย

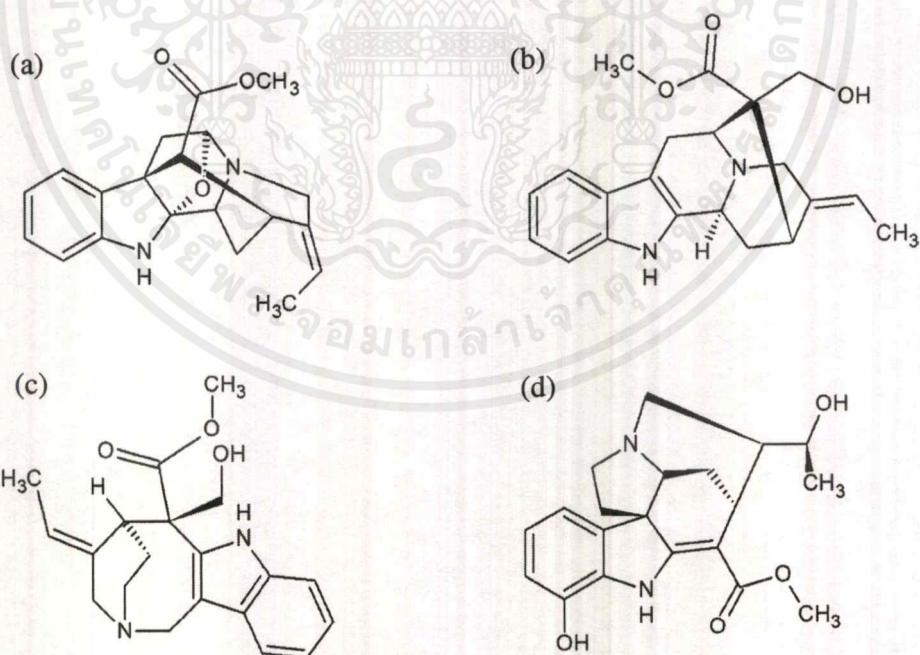
นอกจากจะพบอนุพันธ์ต่าง ๆ ของออกซินโดลในแบคทีเรีย และฮอร์โมนพืชทั่วไปแล้ว ยังพบอนุพันธ์ออกซินโดลรูปแบบเฉพาะอื่น ๆ ได้อีกหลากหลายโครงสร้าง เช่น ในลำต้นเครือโงบ (*Uncaria homomalla* Miq.) พบว่ามีสารอัลคาลอยด์ประเภทออกซินโดลอยู่ด้วย ได้แก่

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

mitraphylline, isopteropodine, speciophylline เป็นต้น ในผลและใบของต้นพญาสัตบรรณ ได้แก่ picrinine, 19E-Akuammidine, 19,20-E-vallesamine และ 19S-scholaricine เป็นต้น และยังพบในสิ่งมีชีวิตอื่น ๆ เช่น พบ Convolutamydine A ใน *Amathia convolute* พบ Arundaphine, Donaxaridine ที่สกัดได้จากรากกับรากอ่อนของต้นอ้อ (*Arundo donax* L.) และ สาร Dioxibrassinine ที่สกัดได้จากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ *Pseudomonas cichorii* ที่ก่อโรคในพืช เช่น ผักกาด ผักชี ผักชีฝรั่ง



รูปที่ 2.3 โครงสร้างสารประกอบ (a) mitaphylline และ (b) speciophylline ในลำต้นเครือโง้ง ตามลำดับ



รูปที่ 2.4 โครงสร้างอนุพันธ์ของออกซินโดลในต้นพญาสัตบรรณ ได้แก่ (a) picrinine, (b) 19E-Akuammidine, (c) 19,20-E-vallesamine และ (d) 19S-scholaricine ตามลำดับ

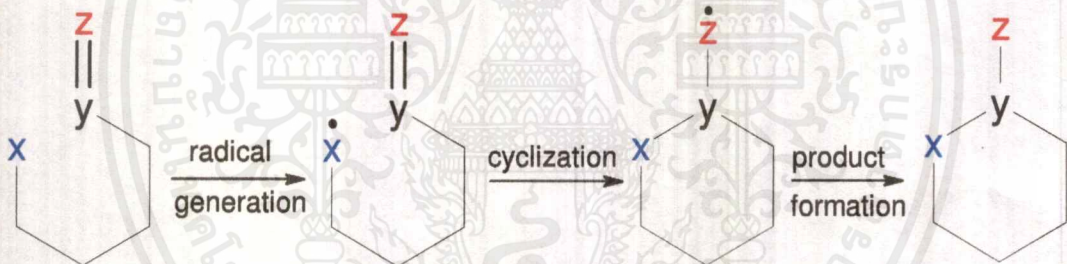
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

2.1.3 ปฏิกิริยาเคมีพื้นฐานของวงเฮเทอโรไซคลิกที่เกี่ยวข้อง

2.1.3.1 ปฏิกิริยาปิดวงโดยอนุมูลอิสระ

เป็นปฏิกิริยาสังเคราะห์วงมอโนไซคลิกหรือพอลิไซคลิก โดยอาศัยอนุมูลอิสระ (Radical) เป็นตัวกลางในการเกิดปฏิกิริยา สามารถเกิดได้อย่างรวดเร็วและมีความจำเพาะ เนื่องจากเป็นปฏิกิริยาที่เกิดการเปลี่ยนแปลงภายในโมเลกุล (Intramolecular reaction) การเกิดอนุมูลอิสระส่วนใหญ่จะอยู่ที่ตำแหน่งคาร์บอนอะตอมหรือหมู่ฟังก์ชันนอล ขึ้นอยู่กับการใช้ตัวทำปฏิกิริยา (Reagent) ที่มีผลอย่างมากต่อการเกิดอนุมูลอิสระที่ ณ ตำแหน่งใด ๆ โดยทั่วไปการเข้าทำปฏิกิริยาจะเกิดขึ้นกับพันธะคู่หรือพันธะสาม ที่คาร์บอน-คาร์บอนอะตอมเป็นส่วนใหญ่ แต่ก็สามารถเกิดพันธะที่คาร์บอน-ออกซิเจน คาร์บอน-ไนโตรเจนได้ ขึ้นอยู่กับวิธีและสารเคมีในการสังเคราะห์ โดยพื้นฐานของกลไกในการเกิดปฏิกิริยามี 3 ขั้นตอน ได้แก่ [3]

1. การเกิดอนุมูลอิสระที่ตำแหน่งจำเพาะ (Selective radical generation)
2. การเข้าทำปฏิกิริยาปิดวงของอนุมูลอิสระ (Radical cyclization reaction)
3. การเปลี่ยนสารตั้งต้นเป็นสารผลิตภัณฑ์ (Conversion)



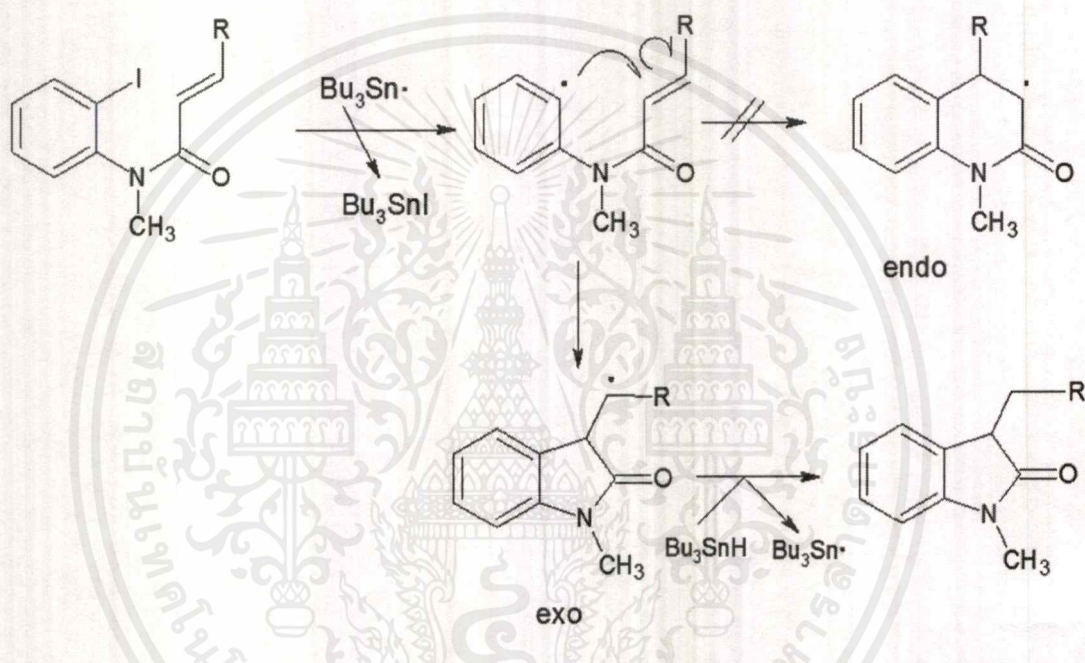
รูปที่ 2.5 ตัวอย่างการเกิดปฏิกิริยาปิดวงที่เกิดผ่านอนุมูลอิสระ

เพื่อให้ได้ประโยชน์ในการสังเคราะห์ปฏิกิริยาปิดวง จะต้องคำนึงถึงปัจจัยพื้นฐาน ดังนี้ คือ

1. ตัวริเริ่มที่ใช้ต้องทำให้เกิดอนุมูลอิสระที่ตำแหน่งจำเพาะและต้องมีผลต่อโครงสร้างการปิดวงของผลิตภัณฑ์
2. ค่าคงที่อัตราการการเกิดปฏิกิริยาปิดวงจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วมาก ซึ่งต้องเร็วกว่าปฏิกิริยาที่ใช้ตัวดักจับ (Trapping reagent)
3. ในแต่ละขั้นตอนของปฏิกิริยาต้องรวดเร็วกว่าการเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงอื่น ของอนุมูลอิสระที่ไม่ต้องการ เช่น การทำปฏิกิริยากับตัวทำละลาย (Solvent) หรือ การทำปฏิกิริยากับอนุมูลอิสระด้วยกันเอง (Radical combination)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

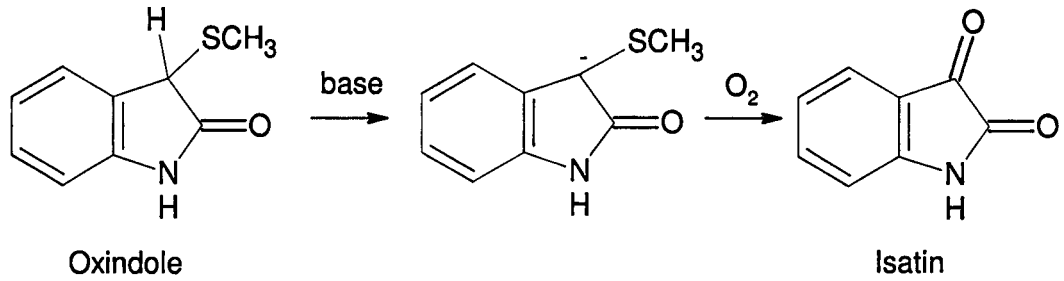
จากปัจจัยดังกล่าวค่าคงที่อัตราการเกิดปฏิกิริยาขั้นต่ำของการปิดวงควรมีค่าประมาณ $K_c \sim 10^2 - 10^3 \text{ s}^{-1}$ แม้ว่าค่าคงที่อัตราการเกิดปฏิกิริยาที่สูงกว่า ($K_c > 10^5 \text{ s}^{-1}$) จะเหมาะสมกว่าสำหรับการสังเคราะห์ เป็นเพราะความจำเพาะต่อตำแหน่ง (Regiochemistry) ของการปิดวงแบบอนุมูลอิสระ เป็นสาเหตุหลักสำคัญที่เป็นตัวกำหนดขนาดโครงสร้างวงแหวนของผลิตภัณฑ์ โดยจากหลักการแล้วจะมีการเกิดปฏิกิริยาผ่านสองเส้นทางที่เกิดแข่งขันกัน คือ อนุมูลอิสระเข้าทำตำแหน่งสุดท้ายของพันธะคู่/พันธะสาม (Endo cyclization) หรือ เข้าทำที่ตำแหน่งอะตอมข้างในโครงสร้าง (Exo cyclization) แต่โดยส่วนใหญ่มักเกิดเป็นแบบ exo cyclization มากกว่า endo cyclization ซึ่งเป็นไปตามกฎของบอลด์วิน (Baldwin's rules) ดังแสดงในรูปที่ 2.6



รูปที่ 2.6 ตัวอย่างการเกิดปฏิกิริยาการปิดวงของอนุพันธ์ออกซินโดลผ่านอนุมูลอิสระ

2.1.3.2 ปฏิกิริยาออกซิเดชัน

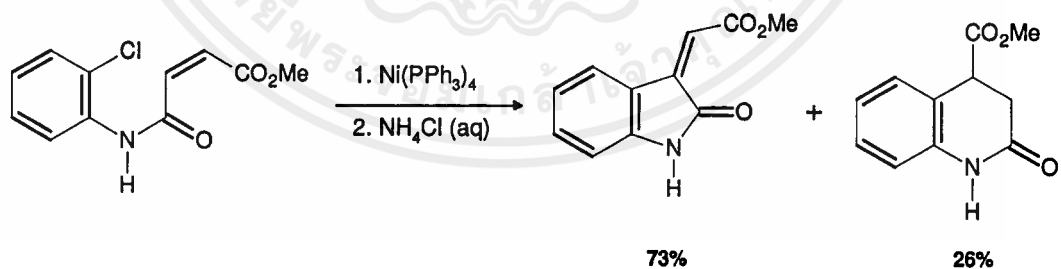
เป็นปฏิกิริยาเคมีที่เกี่ยวข้องกับการสูญเสียอิเล็กตรอนในโมเลกุลหรืออะตอม ให้กับโมเลกุลที่ทำหน้าที่รับอิเล็กตรอน ซึ่งสารที่ทำหน้าที่รับอิเล็กตรอนจะเรียกว่า ตัวออกซิไดซ์ (Oxidizing agent) โดยปฏิกิริยาจะมีความเกี่ยวข้องกับอะตอมของออกซิเจน และนอกจากนี้ยังหมายถึงการสูญเสียไฮโดรเจนอะตอมจากโมเลกุลอีกด้วย ปฏิกิริยาออกซิเดชันและอนุมูลอิสระนั้นมีความเกี่ยวข้องกัน เนื่องจากปฏิกิริยานี้ทำให้เกิดอนุมูลอิสระของสารต่าง ๆ ได้หลายชนิด และอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นจะทำให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันกับสารอื่น ๆ เป็นปฏิกิริยาลูกโซ่ต่อไป ซึ่งออกซินโดลสามารถเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันกับออกซิเจนในอากาศได้เป็นไอซาติน [4] ดังแสดงในรูปที่ 2.7



รูปที่ 2.7 ตัวอย่างการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันระหว่างอนุพันธ์ของออกซินโดลกับออกซิเจนในอากาศ

2.1.3.3 ปฏิกิริยาจากตัวเร่งโลหะทรานซิชัน

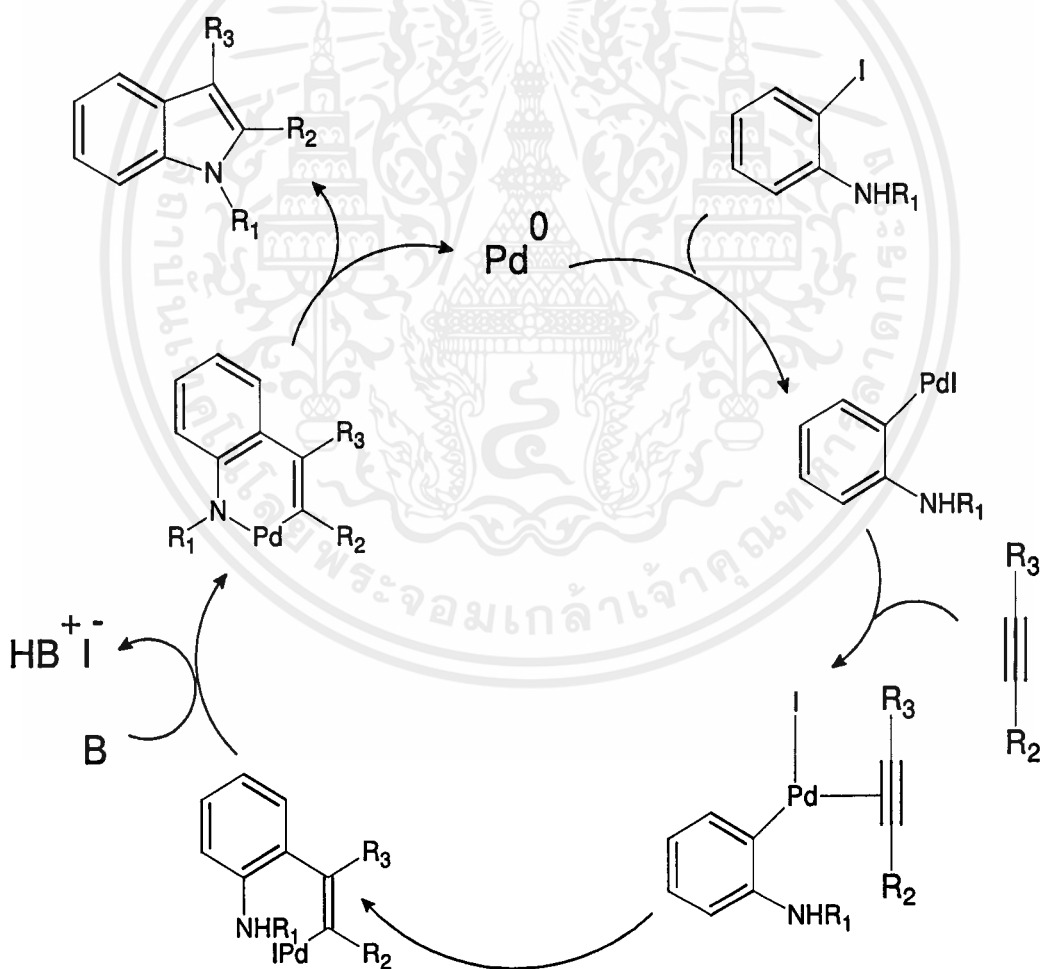
ธาตุโลหะทรานซิชันเป็นธาตุโลหะที่อยู่ตรงกลางของตารางธาตุ ส่วนใหญ่มีสมบัติเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเคมีพบอยู่ในรูปอะตอมเดี่ยวหรืออยู่ในรูปสารประกอบ เพราะมีคุณสมบัติเป็นตัวรับ และจ่ายอิเล็กตรอนจากโมเลกุลอื่นที่ดี จึงเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาได้ เมื่อเติมลงไปในปฏิกิริยาเคมีแล้วต้องไม่ส่งผลกระทบต่ออุณหพลศาสตร์ของปฏิกิริยา แต่จะไปเพิ่มอัตราการเกิดปฏิกิริยา โดยเพิ่มความถี่ในการชนกลไกเกิดขึ้นจากธาตุโลหะทรานซิชันก่อตัวเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับตัวทำปฏิกิริยา ซึ่งถ้าสภาวะทรานซิชันของปฏิกิริยาต้องการอิเล็กตรอนโลหะทรานซิชันจะทำหน้าที่เป็นตัวรีดิวซ์ หรือเกิดออกซิเดชันเพื่อจ่ายอิเล็กตรอนให้ และหากมีอิเล็กตรอนมากเกินไปโลหะทรานซิชันก็สามารถรับความหนาแน่นของอิเล็กตรอนที่มากเกินไปได้ ด้วยเหตุนี้จึงช่วยให้เกิดปฏิกิริยาได้ดีขึ้น ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสมบัติการดูดกลืน (Absorption) หรือดูดซับ (Adsorption) ของโลหะทรานซิชันและสารประกอบเชิงซ้อนของโลหะทรานซิชันด้วย ดังแสดงในรูปที่ 2.8



รูปที่ 2.8 ตัวอย่างปฏิกิริยาจากตัวเร่งโลหะทรานซิชันที่มีนิกเกิลเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

2.1.3.4 ปฏิกิริยาปิดวงของเฮค (Heck cyclization reaction)

เป็นปฏิกิริยาระหว่าง aryl หรือ alkenyl halide กับ alkene ในโมเลกุลเดียวกัน ปฏิกิริยานี้เป็นการสร้างสารประกอบอินทรีย์คาร์โบไซคลิก หรือ เฮทเทอโรไซคลิกที่มีขนาดของวงหลากหลาย โดยใช้สารประกอบเชิงซ้อนของแพลเลเดียม (Palladium) ทำหน้าที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาการปิดวงภายในโมเลกุล ซึ่งผลิตภัณฑ์ที่ได้จะอยู่ในรูปของวง endo หรือ exo ที่มีพันธะคู่อยู่ด้วย กลไกการเกิดจะเริ่มต้นโดยเกิด oxidative addition ของ halide, Coordination ของ alkene, Insertion ของ alkene และ β - hydride elimination โดยมีการใช้เบสเพื่อดึง HX ออกจากแพลเลเดียม เบสที่นิยมใช้ ได้แก่ triethylamine และ inorganic carbonates ปฏิกิริยาในขั้น insertion นั้นจะเกิดแบบ syn insertion เกิดเป็น di-substituted alkenes หลังจากนั้นจะเกิดการหมุนของพันธะระหว่างอะตอมคาร์บอน-คาร์บอน ซึ่งแต่เดิมเป็นพันธะคู่ จะได้แพลเลเดียมอยู่ด้านเดียวกับ hydrogen เพื่อที่จะเกิด β - hydride syn elimination ดังแสดงในรูปที่ 2.9



รูปที่ 2.9 ตัวอย่างปฏิกิริยาการปิดวงเฮทเทอโรไซคลิก โดยเกิดผ่านปฏิกิริยาปิดวงของเฮค มีโลหะแพลเลเดียมเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา [5]

2.1.3.5 ปฏิกิริยาของฟรีเดล-คราฟต์ (Friedel–Crafts reaction)

เป็นปฏิกิริยาที่สร้างคุณค่ามหาศาลทางด้านเคมีอินทรีย์ โดยเฉพาะงานด้านเภสัชศาสตร์ และการผลิตยา เพราะโดยปกติแล้วสารประกอบอะโรมาติกเป็นสารที่ไม่ว่องไวต่อปฏิกิริยาทางเคมีอินทรีย์ ซึ่งปฏิกิริยาหลักมี 2 ประเภท คือ

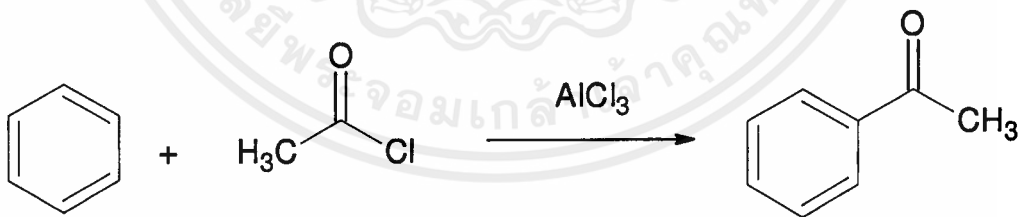
1. ฟรีเดล-คราฟต์ อัลคิเลชัน (Friedel–Crafts alkylation) เป็นปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการเติมหมู่อัลคิล $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ จากสารประกอบอัลคิลเฮไลด์ ลงในสารประกอบอะโรมาติกโดยมีกรดลิวอิสเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา เช่น อลูมิเนียมคลอไรด์ แอนไฮดรัสเฟอร์ริกคลอไรด์ เป็นต้น ดังแสดงในรูปที่ 2.10



รูปที่ 2.10 แสดงการเกิดปฏิกิริยา Friedel-Crafts alkylation

2. ฟรีเดล-คราฟต์ เอซิเลชัน (Friedel–Crafts acylation)

เป็นปฏิกิริยาที่เบนซีนทำปฏิกิริยากับแอซิดเฮไลด์ โดยมีกรดของลิวอิสเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา จะได้ผลิตภัณฑ์เป็นแอริลคีโตน อิเล็กโทรไฟล์ของปฏิกิริยานี้คือ เอซิเลียมไอออน (Acylium ion) ซึ่งกลไกการเกิดมีความคล้ายกับปฏิกิริยาฟรีเดล-คราฟต์ อัลคิเลชัน ดังแสดงในรูปที่ 2.11

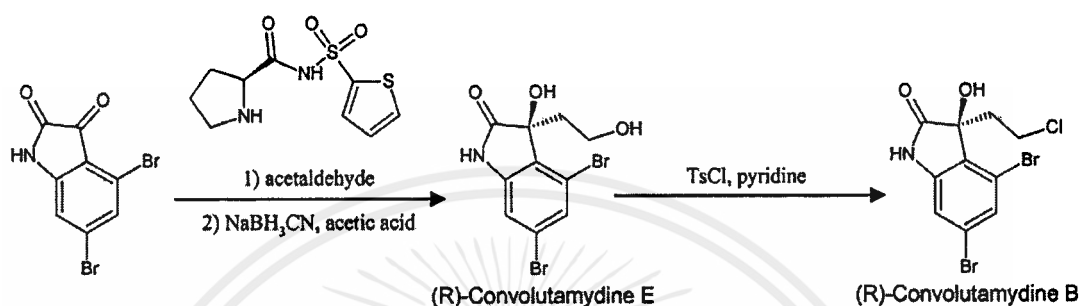


รูปที่ 2.11 แสดงการเกิดปฏิกิริยา Friedel-Crafts acylation

2.1.4 การสังเคราะห์สารประกอบออกซินโดล และอนุพันธ์

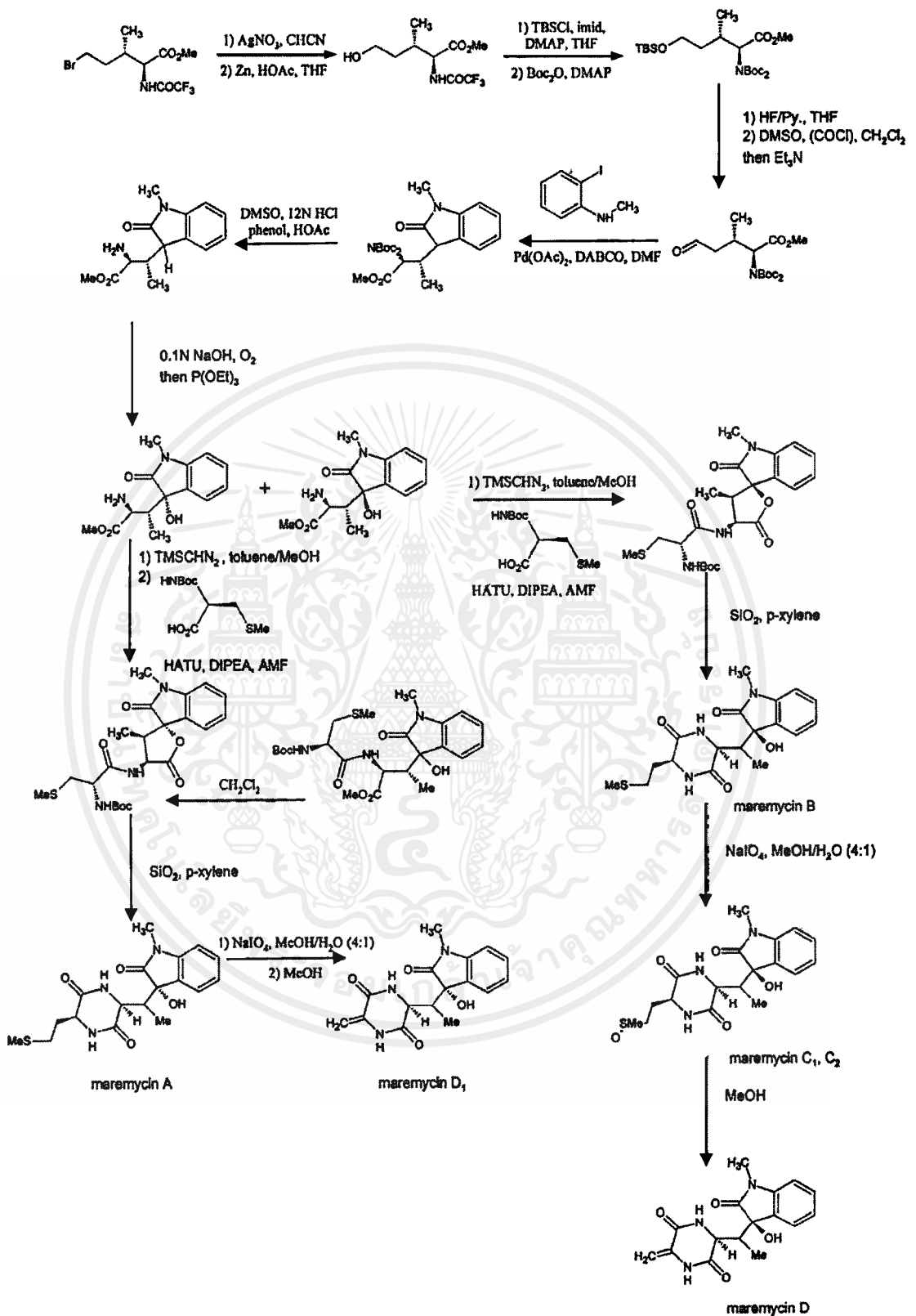
ปี ค.ศ.2009 Noriyuki, H. และคณะ ได้ทำการสังเคราะห์ enantioselective synthesis โดยต้องการสังเคราะห์ (R)-Convolutamydine B และ E ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของออกซินโดล ผ่าน

ปฏิกิริยา crossed-aldol ของ acetaldehyde ด้วย isatin โดยใช้ N-(2-Thienylsulfonyl)-L-prolinamide เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา จากนั้นเกิดปฏิกิริยารีดักชันกับ NaBH_3CN ได้ผลิตภัณฑ์เป็น (R)-Convolutamydine E แล้วนำมาทำปฏิกิริยารีดักชันกับ TsCl ได้ผลิตภัณฑ์เป็น (R)-Convolutamydine B ดังแสดงในรูปที่ 2.12



รูปที่ 2.12 การสังเคราะห์ (R)-Convolutamydine E และ B

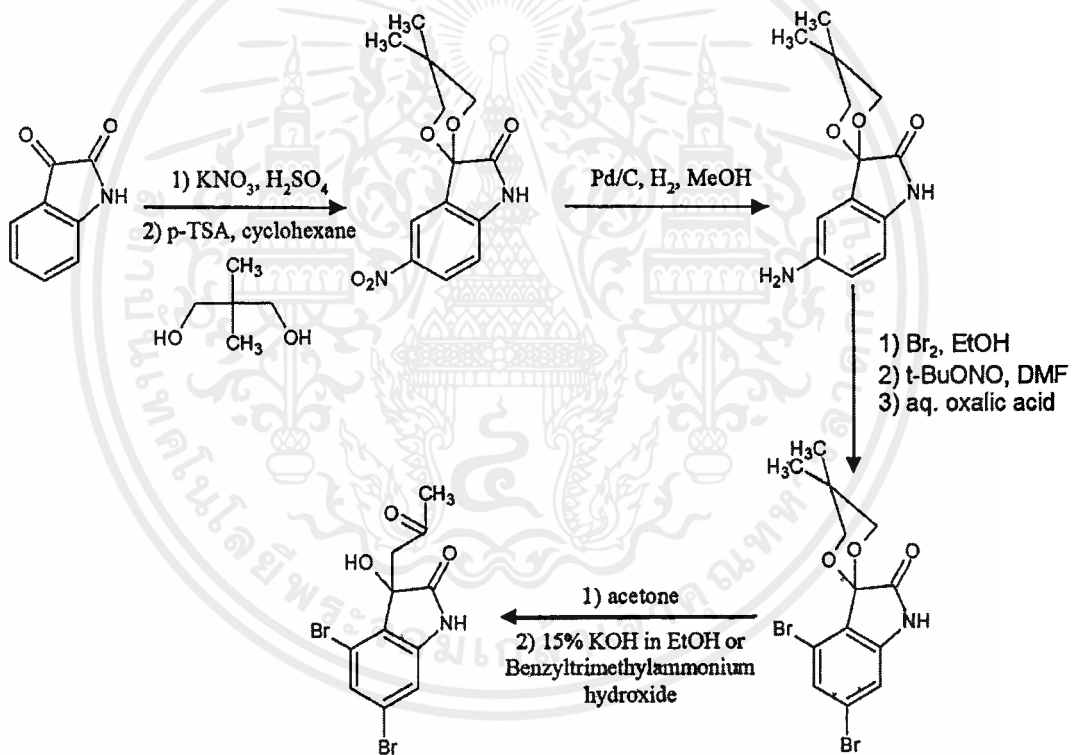
ปี ค.ศ.2012 Yonghua, L. และคณะ ได้เริ่มการสังเคราะห์ Maremycin A-D โดยเริ่มจากปฏิกิริยารีดักชันของสารประกอบโบรไมด์ด้วย Zn และทำการป้องกันหมู่แอลกอฮอล์ และหมู่เอมีนด้วย TBSCl และ Boc_2O ตามลำดับ จากนั้นทำปฏิกิริยาดิซิลเลชัน (Desilylation) ของ TBS และออกซิไดซ์โดยใช้ Swern's oxidation แล้วทำการ coupling โดยใช้แพลเลเดียมเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (Pd-catalyzed) ออกซิเดชัน และเอาหมู่ป้องกันออก (Deprotect Boc) เกิดเป็นสารประกอบออกซินโดลนำไปสู่การสังเคราะห์ในขั้นต่อไปเพื่อให้เกิดเป็น Maremycin A-D ดังรูปที่ 2.13



รูปที่ 2.13 การสังเคราะห์ Maremycin A-D

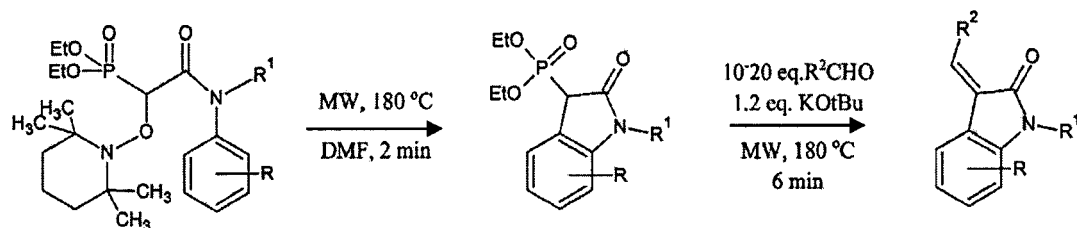
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Deshpande, V. H. และ Jnaneshwar, G. K. ได้รายงานวิธีการสังเคราะห์ของคอนวอลูตาไมดีนเอ (Convolutamydine A) โดยเริ่มต้นจากการทำปฏิกิริยาระหว่าง isatin กับ potassium nitrate ในกรดซัลฟิวริก แล้วทำการป้องกัน (Protect) หมู่ฟังก์ชันคีโตนบนโครงสร้าง ด้วย 2,2-dimethylpropane-1,3-diol ได้เป็น nitroketal จากนั้นทำปฏิกิริยาไฮโดรจีเนชัน hydrogenation, bromination, deamination, deprotection ตามลำดับ เกิดเป็น 4,6-dibromoisatin และทำปฏิกิริยาการควบแน่น (Condensation) ด้วยอะซิโตน โดยใช้เบสเป็น 15% ethanolic (Alcoholic), KOH หรือ benzyltrimethylammonium hydroxide ได้ผลิตภัณฑ์เป็น (±)-Convolutamydine A ดังแสดงภาพรวมการทำปฏิกิริยาในรูปที่ 2.14

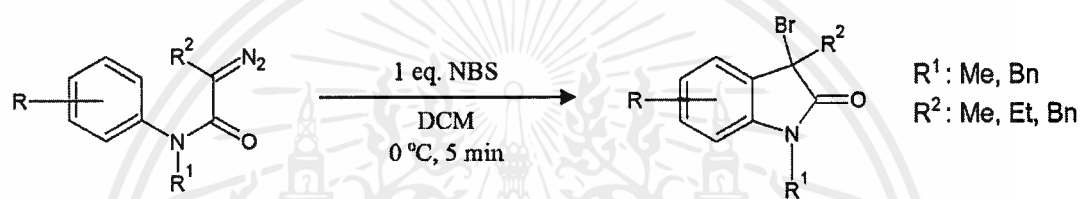


รูปที่ 2.14 แสดงวิธีการสังเคราะห์ (±)-Convolutamydine A โดย Deshpande, V. H. และ Jnaneshwar, G. K.

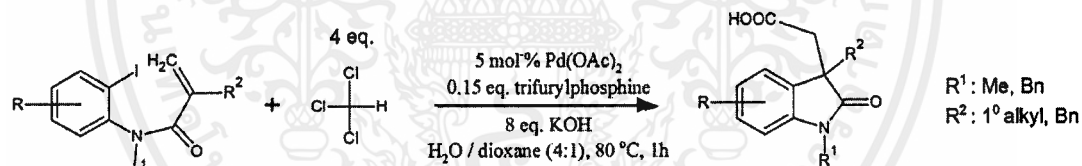
นอกจากนี้ ยังมีรายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ของออกซินโดลผ่านปฏิกิริยาต่าง ๆ อีกมากมายเพื่อเป็นแนวทางให้นักวิจัยนำไปพัฒนาต่อไป ดังแสดงในรูปต่อไปนี้



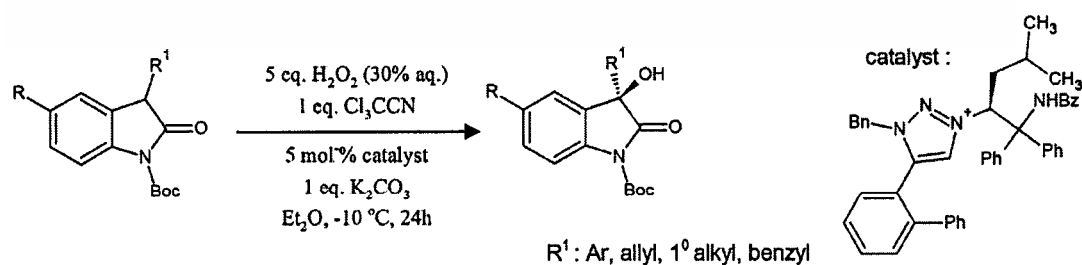
รูปที่ 2.15 แสดงวิธีการสังเคราะห์อนุพันธ์ออกซินโดลโดย A. Teichert และคณะ, 2004



รูปที่ 2.16 แสดงวิธีการสังเคราะห์อนุพันธ์ออกซินโดลโดยไม่มีตัวเร่งปฏิกิริยาผ่าน diazonium ion

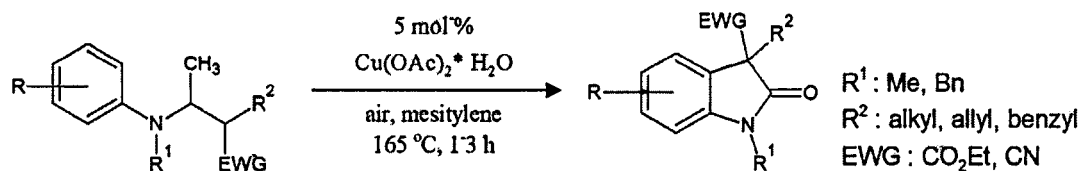


รูปที่ 2.17 แสดงการสังเคราะห์อนุพันธ์ออกซินโดลผ่าน Heck's reaction โดย X. Liu และคณะ, 2015



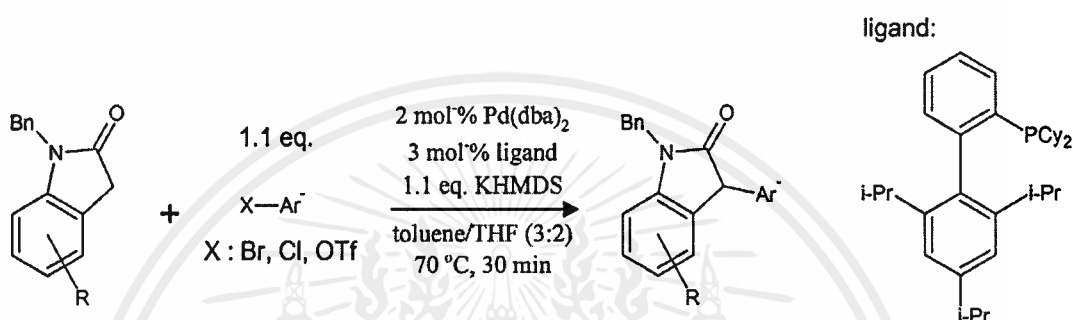
รูปที่ 2.18 แสดงการสังเคราะห์อนุพันธ์ออกซินโดลโดย K. Ohmatsu และคณะ, 2017

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

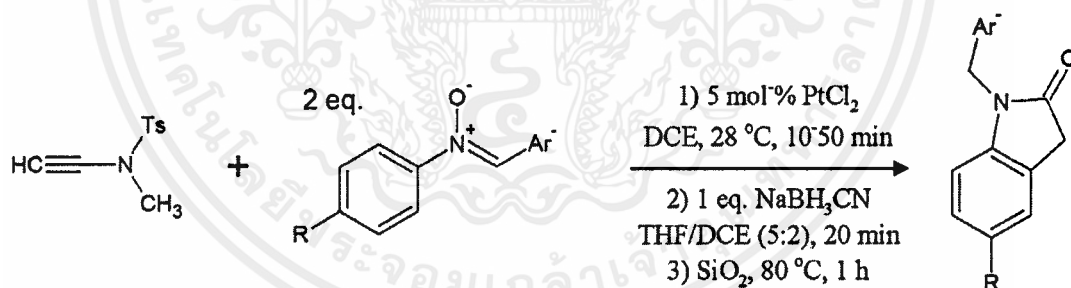


รูปที่ 2.19 แสดงการสังเคราะห์อนุพันธ์อินโดลโดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยา Cu(OAc)₂·H₂O โดย

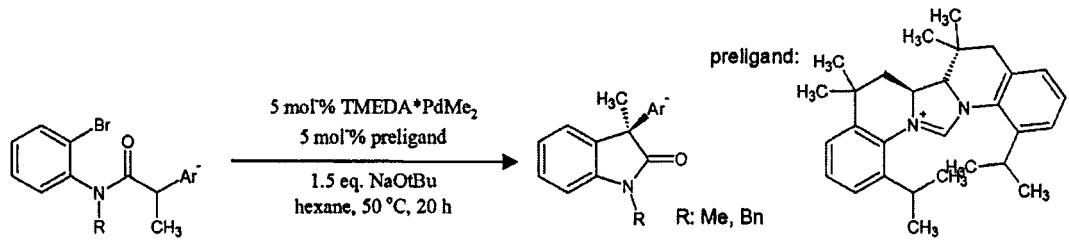
J. E. M. N. Klein, A. Perry และคณะ, 2010



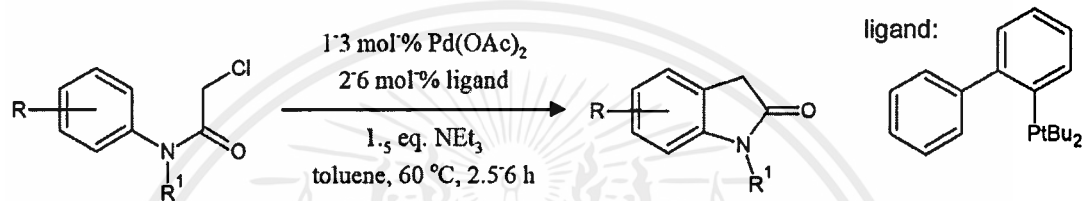
รูปที่ 2.20 แสดงการสังเคราะห์อนุพันธ์อินโดลด้วยตัวเร่งปฏิกิริยา Pd(dba)₂ กับลิแกนด์ที่มีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนสูง โดย M. J. Durbin, M. C. Willis และคณะ, 2008



รูปที่ 2.21 แสดงการสังเคราะห์อนุพันธ์อินโดลโดย S. Bhunia, C.-J. Chang และคณะ, 2012



รูปที่ 2.22 แสดงการสังเคราะห์อนุพันธ์ออกซินโดล 3,3-disubstituted oxindoles โดย L. Liu, N. Ishida และคณะ, 2011



รูปที่ 2.23 แสดงการสังเคราะห์อนุพันธ์ออกซินโดลผ่านปฏิกิริยา cyclization ด้วยตัวเร่งปฏิกิริยา โดยเปลี่ยน α -chloroacetanilides ให้เป็นอนุพันธ์ของออกซินโดล

2.1.5 ทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่น (Density functional theory or DFT)

เป็นหนึ่งในกระบวนการแบบแอบอินิซิโอ (Ab initio method) เริ่มจากการใช้กฎเกณฑ์หรือทฤษฎีพื้นฐานในระบบอนุภาค และใช้การประมาณเพื่อที่จะทำนายสมบัติของสารทั้งระบบ โดยไม่ต้องใช้ผลจากการทดลองที่ได้มาคำนวณ ดังนั้นกระบวนการ Ab initio จึงเป็นกระบวนการที่ประสบความสำเร็จอย่างมาก ในการนำทฤษฎีระดับอนุภาคมาทำนายสมบัติของสารได้ หลักการพื้นฐานของทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่น คือ การอธิบายระบบอนุภาคที่ซับซ้อนของฟังก์ชันคลื่นของอิเล็กตรอน ด้วยความหนาแน่นของอิเล็กตรอน โดยจากทฤษฎีของ Hohenberg-Kohn ซึ่งกล่าวไว้ว่า พลังงานพื้นฐานและสมบัติที่สภาวะพื้นของระบบหลายอนุภาคของฟังก์ชันคลื่นอิเล็กตรอน ถูกกำหนดโดยความหนาแน่นของอิเล็กตรอน และจะมีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนรูปแบบเดียวเท่านั้นที่จะทำให้เกิดระดับพลังงานต่ำสุดในสภาวะพื้น ดังแสดงในสมการ (1)

$$E[n(\mathbf{r})] = \int V_{\text{ext}}(\vec{r})n(\vec{r})d^3r + F[n(\vec{r})] \quad (1)$$

$V_{\text{ext}}(\vec{r})$ คือ ค่าความต่างศักย์ภายนอก ที่สร้างจากนิวเคลียสกระทำกับอิเล็กตรอน

$F[n(\vec{r})]$ คือ ฟังก์ชันนอลสากลของความหนาแน่นอิเล็กตรอนที่ไม่ขึ้นกับความต่างศักย์ภายนอก โดยจะเป็นผลรวมของพลังงานกลและพลังงานที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างอิเล็กตรอนด้วยกันเอง

จากทฤษฎีดังกล่าวและการใช้วิธีวารีเอชันนอลจะได้สมการการคำนวณที่มีลักษณะคล้ายกับสมการของชโรดิงเจอร์ (2) เรียกว่า สมการโคห์น-ชาม (Kohn-Sham equations)

$$\hat{H}_{\text{IKSH}}\psi_i = \left[-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 + V_{\text{eff}} \right] \psi_i = E \psi_i \quad (2)$$

โดยที่ $\hat{H}_{IKSH}\psi_i$ คือ ค่าฮามิลโทเนียนของโคห์น-ชาม V_{eff} คือ ศักย์ยังผล และ ψ_i คือ ฟังก์ชันคลื่นของอนุภาคเดี่ยว (Single-particle wavefunction) สิ่งที่แตกต่างกัน คือ ψ_i เป็นผลเฉลยของไอเกนฟังก์ชันที่ไม่ใช่ฟังก์ชันคลื่นแบบสมการคลื่นของชโรดิงเจอร์ แต่จะเรียกว่า โคห์น-ชามออร์บิทัล (Kohn-Sham orbital) อย่างไรก็ตามจะมีความสัมพันธ์กับค่าความหนาแน่นของอิเล็กตรอนที่ตำแหน่ง \vec{r} ดังสมการต่อไปนี้

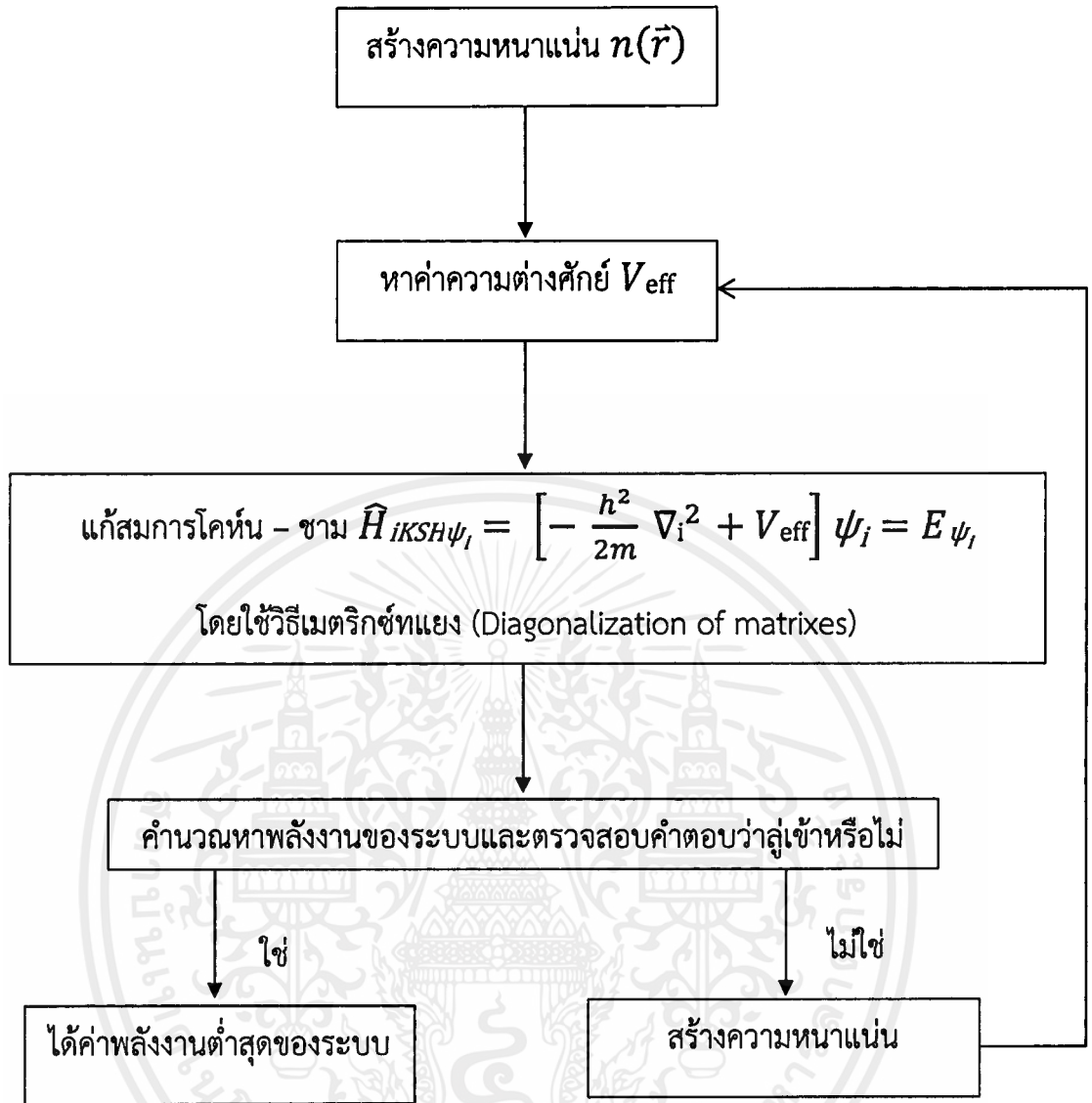
$$n(\vec{r}) = \sum_{i=1}^N |\psi_i(\vec{r})|^2 \quad (3)$$

โดยที่ N คือ จำนวนอิเล็กตรอน

i คือ ดัชนีระบุสถานะ

โดยโคห์น-ชามออร์บิทัลจะกระจายอยู่ในชุดเซต (Basis set) ของฟังก์ชันที่ต้องการศึกษา วิธีการในการหาคำตอบของสมการโคห์น-ชาม เริ่มจากการสุ่มเลือกโคห์น-ชามออร์บิทัลขึ้นมาหนึ่งค่า แล้วนำไปแทนลงในสมการความหนาแน่นเพื่อหาค่าความหนาแน่นของอิเล็กตรอนเริ่มต้น เนื่องจากค่าศักย์ยังผลเป็นฟังก์ชันเดียวกับฟังก์ชันความหนาแน่น จึงสามารถคำนวณหาค่าศักย์ยังผลได้เมื่อได้ค่าความหนาแน่นเริ่มต้นของอิเล็กตรอนมาแล้ว จากนั้นค่าศักย์ยังผลที่ได้จะถูกแทนลงในสมการของโคห์น-ชาม เพื่อคำนวณหาผลเฉลยออกมา จากผลเฉลยที่ได้จากการคำนวณจะได้ค่าไอเกนพลังงานและค่าโคห์น-ชามออร์บิทัลชุดใหม่ออกมา หลังจากนั้นนำค่าชุดใหม่ที่ได้ มาเปรียบเทียบการลู่เข้ากับข้อมูลรอบก่อน หากชุดคำตอบยังไม่ถูกต้องจะทำการนำค่าโคห์น-ชามออร์บิทัลชุดใหม่ไปคำนวณหาค่าความหนาแน่นใหม่อีกครั้ง และทำการวนวงจร (Self-consistent) ซ้ำตั้งแต่ขั้นตอนแรกแบบเดิมไปเรื่อย ๆ จนกว่าจะพบค่าพลังงานที่ต่ำที่สุดของระบบที่ศึกษา

ในการนำผลเฉลยของสมการไปใช้ขึ้นกับวัตถุประสงค์ของการวิจัย พบว่าในการคำนวณที่ผ่านมา ทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่นสามารถคาดเดาผลล่วงหน้าได้ แม้ในสภาวะที่ทำการทดลองจริงยังไม่สามารถทำนายผลได้ในปัจจุบัน ดังนั้นจึงเป็นประโยชน์ต่อการแนะนำแนวทางในการพัฒนา ประสิทธิภาพวัสดุอุปกรณ์และเทคโนโลยีต่าง ๆ ซึ่งสามารถลดระยะเวลาการทำการทดลองให้น้อยลงได้



รูปที่ 2.24 แผนผังแสดงวิธีการคำนวณหาค่าพลังงานต่ำที่สุดโดยใช้ DFT

2.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.2.1 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องทางการสังเคราะห์ออกซินโดล

Shucheng Wang. *et al.* 2015 [6] ได้ทำการสังเคราะห์ออกซินโดลจาก Xanthates ซึ่งเป็นสารที่ไม่มีโลหะหนักอยู่ในโครงสร้างทำให้มีความปลอดภัยในการสังเคราะห์ นอกจากนี้ยังได้ทำนายกลไกการเกิดปฏิกิริยาของ Xanthates ที่เกิดการปิดวงผ่านอนุมูลอิสระ (Radical Cyclization) กับ N-arylacrylamides โดยมีการใช้สาร Oxidant, Solvent และอุณหภูมิที่สภาวะแตกต่างกันเพื่อหาความเหมาะสมในการสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ที่ให้เปอร์เซ็นต์ผลผลิตที่สูงที่สุด ซึ่งจากการทดลองสภาวะที่ให้ผลผลิตที่สูงที่สุด คือ ใช้ DLP เป็น Oxidant, DCE เป็น Solvent และอุณหภูมิ 84 °C ได้ผลผลิต 88% จากนั้นได้ทำการปรับเปลี่ยนหมู่ Alkyl ของทั้ง Xanthates และ N-arylacrylamides ให้มีหมู่ฟังก์ชันที่ต่างกัน เพื่อทำการหาเปอร์เซ็นต์ผลผลิตในแต่ละหมู่ฟังก์ชันที่ ซึ่งผลสรุปเมื่อทำการเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชันแล้ว พบว่ายังคงให้เปอร์เซ็นต์ผลผลิตที่สูงและเกิดผ่านกลไกแบบการเพิ่มเข้าของอนุมูลอิสระ /ปฏิกิริยาการปิดวง (Radical addition/Cyclization) ในการศึกษาครั้งนี้มีจุดสำคัญคือหมู่ฟังก์ชันที่ทำการเปลี่ยนในการทดลองทั้งให้หรือรับอิเล็กตรอน และที่เป็นเฮเทอโรอะตอมสามารถมีความคงทนต่อปฏิกิริยา ซึ่งสามารถนำไปต่อยอดเพิ่มเติมเพื่อใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบเฮเทอโรไซคลิกอื่นได้

Kawasaki, T. *et al.* 2004 [7] ได้รายงานแนวทางการสังเคราะห์ของ (\pm) donaxaridine โดยนำ 2-allyloxyindolin-3-ones มาทำปฏิกิริยาเกิดผ่านปฏิกิริยา enolization–Claisen rearrangement, transformation และ oxidation ด้วย OsO₄ ตามด้วยปฏิกิริยารีดักทีฟอะมิเนชัน (Reductive amination) และแนวทางการสังเคราะห์ (\pm)-Convolutamydines A และ E โดยนำ 4,6-dibromoindole ทำปฏิกิริยาออกซิเดชันและ demethoxylation เกิดเป็น dibromoketone จากนั้นนำมา ทำปฏิกิริยา bromination และ enolization–Claisen ทำปฏิกิริยาการจัดเรียงตัวใหม่ด้วย DBU เกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (Hydrolysis) ด้วยลิเทียมไฮดรอกไซด์ ได้เป็น allene alcohol แล้วนำมาทำปฏิกิริยาออกซิเดชัน และปฏิกิริยารีดักชันได้ผลิตภัณฑ์เป็น (\pm)-Convolutamydine E จากนั้นนำ allyl alcohol มาทำปฏิกิริยา protection alcohol ด้วย TBDMS และ Wacker oxidation แล้ว deprotection ด้วย tris(dimethylamino) sulfur(trimethyl silyl) difluoride (TAS-F) เกิดผลิตภัณฑ์เป็น (\pm)-Convolutamydine A ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของออกซินโดล

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

พิชิต สุดตา 2559 [8] ได้ทำการศึกษาการแยกสารจากเปลือกรากมะขวง (*Zanthoxylum rhetsa*) ได้สารอัลคาลอยด์ที่ทราบโครงสร้างอย่างแน่ชัด 8 ชนิดซึ่งจัดเป็นอนุพันธ์ของออกซินโดลอยู่ 3 โครงสร้าง จากการวิเคราะห์ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปีและการเปรียบเทียบข้อมูลสารที่เคยมีการรายงานมาแล้วพบว่าสารที่ได้จากการแยกได้แก่ dihydronitidine, N-methylflindersine, 8-acetyldihydroavicine, paraensidimerine C, dihydroavicine, paraensidimerine A, 8-acetyldihydronitidine และ akimmianine การประเมินฤทธิ์ความเป็นพิษของแอลคาลอยด์ทั้งหมดต่อเซลล์มะเร็งช่องปาก (KB) มะเร็งเต้านม (MCF-7) และมะเร็ง ปอด (NCI-H187) พบว่า N-methylflindersine แสดงฤทธิ์ในระดับดีต่อเซลล์ NCI-H187 (IC₅₀ 0.536 ไมโครกรัม/มล.) และ KB (IC₅₀ 25.16 ไมโครกรัม/มล.) เมื่อเทียบกับ paraensidimerine A, C ในบรรดาเบนโซฟรีแนนทรินิน แอลคาลอยด์พบว่า สาร 8-acetyldihydronitidine มีประสิทธิภาพดีที่สุดในการเป็นสารต้านเซลล์มะเร็งทุกชนิด และออกฤทธิ์ต้านเซลล์ NCI-H187 (IC₅₀ 0.025 ไมโครกรัม/มล.) ได้ดีกว่ายามาตรฐาน ellipticine (IC₅₀ 3.14 ไมโครกรัม/มล.) มากถึง 126 เท่า จากผลการวิจัยแสดงให้เห็นว่า N-methylflindersine และ 8-acetyldihydronitidine อาจสามารถใช้เป็นโครงต้นแบบที่เหมาะสมสำหรับการออกแบบและสังเคราะห์สารประกอบใหม่ ๆ เพื่อเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพของการเป็นยาต้านมะเร็งได้

จันจิรา จรามรบูรพงค์ 2558 [2] ได้ทำการสังเคราะห์ lheyamine A และอนุพันธ์ เพื่อศึกษาสมบัติการออกฤทธิ์ทางชีวภาพ เนื่องจากมีรายงานการศึกษาการแยก lheyamine A ออกจากเพรียงหัวหอมชนิดหนึ่งแต่ปริมาณที่แยกออกมาได้มีน้อยมาก และยังไม่มียางานการนำไปทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ โดยเริ่มทำการสังเคราะห์จาก Isatin โดยผ่านปฏิกิริยาที่สำคัญคือ N-substitution, condensation, reduction และ Pd(II)-catalyzed oxidative cyclization อย่างไรก็ตาม สารที่ได้จากปฏิกิริยานี้มีน้อยมาก จึงไม่สามารถนำไปทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ เช่น การต่อต้านเซลล์มะเร็ง รวมไปถึงการยับยั้งอนุมูลอิสระได้ แต่ได้นำอนุพันธ์ของออกซินโดลที่เกิดจากการทำปฏิกิริยารีดักชันไปทำ การทดสอบฤทธิ์การต้านเชื้อแบคทีเรียทั้งหมด 7 เชื้อ ได้แก่ *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia feacalis* และ *Escherichia Coli* และเชื้อรา 5 ชนิด ได้แก่ *Penicillium sp.*, *Rhizopus oligosporus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* และ *Aspergillus niger* พบว่ามีแนวโน้มในการต้านเชื้อแบคทีเรีย แต่ไม่มีแนวโน้มในการต้านเชื้อรา

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Xinglu Wang *et al.* 2016 [13] ได้ทำการศึกษาปฏิกิริยาระหว่าง TMSCF₂COOEt (TMS : trimethylsilyl) กับหมู่ activate alkene บนโครงสร้างของ N-Methyl-N-phenyl methacrylamide ในสภาวะการทำปฏิกิริยาที่ไม่รุนแรงโดยมี Ag(I) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา และ PhI(OAc)₂ เป็นสาร oxidant โดยพบกลไกของปฏิกิริยาเกิดผ่าน difluoromethyl radical และเข้าทำปฏิกิริยาการเติม (Addition reaction) ที่ตำแหน่งหมู่ alkene โดยการทดลองนี้สามารถที่จะเปลี่ยนแปลงหมู่ฟังก์ชันบนโครงสร้างของ Oxindole กับ CF₂COOEt และยังสามารถเปลี่ยนตัวทำละลายที่เหมาะสมเพื่อหาเปอร์เซ็นต์ผลผลิตที่ดีที่สุดได้ การเปลี่ยนแปลงของตัวทำละลายนำไปสู่การค้นพบว่า N-methylpyrrolidone (NMP) เป็นตัวทำละลายที่ยอดเยี่ยมสำหรับการเปลี่ยนแปลงนี้จากการใช้ NMP เป็นตัวทำละลายและเพิ่มความหลากหลายในการใช้เกลือ Silver (I) พบว่า เกลือ AgOTf (OTf = Trifluoromethanesulfonate) มีประสิทธิภาพในการให้ผลผลิตได้มากกว่า 98% การใช้ KOAc แทน NaOAc ส่งผลให้ผลผลิตลดลงเหลือ 46% การศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับอิทธิพลของเบสพบว่าปฏิกิริยาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงเมื่อใช้เบสบางกลุ่ม เช่น K₂CO₃ และ NaOH การใช้สารออกซิแดนต์ เช่น K₂S₂O₈, (NH₄)₂Ce(SO₄)₃ และ NaIO₄ ทำให้ปฏิกิริยาดำเนินไปไม่ได้อย่างสมบูรณ์ จึงไม่ได้เปอร์เซ็นต์ผลผลิต ในขณะที่การใช้ (NH₄)₂S₂O₈ ให้ผลผลิตเท่ากับ 80% การทดลองนี้เป็นตัวอย่างการสังเคราะห์อนุพันธ์ของออกซินโดลรูปแบบหนึ่งโดยเป็นพื้นฐานในการนำไปพัฒนาความหลากหลายของหมู่ฟังก์ชันบนวงออกซินโดลซึ่งจะช่วยให้การทำงานของโครงสร้างมีประสิทธิภาพมากขึ้นและนำไปสู่การพัฒนาต่อยอดการสังเคราะห์อนุพันธ์ของออกซินโดลที่ใช้ทางเภสัชศาสตร์ต่อไป

2.2.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องในการคำนวณโดยใช้ DFT

Adel S. Girgis *et al.* 2015 [9] ได้ทำการสังเคราะห์สารออกฤทธิ์ต่อต้านเนื้องอก spiro-oxindole โดยผ่านกลไกปฏิกิริยา [3+2] cycloaddition จาก azomethine ylide ที่เชื่อมการปิดวงแบบ exocyclic จาก 4-piperidone และศึกษาโครงสร้างในเรื่อง ความจำเพาะสเตอริโอเคมี (Stereochemical selectivity), ความต่างศักย์ไฟฟ้าของโมเลกุล (Molecular Electrostatic Potential) และ ขอบเขตออร์บิทัลโมเลกุล (Frontier Molecular Orbitals) ด้วยการคำนวณเชิงตัวเลขด้วยทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่น เพื่อนำไปเปรียบเทียบกับผลข้อมูลวิเคราะห์ทางผลึกที่ได้จากการทดลองจริง โดยในการคำนวณจะใช้ระดับ B3LYP/3-21G* และ B3LYP/6-31G(d,p) จากผลการคำนวณเชิงตัวเลขและค่าจากการทดลองจริงได้ผลต่างที่มากที่สุด (Maximum difference) ของความยาวพันธะและมุมพันธะ คือ 0.067 Å, 7.6° ตามลำดับ ซึ่งประมาณค่าได้ใกล้เคียงกับผลการ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ทดลองจริง ต่อมาได้ศึกษาสเตอริโอเคมีพบว่าค่าพลังงานที่ได้มีความเข้ากันกับการทดลองจริงและเกิดผลิตภัณฑ์เป็นแบบ *exo cyclic* มากกว่า *endo cyclic* ด้วยค่าพลังงาน คือ $-24.82 \Delta E$ (Kcal/mol) ซึ่งต่ำกว่า *endo cyclic* ที่มีค่าพลังงาน คือ $-17.89 \Delta E$ (Kcal/mol)

X. Wang, L *et al.* 2018 [10] ในงานวิจัยนี้ใช้ทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่นและวิธีจำลองข้อมูลด้วยวิธีการคำนวณเชิงตัวเลข (Numerical simulation) เพื่อตรวจสอบกลไกการเกิดปฏิกิริยาปิดวงแบบอนุมูลอิสระของ *ortho-halo-N-acryloylanilides* ด้วยหมู่ของ *N-alkyl* ทั้ง *alkyl* ที่เป็น *methyl*, *ethyl*, และ *isopropyl* ซึ่งนักวิจัยที่ได้ทำการทดลองนี้ได้สร้างสมการความแตกต่างทางจลนศาสตร์ สำหรับปฏิกิริยาเบื้องต้นขึ้นจากกราฟค่าพลังงานศักย์และการคำนวณเชิงตัวเลข ในการอธิบายกลไกและไครลิตีของการปิดวงจะใช้หลักการคำนวณทางข้อมูลจลนศาสตร์ อุณหพลศาสตร์ การคำนวณเชิงตัวเลข และ สเตอริโอเคมี ซึ่งจากการทดลองได้ผลสรุปความจำเพาะต่อบริเวณทำปฏิกิริยา, สเตอริโอเคมีและกลไกการปิดวง คือ เมื่อหมู่ *Alkyl* ที่ใหญ่กว่า *Isopropyl* สามารถเป็นโครงสร้าง *Diastereomerically* หรือ *Enantiomerically* ได้อย่างมากและมีอัตราส่วนการเปลี่ยนแปลง *Chirality* ที่สูง และเมื่ออุณหภูมิต่ำจะได้ผลิตภัณฑ์ที่มีโครงสร้าง *endo* ปริมาณน้อย โครงสร้าง *exo* ปริมาณมาก แต่ปริมาณโครงสร้าง *endo* จะมากขึ้นเมื่อใช้อุณหภูมิสูง

Deqiang Liang *et al.* 2016 [11] ได้ทำการสังเคราะห์โดยใช้ I_2 เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาระหว่าง *Isatin* กับ α -*cyano ketene ethylene dithioacetal* โดยสารทั้งสองมีหมู่ตั้งอิเล็กตรอนในโครงสร้าง และ *alkylthio group* ที่มีผลต่อความสามารถในการทำปฏิกิริยาของ *ketene dithioacetals*. การคำนวณ DFT เพื่อคำนวณสมบัติทางเรขาคณิตและการวิเคราะห์การสั่นของโมเลกุลทั้งหมดได้ถูกคำนวณโดยใช้ฟังก์ชัน B3LYP และ M06-2X ด้วยโปรแกรม Gaussian 09 โดยใช้เบซิสเซต 6-31 pG (d, p) และ def2TZVP ตามลำดับ พบว่าค่าความหนาแน่นของประจุลบที่มากที่สุดอยู่ที่ตำแหน่งของ α -C ในโครงสร้าง α -*cyano ketene ethylene dithioacetal* และค่าประจุบวกที่มากที่สุดอยู่ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 3 ของสาร *intermediate* หลัก โดยทั้ง 2 ตัวนี้ที่จะเป็นตัวเกิดปฏิกิริยาเพิ่มเข้าด้วยนิวคลีโอไฟล์ สารตัวกลางประจุบวก (*Cationic intermediate*) ที่ได้มาจาก 2-(1,3-dithian-2-ylidene) acetonitrile คือโครงสร้างที่เสถียรที่สุดแต่มีความเป็นประจุบวกน้อย ดังนั้นสารที่มีความคล้ายคลึงกับ *alkenylhydroxyoxindole* จึงเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีความเสถียร สารประกอบ *ketene dithioacetals* ตัวอื่น ๆ คือ นิวคลีโอไฟล์ที่อ่อน และ *cationic*

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

intermediate ที่เกี่ยวข้องก็อาจจะมีความเป็นบวกไม่มากพอที่จะเกิดปฏิกิริยาต่อไปได้ การทดลองนี้ จึงเป็นการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานเพื่อใช้ต่อยอดในการสังเคราะห์สารประกอบอื่น ๆ ได้ในอนาคต

Deuria S. & Phukana P. 2012 [12] ศึกษาผลกระทบตัวเร่งปฏิกิริยาไอโอดีนที่ส่งผลต่อปฏิกิริยา Mukaiyama–Michael (MM) ได้ทำการทดลองโดยใช้ silyl enolates สามชนิด ทำปฏิกิริยากับ α,β -unsaturated ketones ใน 10 mol% ของไอโอดีน ให้ผลิตภัณฑ์ คือ 1,5-dicarbonyl โดยการศึกษากลไกของตัวเร่งปฏิกิริยาไอโอดีนดำเนินการบนพื้นฐานทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่น ใช้ระดับ 6-31G* ในการทดสอบนี้ใช้ระบบ trihydrosilyl enol ether/acrolein และ methylvinylketone (MVK)/-phenyl-1(trimethylsilyloxy)-ethene (PTMSE) เป็นแบบจำลอง ซึ่งไอโอดีนที่เร่งปฏิกิริยา MM ในระบบ MVK/PTMSE ค่อนข้างเกิดปฏิกิริยาเร็วกว่า เมื่อเทียบกับระบบ trihydrosilyl enol ether/acrolein ผลกระทบของตัวเร่งไอโอดีนถูกยืนยันโดยการวิเคราะห์การจัดเรียงอิเล็กตรอนในโมเลกุลาร์ออร์บิทัล (Molecular orbital) HOMO/LUMO และการวิเคราะห์การเกิดกลไกปฏิกิริยาจากทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่น สรุปได้ว่าตัวเร่งปฏิกิริยาไอโอดีนและสารประกอบ α,β -unsaturated ketones ที่ทำปฏิกิริยากับ silyl enolate แต่ละชนิด เพื่อให้ได้สารประกอบ 1,5-dicarbonyl ได้เปอร์เซ็นต์ผลผลิตที่ดีประมาณ 74%-87% และจากการศึกษาทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่น โดยใช้ระดับ B3LYP/6-31G* พบว่าปฏิกิริยา MM ในระบบ trihydrosilyl enol ether/acrolein ที่ไม่มีตัวเร่งไอโอดีนมีเส้นทางการเกิดผ่านแบบเดียว แต่ถ้าใช้ตัวเร่งไอโอดีนมีเส้นทางการเกิดผ่านสองแบบ และมีพลังงานคือ $63.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ และ $61.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ตามลำดับ ต่ำกว่าแบบที่ไม่ใช้ตัวเร่งไอโอดีน ซึ่งมีค่าพลังงานเท่ากับ $111.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ และสำหรับระบบ MVK-I2/PTMSE ซึ่งมี activation barrier ที่ค่อนข้างต่ำสอดคล้องกับค่า Nucleophilicity ที่มีค่าสูงของ PTMSE

Heiden von der D. *et al.* 2017 [14] ได้ศึกษาโมเลกุลไอโอดีนที่ถูกใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา โดยมีรูปแบบโครงสร้างหลากหลาย โดยกลไกแบบทั้งพันธะฮาโลเจน และ Brønsted acid catalytic ซึ่งจากการทดลองทางจลนศาสตร์ให้ผลอันดับปฏิกิริยาของไอโอดีนเท่ากับ 1 แสดงให้เห็นถึงจำนวนไอโอดีนไม่เกี่ยวข้องกับอัตราการเปลี่ยนแปลงสภาวะทรานซิชั่น ในการทดลองนี้เป็นการเปลี่ยน I_2 บางส่วนให้เป็น HI เพื่อทำปฏิกิริยากับ trans-crotonophenone และ Indole โดยใช้ตัวทำละลายหลายชนิดเพื่อเปรียบเทียบผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นและตรวจสอบยืนยันว่ากลไกที่เกิดขึ้นแบบ Hidden

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Brønsted acid catalysis ไม่เป็นจริง แต่เกิดกลไกแบบ Halogen bond activation แทน จากการทดลองนี้ไม่เพียงแต่ยืนยันว่าโมเลกุลของไอโอดีนเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาที่ง่ายที่สุด แต่สามารถนำไปช่วยในการพัฒนาตัวเร่งอื่น ๆ ที่อยู่ในธาตุฮาโลเจนได้ นอกจากนี้วิธีการที่น่าเสนอเพื่อแสดงความแตกต่างระหว่างไอโอดีนและการเร่งปฏิกิริยาของกรด Brønsted อาจเป็นประโยชน์ในการตรวจสอบปฏิกิริยาอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องอีกด้วย

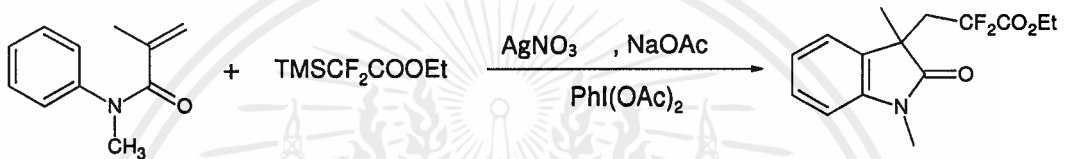


เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 3

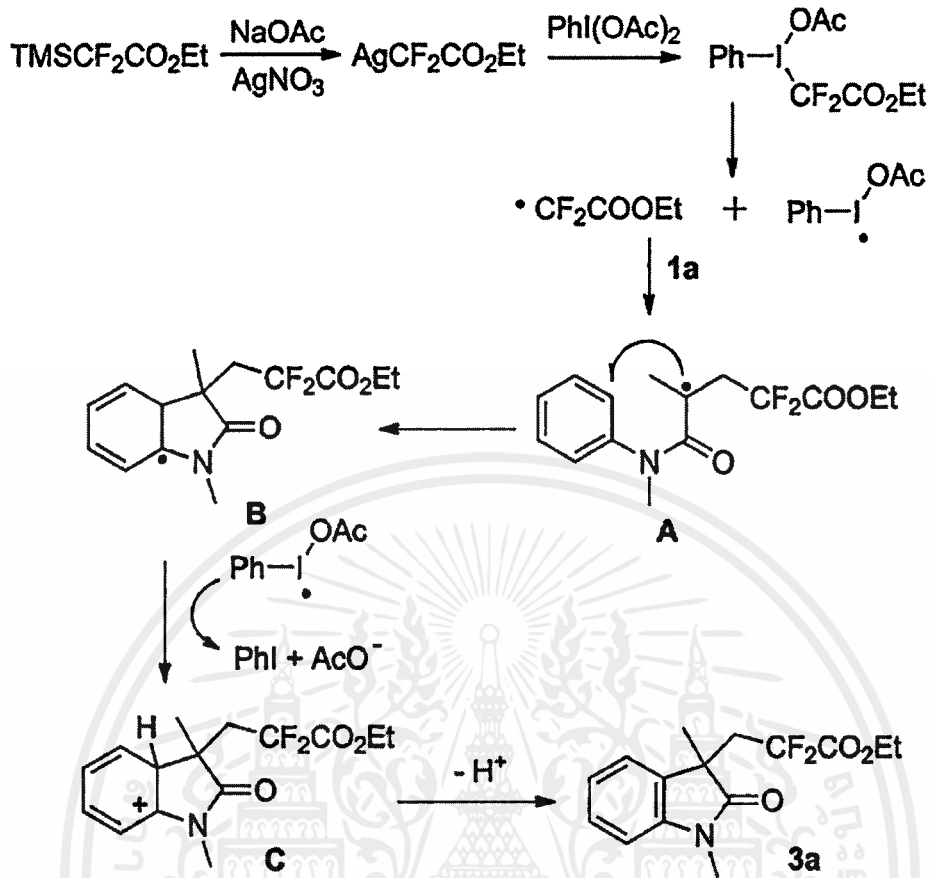
วิธีการดำเนินงานวิจัย

จากการศึกษางานวิจัยของ Wang X. *et al.* เราได้มีความสนใจในปฏิกิริยาเคมีที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์อนุพันธ์ของออกซินโดลระหว่าง N-methyl-N-phenyl-methacrylamide และ $\text{TMSCF}_2\text{COOEt}$ และมีความต้องการที่จะศึกษาต่อในด้านรายละเอียดของกลไกในการเกิดปฏิกิริยารวมถึงศึกษาข้อมูลด้านพลังงาน จลนศาสตร์ และอุณหพลศาสตร์ของปฏิกิริยาดังต่อไปนี้ที่แสดงในรูปที่ 3.1



รูปที่ 3.1 ปฏิกิริยาเคมีแสดงการสังเคราะห์ในการทดลองที่ 5 จากงานวิจัยของ Wang X. *et al.*

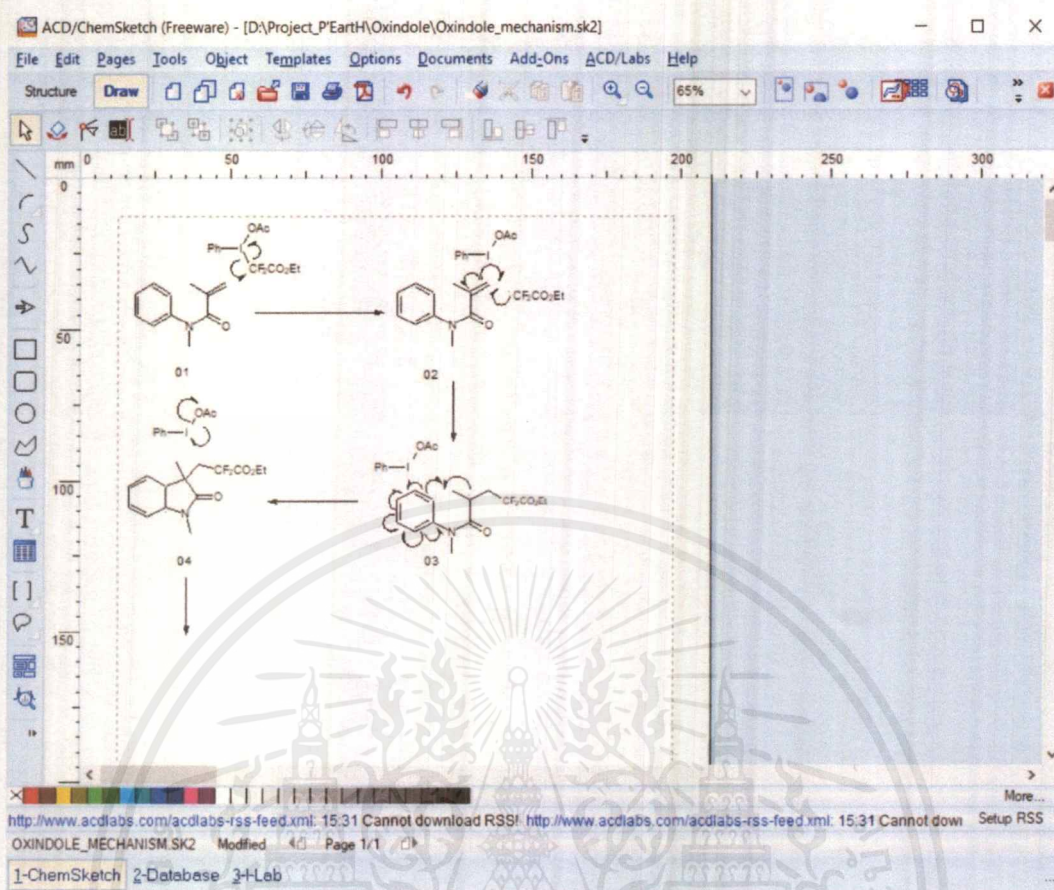
กลไกปฏิกิริยาเคมีที่ได้เสนอในงานวิจัยของ Wang X. *et al.* แสดงดังรูปที่ 3.2 โดยเริ่มจาก $\text{TMSCF}_2\text{COOEt}$ ทำปฏิกิริยากับ AgNO_3 ซึ่งมีหน้าที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในสารละลายเบส NaOAc เกิดเป็นสารประกอบ $\text{AgCF}_2\text{COOEt}$ และทำปฏิกิริยาต่อกับ PhI(OAc)_2 เพื่อเกิดสารประกอบเชิงซ้อนใหม่ จากนั้นจะเกิดการสลายพันธะระหว่างหมู่ CF_2COOEt และ PhI(OAc) แบบ Homolytic bond cleavage เพื่อเกิดเป็น $\cdot\text{CF}_2\text{COOEt}$ ซึ่งเป็นอนุมูลอิสระที่จะทำหน้าที่เป็นตัวริเริ่มปฏิกิริยา ที่จะเข้าทำปฏิกิริยากับสารตั้งต้น N-methyl-N-phenyl-methacrylamide ที่บริเวณพันธะคู่ของอะตอมคาร์บอน ได้เป็นสารตัวกลาง A หลังจากนั้นเกิดปฏิกิริยาปิดวงภายในโมเลกุลผ่านอนุมูลอิสระ (Radical cyclization) ได้เป็นสารตัวกลาง B ก่อนที่จะเกิดออกซิเดชันกับ $\cdot\text{PhI(OAc)}$ ได้เป็นโครงสร้างสารตัวกลาง C ที่มีสภาพเป็นบวกที่ตำแหน่งคาร์บอนในวงอะโรมาติก (Cationic carbon) และในขั้นตอนสุดท้ายจะเกิดปฏิกิริยา Deprotonation เพื่อคืนสภาพความเป็นอะโรมาติก เกิดเป็นผลิตภัณฑ์ 3a



รูปที่ 3.2 กลไกปฏิกิริยาเคมีที่นำเสนอโดย Wang X. *et al.* [13]

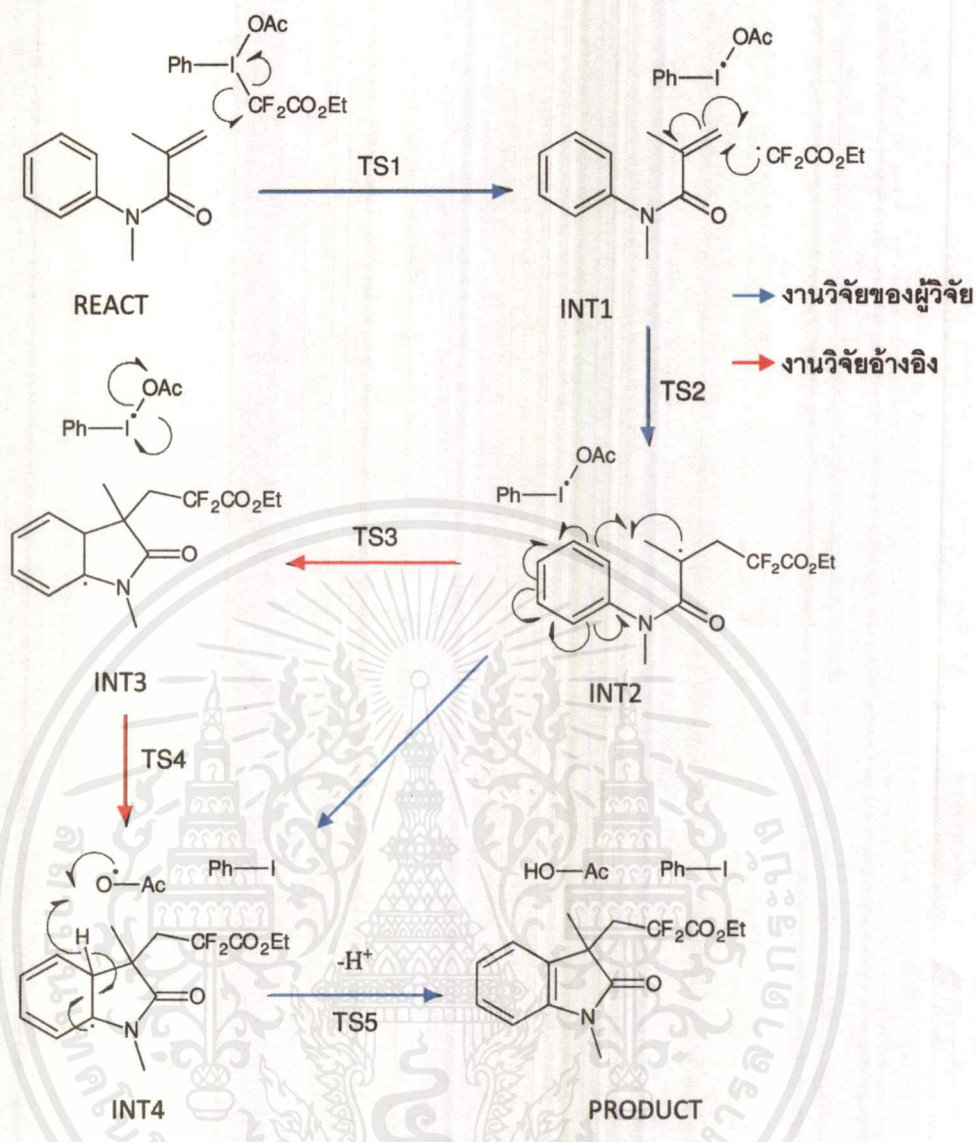
3.1 การคาดการณ์กลไกของปฏิกิริยาที่เป็นไปได้

การคาดการณ์ และออกแบบกลไกของปฏิกิริยาเคมีที่เป็นไปได้ในการสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์จากสารตั้งต้น ได้แก่ N-methyl-N-phenyl-methacrylamide และ $\text{TMSCF}_2\text{COOEt}$ เริ่มต้นจากการวาดแผนภาพกลไก (Mechanism flowchart) ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่มีชื่อว่า ChemSketch ซึ่งเป็นโปรแกรมการวาดภาพโครงสร้าง/ปฏิกิริยาเคมีแบบ 2 มิติ โดยอาศัยหลักการพื้นฐานความรู้ทางด้านเคมีอินทรีย์ เช่น ตำแหน่งการเข้าทำปฏิกิริยาที่เป็นไปได้ของสารตั้งต้น มุมพันธะ ความยาวพันธะ ประจุ ความหนาแน่นของอิเล็กตรอนบนอะตอมต่าง ๆ เป็นต้น และอาศัยข้อมูลในการทดลองที่ 5 ในงานวิจัยของ Wang X. *et al.* 2016 เพื่อใช้เป็นต้นแบบในการวาดแผนผังกลไกดังกล่าวให้ถูกต้องมากที่สุด ดังแสดงในรูปที่ 3.3



รูปที่ 3.3 แสดงการวาดกลไกการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้โปรแกรม ChemSketch

ขอบเขตของการศึกษาวิจัยที่สนใจ จะเริ่มจากขั้น 1a ถึง 3a ทั้งนี้เนื่องมาจากมีเปอร์เซ็นต์ผลผลิต (%yield) มากที่สุด คือ 96% จากนั้นทำการคาดการณ์กลไกของปฏิกิริยาเคมีขึ้นมาใหม่ ดังแสดงในรูปที่ 3.4 ที่คาดว่าจะเกิดผ่านสารตัวกลางที่เป็นอนุมูลอิสระทั้งหมด 5 ชนิด และมีสถานะทรานซิชันเกิดขึ้นระหว่างสารตัวกลางในแต่ละขั้นตอน โดยมีความแตกต่างจากกลไกการเกิดปฏิกิริยาในงานวิจัยของ Wang X. *et al.* ซึ่งไม่ได้เกิดผ่านอนุมูลอิสระทั้งหมด



รูปที่ 3.4 แผนผังการคาดการณ์กลไกการสังเคราะห์อนุพันธ์ออกซินโดลที่เกิดผ่านอนุพลอิสระทั้งหมด

3.2 การสร้างโครงสร้างเคมี 3 มิติจากโปรแกรม Discovery Studio 4.1 Client

การสร้างโครงสร้างเคมี 3 มิติ โดยใช้โปรแกรม Discovery Studio 4.1 Client หรือ DSV จะมีการอ้างอิงโครงสร้างจากโครงสร้าง 2 มิติที่ได้จากโปรแกรม Chemscketch โดยจะทำการสร้างสารตั้งต้น สารตัวกลาง (Intermediate : INT) และผลิตภัณฑ์ รวมทั้งหมด 6 โครงสร้าง ได้แก่ REACT, INT1, INT2, INT3, INT4 และ PRODUCT เพื่อนำไปคำนวณหาโครงสร้างที่เสถียรที่สุดในภายหลัง โดยการสร้างโครงสร้าง 3 มิตินี้ทำได้ดังขั้นตอนต่อไปนี้

1) เลือก File > New > Molecule Window เพื่อสร้างไฟล์ใหม่

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

- 2) เลือกเครื่องมือ Sketch บนแถบเครื่องมือ แล้วลากให้ได้โครงสร้างตามรูป 2 มิติที่เราต้องการ
- 3) คลิกเมาส์ขวาบนอะตอมที่ต้องการแล้วเลือกคำสั่ง Element เพื่อทำการเปลี่ยนอะตอมของธาตุให้ได้ตามโครงสร้าง 2 มิติ
- 4) เมื่อได้โครงสร้างที่ต้องการแล้ว ทำการเลือกทั้งหมดโดยการกดคีย์ลัด Ctrl+A ที่แป้นพิมพ์ จากนั้นเลือกคำสั่ง Clean Geometry บนแถบเครื่องมือด้านบน เพื่อปรับโครงสร้างให้เหมาะสมที่สุด
- 5) บันทึกไฟล์เป็นนามสกุล .mol2
- 6) ทำซ้ำขั้นตอนที่ 1)-4) กับโครงสร้างที่ INT1, INT2, INT3, INT4 และ PRODUCT ตามลำดับ

3.3 การคำนวณโดยวิธีการ DFT

3.3.1 การหาโครงสร้างสารตัวกลางที่เสถียรที่สุด

หลังจากได้ไฟล์โครงสร้าง 3 มิติของสารตัวกลางทั้ง 6 โครงสร้างที่บันทึกเป็นนามสกุล .mol2 เรียบร้อยแล้ว ทำการอัปโหลดไฟล์ผ่านโปรแกรม WinSCP เพื่อนำไฟล์เข้าสู่ระบบการคำนวณทางคณิตศาสตร์ โดยส่งการผ่านโปรแกรมชื่อว่า Putty ซึ่งเป็นโปรแกรมที่ใช้ล็อกอินเข้าสู่ Server เริ่มจากการอัปโหลดไฟล์ไปเก็บไว้ในโฟลเดอร์ที่ต้องการเก็บไว้ จากนั้นล็อกอินเข้าสู่ระบบโดยใช้ Putty เข้าสู่โฟลเดอร์ที่เก็บไฟล์นามสกุล .mol2 ไว้ แล้วพิมพ์คำสั่ง

```
babel -imol2 (ชื่อไฟล์.mol2) -oxyz (ชื่อไฟล์.xyz)
```

เพื่อแปลงนามสกุลไฟล์ .mol2 ให้เป็นไฟล์ coordinate ที่โปรแกรมสามารถอ่านได้ เพื่อนำไปคำนวณโดยวิธี DFT ต่อไป และทำซ้ำขั้นตอนดังกล่าวทั้ง 6 ไฟล์ (โครงสร้าง) จะได้ไฟล์ที่มีนามสกุล .xyz เพิ่มมาทั้งหมด 6 ไฟล์

ทำการสร้างไฟล์ input เพื่อใช้ในการคำนวณ โดยสร้างไฟล์ .gjf ที่มีชื่อไฟล์ตรงกับโครงสร้างที่ต้องนำไปคำนวณ โดยใช้หัวไฟล์ที่มีคำสั่งดังนี้

```
%chk=(ชื่อไฟล์).chk
```

```
%nproc=4
```

```
%mem=3GB
```

#p M062X/genecp opt nosymm scf=(xqc,conver=7) freq nosymm scf=(xqc,conver=7)

แล้วทำการคำนวณโดยใช้คำสั่ง `nohup g09 <ชื่อไฟล์.gjf> ชื่อไฟล์.log&` เพื่อใช้ในการคำนวณหาโครงสร้างที่มีพลังงานต่ำที่สุด เสถียร และเหมาะสมที่สุด (Optimized structure) โดยทำซ้ำขั้นตอนที่กล่าวมาข้างต้นกับอีก 5 ไฟล์ (โครงสร้าง)

การคำนวณหาโครงสร้างที่เหมาะสม และเสถียรที่สุดของสารตัวกลางจะใช้ระยะเวลาประมาณ 2-3 วัน เมื่อโปรแกรมคำนวณโครงสร้างเสร็จสมบูรณ์แล้ว จะได้ไฟล์ output ที่มีนามสกุลไฟล์ .log เพื่อใช้เปิดดูโครงสร้างที่คำนวณเสร็จสิ้น ทำการเปิดไฟล์ .log แล้วเลื่อนไปท้ายสุดของไฟล์ หากปรากฏคำว่า `error termination` แสดงว่าการคำนวณไม่สมบูรณ์อาจเนื่องจากคำสั่งในการคำนวณไม่ถูกต้อง ประจุของโครงสร้างที่ใช้ในการคำนวณไม่ถูกต้อง รวมถึงมุมพันธะเป็น 180 องศา ซึ่งหากท้ายไฟล์ปรากฏคำว่า `error termination` ต้องทำการแก้ไขในต้นเหตุและส่งคำนวณต่อไปอีกครั้ง แต่หากท้ายไฟล์ .log ปรากฏคำว่า `normal termination` แสดงว่าไฟล์ได้ทำการคำนวณเสร็จสมบูรณ์ ให้ทำการอัปโหลดไฟล์ .log ผ่านโปรแกรม WinSCP เพื่อนำไฟล์มายังคอมพิวเตอร์ และนำมาเปิดตรวจสอบโครงสร้างในรอบสุดท้ายของการคำนวณด้วยโปรแกรม GaussView 5.0 ทั้งนี้โครงสร้างที่คำนวณได้จะถูกตัดหรือไม่ ขึ้นอยู่กับระยะห่างพันธะที่เลือกเข้าทำปฏิกิริยา พลังงานหากโครงสร้างถูกต้องให้ทำการบันทึกเพื่อเก็บไว้แปลผลต่อไป

3.3.2 การหาโครงสร้างสถานะทรานซิชัน (Transition state : TS)

การหาโครงสร้างของ TS คือการหาโครงสร้างที่มีพลังงานสูงซึ่งอยู่ระหว่างสารตัวกลางสองตัว ซึ่งจะต้องมีการหาโครงสร้างที่ถูกต้องของสารตัวกลางสองตัวนั้น ๆ ก่อน แล้วจึงนำโครงสร้างของสารตัวกลางที่ถูกต้อง และมีพลังงานสูงกว่าสารตัวกลางอีกตัวหนึ่งมาปรับแต่งโครงสร้างให้มีตำแหน่งการเข้าทำปฏิกิริยาตรงกับแผนผังกลไกการเกิดปฏิกิริยาที่ได้วาดไว้จาก ChemSketch โดยเริ่มจากการสร้างโครงสร้าง 3 มิติด้วยโปรแกรม DSV โดยอาศัยความรู้เรื่องมุมของพันธะ ระยะห่างระหว่างพันธะเมื่อเกิดการสร้างพันธะ หรือ สลายพันธะ ความสามารถในการดึงดูดอิเล็กตรอน (Electronegativity) ของธาตุแต่ละอะตอม ผลของความเกะกะ (Steric effect) เพื่อใช้ในการเลือกตำแหน่งการเข้าทำปฏิกิริยา (Selectivity) ที่ถูกต้อง ให้กับโครงสร้างในแต่ละขั้นของสถานะทรานซิชัน โดยสร้างแบบจำลองโครงสร้าง 3 มิติของสถานะทรานซิชันทั้งหมด 5 โครงสร้างตามแผนผังกลไกที่ได้จาก ChemSketch ได้แก่ TS1, TS2, TS3, TS4 และ TS5 ตามลำดับ โดยใช้วิธีการแบบเดียวกับ

หัวข้อ 3.3.1 แต่การคำนวณ DFT ของโครงสร้างในสถานะทรานซิชันจะต้องมีไฟล์ input 2 ไฟล์ ได้แก่ ไฟล์คำนวณความถี่ในการสั่นของโมเลกุล (Frequency) และ ไฟล์คำนวณพลังงานความเสถียรของโครงสร้างโมเลกุล (Optimization) โดยทั้งสองไฟล์จะมีการใช้คำสั่งในการคำนวณต่างกัน

1. ไฟล์ Frequency เป็นไฟล์ input ที่มีนามสกุล .gif เช่นเดียวกับไฟล์ input ของโครงสร้างสารตัวกลาง การเตรียมไฟล์เพื่อใช้ในการคำนวณจะมีการเตรียมเหมือนกับในหัวข้อ 3.3.1 แต่ที่หัวไฟล์จะใช้คำสั่งในการคำนวณดังนี้

```
%chk=ชื่อไฟล์.chk
```

```
%nproc=4
```

```
%mem=3GB
```

```
#p M062X/genecp freq=noraman nosymm scf=(xqc,conver=7)
```

```
%chk=Oxindole_TS5.chk
%nproc=4
%mem=3GB
#p M062X/genecp freq=noraman nosymm scf=(xqc,conver=7)
```

รูปที่ 3.5 แสดงภาพคำสั่งที่หัวไฟล์จากโปรแกรม putty เพื่อคำนวณหาความถี่ในการสั่นของ TS5

2. ไฟล์ Optimization เป็นไฟล์นามสกุล .gif เช่นเดียวกัน การเตรียมไฟล์เพื่อใช้ในการคำนวณเหมือนกับในหัวข้อ 3.3.1 แต่ที่หัวไฟล์จะใช้คำสั่งในการคำนวณดังนี้

```
%chk=ชื่อไฟล์.chk
```

```
%nproc=4
```

```
%mem=3GB
```

```
#p M062X/genecp opt=(ts,readfc,noeigentest,maxstep=5,maxcycle=50) freq nosym
scf=(xqc,conver=7)
```

```

chk=Oxindole_TS5.chk
nproc=4
mem=3GB

# c. MGF2X/gnecp opt=(ts,readfc,psigntest,maxstep=5,maxcyc=30) freq multym scf=(xqc,conv=1)

```

รูปที่ 3.6 แสดงภาพคำสั่งที่หิวไฟล์จากโปรแกรม putty เพื่อคำนวณหาโครงสร้างที่เสถียรที่สุดของ TS5

โดยที่หัวไฟล์นามสกุล .chk ต้องเป็นชื่อเดียวกันกับไฟล์ Frequency ในข้อ 1. เมื่อเตรียมไฟล์ input เรียบร้อยแล้วจากนั้นทำการคำนวณโดยใช้คำสั่ง

```
nohup g09 <ชื่อไฟล์.gjf> ชื่อไฟล์.log&
```

กับทั้งไฟล์ Frequency และ Optimization โดยทำซ้ำขั้นตอนดังกล่าวกับอีก 5 ไฟล์ (โครงสร้าง)

การคำนวณหาโครงสร้างที่เสถียร และความถี่ในการสั่นของสารในสถานะทรานซิชั่นจะใช้ระยะเวลาการคำนวณนานกว่าการหาโครงสร้างที่เสถียรในสารตัวกลาง เมื่อโปรแกรมคำนวณเสร็จสมบูรณ์แล้ว จะได้ไฟล์ output ที่มีนามสกุลไฟล์ .chk และ .log ให้ทำการเปิดไฟล์ .log ของทั้งสองไฟล์ แล้วเลื่อนไปท้ายสุดของไฟล์ หรือใช้คำสั่ง Shift+G เพื่อตรวจสอบว่าการคำนวณเสร็จสมบูรณ์ และสามารถตรวจสอบพลังงานที่คำนวณได้ด้วยคำสั่ง ดังนี้

```
grep "SCF Done" ชื่อไฟล์.log
```

ซึ่งจะแสดงผลลัพธ์ ดังรูปที่ 3.7 ค่าพลังงานในลำดับสุดท้ายเป็นค่าพลังงานที่ต่ำที่สุด

```
summer@Derry:~/Earth/Oxindole/TS2018:grep "SCF Done" oxindole_TS5_opt10.log
SCF Done: E (UM062X) = -1819.65016015 A.U. after 32 cycles
SCF Done: E (UM062X) = -1819.65018368 A.U. after 17 cycles
SCF Done: E (UM062X) = -1819.65018501 A.U. after 16 cycles
SCF Done: E (UM062X) = -1819.65018519 A.U. after 14 cycles
SCF Done: E (UM062X) = -1819.65018537 A.U. after 13 cycles
SCF Done: E (UM062X) = -1819.65015727 A.U. after 17 cycles
SCF Done: E (UM062X) = -1819.65018476 A.U. after 16 cycles
SCF Done: E (UM062X) = -1819.65018408 A.U. after 16 cycles
SCF Done: E (UM062X) = -1819.65019067 A.U. after 17 cycles
SCF Done: E (UM062X) = -1819.65019322 A.U. after 16 cycles
SCF Done: E (UM062X) = -1819.65019522 A.U. after 13 cycles
SCF Done: E (UM062X) = -1819.65019524 A.U. after 13 cycles
SCF Done: E (UM062X) = -1819.65019531 A.U. after 12 cycles
SCF Done: E (UM062X) = -1819.65019531 A.U. after 1 cycles
```

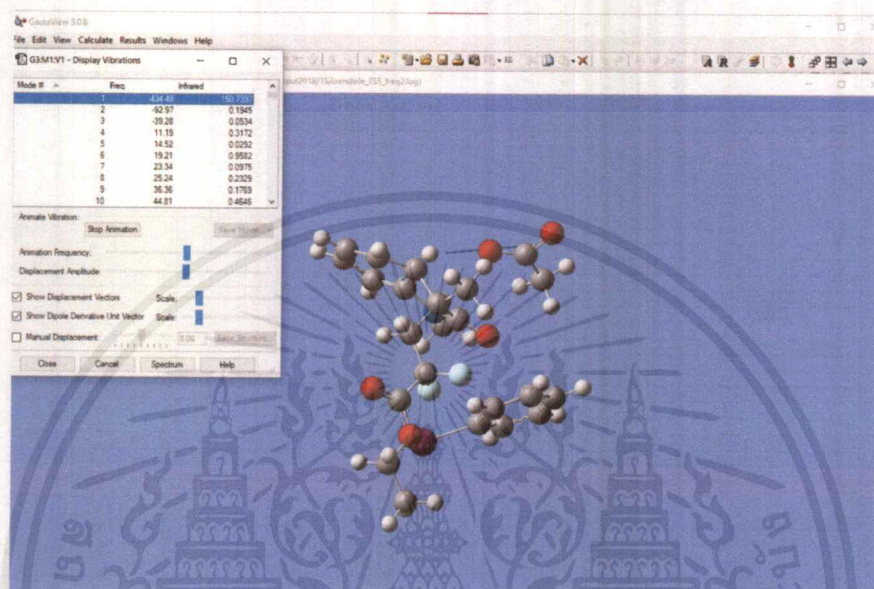
รูปที่ 3.7 แสดงการใช้คำสั่งตรวจสอบพลังงานที่ได้จากการคำนวณของ TS5

3.3.3 การวิเคราะห์ผลการคำนวณทาง DFT ด้วยโปรแกรม GaussView 5.0

3.3.3.1 การวิเคราะห์ไฟล์ Frequency เริ่มจากการดาวน์โหลดไฟล์ output ที่มีนามสกุล .log จากโปรแกรม putty โดยผ่านโปรแกรม WinSCP แล้วทำการเปิดโปรแกรม GaussView 5.0 ขึ้นมา เลือกคำสั่ง File > Open > เปลี่ยนรูปแบบไฟล์เป็น Gaussian output file (*.out *.log) เพื่อเลือกไฟล์ output ที่ต้องการวิเคราะห์ผลการคำนวณความถี่การสั่นขึ้นมา

โปรแกรมจะแสดงภาพเป็นโครงสร้างโมเลกุล จากนั้นเลือกคำสั่ง Result > Vibration เพื่อแสดงหน้าต่างความถี่ในการสั่นในสถานะทรานซิชั่นของโมเลกุล สังเกตว่าค่าความถี่การสั่นมีค่าเป็นลบเพียงค่าเดียวหรือไม่ ถ้ามีค่าความถี่เป็นลบเพียงค่าเดียว และตำแหน่งการสั่นของโมเลกุลเป็นไปตามทิศทางที่ต้องการ แสดงว่าโครงสร้างที่คำนวณนั้นเป็นสถานะทรานซิชั่น ดังรูปที่ 3.8

แต่ถ้ามีค่าความถี่การสั่นที่มีค่าเป็นลบหลายค่า แต่มีหนึ่งค่าที่แสดงทิศทางการสั่นของโมเลกุลใกล้เคียงกับตำแหน่งที่คาดการณ์ไว้ให้ทำการวิเคราะห์ไฟล์ Optimize ควบคู่ด้วย แล้วทำการปรับแต่งโครงสร้างใหม่ แล้วส่งคำนวณอีกครั้งจนกว่าจะได้โครงสร้างที่สมบูรณ์



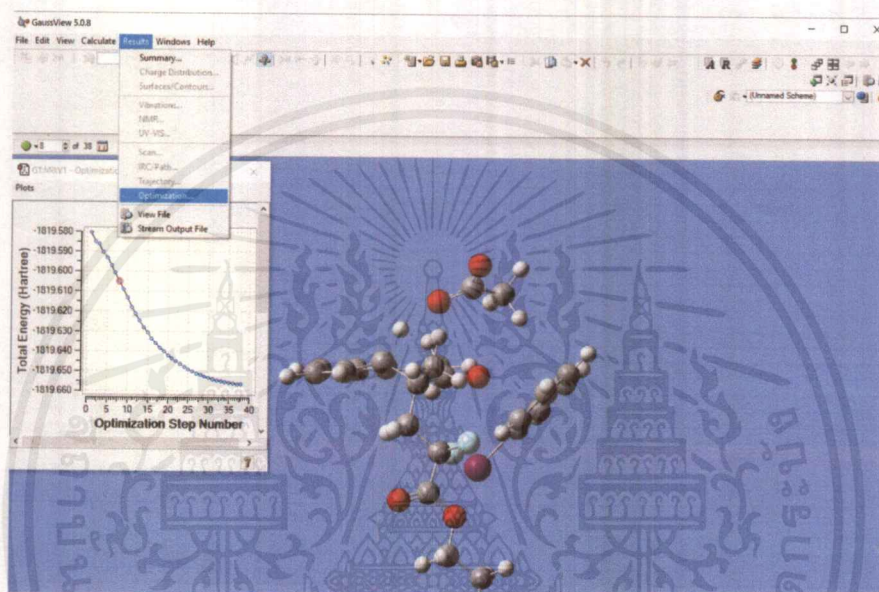
รูปที่ 3.8 แสดงหน้าต่างความถี่ในการสั่นของสถานะทรานซิชันที่มีค่าติดลบมากที่สุดจากโปรแกรม GaussView 5.0

3.3.3.2 การวิเคราะห์ไฟล์ Optimize เริ่มจากการดาวน์โหลดไฟล์ output ที่มีนามสกุล .log จากโปรแกรม putty โดยผ่านโปรแกรม WinSCP แล้วทำการเปิดโปรแกรม GaussView 5.0 ขึ้นมา เลือกคำสั่ง File > Open > เปลี่ยนรูปแบบไฟล์เป็น Gaussian output File (*.out *.log) ทำเครื่องหมายถูกที่ช่อง Read Intermediate Geometries (Gaussian Optimization Only) แล้วทำการเลือกไฟล์ output ที่ต้องการวิเคราะห์หาโครงสร้างที่เสถียรที่สุด

โปรแกรมจะแสดงภาพเป็นโครงสร้างโมเลกุล จากนั้นเลือกคำสั่ง Result > Optimization เพื่อแสดงหน้าต่าง Total Energy ของสถานะทรานซิชันในแต่ละโครงสร้างที่ทำการคำนวณ ค่าตัวอย่างแสดงในรูปที่ 3.9 ตรวจสอบโครงสร้างที่มีพลังงานต่ำที่สุด ควบคู่กับการตรวจสอบระยะห่างพันธะของอะตอมที่เลือกให้เกิดปฏิกิริยา ว่ามีการเปลี่ยนแปลงระยะห่างของพันธะจากโครงสร้างเดิมของไฟล์ input มากเกินไปหรือไม่ ค่าแสดงในรูปที่ 3.10 หากมีระยะห่างของพันธะมีการเปลี่ยนแปลง

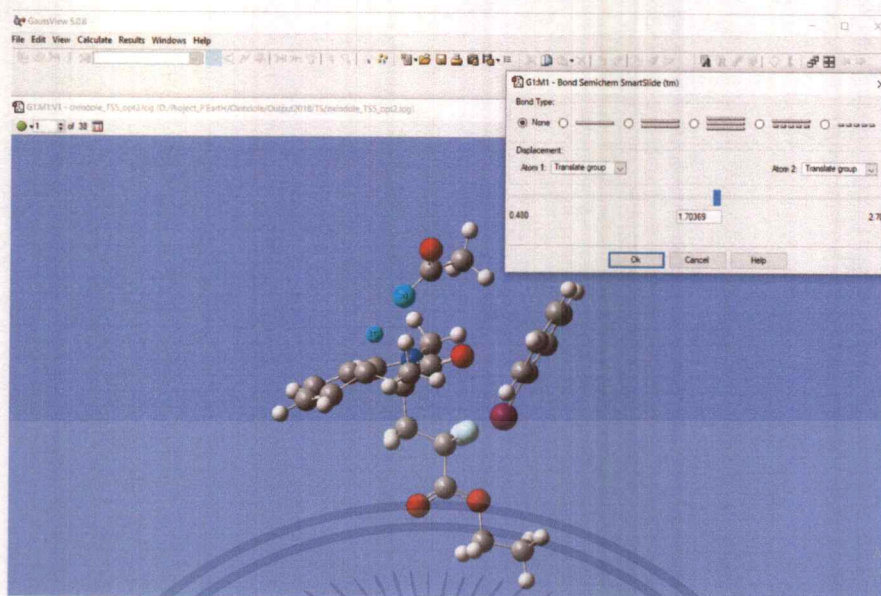
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

เล็กน้อย ซึ่งยังคงอยู่ในช่วงของระยะที่ยังสามารถเป็นโครงสร้างของสถานะทรานซิชันได้ และมีพลังงานสูงแสดงว่าโครงสร้างนั้นมีโอกาสเป็นสถานะทรานซิชัน สามารถตรวจสอบโดยการบันทึกเป็นไฟล์นามสกุล .mol2 แล้วทำการส่งคำนวณบน Server อีกครั้ง โดยทำทั้งไฟล์ Frequency และไฟล์ Optimize ตั้งขั้นตอนที่กล่าวมาแล้วในหัวข้อ 3.3.2 จนกว่าจะได้โครงสร้างที่เหมาะสมและมีค่าความถี่ในการสั่นของโมเลกุลเพียงค่าเดียวเท่านั้น

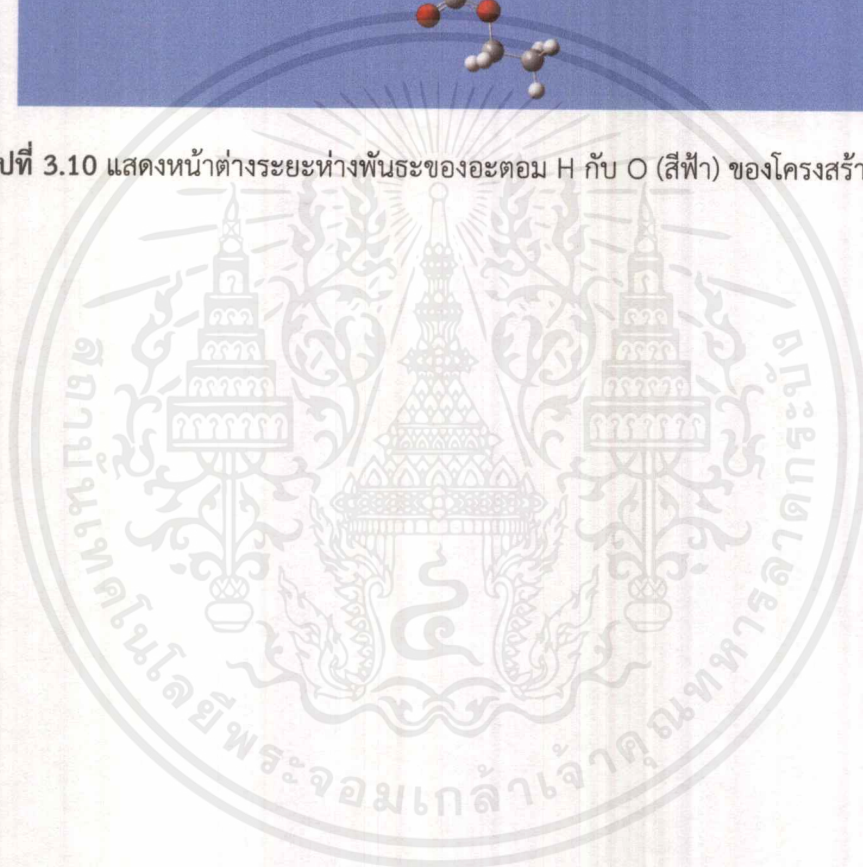


รูปที่ 3.9 แสดงหน้าต่างของ Total Energy เปรียบเทียบกับโครงสร้างต่าง ๆ ที่ทำการคำนวณของไฟล์ Optimize จากโปรแกรม GaussView 5.0

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 3.10 แสดงหน้าต่างระยะห่างพันธะของอะตอม H กับ O (สีฟ้า) ของโครงสร้าง TS5

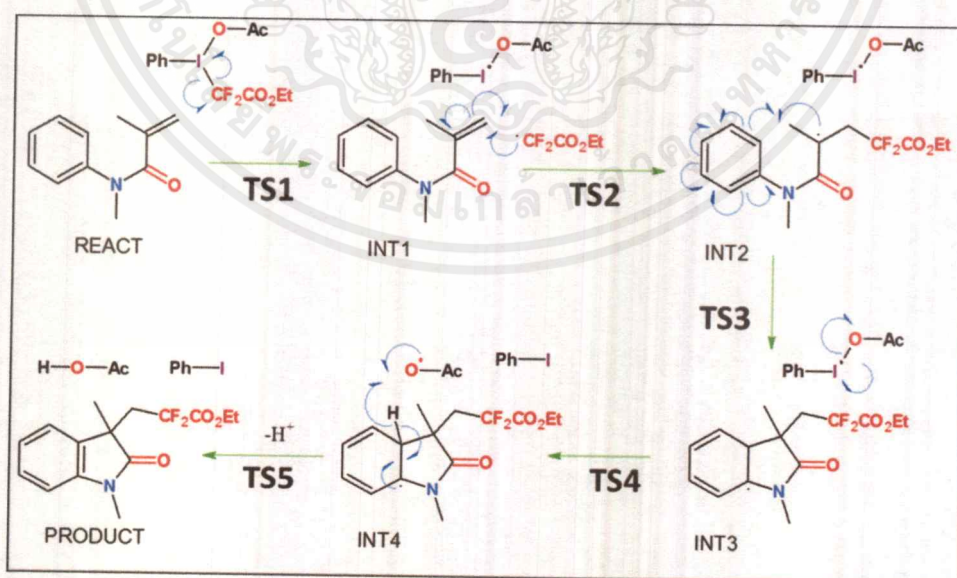


เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 4

ผลการวิจัยและการอภิปรายผล

ในงานวิจัยนี้ ผู้ทำวิจัยได้ทำการศึกษากลไกการดำเนินไปของปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์อนุพันธ์ของออกซินโดล โดยคาดการณ์กลไกการเกิดปฏิกิริยาจากผลการทดลองในห้องปฏิบัติการของ Wang X. *et al.* 2016 โดยเริ่มต้นจาก $\text{Ph}(\text{CF}_2\text{COOEt})\text{OAc}$ สลายพันธะแบบ Homolytic bond cleavage เกิดเป็นอนุมูลอิสระของ $\cdot\text{CF}_2\text{COOEt}$ ที่ทำหน้าที่เป็นตัวริเริ่มปฏิกิริยา (INT1) และคาดว่าจะเริ่มเข้าทำปฏิกิริยาที่ตำแหน่งปลายคาร์บอนพันธะคู่ของ Aryl acrylamind scaffold ซึ่งเป็นโครงสร้างของสารตั้งต้นที่เป็นโครงสร้างหลักในการสังเคราะห์ออกซินโดล ในการทำให้อนุมูลอิสระใหม่ที่เกิดขึ้นมีความเสถียร (INT2) จะต้องอยู่ในรูปของอนุมูลอิสระคาร์บอนทุติยภูมิ (Secondary carbon radical) หลังจากนั้นอนุมูลอิสระดังกล่าวจะเข้าทำปฏิกิริยาปิดวง 5 เหลี่ยมโดยเข้าทำปฏิกิริยาที่ตำแหน่ง ortho ของวงเบนซีน และเกิดเรโซแนนซ์ ทำให้อนุมูลอิสระเปลี่ยนตำแหน่งมาที่อะตอมของคาร์บอนในวงเบนซีนที่เกิดพันธะกับอะตอมของไนโตรเจน (INT3) หลังจากนั้นจะเกิดการสลายพันธะของไอโอดีนกับออกซิเจนเพื่อสร้างอนุมูลอิสระ $\cdot\text{O}-\text{Ac}$ (INT4) อนุมูลอิสระที่อยู่บนวงอะโรมาติก (INT3) จะทำปฏิกิริยากับอนุมูลอิสระบนพันธะของอะตอมของไฮโดรเจนเพื่อรักษาความเป็นอะโรมาติกกลับมาอีกครั้ง และไฮโดรเจนแรดิคัลจะเข้าทำปฏิกิริยากับอนุมูลอิสระบนหมู่อะซิเตต ได้ผลิตภัณฑ์อนุพันธ์ของออกซินโดล (PRODUCT) และกรดอะซิติก (By product) ดังแสดงในรูปที่ 4.1

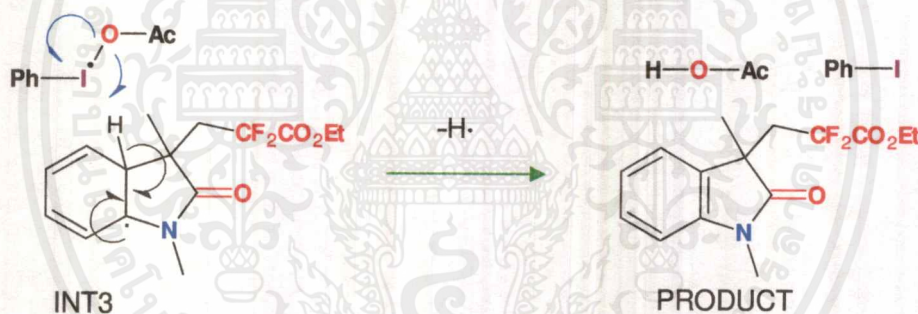


รูปที่ 4.1 แสดงกลไกของปฏิกิริยาที่คาดว่าจะเกิดผ่านอนุมูลอิสระทั้งหมด โดยผ่านสารตัวกลาง

ทั้งหมด 4 ชนิด และมีสถานะทรานซิชันระหว่างสารตัวกลางแต่ละชนิดรวม 5 โครงสร้าง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

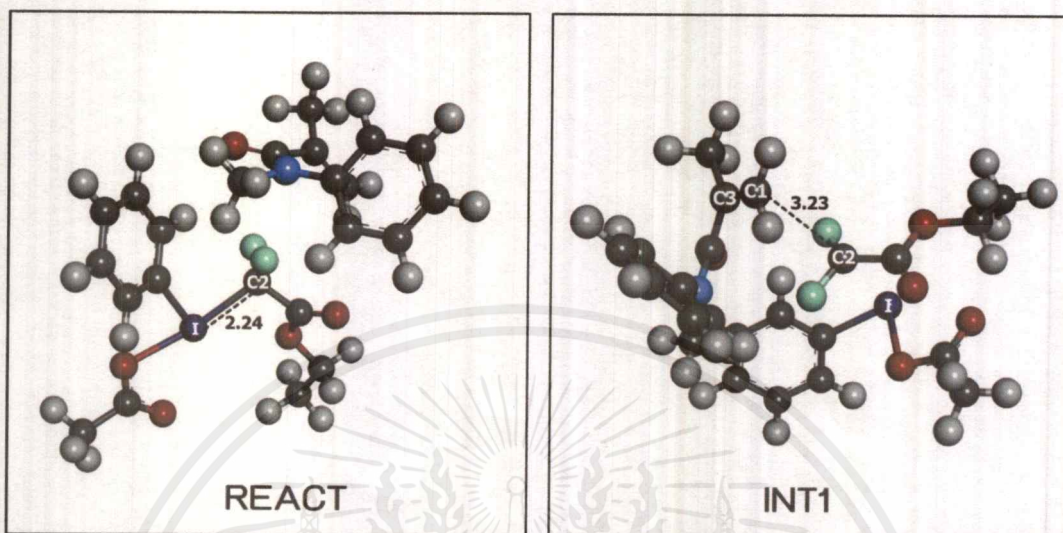
ผู้วิจัยได้ทำการพิสูจน์เพื่อยืนยันกลไกปฏิกิริยาดังกล่าวโดยอาศัยการคำนวณทาง DFT ด้วยโปรแกรม Gaussian09 พบว่ากลไกของสารตั้งต้น (REACT) (INT1) (INT2) (INT3) เป็นไปตามการคาดคะเน และสามารถหาโครงสร้างของสถานะทรานซิชันระหว่างสารตัวกลางแต่ละตัวได้ ได้แก่ TS1 TS2 TS3 แต่จากการคำนวณไม่พบสถานะทรานซิชันของโครงสร้าง TS4 ซึ่งเป็นขั้นที่เกิดการสลายพันธะระหว่างไอโอดีนกับออกซิเจนเพื่อสร้างอนุมูลอิสระใหม่ขึ้นมาในระบบ อธิบายได้ว่าอาจจะเป็นผลเนื่องมาจากกลไกในขั้นนี้มีปฏิกิริยาอื่นเกิดแข่งขัน ทำให้พลังงานในการสลายพันธะระหว่างไอโอดีนกับออกซิเจนเกิดได้ยากเมื่อเทียบกับปฏิกิริยาข้างเคียง ผู้วิจัยจึงคาดว่ากลไกจากโครงสร้างของ (INT3) อาจไม่เกิดการสลายพันธะของไอโอดีนกับออกซิเจนก่อน แต่โครงสร้างของ PhIOAc จะเข้าทำปฏิกิริยากับอะตอมของไฮโดรเจนบนวงอะโรมาติกทันที ดังแสดงในรูปที่ 4.2 โดยหันด้านที่เป็นออกซิเจนเข้าหาอะตอมของไฮโดรเจน และเกิด deprotonation พร้อมกับเกิดการสลายพันธะของไอโอดีนกับออกซิเจนควบคู่กันเพื่อเกิดเป็นผลิตภัณฑ์ (PRODUCT)



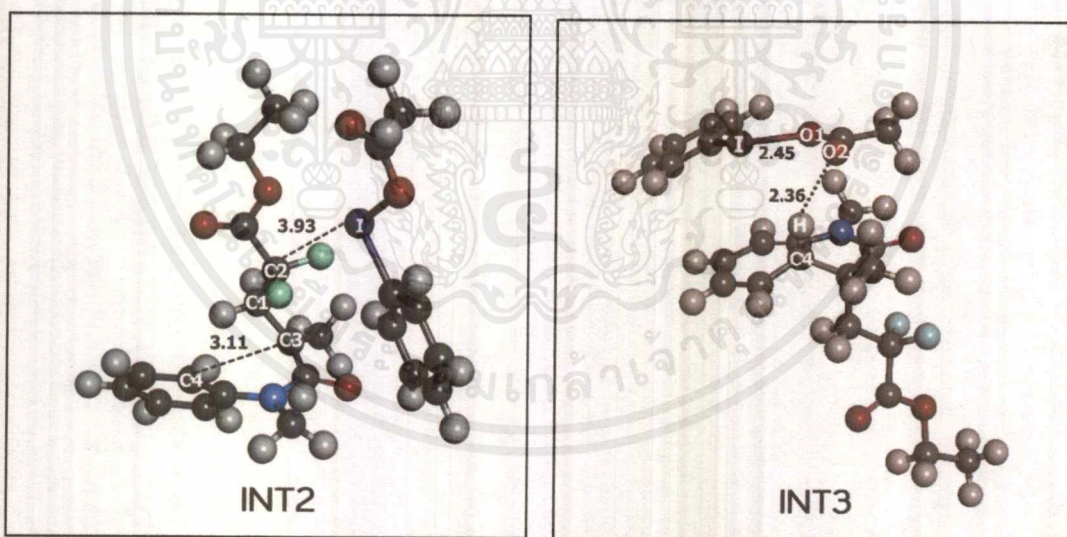
รูปที่ 4.2 แสดงการคาดการณ์กลไกที่เกิดผ่าน TS4 โดยเกิดการสร้างพันธะกับ H ควบคู่กับการสลายพันธะของ I กับ O

หลังจากทำการคำนวณด้วย DFT จากปฏิกิริยาดังรูปที่ 4.2 แล้วพบว่ากลไกสามารถเกิดได้ และสามารถหาโครงสร้างของสถานะทรานซิชัน TS4 ที่สอดคล้องกับกลไกในขั้นนี้ได้อีกด้วย

จากการศึกษาการดำเนินไปของปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบออกซินโดลีน ได้รับการยืนยันโดยโครงสร้างดังต่อไปนี้

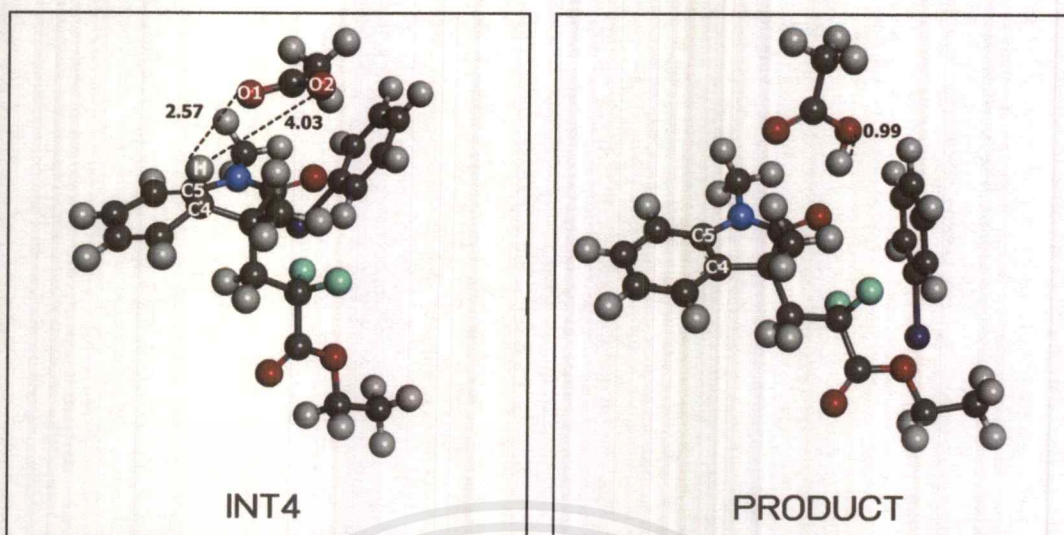


รูปที่ 4.3 แสดงโครงสร้างและระยะห่างพันธะของสารตั้งต้น (REACT) และสารมัธยันต์ที่ 1 (INT1)

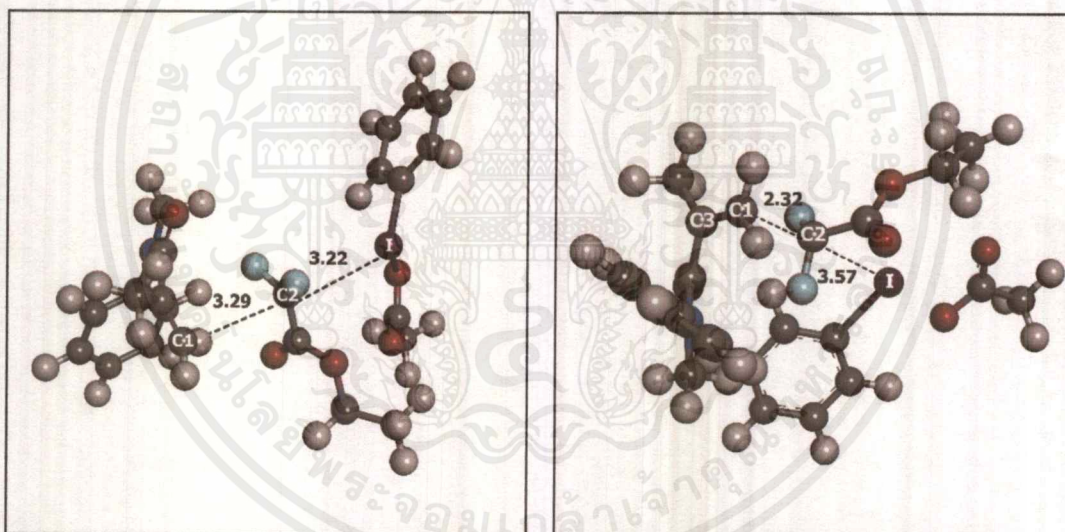


รูปที่ 4.4 แสดงโครงสร้างและระยะห่างพันธะของสารมัธยันต์ที่ 2 (INT2) และ 3 (INT3)

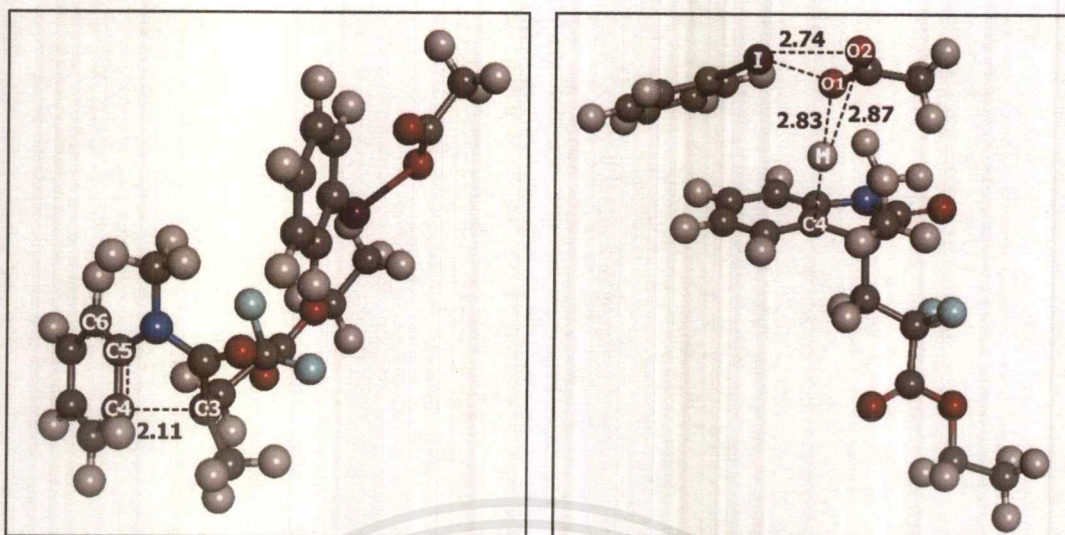
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 4.5 แสดงโครงสร้างและระยะห่างพันธะของสารมัธยันต์ที่ 4 (INT4) และสารผลิตภัณฑ์ (PRODUCT)



รูปที่ 4.6 แสดงโครงสร้างและระยะห่างพันธะของสถานะทรานซิชันที่ 1 (TS1) และ 2 (TS2)

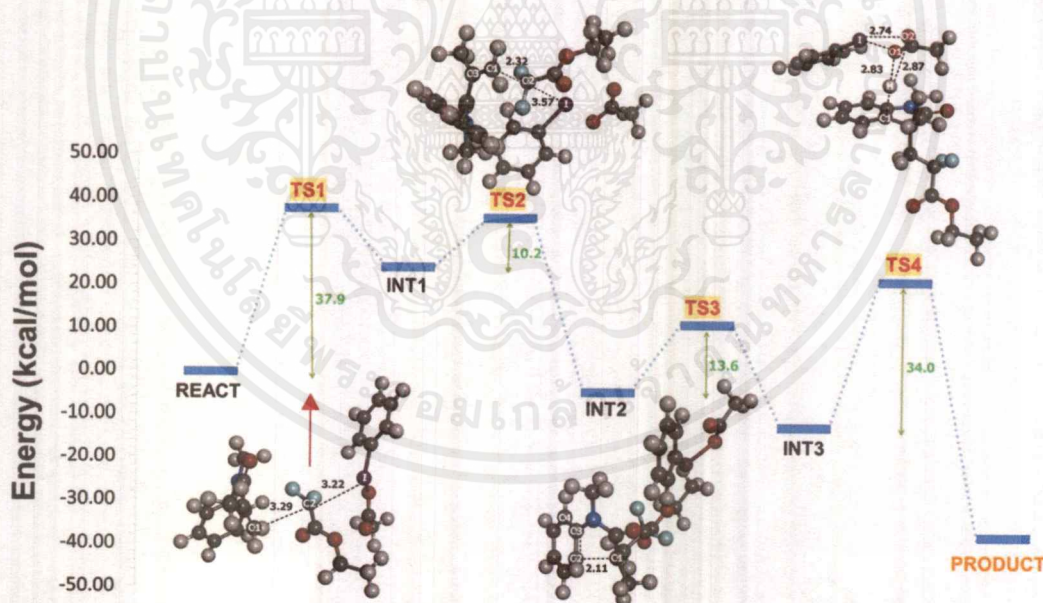


รูปที่ 4.7 แสดงโครงสร้างและระยะห่างพันธะของสถานะทรานซิชันที่ 3 (TS3) และ 4 (TS4)

ตารางที่ 4.1 แสดงค่าพลังงานที่ได้จากการคำนวณทาง DFT ในแต่ละโครงสร้าง

Structure	Charge and Multiplicity	QM Energy AU.	Energy relative to REACT (Kcal/mol)	Barrier energy or Ea (Kcal/mol)
REACT	0 1	-1819.652307	0.00	
TS1	0 3	-1819.591965	37.9	37.9
INT1	0 3	-1819.613431	24.4	
TS2	0 3	-1819.597194	34.6	10.2
INT2	0 3	-1819.657562	-3.3	
TS3	0 3	-1819.633759	11.6	13.6
INT3	0 3	-1819.672295	-12.6	
TS4	0 3	-1819.618084	21.5	34.0
PRODUCT	0 1	-1819.713729	-38.6	

เมื่อทำการคำนวณหาโครงสร้างที่เสถียรที่สุดของแต่ละโครงสร้างแล้ว จะนำค่าพลังงานที่ได้จากการคำนวณมาทำการแปลงหน่วยจาก A.U. เป็น kcal/mol เพื่อทำการหาโครงสร้างที่เป็นขั้นกำหนดปฏิกิริยา โดยแสดงผลเป็นรูปแบบของกราฟพลังงาน ดังแสดงในรูปที่ 4.8 ซึ่งจากผลการทดลองสามารถหาขั้นกำหนดปฏิกิริยาได้ คือ ขั้น TS1 ที่มีค่าพลังงานกระตุ้น หรือ พลังงานก่อกัมมันต์ (Activation energy : E_a) เท่ากับ 37.9 kcal/mol ซึ่งเป็นค่าพลังงานที่มากที่สุดเมื่อเทียบกับปฏิกิริยาในขั้นอื่น ๆ ทำให้ปฏิกิริยาในขั้นนี้ดำเนินไปได้ช้าที่สุด หรือมีค่าคงที่อัตราน้อยที่สุด ดังนั้นสาร REACT จะต้องได้รับพลังงานที่มากกว่าหรือเท่ากับ 37.9 kcal/mol เพื่อที่จะสามารถเกิดปฏิกิริยาเป็นสาร INT1 ต่อไปได้ และจากภาพรวมของกราฟดังแสดงในรูปที่ 4.8 สารประกอบออกซินโดลที่สังเคราะห์นี้มีสมบัติทางอุณหพลศาสตร์เป็นแบบการคายพลังงาน ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Wang X. *et al.* ที่ทดลองที่อุณหภูมิต่ำโดยใช้อุณหภูมิ 40 °C ในการสังเคราะห์ จะได้เปอร์เซ็นต์ผลผลิต 83% ซึ่งมากกว่าการสังเคราะห์ที่อุณหภูมิ 60 °C ได้เปอร์เซ็นต์ผลผลิตเพียง 75% เท่านั้น



รูปที่ 4.8 กราฟแสดงค่าพลังงานของในแต่ละโครงสร้างในปฏิกิริยาการสังเคราะห์อนุพันธ์ออกซินโดล

4.1 ความยาวพันธะและกลไกที่เกิดขึ้นในแต่ละขั้นปฏิกิริยา

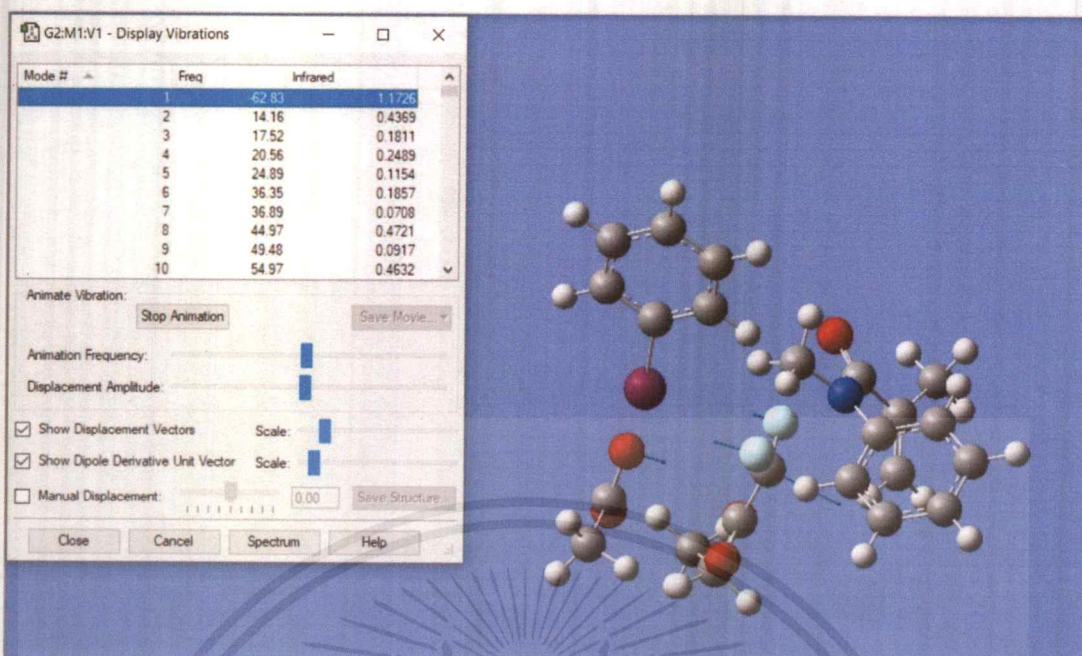
นอกจากค่าพลังงานที่ได้จากการคำนวณแล้ว ยังมีค่าของความยาวพันธะในแต่ละโครงสร้างที่ทำการคำนวณ ซึ่งมีความสำคัญเช่นกัน เพราะเป็นขั้นตอนแรกในการคาดการณ์การเกิดกลไกของปฏิกิริยาโดยอาศัยความรู้ทางเคมีอินทรีย์ ซึ่งจากตารางที่ 4.2 สาร REACT มีค่าความยาวพันธะ C2 - I อยู่ที่ 2.24 Å (อังสตรอม) และรูปที่ 4.3 เมื่อเกิดปฏิกิริยาได้เป็น INT1 ค่าความยาวพันธะเปลี่ยนแปลงเป็น 3.66 Å ซึ่งเพิ่มขึ้นจากโครงสร้างของ REACT เนื่องจากเกิดการสลายพันธะระหว่าง PhIOAc กับ CF₂COOEt ดังนั้นจึงทำการคาดการณ์ค่าความยาวพันธะของ TS1 ให้มีระยะอยู่ระหว่างโครงสร้างของ REACT กับ INT1 ซึ่งเมื่อทำการคำนวณแล้ว ผลที่ได้คือระยะห่าง C2 กับ I ของโครงสร้าง TS1 เท่ากับ 3.22 Å รูปที่ 4.6 ซึ่งสอดคล้องกับค่าพลังงาน และเป็นโครงสร้างที่ถูกต้องเมื่อเกิดการสลายพันธะ จากนั้นหาโครงสร้างของ TS2 โดยทำการปรับโครงสร้างของ INT1 โดยปรับระยะห่างระหว่างอะตอม C1 กับ C2 จาก 3.23 Å ให้มีความใกล้เคียงมากขึ้น เพื่อให้เกิดการสร้างพันธะและขณะเดียวกันทำการยืดความยาวพันธะของ C1 - C3 ออก เพื่อให้เกิดการสลายของพันธะคู่เป็นพันธะเดี่ยว เมื่อทำการปรับโครงสร้างและทำการคำนวณเสร็จสิ้นแล้ว พบว่าระยะห่างระหว่างอะตอม C1 กับ C2 และ C1 กับ C3 ที่ได้คือ 2.32 Å และ 1.36 Å ตามลำดับ ดังตารางที่ 4.2 ขั้นต่อไปของ TS3 เป็นการปิดวงผ่านอนุมูลอิสระ (Radical cyclization) รูปแบบ 5-exo-trig ตามกฎของบอเลต์วิน ในการที่จะให้เกิดปฏิกิริยาปิดวงจะต้องทำการปรับระยะห่างระหว่างอะตอม C3 กับ C4 ของ INT2 รูปที่ 4.4 ซึ่งมีค่าเท่ากับ 3.11 Å ให้ใกล้มากที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้เพื่อให้เกิดการสร้างพันธะระหว่างกัน ซึ่งจะต้องไม่รบกวนตำแหน่งของหมู่ข้างเคียงอื่น ๆ ในโครงสร้างด้วย และเมื่อทำการคำนวณเสร็จสิ้นพันธะคู่ของวงอะโรมาติกเกิดการยืดความยาวพันธะขึ้นเล็กน้อยที่ตำแหน่ง C5 - C6 จาก 1.38 Å เป็น 1.50 Å เพื่อสูญเสียความเป็นอะโรมาติกและเอื้อต่อการปิดวง ความยาวพันธะระหว่างอะตอม C3 - C4 คือ 2.11 Å ซึ่งเกิดการสร้างพันธะแบบปิดวง 5 เหลี่ยมอย่างสมบูรณ์ และสุดท้ายโครงสร้าง TS4 ซึ่งเป็นขั้นสุดท้ายของปฏิกิริยาการสังเคราะห์อนุพันธ์ออกซินโดลนี้เกิดโดยการที่หมู่ PhIOAc หันด้านที่เป็นอะตอมของออกซิเจนเข้าหาอะตอมของไฮโดรเจนบนวงอะโรมาติกเพื่อสร้างพันธะ O - H และเกิดการสลายพันธะของ I - O ควบคู่กันได้เป็นกรดอะซิติกซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์พลอยได้ (Byproduct) ของปฏิกิริยานี้ และทำการคืนสู่สภาพความเป็นอะโรมาติกอย่างสมบูรณ์ได้เป็นผลิตภัณฑ์ (PRODUCT) ทำการคำนวณโดยปรับความยาวพันธะโครงสร้างของ INT3 ณ บริเวณตำแหน่ง C4 - H ในวงอะโรมาติกพบว่าค่าความยาวพันธะเพิ่ม จาก 1.11 Å เป็น 1.84 Å และ O1 - I จาก 2.45 Å เป็น 2.49 Å ที่ตำแหน่งพันธะบริเวณ O1 - I เปลี่ยนแปลงเล็กน้อย เป็นเพราะ ณ

บริเวณตำแหน่งนี้มีความเสถียรของพันธะที่เกิดขึ้นน้อยอยู่แล้ว จากผลการคำนวณโครงสร้างสถานะทรานซิชันทั้งหมดได้ผลของค่าพลังงาน ความยาวพันธะ ที่สอดคล้องกัน จึงสรุปได้ว่ากลไกทั้งหมดของปฏิกิริยาในการสังเคราะห์อนุพันธ์ออกซินโดลนี้เกิดผ่านสถานะทรานซิชัน 4 ขั้นตอน

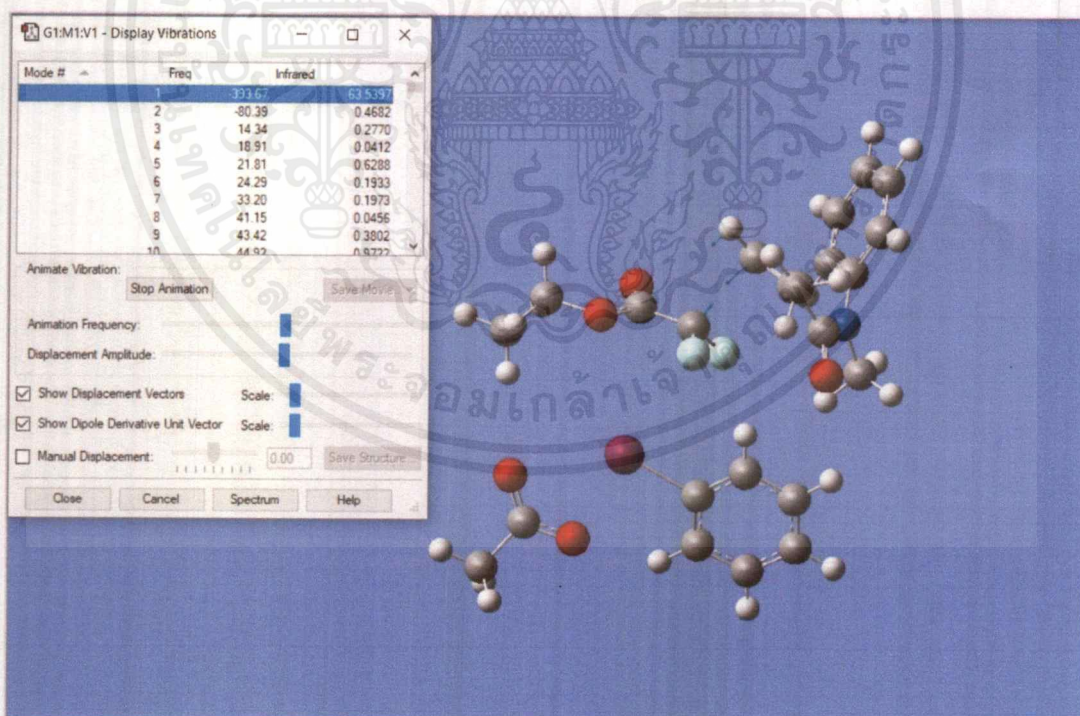
ตารางที่ 4.2 สรุปค่าความยาวพันธะ ในแต่ละโครงสร้าง

Bond length	Structures								
	REACT	TS1	INT1	TS2	INT2	TS3	INT3	TS4	PRODUCT
C1-C2	-	3.29	3.23	2.32	1.52	-	-	-	-
C1-C3	-	-	1.34	1.36	1.51	-	1.55	-	-
C2-I	2.24	3.22	3.66	3.57	3.93	-	-	-	-
C3-C4	-	-	-	-	3.11	2.11	1.56	-	-
C4-C5	-	-	-	-	-	1.43	1.50	-	-
O1-H	-	-	-	-	-	-	-	2.83	-
O2-H	-	-	-	-	-	-	-	2.87	0.99
C5-C6	-	-	-	-	-	1.38	1.50	-	-
C4-H	-	-	-	-	-	-	1.11	1.84	-
O1-I	-	-	-	-	-	-	2.45	2.49	2.91
O2-I	-	-	-	-	-	-	2.90	2.74	4.88

เมื่อทำการตรวจสอบระยะห่างระหว่างพันธะในแต่ละคู่อะตอมที่สนใจ พบว่าเป็นระยะที่สอดคล้องกับความยาวพันธะตามทฤษฎี หลังจากนั้นได้ทำการตรวจสอบความถี่การสั่นในตำแหน่งเข้าทำปฏิกิริยาว่าเป็นตำแหน่งที่เข้าทำปฏิกิริยาตามการคาดการณ์ทางกลไกหรือไม่ โดยอาศัยรูปแบบการสั่น (Vibration Mode) ในโปรแกรม GaussView ซึ่งจะใช้ตรวจสอบสำหรับโครงสร้างที่เป็นสถานะทรานซิชัน โดยผลที่ถูกต้องจะมีค่าความถี่ในการสั่นที่เป็นค่าลบเพียงค่าเดียว ซึ่งได้รับการยืนยันดังแสดงในรูปที่ 4.9-รูปที่ 4.12

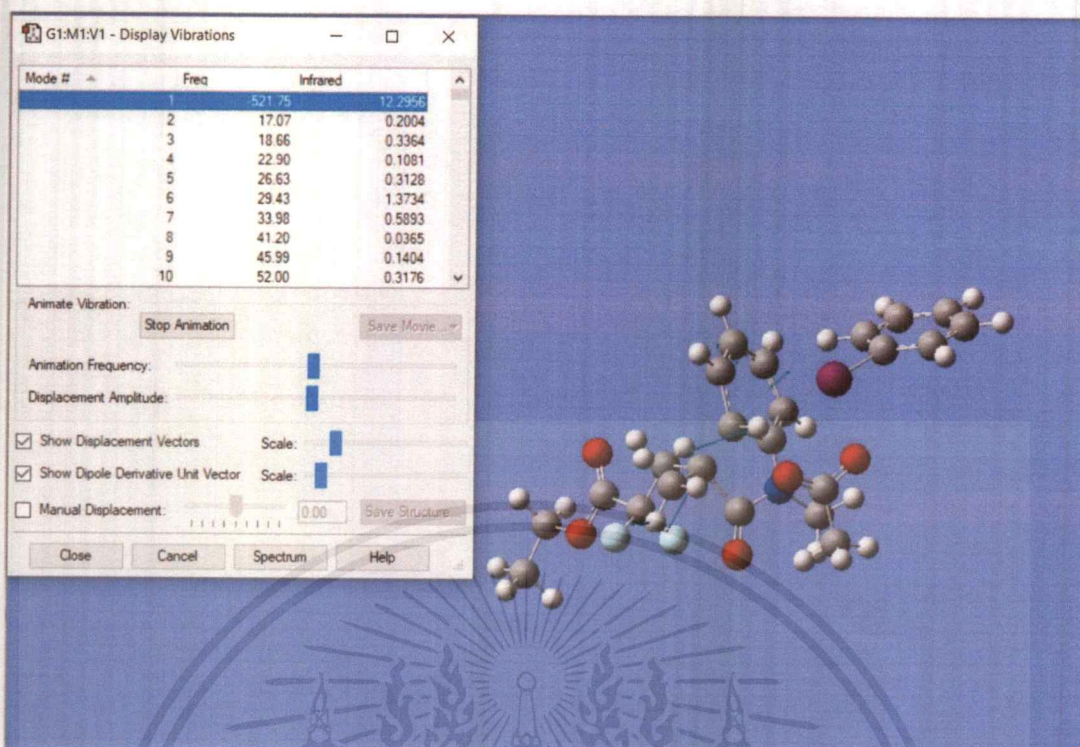


รูปที่ 4.9 แสดงค่าการสั่นที่ตำแหน่งเลือกเข้าทำปฏิกิริยาของโครงสร้างสถานะทรานซิชันที่ 1 (TS1) โดยมีค่า -62.83 cm^{-1}

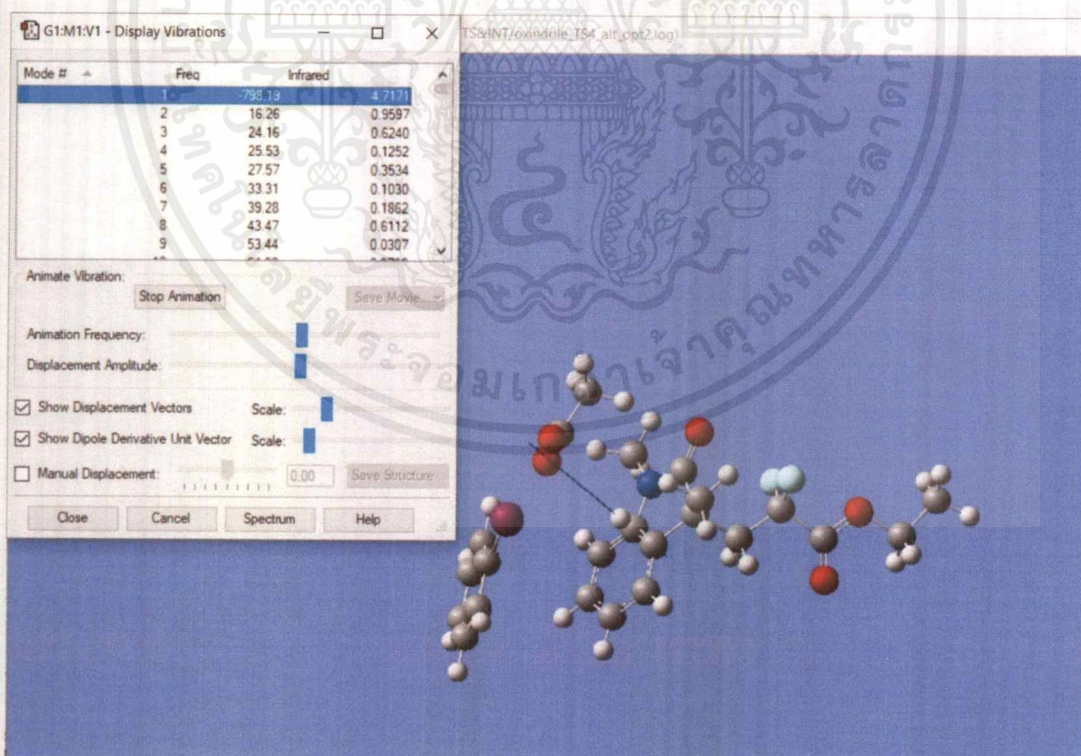


รูปที่ 4.10 แสดงค่าการสั่นที่ตำแหน่งเลือกเข้าทำปฏิกิริยาของโครงสร้างสถานะทรานซิชันที่ 2 (TS2) โดยมีค่า -393.67 cm^{-1}

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 4.11 แสดงค่าการสั่นที่ตำแหน่งเลือกเข้าทำปฏิกิริยาของโครงสร้างสถานะทรานซิชันที่ 3 (TS3) โดยมีค่า -521.75 cm^{-1}



รูปที่ 4.12 แสดงค่าการสั่นที่ตำแหน่งเลือกเข้าทำปฏิกิริยาของโครงสร้างสถานะทรานซิชันที่ 4 (TS4) โดยมีค่า -798.19 cm^{-1}

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

ในงานวิจัยนี้ได้ศึกษาการจำลองการดำเนินไปของปฏิกิริยาภายใต้สภาวะแก๊ส เพื่อทำนายกลไกของการสังเคราะห์สารประกอบออกซินโดล โดยใช้ N-methyl-N-phenyl-methacrylamide และ $\text{TMSCF}_2\text{COOEt}$ เป็นสารตั้งต้น ซึ่งจากการคำนวณโดยอยู่บนพื้นฐานของทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่น โดยใช้เบสิตเซต M062X/6-31G(d,p) เพื่อหาโครงสร้างและค่าพลังงานที่เสถียรมากที่สุดในแต่ละขั้นปฏิกิริยา พบว่าโครงสร้างที่เป็นขั้นกำหนดปฏิกิริยา คือ โครงสร้าง TS1 มีค่าพลังงานก่อกัมมันต์ เท่ากับ 37.9 kcal/mol ซึ่งเป็นค่าที่มากที่สุดเมื่อเทียบกับโครงสร้างในขั้นปฏิกิริยาอื่น ๆ ดังนั้นเราสามารถเข้าไปยุ่งเกี่ยวกับอัตราการเกิดปฏิกิริยาเคมีได้โดยใช้ขั้นกำหนดปฏิกิริยานี้ เช่น ควบคุมอัตราเร็วในการเกิดปฏิกิริยา ปริมาณผลผลิต และ ฯลฯ ซึ่งเกี่ยวข้องกับจลนศาสตร์ทางเคมี และจากการคาดการณ์กลไกในงานวิจัยนี้ พบว่า มีความใกล้เคียงกับกลไกที่นำเสนอโดย Wang X. *et al.* ยกเว้นในขั้นตอนสุดท้ายที่เกิดปฏิกิริยาควบคู่กันและประจุที่อยู่บนโครงสร้างมีความแตกต่างกัน ในท้ายที่สุดเมื่อสามารถหาโครงสร้างทรานซิชันที่เกิดขึ้นจากงานวิจัยนี้แล้ว จะสามารถนำไปประยุกต์การสังเคราะห์สารประกอบออกซินโดลที่มีหมู่ฟังก์ชันอื่น ๆ โดยใช้ข้อมูลเบื้องต้นทางอุณหพลศาสตร์ และจลนศาสตร์จากการคำนวณทางคอมพิวเตอร์เป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับการสังเคราะห์ในอนาคตได้

เอกสารอ้างอิง

- [1] รศ.ดร.จุไรทิพย์ หวังสินทวีกุล. 2560. พืชกระท่อม (Kratom). [Online]. Available : http://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=251
- [2] นางสาวจันจิรา จรามรบูรพวงศ์. 2558. การพยายามสังเคราะห์ lheyamine A และอนุพันธ์. ภาควิชาเคมี บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร
- [3] Giese B., Kopping B., Göbel T., Dickhaut J., Thoma G., Kulicke K.J. & Trach F. 2004. Radical Cyclization Reactions. *Organic Reactions. Vol. 14 Chapter 2*
- [4] Paul G. Gassman & Kim M. Halweg. 1979. Air Oxidation of Oxindoles to Isatins. *J. Org. Chem., Vol. 44, No. 4, 1979*
- [5] Cacchi, S., Fabrizi, G., & Goggiamani, A. 2011. Indoles via Palladium-Catalyzed Cyclization. *Organic Reactions, 281–534.*
- [6] Wang S., Xuhu Huang X., Ge Z., Xin Wang X. & Li R. 2015. Metal-free C-3 alkylation of imidazopyridines with xanthates and convenient access to alpidem and zolpidem. *J.Tetrahedron Vol.71 1869-1875*
- [7] Kawasaki T., Nagaoka M., Satoh T., Okamoto A., Ukon R. & Ogawa A.. 2004. Synthesis of 3-hydroxyindolin-2-one alkaloids, (6)-donaxaridine and (6)-convolutamydines A and E, through enolization–Claisen rearrangement of 2-allyloxyindolin-3-ones. *J. Tetrahedron 60 3493–3503*
- [8] พิษิต สุดตา, กานต์ หลินลาโก และ จริยา ปันโป่ง. 2559. แอลคาลอยด์จากเปลือกกรากมะม่วง ที่แสดงฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง. *KKU Sci. J. 44 (1) 88-102*
- [9] Girgis, A. S., Mabied, A. F., Stawinski, J., Hegazy, L., George, R. F., Farag, H. & Farag, I. S. A. 2015. Synthesis and DFT studies of an antitumor active spiro-oxindole. *New Journal of Chemistry, 39 8017–8027*

- [10] Wang, X., Yuan, L., Jia, C., Qu, H., Li, B., Chi, Y., & Yu, H. 2018. A combined density functional theory and numerical simulation investigation of levels of chirality transfer and regioselectivity for the radical cyclizations of N-methyl-, N-ethyl- and N-isopropyl-substituted ortho-halo-N-acryloylanilides. *New Journal of Chemistry*, 42(12), 9783–9790.
- [11] Liang, D., Li, X., Yang, J., Li, Y., Wang, B., & Cheng, P. 2016. Experimental and theoretical study of I₂-catalyzed dialkenyl oxindoles synthesis from isatins and α -cyano ketene ethylene dithioacetal. *Synthetic Communications*, 46(23), 1924–1931.
- [12] Deuri, S., & Phukan, P. 2012. Iodine catalyzed Mukaiyama-Michael reaction: experimental evaluation of catalytic effect in conjunction with computational study of the reaction mechanism. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 25(12), 1228–1235
- [13] Wang, X., Wan, W., Chen, Y., Li, J., Jiang, H., Wang, Y., ... Hao, J. (2016). AgI-Promoted Cascade for Difluoromethylation of Activated Alkenes to Difluoromethylated Oxindoles. *European Journal of Organic Chemistry*, 2016(22), 3773–3779.
- [14] Von der Heiden, D., Bozkus, S., Klussmann, M., & Breugst, M. (2017). Reaction Mechanism of Iodine-Catalyzed Michael Additions. *The Journal of Organic Chemistry*, 82(8), 4037–4043.



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ภาคผนวก ก

ตัวอย่างไฟล์ input (.gjf) รูปแบบไฟล์ Frequency ที่ใช้ในการคำนวณโครงสร้าง TS2

```
%chk=Oxindole_TS2.chk
```

```
%nproc=4
```

```
%mem=3GB
```

```
#p M062X/genecp freq=noraman nosymm scf=(xqc,conver=7)
```

```
oxindole_TS2_freq3.gjf
```

```
0 3
```

C	49.14080	-21.08340	-2.33200
C	49.20820	-22.04970	-1.33290
C	49.78640	-19.85290	-2.22210
C	49.95010	-21.76010	-0.18690
C	50.52880	-19.58770	-1.07310
C	50.60930	-20.53770	-0.05540
I	48.05690	-21.47920	-4.07580
H	48.68200	-22.99200	-1.44550
H	49.72640	-19.10610	-3.00560
H	50.01070	-22.50030	0.60510
H	51.04120	-18.63340	-0.99460
H	51.18440	-20.32590	0.84040
O	46.16180	-23.45790	-5.02690
C	46.28700	-23.89790	-3.88230
C	45.52490	-25.12950	-3.41760
O	47.05140	-23.38920	-2.96480

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

H	44.89400	-25.49180	-4.22820
H	44.91600	-24.87480	-2.54740
H	46.23410	-25.90330	-3.11500
C	49.85280	-18.88570	-6.00390
F	50.56020	-19.69590	-5.19850
F	48.78760	-18.43120	-5.33690
C	49.48180	-19.58540	-7.30540
O	50.11680	-19.48140	-8.32270
O	48.38170	-20.30150	-7.12520
C	47.83640	-21.02460	-8.25330
C	54.52810	-18.99740	-6.07980
C	54.11140	-17.89460	-5.32970
C	55.34410	-18.81290	-7.19320
C	54.53170	-16.61140	-5.68820
C	55.73940	-17.53020	-7.57020
C	55.33030	-16.43200	-6.81410
N	53.27770	-18.08550	-4.19650
C	53.65140	-19.09230	-3.20320
C	52.11200	-17.39800	-3.97080
O	51.54510	-17.45560	-2.88080
C	51.44710	-16.63910	-5.07910
C	51.30530	-17.19590	-6.32840
C	50.58730	-15.48390	-4.64850
H	55.65760	-19.67290	-7.77630
H	54.22740	-15.76360	-5.08180
H	56.36660	-17.38730	-8.44390
H	55.64610	-15.43140	-7.09230
H	54.71270	-19.31600	-3.31320

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

H	53.06530	-20.00920	-3.33280
H	53.45640	-18.69770	-2.20540
H	52.05950	-17.83590	-6.77780
H	50.71440	-16.64950	-7.06290
H	49.53320	-15.78450	-4.60340
H	50.66940	-14.66220	-5.36580
H	50.86620	-15.13350	-3.65430
H	54.19030	-19.99130	-5.80050
C	46.50430	-21.56720	-7.78790
H	47.75120	-20.33200	-9.09550
H	48.54420	-21.81240	-8.52770
H	46.01890	-22.11220	-8.60200
H	45.84840	-20.74640	-7.48650
H	46.62620	-22.25140	-6.94100

I 0

QZVP

O,C,H,N,F 0

6-31+G**

I 0

QZVP

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตัวอย่างไฟล์ input (.gjf) รูปแบบไฟล์ Optimize จากการคำนวณโครงสร้าง TS2

```
%chk=Oxindole_TS2.chk
```

```
%nproc=4
```

```
%mem=3GB
```

```
#p M062X/genecp opt=(ts,readfc,noeigentest,maxstep=5,maxcyc=50) freq nosymm
```

```
scf=(xqc,conver=7)
```

```
oxindole_TS2_opt3.gjf
```

```
0 3
```

C	49.14080	-21.08340	-2.33200
C	49.20820	-22.04970	-1.33290
C	49.78640	-19.85290	-2.22210
C	49.95010	-21.76010	-0.18690
C	50.52880	-19.58770	-1.07310
C	50.60930	-20.53770	-0.05540
I	48.05690	-21.47920	-4.07580
H	48.68200	-22.99200	-1.44550
H	49.72640	-19.10610	-3.00560
H	50.01070	-22.50030	0.60510
H	51.04120	-18.63340	-0.99460
H	51.18440	-20.32590	0.84040
O	46.16180	-23.45790	-5.02690
C	46.28700	-23.89790	-3.88230
C	45.52490	-25.12950	-3.41760
O	47.05140	-23.38920	-2.96480
H	44.89400	-25.49180	-4.22820

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

H	44.91600	-24.87480	-2.54740
H	46.23410	-25.90330	-3.11500
C	49.85280	-18.88570	-6.00390
F	50.56020	-19.69590	-5.19850
F	48.78760	-18.43120	-5.33690
C	49.48180	-19.58540	-7.30540
O	50.11680	-19.48140	-8.32270
O	48.38170	-20.30150	-7.12520
C	47.83640	-21.02460	-8.25330
C	54.52810	-18.99740	-6.07980
C	54.11140	-17.89460	-5.32970
C	55.34410	-18.81290	-7.19320
C	54.53170	-16.61140	-5.68820
C	55.73940	-17.53020	-7.57020
C	55.33030	-16.43200	-6.81410
N	53.27770	-18.08550	-4.19650
C	53.65140	-19.09230	-3.20320
C	52.11200	-17.39800	-3.97080
O	51.54510	-17.45560	-2.88080
C	51.44710	-16.63910	-5.07910
C	51.30530	-17.19590	-6.32840
C	50.58730	-15.48390	-4.64850
H	55.65760	-19.67290	-7.77630
H	54.22740	-15.76360	-5.08180
H	56.36660	-17.38730	-8.44390
H	55.64610	-15.43140	-7.09230
H	54.71270	-19.31600	-3.31320
H	53.06530	-20.00920	-3.33280
H	53.45640	-18.69770	-2.20540

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

H	52.05950	-17.83590	-6.77780
H	50.71440	-16.64950	-7.06290
H	49.53320	-15.78450	-4.60340
H	50.66940	-14.66220	-5.36580
H	50.86620	-15.13350	-3.65430
H	54.19030	-19.99130	-5.80050
C	46.50430	-21.56720	-7.78790
H	47.75120	-20.33200	-9.09550
H	48.54420	-21.81240	-8.52770
H	46.01890	-22.11220	-8.60200
H	45.84840	-20.74640	-7.48650
H	46.62620	-22.25140	-6.94100

I 0

QZVP

O,C,H,N,F 0

6-31+G**

I 0

QZVP

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตัวอย่างไฟล์ output (.log) รูปแบบไฟล์ Frequency จากการคำนวณโครงสร้าง TS2

Entering Gaussian System, Link 0=g09

Initial command:

```
/usr/local/g09d01/g09/l1.exe "/home/summer/tmp/Gau-30683.inp" -
scremdir="/home/summer/tmp/"
```

Entering Link 1 = /usr/local/g09d01/g09/l1.exe PID= 30684.

Copyright (c) 1988,1990,1992,1993,1995,1998,2003,2009,2013,

Gaussian, Inc. All Rights Reserved.

This is part of the Gaussian(R) 09 program. It is based on the Gaussian(R) 03 system (copyright 2003, Gaussian, Inc.), the Gaussian(R) 98 system (copyright 1998, Gaussian, Inc.), the Gaussian(R) 94 system (copyright 1995, Gaussian, Inc.), the Gaussian 92(TM) system (copyright 1992, Gaussian, Inc.), the Gaussian 90(TM) system (copyright 1990, Gaussian, Inc.), the Gaussian 88(TM) system (copyright 1988, Gaussian, Inc.), the Gaussian 86(TM) system (copyright 1986, Carnegie Mellon University), and the Gaussian 82(TM) system (copyright 1983, Carnegie Mellon University). Gaussian is a federally registered trademark of Gaussian, Inc.

This software contains proprietary and confidential information, including trade secrets, belonging to Gaussian, Inc.

This software is provided under written license and may be used, copied, transmitted, or stored only in accord with that written license.

The following legend is applicable only to US Government contracts under FAR:

RESTRICTED RIGHTS LEGEND

Use, reproduction and disclosure by the US Government is subject to restrictions as set forth in subparagraphs (a) and (c) of the Commercial Computer Software – Restricted

Rights clause in FAR 52.227-19.

Gaussian, Inc.

340 Quinnipiac St., Bldg. 40, Wallingford CT 06492

Warning – This program may not be used in any manner that competes with the business of Gaussian, Inc. or will provide assistance to any competitor of Gaussian, Inc. The licensee of this program is prohibited from giving any competitor of Gaussian, Inc. access to this program. By using this program, the user acknowledges that Gaussian, Inc. is engaged in the business of creating and licensing software in the field of computational chemistry and represents and warrants to the licensee that it is not a competitor of Gaussian, Inc. and that it will not use this program in any manner prohibited above.

Cite this work as:

Gaussian 09, Revision D.01,

M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria,
M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci,
G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian,
A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada,
M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima,
Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr.,
J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers,
K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand,
K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi,
M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross,
V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann,
O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski,
R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth,
P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels,

O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski,
and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.

Gaussian 09: ES64L-G09RevD.01 24-Apr-2013

30-Mar-2019

%chk=Oxindole_TS2.chk

%nproc=4

Will use up to 4 processors via shared memory.

%mem=3GB

#p M062X/genecp freq=noraman nosymm scf=(xqc,conver=7)

1/10=4,30=1,38=1/1,3;

2/12=2,15=1,17=6,18=5,40=1/2;

3/5=7,11=2,16=1,17=8,25=1,30=1,71=2,74=-55,140=1/1,2,3;

4//1;

5/5=2,6=7,8=3,13=1,38=5,98=1/2,8;

8/6=4,10=90,11=11/1;

11/6=1,8=1,9=11,15=111,16=1,31=1/1,2,10;

10/6=1,31=1/2;

6/7=2,8=2,9=2,10=2,18=1,28=1/1;

7/8=1,10=1,25=1,30=1/1,2,3,16;

1/10=4,30=1/3;

99//99;

Leave Link 1 at Sat Mar 30 04:00:32 2019, MaxMem= 402653184 cpu: 0.2

(Enter /usr/local/g09d01/g09/l101.exe)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ts2_refreq.gjf

Symbolic Z-matrix:

Charge = 0 Multiplicity = 3

C	49.2534	-21.2733	-2.2898
C	49.4135	-22.31	-1.3741
C	49.8658	-20.0337	-2.1248
C	50.2218	-22.0853	-0.2598
C	50.6777	-19.8335	-1.0092
C	50.8552	-20.8556	-0.0778
I	48.0778	-21.5785	-3.9925
H	48.9093	-23.2585	-1.5241
H	49.7393	-19.229	-2.8403
H	50.355	-22.8799	0.4677
H	51.1612	-18.8679	-0.8933
H	51.4841	-20.6943	0.7923
O	45.9816	-23.2647	-4.9302
C	46.0905	-23.8037	-3.8281
C	45.1997	-24.9663	-3.4127
O	46.9312	-23.4502	-2.8984
H	44.7674	-25.4381	-4.3859
H	44.3393	-24.5112	-2.7464
H	45.8154	-25.7358	-2.7689
C	50.0139	-19.2242	-5.8404
F	50.9508	-19.7642	-5.0635
F	49.0585	-18.6712	-5.1039
C	49.603	-20.0903	-6.9772
O	50.4148	-20.6966	-7.6363
O	48.2862	-20.0613	-7.163
C	47.7644	-20.8803	-8.2347
C	54.6847	-18.8176	-5.9537
C	54.1239	-17.7116	-5.3106

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

C	55.5679	-18.63	-7.0135
C	54.4567	-16.4212	-5.7263
C	55.887	-17.3422	-7.4428
C	55.3269	-16.2402	-6.7981
N	53.2258	-17.9096	-4.2257
C	53.6429	-18.7228	-3.0826
C	51.9873	-17.3377	-4.1283
O	51.3635	-17.3745	-3.0695
C	51.3102	-16.7672	-5.3433
C	51.323	-17.4404	-6.5215
C	50.372	-15.6326	-5.0636
H	55.9959	-19.4932	-7.5131
H	54.0283	-15.5685	-5.2074
H	56.5719	-17.1983	-8.2721
H	55.5781	-15.2347	-7.1204
H	54.6475	-19.099	-3.2706
H	52.9471	-19.5554	-2.9394
H	53.6416	-18.1159	-2.1728
H	52.0558	-18.2107	-6.7442
H	50.7333	-17.0725	-7.3577
H	49.6368	-15.9356	-4.3117
H	49.856	-15.321	-5.9737
H	50.9119	-14.7731	-4.6508
H	54.4051	-19.8182	-5.6352
C	46.311	-21.1578	-7.9207
H	47.8934	-20.3237	-9.1685
H	48.3589	-21.7948	-8.2923
H	45.8562	-21.6916	-8.7598
H	45.7635	-20.2244	-7.7688
H	46.2107	-21.7828	-7.0283

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

***** 1 imaginary frequencies (negative Signs) *****

Diagonal vibrational polarizability:

122.7003455 105.5302341 85.1530008

Harmonic frequencies (cm⁻¹), IR intensities (KM/Mole), Raman scattering activities (A⁴/AMU), depolarization ratios for plane and unpolarized incident light, reduced masses (AMU), force constants (mDyne/A), and normal coordinates:

	1	2	3
	A	A	A
Frequencies —	-393.7308	14.7521	21.6611
Red. masses —	9.5363	7.1977	5.4697
Frc consts —	0.8710	0.0009	0.0015
IR Inten —	63.5038	0.2754	0.6608

HICKORY, DICKORY, DOCK

TWO MICE RAN UP THE CLOCK

THE CLOCK STRUCK ONE...

THE OTHER ESCAPED WITH MINOR INJURIES.

Job cpu time: 8 days 9 hours 8 minutes 3.6 seconds.

File lengths (MBytes): RWF= 23797 Int= 0 D2E= 0 Chk= 47 Scr= 1

Normal termination of Gaussian 09 at Mon Apr 1 07:26:56 2019.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตัวอย่างไฟล์ output (.log) รูปแบบไฟล์ Optimized จากการคำนวณโครงสร้าง TS2

Entering Gaussian System, Link 0=g09

Initial command:

```
/usr/local/g09d01/g09/l1.exe "/home/summer/tmp/Gau-32310.inp" -
scremdir="/home/summer/tmp/"
```

Entering Link 1 = /usr/local/g09d01/g09/l1.exe PID= 32311.

Copyright (c) 1988,1990,1992,1993,1995,1998,2003,2009,2013,

Gaussian, Inc. All Rights Reserved.

This is part of the Gaussian(R) 09 program. It is based on the Gaussian(R) 03 system (copyright 2003, Gaussian, Inc.), the Gaussian(R) 98 system (copyright 1998, Gaussian, Inc.), the Gaussian(R) 94 system (copyright 1995, Gaussian, Inc.), the Gaussian 92(TM) system (copyright 1992, Gaussian, Inc.), the Gaussian 90(TM) system (copyright 1990, Gaussian, Inc.), the Gaussian 88(TM) system (copyright 1988, Gaussian, Inc.), the Gaussian 86(TM) system (copyright 1986, Carnegie Mellon University), and the Gaussian 82(TM) system (copyright 1983, Carnegie Mellon University). Gaussian is a federally registered trademark of Gaussian, Inc.

This software contains proprietary and confidential information,

including trade secrets, belonging to Gaussian, Inc.

This software is provided under written license and may be used, copied, transmitted, or stored only in accord with that written license.

The following legend is applicable only to US Government contracts under FAR:

RESTRICTED RIGHTS LEGEND

Use, reproduction and disclosure by the US Government is subject to restrictions as set forth in subparagraphs (a) and (c) of the Commercial Computer Software - Restricted Rights clause in FAR 52.227-19.

Gaussian, Inc.

340 Quinnipiac St., Bldg. 40, Wallingford CT 06492

Warning -- This program may not be used in any manner that competes with the business of Gaussian, Inc. or will provide assistance to any competitor of Gaussian, Inc. The licensee of this program is prohibited from giving any competitor of Gaussian, Inc. access to this program. By using this program, the user acknowledges that Gaussian, Inc. is engaged in the business of creating and licensing software in the field of computational chemistry and represents and warrants to the licensee that it is not a competitor of Gaussian, Inc. and that it will not use this program in any manner prohibited above.

Cite this work as:

Gaussian 09, Revision D.01,

M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria,

M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci,

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian,
 A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada,
 M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima,
 Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr.,
 J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers,
 K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand,
 K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi,
 M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross,
 V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann,
 O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski,
 R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth,
 P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels,
 O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski,
 and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.

Gaussian 09: ES64L-G09RevD.01 24-Apr-2013

11-Jun-2018

%chk=Oxindole_TS2.chk

%nproc=4

Will use up to 4 processors via shared memory.

%mem=3GB

 #p M062X/genecp opt=(ts,readfc,noeigentest,maxstep=5,maxcyc=50) freq n
 osymm scf=(xqc,conver=7)

1/5=1,6=50,8=5,10=3,11=1,14=-1,18=20,26=3,38=1/1,3;

2/9=110,12=2,15=1,17=6,18=5,40=1/2;

3/5=7,11=2,16=1,17=8,25=1,30=1,71=1,74=-55/1,2,3;

4//1;

5/5=2,6=7,8=3,13=1,38=5/2,8;

6/7=2,8=2,9=2,10=2,28=1/1;

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
 ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

7/30=1/1,2,3,16;
 1/5=1,6=50,8=5,11=1,14=-1,18=20,26=3/3(2);
 2/9=110,15=1/2;
 99//99;
 2/9=110,15=1/2;
 3/5=7,6=1,11=2,16=1,17=8,25=1,30=1,71=1,74=-55,82=7/1,2,3;
 4/5=5,16=3,69=1/1;
 5/5=2,6=7,8=3,13=1,38=5/2,8;

7/30=1/1,2,3,16;
 1/5=1,6=50,8=5,11=1,14=-1,18=20,26=3/3(-5);
 2/9=110,15=1/2;
 6/7=2,8=2,9=2,10=2,19=2,28=1/1;
 99/9=1/99;

Leave Link 1 at Mon Jun 11 06:31:15 2018, MaxMem= 402653184 cpu: 0.2

(Enter /usr/local/g09d01/g09/l101.exe)

oxindole_TS2_opt3.gjf

Symbolic Z-matrix:

Charge = 0 Multiplicity = 3

C	49.1408	-21.0834	-2.332
C	49.2082	-22.0497	-1.3329
C	49.7864	-19.8529	-2.2221
C	49.9501	-21.7601	-0.1869
C	50.5288	-19.5877	-1.0731
C	50.6093	-20.5377	-0.0554
I	48.0569	-21.4792	-4.0758
H	48.682	-22.992	-1.4455
H	49.7264	-19.1061	-3.0056
H	50.0107	-22.5003	0.6051

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
 ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

H	51.0412	-18.6334	-0.9946
H	51.1844	-20.3259	0.8404
O	46.1618	-23.4579	-5.0269
C	46.287	-23.8979	-3.8823
C	45.5249	-25.1295	-3.4176
O	47.0514	-23.3892	-2.9648
H	44.894	-25.4918	-4.2282
H	44.916	-24.8748	-2.5474
H	46.2341	-25.9033	-3.115
C	49.8528	-18.8857	-6.0039
F	50.5602	-19.6959	-5.1985
F	48.7876	-18.4312	-5.3369
C	49.4818	-19.5854	-7.3054
O	50.1168	-19.4814	-8.3227
O	48.3817	-20.3015	-7.1252
C	47.8364	-21.0246	-8.2533
C	54.5281	-18.9974	-6.0798
C	54.1114	-17.8946	-5.3297
C	55.3441	-18.8129	-7.1932
C	54.5317	-16.6114	-5.6882
C	55.7394	-17.5302	-7.5702
C	55.3303	-16.432	-6.8141
N	53.2777	-18.0855	-4.1965
C	53.6514	-19.0923	-3.2032
C	52.112	-17.398	-3.9708
O	51.5451	-17.4556	-2.8808
C	51.4471	-16.6391	-5.0791
C	51.3053	-17.1959	-6.3284
C	50.5873	-15.4839	-4.6485
H	55.6576	-19.6729	-7.7763
H	54.2274	-15.7636	-5.0818
H	56.3666	-17.3873	-8.4439
H	55.6461	-15.4314	-7.0923

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

H	54.7127	-19.316	-3.3132
H	53.0653	-20.0092	-3.3328
H	53.4564	-18.6977	-2.2054
H	52.0595	-17.8359	-6.7778
H	50.7144	-16.6495	-7.0629
H	49.5332	-15.7845	-4.6034
H	50.6694	-14.6622	-5.3658
H	50.8662	-15.1335	-3.6543
H	54.1903	-19.9913	-5.8005
C	46.5043	-21.5672	-7.7879
H	47.7512	-20.332	-9.0955
H	48.5442	-21.8124	-8.5277
H	46.0189	-22.1122	-8.602
H	45.8484	-20.7464	-7.4865
H	46.6262	-22.2514	-6.941

Add virtual bond connecting atoms C38 and C20 Dist= 4.26D+00.

Add virtual bond connecting atoms O16 and H8 Dist= 4.28D+00.

Add virtual bond connecting atoms F21 and H9 Dist= 4.57D+00.

Add virtual bond connecting atoms O36 and H11 Dist= 4.31D+00.

Add virtual bond connecting atoms H58 and O13 Dist= 4.36D+00.

NAtoms= 58 NQM= 58 NQMF= 0 NMMI= 0 NMMIF= 0

NMic= 0 NMicF= 0.

Isotopes and Nuclear Properties:

(Nuclear quadrupole moments (NQMom) in fm**2, nuclear magnetic moments (NMagM)

in nuclear magnetons)

.

.

Item	Value	Threshold	Converged?
------	-------	-----------	------------

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Maximum Force	0.000343	0.000450	YES
RMS Force	0.000066	0.000300	YES
Maximum Displacement	0.000031	0.001800	YES
RMS Displacement	0.000007	0.001200	YES

Predicted change in Energy=-1.857459D-08

Optimization completed.

-- Stationary point found.

Statistics are no substitute for judgment.

-- Henry Clay

Job cpu time: 8 days 19 hours 33 minutes 38.7 seconds.

File lengths (MBytes): RWF= 24210 Int= 0 D2E= 0 Chk= 61 Scr= 1

Normal termination of Gaussian 09 at Thu Jun 14 10:14:13 2018.

ภาคผนวก ข

ตัวอย่างโปสเตอร์ของงานวิจัยที่ใช้ในการนำเสนอในงานประชุมวิชาการนานาชาติ PACCON 2019

Computational Investigations of the Chemical Reactivity of Heterocyclic Scaffolds

Thanachon Somnarin, Pakawat Suttitham, Duangkamol Gleeson*

Department of Chemistry, Faculty of Science, King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang, Thailand



1. Introduction

The development of novel synthetic routes to new heterocyclic compounds is of considerable interest within the chemical, material and pharmaceutical industry. The preparation of new chemical scaffolds by novel, selective and efficient routes of synthesis also offers advantages in terms of patentability. A key goal is how to efficiently develop new routes of synthesis to these novel scaffolds. Theoretical methods that can improve our current mechanistic understanding should also allow us to develop new opportunities to develop heterocyclic compounds.

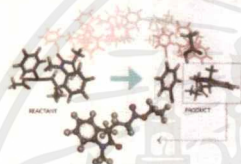
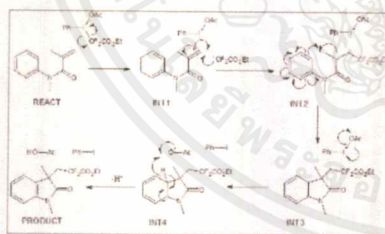


Figure 1: The route of oxindole preparation.

In this study we investigate the route of the synthesis of oxindole compounds according to recent reports by Wang *et al.*. Our goal is to gain better understanding of the reaction mechanism leading to the formation of these pharmacologically interesting compounds.

2. Theoretical Models & Methods

The QM models employed to study the synthesis route of oxindoles containing a terminal CF₃COOEt group were simulated as shown in Scheme 1. All structures were fully optimized using Density Functional Theory (DFT) at the M062X/6-31+G(d,p) level of theory on all atoms except for iodine which employed QZVP. All stationary points obtained were confirmed using frequency analysis at the same level of theory. Minima displayed all positive vibrational frequencies and transition states a single negative frequency. All QM calculations were performed using Gaussian 09 on Intel Core i7 computers running Linux using default settings.



Scheme 1: Five distinct steps are associated with the reaction mechanism proposed by Wang *et al.*

The QM profile associated with the preparation of oxindoles were investigated based on the Scheme 1. The general computational procedures described above shall be used to simulate the energetics associated with each step. Radical formation, modification followed by unbinding were simulated.

3. Results

The initial step in the reaction involves the generation of [•]CF₃COOEt and Ph[•]IOAc, which serve important radical species. The subsequent addition of the [•]CF₃COOEt radical intermediate to the activated C=C bond of the N-arylacrylamide affords the radical intermediate (INT2) which undergoes an intramolecular radical cyclization to generate intermediate (INT3). We find the oxidation of INT3 to produce the corresponding carbocation was not possible (INT4). The direct loss of H[•] to form HOAc and rearomatization affords the difluoromethylated oxindole as a desired product is the lowest energy stationary point. We find that TS1 is the rate determining step with the energy barrier of 37.9 kcal/mol.

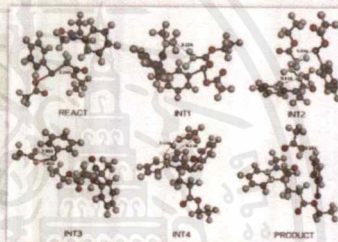


Figure 2: Optimized structural parameters for all stationary points.

We have evaluated the full reaction profile for one of the conditions used by Wang *et al.*. In future we shall simulate additional reagents to confirm that the model is truly predictive of experiment. It has been shown that substituents attached to the anilino ring can have a sizeable effect on the relative yields and selectivity will be investigated.

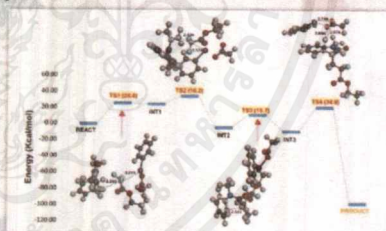


Figure 3: Reaction profile shows transition state structure obtained in this study.

4. Conclusions

We report the application DFT calculations to study the chemical reactivity and selectivity of reactions that lead to the production of oxindoles. In determining the precise steps in a chemical reaction, we have gained greater understanding of how to influence the preparation of such heterocycles and to understand reaction selectivity, yields and applicability domain. The theoretical results obtained on this heterocyclic forming reaction will provide a framework to explore combined experimental-theoretical studies in the future combined experimental/theoretical studies.

Further studies will be performed on additional reagents, with a continuum solvent model and higher levels of theory.

Literature cited

[1] Wang, X., *et al.*, Ag⁺-Promoted Cascade for Difluoromethylation of Activated Alkenes to Difluoromethylated Oxindoles. *Eur. J. Org. Chem.*, (2016) 3773–3779.

Acknowledgments

Funding from King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang (KMILT grant number KREF046104) is greatly acknowledged.

Contact Details

E-mail address: duangkamol.g@kmitl.ac.th;
Tel.: +66-2-3298000-99 extn. 6231, 6235

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้