

บทที่ 2  
สารประกอบอะโรเมติกออกอิเล็กทรอนิกส์  
ที่มีสูตรชีก 5 อะตอมและมี 1 เอเทลอะตوم

หัวข้อ	
วัสดุประสงค์	29
2.1 การสังเคราะห์ pyrrole	31
แบบฝึกหัด	35
2.2 การสังเคราะห์ thiophene	35
แบบฝึกหัด	36
2.3 การสังเคราะห์ furan	37
แบบฝึกหัด	40
2.4 ปฏิกิริยาระหว่าง pyrrole, thiophene และ furan กับมิเต็กไครไฟฟ์	40
แบบฝึกหัด	55
2.5 ปฏิกิริยาระหว่าง pyrrole, thiophene และ furan กับนิวเคลียไฟฟ์	56
แบบฝึกหัด	58
สรุป	60



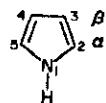
## บทที่ 2

# สารประกอบอะโรเมติกและไฮดรอไซเดต ที่มีสม�性ก 5 อะตอนและมี 1 เอต่ออะตอน

### วัตถุประสงค์

ในการศึกษาบทนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อให้

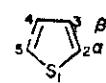
1. นักศึกษาสามารถสังเคราะห์และแสดงกลไกของการสังเคราะห์สารประกอบพวง pyrrole, thiophene และ furan ได้
2. นักศึกษาสามารถนำหลักการสังเคราะห์สารประกอบดังกล่าวมาประยุกต์ใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบที่เป็นผลิตผลที่ได้จากการหมาดได้
3. นักศึกษาสามารถอธิบายชนิดของปฏิกิริยา ตำแหน่งและกลไกที่เกิดขึ้นของสารประกอบเหล่านี้ รวมทั้งเหตุผลในการเกิดปฏิกิริยา
4. นักศึกษาสามารถหาผลิตผลและแสดงกลไกของสารประกอบพวง pyrrole, thiophene และ furan เมื่อทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่อัลกิล หรือทำปฏิกิริยากับกลดีไฮด์, คีโตน, imine และ immonium ion ได้



pyrrole



furan



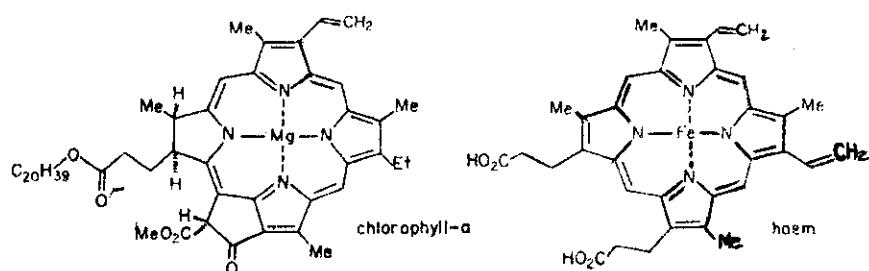
thiophene

ทั้ง pyrrole และ alkyl pyrrole ตัวง่าย ๆ เป็นของเหลวไม่มีสี มีกลิ่นคล้ายอนิลิน เมื่อตั้งทิ้งไว้ในอากาศจะเปลี่ยนเป็นสีดำเนื่องจากเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันด้วยตัวเอง (autooxidation) ในทางอุตสาหกรรมสังเคราะห์ pyrrole ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง furan กับแอมโมเนียในภาวะที่เป็นแกสโดยมีอะลูมินา (alumina) เป็นตัวเร่ง

สามารถแยก pyrrole ได้ครั้งแรกเมื่อปี ก.ศ. 1857 โดยทำปฏิกิริยาการแยกสลายกระดูกด้วยความร้อน (pyrolysis)

คำว่า pyrrole มาจากภาษากรีก แปลว่า สีแดง หมายถึง สีแดงสดของ pyrrole ที่ได้จากการทำไม้สักให้เข้มด้วยกรดไฮโดรคลอริก

มีการศึกษาเกี่ยวกับเรื่องของสารประกอบพวง pyrrole มาก เนื่องจากมีความเกี่ยวข้องกับผลิตผลที่ได้จากการธรรมชาติ เช่น เมื่อนำเข้ารีด ซึ่งเป็นสารสีของเม็ดโลหิตแดง และคลอโรฟิลล์ ซึ่งเป็นสารสีเขียวที่ได้จากการสังเคราะห์แสงของพืช มาทำปฏิกิริยาการแตกสลาย (degradation) ในที่สุดจะได้ผลิตผลสมนของ alkylpyrrole

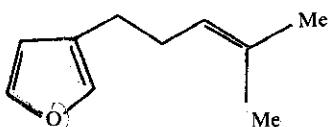


Thiophene เป็นคำมาจากภาษากรีก โดยคำว่า “theion” หมายถึง ชั้บเฟอร์ และ “plaino” หมายถึง ส่องแสง (Shining)

Thiophene เป็นของเหลว ในทางอุตสาหกรรมสังเคราะห์จากปฏิกิริยาระหว่างสาร-ประกอบไฮโดรคาร์บอนที่มีкар์บอน 4 อะตอมกับชัลเฟอร์ ในภาวะที่เป็นแกส ที่ 600°ซ.

ไม่พบ thiophene ในขบวนการเมtabolismของสัตว์ เช่น biotin (วิตามิน H) เป็น tetrahydrothiophene ซึ่งแสดงคุณสมบัติเป็นอะลิไฟติกไฮโดรเจน

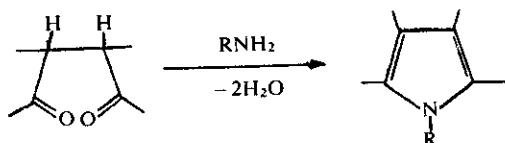
Furan มาจากคำในภาษาอิตาลีว่า “furfur” หมายถึง รำข้าว เป็นสารประกอบที่ระเหยได้ง่าย มีกลิ่นชวนคุณ ในทางอุตสาหกรรมสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาการจัดการอนไดออกไซด์ของ furfural (2-fomylfuran) ในภาวะที่เป็นแก๊ส พบรในสารประกอบพวง terpene เช่น perillene



perillene

## 2.1 การสังเคราะห์ pyrrole

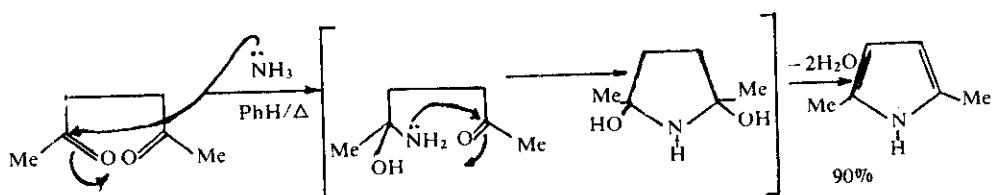
1. จากสารประกอบที่มีหมู่การบันนิลที่คำແแนงที่ 1 และ 4 (1, 4 – dicarbonyl) กับแอมโมเนียหรือเอมีนชนิดปฐมภูมิ (primary amine)



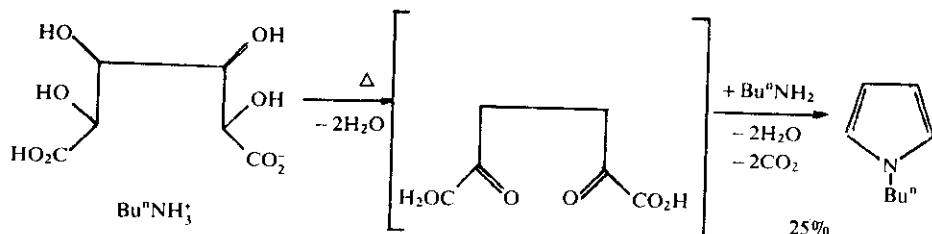
### ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Paal – Knorr (Paal – Knorr Synthesis)

สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาระหว่างแอมโมเนียหรือเอมีนชนิดปฐมภูมิกับสารประกอบที่มีหมู่การบันนิลที่คำແแนง 1, 4 โดยเอมีนทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าไปทำปฏิกิริยาที่การบันนิลของหมู่การบันนิลทั้ง 2 หมู่ แล้วมีการจัดหน้า 2 โนเลกุล

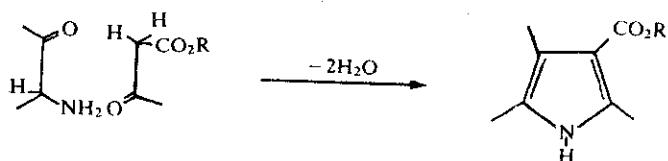
### ตัวอย่าง



นอกจากนี้ยังใช้ปฏิกิริยานี้ในการสังเคราะห์ N-alkyl pyrrole โดยการกลั่นแห้ง (dry distillation) เกลือ alkylammonium ของกรด music หรือ saccharic โดยผ่านอินเตอร์มิเดียต เป็นสารประกอบที่มีหมู่การบันนิลที่คำແแนง 1, 4 ดังนี้



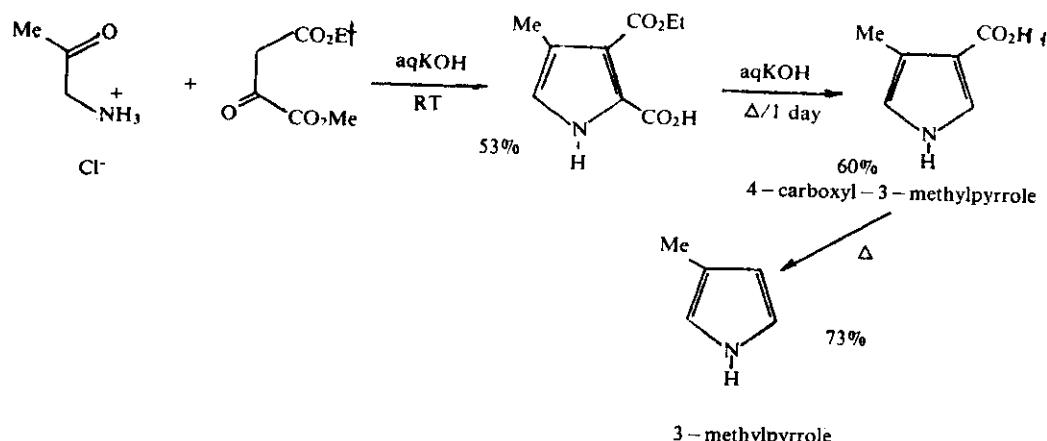
## 2. จากการประกอบการ์บอนิลที่มีหมู่อะมิโนที่ตำแหน่งอัลฟ้า ( $\alpha$ -aminocarbonyl)



### ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Knorr (Knorr Synthesis)

สังเคราะห์จากการประกอบการ์บอนิลที่มีหมู่อะมิโนที่ตำแหน่งอัลฟ้า และสารประกอบการ์บอนิลที่ไป proton ของหมู่เมทิลีนที่ตำแหน่งอัลฟ้าถูกทำให้ว่องไวขึ้น เช่น หมู่เมทิลีนนั้นตอกับหมู่เอสเทอร์ โดยสารประกอบการ์บอนิลที่มีหมู่อะมิโนที่ตำแหน่งอัลฟ้าเป็นตัวให้ในโครงสร้าง และการ์บอนที่ตำแหน่ง 2, 3 ส่วนสารประกอบการ์บอนิลอีกไม่เกลุกหนึ่งให้การ์บอนตำแหน่ง 4 และ 5 ของสารประกอบ pyrrole ที่สังเคราะห์ได้

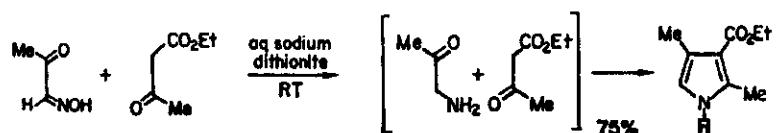
ตัวอย่าง การสังเคราะห์ 4-carboxy-3-methylpyrrole ซึ่งเมื่อทำปฏิกิริยาการขัดการ์บอน-ไดออกไซด์แล้วให้ผลิตผลเป็น 3-methylpyrrole



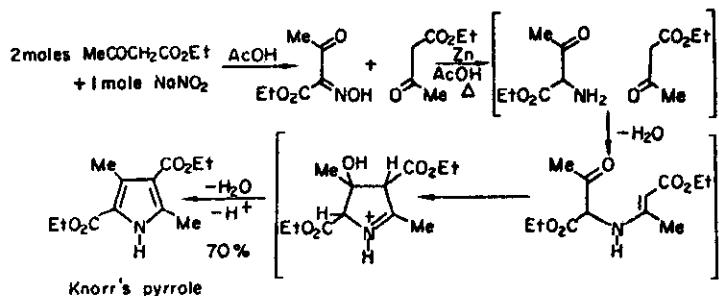
ปฏิกิริยานี้เกิดได้เฉพาะเมื่อหมู่เมทิลีนของสารประกอบการ์บอนิลถูกทำให้ว่องไวขึ้น

เท่านั้น เช่น อุญในรูปของแอกซิโตแอกซิติก เอสเทอร์ เพื่อให้สารประกอบนี้ทำปฏิกิริยาร่วมค้ากับสารประกอบการบอนิลที่มีหมู่อะมิโนที่ตำแหน่งอัลฟ้า ให้ pyrrole ก่อนที่จะเกิดการรวมตัวกันเอง ซึ่งจะทำให้ปริมาณของ pyrrole ลดลง

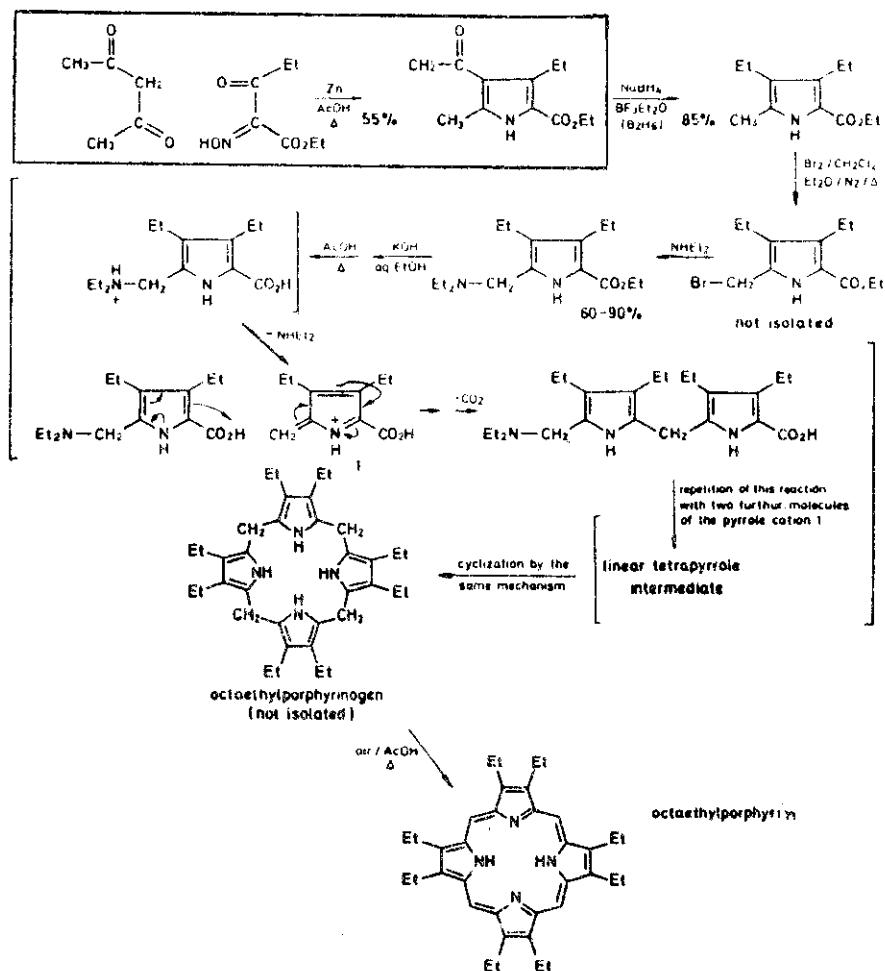
เนื่องจากสังกะสีในกรดแอกซิติกหรือ sodium dithionite สามารถรีดิวส์หมู่ oximino ( $= \text{N}-\text{OH}$ ) ให้เป็นหมู่อะมิโนได้โดยไม่เกิดปฏิกิริยา กับหมู่carbonyl และเอสเทอร์ เพื่อหลีกเลี่ยงปฏิกิริยาข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น จึงสังเคราะห์สารประกอบการบอนิลที่มีหมู่อะมิโนที่ตำแหน่งอัลฟ้า จากสารประกอบ oximino ดังนี้



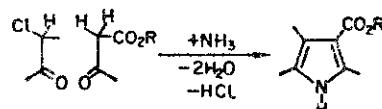
เนื่องจากสารเดสังเคราะห์สารประกอบที่มีหมู่ oximino ได้จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบการบอนิลและโซเดียมไนโตรที่ จึงสังเคราะห์ pyrrole จากสารประกอบการบอนิล 2 โมเลกุลได้ โดยเปลี่ยนโมเลกุลหนึ่งให้เป็นสารประกอบที่มีหมู่ oximino แล้วรีดิวส์ให้เป็นอะมิโน และอีกโมเลกุลหนึ่งไม่เกิดปฏิกิริยาได้ ดังนี้



ใช้ปฏิกิริยานี้ในการสังเคราะห์ octaethylporphyrin ซึ่งเป็นผลิตผลที่ได้จากการธรรมชาติ (natural product) ที่มีโครงสร้างหลักเป็น pyrrole ดังนี้



### 3. จากสารประกอบการบอนิลที่มีหมู่แอลกอเจนที่คำหน่ออัลฟ้า ( $\alpha$ -halocarbonyl)

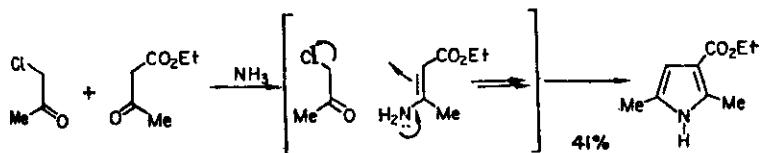


#### ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Hantzsch (Hantzsch Synthesis)

สังเคราะห์จากปฏิกิริยาการรวมตัวกันระหว่างสารประกอบการบอนิลที่มีหมู่แอลกอเจนที่คำหน่ออัลฟ้า คือเอสเตเทอร์ และแคมโนนีน

วิธีนี้เป็นวิธีที่ปรับปรุงมากจากการสังเคราะห์ furan โดยวิธีการสังเคราะห์แบบ

Feist-Benary (คู่ข้อ 2 จากหัวข้อที่ 2.3) โดยการเพิ่มแอนโนนเนียเข้าไปในปฏิกิริยา



### แบบฝึกหัด

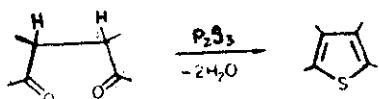
1. จงสังเคราะห์ จาก และ  $\text{CHCl}_3$  ใน  $\text{NaOH}$   
และรีเอเรนต์อื่นที่เหมาะสม

2. จงเขียนผลิตผลของปฏิกิริยา

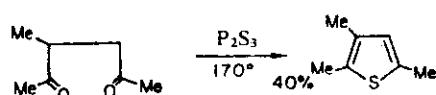


## 2.2 การสังเคราะห์ thiophene

1. จากสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1 และ 4

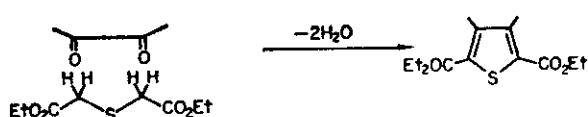


เป็นการสังเคราะห์ thiophene โดยการเติมชัลเฟอร์เข้าไปในกระบวนการประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1 และ 4 โดยให้ทำปฏิกิริยากับฟอสฟอริกหรือฟอสฟอรัสชัลไฟฟ์



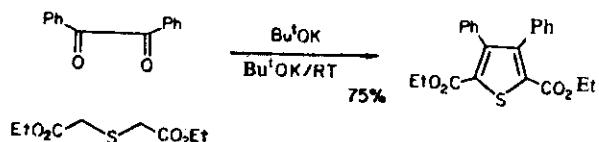
2. จากสารประกอบ thiодiacetate และ mercaptoacetate

- a. จากสารประกอบ thiodiacetate และสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 2

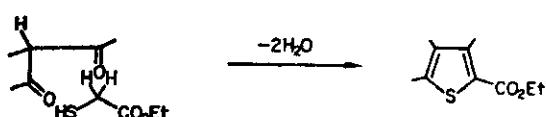


ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Hinsberg (Hinsberg Synthesis)

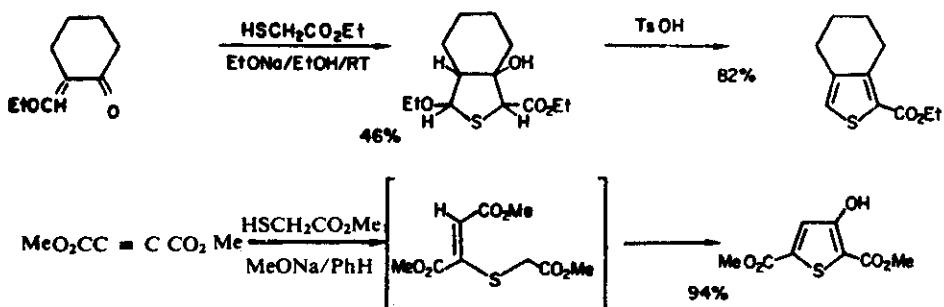
เป็นปฏิกิริยาการรวมตัวแบบ Aldol ระหว่างสารประกอบ diethyl thiodiacetate กับสารประกอบที่มีหมู่кар์บอนิลที่ตำแหน่ง 1 และ 2 โดยที่สารประกอบได้การบันดาลที่ใช้อาจเป็นสารประกอบใดก็ได้ รวมทั้ง oxalic ester ดังนี้



ช. จากสารประกอบ mercapto acetate กับสารประกอบที่มีหมู่кар์บอนิลที่ตำแหน่ง 1 และ 3

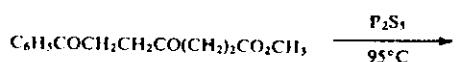


นอกจาก mercaptoacetate จะทำปฏิกิริยากับสารประกอบที่มีหมู่кар์บอนิลที่ตำแหน่ง 1 และ 3 ได้แล้ว ยังทำปฏิกิริยากับสารประกอบ conjugated acetylenic ester หรือคิโตอนได้ โดยเกิดปฏิกิริยาการเพิ่มเข้าของ thiolate anion และปิดวงด้วยปฏิกิริยาแบบ Claisen ดังนี้



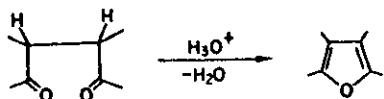
## แบบฝึกหัด

### 3. จงเขียนผลิตผลที่ได้จากปฏิกิริยา



## 2.3 การสังเคราะห์ furan

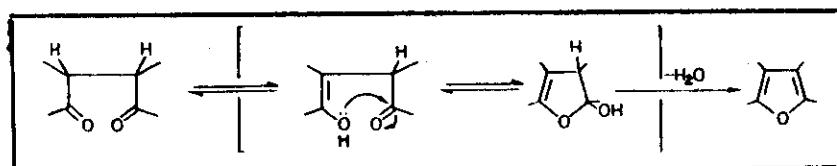
### 1. จากสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตัวแทนง 1 และ 4



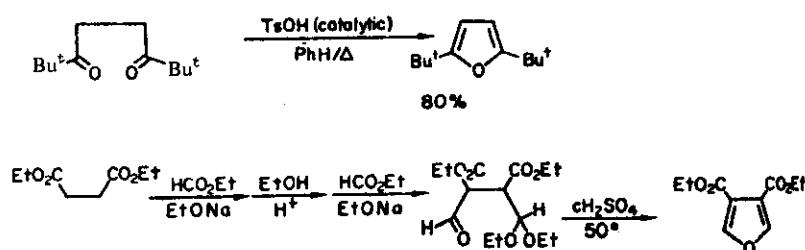
#### การสังเคราะห์แบบ Paal – Knorr (Paal – Knorr Synthesis)

เป็นปฏิกิริยาการปิดวงของสารประกอบได้การบอนิลและมีการขัดน้ำ นักทำปฏิกิริยาในภาวะที่มีกรดเข้มข้น เพื่อช่วยให้การขัดน้ำดียิ่งขึ้น ปฏิกิริยาเกิดเนื่องจากคาร์บอนิลหมู่หนึ่งของสารประกอบได้การบอนิลเกิดปฏิกิริยา protonation หรือ resonance ให้อินอลและออกซิเจนของอินอลทำหน้าที่เป็นนิวเคลียไฟฟ์ ไปทำปฏิกิริยากับการบอนของหมู่คาร์บอนิลอีกหมู่หนึ่งของโมเลกุลเกิดการปิดวง หลังจากเกิดปฏิกิริยาการขัดน้ำ ให้ผลิตผลเป็น furan

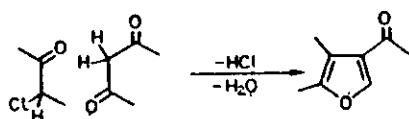
กลไก



ตัวอย่าง



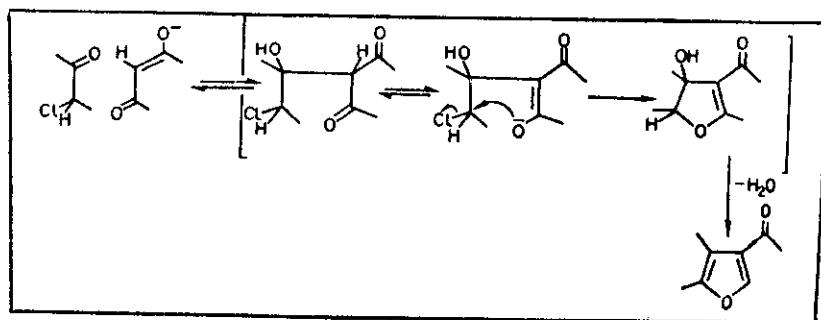
### 2. จากสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่แอกโซเจนที่ตัวแทนง อัลฟ่า



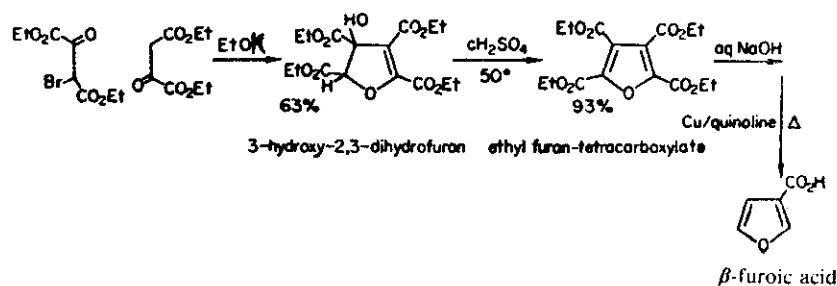
#### ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Feist – Benary (Feist – Benary Synthesis)

เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ furan จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบอนิลที่มีหมู่แอลโเจนที่ตำแหน่งอัลฟ้า กับสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 ในภาวะที่เป็นด่าง แต่ด่างที่ใช้ต้องไม่ใช่แอมโมเนีย เพราะถ้าใช้แอมโมเนียจะเกิดปฏิกิริยาการรวมตัวกันระหว่างหมู่คาร์บอนิลกับแอมโมเนียให้อีกนานีน ซึ่งจะได้ผลิตผลเป็น pyrrole แทน (ดูข้อ 3 จากหัวข้อ 2.1)

ปฏิกิริยานี้เป็นปฏิกิริยาที่ง่ายที่สุดในการสังเคราะห์ furan เกิดจากการรวมตัวแบบ Aldol ระหว่างสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 กับหมู่คาร์บอนิลของสารประกอบค่าร์บอนิลที่มีหมู่แอลโเจนที่ตำแหน่งอัลฟ้า และปัจจุบันนี้องจากออกซิเจนของอินออกไซด์แอนไฮเดรตที่ได้จากการเกิดโปรดอนทอโทเมอไหรเซชันของสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ไปแทนที่แอลโเจน (ในตัวอย่างนี้ใช้คลอริน) ให้ 2, 3-dihydrofuran หลังจากนี้ ให้ผลิตผลเป็น furan ดังนี้



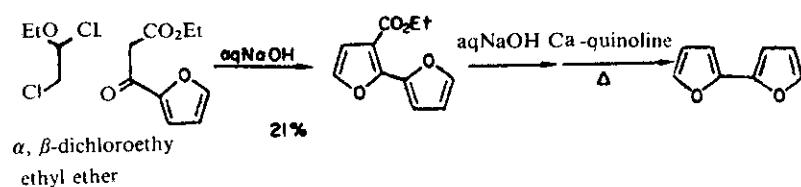
โดยทั่วไปไม่สามารถแยก dihydrofuran จากปฏิกิริยาได้ คือ จะได้ผลิตผลเป็นอะโรเมติก furan เลย แต่มีบางปฏิกิริยาที่สามารถแยกสารประกอบนี้ได้ก่อนเกิดปฏิกิริยาการขัดออก เช่น ปฏิกิริยาการสังเคราะห์ furan จาก tetracarboxylic ester พนว่าสามารถแยก 3-hydroxy-2,3-dihydrofuran ออกจากปฏิกิริยาได้ หลังจากนำไปทำปฏิกิริยาการขัดcarbonon ได้ออกไซด์ได้ผลิตผลสุดท้ายเป็นกรด  $\beta$ -furoic acid



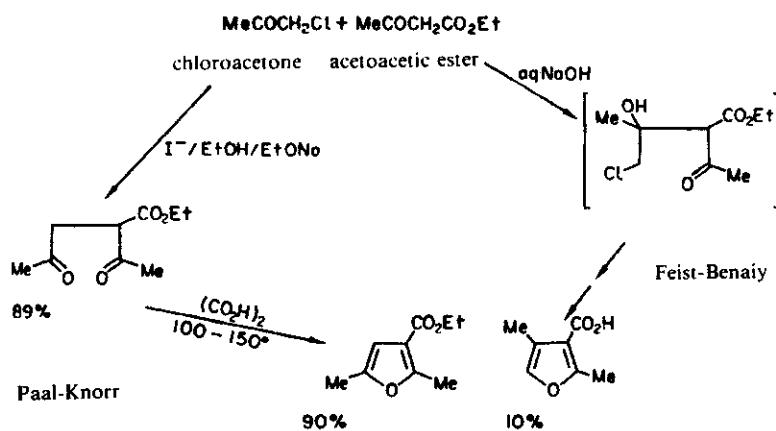
ปฏิกิริยานี้เป็นปฏิกิริยาที่พิสูจน์ให้เห็นว่า ในการสังเคราะห์ furan โดยวิธีนี้มี

2, 3 – dihydrofuran เกิดขึ้นจริง ตามที่ได้แสดงกลไกไว้ในตอนด้าน

นอกจากนี้ยังพบว่า สามารถสังเคราะห์สารประกอบ furan ที่ไม่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งอัลฟ้า, บีต้าได้จากสารประกอบ chloroacetaldehyde เช่น จาก  $\alpha, \beta$  – dichloroethyl ether ดังนี้



พิจารณาการสังเคราะห์ furan โดยวิธีในข้อที่ 1 สารตั้งต้นเป็นสารประกอบที่มีหมุนวนอนิลที่ตำแหน่ง 1, 4 ซึ่งสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่อัลกิล (alkylation) ระหว่างสารประกอบที่มีหมู่การอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 กับสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่แอลกออล ene ที่ตำแหน่งอัลฟ้า และสารประกอบทั้ง 2 ชนิดนี้ต่างก็เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ furan ในหัวข้อที่ 2 เช่นเดียวกัน ดังนั้น การสังเคราะห์ furan ทั้ง 2 วิธี จึงมีสารตั้งต้นร่วมกัน เช่น การสังเคราะห์ furan จากปฏิกิริยาระหว่าง chloroacetone กับ acetoacetic ester ดังนี้

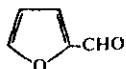


จะเห็นว่า เมื่อทำปฏิกิริยาในสารละลายน้ำ (ในขั้นตอนแรก) จะเกิดการรวมตัวกันแบบ Aldol ซึ่งเป็นการสังเคราะห์ furan โดยวิธีในหัวข้อที่ 2 (Feist – Benary Synthesis) และเมื่อทำปฏิกิริยาในสารละลายน้ำและออกไซด์ (ในขั้นตอนแรก) จะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่คลอไรด์ให้สารประกอบที่มีหมู่การอนิลที่ตำแหน่ง 1, 4 ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ furan ในหัวข้อที่ 1 (Paal – Knorr Synthesis) โดยที่การสังเคราะห์ทั้ง 2 วิธี จะให้ furan ที่เป็นไอโซเมอร์กัน

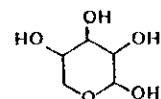
## แบบฝึกหัด

4. จงเตรียมสารประกอบต่อไปนี้จากสารตั้งต้นที่กำหนดให้ และรีอเจนต์อื่น ๆ ที่เหมาะสม

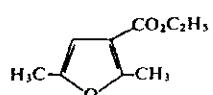
4.1 furfural



จาก



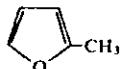
4.2



จาก

$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{Cl}$  และ  $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$

4.3



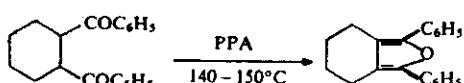
จาก



และ  $\text{NaC}\equiv\text{CH}$

4.4 furfural จาก pentose

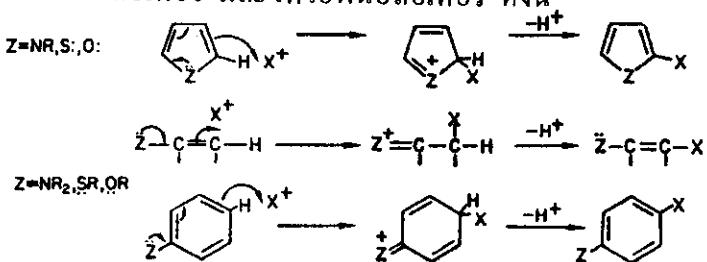
5. จงเขียนกลไกของปฏิกิริยาอย่างละเอียด



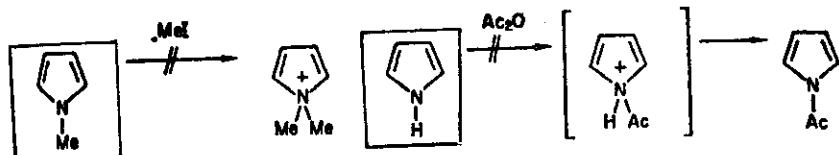
2.4 ปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบ pyrrole, thiophene และ furan กับอิเล็กโทรไฟล์

สารประกอบเหล่านี้เกิดปฏิกิริยาการแทนที่กับอิเล็กโทรไฟล์ได้ง่าย เนื่องจากภายใน ประกอบด้วย 6 ไฟ-อิเล็กตรอน ทำให้เป็นโนมเลกุลที่มีอิเล็กตรอนมาก (electron-rich) และ เชื่อมโยงกันโดยใช้อิเล็กตรอนกับวง ทำให้การบอนมีประจุค่อนข้างเป็นลบ

กลไกของปฏิกิริยาคัลัยกับกลไกของสารประกอบพวกลื่นน้ำมัน, อินอลอีเทอร์, ไกโอล อินอลอีเทอร์, อนิลิน พืนออลอีเทอร์ และไกโอลฟืนออลอีเทอร์ ดังนี้



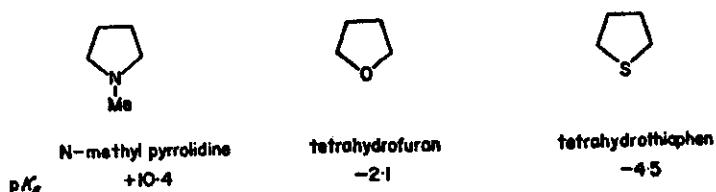
ไม่พบปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างเส Hawthorne กับ pyrrole เมื่อนำมาปฏิกิริยากับ N-methyl pyrrole หรือ *n*-acetylpyrrole ตามลำดับ



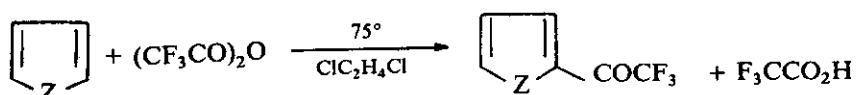
ที่เป็นเช่นนี้อธิบายได้จากอินเตอร์มิเดียตที่เกิดขึ้นเมื่อ pyrrole ทำปฏิกิริยากับ N-methyl pyrrole คือ ถ้าปฏิกิริยาเกิดที่การบอนของวง จะให้อินเตอร์มิเดียตที่การบอนมีประจุบวกที่สามารถเคลื่อนที่ไปได้รอบวง เนื่องจากมีเรโซแนซ์กันเพื่อเลือกต่ออน แต่ถ้าปฏิกิริยาเกิดที่ในโครงเงนจะให้อินเตอร์มิเดียตที่ในโครงเงนมีประจุบวกซึ่งไม่สามารถเคลื่อนที่ได้ ดังนั้น อินเตอร์มิเดียต (1) จึงเสถียรกว่า (2) จึงทำให้ปฏิกิริยาเกิดขึ้นที่การบอนเสมอ



เมื่อเปรียบเทียบความไวในการเกิดปฏิกิริยาของสารประกอบทั้ง 3 ชนิด พบว่า pyrrole เกิดปฏิกิริยาได้ง่ายที่สุด เนื่องจากในโครงเงนสามารถให้อิเล็กตรอնได้ง่ายที่สุด และอธิบายได้จากสภาพเบสของสารประกอบบ้มด้วยของในโครงเงน, ชัลเฟอร์ และออกซิเจน ดังนี้



ตัวอย่าง นำ pyrrole, thiophene และ furan มาทำปฏิกิริยากับ trifluoroacetic anhydride

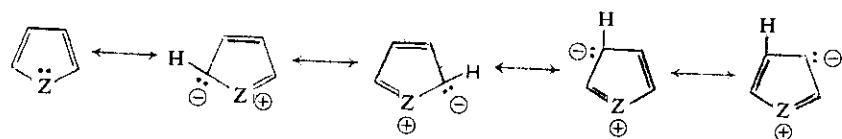


$$Z = \text{NH, S, O}$$

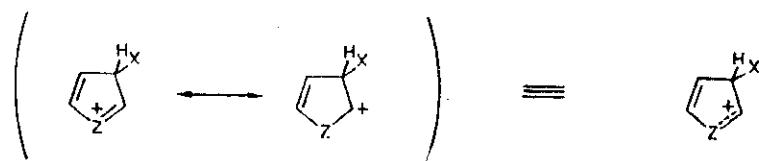
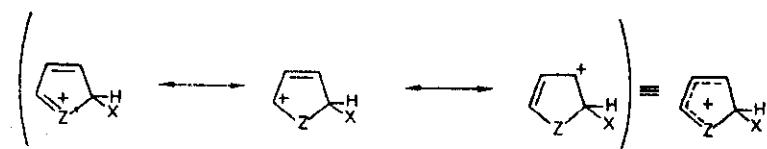
พบว่าอัตราเร็วในการเกิดปฏิกิริยาเป็นดังนี้ pyrrole เกิดปฏิกิริยาเป็น  $5.3 \times 10^7$ , furan เป็น  $1.4 \times 10^2$  เท่าของ thiophene

และจากตัวอย่างจะเห็นว่า อิเล็กโทรไฟฟ์เข้าที่ตำแหน่งอัลฟ่า ทั้งที่เมื่อพิจารณาโครงสร้าง

เรโซแนนซ์ของสารประกอบประเภทนี้ พนว่าที่การบอนด์แทนงอัลฟ้าและบีตาต่างกันมีประจุลบ  
ทั้งคู่



แต่ที่เป็นเช่นนี้อธิบายได้จากเสถียรภาพเนื่องจากเรโซแนนซ์ของอินเตอร์มิเดียตที่เกิดขึ้น เมื่ออิเล็กโตรไฟล์เข้าที่ตำแหน่งอัลฟ้าและบีตา ดังนี้

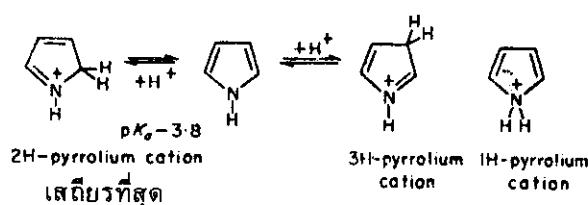


จะเห็นว่าเมื่ออิเล็กโตรไฟล์เข้าที่ตำแหน่งอัลฟ้า ประจุบวกของอินเตอร์มิเดียตที่เกิดขึ้นมีการเคลื่อนที่ได้มากกว่าเมื่ออิเล็กโตรไฟล์เข้าที่ตำแหน่งบีตา ดังนั้น เมื่อทำปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ยังเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งอัลฟ้าดีกว่าตำแหน่งบีตา

### 1. ปฏิกิริยาเพิ่มโปรตอน

#### Pyrrole

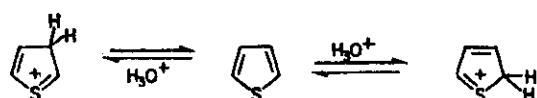
ปฏิกิริยานี้เป็นปฏิกิริยาผันกลับเกิดปฏิกิริยาได้ทุกตำแหน่ง โดยเกิดที่ในไตรเจนไดเร็วที่สุด และเกิดที่การบอนด์แทนงอัลฟ้าได้เร็วกว่าบีตา 2 เท่า แต่ 2H-pyrrolium ion จะเสถียรที่สุด (thermodynamically)



### Thiophene

โดยทั่วไป thiophene ค่อนข้างเสถียรต่อกรด ยกเว้นเมื่อทำในภาวะรุนแรง ดังนั้นปฏิกิริยาที่เมื่อ pyrrole หรือ furan ทำปฏิกิริยานภาะที่เป็นกรดแล้วเกิดการสลายตัวเนื่องจากการเป็นตัวเร่ง (acid – catalysed decomposition) หรือเกิดโพลิเมอร์ จะเกิดปฏิกิริยาได้กับ thiophene

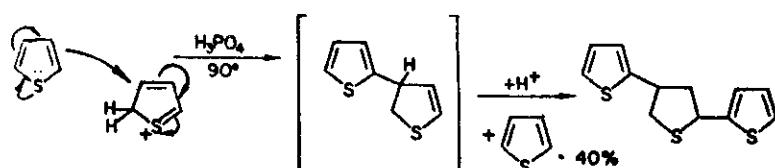
เมื่อ thiophene ทำปฏิกิริยากับกรดซัลฟูริกในน้ำ เกิดปฏิกิริยาการเพิ่มโปรดอนที่ตัวแทนของฟ้าได้เร็วกว่าปีศา



เสถียรน้อยกว่า

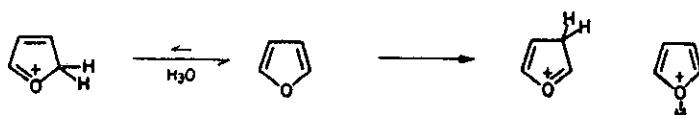
เสถียรมากกว่า

เมื่อทำปฏิกิริยาน 100% กรดฟอสฟอริก ให้ผลิตผลที่ได้จากการรวมตัวกันของ 3 โนเมเลกุล (trimer) โดยเกิดผ่านอนเตอร์มิเดียตเป็น 2 H – thiophenium cation



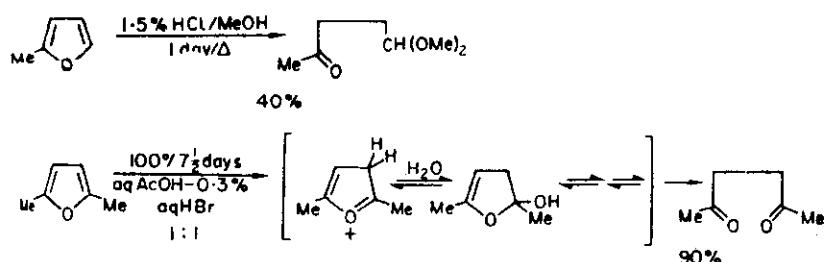
### Furan

เมื่อ furan ทำปฏิกิริยากับกรดซัลฟูริกเข้มข้นหรือกรด酇ิอิสที่แรง เช่น อะซูมินัม–คลอไรด์ เกิดปฏิกิริยาการสลายตัวทันที แต่ทำปฏิกิริยากับกรดไฮโตรคลอโรริกเข้มข้นหรือในตัวทำละลายที่ไม่มีหมู่ไฮดรอกซิล (non-hydroxylic solvent) เกิดปฏิกิริยาการเพิ่มโปรดอน และทำปฏิกิริยากับกรดเกลือแร่ที่เจือจางด้วยน้ำ ขณะร้อนเกิดปฏิกิริยาการเปิดวง (ดูปฏิกิริยาของ protonated furan ข้างล่าง)



ปฏิกิริยาของ furan ที่ถูกเพิ่มโปรดอนแล้ว พนเสนอยในปฏิกิริยาระหว่าง furan กับน้ำ หรือแอลกอฮอล์ ซึ่งประกอบด้วยการเพิ่มเข้าของนิวเคลียไฟล์ (น้ำหรือแอลกอฮอล์) ให้อินเตอร์มิเดียตที่ประจุบวกแล้วเกิดการเปิดวง ให้สารประกอบที่มีหมุนการอนิลที่ตัวแทนของ 1, 4 ปฏิกิริยานี้

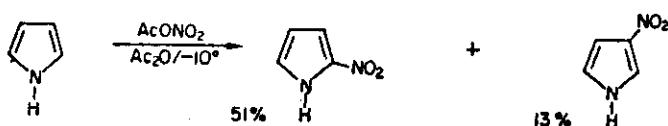
เป็นปฏิกิริยาผันกลับของการสังเคราะห์ furan (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 2.3)



## 2. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ในไตร

### Pyrrole

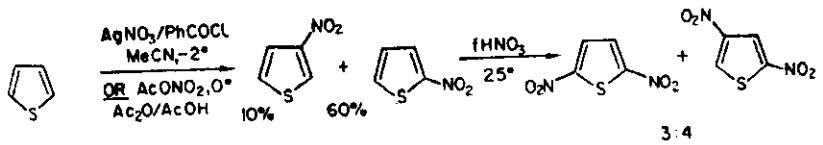
Pyrrole จะสามารถเมื่อใช้รีเอเจนซ์นิดเดียวกับที่ใช้ในปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ในไตรของสารประกอบบนชีน แต่เมื่อทำปฏิกิริยากับแอกซิทิลในเตรทไนแอซีติกแอนไฮไดรต์ ซึ่งสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาระหว่างกรดไนตริกชนิด fuming กับแอกซิทิคแอนไฮไดรต์ที่อุณหภูมิต่ำ จะเกิดปฏิกิริยาที่คำแนะนำงอัลฟ้าด้วยอัตราเร็วเป็น  $1.3 \times 10^5$  และที่คำแนะนำงบีตาด้วยอัตราเร็วเป็น  $2 \times 10^4$  เท่าของบนชีน



ถ้าในไตรเจนของ pyrrole มีหมู่แทนที่เป็นหมู่อัลกิล (N-alkylated-pyrrole) จะเพิ่มปริมาณผลิตผลที่ได้จากการแทนที่คำแนะนำงบีตา เช่น ทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ในไตร N-methylpyrrole ให้อัตราการแทนที่คำแนะนำงอัลฟ้า : บีตา เป็น 2:1 ขณะที่ 2-methyl pyrrole เป็น 6:1 เมื่อทำปฏิกิริยาในภาวะเดียวกัน

### Thiophene

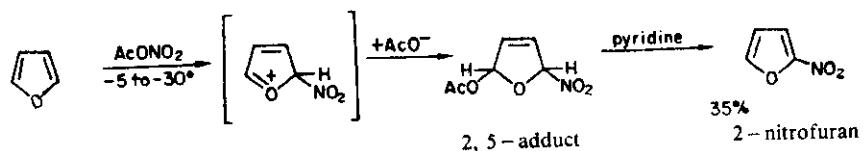
เมื่อ thiophene ทำปฏิกิริยากับรีเอเจนต์ทั่วไปที่ใช้ในปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ในไตร เช่น กรดแอกซิทิคในกรดไนตริกจะเกิดปฏิกิริยารุนแรงมาก แต่ถ้าใช้รีเอเจนต์ที่อ่อนลง เช่น เงินในเตรทไนกรดคลอไรด์ หรือแอกซิทิลในเตรทไนกรดแอกซิทิคและแอกซิทิคแอนไฮไดรต์ จะให้  $\alpha$ - และ  $\beta$ -nitrothiophene ในอัตราส่วน 6:1 และพบว่าเมื่อทำปฏิกิริยากับ nitronium borofluoride ในอีเทอร์ ให้ผลิตผลที่ได้จากการเกิดการแทนที่ด้วยหมู่เดียวถึง 91%



สำหรับ 2-methylthiophene จะเกิดปฏิกิริยาได้กับกรดในตริกชนิด fuming

#### Furan

เมื่อ furan ทำปฏิกิริยากับแอกซิทิลไนเตรท ให้อินเตอร์มิเดียตเป็น 2, 5-adduct ซึ่งเป็น อินเตอร์มิเดียตที่แตกต่างจากอินเตอร์มิเดียตที่ได้จากปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ในโครงของ pyrrole หรือ thiophene เกิดเนื่องจากแอกซิทেตแอน “ไอออนทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์”เข้าทำปฏิกิริยา กับอินเตอร์มิเดียตที่ได้จากการเพิ่มน้ำในโครงเข้าไปที่ตำแหน่งอัลฟ่าของ furan หลังจากให้ความร้อนหรือเติมไฟรีดีนลงไปเกิดการขัดกรดแอกซิติก ให้ 2-nitrofuran



เมื่อใช้รีเอเจน์เป็น nitronium borofluoride ในอีเทอร์ ก็ให้ผลิตผลเป็น 2-nitrofuran เช่นกัน แต่เนื่องจากรีเอเจนตนี้ไม่มีนิวคลีโอไฟล์ที่ดีอยู่ด้วย จึงไม่ให้อินเตอร์มิเดียตเป็น 2, 5-adduct ปฏิกิริยาเกิดจากการขัด proton ของอินเตอร์มิเดียตตัวแรกโดยตรง

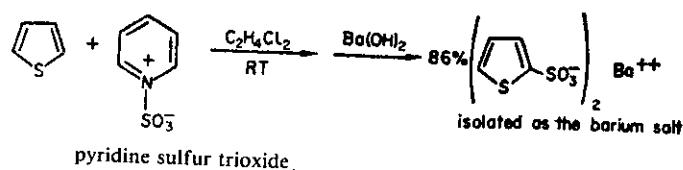
### 3. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ชั้นฟูนิก

#### Pyrrole

รีเอเจนต์ที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ชั้นฟูนิกของ pyrrole ต้องเป็นรีเอเจนต์ อ่อน ๆ ที่มีสภาพกรดต่ำ เช่น pyridine sulfur trioxide โดย pyrrole ถูกเปลี่ยนให้เป็น 2-sulfonated pyrrole และถ้าที่ตำแหน่ง 2 และ 5 ของ pyrrole มีหมู่แทนที่อยู่แล้ว ปฏิกิริยาจะเกิดที่ ตำแหน่งที่ 3 ได้

#### Thiophene

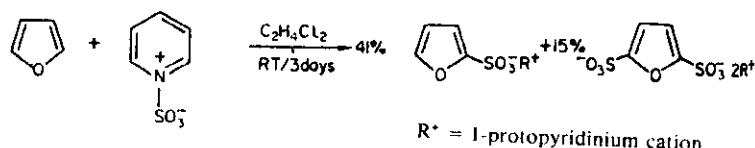
Thiophene ทำปฏิกิริยากับ pyridine sulfur trioxide ให้ผลิตผลเป็น 2-sulfonated thiophene หลังจากทำปฏิกิริยากับกรดกลีอเร่ ให้ thiophene-2-sulfonic acid ซึ่งสามารถ ใช้โคโรไลซ์กลับไปเป็น thiophene ได้ โดยทำให้ร้อนอย่างยิ่งด้วยไอน้ำ



เช่นเดียวกับ pyrrole คือ ไม่สามารถสังเคราะห์ thiophene - 3 - sulfonic acid ได้ ยกเว้น เมื่อ thiophene มีหมู่แทนที่ตำแหน่ง 2 และ 5 อยู่แล้ว จึงจะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 3

#### Furan

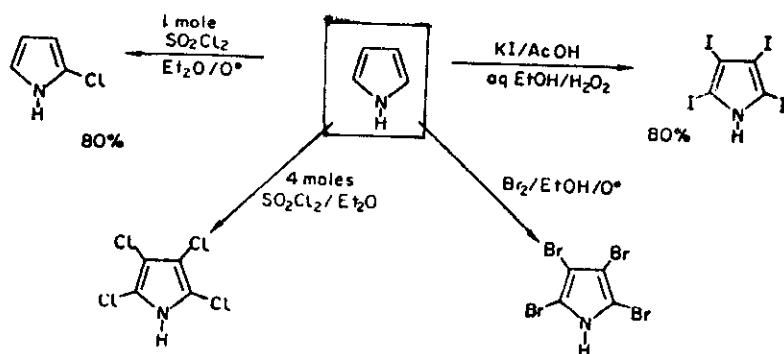
ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ชัลโ芬ิกของ furan ก็เกิดเช่นเดียวกับ pyrrole และ thiophene คือ เกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 2 หรือ 5 (ตำแหน่งอัลฟ่า) เมื่อใช้ pyridine sulfur trioxide เป็นรีเอเจนต์ และจะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 3 ได้เมื่อ furan มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 2 และ 5 อยู่แล้ว



#### 4. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไฮโลด์

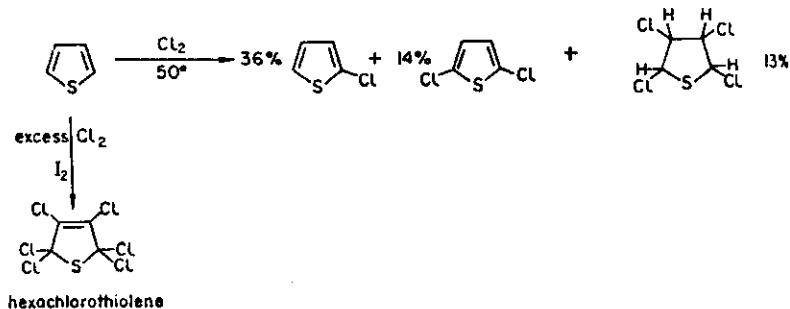
##### Pyrrole

Pyrrole เกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไฮโลด์ ให้ผลิตผลเป็น pyrrole ที่ถูกแทนที่ด้วยไฮโลเจนทั้ง 4 ตำแหน่ง (tetrahalogenation) ยกเว้น เมื่อใช้รีเอเจนต์พิเศษจึงเกิดปฏิกิริยาแทนที่ตำแหน่งเดียว เช่น ทำปฏิกิริยากับ sulfonyl chloride ให้ 2-chloropyrrole ซึ่งเป็นสารประกอบที่ไม่เสถียร ไม่สามารถทำปฏิกิริยาการแทนที่ตำแหน่งเดียวกับ alkylpyrrole ได้ เพราะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่ง benzylic ให้ pyrrol alkyl halide ที่วงศ์ไวนากาเนมอ



### Thiophene

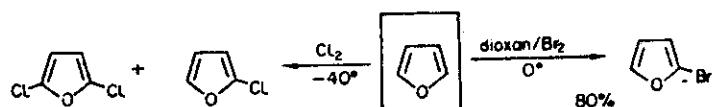
เมื่อ thiophene ทำปฏิกิริยากับคลอริน 1 โมลที่  $50^{\circ}\text{C}$  ให้ผลิตผลเป็น 2-chlorothiophene, 2, 5-dichlorothiophene และผลิตผลเกิดจากปฏิกิริยาการเพิ่มเข้า ดังนี้



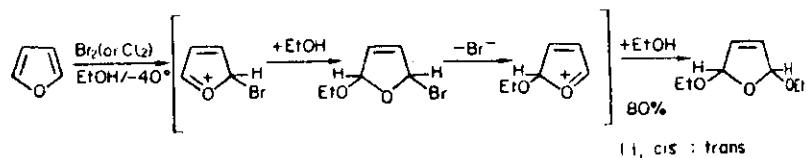
แต่เมื่อทำปฏิกิริยากับคลอรินมากเกินพอด้วยมีไอโอดีนจำนวนน้อยอยู่ด้วย ให้ผลิตผลเป็น hexachlorothiophene จำนวนมากแทน

### Furan

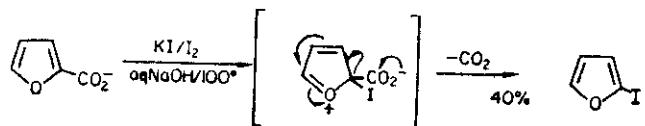
Furan ทำปฏิกิริยากับคลอรินและไบรัมีนได้อาย่างรวดเร็วและรุนแรง ให้ผลิตผลเป็น furan ที่ถูกแทนที่ด้วยคลอรินหรือไบรัมหลายคำแห่งนั้ง ยกเว้น เมื่อทำในภาวะอ่อน ๆ จึงเกิดการแทนที่คำแห่งนั้นเดียว



เมื่อทำปฏิกิริยากับไบรัมในกระบวนการไคซัลไฟลด์ที่  $-50^{\circ}\text{C}$  ปฏิกิริยา (ทั้งปฏิกิริยาแทนที่ด้วยไบรัมและคลอริน) เกิดขึ้นผ่านกลไกแบบเพิ่มเข้า-ขัดออก เมื่อทำปฏิกิริยาในตัวทำละลายที่ไม่มีโปรดอน เช่น เมื่อ furan ทำปฏิกิริยากับไบรัมในกระบวนการไคซัลไฟลด์ที่  $-50^{\circ}\text{C}$  จะเกิดผ่านอินเตอร์มิเดียที่ได้จากการเพิ่มเข้าที่คำแห่งนั้น 2, 5 (เป็นปฏิกิริยา 1, 4-addition) แต่ถ้าทำปฏิกิริยาในแอลกอฮอล์ ผลิตผลที่เกิดจากการเพิ่มเข้าโดยไม่มีการขัดออก คือ dialkoxy-dihydrofuran ซึ่งเป็นอินเตอร์มิเดียที่สำคัญในการสังเคราะห์สารประกอบที่มีหมู่การบอนด์ที่คำแห่งนั้น 1, 4



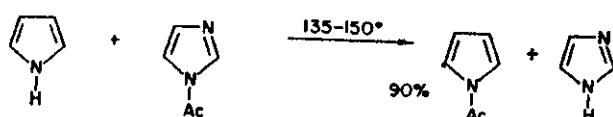
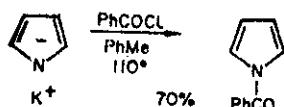
Furan ไม่เกิดปฏิกิริยาการแทนที่โดยตรงกับไฮโอดีน แต่จะเกิดได้โดยการแทนที่หมุนการันบนไคอออกไซด์ เกิดผ่านกลไกแบบเดียวกับปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ของสารประกอบพวาก phenolic carboxylic acid ดังนี้



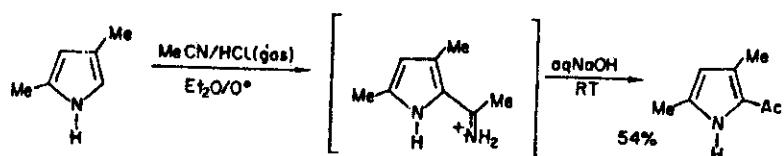
### 5. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมุนเอซิล

#### Pyrrole

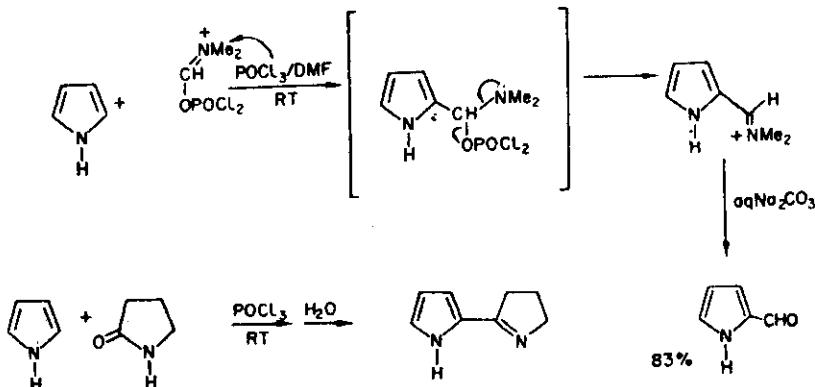
เมื่อ Pyrrole ทำปฏิกิริยากับแอลกิลแม็เซติกแอนไฮไดรค์ที่  $150 - 200^\circ\text{C}$  ให้ผลิตผลเป็น 2-acyl และ 2, 5-diacetylpyrrole โดยไม่เกิด N-acylpyrrole ปฏิกิริยาจะเกิดได้ดีขึ้นถ้า pyrrole มีหมุนแทนที่เป็นพวากอัลกิล เช่น รีฟลักซ์ 2, 3, 4-trimethylpyrrole กับกรดแอลกิล ให้ผลิตผลที่ได้จากการแทนที่ด้วยหมุนเอซิลที่ตำแหน่งที่ 5 สำหรับปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมุนเอซิลที่ในไตรเรนจะเกิดขึ้นได้เมื่อ pyrrol potassium ทำปฏิกิริยากับเอซิลแซลิด หรือปฏิกิริยาระหว่าง pyrrole กับ N-acylimidazole ที่อุณหภูมิสูงขึ้น ดังนี้



ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมุนเอซิลที่สำคัญคือ ปฏิกิริยา Gattermann หรือปฏิกิริยา Hoesch โดยมีไฮไตรเรนใช้ในการคัดกรองเพื่อโปรดอนแล้ว หรือสารประกอบในไตรล์ที่ถูกเพิ่มโปรดอนแล้วทำหน้าที่เป็นอิเล็กโทรไฟล์ สำหรับปฏิกิริยานี้เฉพาะ di- และ trialkylpyrrole เท่านั้น ที่เกิดปฏิกิริยาได้



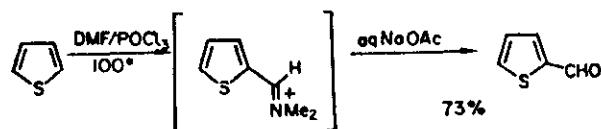
นอกจากนี้ยังสามารถเพิ่มหมู่ฟอร์มิลเข้าไปที่ pyrrole ได้ โดยใช้ ปฏิกิริยา Vilsmeier  
ดังนี้



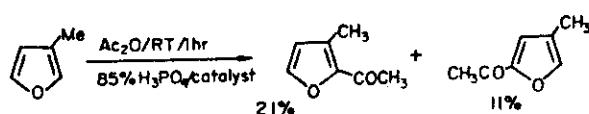
Thiophene  
เมื่อความคุณภาวะในการทำปฏิกิริยาโดยใช้ปฏิกิริยา Friedel-Crafts ผลิตผลที่ได้จะมีปริมาณมาก และเป็นการแทนที่ที่ดำเนินการที่ต้องหันหน้ากัน



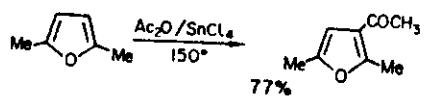
ปฏิกิริยา Vilsmeier formylation ก็ให้การแทนที่ที่ดำเนินการที่ต้องหันหน้ากัน



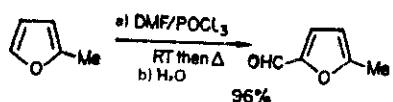
Furan  
เมื่อ furan ทำปฏิกิริยากับแอกซ์ติกแอนไฮไดรด์ในเดนกอลไคร์หรือ AcOSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>pCH<sub>3</sub>, ที่อุณหภูมิห้อง ให้ผลิตผลเป็น 2-acetyl furan เป็นส่วนใหญ่



แต่ถ้าที่ดำเนินการที่ 2 แห่งมีหมู่แทนที่อยู่แล้ว จะเกิดปฏิกิริยาที่ดำเนินการนี้ตา



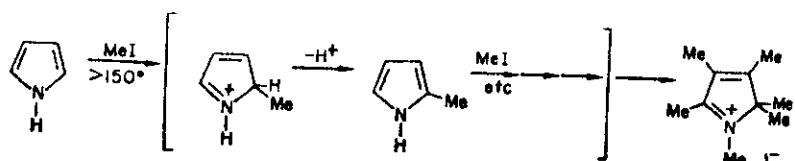
สามารถใช้ปฏิกิริยา Gatterman formylation และ Vilsmeier เดิมหมู่ฟอร์มิลเข้าไปที่ furan ได้ แต่ Vilsmeier ให้ผลิตผลดีกว่า ดังนี้



### 6. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่อัลกิล

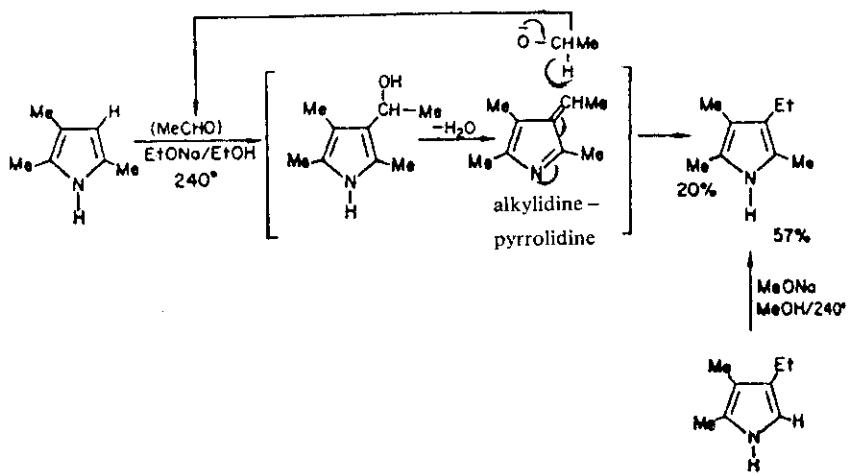
#### Pyrrole

Pyrrole ไม่ทำปฏิกิริยากับแมตทลิโอลิโอลิดที่อุณหภูมิต่ำกว่า  $100^\circ\text{C}$  แต่ถ้าอุณหภูมิสูงกว่า  $150^\circ\text{C}$  เกิดปฏิกิริยาให้ผลิตผลเชิงซ้อนซึ่งส่วนใหญ่เป็นโพลิเมอร์ และมีบางส่วนเป็นสารประกอบ pyrrole ที่มีหมู่อัลกิลภาวะอยู่หลายหมู่



ดังนั้น จึงไม่สามารถสังเคราะห์ pyrrole ที่มีหมู่อัลกิลภาวะอยู่หมู่เดียวจากปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่อัลกิลโดยตรงได้

ปฏิกิริยาพิเศษที่ใช้ในการใส่หมู่เมทิลหรือเอทิลเข้าที่ pyrrole ประกอบด้วยการให้ความร้อน pyrrole กับ Mannich อล-เมทอกไซด์ หรือเอทานอล-เอทอกไซด์ ปฏิกิริยาอาจเกิดขึ้นเนื่องจากมีอัลดีไฮด์จำนวนน้อยที่เกิดขึ้นจากการออกซิเดชันด้วยตัวเองของอัลดีไฮด์ ซึ่งจะรวมตัวกับ pyrrole และมีการสร้างอัลดีไฮด์ขึ้นมาใหม่ โดยใช้ไดร์ท์ของอัลกออลไชต์เกิดการถ่ายโอนไปยัง alkylidene pyrrolidine



### Thiophene

เกิดปฏิกิริยาง่าย แต่ให้ผลิตผลที่ได้จากการแทนที่ที่หง่างค่าแทนงอัลฟ้าและบีตา นอกจานนี้ ยังมีผลิตผลที่เกิดเนื่องจากการแทนที่หลาหยหนูและมีเรซินเกิดขึ้นด้วย

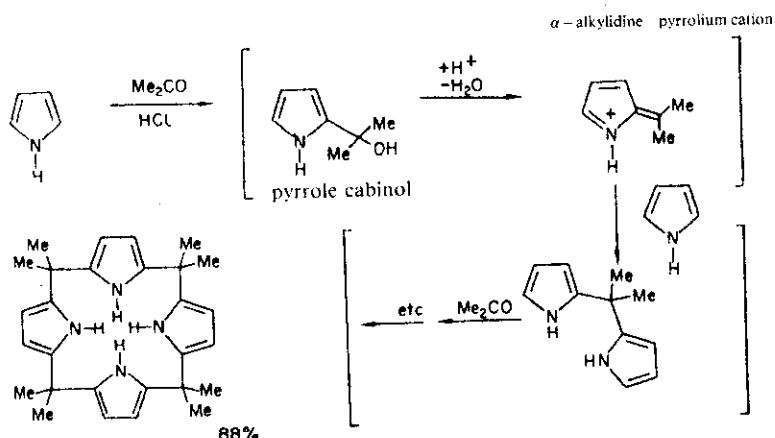
### Furan

เช่นเดียวกับ thiophene คือ มีปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหนูอัลกิลหลาหยหนู

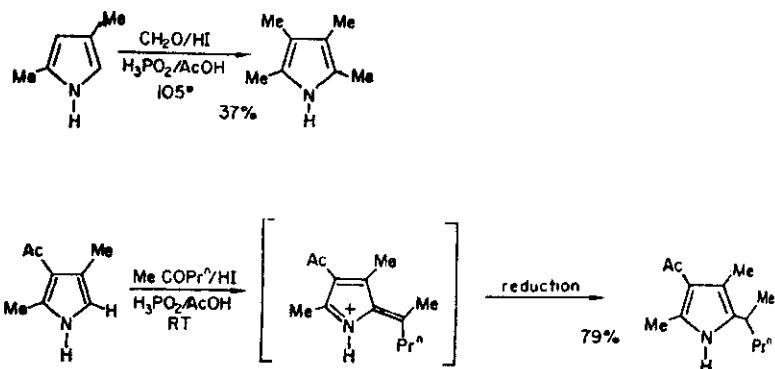
## 7. ปฏิกิริยาการรวมตัวกันอัลเดียโอด์และคีโตน

### Pyrrole

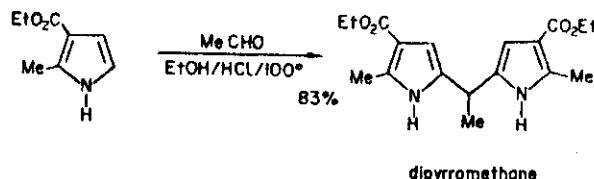
ปฏิกิริยานี้จะเกิดได้เมื่อมีกรดอยู่ด้วย ไม่สามารถแยก pyrrolylcarbinol ออกจากปฏิกิริยาได้ เนื่องจากกรดที่มีอยู่ทำให้เกิดปฏิกิริยาการขัดน้ำให้  $\alpha$ -alkylidene pyrrolium cation ซึ่งเป็นอิเล็กโทรไฟล์ที่ว่องไวจะรวมตัวกับ pyrrole โนเลกุลอื่นต่อไป เช่น เมื่อ pyrrole ทำปฏิกิริยากับแอซีโตน ได้ผลิตผลเป็น cyclic tetramer



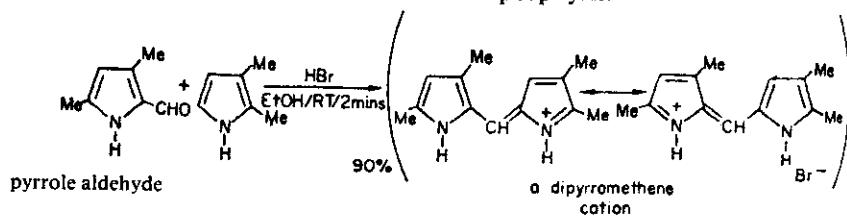
เมื่อรีดิวส์อินเตอร์นิเดียตที่ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง pyrrole กับยัลตีไซด์หรือโคโนน โดยใช้ไฮโดรเจนไอโอดีดและกรดไอกาฟฟอสฟอรัส ให้ผลิตผลเป็น pyrrole ที่ทุกตำแหน่งที่ยังไม่มีหมู่แทนที่ถูกเติมหมู่อัลกิล宦ด วิธีนี้นิยมใช้กับ pyrrole ที่มีหมู่แทนที่เป็นออกซิล และ alkoxycarbonyl โดยหมู่แทนที่เหล่านี้ไม่เกิดปฏิกิริยา



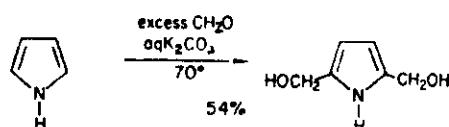
ถ้า pyrrole มีหมู่แทนที่เป็นพากดึงอิเล็กตรอน และที่ตำแหน่งอัลฟาว่าวงอยู่เพียงตำแหน่งเดียว จะให้ผลิตผลเป็น dipyrromethane ปริมาณมาก



ถ้าใช้อzone โรแมติกอัลดีไซด์ เช่น pyrrole aldehyde เป็นรีเอเจนต์ให้ mesomeric dipyrromethane cation ซึ่งเป็นอินเตอร์นิเดียตในการสังเคราะห์ porphyrin

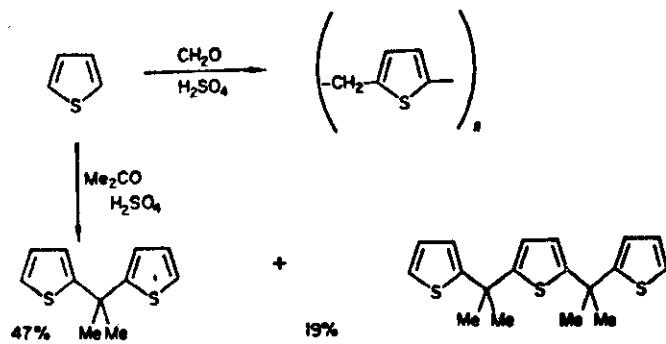


เมื่อทำปฏิกิริยานิภาวะที่เป็นค่า ให้ผลิตผลเป็น carbinol โดยไม่เกิดปฏิกิริยาการขัดน้ำหนึ่นในภาวะที่เป็นกรด ดังนี้

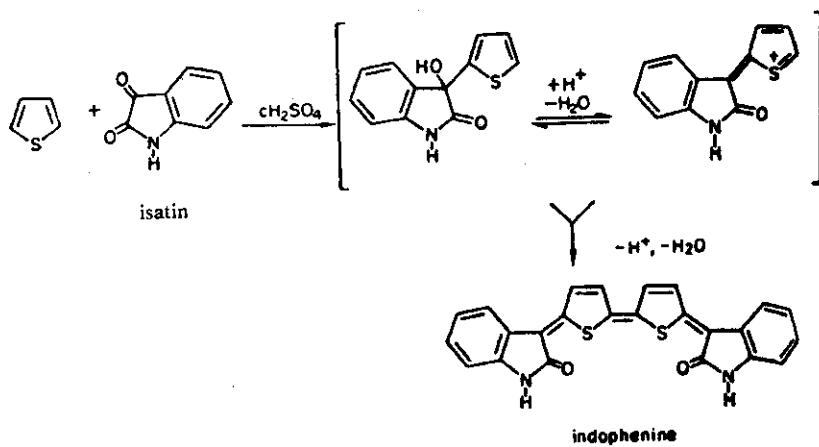


### Thiophene

ผลิตผลที่ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง thiophene กับอัลดีไฮด์หรือคิโคนในภาวะที่เป็นกรด เช่น เมื่อทำปฏิกิริยากับฟอร์มัลเดียไฮด์ เป็นโพลิเมอร์ แต่ถ้าทำปฏิกิริยากับแอซีโคนให้ผลิตผลที่ได้จากการรวมตัวกันของ 2 และ 3 โนเมกุล

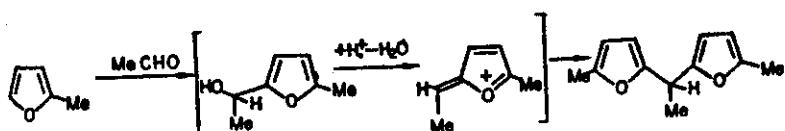


เมื่อทำปฏิกิริยากับ isatin ในกรดชัลฟูริกเข้มข้น ให้ indophenine สีน้ำเงินเข้ม



### Furan

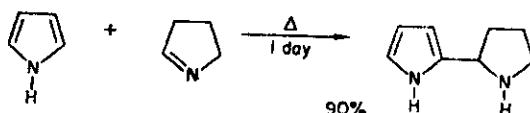
เมื่อ furan ทำปฏิกิริยากับแอซีตัลเดียไฮด์ในภาวะที่เป็นกรด ให้ผลิตผลเป็นโพลิเมอร์ แต่ถ้าใช้ 2-methylfuran ให้ผลิตผลที่ได้จากการรวมตัวกัน 2 โนเมกุล โดยผ่านอินเตอร์มิเดียต เป็น carbinol (ดู pyrrole ในหัวข้อเดียวกัน)



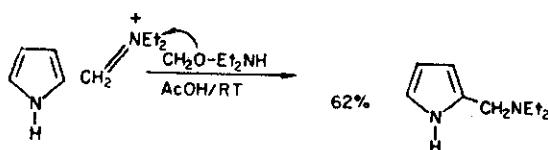
## 8. ปฏิกิริยาการรวมตัวกัน imine และ immonium ion

### Pyrrole

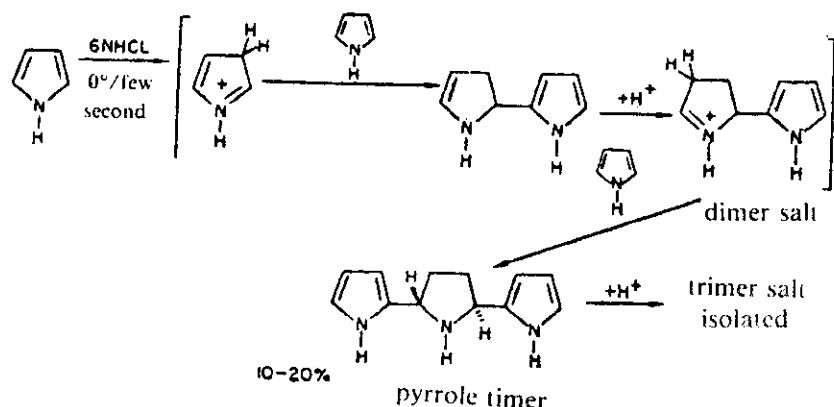
การเกิดปฏิกิริยาของ imine และ immonium ion เนื่องกับปฏิกิริยาของสารประกอบพวงการ์บอนิล หรือการ์บอนิลที่ลูกเพิ่มไปตอนที่ออกซิเจนแล้ว คือ การบันของหน่วย imine หรือ immonium ion จะทำหน้าที่เป็นอิเล็กโทรไฟล์



ในปฏิกิริยา Mannich อิเล็กโทรไฟล์ คือ immonium ion ซึ่งสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง formalin dialkylamine ในกรดแอซิติก



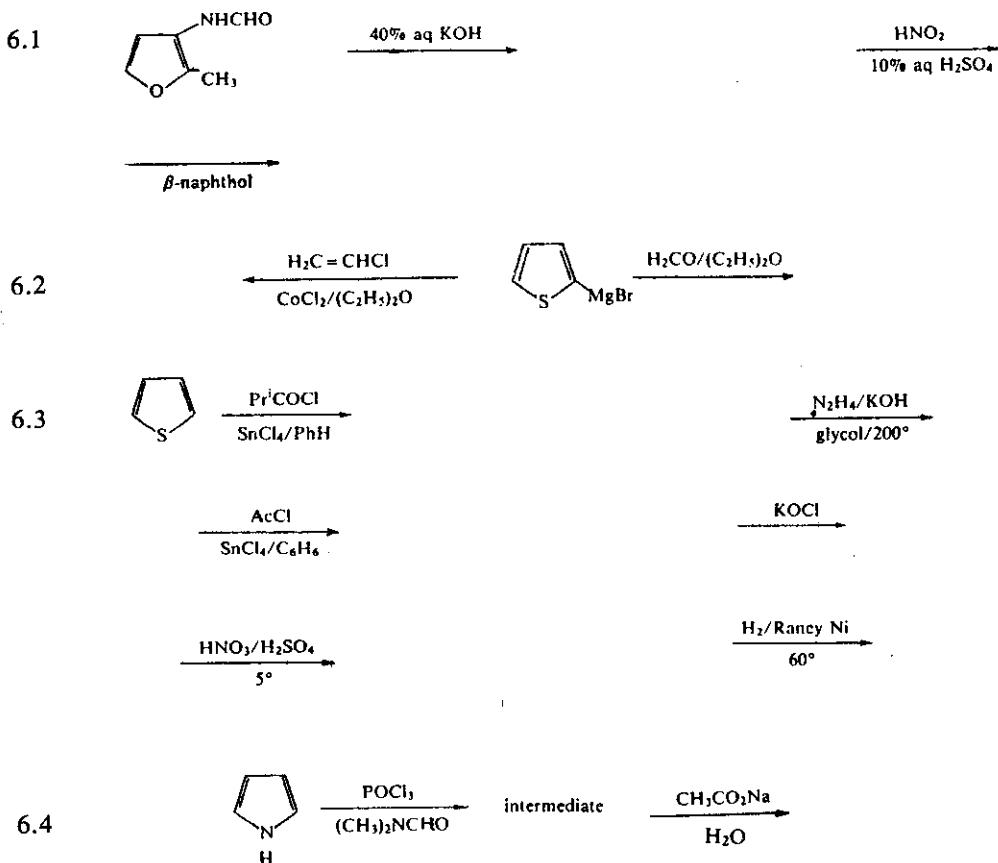
สารประกอบที่ได้จากการรวมตัวกันของ pyrrole 3 โมเลกุล เมื่อ pyrrole อยู่ในภาวะที่เป็นกรด ก็เกิดผ่านกลไกแบบ Mannich เช่นกัน



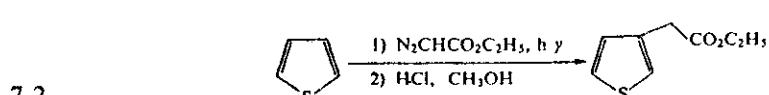
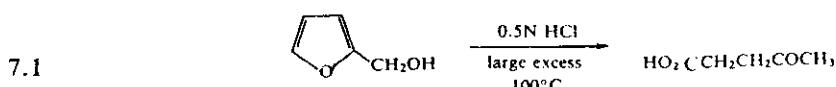
เมื่อ 2-monoalkyl และ 2, 3-dialkylpyrrole อยู่ในภาวะที่เป็นกรด ให้ผลิตผลที่ได้จากการรวมตัวกัน 2 โมเลกุลเท่านั้น

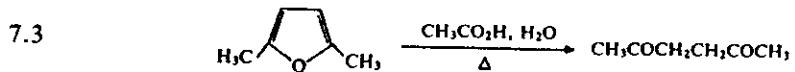
## แบบฝึกหัด

### 6. จงเดินสมการต่อไปนี้ให้สมบูรณ์

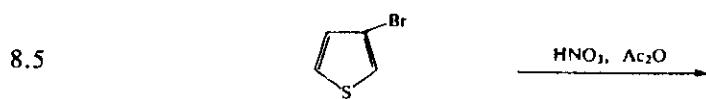
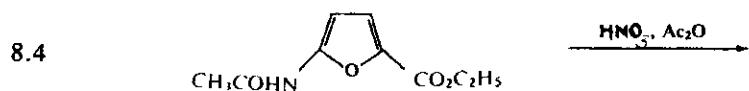
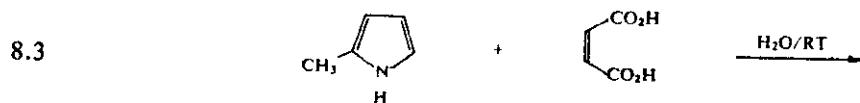
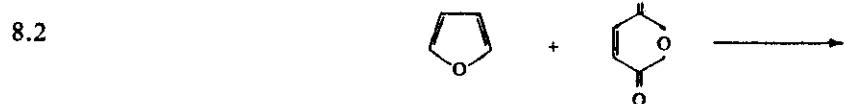
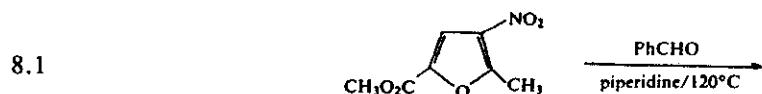


### 7. จงเขียนกลไกของปฏิกิริยาต่อไปนี้อย่างละเอียด





8. จงเขียนผลิตผลที่ได้จากปฏิกิริยาต่อไปนี้

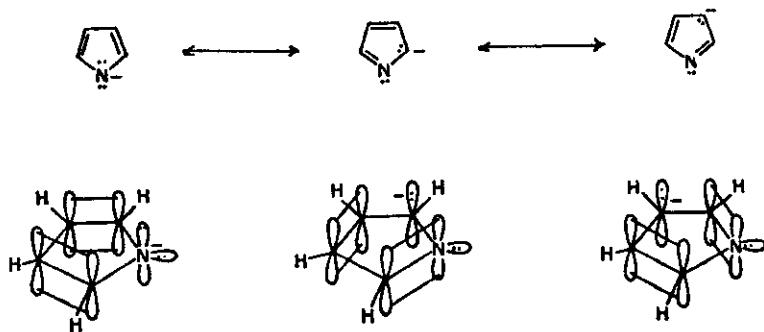


2.5 ปฏิกิริยาระหว่าง pyrrole, thiophene และ furan กับนิวคลีโอไฟล์  
Pyrrole

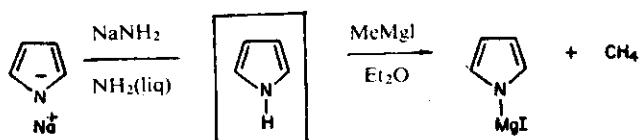
Pyrrole ทำปฏิกิริยากับนิวคลีโอไฟล์ได้ โดยนิวคลีโอไฟล์จะเข้าไปดึง proton ทั้งที่ในโครงสร้างและที่การบอนดังนี้

## 1. ปฏิกิริยาการดึง proton ที่มีพันธะกับไนโตรเจน

โปรดอนของพันธะในไนโตรเจน – ไนโตรเจนของ pyrrole มีสภาพกรด ( $pK_a$  17.5) สูงกว่าของอะลีไฟติกเอมิน เช่น pyrrolidine ( $pK_a \sim 25$ ) จึงถูกดึงออกได้ด้วยหมู่ไฮดรอกซิล เช่น เมื่อให้ความร้อนกับโซเดียมโซดาซึ่งจะทำให้เกิดอนิโญน pyrrolylanion ที่เกิดขึ้นสามารถเคลื่อนที่ไปได้ร้อนว่าง

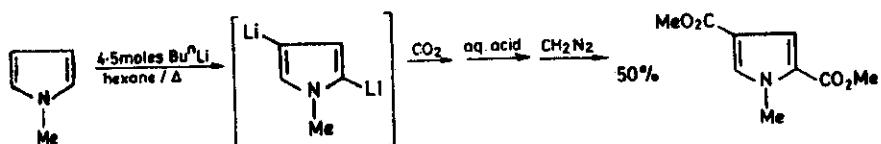


สังเคราะห์เกลือของโลหะอัลคาไลด์ของ pyrrole ได้โดยทำปฏิกิริยากับโซเดียมโซดา หรือโซเดียมऐโนนในแอนโนเนียเหลวหรือกับ  $n$ -butyllithium ในเชกเซน เมื่อทำปฏิกิริยากับ Grignard reagent ให้ผลิตผลเป็นอนุพันธ์ของ  $N$ -Grignard ดังนี้



## 2. ปฏิกิริยาการดึงโปรดอนของพันธะคาร์บอน – ไนโตรเจน

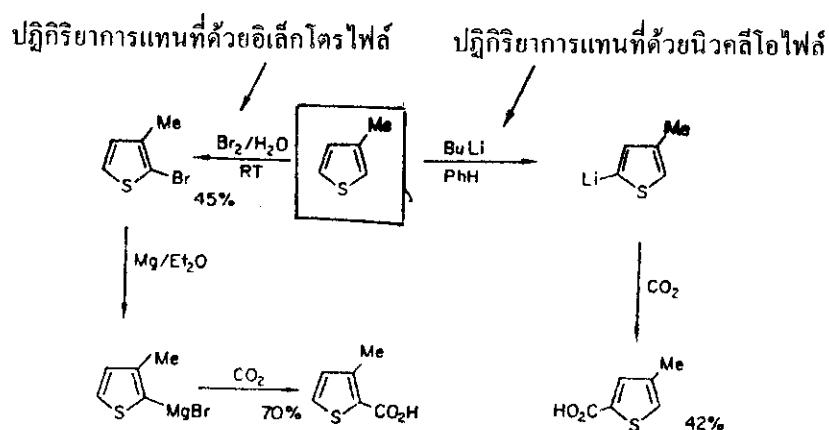
ปฏิกิริยาจะเกิดขึ้นเมื่อ  $N$ -alkylpyrrole ทำปฏิกิริยากับนิวคลีโอไฟล์ที่เป็นเบสแรง เช่น butyllithium โดยโปรดอนของคาร์บอนตำแหน่งอัลฟะจะถูกดึงไปก่อน แต่ถ้าทำปฏิกิริยาน้ำสัมสุด จะได้ผลิตผลเป็นอนุพันธ์ที่มีลิเทียมเข้าแทนที่ที่ตำแหน่ง 2, 4 ดังนี้



Thiophene

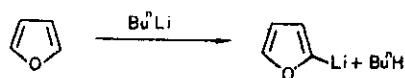
ปฏิกิริยาเกิดขึ้นได้เมื่อใช้นิวคลีโอไฟล์ที่เป็นเบสแรงมาก ๆ โดยเกิดการดึงโปรดอนของ

## การบันดาลออกซิเจนในอัลฟ่า



### Furan

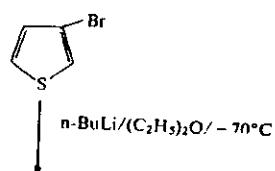
เช่นเดียวกับ thiophene และ N – alkylpyrrole ก็อ จะเกิดปฏิกิริยาเมื่อนิวคลีโอไฟฟ์ที่ใช้เป็นแบบแรงมาก ๆ เช่น lithium – t – buoxide ใน dimethyl sulfoxide/o – deutero – t – butanol และเกิดการดึงไป proton ของ carbon ที่ตำแหน่งอัลฟ่า

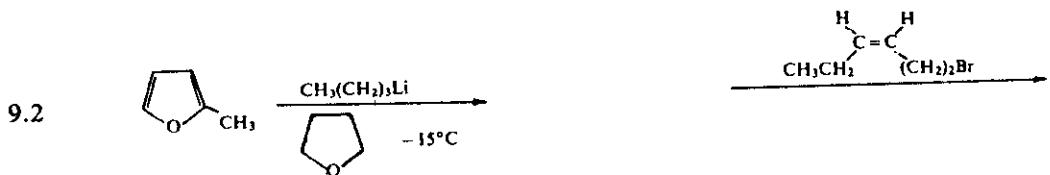


### แบบฝึกหัด

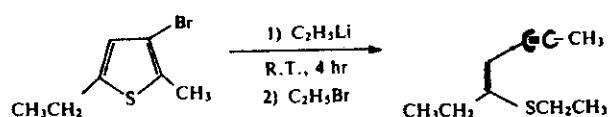
#### 9. จงเติมสมการต่อไปนี้ให้สมบูรณ์

9.1





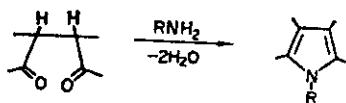
### 10. จงเขียนกลไกอย่างละเอียด



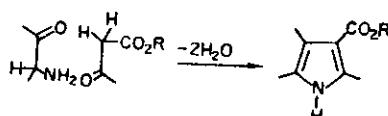
## สรุป

### 1. การสังเคราะห์ pyrrole

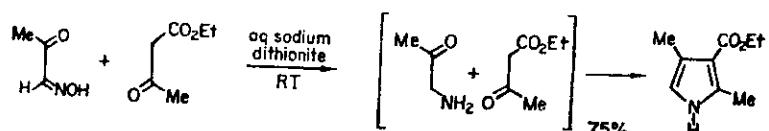
1.1 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Paal – Knorr จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบที่มีหมู่ carbonyl ที่ตำแหน่ง 1, 4 กับแอกโนเมเนียหรือเอมีนชนิดปูนภูมิ (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 2.1)



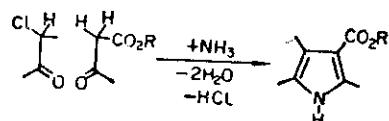
1.2 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Knorr จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบการ์บอนิลที่มีหมู่อะมิโนที่ตำแหน่งอัลฟ้า กับสารประกอบการ์บอนิลที่มีหมู่เมทิลที่ตำแหน่งอัลฟ้าถูกทำให้ว่องไวขึ้น (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 2.1)



หรือจากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบ oximino กับสารประกอบการ์บอนิล เมื่อมีสารดิวัสด์ที่เหมาะสม

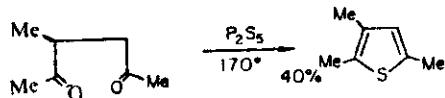


1.3 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Hantzsch จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบการ์บอนิลที่มีหมู่อะโลเจนที่ตำแหน่งอัลฟากับคิโตเอสเทอร์และแอกโนเมเนีย (ดูข้อ 3 จากหัวข้อที่ 2.1)

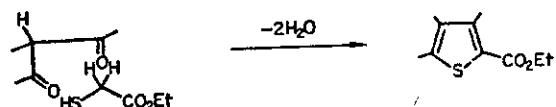


### 2. การสังเคราะห์ thiophene

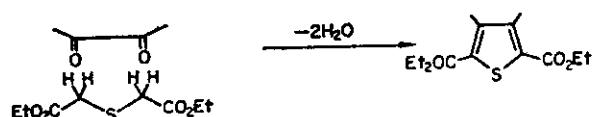
2.1 จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบที่มีหมู่การ์บอนิลที่ตำแหน่ง 1 และ 4 กับสารประกอบฟอฟอริกหรือฟอฟอรัสซัลไฟด์ (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 2.2)



2.2 จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบ mercapto acetate กับสารประกอบที่มีหมู่кар์บอนิลที่ตำแหน่ง 1 และ 3 (ดูข้อ 2.3 จากหัวข้อที่ 2.2)

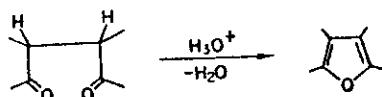


หรือ ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Hinsberg จากปฏิกิริยาระหว่าง thiodiacetate กับสารประกอบที่มีหมู่อัลกิลที่ตำแหน่ง 1 และ 2 (ดูข้อ 2.ก จากหัวข้อที่ 2.2)

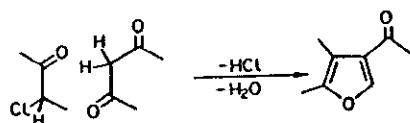


### 3. การสังเคราะห์ furan

3.1 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Paal – Knorr จากปฏิกิริยาการปิดวงของสารประกอบที่มีหมู่การบอนิลที่ตำแหน่ง 1, 4 (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 2.3) ในภาวะที่เป็นกรด



3.2 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Fiest – Benary จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบการบอนิลที่มีไฮโลเจนที่ตำแหน่งอัลฟ้า กับสารประกอบที่มีหมู่การบอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 2.3)

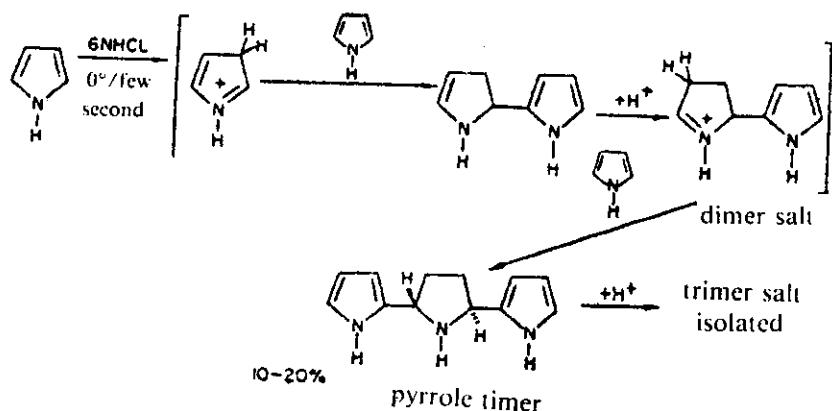


### 4. ปฏิกิริยาเคมี

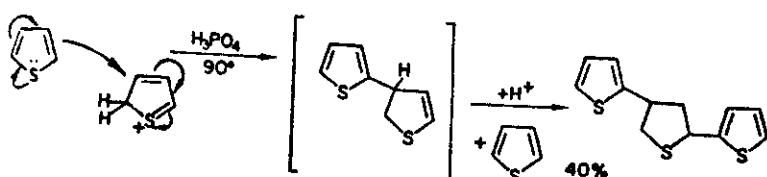
4.1 ปฏิกิริยากับอะเด็กโตไรไฟล์ (ดูหัวข้อที่ 2.4) โดยทั่วไปเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งอัลฟ้า ดีกว่าบีตา

#### ก. ปฏิกิริยาการเพิ่มprotoon

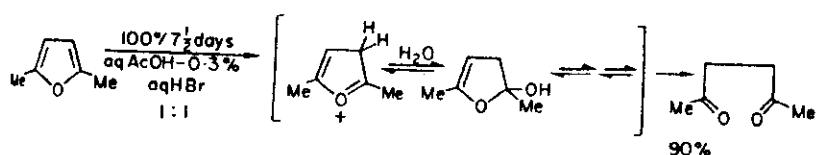
Pyrrole เมื่อทำปฏิกิริยานักรด ให้ trimer



Thiophene ให้ trimer ใน 100% กรดฟอสฟอริก



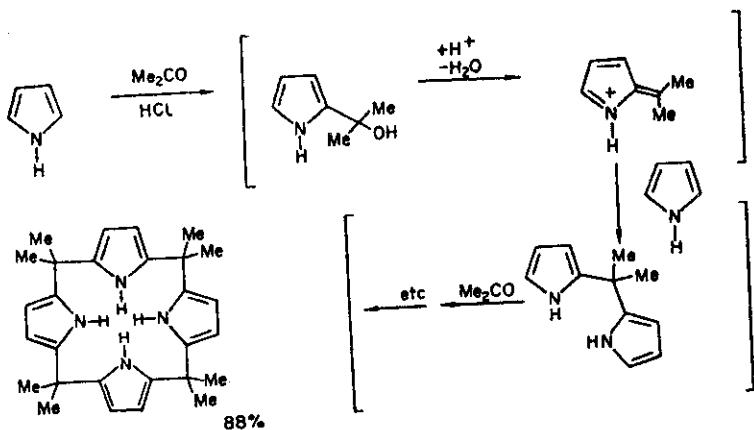
Furan เมื่อทำปฏิกิริยานักรดเกลือแร่ มีการเปิดวง



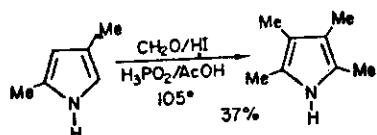
๔. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ในตัว ขั้นตอนนิก แอโนเจน และออกซิล จะเกิดปฏิกิริยาเมื่อใช้รีเอเจนต์ที่อ่อน ให้ผลิตผลที่ได้จากการแทนที่ด้วยหมู่อักฟ้า เป็นผลิตผลเดียวหรือผลิตผลหลัก

๕. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่อักคิล ส่วนใหญ่ให้ผลิตผลที่ได้จากการแทนที่หลายตำแหน่ง ยกเว้น เมื่อใช้รีเอเจนต์เฉพาะตัว

๖. ปฏิกิริยากับอัลกีไนต์หรือคิโคนเมื่อมีกรดเป็นตัวเร่ง ให้โพลิเมอร์ เช่น pyrrole ทำปฏิกิริยากับแอซีโكونให้ cyclic tetramer ดังนี้

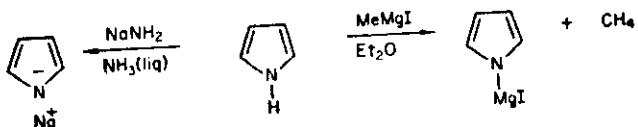


หรือรีดิวส์อินเตอร์มิเดียตที่เกิดขึ้นในตอนแรกด้วยไฮโดรเจนไอโอดีดและกรดไฮโป-พอสฟอรัส จะให้ปฏิกิริยาการแทนที่ทุกตำแหน่งที่ไม่มีหมุ่แทนที่



### ๑. ปฏิกิริยากับนิวคลีโอไฟล์ด (คุ้หัวข้อ 2.5)

Pyrrole โปรดอนของในไฮดรอกซิลิกด้วยหมุ่ไฮดรอกไซด์ ไฮแพดสเซียมเอไมค์ โซเดียมเอไมค์ ในแอนโนเนียเหลวหรือ *n*-butyllithium ในเอกเซน (ให้เกลือ alkali metal) และ Grignard reagent



โปรดอนที่ตำแหน่งอัลฟารอง *N*-methylpyrrole ถูกดึงได้ด้วย *n*-butyllithium โปรดอนที่ตำแหน่งอัลฟารอง thiophene และ furan ถูกดึงได้ด้วยเบสแรง เช่น *n*-butyllithium

