

บทที่ 3
สารประจักษ์บอย ไวนิลติกอนไวนิลกิด
ที่มีสมาร์ก 5 อัลตรา แอลฟ์ 2 เมทอฟอร์มาตอฟ

หน้า	
หัวข้อรวมๆ	67
3.1 ไบส์เทียร์เรตติ้งนิเต็ต แบบฝึกหัด	69
3.2 การถักทึกระหว่างสารประจักษ์ 1, 3 – azole แบบฝึกหัด	70
3.3 การดึงถักทึกระหว่างสารประจักษ์ 1, 2 – azole แบบฝึกหัด	70
3.4 ปฏิกิริยาของสารประจักษ์ 1, 3 – azole กับนิวคลีโอไฟฟ์ 3.4.1 ปฏิกิริยาที่ไม่ได้เร้น	73
3.4.2 ปฏิกิริยาที่การเร้นอน แบบฝึกหัด	77
3.5 ปฏิกิริยว่าห่วงสารประจักษ์ 1, 2 – azole กับนิวคลีโอไฟฟ์	78
3.6 ปฏิกิริยาระหว่างสารประจักษ์ 1, 2 – azole กับนิวคลีโอไฟฟ์	78
3.7 ปฏิกิริยานองสารประจักษ์ carboxylic แบบฝึกหัด	79
3.8 ปฏิกิริยาของ alkylazole แบบฝึกหัด	83
สรุป	88
	90



บทที่ 3

สารประกอบอะโรเมติกอะเเทกโกร่าไนเตรล

ที่มีส่วนชิค 5 อะคอมแพณี 2 เอเตกโกรอะตอม

(Azole)

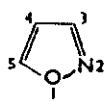
วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์ในการศึกษานั้น คือ

1. นักศึกษาสามารถอธิบายถึงกลไกที่ใช้สังเคราะห์สารประกอบ azole และสามารถวิเคราะห์ได้ว่าการสังเคราะห์วงแหวนนั้น ๆ เกิดจากการสร้างพันธะชนิดใดบ้าง
2. นักศึกษาสามารถเปรียบเทียบความแตกต่างของปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างสารประกอบ 1, 2- และ 1, 3-azole กับอิเล็กโทรไฟล์และนิวคลีโอไฟล์
3. นักศึกษาสามารถประยุกต์การสังเคราะห์สารประกอบ azole มาใช้ในการสังเคราะห์ azole ที่เป็นผลิตผลที่ได้จากการหมักดิบ

Azole เป็นสารประกอบอะโรเมติกออกไซเดที่มีสามสมาชิก 5 อะตอน และนี่ 2 เอเทอโรอะตอน โดยอะตอนหนึ่งต้องเป็นไนโตรเจน และอีกอะตอนหนึ่งจะเป็นไนโตรเจน, ซัลเฟอร์ หรือออกซิเจนก็ได้ แสดงสูตรโครงสร้างได้โดยแทนที่หน่วย $=\text{CH}-$ ของวง pyrrole, thiophene หรือ furan ด้วยไนโตรเจนอะตอน ดังนี้

ถ้าแทนที่ที่ตำแหน่ง 2 จะได้ 1, 2-azole



isoxazole

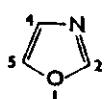


pyrazole



isothiazole

ถ้าแทนที่ที่ตำแหน่ง 3 จะได้ 1, 3-azole



oxazole



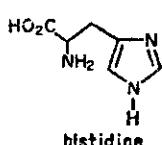
imidazole



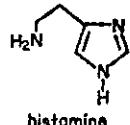
thiazole

สารประกอบ 1, 3-azole เช่นบารามา ก ไม่เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันเมื่อตั้งทิ้งไว้ oxazole และ thiazole เป็นของเหลวที่ละลายน้ำได้ มีกลิ่นเหมือนไฟรีดิน มีจุดเดือด 69°C และ 117°C ตามลำดับ imidazole และ N-methylimidazole ละลายน้ำได้ ไม่มีกลิ่น มีจุดเดือด 256°C และ 119°C ตามลำดับ

Oxazole เป็นสารประกอบตัวเดียวที่ไม่เกี่ยวข้องในกระบวนการเมตาบólism พน imidazole ใน essential- α -amino acid เช่น histidine ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของตัวเร่งอีนไซม์ (enzyme catalysis) ในปฏิกิริยาไออกไซด์เชิร์ฟ และพบในฮอร์โมน histamine ซึ่งมีส่วนในการย่อยอาหาร ส่วน thiazole เป็นส่วนที่สำคัญใน coenzyme thiamine

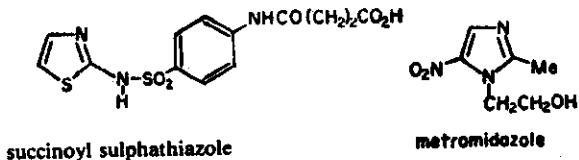


histidine

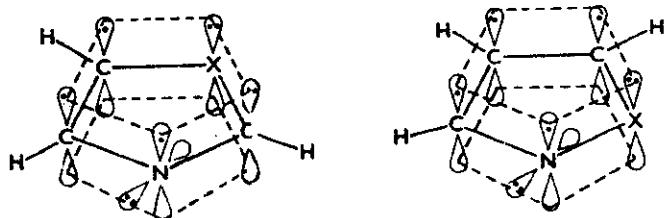


histamine

Oxazole เป็นสารประกอบที่ไม่มีส่วนในการรักษาโรค แต่ thiazole เช่น succinoyl sulphathiazole เป็นหนึ่งในยาชั้ดฟ้าที่เรียกว่า sulphonamide ซึ่งเป็นยาต้านแบคทีเรีย และ imidazole เช่น metroimidazole ใช้รักษาโรคบิดที่เกิดจากเชื้อออมีนา (amoebic dysenterry)

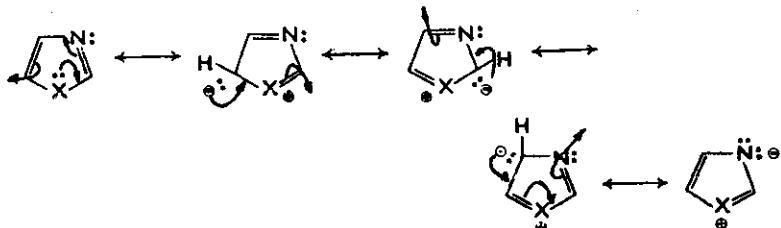


3.1 โมเลกุลาร์อิร์บิ托อล (Molecular Orbital)



จากโครงสร้างโมเลกุลาร์อิร์บิ托อลของสารประกอบ azole พนว่า ไฟ-อะลีกตรอน ประกอบด้วยอะลีกตรอนจาก p_z ของคาร์บอนแต่ละอะตอม 1 อิลีกตรอน จาก azole ในโครงสร้าง 1 อิลีกตรอน และจากเยเทอโรอะตอมอื่นอีก 2 อิลีกตรอน จะเห็นว่าที่ azole ในโครงสร้างยังคงมีอะลีกตรอนที่ไม่มีส่วนในการทำให้โมเลกุลเป็นอะโรเมติกเหลืออีก 1 ถูกทำให้โมเลกุลแสดงคุณสมบัติเป็นเบสได้

โครงสร้างเรโซแนนซ์ของ 1, 3 - azole

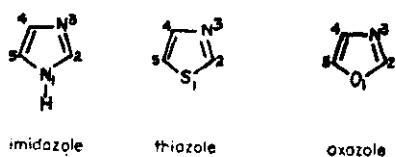


เมื่อเขียนโครงสร้างเรโซแนนซ์ของสารประกอบ 1, 3 - azole พนว่า อิลีกตรอนคู่ของในโครงสร้างของสารประกอบ azole ไม่เคลื่อนเข้าไปในวง ทำให้สารประกอบเหล่านี้มีคุณสมบัติเป็นเบสโดย imidazole เป็นเบสแก่ (pK_a 7.5) กว่า azole ตัวอื่น ๆ คือ pyrrole (pK_a 2.52), thiazole (pK_a 2.5), oxazole (pK_a 0.8), isoxazole (pK_a - 2.03) และเป็นเบสแก่กว่าไพริดิน (pK_a 5.2)

แบบฝึกหัด

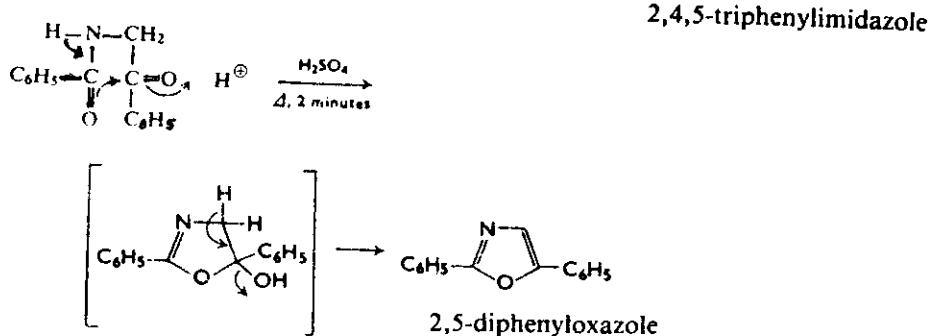
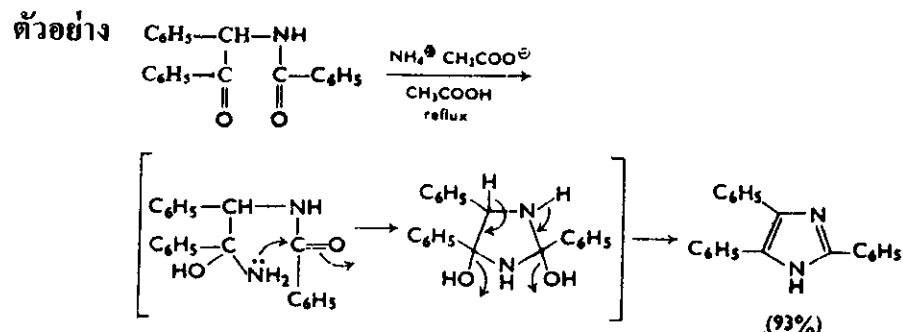
1. จงเขียนเรขาคณิตของ isoxazole

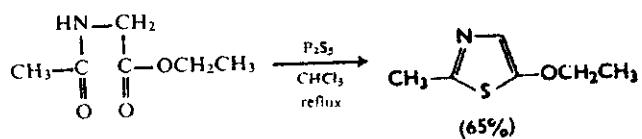
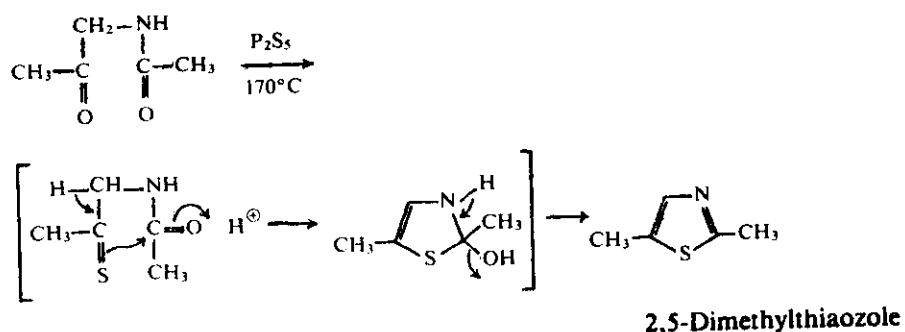
3.2 การสังเคราะห์สารประกอบ 1, 3 – azole



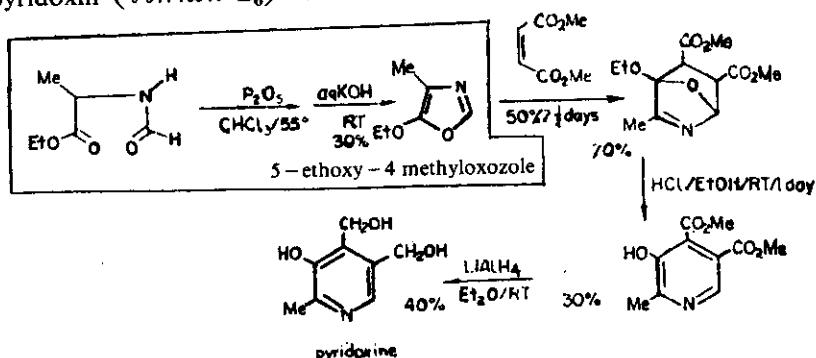
1. จากปฏิกริยาการปิดวงของสารประกอบที่เหมาะสม เช่น สารประกอบคิโตนที่มีหมู่อิโซลที่ตำแหน่งอัลฟ่า (α – acylaminoketone) โดยใช้รีเอเจนต์ต่าง ๆ กัน เพื่อให้ได้ผลิตผลที่ต้องการ เช่น เมื่อต้องการ oxazole ต้องทำปฏิกริยาในกรด, imidazole ใช้แอมโนนีย และ thiazole ใช้สารประกอบชัลไฟฟ์

ปฏิกริยานี้เหมือนปฏิกริยาการสังเคราะห์ furan โดยวิธี Paal – Knorr (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 2.3) และเป็นปฏิกริยาที่ดีสุดที่ใช้ในการสังเคราะห์ oxazole ที่มีหมู่แทนที่อยู่ติดกัน 2 ตำแหน่ง



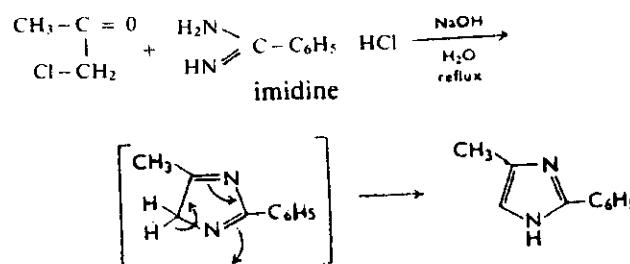


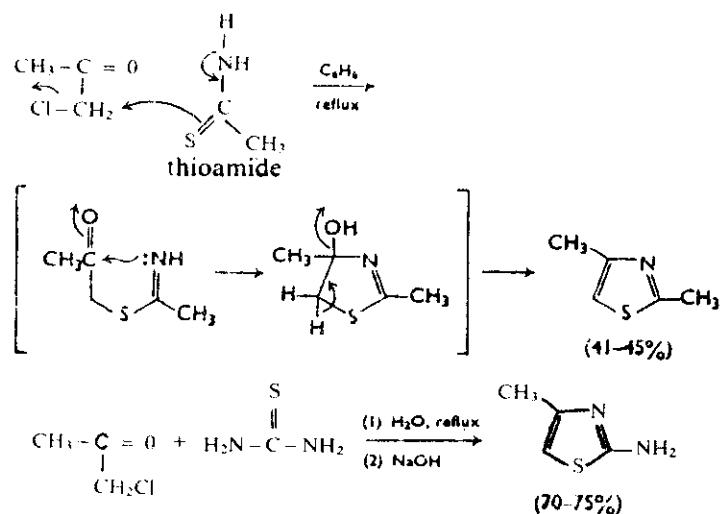
ใช้ปฏิกิริยานี้ในการสังเคราะห์ 2 - ethoxy - 4 - methyloxazole ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ pyridoxin (ไวนามิน B₆) ได้ดังนี้



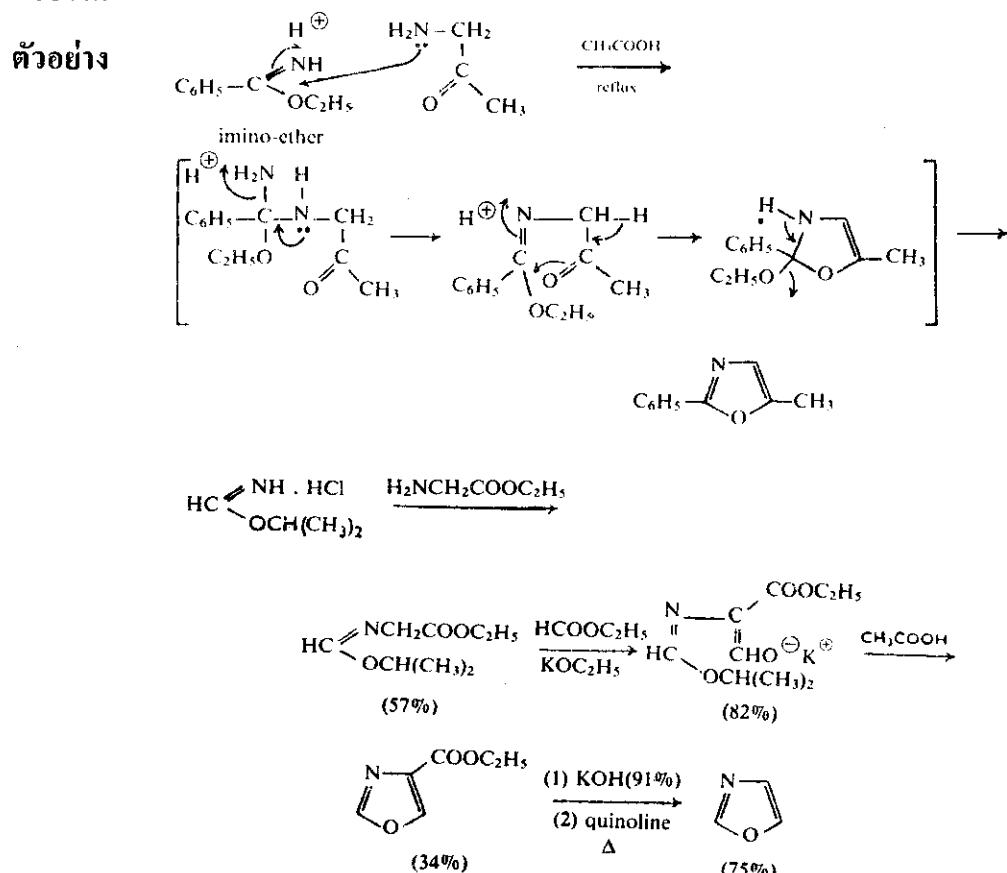
2. เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ imidazole และ thiazole จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบкар์บอนิกที่มีหมู่เชโโลเจนที่คำແเน่งอัลฟ้า กับ imidine หรือ thioamide

ตัวอย่าง

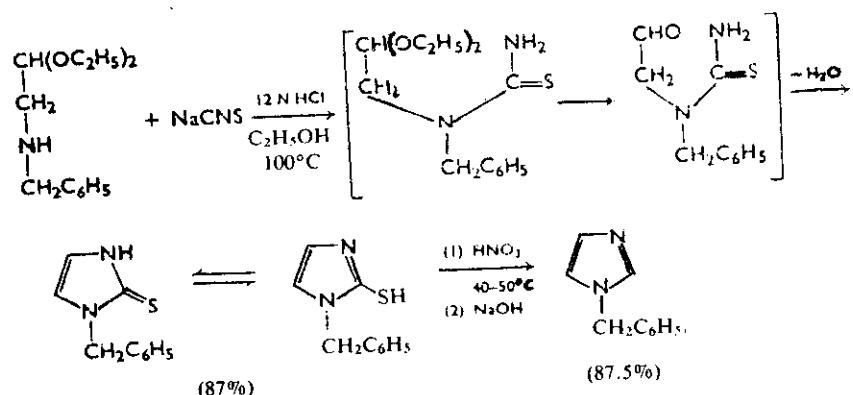




3. เป็นการสังเคราะห์ oxazole จากปฏิกิริยาระหว่าง imino ether กับสารประกอบการบันนิลที่มีหมู่อะนิโนที่คำหนาengอัลฟ้า ปฏิกิริยานี้สามารถแยกอินเตอร์มิเดียตออกจากปฏิกิริยาได้

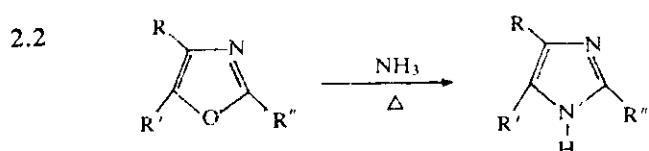
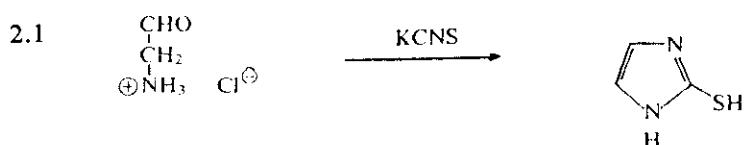


4. การสังเคราะห์ imidazole จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบการ์บอนิลที่มีหมู่อะมิโนที่ตัวแทนของอัลฟ้า หรือสารประกอบอื่นที่ใช้สังเคราะห์สารประกอบการ์บอนิลที่มีหมู่อะมิโนที่ตัวแทนของอัลฟ้าได้ กับ sodium isothiocyanate หรือ alkylisocyanate ให้ผลิตผลเป็น α -mercapto imidazole ซึ่งสามารถจัดหมู่ mercapto ได้ โดยทำปฏิกิริยาออกซิเดชัน ให้ผลิตผลสุดท้ายเป็น imidazole ดังนี้

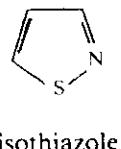
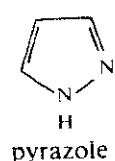
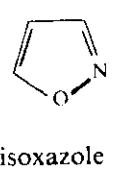


แบบฝึกหัด

2. จงเขียนกลไกของปฏิกิริยาต่อไปนี้อย่างละเอียด



3.3 การสังเคราะห์สารประกอบ 1, 2-azole

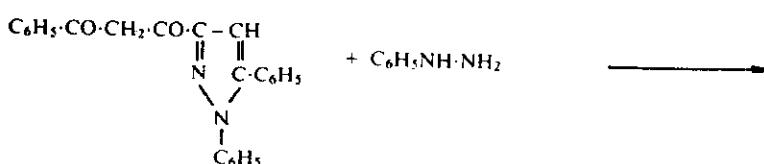
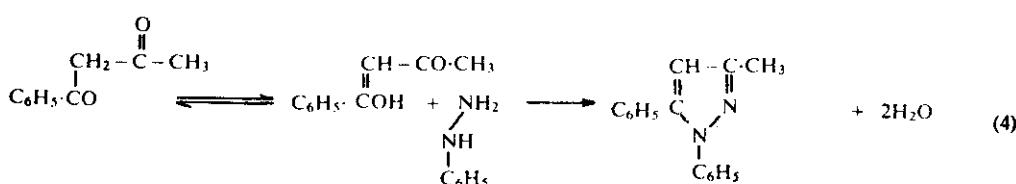
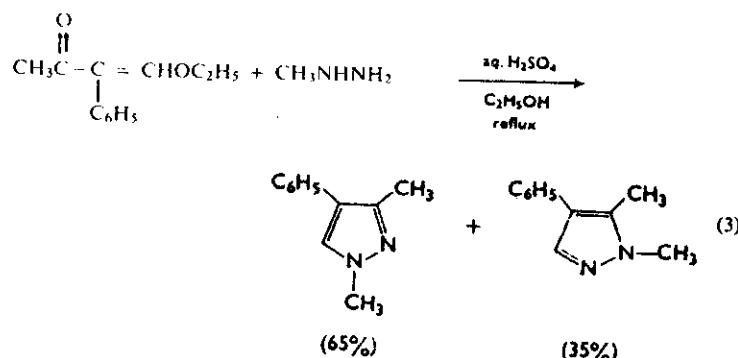
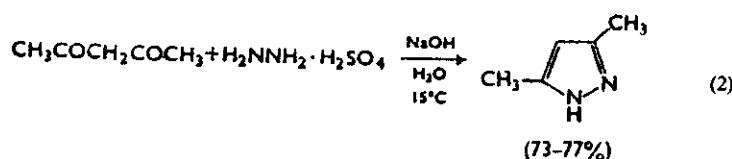
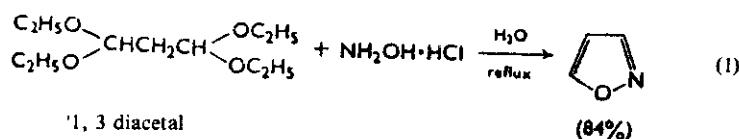


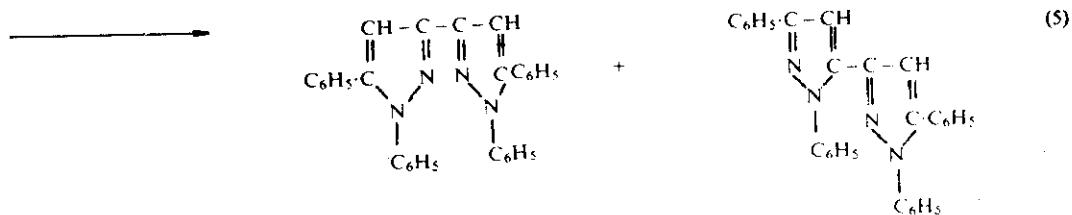
ศึกษาเฉพาะ isoxazole และ pyrazole

หลักที่นำไปในการสังเคราะห์สารประกอบประเภทนี้ คือ เติมหมู่ที่ให้พันธะออกซิเจน-ไนโตรเจน หรือในไตรเจน-ไนโตรเจน เข้าไปที่ไม่เลกุลที่เป็นตัวรับ เช่น สารประกอบที่มีหมุนการอนิส 2 แห่ง ดังนี้

1. ปฏิกิริยาระหว่าง hydroxylamine, hydrazine หรือ monosubstituted hydrazine กับสารประกอบที่มีหมุนใดๆ ที่ตำแหน่ง 1, 3 หรือสารประกอบอื่นที่ใช้สังเคราะห์สารประกอบนี้ได้ เช่น 1, 3-diacetal

ตัวอย่าง

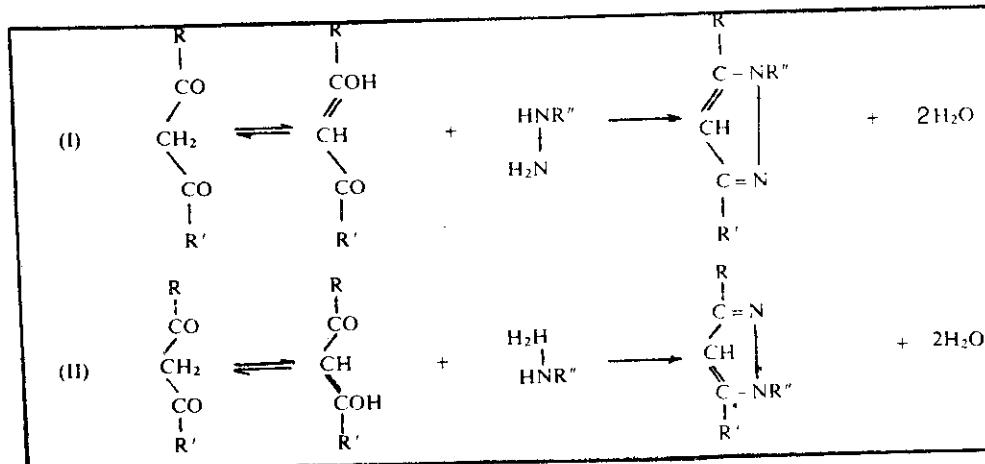




กลไกที่เกิดขึ้น

ขั้นตอนที่ 1 เกิดโปรตอน-ทอโทเมอไรซ์ชัน ของหมู่คาร์บอนิลหมู่เดี่ยวหนึ่งของสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตัวแทนง 1, 3

ขั้นตอนที่ 2 เกิดการรวมตัวกับรีเอเจนต์ที่ใช้ (hydroxylamine หรือ hydrazine) ให้อินเตอร์มิเดียตเป็น ketoxime หรือ hydrazone ตามลำดับ แล้วจึงเกิดปฏิกิริยาการปีดาว (cyclization) ให้สารประกอบ 1, 3-azole ดังนี้



ในกรณีที่สารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตัวแทนง 1, 3 ที่ใช้เป็นสารประกอบสมมาตร จะได้ผลิตผลเดียว ดังสมการ (1) และ (2) แต่ถ้าเป็นสารประกอบ nonsymmetrical

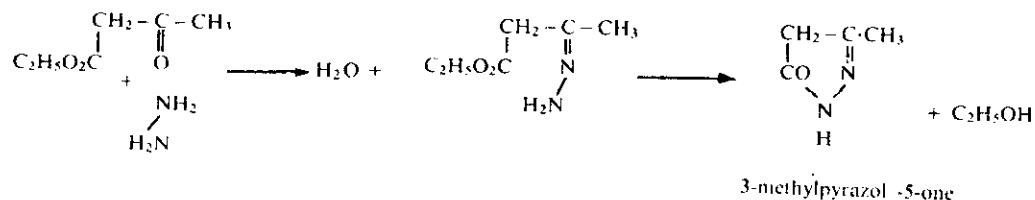
$(R-C(=O)-CH_2-C(=O)-R', R \neq R')$ จะเกิดโปรตอนทอโทเมอไรซ์ของหมู่คาร์บอนิลได้ทั้ง 2 หมู่ จึงทำให้ได้ผลิตผลต่างกันไป ขึ้นกับชนิดของหมู่แทนที่ (R และ R') ดังนี้

ถ้า R เป็นหมู่อัลกิล และ R' เป็นหมู่อิเล็กทรอนิกส์ จะเกิดผ่านกลไก (I) หรือ (II) เพียงกลไกเดียว โดยจะเกิดโปรตอนทอโทเมอไรซ์ทางหมู่คาร์บอนิลด้านที่จะให้อิเล็กทรอนิกส์สูง ดังสมการ (4)

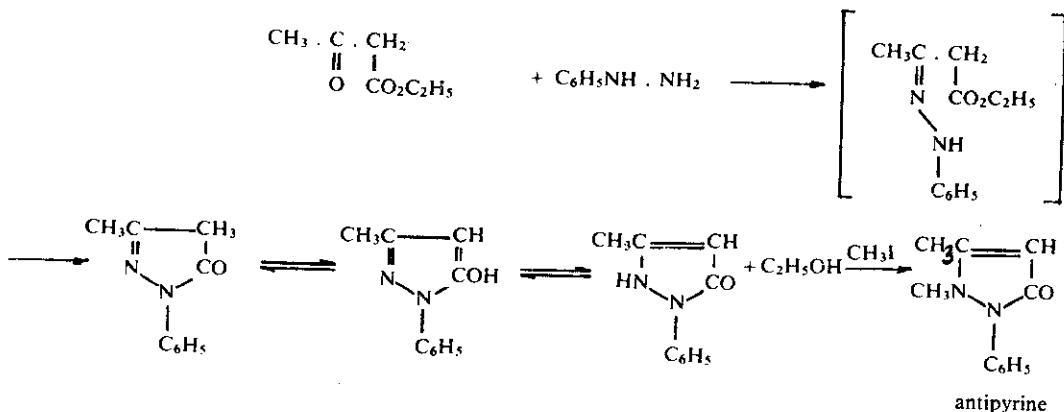
และถ้า R และ R' ต่างกันเป็นหมู่อัลกิลหรืออิเล็กทรอนิกส์ทั้งคู่ จะเกิดผ่านกลไกทั้ง (I) และ (II)

ให้ผลิตผลที่เป็นสารผสุน ดังสมการ (5)

ตัวสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 เป็นสารประกอบพอก 1, 3-ketoester เมื่อทำปฏิกิริยากับ hydrazine ให้ผลิตผลเป็น 5-pyrazolone เช่น เมื่อใช้ ethylacetoacetate (EAA) ให้ผลิตผลเป็น 3-methylpyrazol-5-one ดังนี้

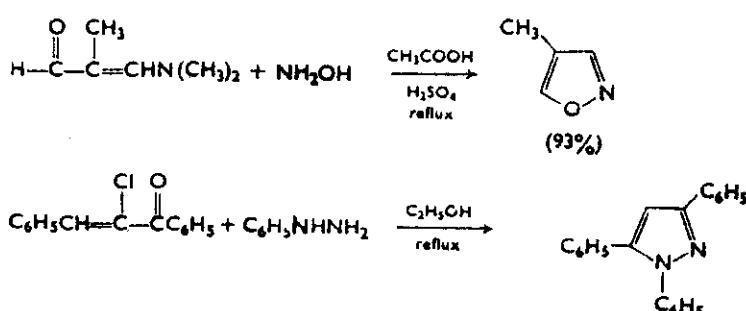


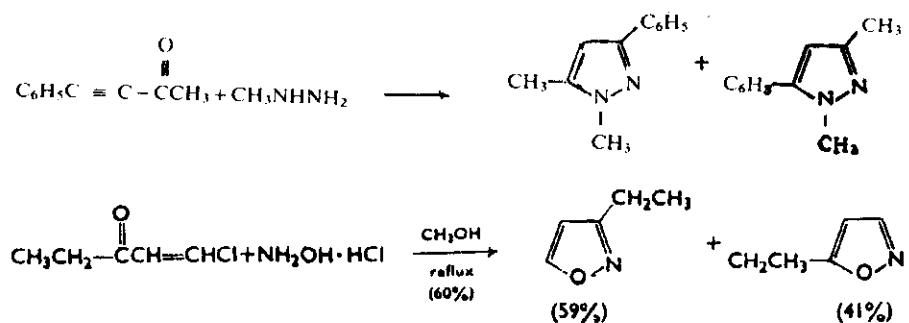
นอกจากนี้ยังใช้ในการสังเคราะห์ antipyrine (2, 3-dimethyl-1-phenyl-pyrazol-5-one) ซึ่งเป็นยาลดไข้ โดยสังเคราะห์จากปฏิกิริยาระหว่างกรด ethylacetoacetic กับ phenylhydrazine ดังนี้



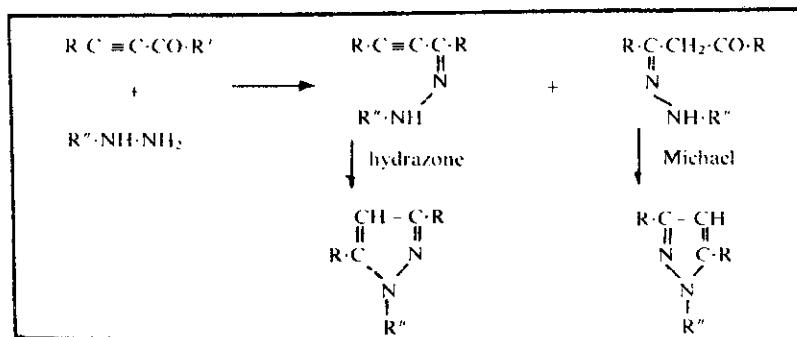
2. สังเคราะห์จากปฏิกิริยาการรวมตัวระหว่าง hydroxylamine หรือ hydrazine กับสารประกอบการ์บอนิลที่มีพันธะสามที่ตำแหน่งอัลฟ้า, บีตา หรือสารประกอบการ์บอนิลที่มีพันธะคู่ที่ตำแหน่งอัลฟ้า, บีตา และมี leaving group ที่ตำแหน่งอัลฟาร์บีตาด้วย

ตัวอย่าง





เนื่องจากสารประกอบคาร์บอนิลที่ใช้ในการทำปฏิกิริยามีคำแทนงที่ทำหน้าที่เป็นอิเล็ก-โตรไฟล์ได้ 2 แห่ง กือ การบอนของหมู่кар์บอนิล และการบอนที่คำแทนงบีตา ดังนั้น เมื่อกิดปฏิกิริยา นิวคลีโอไฟล์ (hydroxylamine หรือ hydrazine) จะเข้าทำปฏิกิริยาทั้ง 2 แห่ง โดยถ้าเกิดปฏิกิริยาที่การบอนคำแทนงบีตา เป็นปฏิกิริยาการเพิ่มเข้าแทน Michael แต่ถ้าเข้าที่การบอนของหมู่кар์บอนิล ให้ oxime หรือ hydrazone ดังนี้

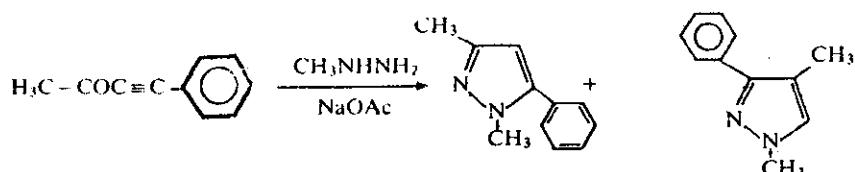


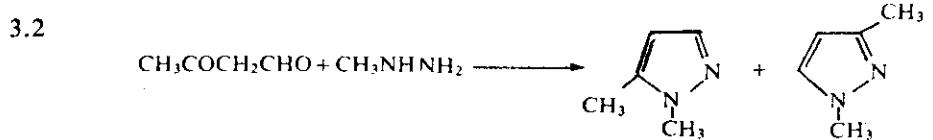
โดยถ้าหมู่แทนที่ของสารประกอบคาร์บอนิล (R และ R') เป็นหมู่เดียวกัน ผลิตผลที่ได้จะเป็นผลิตผลเดียว (สมการ 1 และ 2) ถ้าเป็นหมู่ต่างชนิดกัน ให้ผลิตผลเป็นสารผสม (สมการ 3 และ 4)

แบบฝึกหัด

3. จงเขียนกลไกของปฏิกิริยาต่อไปนี้

3.1





4. จงสังเคราะห์ pyrazole จาก 1, 1, 3, 3 – tetramethoxypropane และรีเอเจนต์อันที่เหมาะสม

3.4 ปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบ 1, 3 – azole กับอิเล็กโตรไฟฟ์

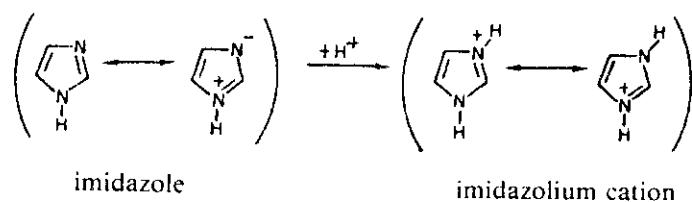
3.4.1 ปฏิกริยาที่ในโตรเจน

จากการศึกษาไม่เดกูลาร์อร์บิตอลของสารประกอบ 1, 3 – azole พนว่าอิเล็กตรอนคู่ของ azomethine nitrogen ไม่คงจุเกตกับไฟอิเล็กตรอนของวง azole จึงสามารถสร้างพันธะกับอิเล็กโตรไฟล์ต่าง ๆ ได้ดังนี้

1. ปฏิกริยาการเพิ่ม prototype

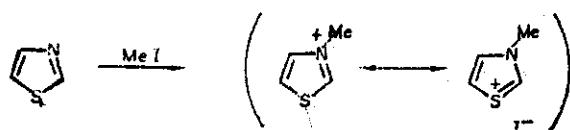
เมื่อ imidazole, thiazole และ alkyloxazole อยู่ในกรดแก๊สที่ให้ proton ได้ จะเกิดปฏิกิริยาการเพิ่ม proton ที่ azomethine nitrogen, N – 3

imidazole (pK_a 7.1) เป็นเบสแก่กว่า thiadiazole (pK_a 5.2) และ oxadiazole (pK_a 2.5) แต่ imidazole (pK_a 7.1) ทั้งนี้เนื่องจากในโครงเรขาคณิตวิศวกรรมของตัวอ่อนข้างต่ำ (เมื่อเปรียบเทียบกับซัลเฟอร์ และออกซิเจน) และเมื่อเกิดปฏิกิริยาการเพิ่มโปรดอนแล้ว imidazole ให้อินเดอร์มิเดียมเป็น imidazolium cation ที่สมมาตร ดังนี้

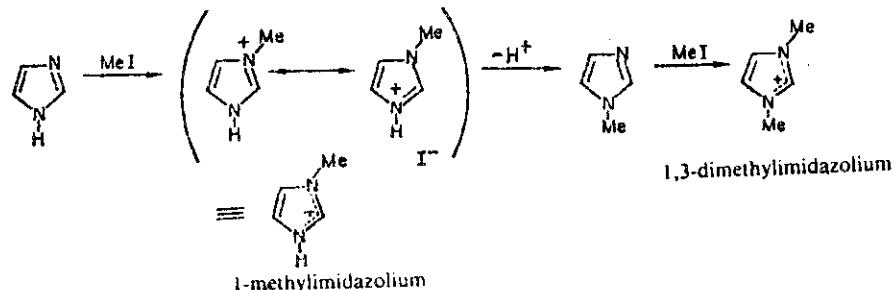


2. ปฏิกริยาการเพิ่มหมู่อัลกิล

เมื่อสารประกอบ 1, 3-azole ทำปฏิกิริยากับอัลกิลไนโตรเจน จะเกิดการเพิ่มหมู่อัลกิลที่ azomethine nitrogen ให้ในโครงสร้างที่มีประจุบวก

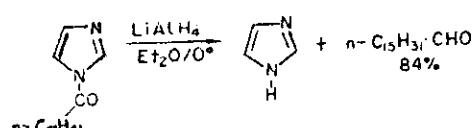
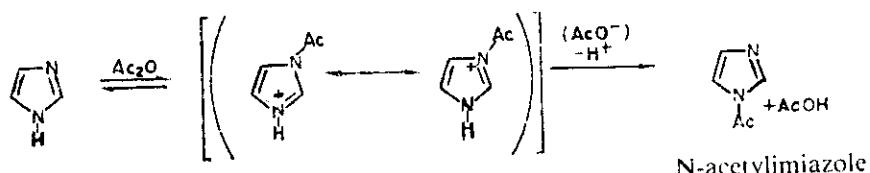


สำหรับ imidazole เมื่อทำปฏิกิริยากับอัลกิลไอลดีที่ห้องเตอร์มีเดียตเป็น protonated N – alkylimidazole หลังจากขัดป্রอตอนให้ N – alkylimidazole และเกิดปฏิกิริยาต่อ ให้ผลิตผลสุดท้ายเป็น 1, 3 – dimethylimidazolium



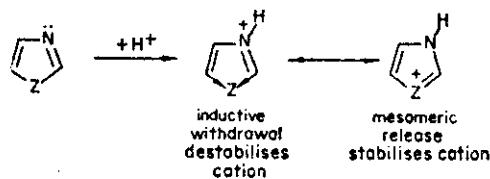
3. ปฏิกิริยาเพิ่มหมู่อะซิດ

สารประกอบ 1, 3 – azole ทั้ง 3 ชนิด ทำปฏิกิริยาได้กับอะซิลแซ่ลเดอร์หรือแอนไฮไดรด์ ให้ผลิตผลเป็น เกลือ N₃ – acyl – onium ยกเว้น imidazole จะเกิดขัดป্রอตอนที่ N₁ ต่อ ให้ผลิตผลสุดท้ายเป็น N – acylimidazole ซึ่งเป็นสารประกอบเอมิคที่ว่องไวมาก เมื่อทำปฏิกิริยากับ lithium aluminium hydride สามารถได้รีไซค์กลับเป็น imidazole ได้

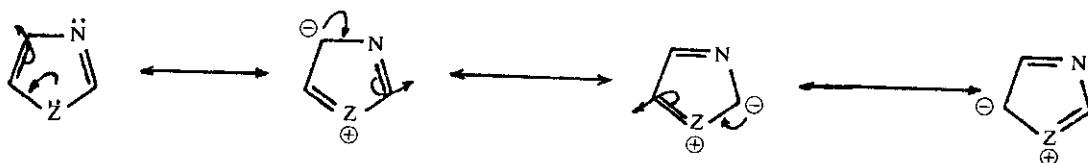


3.4.2 ปฏิกิริยาที่คาร์บอน

สารประกอบ 1, 3 – azole ทำปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ได้ยากกว่าสารประกอบเมเทอโร-ไซเคิลที่มีสมานาชิก 5 อะตอมและมี 1 เยเทอโรอะตอม สารประกอบเหล่านี้มี azomethine nitrogen (N – 3) (เปรียบเทียบกับในโครงสร้างของไพริดีน) ดึงอิเล็กตรอนเข้าหาตัวเนื่องจากอิเล็กโตรเนกติวิตี้ ทำให้ความหนาแน่นของอิเล็กตรอนของวงลดลง และ azomethine nitrogen สามารถทำปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ได้ เนื่องจากอิเล็กตรอนคู่ไม่ได้ใช้ในการทำให้โมเลกุลเป็นอะโรเมติก ให้ azolium cation ทำให้อิเล็กโตรไฟล์ทำปฏิกิริยาที่การบันของวงได้ยาก แต่ก็ยังเกิดปฏิกิริยา

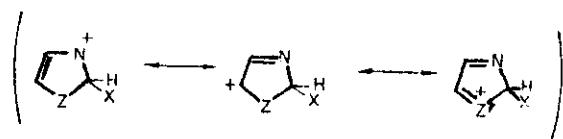


ได้ยากกว่าไพริดิน เพราะสารประกอบน้ำก้นมีเทกอโกระตอนอีก 1 อะตอน ที่ให้อิเล็กตรอน กับวงได้

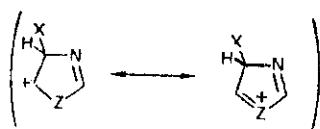


เมื่อสารประกอบ 1, 3-azole ทำปฏิกิริยากับอิเล็กโทรไฟล์ จะเกิดปฏิกิริยาที่การบอน ดำเนแห่งที่ 5 ซึ่งอธิบายได้จากเสถียรภาพของอินเตอร์มิเดียตที่เกิดขึ้น เมื่ออิเล็กโทรไฟล์เข้าที่ การบอนที่ดำเนแห่งต่าง ๆ กัน ดังนี้

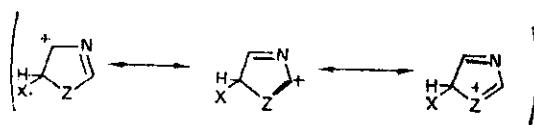
เมื่อ X^+ เข้าทำปฏิกิริยา
ที่การบอนดำเนแห่งที่ 2



การบอนดำเนแห่งที่ 4



การบอนดำเนแห่งที่ 5



เมื่อเขียนโครงสร้างเรโซนэнซ์ของอินเตอร์มิเดียตที่เกิดขึ้นเนื่องจากอิเล็กโทรไฟล์เข้าที่ ดำเนแห่งที่ 2 พบว่ามีโครงสร้างหนึ่งที่ azomethine nitrogen มีประจุบวก

ส่วนเมื่ออิเล็กโทรไฟล์เข้าที่ดำเนแห่งที่ 4 และ 5 azomethine nitrogen ไม่มีประจุบวก แต่ถ้าเกิดปฏิกิริยาที่ดำเนแห่งที่ 5 สามารถเขียนโครงสร้างเรโซนэнซ์ได้มากกว่า จึงเสถียรกว่า เมื่อเกิดปฏิกิริยาที่ดำเนแห่งที่ 4

1. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมูในโครงสร้าง

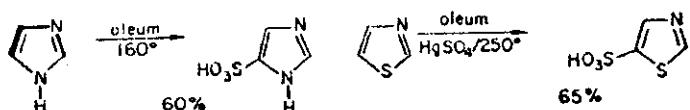
จากการศึกษาทางจลนพลดศาสตร์ (kinetic) พบว่า เมื่อนำ imidazole มาทำปฏิกิริยาการ

แทนที่ด้วยหมู่ $\text{N}=\text{N}^+$ ใน tro จะเกิดผ่านอินเตอร์มิเดียตที่มีประจุบวก (imidazole cation) ส่วน thiazole ซึ่งว่องไวต่อปฏิกิริยาน้อยกว่าไม่เกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ $\text{N}=\text{N}^+$ ใน tro ใน oleum ที่ 160°C และทั้ง imidazole และ thiazole ไม่เกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 2

2. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ชัลฟอนิก

Thiazole เกิดปฏิกิริยาได้ยากกว่า imidazole

ตัวอย่าง

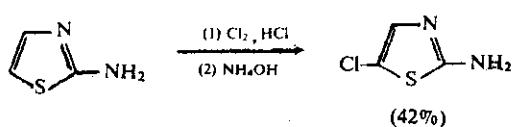
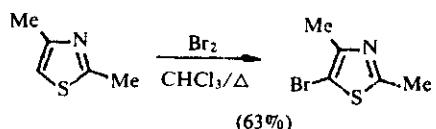


3. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ออกไซต์

Imidazole เกิดปฏิกิริยาการแทนด้วยไบรมีนได้ง่าย เมื่อ N-methylimidazole มาทำปฏิกิริยากับไบรมีน 1 โนลในน้ำ ที่อุณหภูมิห้อง ให้ผลิตผลเป็น 2, 4, 5-tribromoimidazole (ยังคงเหลือ N-methylimidazole ตัวตั้งดัน 70%) ส่วนปฏิกิริยาแทนที่ด้วยคลอร์อีนและไอโอดีนจะเกิดเฉพาะกับ imidazole ที่ยังคงมีพันธะใน tro เจน-ไฮโดรเจนอยู่ และต้องทำในภาวะที่เป็นค่าง

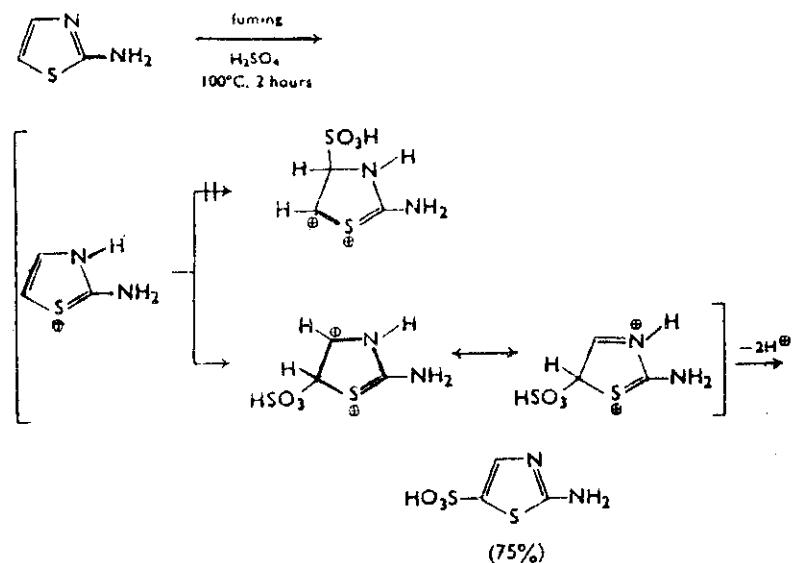


Thiazole ไม่ทำปฏิกิริยากับไบรมีนในคลอโรฟอร์ม แต่ 2, 4-dimethylthiazole เกิดปฏิกิริยาได้โดยเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 5 เช่นเดียวกับ active thiazole อัน ๆ เช่น 2-aminothiazole

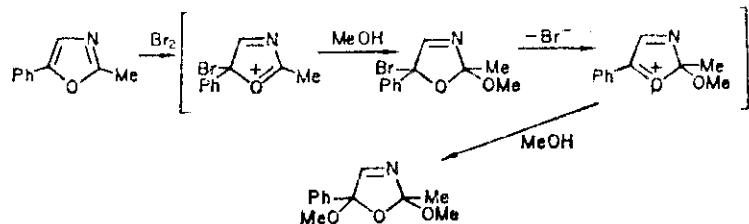


อธิบายได้จากเสถียรภาพของอินเตอร์มิเดียตที่เกิดขึ้นเมื่อเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 4 และ

5 พอบว่า ปฏิกิริยาที่ทำแห่งที่ 4 จะมีระดับพลังงานสูง เนื่องจากมีประจุบวกเกิดขึ้นในทำแห่งติดกัน ดังนี้



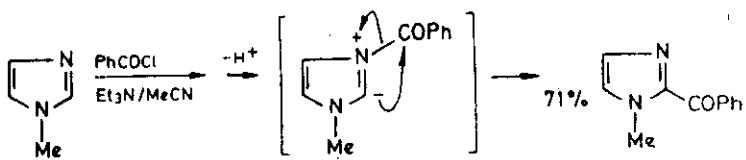
Oxazole 2 – phenyl – 4 – methyloxazole เกิดปฏิกิริยาง่ายที่สุด โดยเกิดที่ทำแห่งที่ 5 สำหรับ 2 – methyl – 5 – phenyloxazole เมื่อทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยไบรมีน จะเกิดปฏิกิริยา การเพิ่มเข้าด้วยตัวทำละลายที่ใช้ในปฏิกิริยาที่ทำแห่ง 2, 5 แทน โดยไบรมีนจะเข้าไปทำปฏิกิริยา



ที่การบอนทำแห่งที่ 5 ก่อน ให้อินเตอร์มิเดียที่มีประจุบวก แล้วตัวทำละลายที่ใช้ในปฏิกิริยา ในที่นี้คือ เมทานอล ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟฟ์ เข้าไปทำปฏิกิริยาเพื่อทำลายประจุบวก และมีการขัดไบร์ไมด์แอนไอออน

4. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่เอชิล

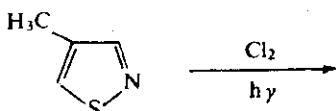
N – alkylimidazole ไม่เกิดปฏิกิริยา Friedel – Craft acylation แต่เมื่อทำปฏิกิริยากับ aroyl halide และ trihaloacetyl chloride ใน triethylamine เกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่เอชิล ที่ทำแห่งที่ 2 โดยคาดว่าเกิดผ่านกลไกที่ประกอบด้วยการขัดโปรดอนของการบอนทำแห่งที่ 2 ของ *N* – acylimidazolium cation ที่เป็นอินเตอร์มิเดียต แล้วเกิดการจัดตัวใหม่ (rearrangement) ดังนี้



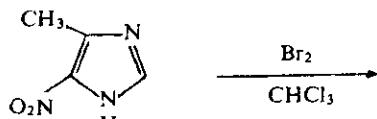
แบบฝึกหัด

5. จงเขียนผลิตผลที่ได้จากปฏิกิริยาต่อไปนี้

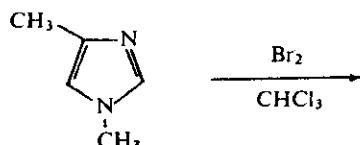
5.1



5.2



5.3



6. จงอธิบายว่า เมื่อทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ 1, 3-azole จึงมักเกิดที่การบอนต์ดำเนินการที่ 5 มากกว่าดำเนินการที่ 3

3.5 ปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบ 1, 2-azole กับอิเล็กโทรไฟล์

ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะปฏิกิริยาการแทนที่ที่บอนต์ดำเนินการที่ 4 ซึ่งอธิบายได้จากเส้นทางภาพของอินเตอร์มิเดียตที่เกิดขึ้น เมื่อเกิดปฏิกิริยาที่ดำเนินการที่ 4 กัน

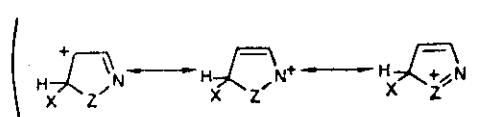
เมื่อ x^+ เข้าที่ C3



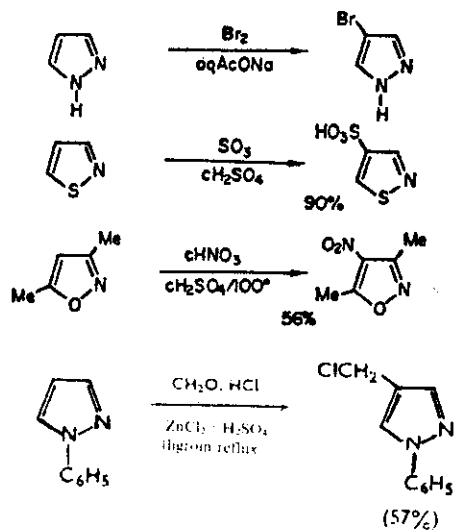
เมื่อ x^+ เข้าที่ C4



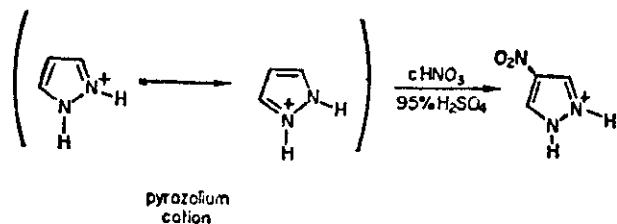
เมื่อ x^+ เข้าที่ C5



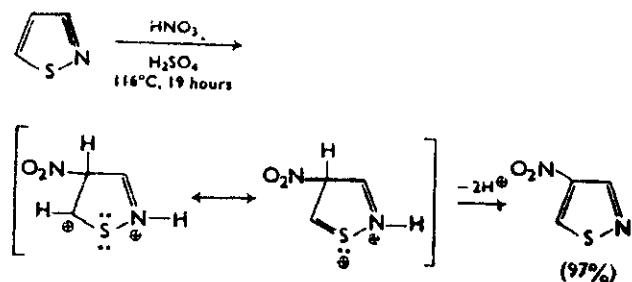
จากการเขียนโครงสร้างเรโซแนนซ์ของอินเตอร์มิเดียตที่เกิดขึ้นพบว่า เมื่อเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ที่ตำแหน่งที่ 3 และ 5 มีโครงสร้างเรโซแนนซ์ที่ azomethine nitrogen มีประจุบวกตัวอย่าง ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอะลีกโตรไฟฟล์ของสารประกอบ 1, 2-azole

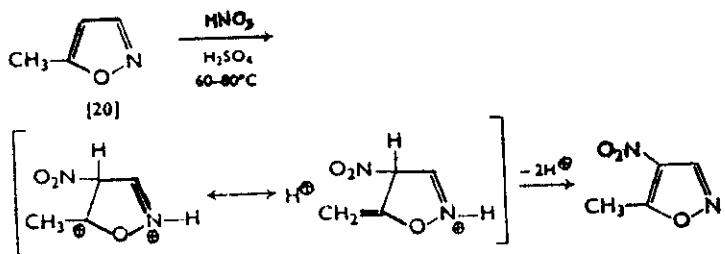


กลไกที่เกิดขึ้นสำหรับ pyrazole คาดว่าเกิดผ่านอินเตอร์มิเดียตที่เป็น pyrazolium cation ดังนี้



ส่วน isoxazole และ isothiazole คาดว่าเกิดผ่านอินเตอร์มิเดียตที่มีประจุบวก 2 ตำแหน่ง ดังนี้

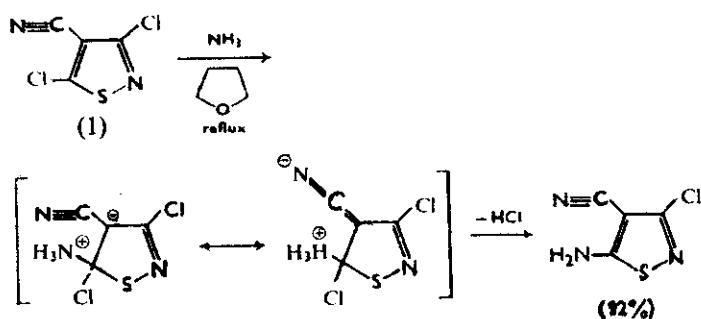
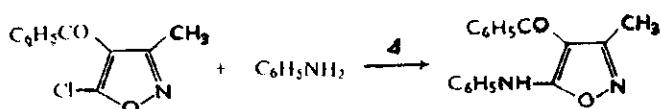




3.6 ปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบ 1, 2-azole กับนิวคลีโอไฟฟ์

โดยทั่วไปสารประกอบ 1, 2-azole ไม่เกิดปฏิกิริยาการแทนที่กับนิวคลีโอไฟฟ์โดยตรง แต่จะเกิดการแทนที่ไฮโลดีได้ เนื่องจากที่ตำแหน่งที่ 4 ของสารประกอบนี้มีความหนาแน่น อิเล็กตรอนค่อนข้างสูง ดังนั้น เมื่อไฮโลเจนอยู่ตำแหน่งนี้จะไม่ถูกแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟฟ์ แต่ถ้าอยู่ที่ตำแหน่งอื่นจะเกิดการแทนที่ได้ และถ้าสารประกอบเหล่านี้มีหมุ้แทนที่ที่ดึงอิเล็กตรอน ในตำแหน่งที่พ่อหมายจะเกิดการแทนที่ง่ายขึ้น

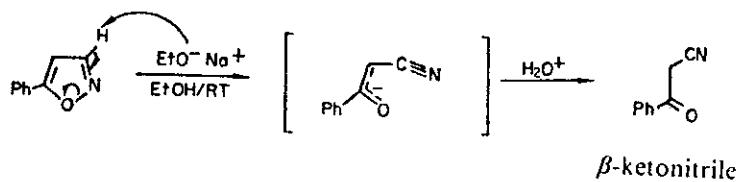
ตัวอย่าง



พิจารณาสมการล่าง สารประกอบ (1) มีกลอริน 2 อะตอน คือ ตำแหน่งที่ 3 และ 5 เนพะกลอรินตำแหน่งที่ 5 เท่านั้นที่ถูกแทนที่ ที่เป็นเช่นนี้เพราะประจุลบของอินเตอร์นิเดียตที่เกิดขึ้นเนื่องจากนิวคลีโอไฟฟ์เข้าตำแหน่งที่ 5 สามารถเกิดเรโซเเนนซ์กับหมุ้ไซยาไนด์ที่ตำแหน่งที่ 4 ได้ แต่นิวคลีโอไฟฟ์เข้าที่ตำแหน่งที่ 3 จะไม่เกิด

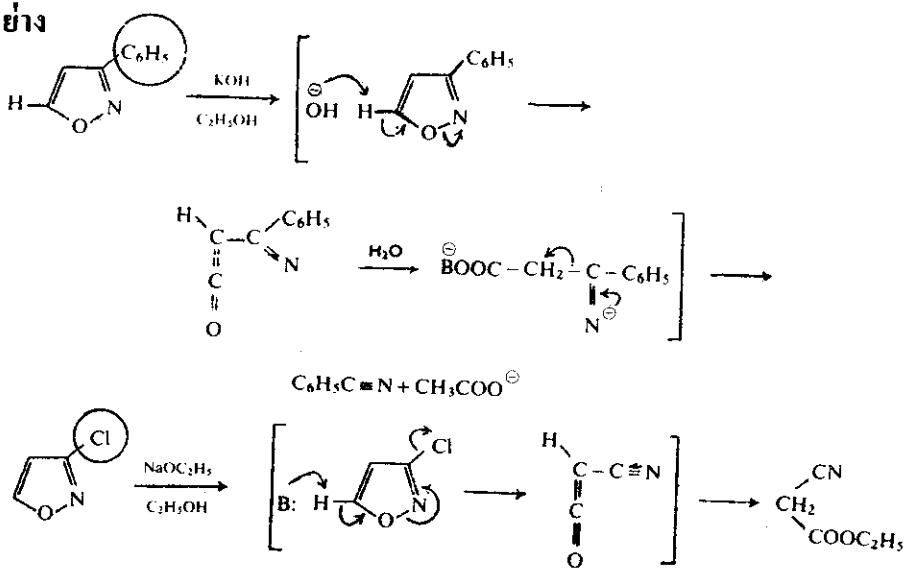
Isoxazole เมื่อนิวคลีโอไฟฟ์ที่ใช้เป็นต่าง เกิดการขัดป्रอตอนที่การบอนตำแหน่งที่ 3 และ 5 และเกิดการแตกวงที่พันธะในโครงสร้าง-ออกซิเจน ผลิตผลที่ได้ขึ้นกับตำแหน่งและชนิดของหมุ้แทนที่ เช่น

ถ้าคำแทนงที่ 3 ไม่มีหมู่แทนที่ การแตกวงเกิดจากนิวคลีโอไฟล์ดิงโปรดอนของคาร์บอนที่ตัวแทนงที่ 3 ดังนี้



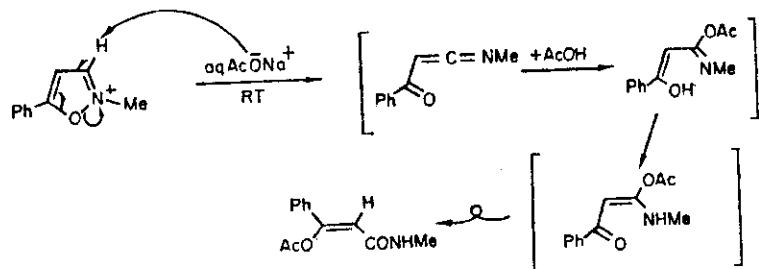
ถ้าคำแทนงที่ 3 มีหมู่แทนที่ การแตกวงเกิดจากนิวคลีโอไฟล์ดิงโปรดอนของคาร์บอนคำแทนงที่ 5

ตัวอย่าง



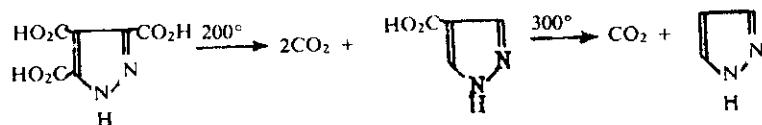
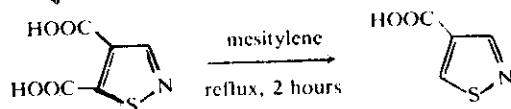
จะเห็นว่า 2 สมการข้างบน การแตกวงเกิดในองของการดึงโปรดอนของคาร์บอนคำแทนงที่ 5 ส่วนสมการต่างที่คำแทนงที่ 5 ไม่มีโปรดอน จึงเกิดปฏิกิริยาที่หมู่อโซซิด โดยนิวคลีโอไฟล์จะเข้าทำปฏิกิริยาที่หมู่อโซซิดแล้วจึงเปิดวง

เกลือ quaternary isoazolium ก็เกิดการแตกวงเช่นกัน โดยนิวคลีโอไฟล์ (ต่าง) ดึงโปรดอนของคาร์บอนคำแทนงที่ 3 และมีการแตกพันธะในไตรเรน-ออกซิเจนเพื่อทำลายประจุบวกของไนโตรเรนจตุภูมิ ดังนี้

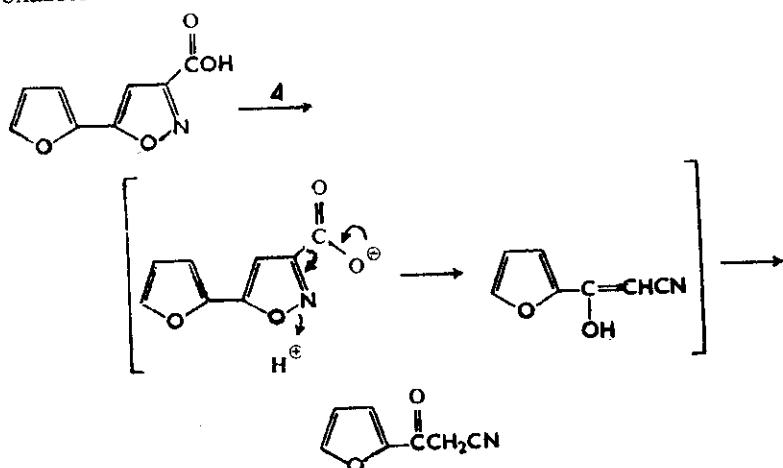


3.7 ปฏิกิริยาของกรด azole carboxylic

เกิดการขัดควรบอนไดออกไซด์ที่อุณหภูมิ 200°C หรือมากกว่า โดยหมู่คาร์บอซิลิกที่อยู่ติดกับอะเทอโรอะตอนจะถูกขัดก่อน



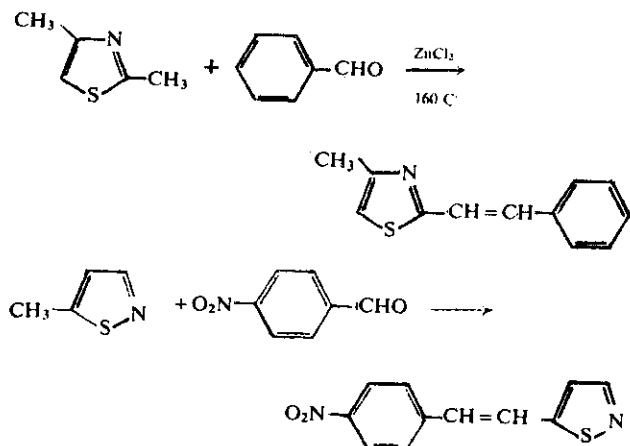
แต่ isoxazole - 3 - carboxylic acid เกิดการแตกงวดังนี้



3.8 ปฏิกิริยาของ alkylazole

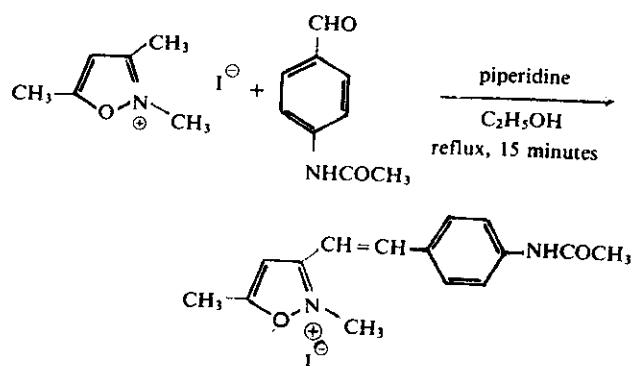
2 - methylthiazole และ 5 - methylisothiazole เกิดปฏิกิริยาการรวมตัวกับอะลีกไตรไฟล์ เช่น อัลเดไฮด์ เนื่องจากโปรดอนของหมู่เมทิลมีสภาพกรดสูงกว่าเมื่ออุ่น (การ-

แบบที่ 4 ไอออนที่เกิดขึ้นสามารถเกิดเร็วแทนซึ่งกับ azomethine nitrogen ได้
ตัวอย่าง



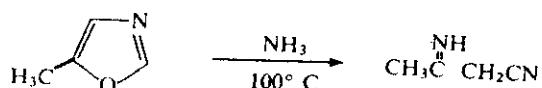
ถ้าหมุเมทธิลถูกทำให้ว่องไวต่อปฏิกิริยา โดยทำให้ azomethine nitrogen อยู่ในรูปของเกลือดูญมิ จะเกิดปฏิกิริยาได้ดีขึ้น

ตัวอย่าง



แบบฝึกหัด

7. จงเขียนกลไกของปฏิกิริยา

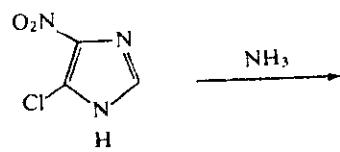


8. จงเขียนผลิตผลที่ได้จากปฏิกิริยาต่อไปนี้

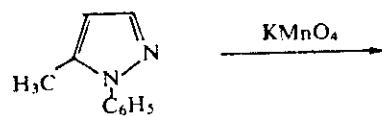
8.1



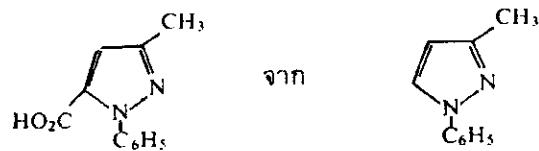
8.2



8.3



9. จงสังเคราะห์



และรีเอเจนต์อันที่เหมาะสม

สารบัญ

1. การสังเคราะห์สารประกอบ 1, 3 - azole

1.1 จากปฏิกิริยาการปีดาวงของสารประกอบคือโดยที่มีหมู่อะซิลที่ตำแหน่งอัลฟ้า กับรีเอเจนต์ที่เหมาะสม กลไกที่เกิดขึ้น ขึ้นกับภาวะที่ใช้ (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 3.2)

1.2 เป็นการสังเคราะห์ imidazole หรือ thiazole จากปฏิกิริยาระหว่างการบอนิลที่มีหมู่อะโลเจนที่ตำแหน่งอัลฟากับ imidine หรือ thioamide ตามลำดับ (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 3.2)

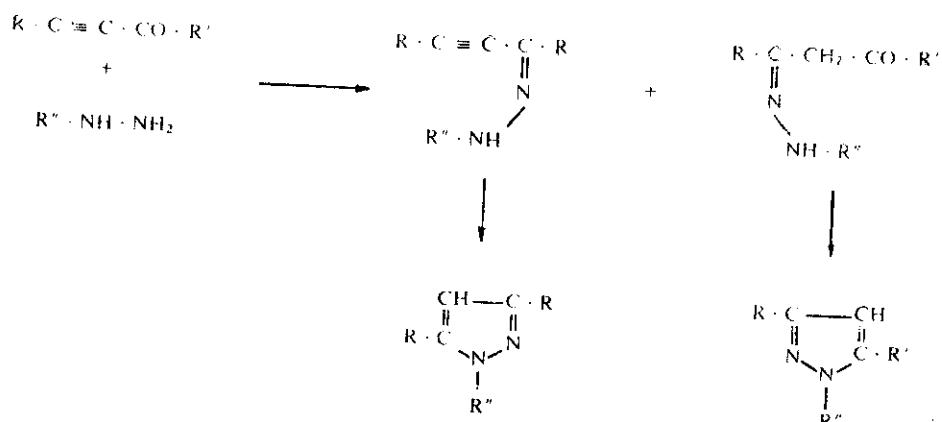
1.3 เป็นการสังเคราะห์ oxazole จากปฏิกิริยาระหว่าง imino ether กับสารประกอบการบอนิลที่มีหมู่อะมิโนที่ตำแหน่งอัลฟ่า (ดูข้อ 3 จากหัวข้อที่ 3.2)

1.4 เป็นการสังเคราะห์ imidazole จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบการบอนิลที่มีหมู่อะมิโนที่ตำแหน่งอัลฟ้า หรือสารประกอบอื่นที่ใช้สังเคราะห์สารประกอบนั้น กับ sodium isothiocyanate หรือ alkylisocyanate โดยเกิดผ่านอินเตอร์มิเดียต เป็น α -mercaptoimidazole (ดูข้อ 4 จากหัวข้อที่ 3.2)

2. การสังเคราะห์สารประกอบ 1, 2 - azole (isoxazole และ pyrazole)

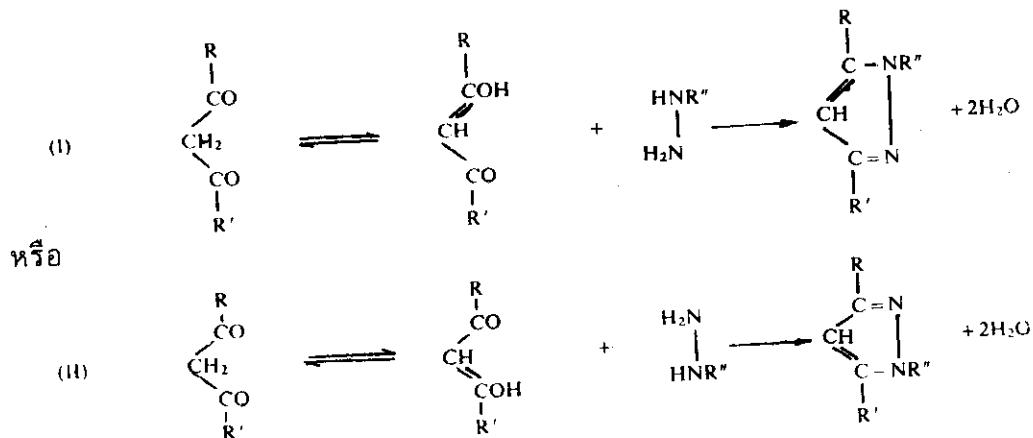
2.1 จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบที่มีหมู่การบอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 หรือสารประกอบอื่นที่ใช้สังเคราะห์สารประกอบนั้นได้ กับ hydroxylamine, hydrazine หรือ monosubstituted hydrazine (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 3.3)

กลไกที่เกิดขึ้น ขึ้นกับชนิดของสารประกอบการบอนิลที่ใช้ ดังนี้



2.2 จากปฏิกิริยาระหว่าง hydroxylamine หรือ hydrazine กับสารประกอบการบอนิลที่มีพันธะสามที่ตำแหน่งอัลฟ่า, บีตา หรือมีพันธะคู่ที่ตำแหน่งอัลฟ่า, บีตา และที่ตำแหน่งอัลฟ่า หรือบีตาของพันธะคู่ต้องมีหมู่แทนที่ชนิดที่สามารถถูกแทนที่ได้ ผลิตผลที่ได้เกิดจากอินเตอร์

มีเดียต 2 ชนิด คือ สารประกอบพาก oxime หรือ hydrazone และสารประกอบที่ได้จากปฏิกิริยา
การเพิ่มเข้าแบบ Michael (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 3.3) ดังนี้



3. ปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบ 1, 3 - azole กับอิเล็กโทรไฟฟ์

3.1 ปฏิกิริยาที่ในโครง墩 (ดูข้อ 3.4.1 จากหัวข้อที่ 3.4) (ปฏิกิริยาการเพิ่มโปรดอน,
หมู่อัลกิล และหมู่เออริล) โดยทั่วไปเกิดปฏิกิริยาที่ azomethine nitrogen แล้วเกิดการขัดโปรดอน
ให้ 1, 3 - dialkylimidazolium และ N - acylimidazole ตามลำดับ

3.2 ปฏิกิริยาที่การบอน (ดูข้อ 3.4.2 จากหัวข้อที่ 3.4) โดยทั่วไปเกิดปฏิกิริยาที่คำแหง

ที่ 5

ก. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไนโตรและซัลโฟนิก ไม่เกิดปฏิกิริยาคำแหงที่ 2

ข. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่แอลกิล

Imidazole ถ้าที่คำแหงที่ 4, 5 มีหมู่แทนที่อยู่แล้ว เกิดปฏิกิริยาที่คำแหงที่ 2 ให้
Thiazole เกิดปฏิกิริยาที่คำแหงที่ 5

Oxazole ถ้าคำแหงที่ 5 มีหมู่แทนที่อยู่แล้ว จะเกิดปฏิกิริยาการเพิ่มเข้าของตัว
ทำละลายที่คำแหงที่ 2, 5

ค. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่เออริล N - alkylimidazole เกิดปฏิกิริยาที่การบอน
คำแหงที่ 2 โดยใช้ aroyl halide และ trihaloacetyl chloride ใน triethylamine ผ่านอินเตอร์-
มิเดียตเป็น N - acylimidazolium cation

4. ปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบ 1, 2 - azole กับอิเล็กโทรไฟฟ์ (ดูหัวข้อที่ 3.5) ส่วน
ใหญ่เกิดปฏิกิริยาที่คำแหงที่ 4

5. ปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบ 1, 2 - azole กับนิวคลีโอไฟล์ (คู่หัวข้อที่ 3.6)
ส่วนใหญ่เป็นปฏิกิริยาการแทนที่เมโซเจน โดยไม่เกิดปฏิกิริยาที่คำแทนที่ 4
เมื่อนิวคลีโอไฟล์ที่ใช้เป็นด่าง isoxazole เกิดการแผลงวที่พันธะในโครงเงน-ออกซิเจน
กลไกที่เกิดขึ้นกับชนิดของหมุ้แทนที่
6. ปฏิกิริยาของสารประกอบกรด azole carboxylic (คู่หัวข้อที่ 3.7) เกิดการขัดคาร์บอน-
ไฮดروไซด์ โดยคำแทนที่คิดกับเมโซโทนเกิดง่ายที่สุด สำหรับ isoxazole ถ้าอยู่ที่คำแทนที่
ที่ 3 เกิดการแผลงวที่พันธะในโครงเงน-ออกซิเจน
7. ปฏิกิริยาของ alkylazole(คู่หัวข้อที่ 3.8) ถ้าอยู่ที่คำแทนที่คำรับแบบไออ่อนที่เกิดขึ้น
สามารถถอนจุกต์กับพันธะคู่ของวงหรือหมุ้แทนที่ได้ จะเกิดปฏิกิริยากับอิเล็กโทรไฟล์ได้ดีขึ้น