

## บทที่ ๕

### สารประกอบ

#### Condensed Five-membered Heterocycles

วัสดุที่ใช้ในการเขียน	๑๒๙
๕.๑ Indole	๑๓๐
๕.๑.๑ โครงสร้างทางเคมี	๑๓๑
แบบเรียบง่าย	๑๔๒
แบบเดียวกันกับ indole ที่มีส่วนประกอบเพิ่มเติม	๑๔๓
แบบซับซ้อน	๑๔๖
๕.๑.๒ ปฏิกิริยาของ indole กับตัวกราฟฟิค	๑๔๘
แบบเดียวกัน	๑๔๙
๕.๑.๓ ปฏิกิริยาของ indole กับตัวกราฟฟิค	๑๕๐
แบบเดียวกัน	๑๕๑
๕.๒ Benzofuran และ benzothiophene	๑๕๒
๕.๒.๑ โครงสร้างทางเคมี	๑๕๓
แบบเดียวกันกับ benzofuran และ benzothiophene กับ indole	๑๕๐
แบบซับซ้อน	๑๕๑
๕.๒.๒ ปฏิกิริยาของ benzofuran และ benzothiophene กับตัวกราฟฟิค	๑๕๒
แบบเดียวกัน	๑๕๓



## บทที่ 5

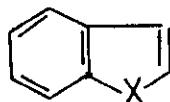
### สารประgon

#### Condensed Five – membered Heterocycles

##### วัตถุประสงค์

ในบทนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อให้

1. นักศึกษาสามารถอธิบายปฏิกิริยาและกลไกในการสังเคราะห์สารประกอบ indole, benzofuran และ benzothiophene ได้
2. นักศึกษาสามารถเปรียบเทียบการเกิดปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบ indole, benzofuran และ benzothiophene กับอิเล็กโทรไฟล์ได้
3. นักศึกษาสามารถนำการสังเคราะห์สารประกอบเหล่านี้มาใช้ในการสังเคราะห์สารประเภทเดียวกันที่เป็นผลิตผลที่ได้จากธรรมชาติได้

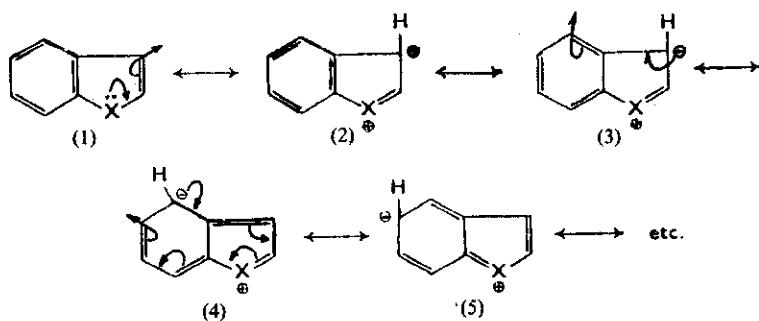


เมื่อ  $X = NH$  เรียก indole

$O$  เรียก benzofuran

$S$  เรียก benzothiophene

สารประกอบเหล่านี้มีคุณสมบัติทางเคมีต่างไปจาก pyrrole, furan และ thiophene แต่ยังคงมีโมเลกุลาร์อิร์บิตอลแบบเดียวกัน คือ มีไฟโอเล็กตรอน 10 แทนที่จะเป็น 6 สามารถเขียนโครงสร้างเรโซแนนซ์ได้ ดังนี้



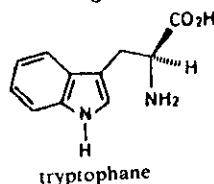
โดยโครงสร้างที่ (1)–(3) จะสำคัญที่สุด จากโครงสร้างเรโซแนนซ์พบว่า ที่ตำแหน่งที่ 3 มีไฟโอเล็กตรอนมาก ซึ่งค่างไปจากพาก monocyclic ที่มีไฟโอเล็กตรอนหนาแน่นที่ตำแหน่งที่ 2

### 5.1 Indole

สารประกอบ indole และ indole ตัวง่าย ๆ เป็นผลึกไม่มีสี มีกลิ่นคล้ายแพทพาเลิน ส่วนใหญ่เสถียรในอากาศ ยกเว้นพากที่มีหมู่แทนที่เป็นอัลกิลที่การบ่อน้ำหนาแน่นที่ 2 เช่น 2-methylindole ถูกออกซิไดซ์ง่ายในอากาศแม้เก็บในขวดสีน้ำตาล

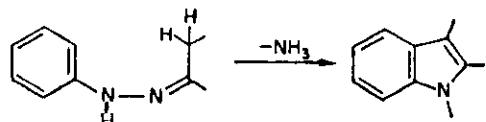
มีการสังเคราะห์ indole ครั้งแรกในปี ก.ศ. 1866 จากการกลั่น oxindole ในผงสังกะสี คำว่า indole ได้มาจากการคำว่า India เนื่องจากในศตวรรษที่ 16 มีการสังสีข้อมสีน้ำเงิน (indigo) มาจากอินเดีย ซึ่งเมื่อนำสีข้อมน้ำมาทำให้แตกสลาย (degradation) จะให้ indoxyl, oxindole และในที่สุดได้ indole

Tryptophane ซึ่งเป็นกรดอะมิโนที่สำคัญตัวหนึ่งของโปรตีน ที่มีนิวเคลียสเป็น indole



### 5.1.1 การสังเคราะห์

#### 1. จากปฏิกิริยาของ phenylhydrazone ของอัลดีไฮด์หรือ酇์ตัน

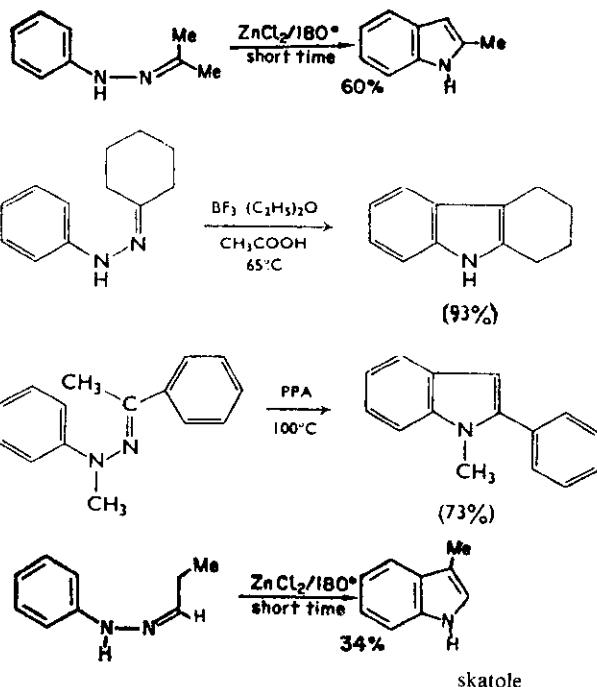


#### ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Fischer (Fischer Synthesis)

เป็นวิธีที่นิยมใช้ในการสังเคราะห์ indole จากปฏิกิริยาการรีฟลักซ์ phenylhydrazone ในภาวะที่เป็นกรด ในสังกะสีคลอไรด์ หรือโนรอนไครฟลูออยด์ เป็นปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ เมื่อมีกรดเป็นตัวเร่ง (acid-catalysed rearrangement) ของ phenylhydrazone และมีการจัดแอนโอมเนีย

สามารถสังเคราะห์ phenylhydrazone ได้จากการรีฟลักซ์ phenylhydrazine กับอัลดีไฮด์ หรือ酇์ตัน

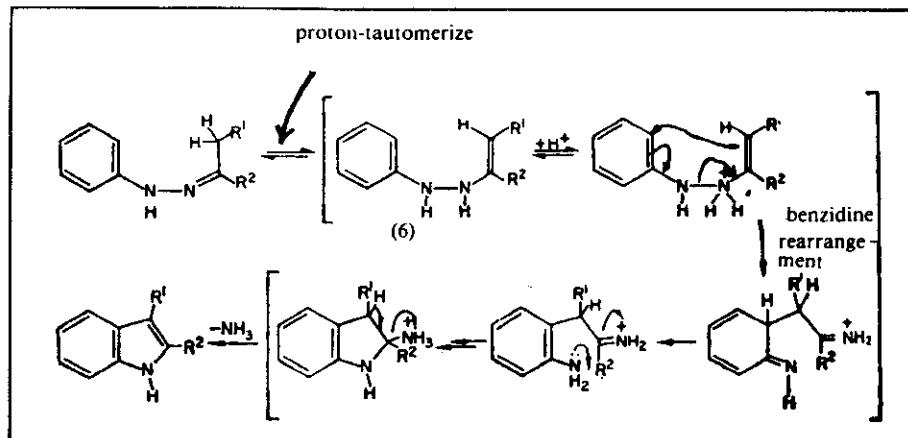
ตัวอย่าง



ปฏิกิริยานี้เกิดผ่านกลไกแบบหลายขั้นตอน ดังนี้

1. เกิดโปรตอน- tho ให้กับเมติโอลของ hydrazone ให้ชื่อว่ามีน (6)
2. เป็นปฏิกิริยา benzidine rearrangement ของอินเตอร์มิเดียต (6) ที่ถูกเพิ่มโปรตอนแล้ว
3. มีการปิดวงโดยหมุนอะมิโนทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ แล้วทำโมเลกุลให้เป็นอะโร-

## เมติกโดยการจัดแอนโอมโมเนีย



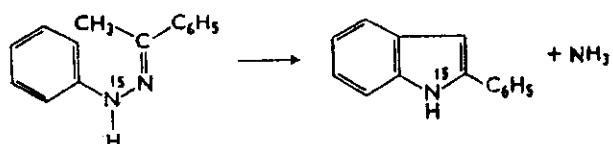
จากกลไกทำให้ทราบว่า

- ปฏิกิริยาต้องมีกรดเป็นตัวเร่ง
- ต้องมีอะโรเมติกเอมีนเกิดขึ้น
- มีการจัดในโครงuren อะตอนในรูปของแอนโอมโมเนีย และต้องเป็นในโครงurenอะตอนที่อยู่ห่างของอะโรเมติก

สามารถพิสูจน์กลไกของปฏิกิริยานี้ได้ 2 วิธี คือ

- ใช้อิโซโทปในโครงuren [ $N^{15}$ ]

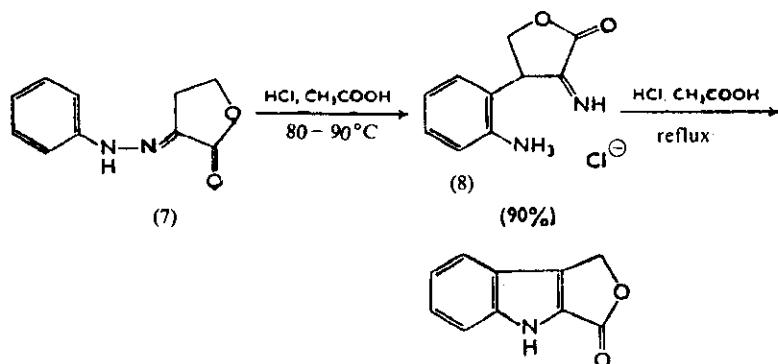
โดยสังเคราะห์ phenylhydrazone ของ acetophenone ให้ในโครงurenอะตอนที่ติดกับหน่วย phenyl เป็นไอโซโทป [ $N^{15}$ ] หลังจากนำไปทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Fischer พบร้าในโครงuren ของแอนโอมโมเนียที่จับได้ไม่เป็นไอโซโทป



นั่นแสดงให้เห็นว่า ในโครงurenอะตอนที่ถูกจัดออกในรูปของแอนโอมโมเนียนั้น เป็นในโครงurenที่ไม่ติดกับวงอะโรเมติก

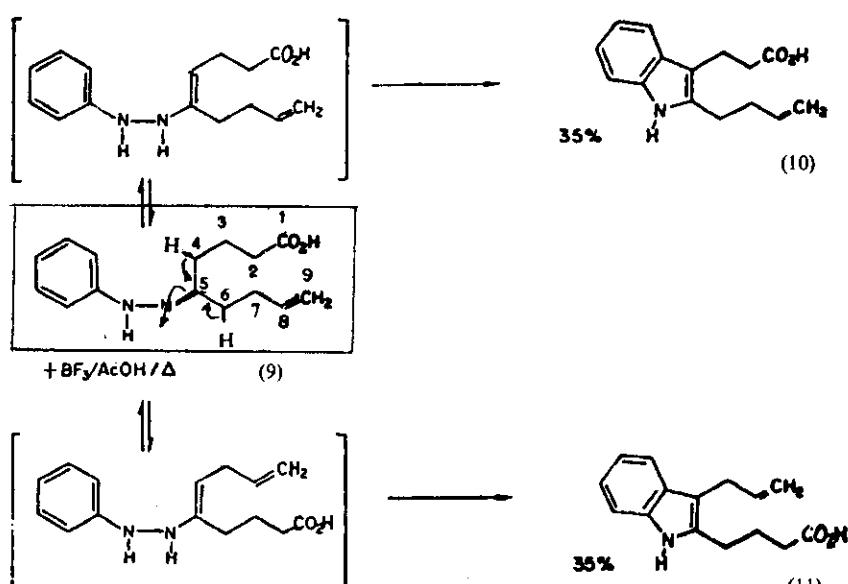
- การแยกอินเตอร์มิเดียที่เกิดขึ้น

เมื่อนำ hydrazone (7) ไปทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Fischer สามารถแยกอินเตอร์มิเดียต (8) ออกจากปฏิกิริยาได้ถึง 90% ซึ่งพบว่าเป็นอินเตอร์มิเดียที่ได้หลังจากเกิด benzidine rearrangement แล้ว



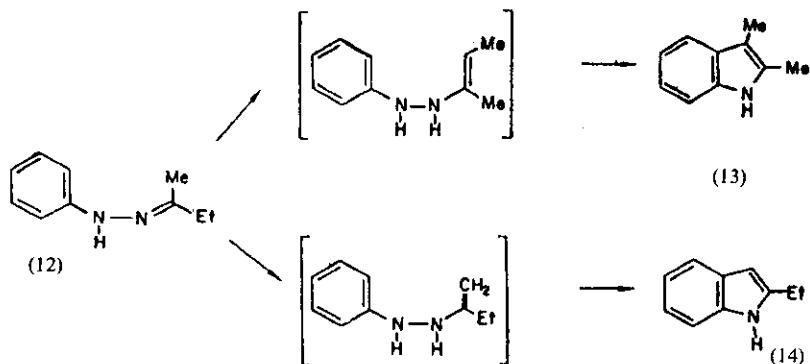
แสดงว่าปฏิกิริยานี้เกิด benzidine rearrangement ของ hydrazone ที่เกิดโปรดอน tho โทเมอ ไอร์แล้วจริง

ถ้า phenylhydrazone ที่ใช้เป็นสารตั้งต้นสังเคราะห์จากคีโนนที่สมมาตร จะได้ผลิตผลที่เป็นสารผสมเนื่องจากสามารถเกิด ene-hydrazine ได้ 2 ทาง เช่น เมื่อนำ phenylhydrazone (9) มาทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Fischer จะได้ผลิตผลที่เป็นสารผสมของ (10) และ (11) อย่างละเท่า ๆ กัน ทั้งนี้เนื่องจากในขั้นตอนการเกิดโปรดอน tho โทเมอ ไอร์นั้น สามารถเกิดได้ที่อัลฟ่า-โปรดอนทั้ง 2 ข้างเท่า ๆ กัน ดังนี้

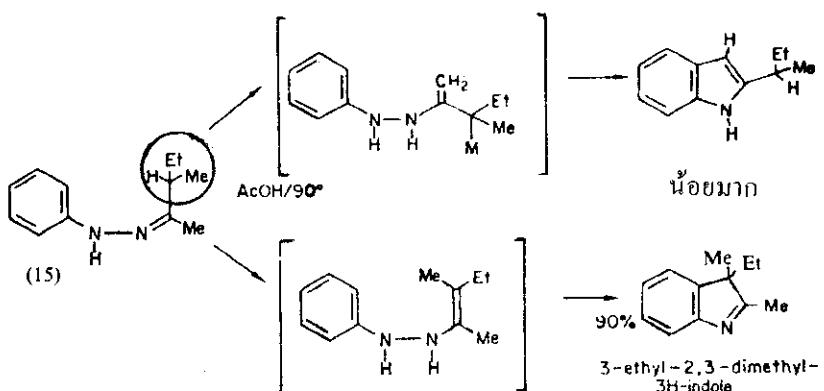


แต่พบว่าสามารถควบคุมให้ปฏิกิริยาเกิดไปทางใดทางหนึ่งได้ โดยการคุณภาพที่ใช้ เช่น เมื่อนำ phenylhydrazone (12) มาทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Fischer ในกรดซัลฟูริก 66% จะให้ indole (13) เป็นผลิตผลหลัก แต่ถ้าทำในกรดซัลฟูริก 86% จะให้ indole (13) และ (14)

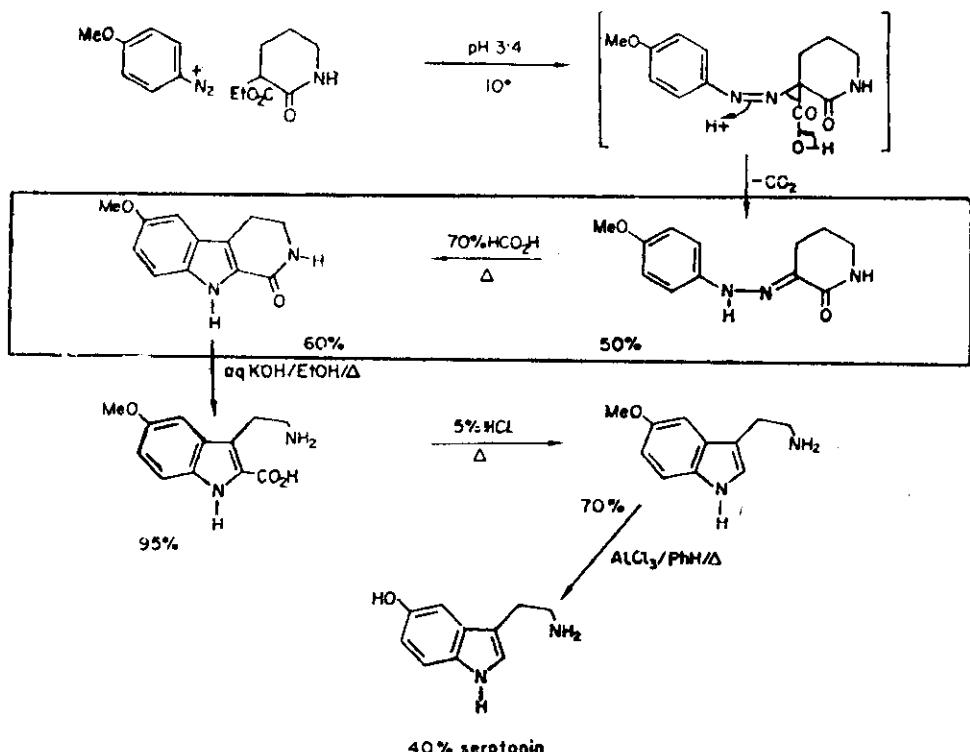
ในอัตราส่วน 1 : 1



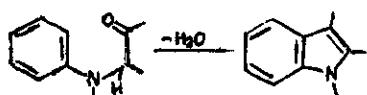
ถ้า phenylhydrazone ที่ใช้เป็นสารตั้งต้นสังเคราะห์มาจากปฏิกิริยาระหว่าง phenylhydrazone กับคิโตอนที่หม้ออัลคลิมีโซ่แขนง เช่น phenylhydrazone (15) เมื่อนำมาทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Fischer จะให้ผลิตผลหลักเป็น 3H-indole ดังนี้



สามารถใช้ปฏิกิริยานี้สังเคราะห์สารประกอบ serotonin ซึ่งเป็นสารที่สำคัญในการควบคุมการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางได้ ดังนี้



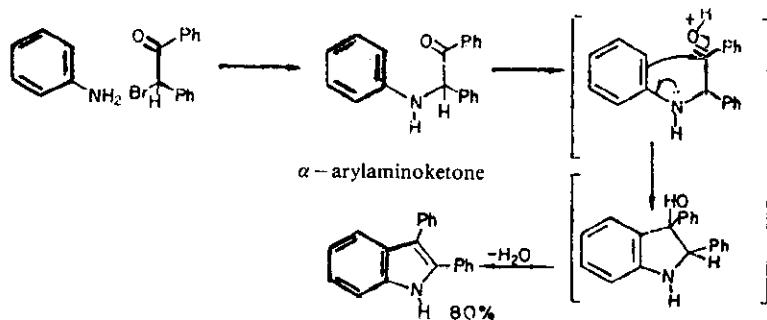
2. จากปฏิกิริยาระหว่างเออริลเอมีนกับสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่แอลโกลเจนที่คำหน่ง อัลฟ่า



### ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Bischler (Bischler Synthesis)

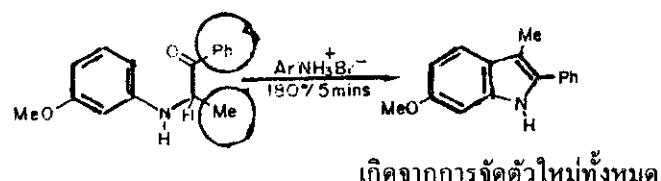
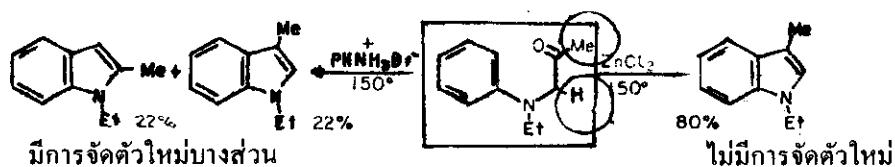
เป็นปฏิกิริยาที่นิยมใช้ในการสังเคราะห์ indole ที่มีหมู่แทนที่ที่คำหน่ง 2 และ 3 เป็นหมู่เดียวกัน หรือ 2-aryl - 3 - alkylindole

เป็นปฏิกิริยาการสร้างวงแยกริโอ จากปฏิกิริยาระหว่างเออริลเอมีนกับสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่แอลโกลเจนที่คำหน่งอัลฟ่า โดยมีกรดหรือกรดคลิวอิสเป็นตัวเร่ง ให้อินเตอร์มิเดียตเป็น  $\alpha$ -arylamino ketone หลังจากมีการปิดวงโดยการสร้างพันธะ carbon-carbon และขัดน้ำ ให้ indole ดังนี้



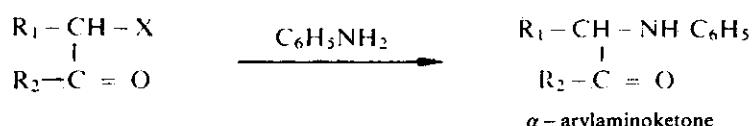
ข้อเสียของปฏิกิริยานี้คือ ถ้าสารประกอบคาร์บอนิลที่ใช้เป็นชนิดอสมมาตร ผลิตผลที่ได้จากปฏิกิริยาจะไม่แน่นอน ทำให้ไม่สามารถทำนายผลิตผลที่เกิดขึ้นได้เหมือนปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบอื่น ๆ

### ตัวอย่าง

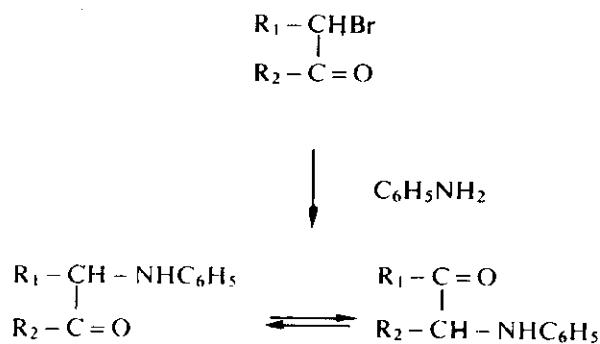


ที่เป็นเช่นนี้อธิบายได้โดยอาศัยกลไกที่เกิดขึ้นดังนี้

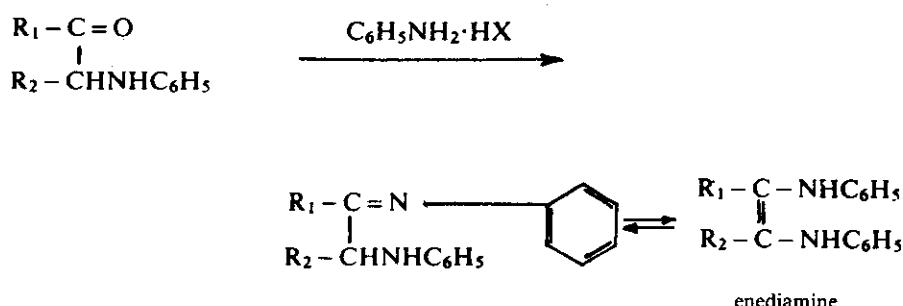
ขั้นตอนที่ 1 เป็นปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบคาร์บอนิล (คีโตน) ที่มีหมุ่yleoเจนที่ตำแหน่งอัลฟากับเอนิลีน (อนิลีน) ให้ผลิตผลเป็น  $\alpha$ -arylamino ketone



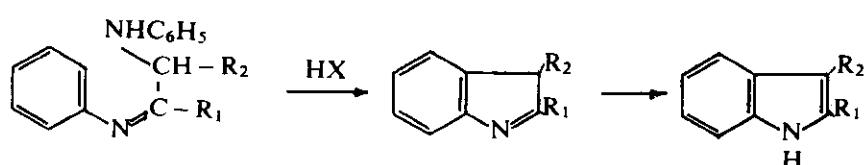
ในขั้นตอนนี้พบว่า  $\alpha$ -arylamino ketone ที่เกิดขึ้นนี้ บางครั้งไม่ได้เกิดจากการแทนที่ หมู่ไฮโลเจนโดยตรง คือ มีการจัดตัวใหม่เกิดขึ้นด้วย ดังนี้



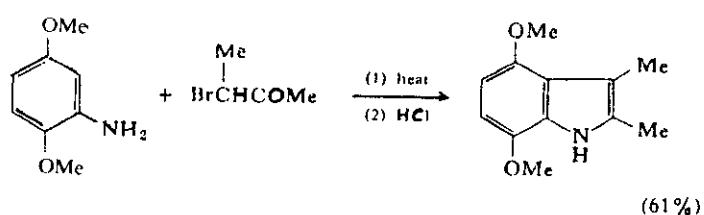
ขั้นตอนที่ 2  $\alpha$ -arylamino ketone ที่เกิดขึ้น (ไม่ว่าที่เกิดจากการแทนที่โดยตรงหรือมี การจัดตัวใหม่ก็ตาม) ทำปฏิกิริยากับเอวิດเอมีนอีก 1 โมเลกุล ให้ enediamine

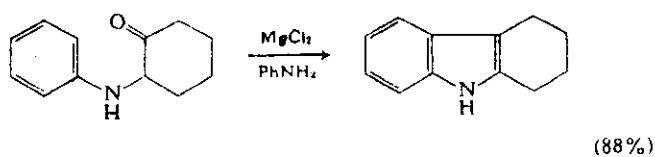


ขั้นตอนที่ 3 เป็นปฏิกิริยาการปิดวงโดยมีการจัดเอวิດเอมีน (อนิลีน) ให้ indole

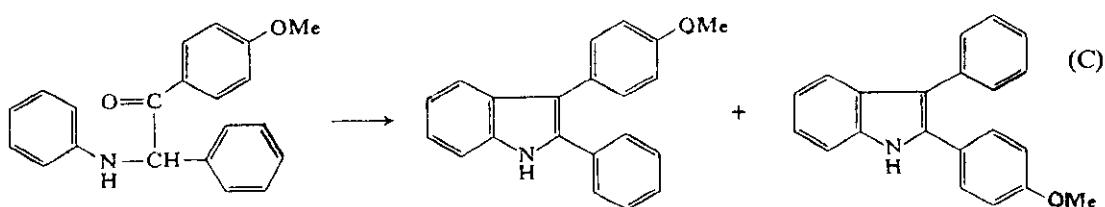
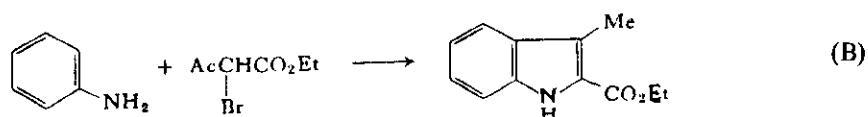
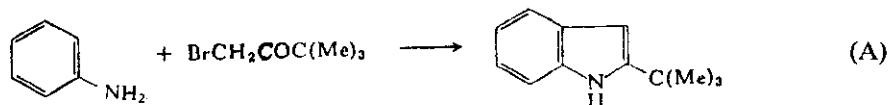


ตัวอย่างข้างล่างจะแสดงให้เห็นว่า ถ้าใช้สารประกอบการ์บอนิลชนิดสมมาตร ผลิตผล ที่ได้จะเป็นผลิตผลเดียว ดังนี้

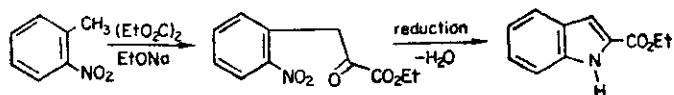




แต่ถ้าสารประกอบการบอนิลเป็นชนิดอสมมาตร ผลิตผลที่ได้จะไม่แน่นอน ขึ้นกับว่า สารประกอบ  $\alpha$ -arylamino ketone ที่เกิดขึ้นในขั้นตอนที่ 1 นั้น เกิดจากการแทนที่โดยตรง (สมการ (A)) หรือเกิดจากการจัดตัวใหม่บางส่วน (สมการ (C)) หรือเกิดจากการจัดตัวใหม่ทั้งหมด (สมการ (B)) ดังนี้

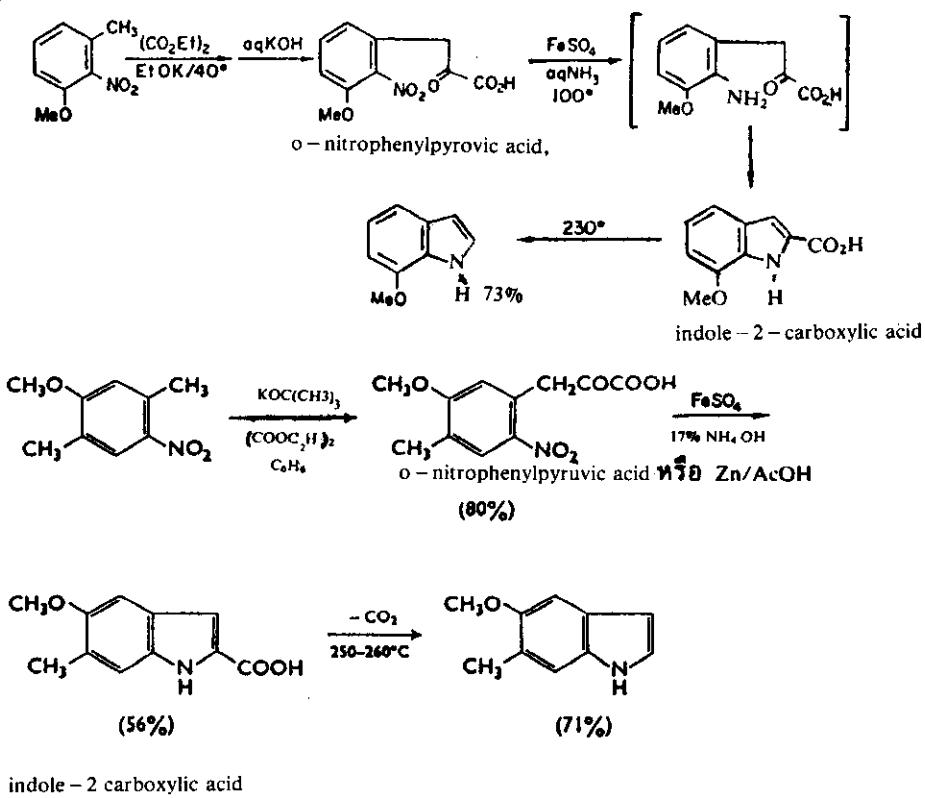


3. จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบໂກຊຸອືນທີ່ມີໜູ້ໃນໂຕຣ໌ທີ່ດຳແຫ່ງອອຽ໌ໂຕ ກັບເຄືອຂອດອອກຈາເດຕ



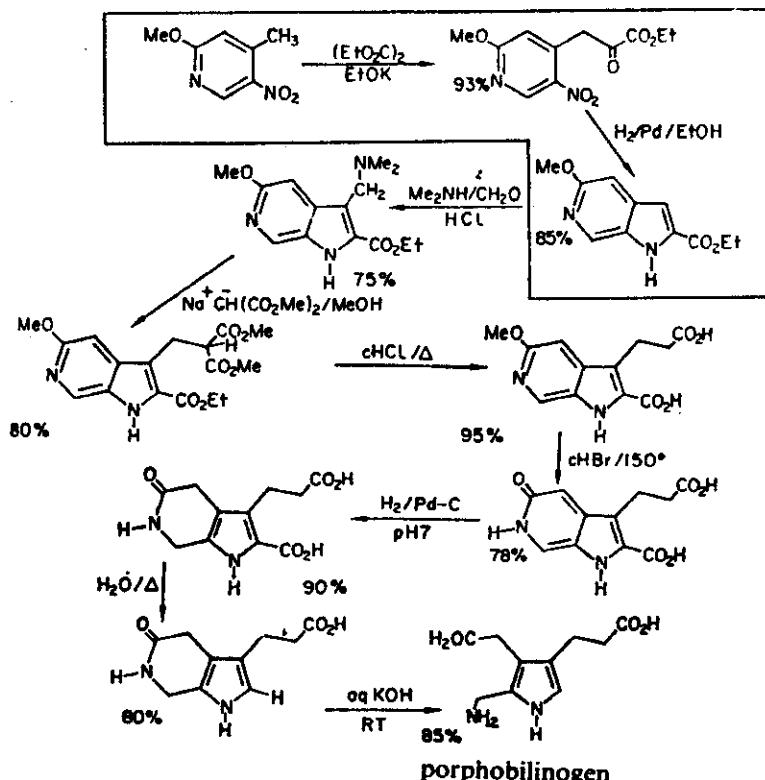
### ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Reissert (Reissert Synthesis)

เป็นปฏิกิริยาที่นิยมใช้ในการสังเคราะห์ indole ที่มีหมู่แทนที่ท่วงโซโนม เป็นปฏิกิริยาการรวมตัวกันระหว่างสารประกอบโกลูอินที่มีหมู่ในโครงสร้างเดียวกันและออกซิเจนในกรด  $\text{o-nitrophenylpyruvic acid}$  ซึ่งถูกเปลี่ยนให้เป็นกรด indole-2-carboxylic acid โดยรีดิวส์หมู่ในโครงให้เป็นอะมิโนด้วยเพอร์ัสซัลเฟตในแอมโมเนีย ตัวอย่าง

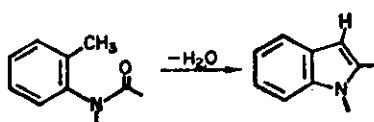


เหตุที่ต้องใช้สารดังต้นที่มีหมู่แทนที่เป็นไนโตรแทนที่จะเป็นอะมิโน เพราะหมู่ไนโตรที่ตำแหน่งออร์โทจะทำให้ปร托นของหมู่เมทิลมีสภาพกรดสูงขึ้น ขณะที่หมู่อะมิโนไม่มีผล

สามารถใช้ปฏิกิริยานี้ในการสังเคราะห์ porphobilinogen ซึ่งเป็นสารสีที่สังเคราะห์จาก เชลของสิ่งมีชีวิต ดังนี้

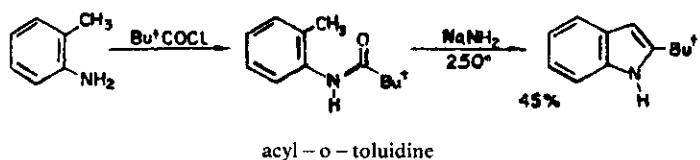


#### 4. จากปฏิกิริยาของออร์โท-โทกูอิดีน (o-toluidine)

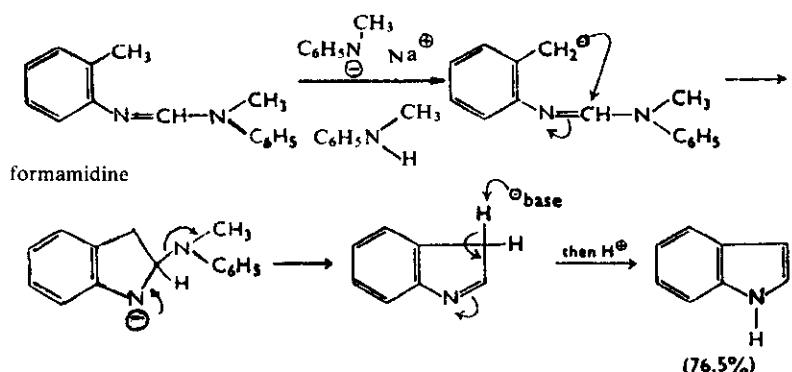


#### ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Madelung (Madelung Synthesis)

เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 2-alkyl หรือ 2-arylindole จากปฏิกิริยาระหว่างออร์โท-โทกูอิดีน กับกรดคลอไรด์ ให้อินเตอร์มิเดียตเป็นเอโนઇด์ (acyl-o-toluidine) และมีการปิดวงในเบส (โซดาไนด์หรือ sodium-t-butoxide) ให้ indole

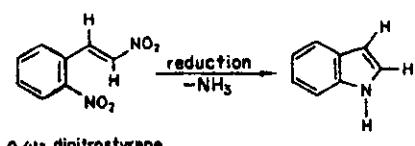


พบว่าเมื่อนำสารประกอบ formamidine มาทำปฏิกิริยากับ sodium - N - methylaniline ใน N - methylaniline นั้น เนสที่ใช้จะไปดึง proton ของหมู่เมทิลให้การแทนไออกอน ซึ่งทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟฟ์ แล้วเกิดการปิดวงที่การอนของ imine ให้ indole ดังนี้



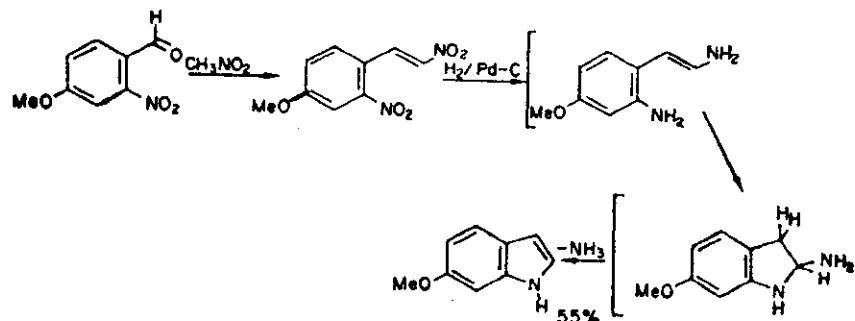
และพบว่าสารประกอบ formamidine ประเภทนี้ สามารถสังเคราะห์ได้จาก acyl - o - toluidine จึงคาดว่าปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Madelung ก็ควรจะเกิดผ่านกลไกแบบเดียวกัน

### 5. ชาคปฏิกิริยาของ $\alpha, \omega$ - dinitrostyrene



เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ indole ที่มีหมุนเทนที่ทิ่งโอม แต่ไม่มีหมุนเทนที่ทิ่งเซเทอโร เป็นปฏิกิริยาการสร้างวงเชเทอโรโดยปฏิกิริยาเรดักชัน

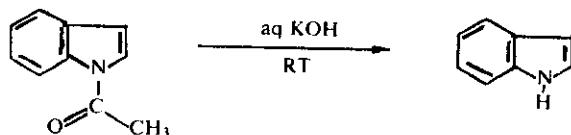
สังเคราะห์  $\alpha, \omega$ -dinitrostyrene ได้จากปฏิกิริยาระหว่างอร์โท-ไนโตรเบนซัลเดี้ยร์ กับไนโตรมีเทน ดังนี้



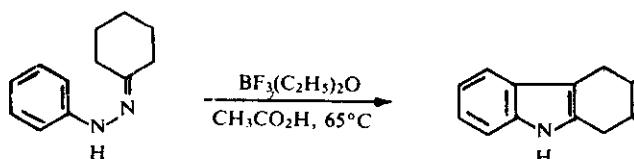
### แบบฝึกหัด

#### 1. จงเขียนกลไกของปฏิกิริยาต่อไปนี้

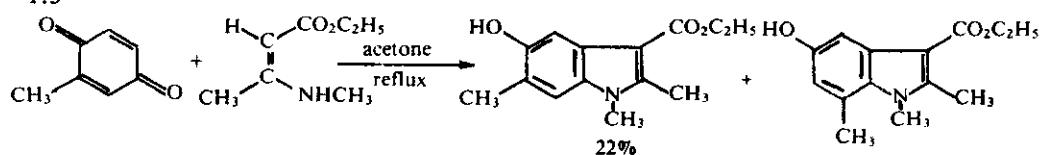
1.1



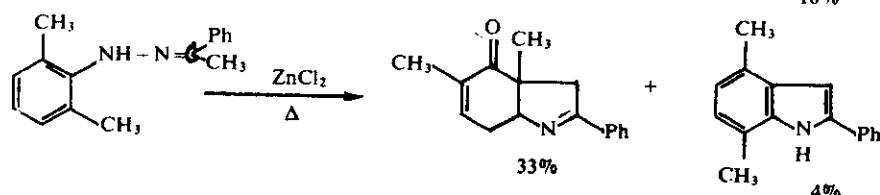
1.2



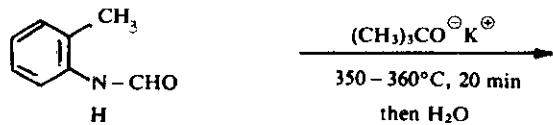
1.3



1.4

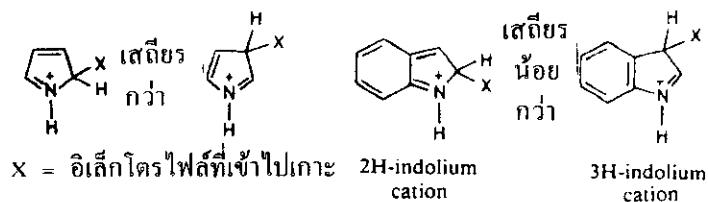


## 2. จงเขียนกลไกและผลิตผลหลักที่ได้จากปฏิกิริยา



### 5.1.2 ปฏิกิริยาระหว่าง indole กับอิเล็กโทรไฟล์

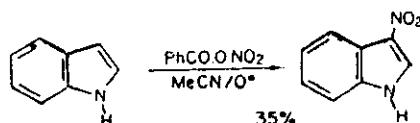
ดังที่กล่าวไว้ในตอนต้นว่า เมื่อทำปฏิกิริยากับอิเล็กโทรไฟล์สารประกอบพวกนี้จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 3 ซึ่งต่างไปจากปฏิกิริยาของ pyrrole, furan และ thiophene ที่เกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 2 อธิบายได้จากเสถียรภาพของอินเดอร์มิเดียมที่เกิดขึ้น เมื่ออิเล็กโทรไฟล์เข้าที่ตำแหน่งทั้ง 2 ดังนี้



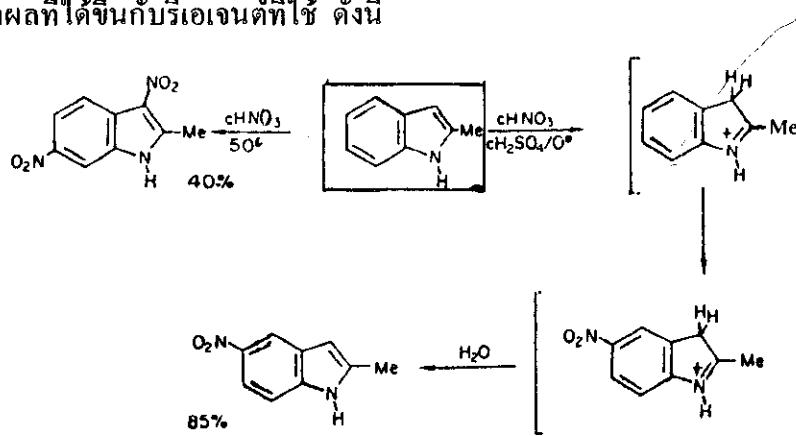
เมื่อพิจารณาที่อินเดอร์มิเดียมที่เกิดขึ้นของ indole พบว่า อิเล็กโทรไฟล์เข้าทำปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 3 สภาพะโรมे�ติกของเบนซีนไม่ถูกทำลาย แต่อิเล็กโทรไฟล์เข้าที่ตำแหน่งที่ 2 สภาพะโรมे�ติกของวงแบเนชันถูกทำลายไป

### 1. ปฏิกิริยารแทนที่ด้วยหมุ่นในโตร

Indole จะเกิดปฏิกิริยารแทนที่ด้วยหมุ่นในโตร เมื่อทำปฏิกิริยากับเบนโซอิດในเตรทที่อุณหภูมิค่อนข้างสูง แต่ถ้าทำปฏิกิริยากับกรดซัลฟูริกเข้มข้นและกรดไฮดรอกซิลิกเข้มข้น จะให้ผลิตผลที่ไม่สามารถแยกออกจากปฏิกิริยาได้

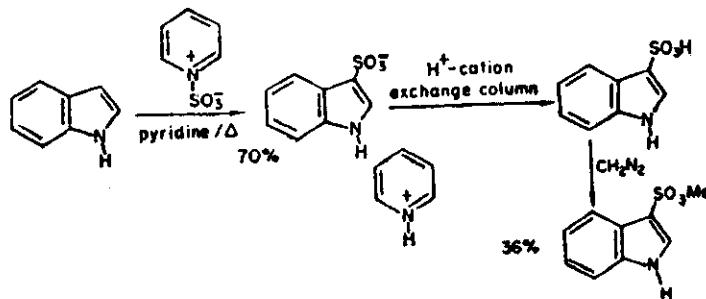


แต่ 2-methylindole สามารถเกิดปฏิกิริยาได้ทั้งกับเบนโซไซอิลในเตรทและกรดเข้มข้น โดยเมื่อใช้เบนโซไซอิลในเตรท ให้ผลิตผลเป็นอนุพันธ์ที่มีหมู่ในโครงสร้างแทนที่ 3 แต่ถ้าทำในกรดเข้มข้น ผลิตผลที่ได้ขึ้นกับรีเอเจนต์ที่ใช้ ดังนี้



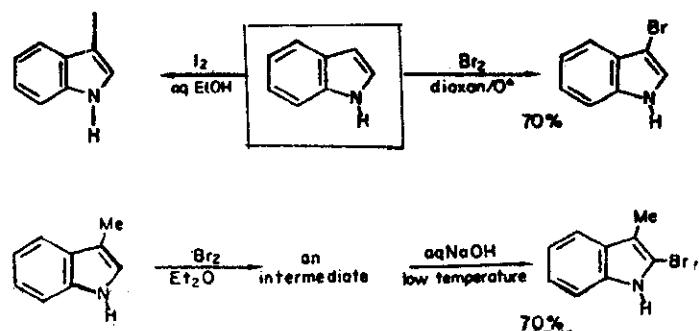
### 2. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ชัลโพนิก

ปฏิกิริยาจะเกิดขึ้นเมื่อใช้สารประกอบ pyridine sulfer trioxide ในไพริดีนเป็นรีเอเจนต์



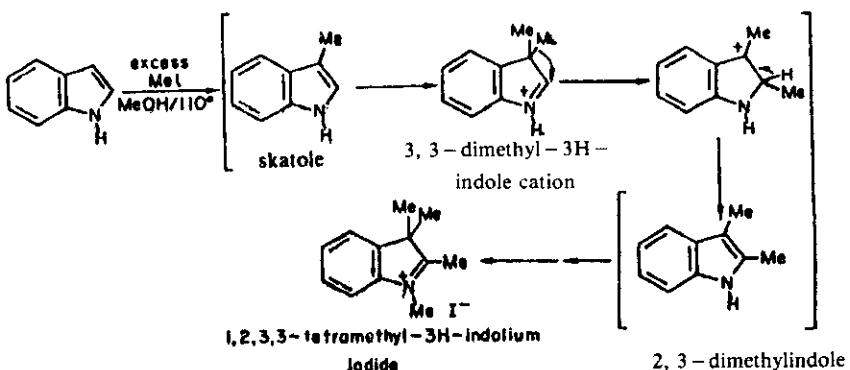
### 3. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ออกไซโลดี

โดยทั่วไปปฏิกิริยาจะเกิดที่ตำแหน่งที่ 3 ยกเว้น เมื่อตำแหน่งที่ 3 มีหมู่แทนที่จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 2 แทน ดังนี้



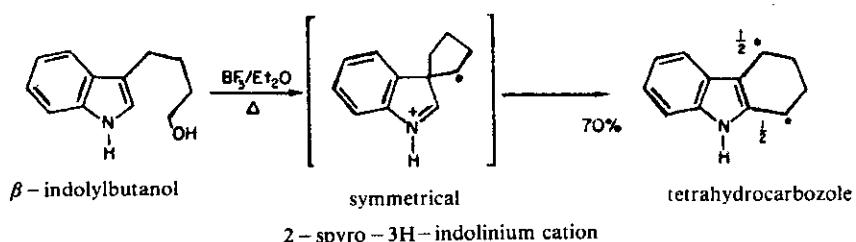
#### 4. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่อัลกิล

เมื่อ indole ทำปฏิกิริยากับ เมทิลไอโอดีด ใน dimethyl formamide (DMF) ที่  $80 - 90^{\circ}\text{C}$  ให้ผลิตผลหลักเป็น skatole แต่ถ้าทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิสูงขึ้นจะเกิดปฏิกิริยาต่อไป ให้ผลิตผลสุดท้ายเป็น 1, 2, 3, 3 – tetramethyl – 3H – indolium iodide ดังนี้



ปฏิกิริยาเกิดเนื่องจากมีการจัดตัวใหม่ของหมู่เมทิลของ 3, 3 – dimethyl – 3H – indole cation โดยหมู่เมทิลหมุนบ้านจากตำแหน่งที่ 3 ไปตำแหน่งที่ 2 ให้ 2, 3 – dimethylindole ก่อน แล้วจึงเกิดปฏิกิริยาการเพิ่มหมู่เมทิลต่อไป

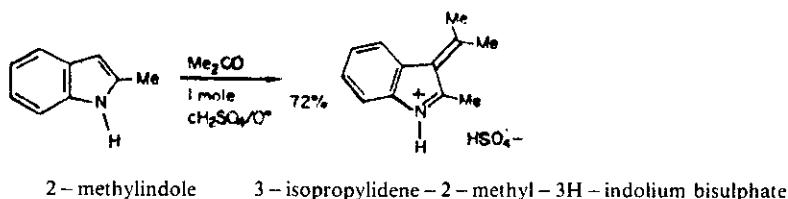
กลไกของปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่นี้ สามารถอธิบายได้จากการเกิด tetrahydrocarbazole จากปฏิกิริยาการปิดวงของ  $\beta$  – indolylbutanol โดยให้การบอนที่ตำแหน่ง benzylic เป็นไอโซโทป คาร์บอน [ $\text{C}^{13}$ ,  $\text{C}^1$ ] และมีไบรอนไตรฟลูออร์ไรด์เป็นตัวเร่ง ถ้าปฏิกิริยาเป็นการปิดวงโดยตรง ผลิตผลที่ได้จะมีไอโซโทปการบอนต่อ กับ การบอนตำแหน่งที่ 3 ของ indole ทั้งหมด แต่ถ้าปฏิกิริยาเกิดเนื่องจากการแทนที่ที่การบอนตำแหน่งที่ 3 ของ indole ก่อน ให้อินเตอร์มิเดียต เป็น symmetrical spyro – 3H – indolinium cation แล้วจึงเกิดการจัดตัวใหม่ให้ tetrahydrocarbazole ไอโซโทปการบอนจะต่อ กับ การบอนตำแหน่ง 2 และ 3 ของ indole อย่างละเท่า ๆ กัน ซึ่งจาก การทดลองก็พบว่า ผลิตผลที่ได้เป็นไอโซเมอร์ที่ไอโซโทปการบอนเก้าที่ตำแหน่ง 2 และ 3 อย่างละเท่า ๆ กัน



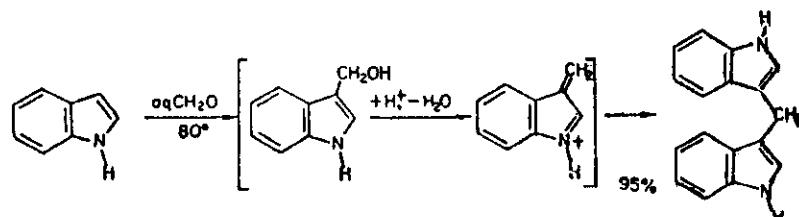
ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า เมื่อใช้ skatole เป็นสารตั้งต้นในการทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่อัลกิลจะเข้าที่ตำแหน่งที่ 3 และจึงย้ายลงมาที่ตำแหน่งที่ 2

### 5. ปฏิกิริยาการรวมตัวกับอัลดีไฮด์หรือคิโตน

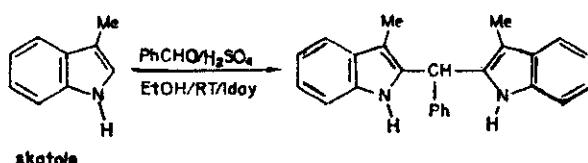
เมื่อ indole ทำปฏิกิริยากับอัลดีไฮด์หรือคิโตน โดยมีกรดเป็นตัวเร่ง จะให้ผลิตผลตัวแรกเป็น  $\beta$ -indoylcarbinol ที่ไม่สามารถแยกออกจากปฏิกิริยาได้ เกิดปฏิกิริยาการขัดน้ำต่อทันทีให้อินเดอร์มิเดียมเป็น 3-alkylidene-3H-indolium cation เช่น ปฏิกิริยาระหว่าง 2-methyl-indole กับแอซีโตนอยาได้ภาวะที่ปราศจากน้ำ



แต่ 3-alkylidene-3H-indolium cation ที่เกิดขึ้นนี้ เป็นอิเล็กโตรไฟฟ์ที่ดี จะทำปฏิกิริยาต่อกับ indole ให้ไดเมนอร์ เช่น ปฏิกิริยาระหว่าง indole กับฟอร์มัลดีไฮด์



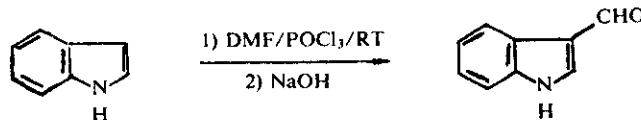
สำหรับ skatole จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 2 ดังนี้

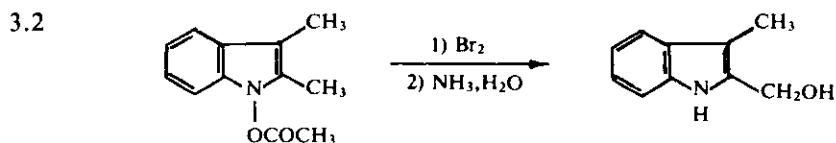


### แบบฝึกหัด

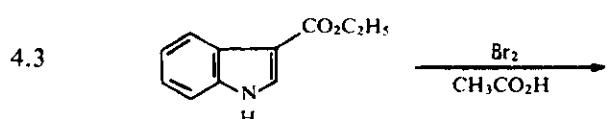
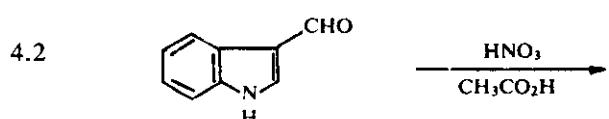
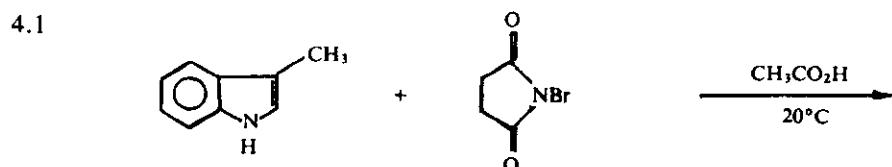
#### 3. จงเขียนกลไกของปฏิกิริยาด่อไปนี้

3.1

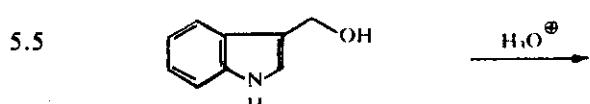
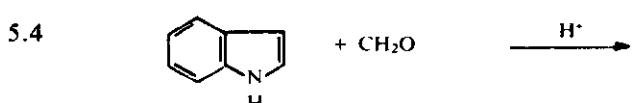
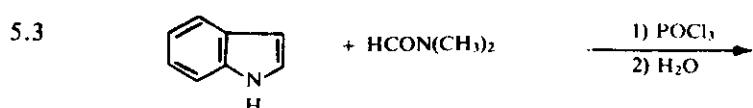
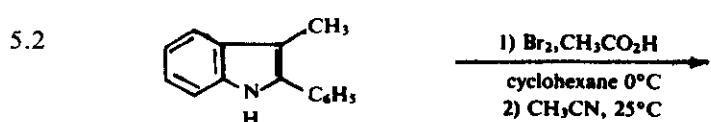
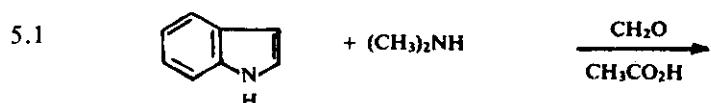


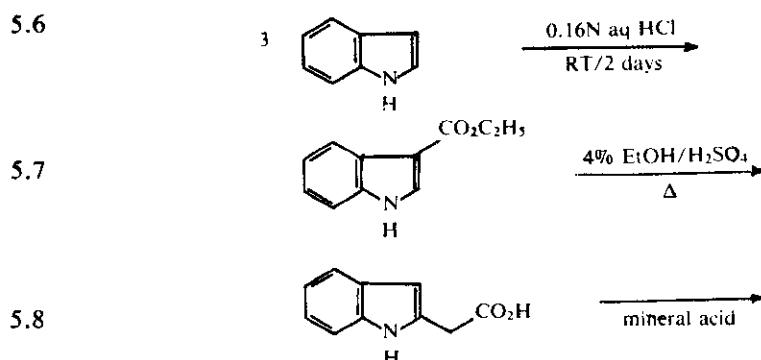


4. จงเขียนผลิตผลหลักที่ได้จากปฏิกิริยาต่อไปนี้

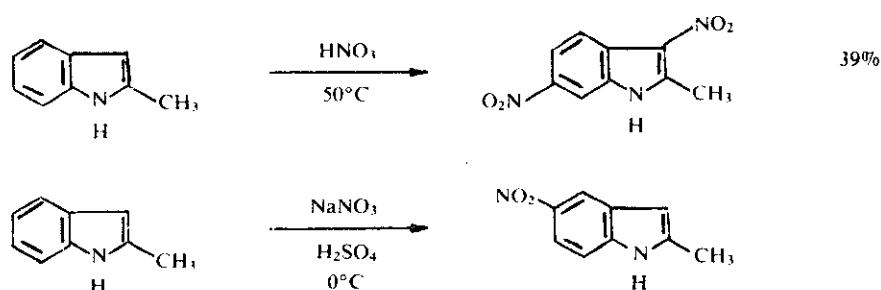


5. จงเขียนกลไกและผลิตผลหลักที่ได้จากปฏิกิริยาต่อไปนี้



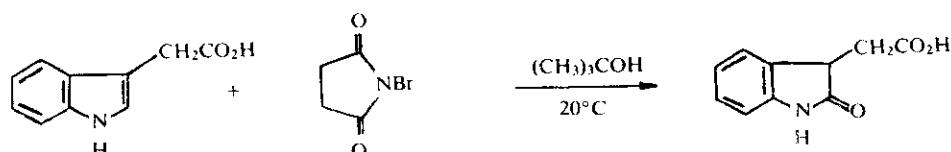


6. จากการทดลองพบว่า เมื่อนำ indole มาทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ในไตรโอดโดยใช้ภาวะต่างกัน จะให้ผลิตผลต่างกัน เช่น



จงอธิบายและแสดงกลไกประกอบ

7. เมื่อนำ indole มาทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยโนบรมีน โดยใช้ตัวทำละลายต่างกัน เช่น ในตัวทำละลายที่ไม่เป็นนิวเคลียไฟล์ (ไดออกเซนหรือกรดแแกลเวียลแอซีติก) จะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ แต่ถ้าทำในตัวทำละลายที่เป็นนิวเคลียไฟล์ได้ เช่น *t*-butyl alcohol หรือน้ำ จะเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน ให้ oxindole ดังนี้



จงอธิบายพร้อมแสดงกลไกประกอบ

### 5.1.3 ปฏิกิริยาระหว่าง indole กับนิวเคลียไฟล์

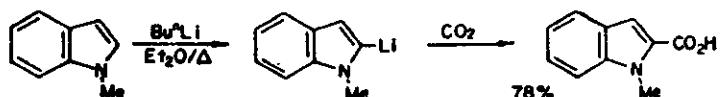
เมื่อ indole ทำปฏิกิริยากับโซเดียมในแอมโมเนียนีเตรล, *n*-butyllithium ในอีเทอร์และ methyl Grignard reagent ในอีเทอร์ จะเกิดการแทนที่โปรดอนของในไตรเจน ให้ *N*-sodio, -lithio และ halo magnesyl (Grignard) indole ตามลำดับ

ตัวอย่าง



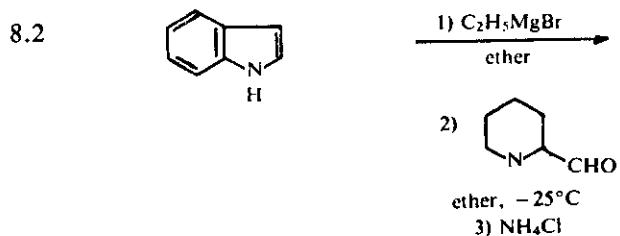
เมื่อ N-alkylindole ทำปฏิกิริยา กับ n-butyllithium จะเกิดการขัดป้องกันที่การบอนด์ตำแหน่งที่ 2 ให้การแทนไอออนที่ทำปฏิกิริยา กับ อิเล็กโตรไฟล์ได้ ๆ ก็ได้

ตัวอย่าง



แบบฝึกหัด

8. จงเขียนผลิตผลหลักที่ได้จากปฏิกิริยาต่อไปนี้

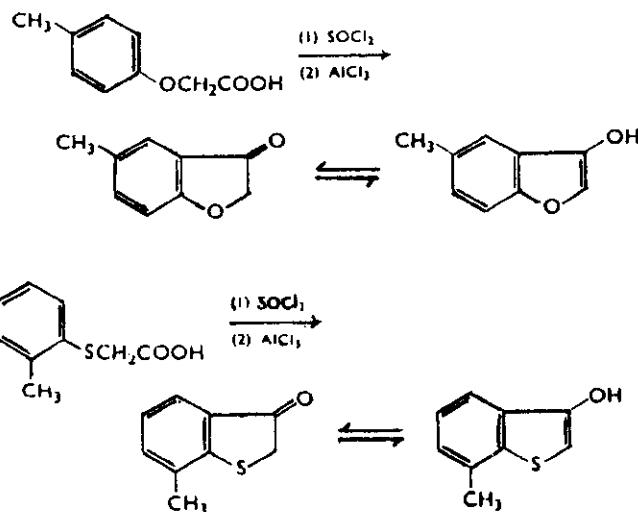


## 5.2 Benzofuran และ benzothiophene

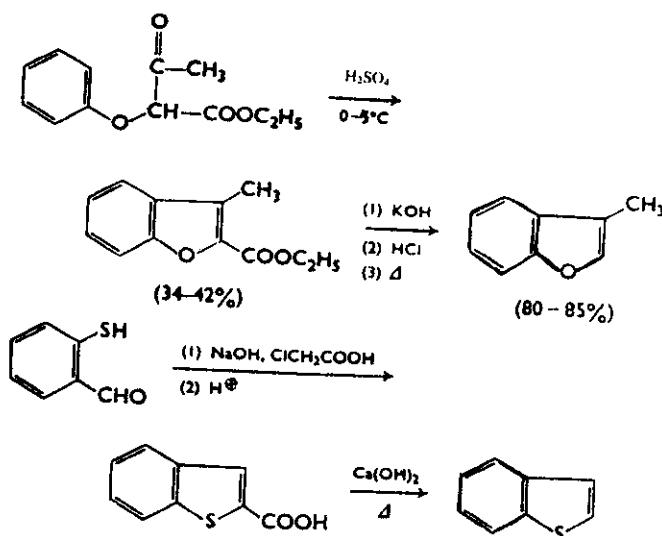
### 5.2.1 การสังเคราะห์

- จากปฏิกิริยาของสารบาระกอน  $\alpha$ -phenoxy หรือ  $\alpha$ -thiophenoxy carbonyl เป็นปฏิกิริยา Friedel-Craft ของสารบาระกอน  $\alpha$ -phenoxy หรือ  $\alpha$ -thiophenoxy carbonyl

ตัวอย่าง



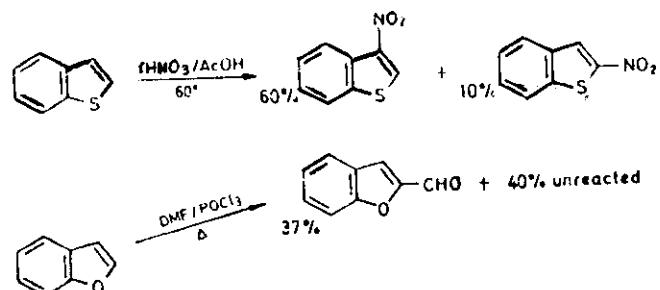
2. จากปฏิกริยาของสารประกอบอัลดีไฮด์หรือคิโคนที่มีหมุนเกนที่เหมะสม เป็นปฏิกริยาการสร้างพันธะที่ 2, 3 ของวงแหวนโดยผ่านกลไกที่ประกอบด้วยการรวมตัวแบบ Aldol หรือ Claisen ของสารประกอบคาร์บอนิลชนิดต่าง ๆ ที่เหมะสม ดังนี้



### 5.2.2 ปฏิกริยาระหว่าง benzofuran, benzothiophene กับอิเล็กโทรไฟล์เมื่อเปรียบเทียบกับปฏิกริยาของ indole

จากที่ได้ศึกษาปฏิกริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ของ indole พบว่า ปฏิกริยาส่วนใหญ่เกิดที่ carbon บนตำแหน่งที่ 3 และ benzofuran และ benzothiophene ไม่เป็นเช่นนั้นเสมอไป เพราะเมื่อนำ benzothiophene มาทำปฏิกริยาการแทนที่ด้วยหมู่อิเล็กตริก ให้ผลิตผลที่ได้จากการแทนที่ตำแหน่งที่ 3 และ 2 เป็นอัตราส่วน 2 : 1 ทำปฏิกริยาการแทนที่ด้วยหมู่ในโครงสร้างโลจิค

ให้ผลิตผลหลักเป็นการแทนที่ตำแหน่งที่ 3 และเมื่อนำ benzofuran มาทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ในโคลและ Vismeyer formylation จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 2 เมื่อนำมาทำปฏิกิริยา Friedel – Craft acylation ให้ผลิตผลหลักเป็น 2-acetylbenzofuran

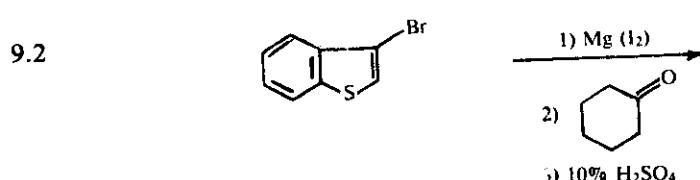
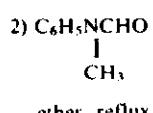


ดังนั้น จะสรุปปฏิกิริยาได้ดังนี้

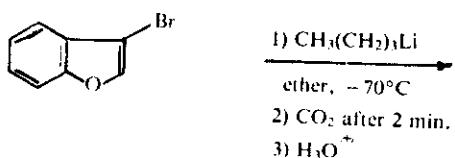
	การแทนที่ตำแหน่งที่ 2	การแทนที่ตำแหน่งที่ 3
Indole	เกิดน้อยมาก	เกือนทั้งหมด
Benzofuran	เกิดมากกว่า	เกิดบ้าง
Benzothiophene	เกิดบ้าง	เกิดมากกว่า

### แบบฝึกหัด

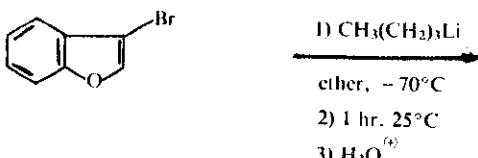
#### 9. จงเขียนผลิตผลหลักที่ได้จากปฏิกิริยาต่อไปนี้



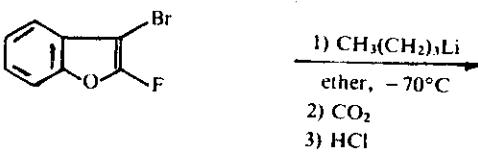
9.3



9.4

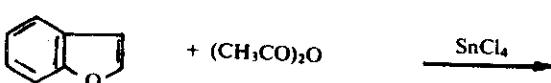


9.5

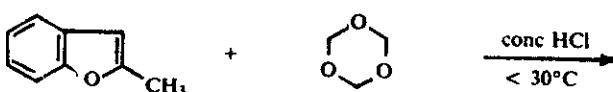


10. จงเขียนกลไกและผลิตผลหลักที่ได้จากปฏิกิริยาต่อไปนี้

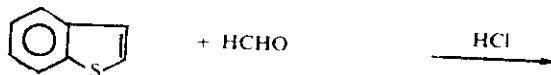
10.1



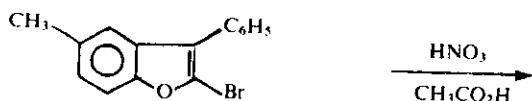
10.2



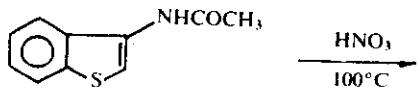
10.3



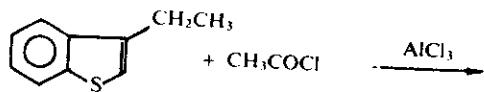
10.4



10.5



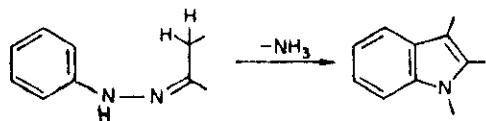
10.6



## สรุป

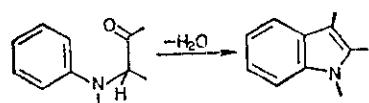
### 1. การสังเคราะห์ indole

1.1 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Fischer จากปฏิกิริยาของ phenylhydrazone ของ อัลดีไฮด์หรืออีโตน โดยมีกรดเป็นตัวเร่ง



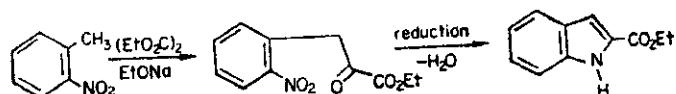
เป็นปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่โดยมีกรดเป็นตัวเร่ง และมีการขัดแย้งโนมเนีย ผลิตผลที่ได้ขึ้นกับชนิดของสารประกอบการ์บอนิลที่ใช้สังเคราะห์ phenylhydrazone (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 5.1.1)

1.2 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Bischler จากปฏิกิริยาระหว่างเอริลเอมีนและสาร-ประกอบการ์บอนิลที่มีหมู่แอลเเจนที่ต่ำแห่งอัลฟ้า



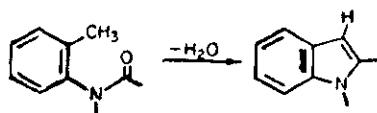
เป็นปฏิกิริยาที่ใช้สังเคราะห์ indole ที่มีหมู่แทนที่ที่ต่ำแห่ง 2, 3 เป็นหมู่เดียวกัน หรือ 2-aryl-3-alkylindole ผลิตผลที่ได้ขึ้นกับการเกิด 2-arylamino ketone ว่า เกิดจาก การแทนที่โดยตรง หรือมีการจัดตัวใหม่นำงส่วน หรือมีการจัดตัวใหม่ทั้งหมด (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 5.1.1)

1.3 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Reissert จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบโกลอีนที่มีหมู่ในโครงสร้างที่ต่ำแห่งของอิโซโทและเอทิลออกซิชาเลต



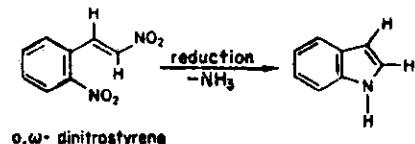
เป็นการสังเคราะห์ indole ที่มีหมู่แทนที่ท่วงบนชื่นต่างชนิดกัน (ดูข้อ 3 จากหัวข้อที่ 5.1.1)

1.4 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Madelung จากปฏิกิริยาระหว่าง o-toluidine และกรดคลอริโรมิค



เป็นการสังเคราะห์ 2-alkyl หรือ 2-aryllindole เป็นปฏิกิริยาการปิดวงเชเทอโรโดยเกิดผ่าน formamidine system (ดูข้อ 4 จากหัวข้อที่ 5.1.1)

### 1.5 จากปฏิกิริยาของ $\alpha, \omega$ -dinitrostyrene



เป็นการสังเคราะห์ indole ที่มีหมู่แทนที่ที่วงโซโน แต่ไม่มีหมู่แทนที่ที่วงเชเทอโร (ดูข้อ 5 จากหัวข้อที่ 5.1.1)

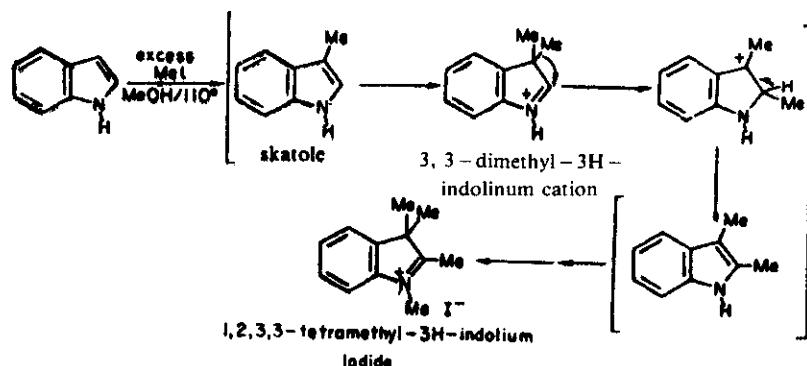
### 2. ปฏิกิริยาระหว่าง indole กับอิเล็กโทรไฟฟ์ (ดูหัวข้อที่ 5.1.2)

ส่วนใหญ่ปฏิกิริยาเกิดที่การบอนดำเนนที่ 3

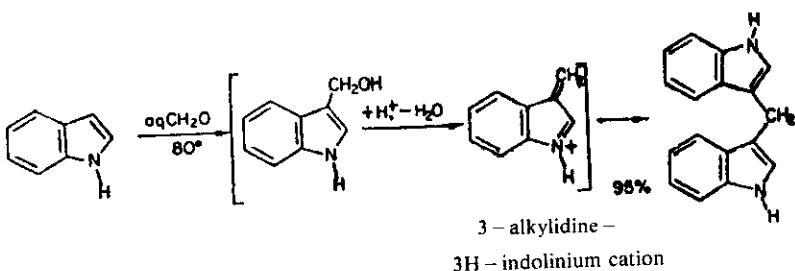
2.1 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไนโตร ปฏิกิริยาเกิดได้ถ้าใช้เบนโซอิດในเตรทเป็นรีเอเจนต์

2.2 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ชัลฟอนิกและแซลิกอยด์

2.3 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่อัลกิล โดยทั่วไปจะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 3 ยกเว้นเมื่อที่ตำแหน่งที่ 3 มีหมู่แทนที่อยู่แล้ว จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 2 โดยเกิดผ่านอินเดอร์นิเดียด เป็น 3, 3-dialkyl-3H-indolinium cation และจึงมีการข้ายที่ของหมู่อัลกิลหมู่หนึ่งนาที่ตำแหน่งที่ 2



2.4 ปฏิกิริยาร่วมคั่วกับอัลกิลไอก์ทัวร์ที่ไนโตร ปฏิกิริยานี้ต้องมีกรดเป็นคั่วเร่ง ให้อินเดอร์นิเดียดเป็น 3-alkylidene-3H-indolinium cation ซึ่งจะเกิดปฏิกิริยาต่อกับ indole ตัวตั้งด้าน



3. ปฏิกิริยาระหว่าง indole กับนิวคลีโอไฟล์ (ดูหัวข้อที่ 5.1.3)  
 นักเกิดการแทนที่ไปรตองที่ไม่ในโครงสร้าง หรือที่การบอนด์แทนที่ 2 (ผ้าที่ในโครงสร้าง  
 ไม่มีไปรตอง)

4. ปฏิกิริยาการสังเคราะห์ benzofuran และ benzothiophene

- 4.1 จากปฏิกิริยา Friedel – Craft ของสารประกอบ 2-phenoxy หรือ 2-thiophenoxy carbonyl (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 5.2.1)  
 4.2 จากปฏิกิริยาการรวมตัวแบบ Aldol หรือ Claisen ของสารประกอบการบอนด์ที่  
 เหมาะสม (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 5.2.1)

5. ปฏิกิริยาระหว่าง benzofuran, benzothiophene กับอิเล็กโทรไฟล์เมื่อเปรียบเทียบ  
 กับ indole (ดูหัวข้อที่ 5.2.2)

Indole จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 3 เกือบทั้งหมด ขณะที่ benzofuran เกิดที่ตำแหน่ง  
 ที่ 2 มากกว่าตำแหน่งที่ 3 และ benzothiophene เกิดที่ตำแหน่งที่ 3 มากกว่าตำแหน่งที่ 2

