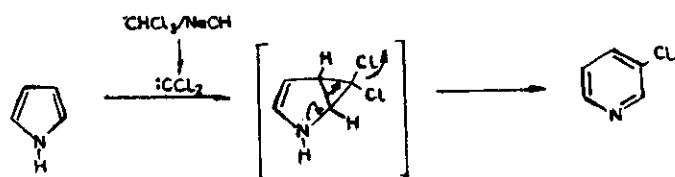


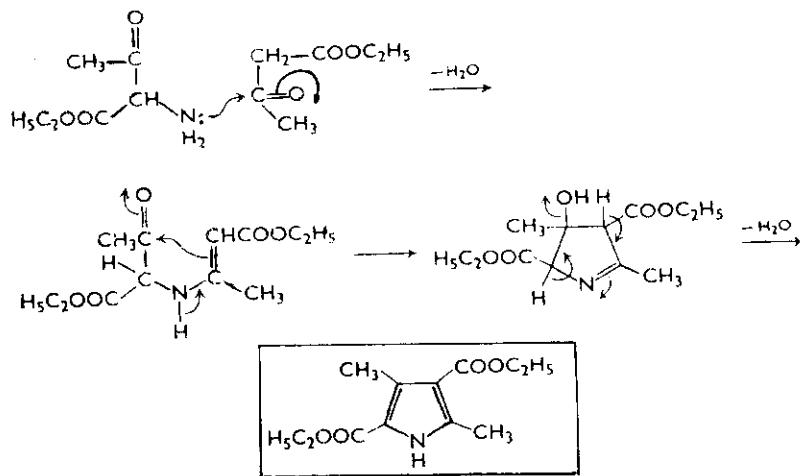
# ภาคผนวก

## เฉลยแบบฝึกหัดบทที่ 2

1. เป็นการสังเคราะห์ 3-chloropyridine จาก pyrrole ปฏิกิริยานี้เป็นปฏิกิริยาข่ายวงจากวงที่มีสมาชิก 5 เป็นวงที่มีสมาชิก 6 อะตอม โดยใช้คาร์บินเป็นตัวเพิ่มการบอนอะตอมสำหรับปฏิกิริยานี้ใช้ dichlorocarbene (จากปฏิกิริยาของกลอโรฟอร์มในด่าง) (Reimer-Tiemann reaction) ซึ่งจะเกิดปฏิกิริยากับพันธะคู่ของวง pyrrole ให้ออนุพันธ์ของ cyclopropane แล้วจึงเกิดการข่ายวงโดยการแตกพันธะการบอน-การบอน ดังสมการ



2. เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ pyrrole จากการรวมตัวระหว่างสารประกอบคีโตนที่มีหมู่อะมิโนที่คำแหงอัลฟ้า หรือสารประกอบแอลกอฮอล์ที่มีหมู่อะมิโนที่คำแหงอัลฟ้าและหมู่คีโตที่คำแหงบีตากับสารประกอบคีโตนหรือคีโตแอลกอฮอล์ เมื่อมีกรดแอลกิลิคอยู่ด้วย (ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Knorr) (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 2.1)



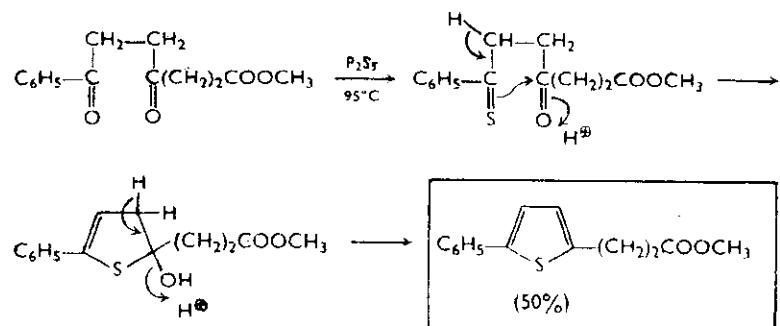
CH 324

253

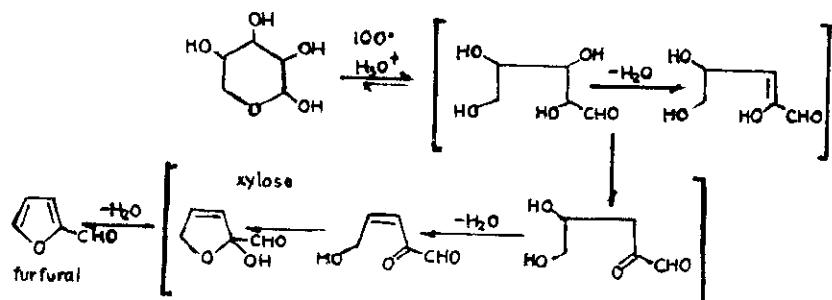
CH 324

253

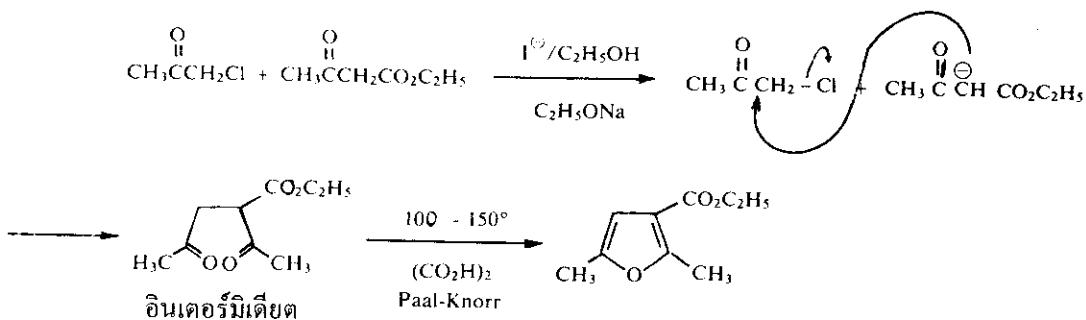
3. เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ thiophene โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Paal – Knorr (ดูข้อ 2 ก จากหัวข้อที่ 2.2)



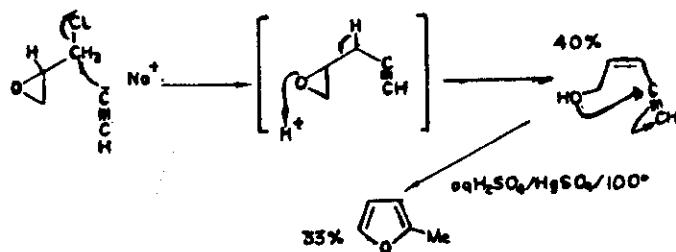
4.1 เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ furfural จาก D-xylose โดยใช้ปฏิกิริยาที่มีกรดเป็นตัวเร่ง มีการขั้นตอน 3 ไมเลกุล ดังนี้



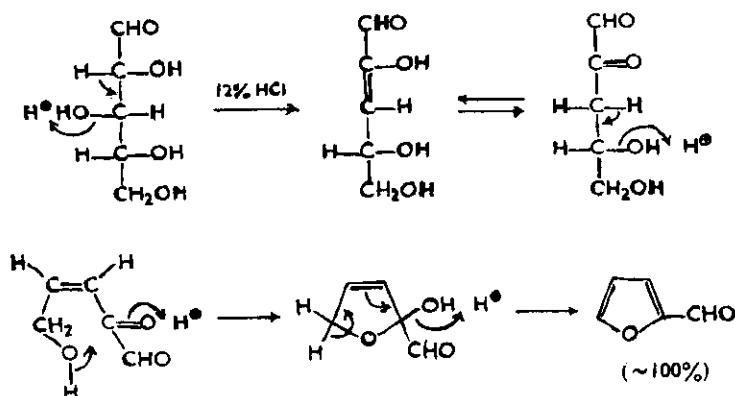
4.2 เป็นการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ furan จากสารประกอบที่มีหมุนการอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 กับสารประกอบคาร์บอนิลที่มีแยโลเจนที่ตำแหน่ง  $\alpha$  ในสารละลายน้ำออกไซด์ ให้อินเตอร์มิเดียตเป็นสารประกอบที่มีหมุนการอนิลที่ตำแหน่ง 1, 4 และวิจัยทำปฏิกิริยาปิดวง โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Paal – Knorr (ดูข้อ 1 จากหัวข้อ 2.3)



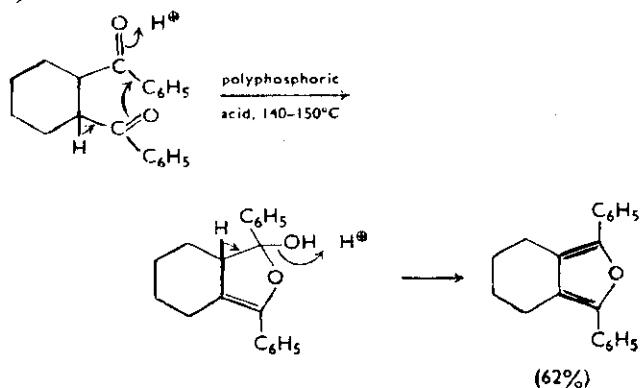
4.3 เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ furan จาก sodium acetylide กับ ethylene oxide ที่มีหมู่แทนที่หมู่หนึ่งเป็น methyl chloride โดย acetylide ion ไปไอล์ฟอเจนของ ethylene oxide และเกิดการเปิดวง ethylene oxide หลังจากทำสารละลายให้เป็นกรด จะมีการปิดวงใหม่ ให้ furan ดังนี้



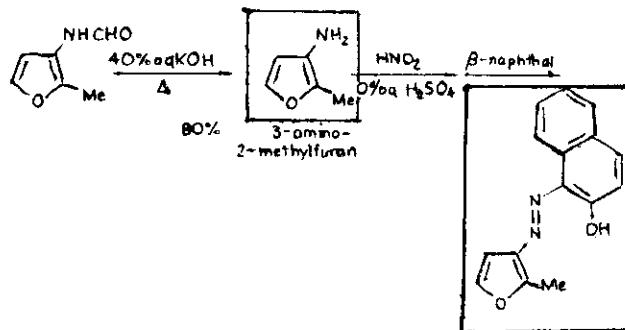
4.4 เป็นการสังเคราะห์ furfural จาก pentose โดยใช้ปฏิกิริยาไฮโดรไลซ์ด้วยกรด (12% HCl) มีการขัดน้ำ 2 ไมเลกุล แล้วจึงปิดวง



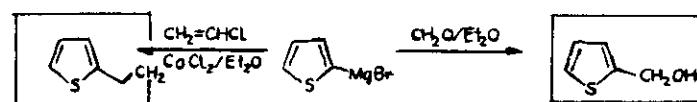
5. เป็นปฏิกิริยาสังเคราะห์ furan โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Paal – Knorr (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 2.3)



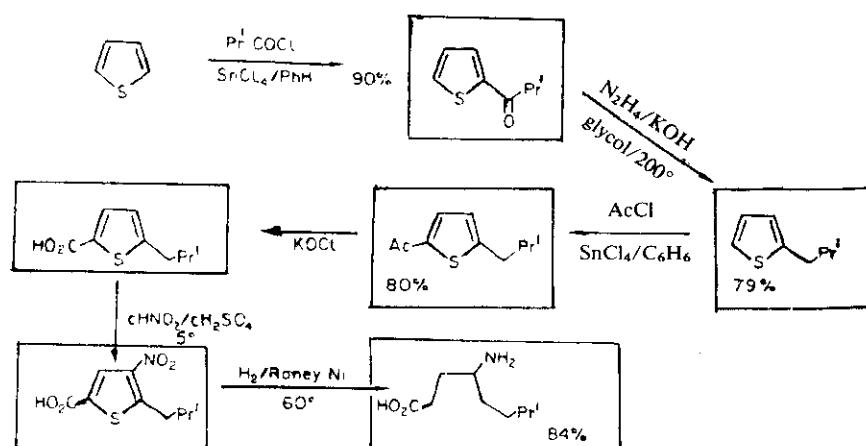
6.1 เป็นการแสดงปฏิกิริยาของ 3 – aminofuran (3 – amino – 2 – methylfuran) (ได้จากการไฮดราซีฟาม (amide) ซึ่งเป็นสารประกอบที่ค่อนข้างเสถียร เมื่อเกิดปฏิกิริยาจะแสดงคุณสมบัติเหมือนอะโรเมติกเอนamine คือ สามารถเกิดปฏิกิริยา diazotization ได้



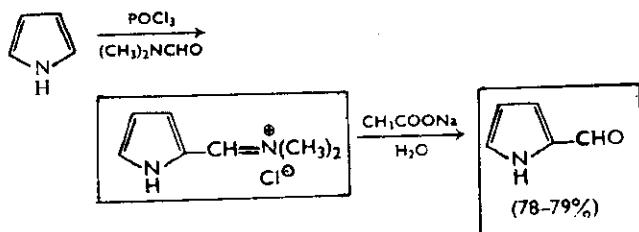
6.2 เป็นการแสดงปฏิกิริยาของ metallothiophene โดย thienyl Grignard reagent ทำหน้าที่เป็นนิวเคลียไฟล์



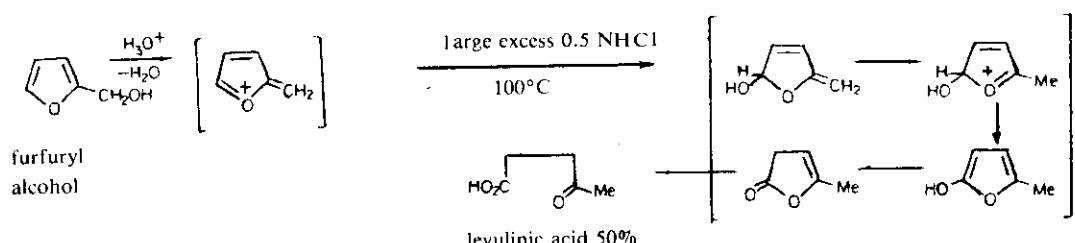
6.3 เป็นการแสดงปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ของ thiophene แต่ที่ต้องการให้กรานคือ รีเจนต์สุดท้าย (Raney nickel) จะเกิดปฏิกิริยา reductive desulphurization ของ thiophene ให้สารประกอบอะลิฟติกในปริมาณสูง ซึ่งใช้เป็นวิธีสังเคราะห์สารประกอบอะลิฟติกต่างๆ ได้



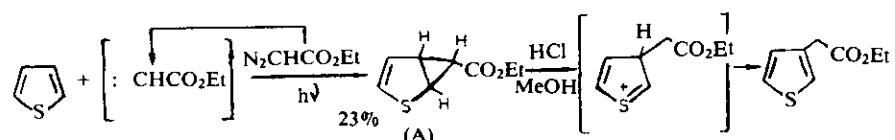
6.4 เป็นการแสดงปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ของ pyrrole สำหรับปฏิกิริยานี้เป็นการใส่หมู่ formyl (Vielsmeier reaction) เข้าที่ตำแหน่งอัลฟาร์ของ pyrrole



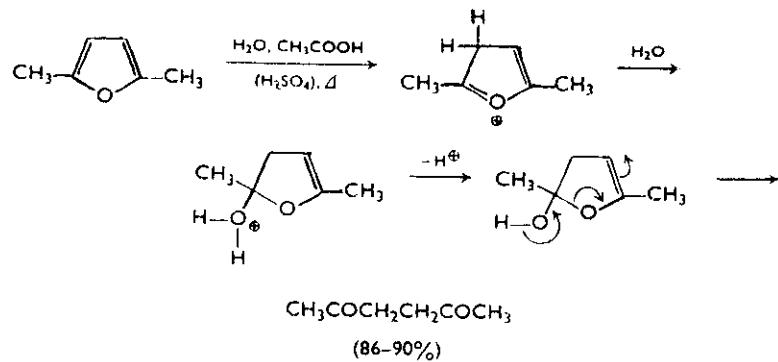
7.1 เมื่อจาก furfuryl alcohol เกิดปฏิกิริยากับกรดอย่างรวดเร็ว โดยเกิดการขัดน้ำจากโนเมลกูลให้ mesomeric ion ซึ่งทำหน้าที่เหมือนอิเล็กโทรไฟล์ ดังนั้น เมื่อทำปฏิกิริยาระหว่าง furfuryl alcohol กับสารละลายเจือจากของกรดในน้ำจำนวนมากเกินพอ น้ำจะทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เกิดปฏิกิริยาต่อไป ให้กรด levulinic เป็นผลิตผลสุดท้าย



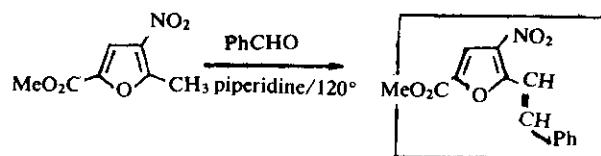
7.2 เป็นปฏิกิริยาระหว่าง thiophene กับคาร์บิน โดย carbethoxycarbene ที่เกิดขึ้นเข้าไปเกาซ์ที่พันธะคู่ในตำแหน่ง 2,3 ของ thiophene ให้สารประกอบ cyclopropane (A) (เปรียบเทียบกับข้อ 1) ซึ่งจะเกิดการแตกวงในกรด ให้อนุพันธ์ของ thiophene- $\beta$ -acetic ester



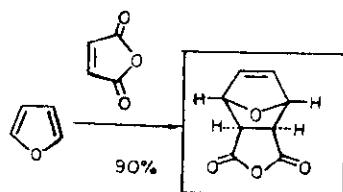
7.3 จากที่ศึกษาเรื่องปฏิกิริยาการเพิ่มโปรดอนของ furan พบร่วมกับ furan สารตัวในกรดแก่' แต่ถ้าควบคุมปฏิกิริยาโดยใช้กรดเกลือแร่ที่เจือจาง จะเกิดปฏิกิริยาเปิดวงให้สารประกอบที่มีหมู่ carbonil ในตำแหน่ง 1, 4 (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 2.4)



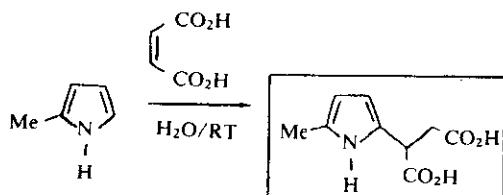
- 8.1 โดยปกติแล้ว หมู่อัลกิลของวง furan ไม่ค่อยว่องไวต่อปฏิกิริยาเมื่อเปรียบเทียบกับ benzylic carbon แต่ถ้าที่วง furan มีหมู่แทนที่ที่ช่วยทำให้ไป protonของหมู่อัลกิลนั้นมีสภาพกรดเพิ่มขึ้น (หมู่ดึงอิเล็กตรอนในตำแหน่งที่ stabilize การแแบนไอออนที่เกิดขึ้นได้) หมู่อัลกิลนั้นก็จะเกิดปฏิกิริยาได้ ดังนั้น เมื่ออูํใน piperidine ไป protonของหมูเมทิลจะถูกดึงออกไปให้การแแบนไอออน ซึ่งเกิดปฏิกิริยาต่อไปกับเบนชาลเดไฮด์ได้ ดังนี้



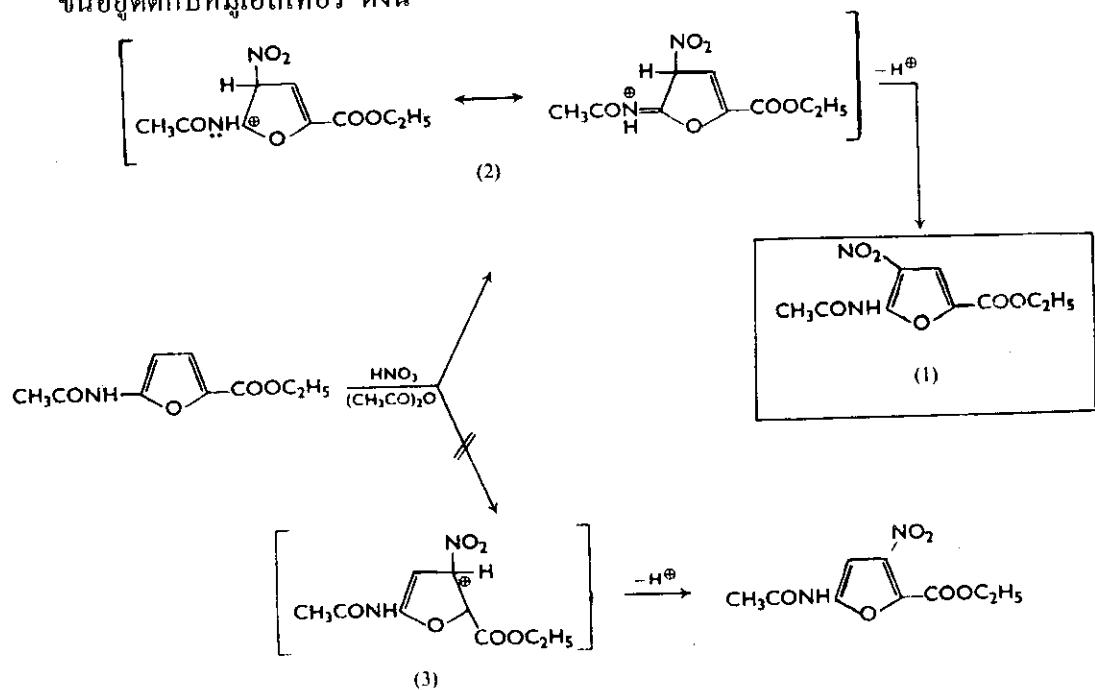
- 8.2 เมื่อ furan ทำปฏิกิริยากับ maleic anhydride ซึ่งเป็น dienophile ที่แรง furan จะทำหน้าที่เหมือนไดอิน เกิดปฏิกิริยา Diels – Alder



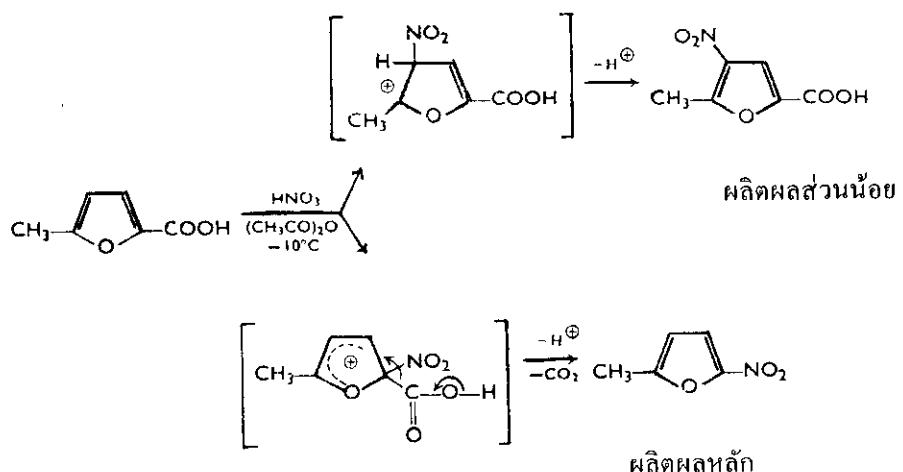
- 8.3 เมื่อ pyrrole ทำปฏิกิริยากับ dienophile จะไม่เกิดปฏิกิริยา Diels – Alder แต่จะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ที่ตำแหน่งอัลฟ่าแทน ดังนี้

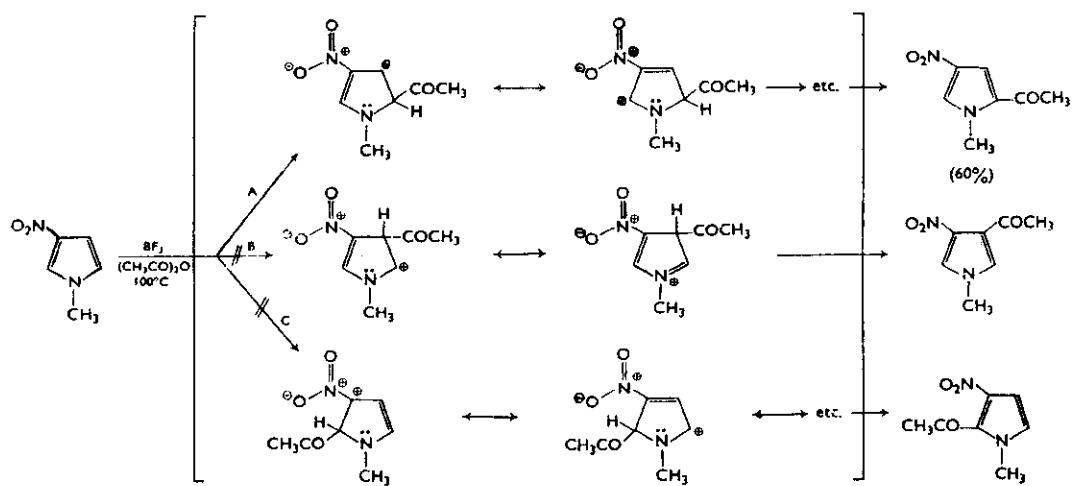


8.4 ถ้าดำเนินการที่ 2 และ 5 ของสารประกอบเซเทอโรไไซเค็ลที่มีส่วนชิก 5 อะตอน มีหมู่แทนที่อยู่แล้ว เมื่อทำปฏิกิริยากับอิเล็กโทรไฟล์ จะเกิดปฏิกิริยาที่ดำเนินการที่ 3 และ/หรือ 4 ขึ้น กับระดับพลังงานในการวิเคราะห์ที่ต้องการ ที่เกิดขึ้น เช่น เมื่อทำปฏิกิริยา การแทนที่ด้วยหมู่ในโครงสร้างต้นที่กำหนดให้ จะได้ผลิตผล (1) เพียงตัวเดียว เนื่องจากอินเตอร์มิเดียต (2) ที่เกิดขึ้น เสียมากกว่าอินเตอร์มิเดียต (3) ซึ่งประจุบวกที่เกิดขึ้นอยู่ติดกับหมู่อีสเทอโร ดังนี้

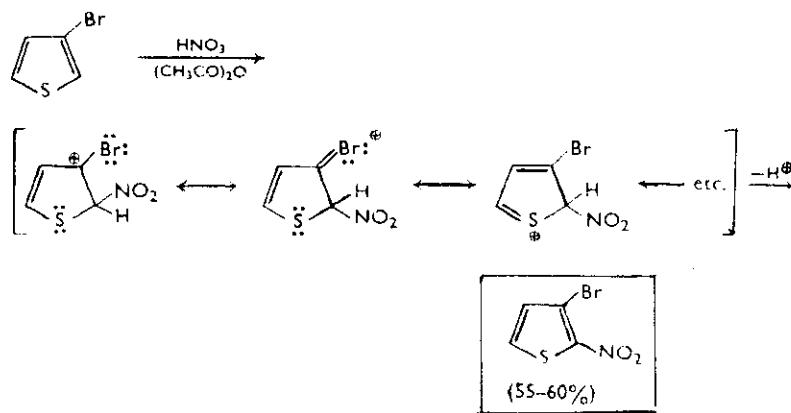


ตัวอย่างอื่น ๆ

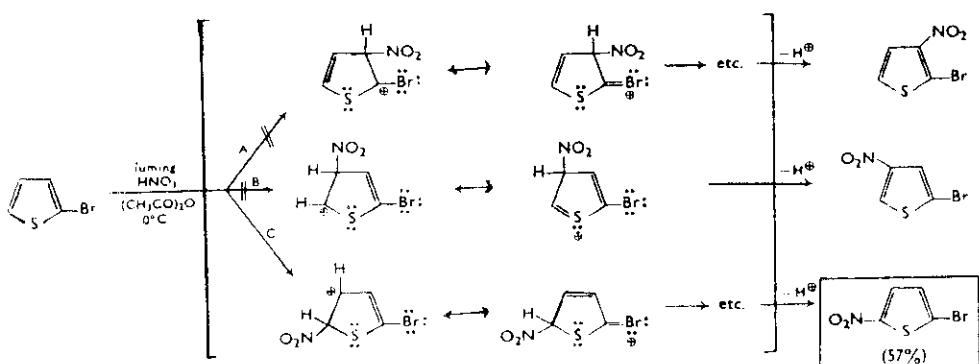




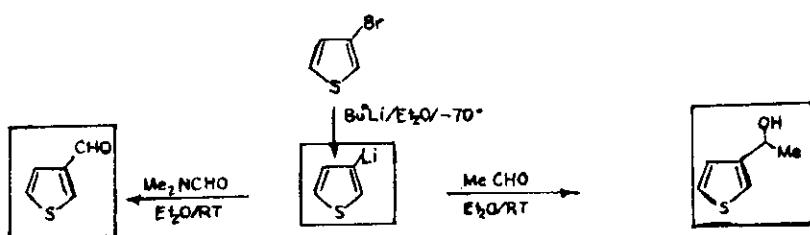
8.5 เมื่อสารประกอบเยเทอโร่ไซเคิลที่มีสมาชิก 5 อะตอม มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 3 และเป็นพวกให้อิเล็กตรอน หมู่แทนที่นั้นจะเป็นตัวกำหนดตำแหน่งของอิเล็กโทรไฟล์ให้เข้าที่ตำแหน่งที่ 2 เพราะอินเตอร์มิเดียที่เกิดขึ้นเสถียรกว่าเมื่อเกิดที่ตำแหน่งอื่น



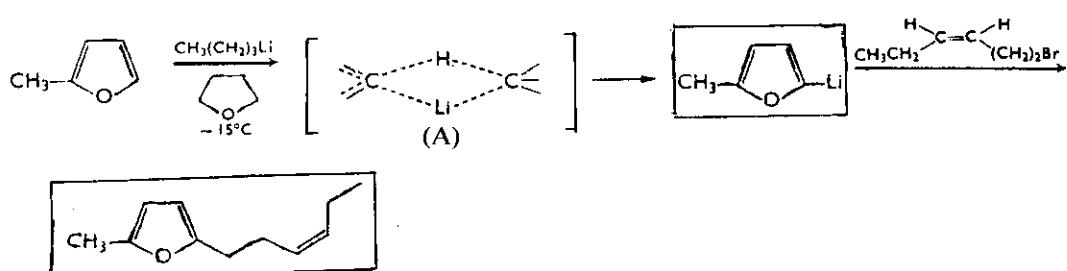
8.6 คล้ายกับข้อ 8.5 แต่หมู่แทนที่อยู่ที่ตำแหน่งที่ 2 เมื่อทำปฏิกิริยากับอิเล็กโทรไฟล์ จะเกิดที่ตำแหน่งที่ 5 ดังสมการ



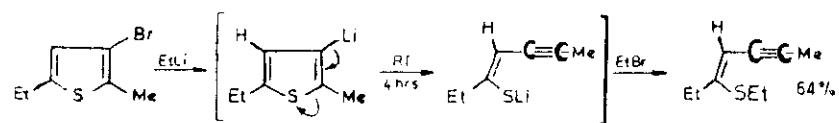
9.1 เป็นการแสดงปฏิกิริยาของ metallothiophene โดย thienyllithium ทำให้น้ำที่เป็นนิวคลีโอไฟล์



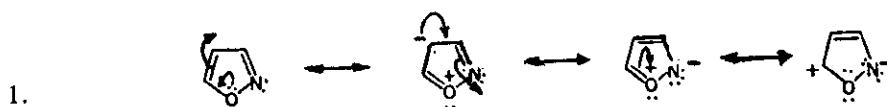
9.2 Furan เกิดปฏิกิริยา metalation ได้ เมื่อทำปฏิกิริยากับ n – butyllithium ให้ 2 – furyllithium ปริมาณมาก เชื่อกันว่าเกิดผ่าน four – centered process (A) โดยที่พันธะระหว่าง carbon ในไฮโดเรนแตกจากกันอย่างสมบูรณ์ในสภาวะทรานสิชัน และปฏิกิริยาเกิดที่ carbon ในตำแหน่งอัลฟ่า พนว่าเมื่อทำปฏิกิริยากับ 2 – substituted furan โปรดอนของ carbon ตำแหน่งที่ 5 ของ furan จะถูกแทนที่ และ furyllithium ที่ได้จะทำให้น้ำที่เป็นนิวคลีโอไฟล์สำหรับปฏิกิริยาต่อไป



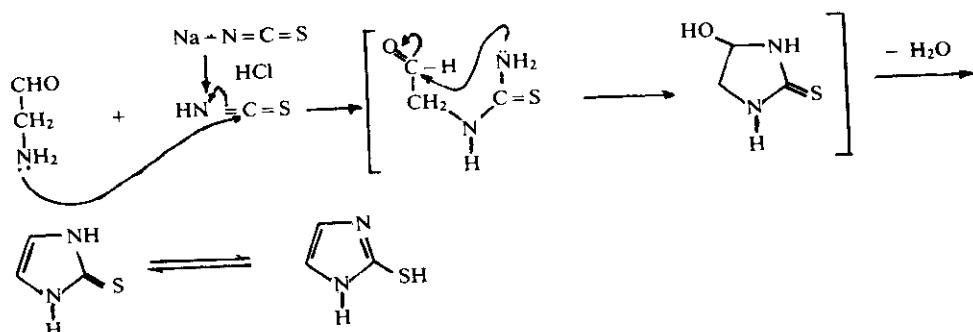
10. เมื่อ thienyllithium เกิดขึ้นในปฏิกิริยา แต่ไม่มีอิเล็กโทรไฟล์ที่จะเกิดปฏิกิริยาต่อ จะเกิดการแตกวง thiophene ดังนี้



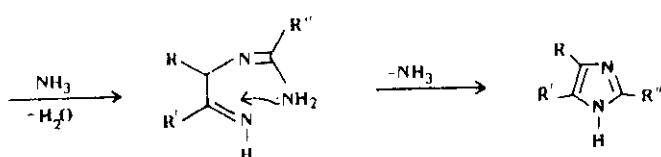
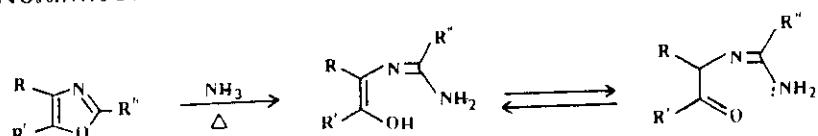
### เฉลยแบบฝึกหัดบทที่ 3



2.1 เป็นการสังเคราะห์ imidazole จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบการบันนิลที่มีหมู่อะมิโนที่ตัวแทนง้อลฟ่า กับ sodium isothiocyanate หรือ alkylisocyanate (ดูข้อ 4 จากหัวข้อที่ 3.2)

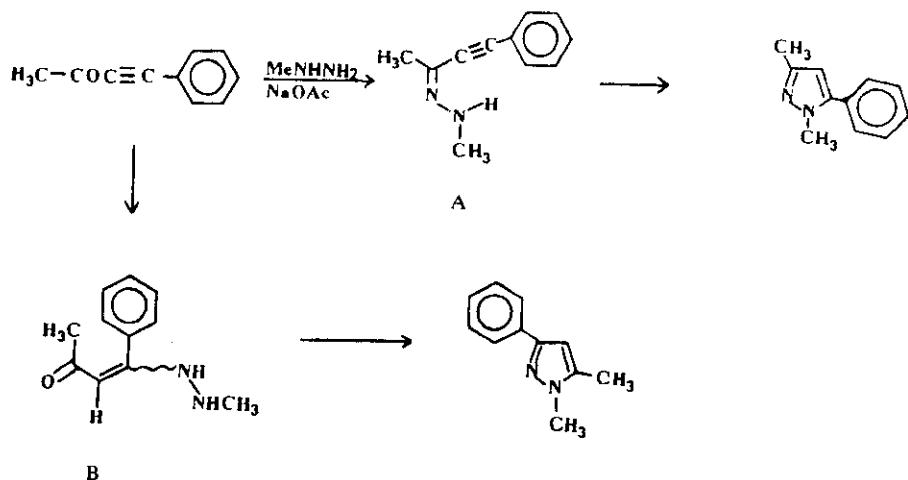


2.2 เป็นการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ imidazole จากอนุพันธ์ของ oxazole เมื่อ oxazole ทำปฏิกิริยากับแอมโมเนียหรือเอมีน จะมีการเปิดวง oxazole ด้วยแอนโนเนียทางพันธุกรรมอนุกันซิเจนซึ่งที่ติดกับไนโตรเรน แล้วมีการปิดวงใหม่หลังจากหมู่การบันนิลที่เกิดขึ้นทำปฏิกิริยากับแอนโนเนียอีกไม่ถูกต้อง ปฏิกิริยาจะเกิดได้ดีขึ้นเมื่อ oxazole มีหมู่แทนที่เป็นพากดึงอิเล็กตรอน

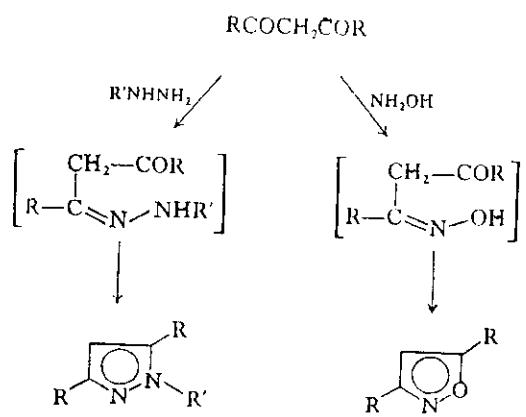


3.1 เป็นวิธีสังเคราะห์อนุพันธ์ของ pyrazole จากปฏิกิริยาระหว่าง hydrazine กับสารประกอบการ์บอนิลที่มีพันธะสามที่ตำแหน่งอัลฟ้า, บีตา (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 3.3)

จากข้อนี้ เมื่อสารตั้งต้นทำปฏิกิริยากับ methyl hydrazine ให้ hydrazone A แล้วปิดวงให้ผลิตผลตัวแรก นอกจากนี้ยังเกิดการรวมตัวแบบ Michael ให้อินเตอร์มิเดียต B และเกิด dehydrative cyclization ให้อีกไอโซเมอร์หนึ่ง ดังนี้



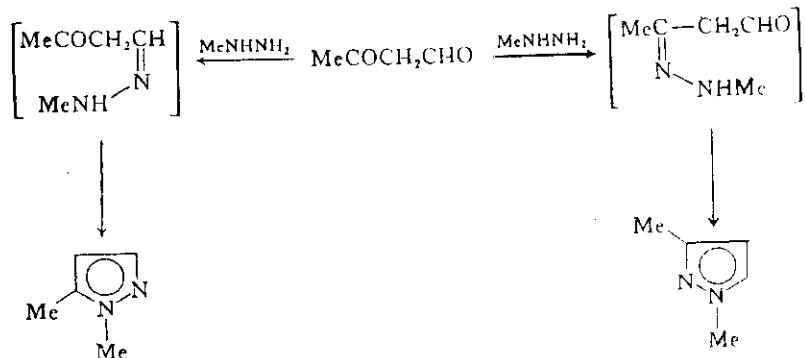
3.2 เป็นการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ pyrazole หรือ isoxazole จากสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 โดยถ้าทำปฏิกิริยากับ hydrazine ให้ pyrazole และ hydroxylamine ให้ isoxazole (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 3.3)



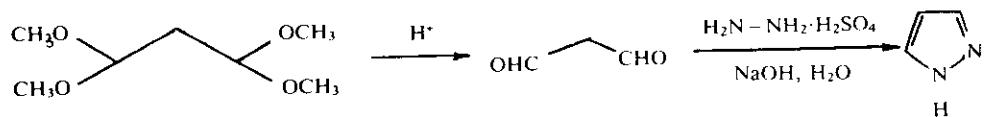
ถ้าสารประกอบ  $\beta$ -dicarbonyl ไม่สมมาตร จะให้ผลิตผลเป็นไอโซเมอร์ของ isoxazole หรือ 1-substituted pyrazole ยกเว้นเมื่อความว่องไวของสารอนิลหั้ง 2 หมู่ไม่เท่ากัน ซึ่งสามารถเรียงลำดับความว่องไวได้ดังนี้

อัลดีไฮด์ > กีโตน > เอสเทอร์

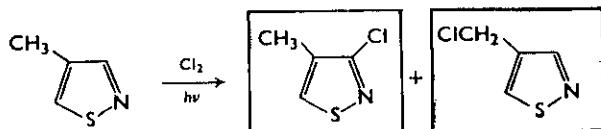
อย่างไรก็ตาม ผลิตผลที่ได้มักเป็นผลิตผลสมมาตร ดังตัวอย่างจากโจทย์



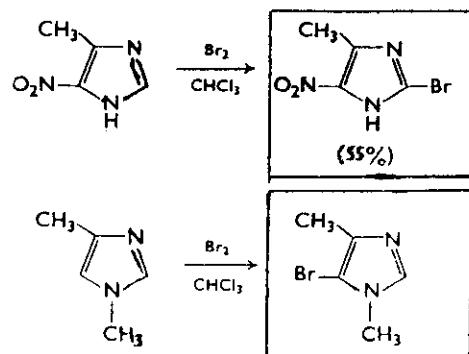
4. พิจารณาสารตั้งต้น พบว่าเป็น acetal ของสารประกอบที่มีสามชิก 3 อะตอน เมื่อไฮโดรไอล์ฟ์ในกรด ให้สารประกอบอัลดีไฮด์ที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ pyrazole โดยให้ทำปฏิกิริยากับ hydrazine (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 3.3)



- 5.1 เป็นตัวอย่างที่แสดงว่า ปฏิกิริยาการแทนที่ทวบหลังของ 1, 2 - azole นอกจากเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ท่วง azole แล้ว ยังเกิดปฏิกิริยาแอลจิเนชันที่โซเดียม(ที่เป็นหมู่อัลกิล)ได้ โดยเกิดผ่านกลไกแบบแรดิคัลอิสระ

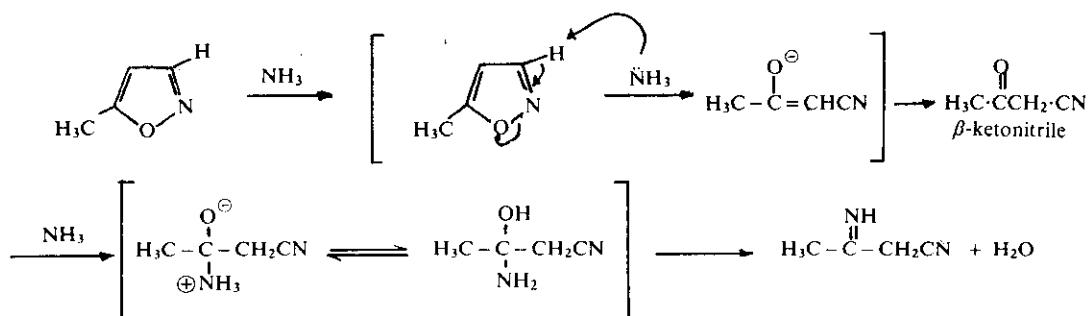


- 5.2 และ 5.3 เมื่อ 1, 3 - azole ทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กตรไฟล์ จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 5 มากกว่าตำแหน่งอื่น (ข้อ 5.3) แต่ถ้าตำแหน่งที่ 5 มีหมู่แทนที่อยู่แล้ว จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 2 (ข้อ 5.2) (ดูข้อ 3.4.2 จากหัวข้อที่ 3.4)

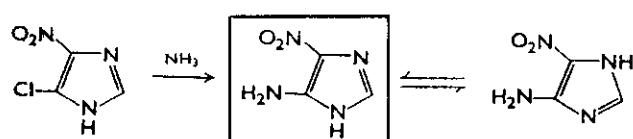
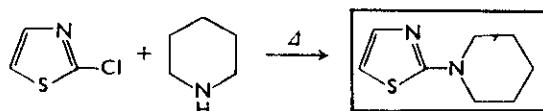


6. คุณสมบัติข้อ 3.4.2 จากหัวข้อที่ 3.4

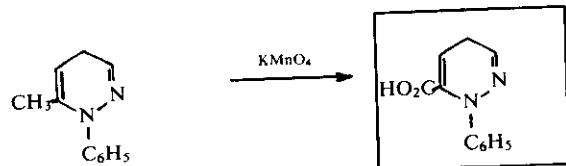
7. แสดงปฏิกิริยาของ isoxazole กับนิวคาลีโอไฟล์ (คุ้หัวข้อที่ 3.6) ซึ่งจะมีการแตกพันะในไนโตรเจน-ออกซิเจน โดยผลิตผลที่ได้ขึ้นกับหมู่แทนที่ของ isoxazole สำหรับข้อนี้อยู่ในกรณีที่ว่า เมื่อ isoxazole ไม่มีหมู่แทนที่ในตำแหน่งที่ 3 นิวคาลีโอไฟล์ ( $\text{O}^{\ominus}\text{C}_2\text{H}_5$ ) จะดึงไปรotonที่ตำแหน่งที่ 3 และมีการเคลื่อนที่ของอิเล็กตรอน ดังสมการ ให้  $\beta$ -ketonitrile แล้วจึงเกิดปฏิกิริยากับแอมโมเนีย



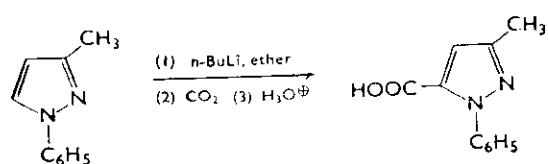
8.1 และ 8.2 แสดงปฏิกิริยาแทนที่อะโลเจนของ 1, 3-azole ด้วยนิวคาลีโอไฟล์



8.3 pyrazole ที่มีหมู่แทนที่เป็นหมู่เมกโน จะถูกออกซิไซเดช์โดยโปแตสเซียมเบอร์เมงกานเนต ให้ corresponding pyrazole carboxylic acid

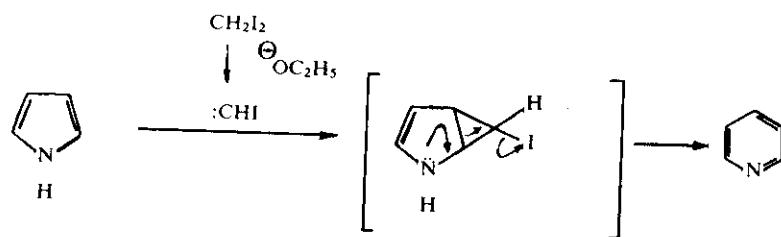


9. เป็นการเติมหมู่карบอนอซิลิกเข้าไปที่ 1, 2 - azole (imidazole) โดยใช้ปฏิกิริยา metalation ปฏิกิริยาจะเกิดที่ตำแหน่งที่ 5 (สำหรับ 1, 3 - azole จะเกิดที่ตำแหน่งที่ 2) อินเตอร์มิเดียตที่เกิดขึ้นเป็นนิวคลีโอไฟล์ จึงนำไปทำปฏิกิริยากับกรดอนไดออกไซด์ที่เป็นอิเล็กโทรไฟล์ เพื่อให้ได้หมู่การบอนซิลิก

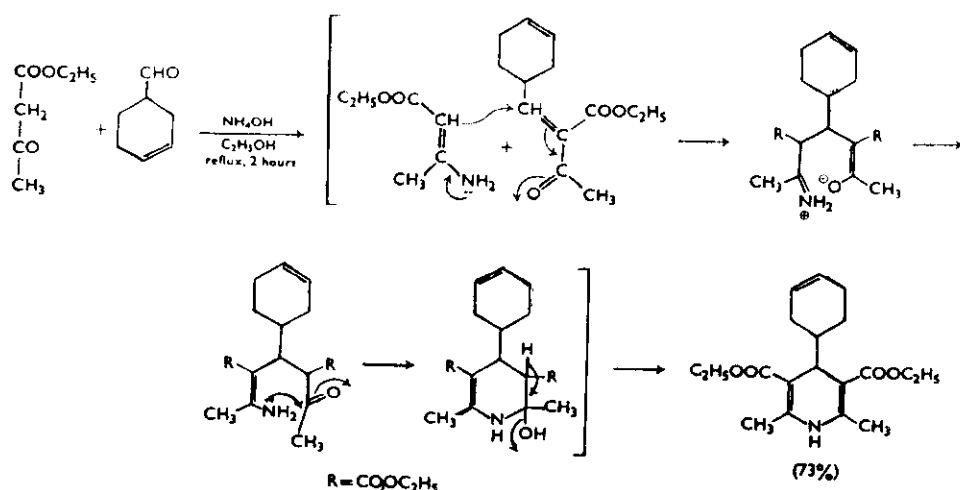


## เคลย์แบบสิกัดบทที่ 4

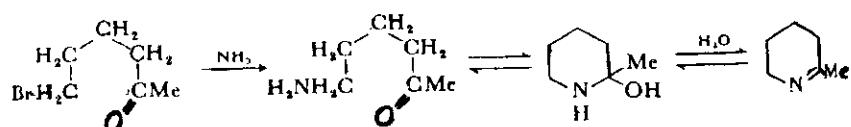
1.1 เป็นการสังเคราะห์ไพริดีนจาก pyrrole โดยใช้ปฏิกิริยาการขยายวง (เบรีบันเทียบกับเคลย์บทที่ 2 ข้อ 1.4) เมื่อ diiodomethane อยู่ในด่าง จะแตกตัวให้ iodocarbene (:CHI) หลังจากเกิดปฏิกิริยามีการขัดออกในรูปของไอโอดีด ให้ผลิตผลสุดท้ายเป็นไพริดีน ดังนี้



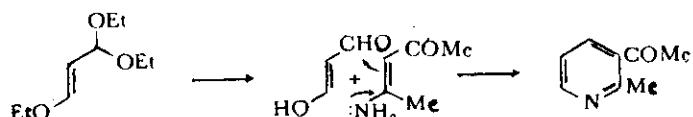
1.2 เป็นอีกตัวอย่างหนึ่งในการสังเคราะห์ไพริดีน จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบที่มีหมุนคาร์บอนิลที่คำเหน่ง 1, 3 กับแอมโนเนีย และอัลเดียดีไซด์ ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Hantzsch (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 4.1)



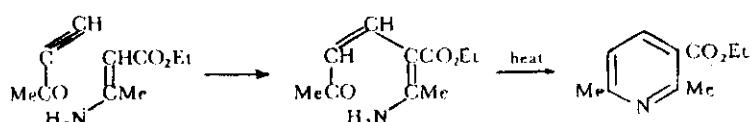
1.3 เป็นตัวอย่างในการสังเคราะห์ 2, 3, 4, 5-tetrahydropyridine จาก 5-halocarbonyl กับแอนโนมีนี่ โดยผ่านอินเตอร์มิเดียตที่สำคัญดังนี้



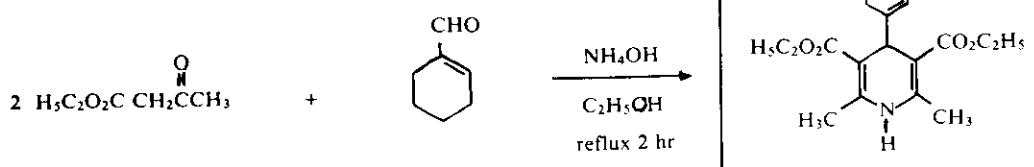
1.4 เป็นการสังเคราะห์ไพริดีนจากการรวมคั่วระหว่างสารประกอบที่ใช้สังเคราะห์สารประกอบที่มีการอนิลในตำแหน่ง 1, 3 ได้ กับ enaminone (ดูข้อ 3 จากหัวข้อที่ 4.1)



1.5 เป็นวิธีสังเคราะห์ไพริดีนจากสารประกอบการอนิลที่มีพันธะสามที่ตำแหน่งอัลฟ้า, บีตา และอีนาเมิน (ดูข้อ 3 จากหัวข้อที่ 4.1)

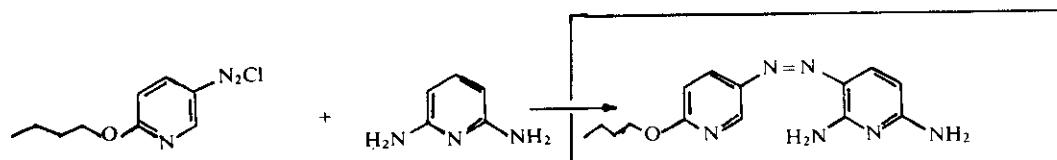


2.1 ดูเฉลยข้อ 1.2

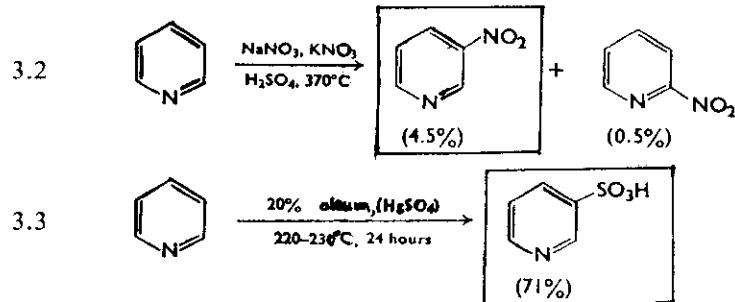


2.2 ดูเฉลยบทที่ 2 ข้อ 1.4

3.1 เป็นการแสดงปฏิกิริยาของ aminopyridine กับเกลือ diazonium โดยปฏิกิริยาจะเกิดที่ตำแหน่งอิเล็กทรอนิคส์ต่อหมู่อะมิโน

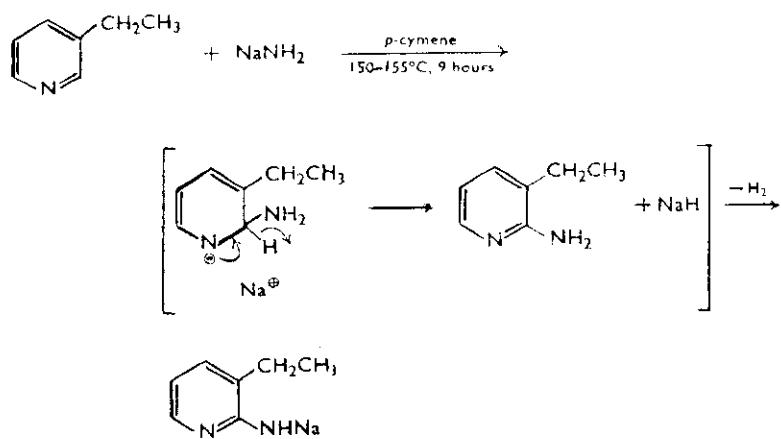


3.2 3.3 เป็นตัวอย่างแสดงปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ของไพริดีน (ดูข้อ 4.2.2 จากหัวข้อที่ 4.2) จะเห็นว่าต้องใช้ภาวะที่รุนแรงจึงจะเกิดปฏิกิริยา และจะเกิดที่ตำแหน่งที่ 3

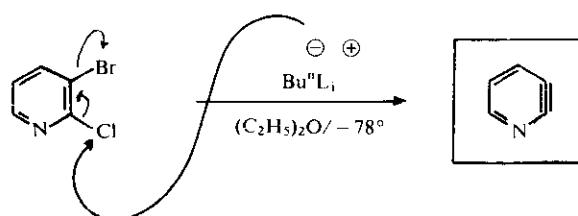


4. ดูข้อ 4.2.2 จากหัวข้อที่ 4.2

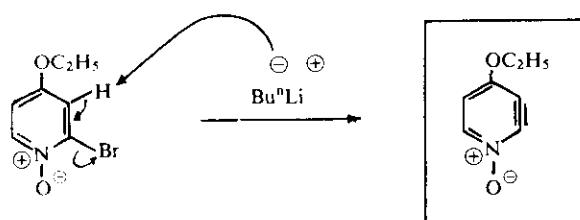
5. เป็นปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่อะมิโนของไพริดีน (Tschitschibabin reaction) (ดูข้อ 10 จากหัวข้อที่ 4.3)



6.1 เป็นตัวอย่างแสดงการเกิด 2, 3 - pyridyne จาก 3 - bromo - 2 - chloropyridine นอกเหนือไปจากการสังเคราะห์ 3, 4 - pyridyne จาก 3 - หรือ 4 - halopyridine (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 4.3)

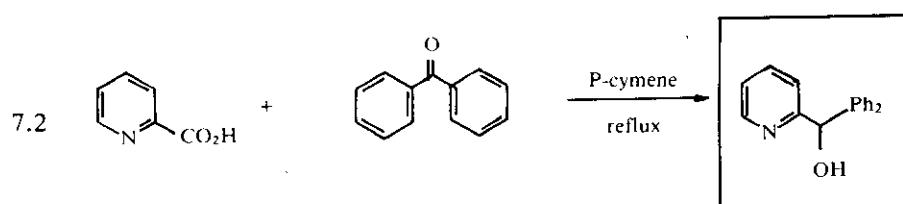
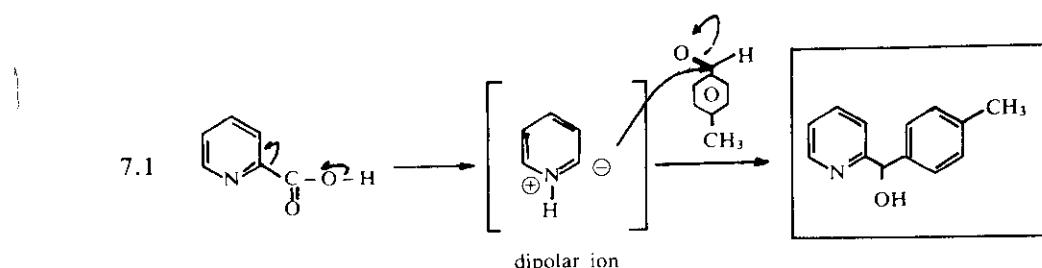


## 6.2 เป็นการสังเคราะห์ 2, 3-pyridyne เช่นกัน

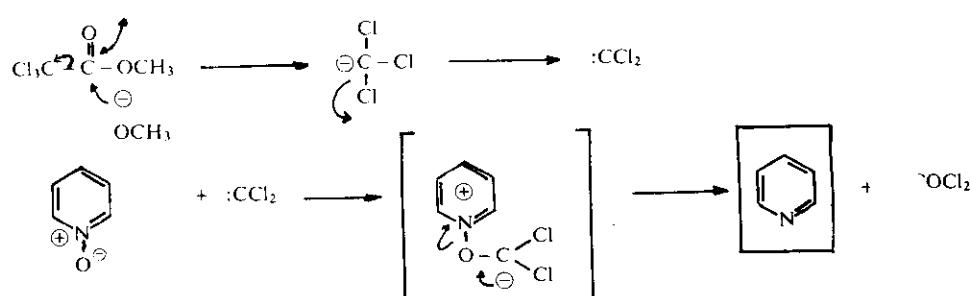


หมายเหตุ Pyridyne ที่ได้ทั้งจากข้อ 6.1 และ 6.2 เป็นอนเตอร์มิเดียตไม่สามารถแยกออกจากปฏิกิริยาได้

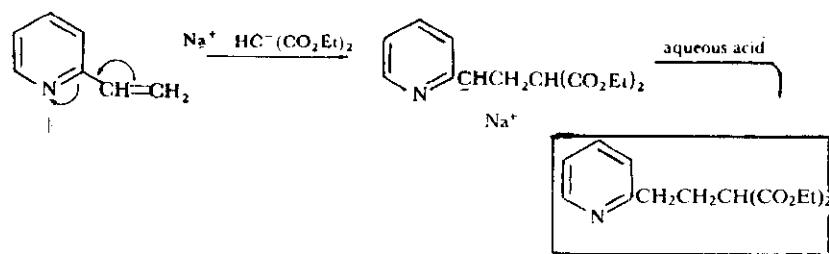
7.1, 7.2 เป็นการแสดงปฏิกิริยาของไพริดินที่มีหมุนแทนที่เป็นคาร์บอนซิลิก (ปฏิกิริยา Ham-mick, ดูหัวข้อที่ 4.7)



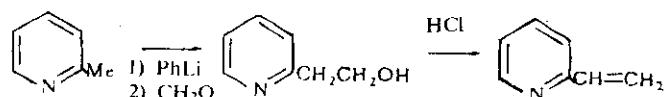
7.3 เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ไพริดินจาก pyridine-N-oxide (ดูหัวข้อที่ 4.8) โดยมี dichlorocarbene เป็นรีเอเจนต์ ได้จากปฏิกิริยาดังนี้



7.4 เป็นปฏิกิริยาของไวนิลไพริดีน (ดูหัวข้อที่ 4.5)

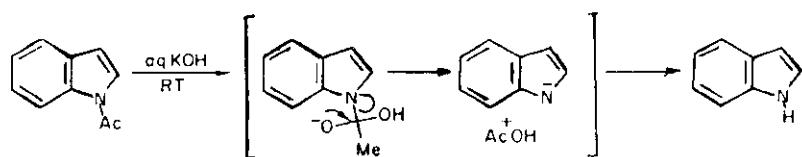


8. เป็นปฏิกิริยาของอัลกิลไพริดีน (ดูหัวข้อที่ 4.4) เมื่อทำปฏิกิริยากับอัลดีไฮด์ (ฟอร์มัลเดชีไฮด์) ให้แอลกอฮอล์ แล้วทำปฏิกิริยาจัดหน้า ดังนี้

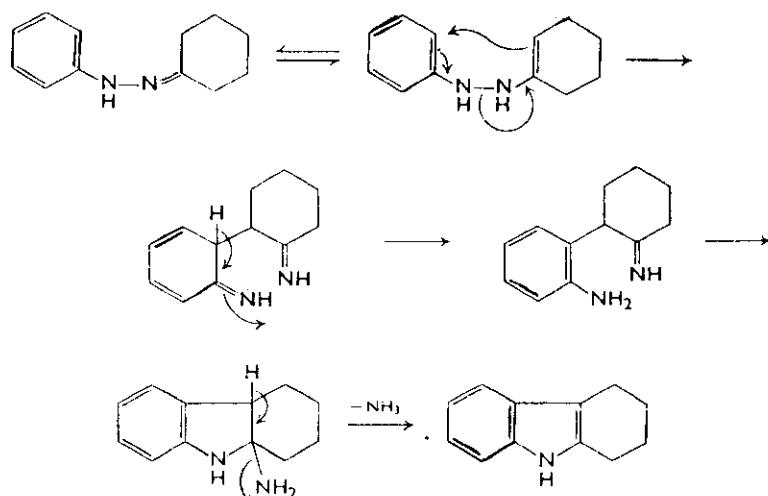


## เฉลยแบบฝึกหัดบทที่ 5

1.1 เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ indole จาก N-acetylindole โดยอาศัยหลักที่ว่า N-acetyl-indole ถูกไฮดราซีได้ง่าย (กว่าเอโอมีค์ธรรมดा) ในสารละลายโซเดียมแอลกอฮอล์ที่อุณหภูมิห้อง



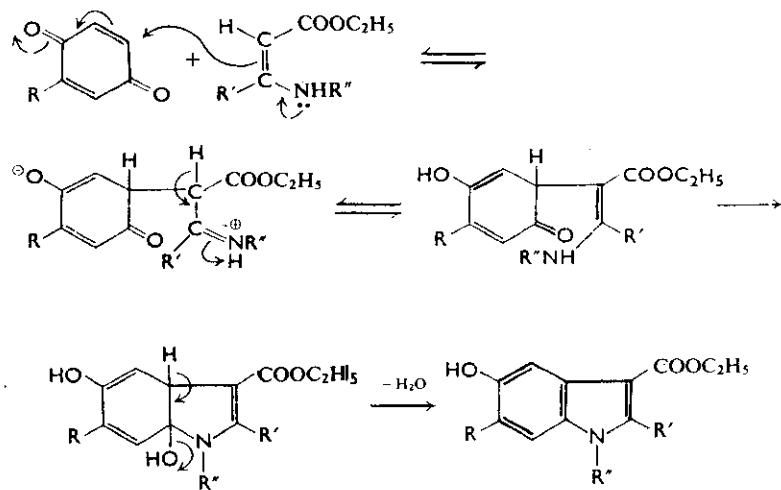
1.2 เป็นการสังเคราะห์ indole โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Fischer (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 5.1.1)



1.3 เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ indole จากปฏิกิริยาการรวมตัวกันระหว่างสารประกอบ 1, 4-benzoquinone กับ 3-aminocrotonate โดยรีฟลักซ์ในแอซีโตน (Nenitzescu indole synthesis) ถ้า 1, 4-benzoquinone ที่ใช้มีหมู่แทนที่ที่คำหนึ่ง 2 ผลิตผลที่ได้มักจะเป็นไอโซเมอร์

ของ 5-hydroxyindole-3-carboxylate ก็อ เป็นอนุพันธ์ที่มีหมู่แทนที่ที่คำแห่งที่ 6 หรือ 7 โดย 6 - เป็นผลิตผลหลัก

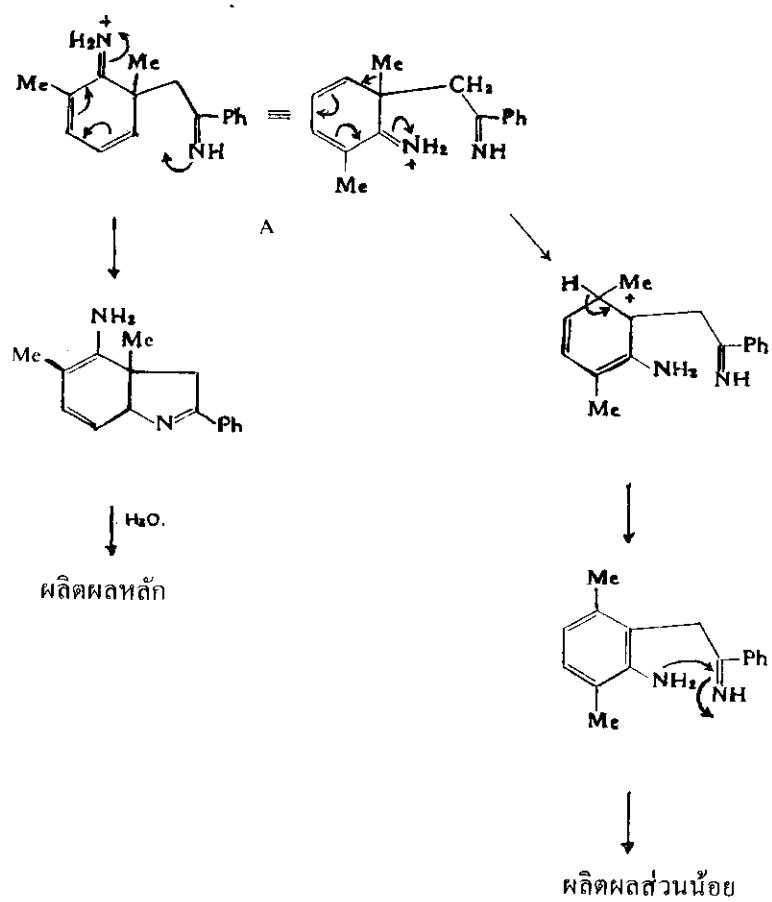
ปฏิกิริยาเกิดขึ้นเนื่องจากการเพิ่มเข้าแบบ Michael ของอีนาเมิน ที่การบอนคำแห่งนึง บีตาของ benzoquinone ถ้าหมู่แทนที่ของ benzoquinone เป็นพวกไห้อิเล็กตรอน เช่น เมทิล หรือเมทอกซี นิวคลีโอไฟล์จะเข้าอีกด้านหนึ่งมากกว่าเนื่องจากความหนาแน่นของอิเล็กตรอน ที่คำแห่งนั้นเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังมีผลเนื่องมาจากการแกะกะในขั้นปีดวง จึงทำให้ 6-ไอโซเมอร์ เป็นผลิตผลหลักดังนี้



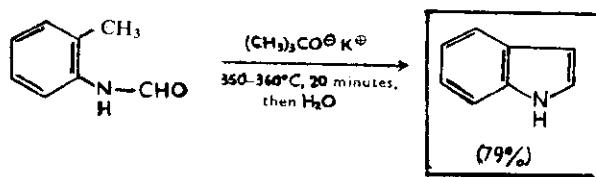
เมื่อ  $R = R' = R'' = CH_3$

หมายเหตุ นักศึกษาต้องเขียนกลไกที่ให้ 7-ไอโซเมอร์ ของ

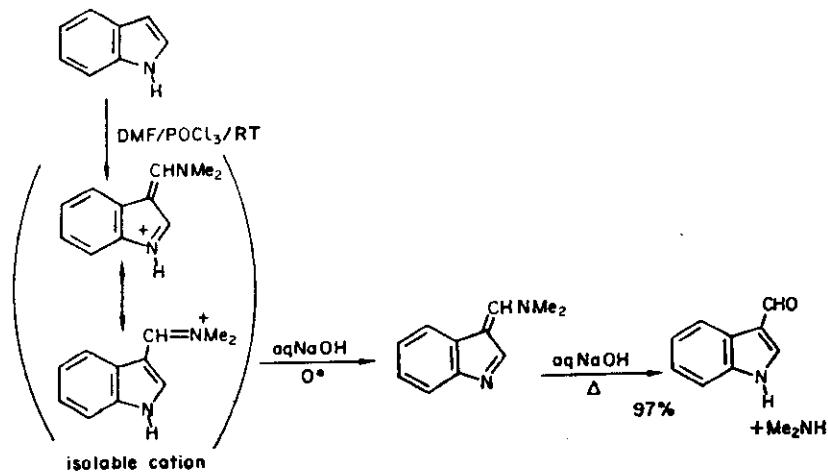
- 1.4 เป็นปฏิกิริยานึงที่ใช้ในการสังเคราะห์ indole จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Fischer (คูช้อ 1 จากหัวข้อที่ 5.1.1) โดยการให้ความร้อน 2, 6-dimethylphenylhydrazone ของ แอลซีโตฟิโนนเมื่อสังกงสีคลอไรด์อยู่ด้วย ให้ผลิตผลผสม มี 4, 7-dimethyl-2-phenyl-indole เป็นผลิตผลส่วนน้อย ผลิตผลทั้ง 2 เกิดจากอินเตอร์มิเดียต A สำหรับผลิตผลหลัก เกิดคล้ายกับปฏิกิริยาการเพิ่มเข้าของนิวคลีโอไฟล์ที่ cyclohexadienone และผลิตผลส่วนน้อยนั้นเป็นไปตามกลไกของ Fischer ดังนี้



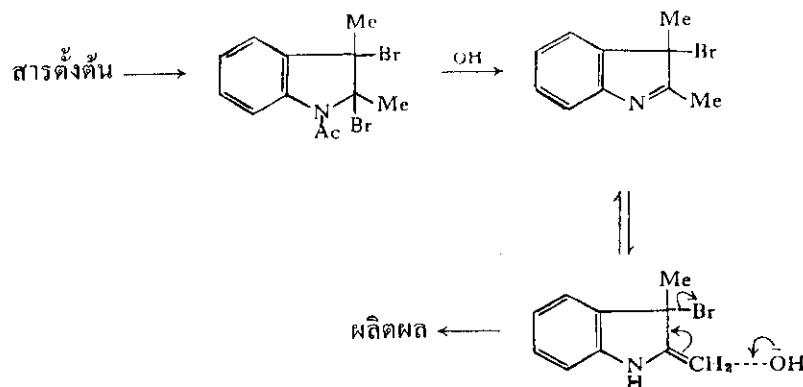
2. เป็นการสังเคราะห์ indole โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Madelung (ดูข้อ 4 จากหัวข้อที่ 5.1.1)



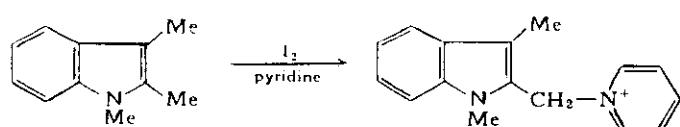
3.1 เป็นปฏิกิริยาการเติมหมู่ฟอร์มิลที่วง indole (Vilsmeier reaction) ให้ 3-formylindole



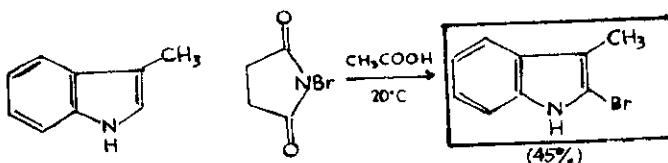
3.2 เมื่อทำปฏิกิริยาแซโลจิเนชัน indole ที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 1, 2 และ 3 จะเกิดปฏิกิริยาที่หมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 2 เช่น เมื่อทำโนร์มิเนชัน 1-acetyl-2, 3-dimethylindole แล้วเพิ่มสารละลายแอมโมเนียในน้ำ จะได้ 2-hydroxymethyl-3-methylindole ซึ่งเกิดเนื่องจากการเพิ่มเข้าของโนร์มินที่พันธะคู่ในตำแหน่ง 2, 3 ของ indole แล้วด่างเข้าทำปฏิกิริยา กับหมู่อะซิทิล มีการขัดกรดและออกจากโนร์มินเดกูล หลังจากนั้นด่างอีก โนร์มเลกูลหนึ่งเข้าทำปฏิกิริยาแทนที่ไอโอดีเจนของหมู่เมทิลในตำแหน่งที่ 2 ของผลิตผลที่ได้ ให้ผลิตผลสุดท้ายดังนี้



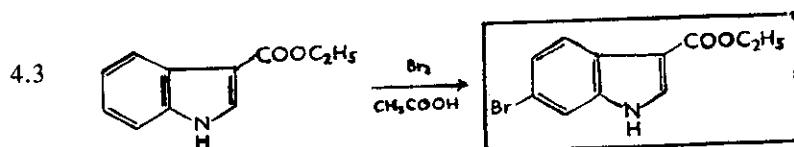
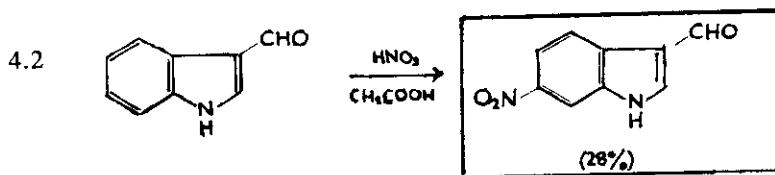
อีกตัวอย่างหนึ่งที่ให้กลไกแบบเดียวกัน คือ การเปลี่ยน 1, 2, 3-trimethylindole ให้เป็นเกลือ pyridinium



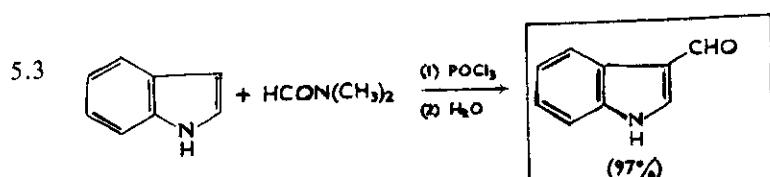
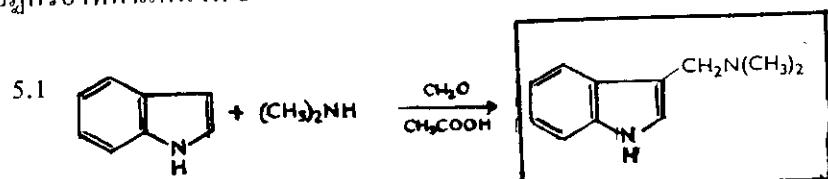
4.1 ในปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ของสารประกอบ condensed five-membered heterocycle นั้นจะเกิดปฏิกิริยาที่คำແเนงที่ว่องไวต่อปฏิกิริยาที่สุดเสมอ คือ indole และ benzothiophene เกิดที่คำແเนงที่ 3 ส่วน benzofuran เกิดที่คำແเนงที่ 2 ถ้าคำແเนงเหล่านี้ มีหมุ้แทนที่ที่เป็นพวกให้อิเล็กตรอนอยู่ จะเกิดปฏิกิริยาที่คำແเนงที่ว่องไวรองลงมา คือ indole และ benzothiophene เกิดที่คำແเนงที่ 2 benzofuran ที่คำແเนง 3



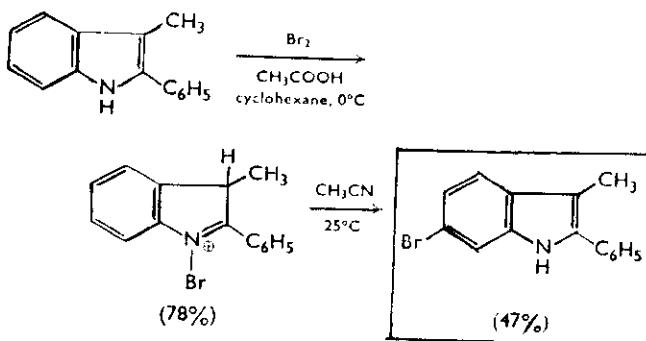
4.2, 4.3 ถ้าคำແเนงที่ว่องไวที่สุดของ indole มีหมุ้แทนที่เป็นพวกดึงอิเล็กตรอน ซึ่งทำให้ความว่องไวของวงแห่อโรลดลงมาก ดังนั้น เมื่อกำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์จะเกิดที่วงไโโนแทน



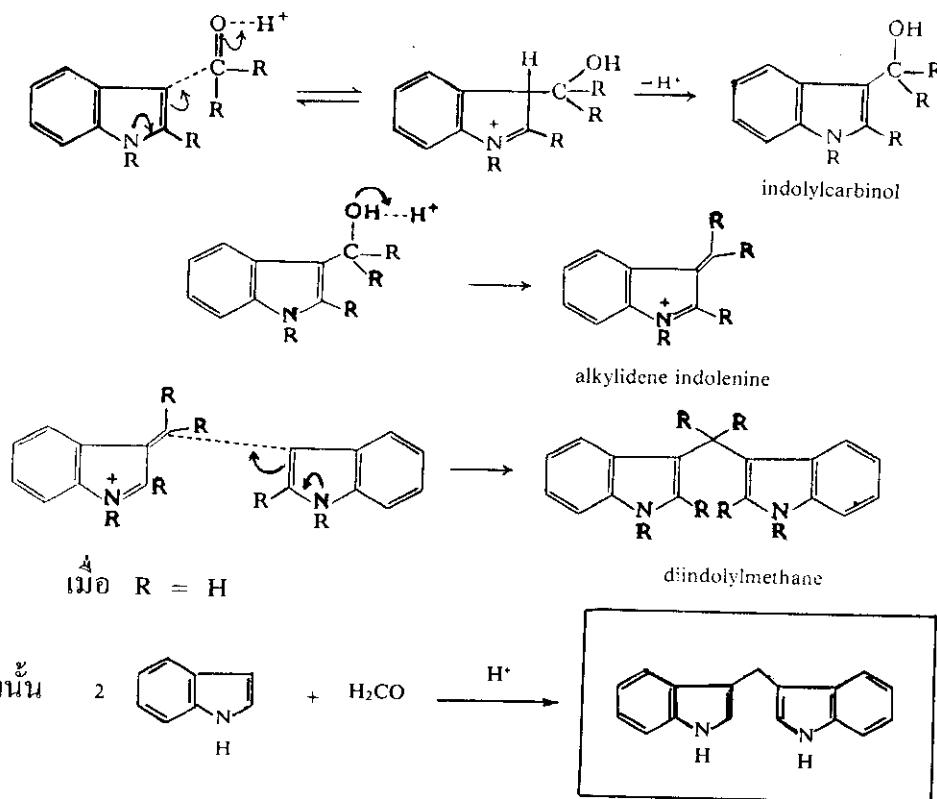
5.1 และ 5.3 เป็นตัวอย่างที่แสดงว่า เมื่อ indole ทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ จะเกิดปฏิกิริยาที่คำແเนงที่ 3



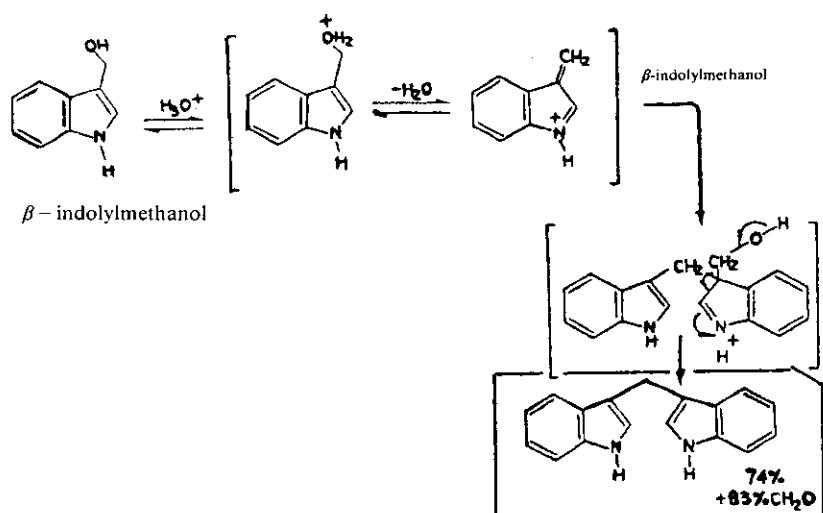
5.2 ถ้าคำแนะนำที่ว่องไวต่อปฏิกิริยาที่วงแหวนที่หงาย 2 ตำแหน่ง เมื่อทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ จะเกิดปฏิกิริยาที่วงศูโน



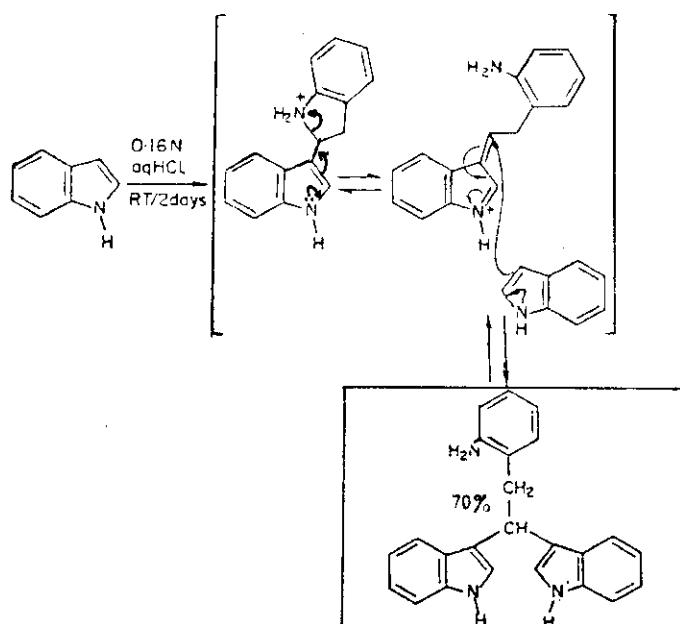
5.4 ปฏิกิริยาระหว่าง indole กับอัลเดไฮด์และคีโตน (ดูข้อ 5 จากหัวข้อที่ 5.1.2) เกิดเนื่องจากสารประกอบอนินิลที่ถูกเพิ่มไปรดอนแล้วเข้าทำปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 3 ของ indole ให้ indolylcarbinol หลังจากมีการขัดน้ำออกจากโนเดกุล ได้ alkylidene indolenine ที่มีคุณสมบัติเป็นอิเล็กโทรไฟล์ และทำปฏิกิริยาต่อกับ indole อีกโนเดกุลหนึ่ง ให้ diindolylmethane เป็นผลิตผล ดังนี้



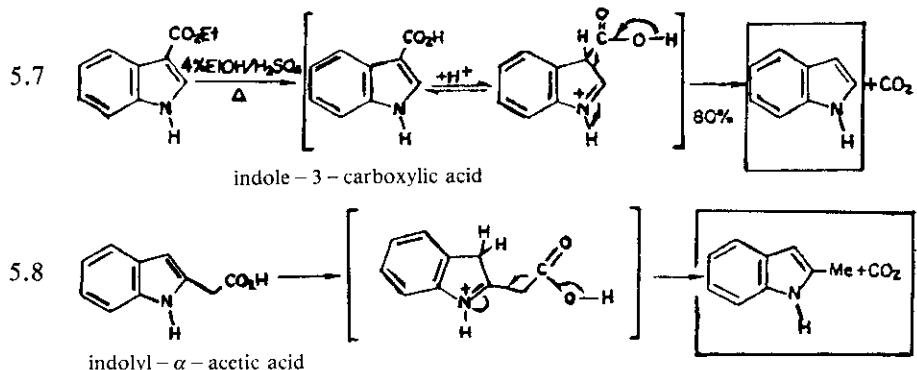
5.5 พนวณ เมื่อ  $\beta$ -indolylmethanol ทำปฏิกิริยากับกรด ก็ให้ผลิตผลเป็น diindolylmethane เช่น กัน โดยเกิดผ่านกลไกดังนี้



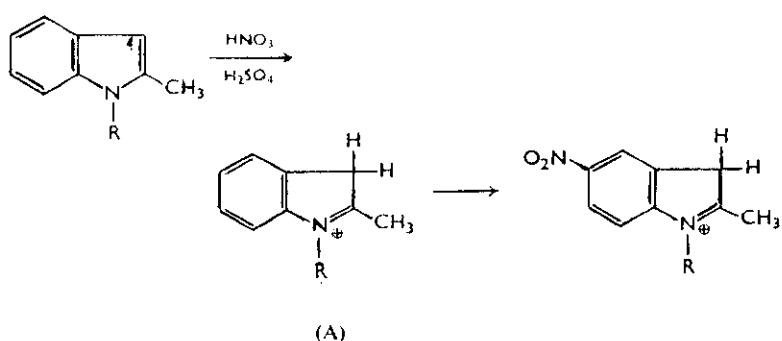
5.6 เป็นปฏิกิริยาการเตรียม indole trimer จาก indole โดยผ่านอินเตอร์มิเดียตเป็น indole dimer ปฏิกิริยานี้ของจาก indole dimer hydrochloride ที่เกิดขึ้น เกิดปฏิกิริยาไฮอ้อนในเชื้อ ให้อิเล็ก-โตรไฟฟ์ที่ว่องไวมาก จึงเกิดปฏิกิริยาต่อกับ indole โนมเลกุลที่ 3 ดังนี้



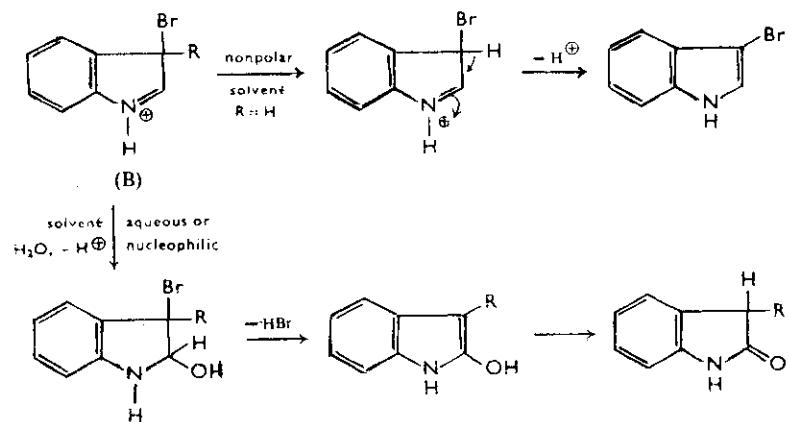
5.7 และ 5.8 เมื่อต้มทั้ง indole-3-carboxylic acid และ indolyl- $\alpha$ -acetic acid ในกรด จะเกิด การขัดควรบอนไดออกไซด์ โดยเกิดผ่าน  $\beta$ -protonated species ดังนี้



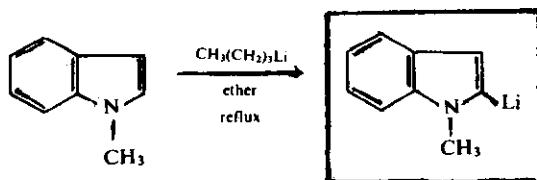
6. พบว่า ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ในโครงของอนุพันธ์ของ indole ขึ้นกับภาวะที่ใช้ จากโจทย์ เมื่อทำในกรดในคริกเข้มข้น จะเกิดปฏิกิริยาที่ดำเนแห่งที่ 3 ตามปกติ แต่เมื่อมีกรดซัลฟูริกอยู่ด้วย จะเกิดปฏิกิริยาที่ดำเนแห่งที่ 5 อธิบายได้ดังนี้
- เช่นกันว่า เมื่อทำปฏิกิริยาในภาวะแรก เกิดผ่าน indole แต่ในภาวะหลังเกิดผ่าน conjugated acid (A) ทำให้ไม่สามารถเกิดปฏิกิริยาที่ดำเนแห่ง 3 ได้ จึงเกิดที่ดำเนแห่งพาราต่อประจุบวกแทน



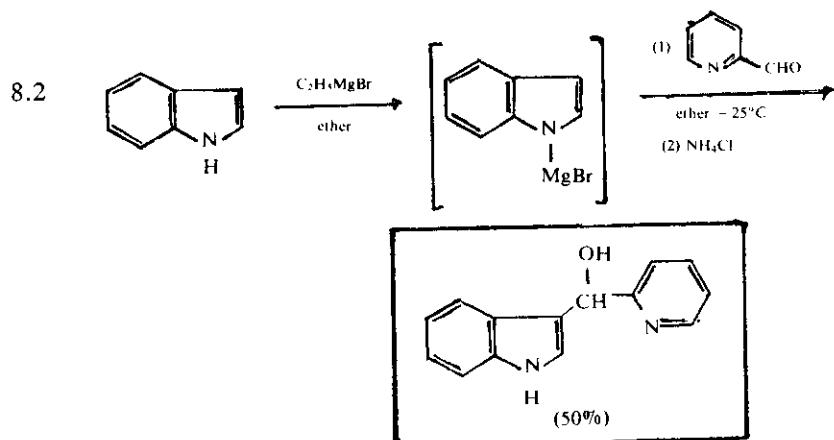
7. เช่นว่า ไม่ว่าจะทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยไบรมีนในตัวทำละลายที่เป็นนิวคลีโอไฟล์หรือไม่ จะเกิดผ่านอินเตอร์มิเดียตเป็น 3-bromoindolenine (B) ในตัวทำละลายที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ เช่น น้ำ น้ำคลีโอไฟล์จะเข้าไปทำปฏิกิริยา ให้ oxindole แต่ในตัวทำละลายที่ไม่เป็นนิวคลีโอไฟล์ จะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ตามปกติ ดังนี้



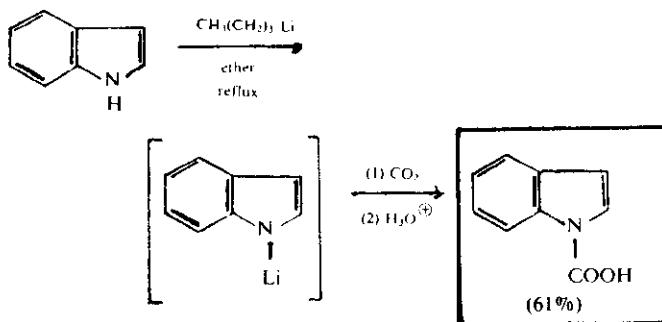
8.1 เมื่อทำปฏิกิริยา metalation 1 – alkylindole ด้วย *n* – butyllithium ให้ออนุพันธ์ของ 2 – lithium ซึ่งทำหน้าที่เป็นนิวเคลียไฟล์ในปฏิกิริยาต่อไปได้ (ดูหัวข้อที่ 5.1.3)



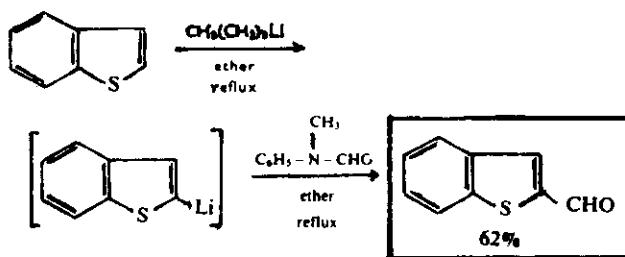
8.2 และ 8.3 เนื่องจากโปรดอนของพันธะในโครงสร้างของ indole ค่อนข้างเป็นกรด จึงถูกดึงออกได้ด้วยโลหะโซเดียม, โปเปเตสเซี่ยมไฮดรอกไซด์, *n* – butyllithium และ Grignard reagent ให้สารประกอบที่แสดงประจุลบ ซึ่งทำปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ได้ (ดูหัวข้อที่ 5.1.3)



8.3

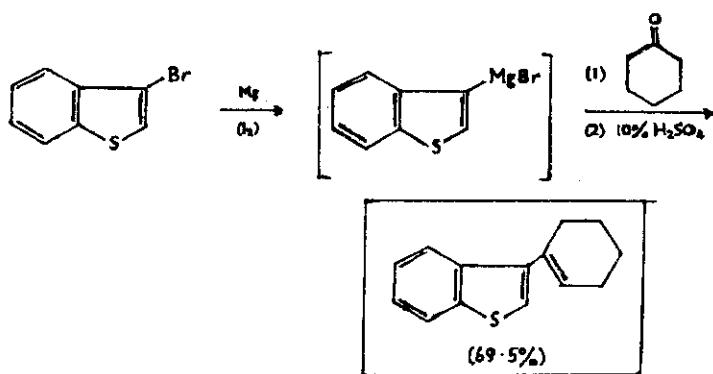


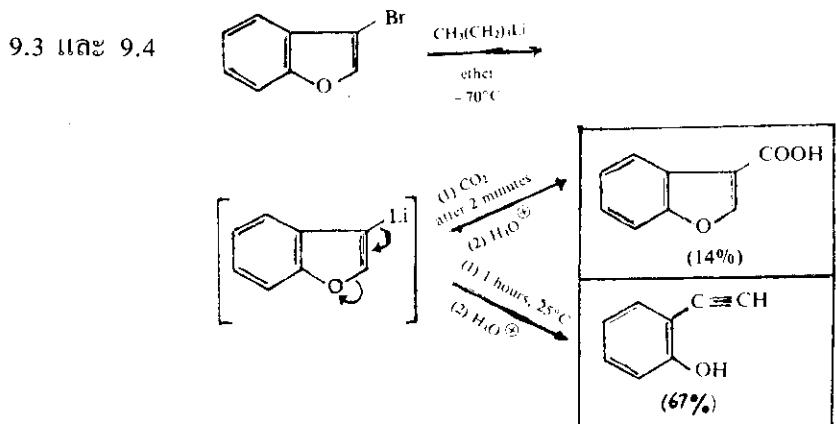
9.1 เมื่อบenzothiophene ทำปฏิกิริยา metalation ด้วย n-butyllithium จะให้อนุพันธ์ของ 2-lithium ซึ่งทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟลีได้



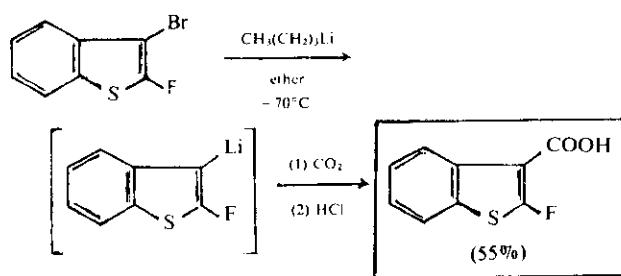
9.2 ถึง 9.4 เป็นปฏิกิริยาการแทนที่ไฮโลด์ด้วย Grignard reagent (9.2) และ n-butyllithium (9.3, 9.4) โดย 2- และ 3-bromobenzothiophene เท่านั้น ที่เกิดปฏิกิริยากับ Grignard reagent ส่วน 2- และ 3-bromobenzofuran ไม่เกิด และ haloindole ไม่เสียบ สำหรับปฏิกิริยากับ n-butyllithium นั้น เกิดได้ดี ยกเว้น 3-benzofuryllithium จะให้ผลิตผลผสม มีผลิตผลหลักได้จากการแต่งวงเซเทอโร (acetylenic phenol) และ 3-substituted benzofuran เป็นผลิตผลส่วนน้อย (9.3 และ 9.4)

9.2

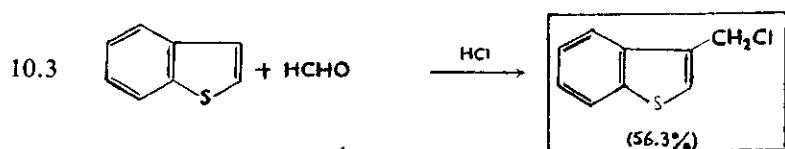
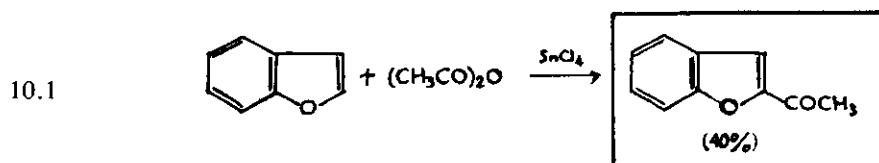




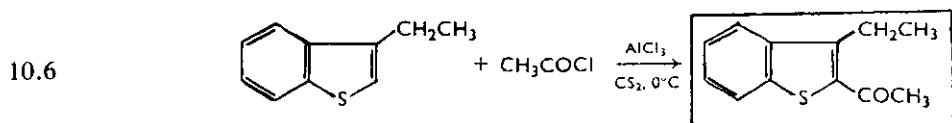
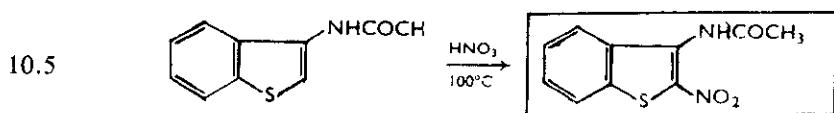
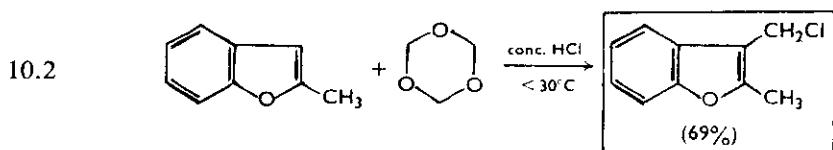
9.5 เมื่อ benzothiophene มีแอลโอลเจน 2 อะตอมต่างกัน แอลโอลเจนที่เป็น leaving group ดีกว่า จะถูกแทนที่ด้วยนิวเคลียไฟล์



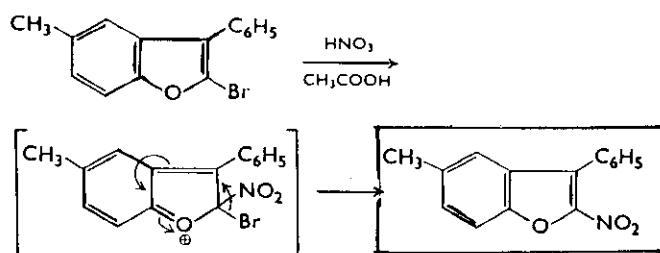
10.1 และ 10.3 เป็นตัวอย่างที่แสดงให้เห็นว่า เมื่อ benzofuran ทำปฏิกิริยากับอิเล็กโทรไฟล์ จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 2 ส่วน benzothiophene จะเกิดที่ตำแหน่งที่ 3 เป็นส่วนใหญ่



10.2, 10.5, 10.6 ดูเฉลยข้อ 8.2

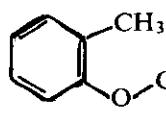


10.4 นางครั้งเมื่อทำปฏิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟฟ์ หมุนแทนที่บังหนู่ที่อยู่ที่วงເຂເທອໂຮຈະถูกแทนที่ดังนี้

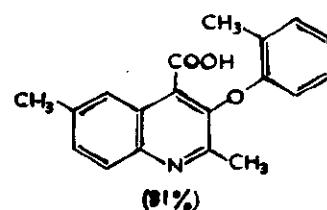
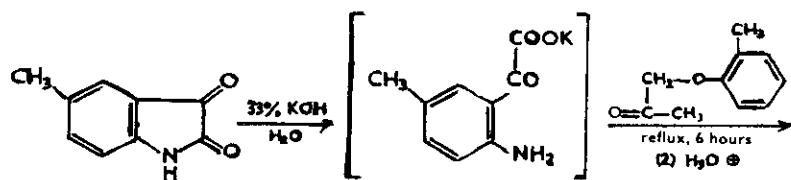


## เฉลยแบบฝึกหัดบทที่ 6

1. เป็นวิธีสังเคราะห์ quinoline โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Combes (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 6.1)
- 2.1 เมื่อ isatin อยู่ในด่างจะมีการแตกง่ายเทอโอล ให้ออร์โท-อะมิโนอะโรเมติกคิโตน ซึ่งใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ quinoline โดยให้ทำปฏิกิริยากับคิโตนที่เหมาะสมจากโจทย์ สารประกอบคิโตนความมีโครงสร้างเป็น

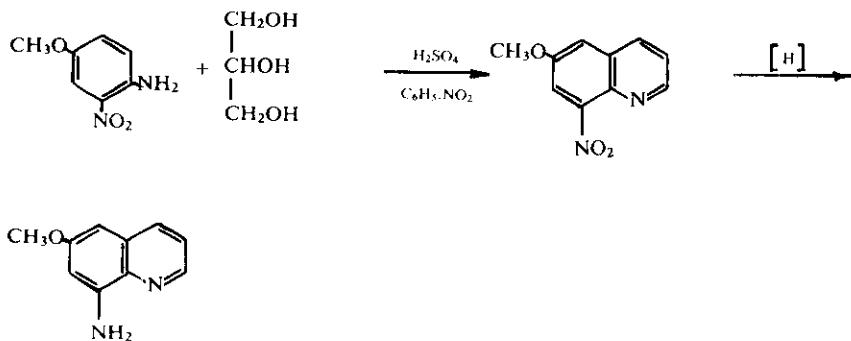


ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น คือ

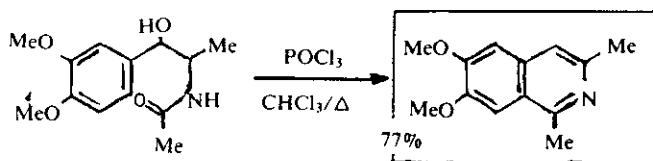


- 2.2 (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 6.1)

จากโจทย์ พนว่าสารประกอบคาร์บอนิลที่ใช้เป็นสารตั้งต้นควรเป็น acrolein ซึ่งสังเคราะห์ได้จากกลีเซอรอล ดังนี้

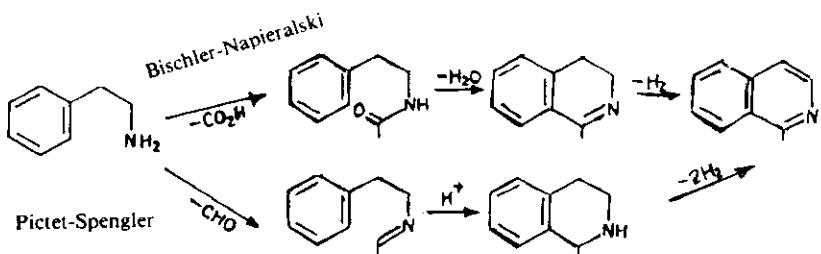


- 3.1 เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ isoquinoline โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Bischler – Napieralski (ดูข้อ 1 ก จากหัวข้อที่ 6.2)
- 3.2 เป็นวิธีสังเคราะห์ isoquinoline โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Pictet – Spengler (ดูข้อ 1.๙ จากหัวข้อที่ 6.2)
4. เป็นการสังเคราะห์ isoquinoline จาก  $\beta$  – hydroxy –  $\beta$  – phenylethylamine โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Bischler – Napieralski (ดูข้อ 1 ก จากหัวข้อที่ 6.2)



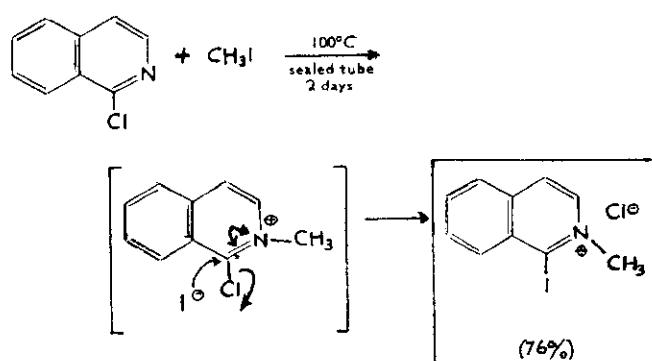
5. ปฏิกิริยาทั้งสองใช้สารตั้งต้น คือ phenylethylamine ร่วมกัน โดย Bischler – Napieralski ทำปฏิกิริยากับกรดคาร์บอซิลิกหรือกรดคลอไรด์ ให้อินเตอร์มิเดียตเป็นเอไนด์ หลังจากปิดวงให้ 3, 4 – dihydroisoquinoline ส่วน Pictet – Spangler ทำปฏิกิริยากับอัลดีไฮด์ ให้ imine เป็นอินเตอร์มิเดียต หลังจากปิดวงให้ teterhydroisoquinoline (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 6.2)

พิจารณากลไกที่เกิดขึ้น

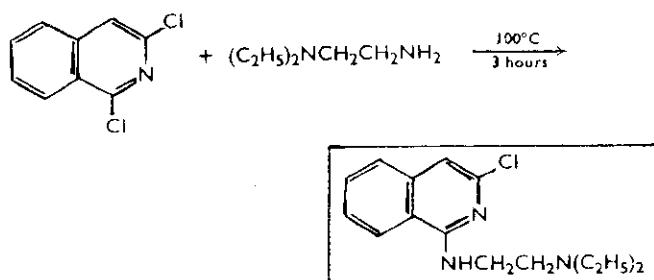


จะเห็นว่าการปิดวงของหง้า 2 ปฏิกริยานั้น วงไฮโนทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ ตั้งนี้ หมู่แทนที่ของวงจะมีผลต่อปฏิกริยา โดยหมู่แทนที่ที่ให้อิเล็กตรอนในคำແเน่งօร์โทหรือ พาราต่อมหมู่อेतอลจะมีผลทำให้เกิดปฏิกริยาได้ดีขึ้น และ isoquinoline ที่สังเคราะห์ได้ จากปฏิกริยาทั้งสอง จะมีหมู่แทนที่คำແเน่งที่ 1 เสมอ

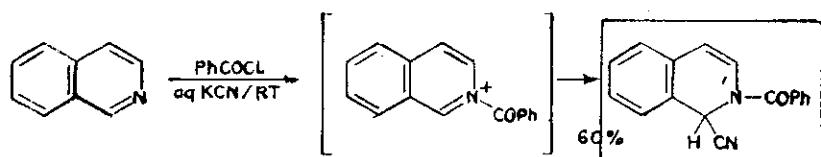
6. เมื่อ 1-chloroquinoline ทำปฏิกริยากับอัลกิลไอโอดีดที่อุณหภูมนิสูง ให้เกลือจุดเดียวของ 1-iodoisooquinoline โดยไอโอดีดไอออกอนทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ไปแล้วที่กล่าวไว้ตอนนี้



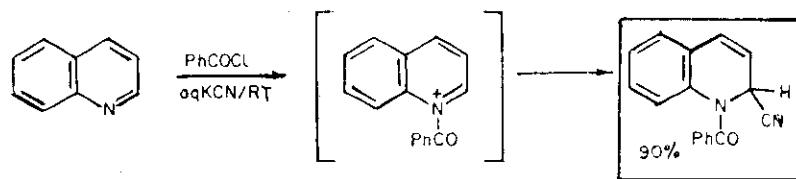
7. โจทย์ข้อนี้เป็นตัวอย่างที่แสดงให้เห็นว่า หมู่ऐโลเจนที่คำແเน่งที่ 1 จะถูกแทนที่ด้วยนิวคลี-ไอโไฟล์ได้ง่ายกว่าที่คำແเน่งอื่น ๆ (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 6.3.2)



- 8.1 เป็นปฏิกริยาการสังเคราะห์สารประกอบ Reissert ซึ่งใช้เป็นอินเตอร์มิเดียตในการสังเคราะห์สารประกอบอื่น ๆ ได้ (ดูหัวข้อที่ 6.4)

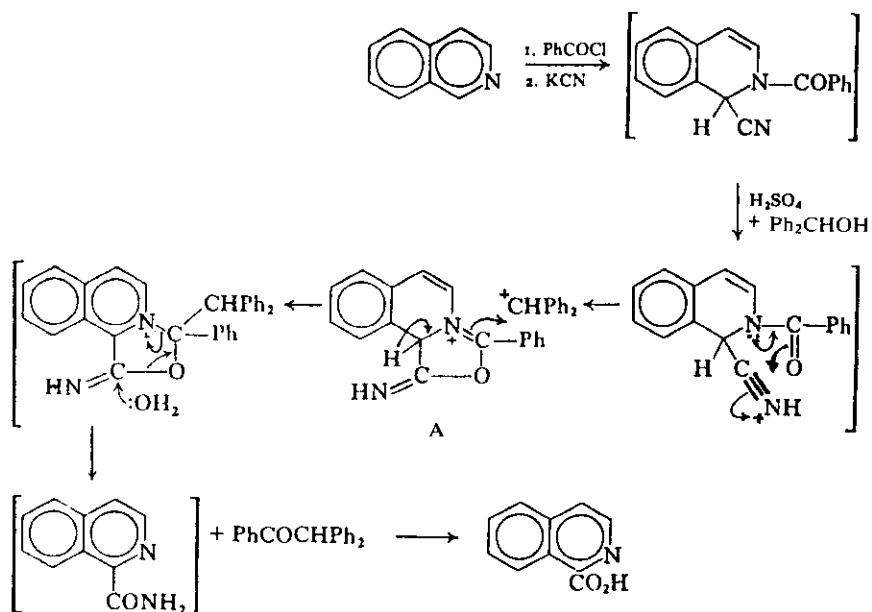


8.2 ในปฏิกิริยาของสารประกอบ Reissert ของ quinoline หมู่ไชยาไนด์จะเข้าไปเกะที่ carbon ตำแหน่งที่ 2 ของเกลือ N-acyl quolinium ซึ่งเป็นอินเตอร์มิเดียตของปฏิกิริยาเสมอ (ดูหัวข้อที่ 6.4)

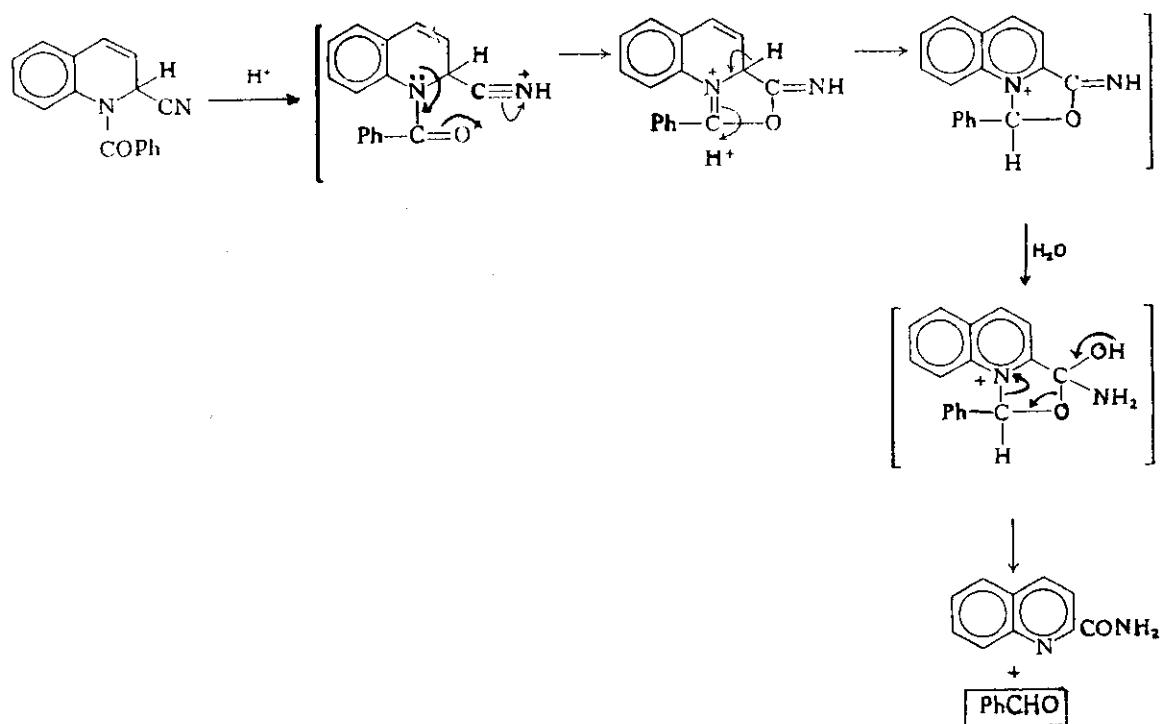


9. จากหัวข้อที่ 6.4 พนว่า สามารถเปลี่ยนกรดคลอไรด์ที่ใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบ Reissert ให้เป็นอัลดีไฮด์ได้โดยการไฮโคลไรซ์คิวบิก แต่โจทย์ยังต้องการสังเคราะห์คิโตนจากแอลกอฮอล์ ดังนั้นหลังจากสังเคราะห์สารประกอบ Reissert ได้แล้ว เมื่อไฮโคลไรซ์คิวบิก ต้องใส่แอลกอฮอล์ที่ต้องการเปลี่ยนเป็นคิโตนเข้าไปด้วย ซึ่งจะให้การใบเนียมไอกอน แล้วทำปฏิกิริยากับอินเตอร์มิเดียต A และจึงทำปฏิกิริยากับน้ำให้คิโตน

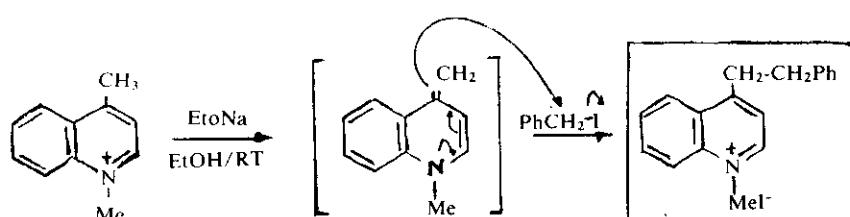
จากโจทย์จะเห็นว่า มีหมู่ phenyl 2 หมู่ ดังนั้น หมู่หนึ่งต้องมากกรดคลอไรด์ จึงต้องใช้กรดคลอไรด์เป็น benzoyl chloride ดังนี้



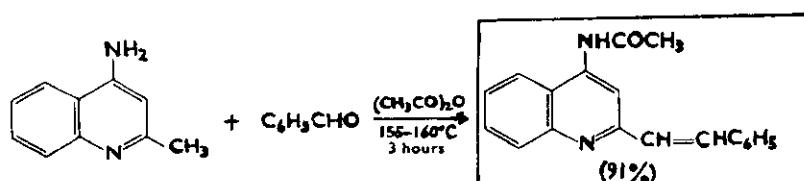
เปรียบเทียบกับปฏิกิริยาการสังเคราะห์อัลดีไฮด์จากกรดคลอไรด์



10. เมื่นปฏิกริยาที่เกิดขึ้นที่หมู่อัลกิลของเกลือดทุนมีของ quinoline โดยถ้าหมู่อัลกิลออกซี่ที่ตำแหน่งที่ 2 หรือ 4 เมื่อทำปฏิกริยาในภาวะที่เป็นด่าง จะเกิดปฏิกริยาขัดไปรต่อนของหมู่อัลกิลนั้น ให้ homo-aromatic base ที่ว่องไวมาก ซึ่งจะทำปฏิกริยากับอิเล็กโตรไฟฟ์ที่ exocyclic carbon โดยทำตัวเหมือนอีนาเมิน ดังนี้

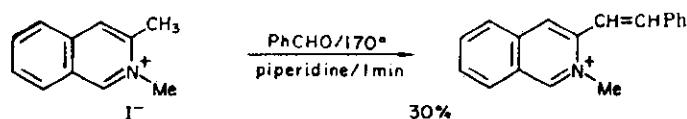


- 11.1 เมื่อ quinoline หรือ isoquinoline มีหมู่แทนที่เป็นหมู่อัลกิลหรืออะมิโน ในตำแหน่งพอดูเหมะ (ออร์โทหรือพาราต่อในโครงสร้างของวงแχเทอโร) หมู่แทนที่นั้นจะว่องไวต่อปฏิกริยา ดังนี้



11.2 สำหรับเกลือ quinolinium หรือ isoquinolinium หมู่อัลคิลที่ตำแหน่ง 1 และ 3 จะว่องไว ต่อปฏิกิริยามากกว่า quinoline หรือ isoquinoline (สังเกตได้จากภาวะของปฏิกิริยา) เพราะ เมื่อทำปฏิกิริยากับนิวคลีโอไฟล์ คาร์บอนไดออกอนที่เกิดขึ้นมีประโยชน์ไปยังในโครงเจนประจำ บวกได้

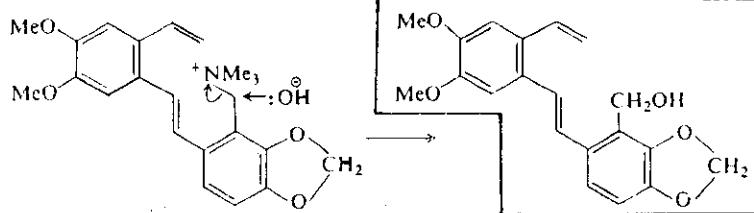
จากโจทย์ เกลือ isoquinolinium มีหมู่อัลคิลที่ตำแหน่ง 2, 3 เมื่อทำปฏิกิริยาจึงเกิด ที่หมุ่นทิດตำแหน่งที่ 3 เพื่อทำให้ในโครงเจนที่มีประจุบวกเสถียรขึ้น ดังนี้



## 12. ดูทำอธิบายข้อ 11.2

## เฉลยแบบฝึกหัดที่ 7

1.



เนื่องจากไม่มี  $\beta$ -ไฮดรอเจน หมู่ไฮดรอกไซด์จึงไปได้ที่เอmineออกไห้แอลกอฮอล์

2.

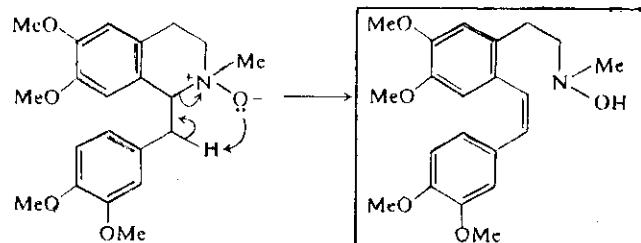


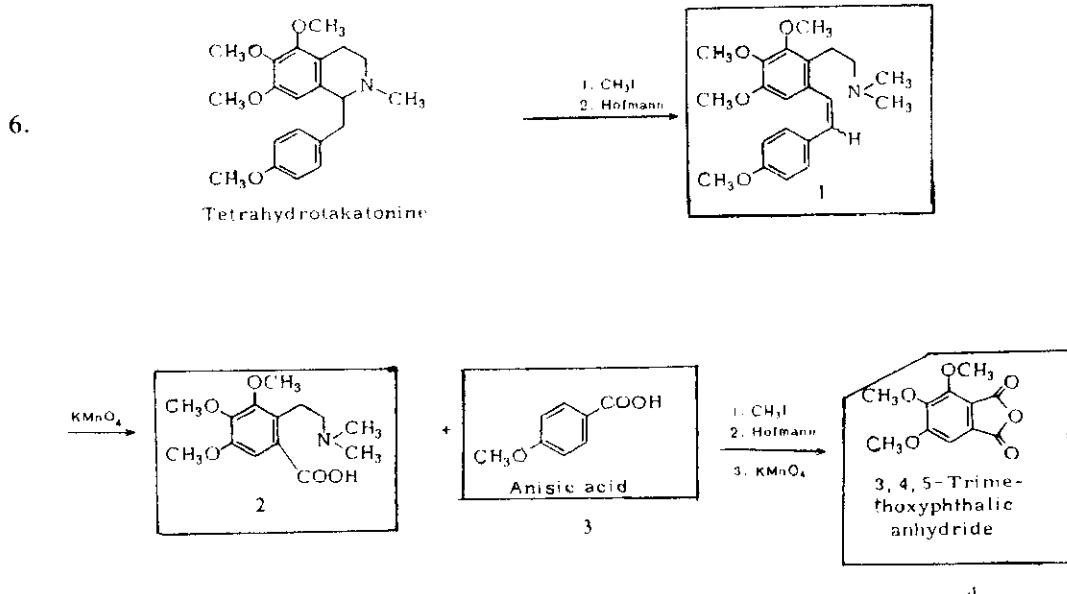
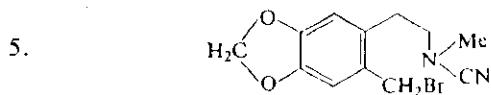
tropylidene

3.

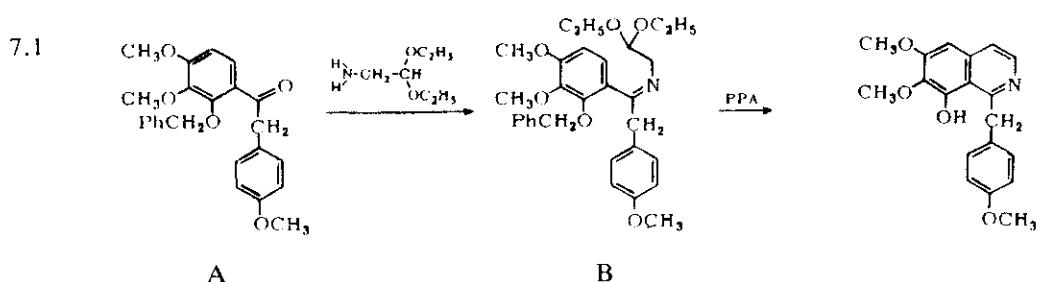


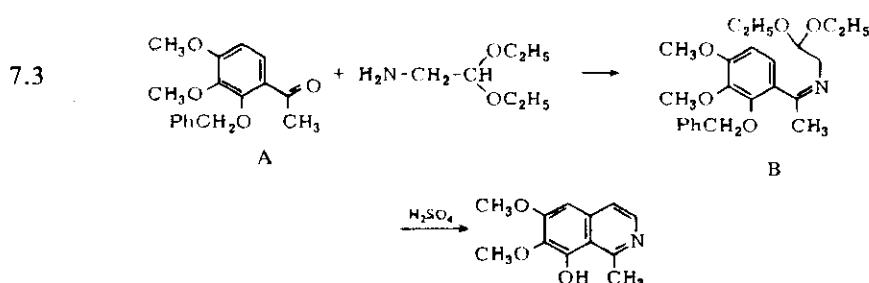
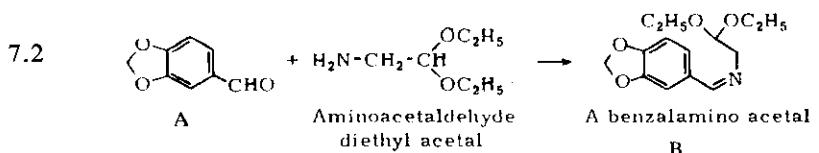
4.





7. เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์นิวเคลียสเป็น benzylisoquinoline โดยใช้ปฏิกิริยาการรวมตัวระหว่างสารประกอบкар์บอนิล A กับสารประกอบ aminoacetaldehyde diethyl acetal ให้อินเดอร์มีเดียดเป็น schiff base B หลังจากเติมกรดจะเกิดปฏิกิริยาการปิดวง ให้ผลิตภัณฑ์ต่อไปนี้

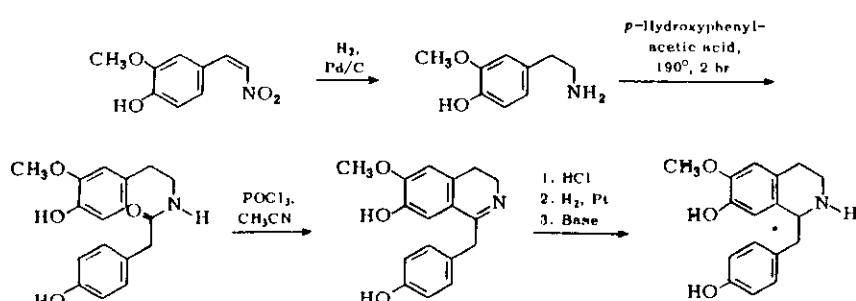




### 8. ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 7.10

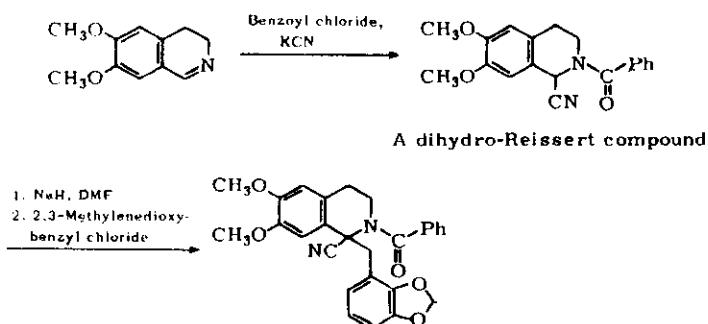
เนื่องจากสารตั้งต้นที่ใช้ในการสังเคราะห์ benzyltetrahydroisoquinoline alkaloid โดยการสังเคราะห์แบบ Bischler – Napieralski คือ phenylethylamine และกรดคาร์บอซิลิก หรือกรดคลอโรริด

จากโจทย์ ต้องการสังเคราะห์ benzyltetrahydroisoquinoline alkaloid จากสารประกอบในโทรศไธเรน ดังนั้น ต้องรีดิวส์ให้เป็น phenylethylamine ก่อน แล้วจึงนำไปทำปฏิกิริยากับกรดหรือกรดคลอโรริดที่มีหมู่ R เหมือนหมู่เบนซิลของอัลคาโลยดนั้น (Bischler – Napieralski) และวิธีรีดิวส์พันธุ์คู่ ดังนี้

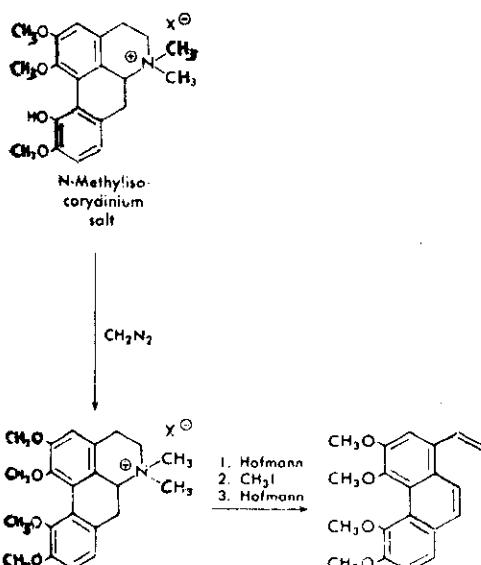


9. ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 7.10

จากโจทย์ ต้องสังเคราะห์สารประกอบ Reissert ก่อน โดยใช้เบนโซอิลคลอไรด์ ในโปเปเตสเซี่ยมไชยาไนด์ และจีสิ่งไสหมุ่แทนที่ที่ต้องการลงไว้ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 1 โดยใช้คุณสมบัติที่เป็นกรดของโปรตอนที่ตำแหน่งที่ 1 ของ isoquinoline Reissert compound (ในที่นี้ใช้ 2, 3 – methylenedioxybenzyl chloride) ดังนี้

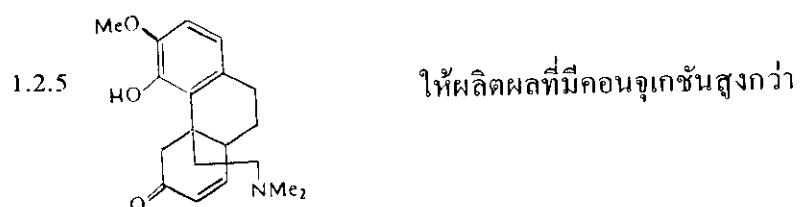
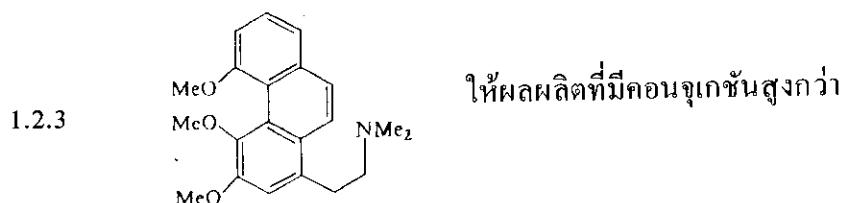
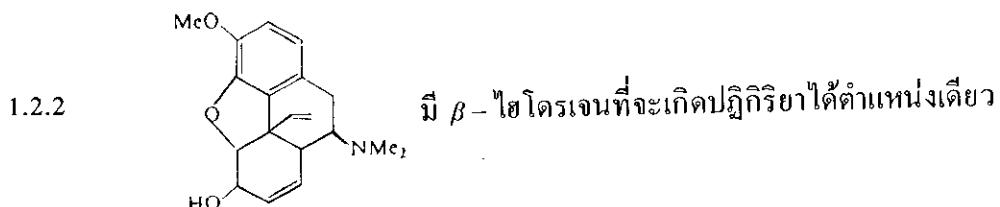
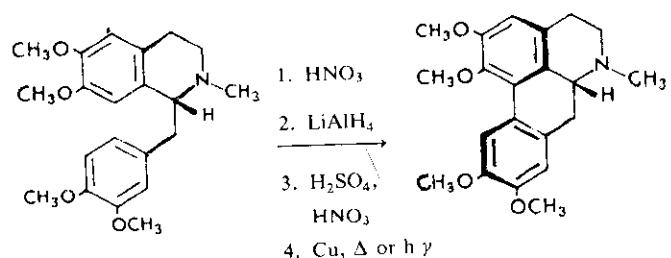


10.



11. ดูข้อ 3 จากหัวข้อที่ 7.10

พบว่า ปฏิกิริยาการปิดวงโดยปฏิกิริยา Pschorr นั้น สารตั้งต้นต้องมีหมู่<sup>1</sup>ในโครงสร้างของตัวอย่างที่เอื้อต่อการปิดวง เมื่อพิจารณาสารตั้งต้นที่กำหนดให้จะเห็นว่า ไม่มีหมู่<sup>1</sup>ในโครงสร้างของตัวอย่างที่เอื้อต่อการปิดวง จึงต้องใส่หมู่<sup>1</sup>ในโครงสร้างที่ตำแหน่ง 6 ก่อน โดยใช้กรดไฮดริกแล้วจึงปิดวงด้วยปฏิกิริยา Pschorr ได้ ดังนี้



13. การสังเคราะห์สารประกอบ indole โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Fischer-indole (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 5.1.1) นั้น ประกอบด้วยปฏิกิริยาการปิดวงของ phenylhydrazone ของอัลเดียต์หรือคีโตน

จากโจทย์ต้องการสังเคราะห์ harman ดังนั้น สารตั้งต้นจึงควรเป็น cyclohexanone และ 2-methyl-3-hydrazinopyridine ดังนี้

