



ปฏิกิริยาเคมีอินทรีย์ในน้ำ Organic Reactions on Water

อารดา ชัยยานุรักษ์กุล¹

บทคัดย่อ

ปฏิกิริยาทางเคมีอินทรีย์ส่วนใหญ่มักจะทำในตัวทำละลายที่เป็นตัวทำละลายอินทรีย์ เนื่องจากความเข้าใจแต่ก่อนมาคือ สารตั้งต้นและรีเอเจนต์ต่าง ๆ ที่ใช้จะต้องละลายในตัวทำละลายจึงจะเกิดปฏิกิริยาขึ้นได้ แต่ในช่วงหลังนี้นักเคมีค้นพบว่าปฏิกิริยาทางเคมีอินทรีย์สามารถทำให้เกิดขึ้นได้โดยใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย ซึ่งน้ำมีข้อดีหลายอย่างเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ ทั้งในแง่การใช้งานและด้านสิ่งแวดล้อม ทั้งนี้ข้อได้เปรียบที่สำคัญที่สุดคือ อัตราเร็วของปฏิกิริยาและความเฉพาะเจาะจงของปฏิกิริยาเมื่อนำน้ำเป็นตัวทำละลายพบว่าดีกว่าเมื่อใช้ตัวทำละลายอินทรีย์หลายเท่า ด้วยเหตุนี้ นักเคมีจึงได้หันมาให้ความสนใจศึกษาเกี่ยวกับปฏิกิริยาทางเคมีอินทรีย์แบบดั้งเดิมที่เคยทำกันมาในตัวทำละลายอินทรีย์แต่เปลี่ยนมาใช้น้ำเป็นตัวทำละลายดังตัวอย่างของปฏิกิริยาที่น่าสนใจในที่นี้ สาเหตุที่ปฏิกิริยาเคมีอินทรีย์ในน้ำเกิดได้เร็วกว่าและมีความเฉพาะเจาะจงในการเกิดสารผลิตภัณฑ์มากกว่าการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์นั้น น่าจะเป็นผลของ hydrophobic effect ที่ทำให้โมเลกุลของสารตั้งต้นและรีเอเจนต์รวมกันตัวเร่งปฏิกิริยาอยู่ใกล้กันมากขึ้นทำให้ปฏิกิริยาเกิดได้ดีขึ้น

ABSTRACT

It has been known that most of organic reactions have to be conducted in organic solvents due to solubility of organic substrates and reagents in organic solvents. However, it has been found recently that many classical organic reactions can be carried out using water as a solvent. This has raised much attention on organic reactions on water due to many advantages of water over organic solvents both handling and environmental aspects. The most important aspects are high reaction rate and selectivity of the organic reactions on water over organic solvents. Therefore, organic reactions on water have been more studied and it is believed that hydrophobic effect plays a role in bringing non-polar substrates and reagents together to make organic reactions on water possible and proceed with high reaction rate and selectivity.

¹ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

E-mail: arada.cha@mahidol.ac.th

คำสำคัญ: ปฏิกิริยาเคมีอินทรีย์ในน้ำ ผลไฮโดรโฟบิก

Keywords: Organic reaction on water, Hydrophobic effect

บทนำ

เป็นที่ทราบกันดีในบรรดานักเคมีอินทรีย์ว่า ในปฏิกิริยาทางเคมีอินทรีย์สังเคราะห์นั้น น้ำถือว่าเป็น สิ่งที่ไม่ควรให้มีอยู่ในปฏิกิริยา และนักเคมีอินทรีย์สังเคราะห์เองก็ได้เรียนรู้ทั้งเทคนิคและวิธีการในการทำ ให้รีเอเจนต์ต่างๆที่จะใช้ในปฏิกิริยา รวมทั้งตัวทำละลายหรือแม้แต่เครื่องแก้วที่ใช้ปราศจากน้ำ เพราะความเชื่อที่ว่าน้ำหรือความชื้นแม้เพียงเล็กน้อยจะเป็น ตัวการสำคัญที่ทำให้ปฏิกิริยานั้นไม่สามารถดำเนินไปได้

แต่ในปี ค.ศ.1980 Prof.Breslow ซึ่งเป็น นักวิทยาศาสตร์คนแรก ๆ ในยุคนั้นที่พบว่าปฏิกิริยา Diels-Alder Reaction นั้นเมื่อทำปฏิกิริยาโดยใช้น้ำ เป็นตัวทำละลาย อัตราเร็วของปฏิกิริยาและความ เฉพาะเจาะจงของปฏิกิริยา (selectivity) ดีกว่า ปฏิกิริยาที่ใช้ตัวทำละลายอินทรีย์หลายเท่า (Rideout and Breslow, 1980) จึงเป็นเหตุให้นักเคมีคนอื่น ๆ หันมาให้ความสนใจและศึกษาในรายละเอียดถึงสาเหตุ ความเป็นไปได้ รวมถึงตัวแปรและปัจจัยที่ควบคุมหรือ ส่งผลให้ปฏิกิริยาเคมีอินทรีย์ในน้ำเกิดได้ดี หนึ่งในนั้นก็คือ Prof.Grieco ซึ่งได้ศึกษาเกี่ยวกับปฏิกิริยา Diels-Alder Reaction เช่นกัน (Grieco et al., 1983) และ ยังได้มีการศึกษากับปฏิกิริยาเคมีอินทรีย์ชนิดอื่นๆดังจะ ได้กล่าวต่อไป

เราทราบกันดีอยู่แล้วว่าน้ำเป็นสิ่งที่จำเป็น อย่างหนึ่งในการดำรงชีวิตของมนุษย์ เนื่องจากน้ำเป็นส่วน ประกอบหลักของเซลล์ทุกเซลล์ในสิ่งมีชีวิต แม้กระทั่งโลกของเราก็ก็น้ำเป็นส่วนประกอบถึง 2 ใน 3 ส่วนของโลก ดังนั้นจะเห็นได้ว่าน้ำมีประโยชน์ มากมาย แต่ในทางเคมีอินทรีย์แล้ว ปฏิกิริยาทางเคมีอินทรีย์มักจะเกิดขึ้นในตัวทำละลายอินทรีย์ที่ไม่ใช่น้ำ

และในบางปฏิกิริยาแม้มีน้ำปนอยู่เพียงเล็กน้อยก็ไม่สามารถทำให้ปฏิกิริยาดำเนินไปได้ ทั้งนี้เนื่องมาจาก สาเหตุหลัก ๆ 2 ประการคือ (Kobayashi, 2013)

1. สารตั้งต้นและสารเคมีที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา รวมทั้งตัวเร่งปฏิกิริยาต่าง ๆ นั้น มักจะเกิดการสลายตัวหรือถูกทำให้เสื่อมสภาพไปเมื่ออยู่ในน้ำ

2. การเลือกชนิดของตัวทำละลายในปฏิกิริยาทางเคมีอินทรีย์นั้น ควรเลือกใช้ตัวทำละลายที่สามารถละลายสารทุกตัวที่ใช้ในปฏิกิริยาได้อย่างสมบูรณ์หรือเกือบสมบูรณ์ แต่สารอินทรีย์ส่วนใหญ่มักไม่ละลายในน้ำ ดังนั้นนักเคมีจึงไม่นิยมเลือกใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย

การใช้น้ำเป็นตัวกลาง (medium) หรือตัวทำละลายในปฏิกิริยานั้น มีข้อดีหลายอย่างเมื่อเทียบกับ การใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ในการสังเคราะห์แบบเดิม ๆ ที่เคยทำกันมา เนื่องจาก 1) น้ำมีราคาถูกและหาได้ง่าย 2) น้ำไม่ติดไฟ ไม่ก่อให้เกิดสารก่อมะเร็งและไม่ก่อให้เกิดสารไวไฟ 3) เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม เนื่องจากในกระบวนการผลิตในโรงงานอุตสาหกรรมต่าง ๆ ที่มีการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์มักก่อให้เกิดของเสียที่เป็น สารอินทรีย์ (chemical waste) เกิดขึ้นเป็นจำนวนมาก ซึ่งการใช้น้ำเป็นตัวทำละลายจะไม่ก่อให้เกิดของเสียดังกล่าว 4) โมเลกุลของน้ำมีขนาดเล็กและมีความเป็นขั้วสูง 5) น้ำสามารถกักเก็บความร้อนและถ่ายเทความร้อนได้ดี 6) หลังจากปฏิกิริยาสิ้นสุดลง การแยกเอาผลิตภัณฑ์ออกจากปฏิกิริยาสามารถทำได้โดยง่าย เนื่องจากสารผลิตภัณฑ์ละลายในตัวทำละลายอินทรีย์และไม่ละลายในน้ำ 7) ตัวเร่งปฏิกิริยาที่ละลายน้ำได้ยังสามารถถูกแยกออกจากสารผลิตภัณฑ์และถูกนำไปใช้ใหม่ได้โดยง่าย 8) กรณีของสารตั้งต้นที่ละลายน้ำได้อยู่แล้ว เช่น คาร์โบไฮเดรต สามารถถูกนำไปใช้ในปฏิกิริยา

ได้เลยโดยไม่ต้องทำการดัดแปลงโครงสร้างทางเคมี ทำให้ลดขั้นตอนในการสังเคราะห์ลง ดังจะเห็นได้ว่า เหล่านี้คือข้อดีของการใช้น้ำเป็นตัวทำละลายในปฏิกิริยาเคมีอินทรีย์ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากสารอินทรีย์ส่วนใหญ่ไม่ละลายน้ำจึงได้มีความพยายามในการดัดแปลงโครงสร้างทางเคมีหรือการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ (organic co-solvent) ร่วมด้วยเพื่อช่วยให้การละลายในน้ำเกิดได้ดีขึ้น เนื่องจากความเชื่อที่ว่าสารจะไม่ทำปฏิกิริยากันถ้าไม่สามารถละลายเข้ากันได้

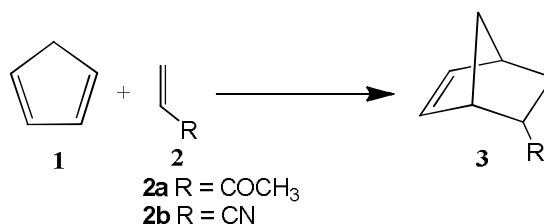
จากงานวิจัยในเบื้องต้นของ Prof. Breslow (Rideout and Breslow, 1980; Breslow et al., 1983) และ Prof. Grieco (Grieco et al., 1983; Grieco et al., 1983) รวมถึงข้อดีต่างๆของน้ำดังที่ได้

กล่าวมาแล้วนั้น นักเคมีจึงได้หันมาให้ความสนใจศึกษาปฏิกิริยาทางเคมีอินทรีย์โดยใช้น้ำเป็นตัวทำละลายเพิ่มมากขึ้นดังตัวอย่างปฏิกิริยาต่อไปนี้

ตัวอย่างของปฏิกิริยาเคมีอินทรีย์ในน้ำ

1. Diels-Alder Reactions

Prof. Breslow ได้รายงานถึงปฏิกิริยา Diels-Alder Reactions ระหว่าง cyclopentadiene (1) กับ butenone (2a) และ acrylonitrile (2b) (รูปที่ 1) ในตัวทำละลายอินทรีย์ที่มีขั้วและไม่มีขั้ว ได้ผลการทดลองดังแสดงในตารางที่ 1 (Rideout and Breslow, 1980).



รูปที่ 1 ปฏิกิริยา Diels-Alder Reactions ระหว่าง cyclopentadiene (1) กับ butenone (2a) และ acrylonitrile (2b)

จากตารางที่ 1 จะเห็นได้ว่าอัตราเร็วของปฏิกิริยาระหว่าง cyclopentadiene (1) กับ butenone (2a) ในเมทานอลแม้จะสูงกว่าในไอโซโพรพานอลแต่น้ำปฏิกิริยาเกิดได้เร็วที่สุดและเร็วกว่าในตัวทำละลายอินทรีย์หลายร้อยเท่า นอกจากนี้เขายังได้ศึกษาถึงผลของการใส่สารเติมแต่งอื่นเข้าไป เช่น เกลือหรือ cyclodextrin และพบว่าเกลือ LiCl และ β -cyclodextrin ทำให้ปฏิกิริยาเกิดได้เร็วขึ้นดังแสดงในตารางที่ 1 โดยที่เกลือ LiCl เมื่อใส่ลงไปจะส่งผลที่เรียกว่า “salting out” คือไปดึงโมเลกุลของน้ำที่อยู่ล้อมรอบสารอินทรีย์ออกมาทำให้สารอินทรีย์เข้าใกล้กันได้มากขึ้นและห่างจากโมเลกุลของน้ำ หรือก็คือการ

ไปเพิ่ม hydrophobic effect นั้นเองเป็นผลให้ปฏิกิริยาเกิดได้เร็วขึ้นกว่าการที่ไม่ใส่เกลือ LiCl ลงไปในขณะที่เกลือ guanidinium chloride ส่งผลในทางตรงกันข้ามโดยจะปลด hydrophobic effect เป็นผลให้ปฏิกิริยาในน้ำเกิดได้ช้าลง

สำหรับการเร่งปฏิกิริยาของ β -cyclodextrin นั้นเกิดจากการที่สภาวะทรานสิชันมีขนาดที่พอดีกับช่องว่างของโมเลกุล β -cyclodextrin พอดีและสามารถจับกับโมเลกุลของ β -cyclodextrin ได้ ทำให้สภาวะทรานสิชันสามารถจัดเรียงตัวไปในช่องว่างของ β -cyclodextrin ได้ ทำให้โมเลกุลสารตั้งต้นอยู่ใกล้กันและปฏิกิริยาเกิดได้เร็วขึ้น เช่นกัน ในทางตรงกันข้าม

โมเลกุลของ α -cyclodextrin ซึ่งมีขนาดเล็กกว่าทำให้สภาวะทรานสิชันไม่สามารถถูกจัดให้พอดีกับช่องว่างของโมเลกุลได้ ทำให้ปฏิกิริยาเกิดได้ช้าลง ในกรณีของ acrylonitrile นั้นพบว่า อัตราเร็วของปฏิกิริยาในเมทานอลกับในไอโซออกเทนไม่ได้ต่างกันมากนักแต่ปฏิกิริยาเกิดได้เร็วขึ้นมากในน้ำ แสดงให้เห็นว่าอัตราเร็วของปฏิกิริยาที่เพิ่มขึ้นนั้นไม่ได้เป็นผลมาจากความมีขั้วของตัวทำละลายที่เพิ่มขึ้น ดังจะเห็นได้จากการเปลี่ยนจากไอโซออกเทนเป็นเมทานอลไม่ได้ทำให้ปฏิกิริยาเร็วขึ้นมากนัก แต่เป็นผลมาจาก hydrophobic effect นั้นเองที่ทำให้ปฏิกิริยาในน้ำเกิดได้เร็วที่สุด

อธิบายโดยย่อ hydrophobic effect ก็คือการที่สารที่ไม่มีขั้ว เมื่ออยู่ในสารละลายน้ำมีแนวโน้มที่จะเข้ามาใกล้กันและจับตัวรวมกลุ่มกันเองเพื่อที่จะลดพื้นที่สัมผัสระหว่างสารไม่มีขั้วนั้นกับน้ำ และการที่สารที่ไม่มีขั้วอยู่ใกล้กันมากขึ้นทำให้โอกาสในการเกิดปฏิกิริยามีมากขึ้น ปฏิกิริยาจึงเกิดได้เร็วขึ้นนั่นเอง

อย่างไรก็ดีเขาได้อธิบายเพิ่มเติมว่าสำหรับบางปฏิกิริยาถึงแม้ว่าอัตราเร็วของปฏิกิริยาในน้ำจะเพิ่มขึ้นแต่ก็ไม่อาจสรุปได้ว่าเป็นผลมาจาก hydrophobic effect เสมอไป จะต้องพิจารณาจากการใช้เกลือเติมแต่งที่ให้ผล salting in-salting out ร่วมด้วย

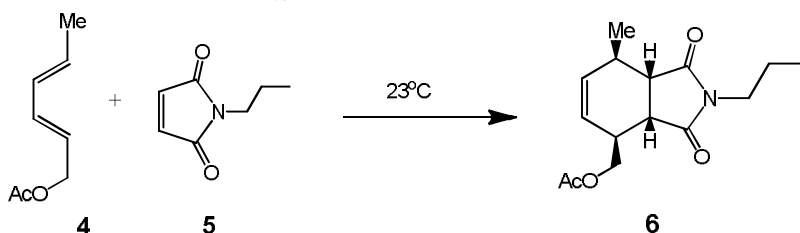
ตารางที่ 1 อัตราเร็วของปฏิกิริยา Diels-Alder reactions ระหว่าง cyclopentadiene (1) กับ butenone (2a) และ acrylonitrile (2b) ในตัวทำละลายต่าง ๆ

Solvent	Additive	Second-order rate constants ($k_2 \times 10^5, \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$)
Cyclopentadiene (1) + butenone (2a)		
isooctane	-	5.94 $\pm$ 0.3
methanol	-	75.5
H ₂ O	-	4,400 $\pm$ 70
H ₂ O	LiCl (4.86 M)	10,800
H ₂ O	Guanidinium chloride (4.86 M)	4,300
H ₂ O	β -cyclodextrin (10 mM) ^{a,b}	10,900
H ₂ O	α -cyclodextrin (10 mM) ^{a,b}	2,610
Cyclopentadiene (1) + acrylonitrile (2b)		
isooctane	-	1.9
methanol	-	4.0
H ₂ O	-	59.3
H ₂ O	β -cyclodextrin (10 mM) ^{c,b}	537
H ₂ O	α -cyclodextrin (5 mM) ^{c,b}	47.9

หมายเหตุ: ^aสภาวะของปฏิกิริยา: cyclopentadiene (0.4 mM), butenone (10 mM) ที่อุณหภูมิ 20°C; ^bปฏิกิริยาดำเนินไปในน้ำที่มี 1 mol% ของเมทานอล และกรด HCl หรือ formate buffer ปริมาณเล็กน้อยอยู่ด้วย โดยสารเหล่านี้ไม่มีผลต่ออัตราเร็วของปฏิกิริยาในน้ำ; ^cสภาวะของปฏิกิริยา: cyclopentadiene (0.4 mM), acrylonitrile (200 mM) ที่อุณหภูมิ 30°C

รายงานจากกลุ่มวิจัยของ Prof. Sharpless ถึงปฏิกิริยา Diels-Alder Reactions ของ *trans,trans*-2,4-hexadienyl acetate (**4**) กับ *N*-propylmaleimide (**5**) ภายใต้สภาวะของปฏิกิริยาต่าง ๆ ดังแสดงในตารางที่ 2 แสดงให้เห็นว่าเมื่อใช้ตัวทำละลายที่ไม่สามารถให้โปรตอนได้ (nonprotic solvent) เช่น โทลูอีน และอะซิโตไนไตรล์ ปฏิกิริยาเกิดช้ามาก และเมื่อใช้ตัวทำละลายที่สามารถให้โปรตอนได้ (protic solvent) เช่น เมทานอล ปฏิกิริยา

จะเกิดได้เร็วขึ้นและให้สารผลิตภัณฑ์ในปริมาณที่มากขึ้นแต่ยังคงต้องใช้เวลาในการทำปฏิกิริยาถึง 48 ชั่วโมง แม้แต่ในสภาวะที่ไม่มีตัวทำละลาย (neat) ก็ยังต้องใช้เวลาราว 10 ชั่วโมงเพื่อให้ได้สารผลิตภัณฑ์ในปริมาณเท่ากัน ในขณะที่เมื่อใช้น้ำเป็นตัวทำละลายสารผลิตภัณฑ์เกิดขึ้นในปริมาณที่ใกล้เคียงกันในเวลาเพียง 8 ชั่วโมง จากผลการทดลองดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าปฏิกิริยาในน้ำเกิดได้เร็วที่สุดและเร็วกว่าเมื่อใช้ตัวทำละลายอินทรีย์มาก (Narayan et al., 2005)



ตารางที่ 2 เปรียบเทียบผลของตัวทำละลายต่ออัตราเร็วและ %yield ของผลิตภัณฑ์ **6** จากปฏิกิริยา Diels-Alder Reaction

Solvent	Time to completion (h)	Yield (%)
Toluene	144	79
CH ₃ CN	>144	43 ^a
MeOH	48	82
neat	10	82
H ₂ O	8	81

หมายเหตุ: ^a%yield ของผลิตภัณฑ์หลังจากการทำบริสุทธิ์ด้วยวิธีคอลัมโครมาโตกราฟี สารผลิตภัณฑ์ตัวอื่นเป็นค่า %yield ของ crude products ซึ่งมีความบริสุทธิ์มากกว่า 95% เมื่อวิเคราะห์ด้วยเทคนิค ¹H-NMR spectroscopy

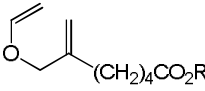
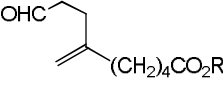
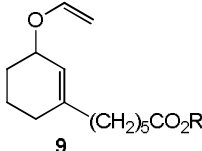
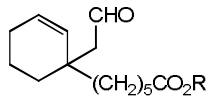
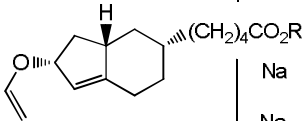
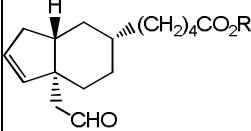
2. Claisen rearrangement

Prof. Grieco et al. (1989) ได้รายงานถึงปฏิกิริยา Claisen rearrangement ของสารตั้งต้นต่างชนิดกัน (**7**, **9**, **11**) ในตัวทำละลายที่เป็นน้ำและตัวทำละลายอินทรีย์ดังแสดงให้เห็นในตารางที่ 3 จะเห็นได้ว่าเมื่อใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการเกิดขึ้นในปริมาณ (%yield) ที่มากกว่าและในอัตราเร็วที่เร็วกว่าเมื่อใช้ตัวทำละลายอินทรีย์อื่น ๆ และในกรณีที่สารตั้งต้นไม่ค่อยละลายในน้ำ (**11**) การใช้ตัวทำละลายร่วม

(co-solvent) ที่เป็นตัวทำละลายอินทรีย์ไปช่วยในการละลาย เช่น เมทานอล พิรีดีน หรือไดเมทิลซัลฟอกไซด์ จะช่วยให้การละลายดีขึ้นแต่ควรใส่ในปริมาณน้อย เนื่องจากตัวทำละลายร่วมเหล่านี้จะไปมีผลในการลดอัตราเร็วของปฏิกิริยาลงแต่ไม่ได้ลดลงมากนัก

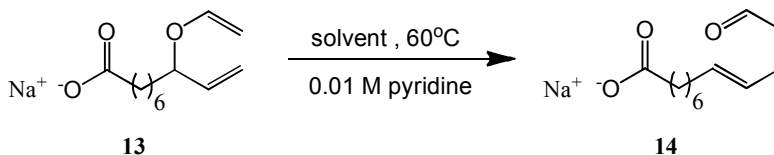
นอกจากนี้ในสารตั้งต้นบางชนิด การใช้น้ำเป็นตัวทำละลายในปฏิกิริยาประเภทนี้ทำให้ปฏิกิริยาเกิดได้ที่อุณหภูมิที่ต่ำลงและใช้เวลาในการเกิดปฏิกิริยาที่เร็วขึ้น ทั้งยังให้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณที่มากขึ้นอีกด้วย

ตารางที่ 3 ผลของตัวทำละลายต่อปฏิกิริยา Claisen Rearrangement

Substrate	R	Solvent	Temp, °C	Time, h	Product	%Yield ^a
 7	Na	H ₂ O ^b	90	4	 8	82
	Me	PhH ^c	90	167		61(91)
 9	Na	H ₂ O ^d	100	5	 10	80
	Me	PhCH ₃ ^c	100	95		12(16)
 11	Na	H ₂ O ^d	80	1	 12	78
	Na	H ₂ O-Py (3:1)	85	1		82
	Me	H ₂ O-Py (3:1)	85	2		85
	Me	decalin ^c	180	2		44(54)

หมายเหตุ: ^a ตัวเลขในวงเล็บคือ %yields เทียบกับสารตั้งต้นที่เหลือ; ^b ปฏิกิริยาดำเนินไปในสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ (0.1 eq); ^c ปฏิกิริยาดำเนินไปในสารละลายพิริดีน (1.0 eq); ^d ปฏิกิริยาดำเนินไปในสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ (1.0 eq)

รายงานการวิจัยจาก Gajewski, Ganem, et al., 1987) ทำให้ Grieco and Gajewski และกลุ่ม Carpenter และกลุ่มวิจัยของเขาถึงกลไกการเกิดปฏิกิริยาและผลของตัวทำละลายที่มีต่ออัตราเร็วที่เพิ่มขึ้นของปฏิกิริยา Claisen rearrangement ของ allyl vinyl carboxylate salt **13** ไปเป็นผลิตภัณฑ์ chorismic acid ไปเป็น prephenic acid (Gajewski **14** ดังแสดงในตารางที่ 4



ตารางที่ 4 อัตราเร็วของปฏิกิริยา Claisen rearrangement ของ allyl vinyl carboxylate salt **13** ในตัวทำละลายต่าง ๆ

Entry	Solvent	Rate ($\text{k} \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$)	Entry	Solvent	Rate ($\text{k} \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$)
1	methanol	0.79	5	CF ₃ CH ₂ OH ^a	2.6
2	3:1 methanol/H ₂ O	1.6	6	1:3 CF ₃ CH ₂ OH/H ₂ O	6.9
3	1:1 methanol/H ₂ O	4.6	7	1:3 DMSO/H ₂ O	3.0
4	1:3 methanol/H ₂ O	11	8	H ₂ O	18

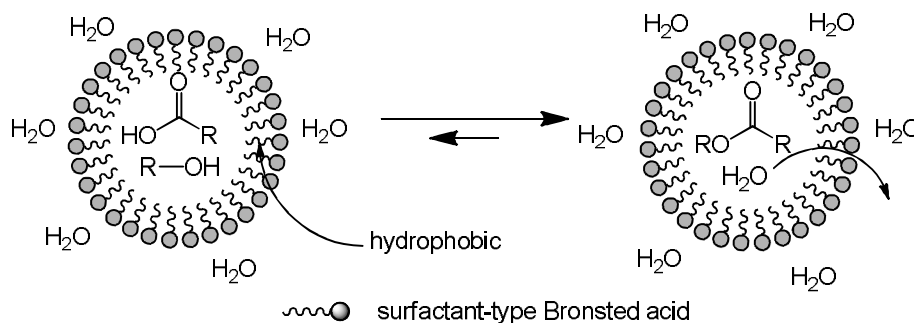
หมายเหตุ: ^a ในสารละลาย 0.1 M pyridine

ตารางที่ 4 แสดงให้เห็นว่าปฏิกิริยาในน้ำเกิดได้เร็วกว่าในตัวทำละลายอินทรีย์ที่มีขั้วหลายเท่า และในตัวทำละลายผสมระหว่างน้ำกับตัวทำละลายอินทรีย์เมื่อมีอัตราส่วนของน้ำที่มากขึ้น อัตราเร็วของปฏิกิริยาก็กเพิ่มสูงขึ้นด้วย (Brandes et al., 1989)

3. Dehydration

ปฏิกิริยา dehydration หรือการขจัดน้ำเป็นปฏิกิริยาพื้นฐานในทางเคมีอินทรีย์ซึ่งโดยปกติแล้วปฏิกิริยานี้เกิดขึ้นได้ยากในตัวทำละลายที่เป็นน้ำเนื่องจากโมเลกุลของน้ำที่เป็นผลผลิตหนึ่งของปฏิกิริยาจะต้องถูกขจัดออกไปเพื่อให้ปฏิกิริยาดำเนินไปข้างหน้าได้ด้วยดี แต่ปฏิกิริยานี้สามารถถูกทำให้สำเร็จได้ในตัวทำละลายที่เป็นน้ำ โดยการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นพวก

surfactant-type acid catalyst ซึ่งจะมีคุณสมบัติคล้ายกับสารลดแรงตึงผิว (surfactant) เมื่อใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็น surfactant-type acid catalyst เหล่านี้ในปฏิกิริยากับสารอินทรีย์ในน้ำ จะเกิดเป็น emulsion droplets เกิดขึ้นซึ่งจะมีส่วนที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) อยู่ด้านใน และมีส่วนที่ชอบน้ำ (hydrophilic) อยู่ด้านนอก ทำให้เมื่อเกิดปฏิกิริยา สารตั้งต้นซึ่งเป็นสารอินทรีย์จะถูกจัดให้อยู่บริเวณด้านในตรงกลางของโมเลกุลของตัวเร่งปฏิกิริยา และเมื่อปฏิกิริยาดำเนินไป โมเลกุลของน้ำที่เกิดขึ้นมาจะถูกผลักให้ออกมาอยู่ด้านนอกของตัวเร่งปฏิกิริยา ทำให้ปฏิกิริยาสามารถดำเนินไปในทางที่ให้ผลิตภัณฑ์ได้ด้วยดีดังแสดงในรูปที่ 2 (Li and Chen, 2006)

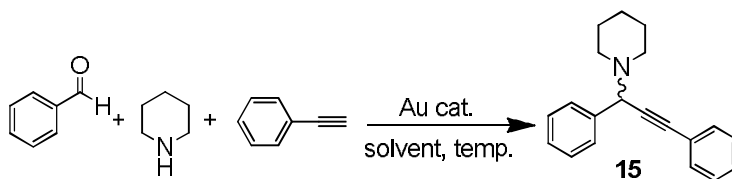


รูปที่ 2 ปฏิกิริยา dehydration ในน้ำโดยใช้ surfactant-type acid catalyst

4. Transition metal catalyzed organic transformation

โดยปกติแล้วปฏิกิริยาทางเคมีอินทรีย์ที่ใช้โลหะทรานสิชันเป็นตัวเร่งปฏิกิริยามักต้องทำในตัวทำละลายที่ไม่ใช่น้ำ เนื่องจากตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีส่วนประกอบเป็นพวกโลหะทรานสิชันมักจะสลายตัวได้ง่ายเมื่อโดนน้ำหรือความชื้น เช่น สารประกอบพวก organolithium และ organomagnesium เป็นต้น รวมทั้งตัวเร่งปฏิกิริยาเหล่านี้ไม่สามารถละลายได้ในน้ำ ทำให้เกิดการแยกชั้นเกิดขึ้น แต่ได้มีรายงานถึงตัวอย่าง

ของปฏิกิริยาหลาย ๆ ปฏิกิริยาที่มีการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาเป็นพวกโลหะทรานสิชันและปฏิกิริยาสามารถเกิดได้ดีในน้ำ เมื่อเทียบกับการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ เช่น รายงานการวิจัยโดย Wei and Li (2003) ถึงการเกิดปฏิกิริยา three component coupling ระหว่างอัลดีไฮด์ อัลโคนและเอมีน (รูปที่ 3) โดยผ่านปฏิกิริยา C-H activation ที่มีโลหะทองเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาและปฏิกิริยาดังกล่าวเกิดได้ดีในน้ำ ดังแสดงในตารางที่ 5



รูปที่ 3 ปฏิกิริยา Three component coupling ระหว่าง benzaldehyde, piperidine และ phenylacetylene

ในการทดลองที่ 1 เมื่อใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาเป็น AuCl ในปริมาณ 5 mol% พบว่าปฏิกิริยาเกิดได้ดีให้ สารผลิตภัณฑ์ propargylamine **15** อย่างสมบูรณ์ (99% conversion) นอกจากนี้เมื่อทดลองกับตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นเกลือของโลหะทองชนิดต่าง ๆ คือ AuCl, AuI, AuBr₃ และ AuCl₃ ดังแสดงในการทดลองที่ 2-5 ซึ่งจะเห็นได้ว่าเกลือทุกตัวสามารถเร่งปฏิกิริยาได้ดีให้สารผลิตภัณฑ์อย่างสมบูรณ์ (99-100% conversion) โดยที่เกลือ Au(III) มีประสิทธิภาพมากกว่าเกลือ Au(I) เล็กน้อย จึงเลือกใช้ AuBr₃ ในการศึกษาสภาวะของปฏิกิริยาในน้ำและในตัวทำละลาย

อินทรีย์ดังแสดงในการทดลองที่ 8-13 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบปฏิกิริยาในน้ำกับในตัวทำละลายอินทรีย์แล้วจะเห็นได้ว่าปฏิกิริยาในน้ำเกิดได้ดีกว่า และให้ผลิตภัณฑ์อย่างสมบูรณ์ (100% conversion) ภายในเวลาน้อยกว่า และไม่มีผลิตภัณฑ์ตัวอื่นนอกเหนือจากผลิตภัณฑ์หลักเกิดขึ้นอีกด้วย (การทดลองที่ 9, 11-13) นอกจากนี้ยังมีรายงานอีกว่า การใช้โลหะทอง Au(0) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยานั้นไม่สามารถทำให้ปฏิกิริยาดำเนินไปได้ (การทดลองที่ 6) และถ้าไม่มีการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาใด ๆ เลยไม่ว่าจะเป็น Au(III) หรือ Au(I) ก็ตามจะไม่เกิดปฏิกิริยา

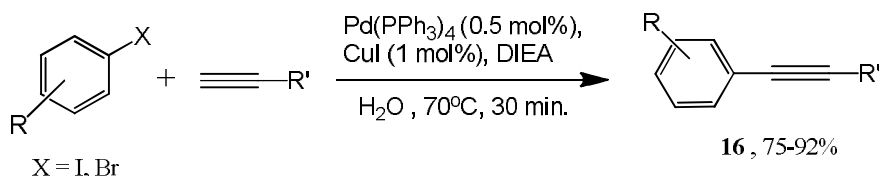
ตารางที่ 5 ผลของชนิดของตัวเร่งปฏิกิริยา ตัวทำละลาย และอุณหภูมิ ต่อปฏิกิริยา three-component coupling ระหว่าง benzaldehyde, piperidine และ phenylacetylene

Entry	Catalyst (mol%)	Solvent	Temp (°C)	Time (h)	Conversion (%) ^a
1	AuCl (5)	H ₂ O	100	12	99
2	AuCl (1)	H ₂ O	100	12	99
3	AuI (1)	H ₂ O	100	12	99
4	AuBr ₃ (1)	H ₂ O	100	12	100
5	AuCl ₃ (1)	H ₂ O	100	12	100
6	Au ⁰ sponge (3)	H ₂ O	100	12	0
7	AuBr ₃ (0.25)	H ₂ O	100	12	99
8	AuBr ₃ (1)	H ₂ O	100	2	93
9	AuBr ₃ (1)	H ₂ O	100	5.5	100
10	AuBr ₃ (1)	H ₂ O	r.t.	72	81
11	AuBr ₃ (1)	THF	r.t.	48	55 ^b
12	AuBr ₃ (1)	Toluene	100	12	78 ^b
13	AuBr ₃ (1)	DMF	100	12	62 ^b

หมายเหตุ: ^a Conversion (%) วิเคราะห์จาก ¹H NMR ของสารผสมที่ได้หลังจากปฏิกิริยา; ^b พบสารผลิตภัณฑ์ตัวอื่น ๆ ด้วย

Bhattacharya and Sengupta (2004) ศึกษาปฏิกิริยา Sonogashira coupling ระหว่าง aryl iodides และ aryl bromides กับ terminal alkynes ชนิดต่าง ๆ ในน้ำโดยใช้เบสบางชนิดช่วยเร่งปฏิกิริยา (รูปที่ 4) พวกเขาพบว่าปฏิกิริยาเกิดได้ภายในเวลาแค่

30 นาที ที่อุณหภูมิ 70°C หรือ 3 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง ให้สารผลิตภัณฑ์ที่เป็น internal alkynes ประเภทสาร 16 ในปริมาณที่สูง นอกจากนี้การใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ร่วมด้วย เช่น DMF กลับทำให้ปฏิกิริยาเกิดได้ช้าลงและมีผลิตภัณฑ์ตัวอื่นเกิดร่วมด้วย



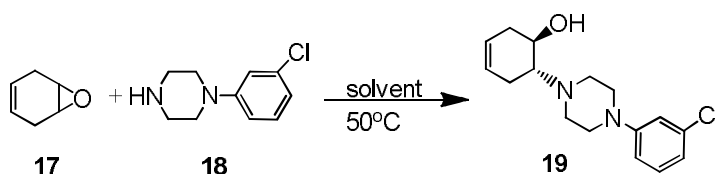
รูปที่ 4 ปฏิกิริยา Sonogashira coupling ระหว่าง aryl halides และ terminal alkynes

5. Nucleophilic opening of an epoxide

Sharpless et al. (2005) รายงานถึง การศึกษาผลของการใช้น้ำเป็นตัวทำละลายในปฏิกิริยาต่าง ๆ เช่น Ene reaction, Diels-Alder reaction และ cycloaddition เป็นต้น นอกจากนี้กลุ่มวิจัยของเขายังได้ศึกษาปฏิกิริยาอื่น ๆ อีก เช่น การเปิดวงอีพอกไซด์ด้วยนิวคลีโอไฟล์ดังแสดงในตารางที่ 6

ปฏิกิริยาการเปิดวงของอีพอกไซด์ 17 ด้วยนิวคลีโอไฟล์คือ piperazine 18 ในโทลูอีนให้สารผลิตภัณฑ์ 19 ในปริมาณที่น้อยมาก แม้จะใช้เวลาในการทำปฏิกิริยานานถึง 120 ชั่วโมงแล้วก็ตาม ในขณะที่

เมื่อไม่มีตัวทำละลายหรือเมื่อใช้เอทานอลเป็นตัวทำละลายต้องใช้เวลามากกว่า 60 ชั่วโมง ในการทำให้ปฏิกิริยาดำเนินไปให้สารผลิตภัณฑ์ 19 ในปริมาณ 80-90% yield แต่เมื่อใช้น้ำเป็นตัวทำละลายพบว่าในเวลาแค่ 12 ชั่วโมง ปฏิกิริยาดำเนินไปให้สารผลิตภัณฑ์ 19 ถึง 88% yield ทั้งนี้การที่ปฏิกิริยาในตัวทำละลายที่เป็นน้ำเกิดได้เร็วเนื่องมาจากการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างน้ำกับสารอีพอกไซด์ ทำให้พันธะ C-O ของอีพอกไซด์อ่อนลง นิวคลีโอไฟล์จึงเข้าทำปฏิกิริยาทำให้เกิดการเปิดวงอีพอกไซด์ได้ง่ายขึ้น

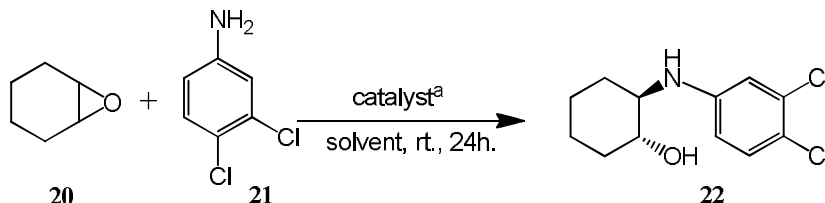


ตารางที่ 6 ปฏิกิริยาการเปิดวงอีพอกไซด์ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในตัวทำละลายชนิดต่าง ๆ

Solvent	Time (h)	Yield (%)
Toluene	120	<10
neat	72	76
EtOH	60	89
on H ₂ O	12	88

Azizi and Saidi (2005) ได้เคยรายงานถึง ปฏิกิริยาการเปิดวง aliphatic epoxides ด้วย aliphatic amines ในน้ำซึ่งปฏิกิริยาดำเนินไปด้วยดีให้ สารผลิตภัณฑ์ในปริมาณสูง และปฏิกิริยามีความ เฉพาะเจาะจงด้านตำแหน่งการเปิดวงอีพอกไซด์อีกด้วย โดยไม่จำเป็นต้องใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาหรือตัวทำละลาย อินทรีย์ใด ๆ เลย แต่เมื่อเปลี่ยนมาใช้ aromatic amines ปฏิกิริยากลับดำเนินไปได้ช้าและให้สาร ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการในปริมาณที่น้อย ทำให้พวกเขา สนใจพัฒนาและปรับปรุงปฏิกิริยาการเปิดวงของ aliphatic epoxides ด้วย aromatic amines โดย ศึกษาถึงสภาวะของปฏิกิริยารวมทั้งตัวเร่งปฏิกิริยาที่

เหมาะสม และพบว่าเมื่อใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาเป็นพวก heteropoly acids เช่น Molybdotophosphoric acid ($H_3PMo_{12}O_{40}$) และ tungstophosphoric acid ($H_3PW_{12}O_{40}$) ปฏิกิริยาในน้ำดำเนินไปในเวลา อันรวดเร็ว ให้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการในปริมาณมาก และใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาในปริมาณที่น้อย จากผลการ ทดลองเบื้องต้นนี้พวกเขาจึงได้ศึกษาปฏิกิริยาการเปิด วงของ cyclohexene oxide **20** กับ aromatic amine **21** โดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาทั้ง 2 ชนิดในตัวทำ ละลายชนิดต่างๆดังแสดงในตารางที่ 7 (Azizi and Saidi, 2007)



ตารางที่ 7 ปฏิกิริยาระหว่าง cyclohexene oxide **20** กับ deactivated amine **21** ในสภาวะของปฏิกิริยาต่าง ๆ

Entry	Solvent ^b	Yields (%)	Catalyst	Entry	Solvent ^b	Yields (%)	Catalyst
1	H ₂ O	84	A	13	THF	30	A
2	H ₂ O	85	B	14	THF	25	B
3	H ₂ O	88	A+SDS	15	ClCH ₂ CH ₂ Cl	85	A
4	H ₂ O	92	B+SDS	16	ClCH ₂ CH ₂ Cl	87	B
5	H ₂ O	50	A+CTAB	17	Diethyl ether	64	A
6	H ₂ O	56	B	18	Toluene	84	A
7	H ₂ O/ CH ₃ CN	40	A	19	Toluene	73	B
8	H ₂ O/ CH ₃ CN	68	B	20	MeOH	67	B
9	Toluene /H ₂ O	10	A	21	CH ₃ CN	40	A
10	Toluene /H ₂ O	22	B	22	CH ₃ CN	60	B
11	Toluene /H ₂ O	80	A	23	MeOH	62	A
12	Ether/H ₂ O	76	B	24	EtOH	76	B

หมายเหตุ: ^a A: $H_3PMo_{12}O_{40}$ (0.55 mol%), B: $H_3PW_{12}O_{40}$ (0.35 mol%); ใช้ตัวทำละลายปริมาณ 8 mL ในทุกการทดลอง, อัตราส่วนของ น้ำ/ตัวทำละลายอินทรีย์ คือ 9:1 สำหรับการทดลองที่ 7-8, 5:1 สำหรับการทดลองที่ 9-10, และ 1:10 สำหรับการทดลองที่ 11-12

ปฏิกิริยาในตัวทำละลายที่มีขั้วต่ำ เช่น โทลูอินและ 1,2-dichloroethane นั้นให้สารผลิตภัณฑ์ 22 เกิดขึ้นในปริมาณที่มาก (70-90% yield, การทดลองที่ 15-19) แต่เมื่อใช้ตัวทำละลายคือ CH_3CN และ THF กลับให้สารผลิตภัณฑ์ 22 ในปริมาณที่น้อยลง (30-60% yield, การทดลองที่ 13-14 และ 21-22) และปฏิกิริยาในน้ำให้สารผลิตภัณฑ์ 22 ในปริมาณที่สูงเมื่อใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาทั้ง 2 ชนิด (การทดลองที่ 1-2) นอกจากนี้เมื่อศึกษาถึงผลของการใส่สารจำพวก surfactant ลงไปพบว่า sodium dodecyl sulfate (SDS) ทำให้ได้สารผลิตภัณฑ์ 22 ในปริมาณที่สูงขึ้น (การทดลองที่ 3-4) แต่สำหรับ cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) กลับทำให้ได้สารผลิตภัณฑ์ในปริมาณที่ลดลง (การทดลองที่ 5) นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างน้ำกับตัวทำละลายอินทรีย์กลับไม่ได้ทำให้ได้สารผลิตภัณฑ์ในปริมาณที่เพิ่มมากขึ้นแต่อย่างใดทั้งยังลดลงอีกด้วยในบางกรณี (การทดลองที่ 7-10)

6. Selective reduction of ketones

จากตัวอย่างของปฏิกิริยา Diels-Alder reaction ที่ได้อธิบายไปแล้วว่าอัตราเร็วของปฏิกิริยาในน้ำที่เพิ่มขึ้นนั้นเป็นผลมาจาก hydrophobic effect ทำให้ Prof. Breslow และกลุ่มวิจัยของเขานำทฤษฎีนี้ไปใช้ในการพัฒนารีเอเจนต์ให้มีส่วนที่เป็น hydrophobic เพิ่มมากขึ้น โดยหวังว่าหมู่ที่มีความเป็น hydrophobic นี้จะช่วยทำให้ปฏิกิริยาเกิดได้ดีขึ้น (Biscoe and Breslow, 2003) กลุ่มวิจัยของเขาจึงได้มีการพัฒนา reducing agents ที่มีส่วนที่เป็น hydrophobic เพิ่มมากขึ้นโดยหวังว่ารีเอเจนต์ดังกล่าวจะไปทำให้ปฏิกิริยารีดักชันของคีโตนเกิดได้แบบเฉพาะเจาะจง (selective) มากขึ้น

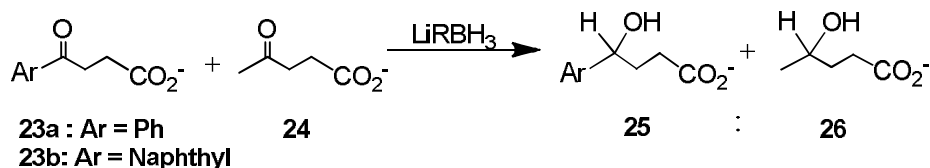
ผลจากการทดลองศึกษาปฏิกิริยาแข่งขันระหว่างรีดักชันของคีโตน 23a หรือ 23b และ 24 เพื่อ

จะศึกษาว่าส่วนที่เป็น hydrophobic จะช่วยทำให้การเกิดรีดักชันเป็นไปแบบเฉพาะเจาะจงได้หรือไม่ นอกจากนี้ยังได้มีการสังเคราะห์รีดิวซิงเอเจนต์ที่มีความเป็น hydrophobic เพิ่มมากขึ้นจาก LiBH_4 เพื่อจะดูว่าการเพิ่มกลุ่มที่เป็น hydrophobic เข้าไปจะมีผลต่อความเฉพาะเจาะจงของปฏิกิริยาหรือไม่ ผลการทดลองที่ได้เป็นดังแสดงในตารางที่ 8 ซึ่งจะเห็นได้ว่าเมื่อเปลี่ยนจากการใช้ LiBH_4 ไปเป็น LiPhBH_3 ซึ่งมีความเป็น hydrophobic เพิ่มมากขึ้น ปฏิกิริยาจะถูกเหนี่ยวนำจากผลของหมู่ hydrophobic ของรีดิวซิงเอเจนต์ทำให้สารตั้งต้นที่มีความเป็น hydrophobic มากกว่า (23a > 24) เกิดปฏิกิริยารีดักชันได้ดีกว่า ดังนั้นอัตราส่วนของผลิตภัณฑ์ 25:26 จึงเป็นไปในทิศทางที่ให้ผลิตภัณฑ์ที่มีความเป็น hydrophobic (25) เพิ่มมากขึ้น และเมื่อเปลี่ยนรีดิวซิงเอเจนต์ไปเป็น LiNaphBH_3 ซึ่งมีความเป็น hydrophobic เพิ่มมากขึ้นไปอีก ก็ยังทำให้ปฏิกิริยารีดักชันเกิดแบบเฉพาะเจาะจงมากขึ้น และเมื่อเปลี่ยนไปใช้สารตั้งต้น 23b ซึ่งมีหมู่ naphthyl แทนที่จะเป็นหมู่ phenyl ใน 23a ควบคู่กับการใช้รีดิวซิงเอเจนต์คือ LiNaphBH_3 ปฏิกิริยารีดักชันของ 23b จะเกิดได้ดีกว่า 24 มาก ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ 25 ในอัตราส่วนที่มากกว่าผลิตภัณฑ์ 26 มากที่สุดดังแสดงในตารางที่ 8

นอกจากนี้การเติมสารจำพวกเกลือลงไป เช่น เกลือ LiCl และ NaCl จะไปช่วยเพิ่ม hydrophobic interaction โดยจะไป “salting out” พื้นผิวของสารอินทรีย์ที่ละลายอยู่ในน้ำ กล่าวคือไอออนของเกลือเหล่านี้จะไปล้อมรอบโมเลกุลของน้ำ ทำให้น้ำที่ล้อมรอบโมเลกุลของสารอินทรีย์มีจำนวนน้อยลง สารอินทรีย์อยู่ใกล้กันมากขึ้น ทำให้ปฏิกิริยารีดักชันเกิดได้ดีขึ้น ในทางตรงกันข้าม เกลือ เช่น NaClO_4 และ guanidinium chloride จะไปลด hydrophobic interaction โดยจะไปล้อมรอบพื้นผิวของสารอินทรีย์ที่

ละลายอยู่ในน้ำ ทำให้ปฏิกิริยารีดักชันเกิดได้แย่งลง (Breslow et al., 2002; Kool and Breslow, 1988) ดังจะเห็นได้จากอัตราส่วนของผลิตภัณฑ์ 25:26 ที่มี selectivity ลดลง อีกทั้งเมื่อลองเพิ่มปริมาณของเมทานอลในตัวทำละลายก็จะทำให้ selectivity ของปฏิกิริยาลดลงเช่นกัน แต่ไม่มีผลต่อปฏิกิริยาที่ใช้ LiBH_4 ดังจะเห็นได้ว่าผลของการใช้เกลือชนิดต่างๆ และผลของเมทานอลที่มีต่อ selectivity ของปฏิกิริยานั้นช่วยยืนยันว่า hydrophobic effect เป็นตัวแปรสำคัญที่มีผลต่อปฏิกิริยารีดักชันของสารตั้งต้นดังกล่าว

นอกจากนี้ยังได้มีการพัฒนารีดิวซ์เอเจนต์ที่มีอะตอมของฟลูออรีนแทนที่ไฮโดรเจน คือ $\text{LiC}_6\text{F}_5\text{BH}_3$ โดยคาดว่าสารดังกล่าวจะมีประสิทธิภาพดีกว่า $\text{LiC}_6\text{H}_5\text{BH}_3$ เนื่องจากการแทนที่อะตอมของไฮโดรเจนด้วยฟลูออรีนนั้นจะทำให้สารมีความเป็น hydrophobic เพิ่มขึ้น และผลการทดลองก็พิสูจน์ว่ารีดิวซ์เอเจนต์ดังกล่าวเป็นรีดิวซ์เอเจนต์ที่มีความเฉพาะเจาะจงมากที่สุดคือสามารถรีดิวซ์คีโตนที่มีหมู่แทนที่ที่เป็น hydrophobic ได้ดีกว่าคีโตนที่ไม่มีหมู่แทนที่ที่เป็น hydrophobic (Biscoe and Breslow, 2003)



ตารางที่ 8 แสดงอัตราส่วนของผลิตภัณฑ์ 25:26 ที่เกิดจากการแข่งขันกันของปฏิกิริยารีดักชันของสารตั้งต้น 23 และ 24 เมื่อใช้รีดิวซ์เอเจนต์ที่ต่างกัน ในสภาวะของปฏิกิริยาที่ต่างกัน^{a,b}

Substrates	R (LiRBH_3)	Ratio of 25 : 26			
		D_2O	4:1 $\text{D}_2\text{O}:\text{CD}_3\text{OD}$	4M $\text{NaCl}/\text{D}_2\text{O}$	4M $\text{NaClO}_4/\text{D}_2\text{O}$
23a+24	H	37:63	39:61	37:63	38:62
23a+24	Ph	50:50	47:53	54:46	46:54
23a+24	Naph	56:44	50:50	61:39	49:51
23b+24 ^c	Naph	68:32	53:47	71:29	54:46

หมายเหตุ: ^a ความเข้มข้นของสารตั้งต้นที่ใช้ในปฏิกิริยาอยู่ระหว่าง 100-200 mM; ^b อัตราส่วนทั้งหมดมีความผิดพลาดในระดับ ± 1 ; ^c ความเข้มข้นของสารตั้งต้นเท่ากับ 4 mM

7. Palladium-catalyzed allylic amination using aqueous ammonia

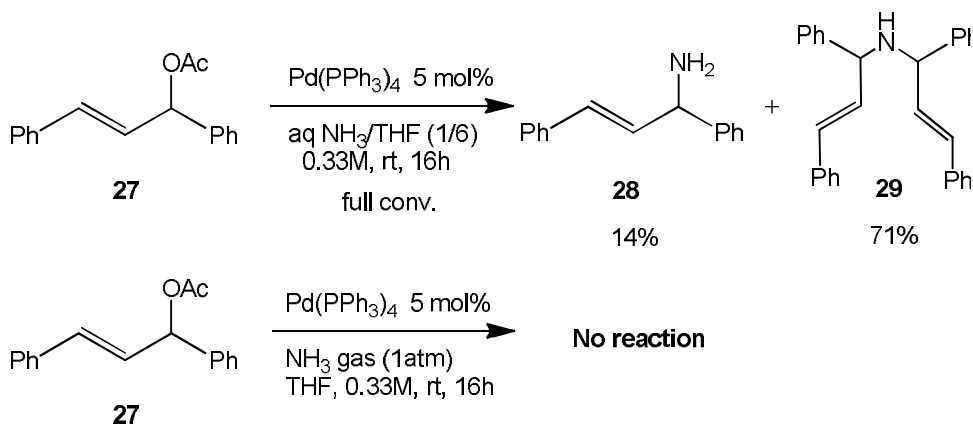
ปฏิกิริยา Palladium-catalyzed allylic amination นั้นเป็นที่รู้จักกันดีว่าใช้ในการเตรียม allylic amines โดยที่ผ่านมามีการพัฒนาในโตรเจนนิวคลีโอไฟล์หลาย ๆ ชนิดสำหรับใช้ในปฏิกิริยาดังกล่าว ซึ่งแอมโมเนียก็ถือเป็นอีกหนึ่งนิวคลีโอไฟล์ที่น่าสนใจในการนำไปใช้เนื่องจากมีราคาถูก แต่กลับ

ไม่ได้รับความนิยมนัก เนื่องจากโลหะทรานสิชันหลายๆ ตัวที่ใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาจะจับกับแอมโมเนียกลายเป็นสารเชิงซ้อนที่เสถียรจึงไม่เกิดปฏิกิริยา อีกทั้งเมื่อปฏิกิริยาดำเนินไปให้สารผลิตภัณฑ์ในขั้นแรกที่เป็น primary amine ซึ่งสารดังกล่าวมีความว่องไวต่อปฏิกิริยามากกว่าแอมโมเนียทำให้ปฏิกิริยาเกิดต่อเนื่องไปอีกทำให้ไม่ได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ จากปัญหาดังกล่าวทำให้นักเคมีหันมาใช้สารเคมีตัวอื่นแทน

แอมโมเนีย เช่น *p*-toluenesulfonamide (Byström et al., 1985), phthalimide (Inoue et al., 1984), di-*tert*-butyl iminodicarbonate (Connell et al., 1988) และ sodium azide (Murahashi et al., 1989) เป็นต้น

แต่กลุ่มวิจัยของ Prof. Kobayashi (Nagano and Kobayashi, 2009; Kobayashi, 2013) ได้ทำการศึกษาปฏิกิริยา allylic amination ของ 1,3-diphenylallyl acetate (27) โดยใช้แอมโมเนียใน

ลักษณะที่เป็นสารละลายในน้ำ (aqueous ammonia) และใช้ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่าปฏิกิริยาสามารถดำเนินไปได้ที่อุณหภูมิห้องและสารตั้งต้นทั้งหมดถูกเปลี่ยนให้เป็นสารผลิตภัณฑ์ที่เป็น primary amine (28) 14% ร่วมกับ secondary amine (29) อีก 71% ดังแสดงในรูปที่ 5 นอกจากนี้เมื่อใช้ก๊าซแอมโมเนียในการทำปฏิกิริยา ปรากฏว่าไม่ได้สารผลิตภัณฑ์เกิดขึ้นเลย ทำให้เกิดข้อสรุปว่าแอมโมเนียจะไม่เกิดปฏิกิริยาเมื่อไม่มีน้ำอยู่ด้วยในปฏิกิริยา



รูปที่ 5 ปฏิกิริยา Palladium-catalyzed allylic amination

จากตัวอย่างข้างต้นจะเห็นว่า %yield ของสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการคือ 28 ยังมีปริมาณน้อย เขาจึงได้ทำการทดลองโดยเปลี่ยนชนิดของตัวทำละลาย, อัตราส่วนระหว่างแอมโมเนียกับตัวทำละลาย (NH_3 /solvent), ความเข้มข้น, ปริมาณของตัวเร่งปฏิกิริยา รวมทั้งเวลาในการทำปฏิกิริยาออกไปต่าง ๆ กัน เพื่อศึกษาถึงอัตราส่วนของสารผลิตภัณฑ์ 28:29 และ selectivity ของปฏิกิริยา ซึ่งผลการศึกษาดังกล่าวสรุปได้ดังตารางที่ 9

จากที่ได้กล่าวไปว่าเนื่องจาก %yield ของสารผลิตภัณฑ์ 28 ยังมีปริมาณน้อย เขาจึงได้ทำการปรับเปลี่ยนสภาวะของปฏิกิริยาไปต่าง ๆ กัน โดยการเปลี่ยนอัตราส่วนระหว่าง aqueous NH_3 /THF จาก 1/6 เป็น 1/2 เพื่อต้องการเพิ่มปริมาณของแอมโมเนีย

ให้มากขึ้นนั้นพบว่า selectivity ดีขึ้นเพียงเล็กน้อย จาก 26:74 เป็น 28:72 (การทดลองที่ 2) แต่เมื่อทำให้สารละลายมีความเข้มข้นลดลงพบว่า selectivity ดีขึ้นเป็นลำดับ (การทดลองที่ 2-4) และเมื่อเปลี่ยนไปใช้ตัวทำละลายที่ไม่มีขั้ว เช่น โทลูอีน พบว่าไม่เกิดปฏิกิริยา แต่ถ้าใช้ตัวทำละลายที่มีขั้วชนิดที่ไม่ให้โปรตอน เช่น DMF และ acetonitrile พบว่าปฏิกิริยาดำเนินไปได้ด้วยดีเช่นเดียวกับเมื่อใช้ THF เป็นตัวทำละลาย (การทดลองที่ 5-8) จากการศึกษาต่อไปยังพบอีกว่า ตัวทำละลายที่ดีที่สุดในการนี้คือ 1,4-dioxane และที่ความเข้มข้นเท่ากับ 0.04 M คือความเข้มข้นต่ำที่สุดที่จะทำให้อปฏิกิริยาดำเนินไปได้ด้วยดี (การทดลองที่ 9-11) เพราะเมื่อลดความเข้มข้นลงเหลือ 0.03 M กลับไม่เกิดปฏิกิริยาเนื่องจากมีปริมาณลิแกนด์ PPh_3 ไม่เพียงพอ

พอที่จะไปจับกับโลหะ Pd(0) ให้เกิดเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาที่เพียงพอ ดังนั้นปฏิกิริยาจะเกิดได้จำเป็นต้องใส่ลิแกนด์ (PPh₃) ไปเพิ่มเพื่อให้มีปริมาณเท่ากับในสารละลายที่มีความเข้มข้น 0.04 M เพื่อให้ตัวเร่งปฏิกิริยา Pd(PPh₃)₄ มีประสิทธิภาพเต็มที่ทำได้สารผลิตภัณฑ์ในปริมาณที่สูง (การทดลองที่ 12-13)

ตารางที่ 9 %yield ของสารผลิตภัณฑ์ 28:29 และ selectivity ของปฏิกิริยาที่สภาวะของปฏิกิริยาต่าง ๆ

Entry	Solvent	NH ₃ /Solvent	Conc.(M)	cat.(mol%)	Time (h)	Selectivity (28:29) ^a	Yield (%) ^b	
							28	29
1	THF	1/6	0.33	5	16	26:74	14	71
2	THF	1/2	0.33	5	6	28:72	20	66
3	THF	1/2	0.17	5	10	47:53	34	55
4 ^c	THF	1/2	0.11	5	23	59:41	40	42
5	THF	1/2	0.11	10	12	62:36	44	39
6	toluene	1/2	0.11	10	12	-	trace	trace
7	DMF	1/2	0.11	10	12	68:32	48	37
8	acetonitrile	1/2	0.11	10	12	58:42	39	46
9	1,4-dioxane	1/2	0.11	10	12	77:23	61	29
10	1,4-dioxane	1/2	0.06	10	18	83:17	66	22
11	1,4-dioxane	1/2	0.04	10	18	89:11	71	16
12	1,4-dioxane	1/2	0.03	10	18	-	0	0
13 ^d	1,4-dioxane	1/2	0.03	10	18	91:9	73	13

หมายเหตุ: ^aอัตราส่วนโมลของ 28:29 วิเคราะห์โดยใช้เทคนิค NMR spectroscopy ของสารที่ได้หลังจากปฏิกิริยา; ^b%yield ของสารผลิตภัณฑ์หลังจากแยกโดยวิธีคอลัมน์โครมาโตกราฟี โดย %yield ของสารผลิตภัณฑ์ 29 คิดโดยเทียบกับปริมาณครั้งหนึ่งของสารตั้งต้น 27; ^cมีสารตั้งต้น 27 กลับคืนมา 12%; ^dใส่ PPh₃ไปเพิ่มอีก 13 mol%

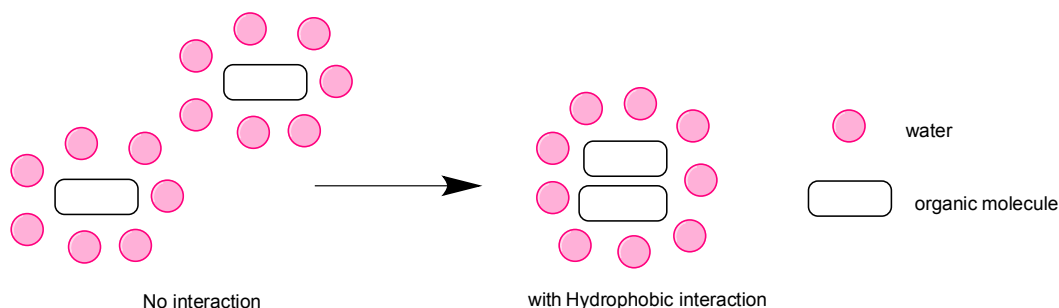
ที่กล่าวมาทั้งหมดนี้เป็นเพียงตัวอย่างบางส่วนของปฏิกิริยาเคมีอินทรีย์ที่เคยมีการศึกษาโดยใช้ตัวทำละลายอินทรีย์แต่ได้เปลี่ยนมาใช้เป็นตัวทำละลายแล้วพบว่าให้ผลการทดลองที่ดีขึ้น ทั้งในแง่อัตราเร็วของปฏิกิริยา ปริมาณของสารผลิตภัณฑ์และความเฉพาะเจาะจงของปฏิกิริยา ทำให้ในปัจจุบันนักเคมีหันมาให้ความสนใจใช้น้ำเป็นตัวทำละลายในปฏิกิริยาเคมีอินทรีย์ต่างๆเพิ่มมากขึ้น ดังจะเห็นได้จากรายงานการวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ออกมาเพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง (Lindstrom, 2002; Otto and Engberts,

2003; Li and Chen, 2006; Chanda and Fokin, 2009; Kobayashi, 2013)

ทฤษฎีและเหตุผล

จากตัวอย่างที่ยกมาข้างต้น จะเห็นได้ว่าปฏิกิริยาเหล่านี้แสดงให้เห็นปรากฏการณ์ที่ว่า อัตราเร็วของปฏิกิริยาเพิ่มขึ้นอย่างมาก เมื่อสารตั้งต้นที่ไม่ละลายในน้ำถูกกวนในสารแขวนลอยที่เป็นน้ำ (aqueous emulsion or suspension) โดยไม่มีการใช้ตัวทำละลายร่วมที่เป็นตัวทำละลายอินทรีย์เลย สภาวะของปฏิกิริยาแบบนี้ถูกเรียกว่า “on water

conditions” (Chanda and Fokin, 2009; Narayan et al., 2005) โดยการกวนแบบเร็ว ๆ นี้จะไปเพิ่มพื้นที่การสัมผัสกันของชั้นน้ำ และชั้นสารอินทรีย์ นอกจากนี้ ปริมาณน้ำที่ใช้ยังไม่มีผลต่อการเพิ่มอัตราเร็วของปฏิกิริยาตราปใดที่มีน้ำมากพอที่จะทำให้เกิดการแยกชั้นของชั้นน้ำและชั้นสารอินทรีย์ได้อย่างชัดเจน อีกทั้งผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นยังสามารถแยกออกได้ง่ายโดยการกรองหรือการแยกชั้นของสารผลิตภัณฑ์จากชั้นน้ำ ในหลาย ๆ กรณีเป็นเรื่องยากที่จะบอกว่าปฏิกิริยาทางเคมีอินทรีย์นั้นเป็นปฏิกิริยาที่เกิดในน้ำหรือบนผิวน้ำ (in or on water) แต่ตราปใดที่สารละลายไม่ได้เป็นเนื้อเดียวกันและปฏิกิริยาโดยรวมมีอัตราเร็วหรือ selectivity ที่เพิ่มขึ้นแล้วก็ให้จัดว่าปฏิกิริยาดังกล่าวเป็นปฏิกิริยาในแบบเดียวกันนี้ และทั้งนี้จะเห็นได้จากเดิมที่เป็นที่ทราบกันว่าในปฏิกิริยาเคมีอินทรีย์นั้น สารตั้งต้นทุกตัวจะต้องละลายเป็นเนื้อเดียวกัน เราจะเห็นได้แล้วว่าการที่สารตั้งต้นละลายเป็นเนื้อเดียวกันนั้นไม่ใช่สิ่งที่สำคัญต่ออัตราเร็วของปฏิกิริยาในน้ำดังกล่าวเหล่านี้



รูปที่ 6 สารอินทรีย์เมื่ออยู่ในน้ำจะถูกล้อมรอบด้วยโมเลกุลของน้ำ แต่เมื่อมี hydrophobic interaction (ขวา) สารอินทรีย์จะรวมตัวกัน เพื่อให้พื้นที่ผิวที่จะสัมผัสกับน้ำลดลง

นอกจากนี้ในกรณีของสารตั้งต้นที่มี π -system, hydrophobic interaction นี้ยังช่วยให้เกิดการซ้อนกันของ π -system หรือ aromatic ring (π -stacking) ได้ดีกว่าในตัวทำละลายอินทรีย์อีกด้วย

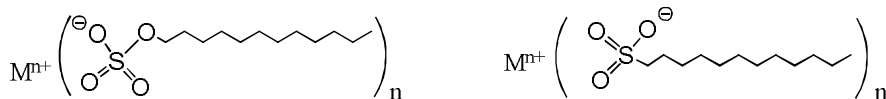
ทั้งนี้ นักเคมีได้อธิบายถึงเหตุผลที่อัตราเร็วของปฏิกิริยาในน้ำเพิ่มสูงขึ้นกว่าปฏิกิริยาในตัวทำละลายอินทรีย์ว่าเป็นผลมาจาก hydrophobic effect หรือ hydrophobic interaction นั้นเอง (Rideout and Breslow, 1980; Breslow, 1991) ซึ่งเป็นปรากฏการณ์ที่การที่สารตั้งต้นที่มีขั้วต่ำเมื่อละลายอยู่ในน้ำมีแนวโน้มที่จะรวมตัวกันเป็นกลุ่มก้อนเพื่อลดพื้นที่สัมผัสระหว่างสารอินทรีย์และน้ำ ดังแสดงในรูปที่ 6 การที่สารตั้งต้นที่มีขั้วต่ำเข้ามาอยู่ใกล้กันและจับรวมตัวกันนี้ ทำให้ความเข้มข้นของสารตั้งต้นในน้ำมีสูงขึ้น และเนื่องจากสารตั้งต้นอยู่ใกล้กันมากขึ้นทำให้ปฏิกิริยาในน้ำมีอัตราเร็วที่สูงขึ้นกว่าปฏิกิริยาในตัวทำละลายอินทรีย์ที่มีความเข้มข้นของสารตั้งต้นต่ำกว่า ตัวอย่างของ hydrophobic interaction ในธรรมชาติ เช่น การพับของโปรตีน (protein folding) ที่หันเอาหมู่เอมิโนที่มีขั้วต่ำเข้าไปอยู่ด้านใน และหันเอาหมู่เอมิโนที่มีขั้วปานกลาง หรือขั้วสูงออกมาเจอกับโมเลกุลของน้ำที่ล้อมรอบอยู่

เป็นเหตุให้รีเอเจนต์เข้าทำปฏิกิริยาในทิศทางที่เฉพาะเจาะจงทางด้านใดด้านหนึ่งมากกว่าอีกด้านหนึ่ง (enantioselectivity) เป็นเหตุให้เกิดผลิตภัณฑ์แบบเฉพาะเจาะจงนั่นเอง

เป็นที่ทราบกันดีว่าสารอินทรีย์ส่วนใหญ่ไม่ละลายน้ำแต่เพื่อให้ปฏิกิริยาในน้ำดำเนินไปได้ในบางครั้งจึงมีการใส่ตัวทำละลายอินทรีย์เข้าไปช่วยทำหน้าที่เป็น co-solvent เพื่อให้การละลายของสารตั้งต้นและรีเอเจนต์ต่าง ๆ ละลายได้ดีขึ้น ช่วยให้ปฏิกิริยาในน้ำเกิดได้ดีขึ้น แต่ในหลาย ๆ กรณีการใช้ co-solvent จะไปทำให้อัตราเร็วของปฏิกิริยาลดลงและ/หรือทำให้ได้สารผลิตภัณฑ์ในปริมาณที่น้อยลงทั้งนี้นอกจากการใช้ co-solvent แล้วการใช้สารจำพวกสารลดแรงตึงผิว (surfactant) เช่น Sodium dodecylsulfate (SDS) ยังช่วยให้การละลายในน้ำของสารอินทรีย์ดีขึ้น และในหลาย ๆ กรณีพบว่าช่วยให้ปฏิกิริยาในน้ำเกิดได้ดีกว่าการที่ไม่มีสารลดแรงตึงผิวเหล่านี้ ที่เป็นเช่นนี้เพราะเมื่ออยู่ในน้ำสารลดแรงตึงผิวจะช่วยลดผิวสัมผัสระหว่างโมเลกุลของสารไม่มีขั้วกับน้ำ และเมื่อความเข้มข้นของสารลดแรงตึงผิวเกินจุดๆ หนึ่ง (critical micelle concentration, CMC) มันจะอยู่ในรูปของ micelle ทำให้สารตั้งต้นซึ่งมักเป็นสารที่ไม่มีขั้วนั้นอยู่ใกล้กันมากขึ้น โดยจะรวมตัวกันอยู่บริเวณตรงกลางของ micelle ทำให้ปฏิกิริยาเกิดได้เร็วขึ้น การเร่งปฏิกิริยาใน micelle แบบนี้ เรียกว่า

micellar catalysis (Cordes and Dunlap, 1969; Engberts and Blandamer, 2001; Lindstrom, 2002)

กลุ่มวิจัยของ Prof. Kobayashi ได้ศึกษาการใช้สารลดแรงตึงผิวกับปฏิกิริยาทางเคมีอินทรีย์ที่มี Lewis acids เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา และพบว่าการใช้สารลดแรงตึงผิวทำให้ปฏิกิริยาเกิดได้ดีขึ้น กลุ่มวิจัยของเขาจึงได้พัฒนาสารในกลุ่มที่เรียกว่า Lewis acid-surfactant combined catalysts (LASCs) ขึ้นมาซึ่งมีส่วนที่เป็นอะตอมของโลหะ เหมือนกับ Lewis acid ทั่วไป แต่จะมีส่วนที่เป็นไฮโดรคาร์บอนสายยาวที่ปลายมีหมู่ซัลเฟตหรือซัลโฟเนตอยู่ด้วย (รูปที่ 7) ทำให้เมื่ออยู่ในน้ำสารดังกล่าวจะเกิดเป็น micelle เกิดขึ้นซึ่งตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็น Lewis acid-surfactant combined catalysts นี้พบว่าสามารถเร่งปฏิกิริยาจำพวก Diels-Alder reactions, aldol reactions, Mannich-type reactions, และ allylation reactions ในตัวทำละลายที่เป็นน้ำได้เป็นอย่างดี (Kobayashi et.al., 1997; Kobayashi et.al., 1997; Manabe et.al., 2000)



n = 3; M = Sc, Yb
n = 2; M = Mn, Cu, Co, Zn
n = 1; M = Ag, Na

รูปที่ 7 Lewis acid-surfactant combined catalysts ที่ได้รับการพัฒนาขึ้นในกลุ่มวิจัยของ Kobayashi

บทสรุป

ในช่วงหลายสิบปีหลังมานี้ นักเคมีได้ให้ความสนใจศึกษาปฏิกิริยาเคมีอินทรีย์ที่ใช้น้ำเป็นตัวทำละลายเพิ่มมากขึ้นดังจะเห็นได้จากตัวอย่างของปฏิกิริยาต่าง ๆ ดังที่ได้ยกตัวอย่างไปแล้ว รวมทั้งยังได้มี

การวิจัยและพัฒนาตัวเร่งปฏิกิริยาและรีเอเจนต์ต่าง ๆ เพื่อให้ปฏิกิริยาในน้ำเหล่านี้สามารถดำเนินไปได้เร็วขึ้นและให้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณที่มากขึ้นและมีความเฉพาะเจาะจงมากขึ้นอีกด้วย

ดังที่ได้อธิบายไปแล้วว่า ผลของ hydrophobic effect ในน้ำที่ทำให้โมเลกุลของสารอินทรีย์ที่มักเป็นสารไม่มีขั้ว มาอยู่ใกล้กันมากขึ้น และเกิดการเรียงตัวกันในลักษณะพิเศษแบบใดแบบหนึ่ง จึงเป็นเหตุให้ปฏิกิริยาในน้ำเกิดได้เร็วขึ้นและมีความเฉพาะเจาะจงของปฏิกิริยามากขึ้นกว่าปฏิกิริยาที่ใช้ตัวทำละลายอินทรีย์นั่นเอง

ทั้งนี้เชื่อว่าในอนาคตนักเคมีจะยังคงทำการศึกษาและวิจัยเพื่อพัฒนาวิธีการรวมทั้งตัวเร่งปฏิกิริยาใหม่ ๆ เพื่อที่จะทำให้ปฏิกิริยาทางเคมีอินทรีย์สามารถเกิดขึ้นได้โดยใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย ซึ่งจะช่วยประหยัดเวลา รวมถึงค่าใช้จ่ายและยังเป็นผลดีต่อสิ่งแวดล้อมอีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

- Azizi, N. and Saidi, M.R. (2005). Highly Chemoselective Addition of Amines to Epoxides in Water. *Organic Letters* 7(17): 3649-3651.
- Azizi, N. and Saidi, M.R. (2007). Highly efficient ring opening reactions of epoxides with deactivated aromatic amines catalyzed by heteropoly acids in water. *Tetrahedron* 63(4): 888-891.
- Bhattacharya, S. and Sengupta, S. (2004). Palladium catalyzed alkynylation of aryl halides (Sonogashira reaction) in water. *Tetrahedron Letters* 45(47): 8733-8736.
- Biscoe, M.R. and Breslow, R. (2003). Hydrophobically Directed Selective Reduction of Ketones. *J.Am.Chem.Soc.* 125(42): 12718-12719.
- Brandes, E., Grieco, P.A. and Gajewski, J.J. (1989). Effect of Polar Solvents on the Rates of Claisen Rearrangements: Assessment of Ionic Character. *J.Org.Chem.* 54(3): 515-516.
- Breslow, R., Maitra, U. and Rideout, D. (1983). Selective Diels-Alder Reactions in Aqueous Solutions and Suspensions. *Tetrahedron Letters* 24(18): 1901-1904.
- Breslow, R. (1991). Hydrophobic Effects on Simple Organic Reactions in Water. *Acc.Chem.Res.* 24(6): 159-164.
- Breslow, R., Groves, K. and Mayer, M.U. (2002). Antihydrophobic Cosolvent Effects for Alkylation Reactions in Water Solution, Particularly Oxygen versus Carbon Alkylations of Phenoxide Ions. *J.Am.Chem.Soc.* 124(14): 3622-3635.
- Byström, S.E., Aslanian, R. and Bäckvall, J.-E. (1985). Synthesis of protected allylamines via palladium-catalyzed amide addition to allylic substrates. *Tetrahedron Letters* 26(14): 1749-1752.
- Chanda, A. and Fokin, V.V. (2009). Organic Synthesis "On water". *Chem. Rev.* 109(2): 725-748.
- Connell, R.D., Rein, T., Åkermar, B. and Helquist, P. (1988). An Efficient, Palladium-Catalyzed Route to Protected Allylic Amines. *J.Org.Chem.* 53(16): 3845-3849.
- Cordes, E.H. and Dunlap, R.B. (1969). Kinetics of Organic Reactions in Micellar Systems. *Acc.Chem.Res.* 2(11): 329-337.
- Engberts, J.B.F.N. and Blandamer, M.J. (2001). Understanding organic reactions in water: from hydrophobic encounters to surfactant aggregates. *Chem.Commun.* 18: 1701-1708.
- Gajewski, J.J., Jurayj, J., Kimbrough, D.R., Gande, M.E., Ganem, B. and Carpenter, B.K. (1987). On the Mechanism of Rearrangement of Chorismic Acid and Related Compounds. *J.Am.Chem.Soc.* 109(4): 1170-1186.
- Grieco, P.A., Garner, P. and He, Z. (1983). "Micellar" catalysis in the aqueous intermolecular Diels-Alder Reaction: rate acceleration and

- enhanced selectivity. *Tetrahedron Letters* 24(18): 1897-1900.
- Grieco, P.A., Yoshida, K. and Garner, P. (1983). Aqueous Intermolecular Diels-Alder Chemistry: Reactions of Diene Carboxylates with Dienophiles in Water at Ambient Temperature. *J.Org.Chem.* 48(18): 3137-3139.
- Grieco, P.A., Brandes, E.B., McCann, S. and Clark, J.D. (1989). Water as a Solvent for the Claisen Rearrangement: Practical Implications for Synthetic Organic Chemistry. *J.Org.Chem.* 54(25): 5849-5851.
- Inoue, Y., Taguchi, M., Toyofuku, M. and Hashimoto, H. (1984). *N*-Allylation of Imides Catalyzed by Palladium(0). *Bull.Chem.Soc.Jpn.* 57(10): 3021-3022.
- Kobayashi, S., Wakabayashi, T., Nagayama, S. and Oyamada, H. (1997). Lewis Acid Catalysis in Micellar Systems. $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ -Catalyzed Aqueous Aldol Reactions of Silyl Enol Ethers with Aldehydes in the Presence of a Surfactant. *Tetrahedron Letters* 38(26): 4559-4562.
- Kobayashi, S., Wakabayashi, T. and Oyamada, H. (1997). Use of an Organometallic Reagent in Water: $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ -Catalyzed Allylation Reactions of Aldehydes in Micellar Systems. *Chem.Lett.* 26(8): 831-832.
- Kobayashi, S. (2013). The new world of organic reactions in water. *Pure Appl.Chem.* 85(6): 1089-1101.
- Kool, E.T. and Breslow, R. (1988). Dichotomous Salt Effects in the Hydrophobic Acceleration of the Benzoin Condensation. *J.Am.Chem.Soc.* 110(5): 1596-1597.
- Li, C.J. and Chen, L. (2006). Organic chemistry in water. *Chem.Soc.Rev.* 35(1): 68-82.
- Lindström, U.M. (2002). Stereoselective Organic Reactions in Water. *Chem.Rev.* 102(8): 2751-2772.
- Manabe, K., Mori, Y., Wakabayashi, T., Nagayama, S. and Kobayashi, S. (2000). Organic Synthesis Inside Particles in Water: Lewis Acid-Surfactant-Combined Catalysts for Organic Reactions in Water Using Colloidal Dispersions as Reaction Media. *J.Am.Chem.Soc.* 122(30): 7202-7207.
- Murahashi, S., Taniguchi, Y., Imada, Y. and Tanigawa, Y. (1989). Palladium(0)-catalyzed azidation of allyl esters. Selective synthesis of allyl azides, primary allylamines, and related compounds. *J.Org.Chem.* 54(14): 3292-3303.
- Nagano, T. and Kobayashi, S. (2009). Palladium-Catalyzed Allylic Amination Using Aqueous Ammonia for the Synthesis of Primary Amines. *J.Am.Chem.Soc.* 131(12): 4200-4201.
- Narayan, S., Muldoon, J., Finn, M.G., Fokin, V.V., Kolb, H.C. and Sharpless, K.B. (2005). "On Water": Unique Reactivity of Organic Compounds in Aqueous Suspension. *Angew.Chem.Int.Ed.* 44(21): 3275-3279.
- Otto, S. and Engberts, J.B.F.N. (2003). Hydrophobic interactions and chemical reactivity. *Org.Biomol.Chem.* 1(16): 2809-2820.
- Rideout, D.C. and Breslow, R. (1980). Hydrophobic Acceleration of Diels-Alder Reactions. *J.Am.Chem.Soc.* 102(26): 7816-7817.
- Wei, C. and Li, C.J. (2003). A Highly Efficient Three-Component Coupling of Aldehyde, Alkyne, and Amines via C-H Activation Catalyzed by Gold in Water. *J.Am.Chem.Soc.* 125(32): 9584-9585.