

บทที่ 1
ความรู้เบื้องต้น
เกี่ยวกับสารประกอบอะโรมาติกเฮเทอโรไซเคิล

	หน้า
วัตถุประสงค์	3
1.1 การเรียกชื่อ	7
1.2 การแสดงลักษณะอะโรมาติกและการเกิดปฏิกิริยา	10
1.3 การสังเคราะห์สารประกอบอะโรมาติกเฮเทอโรไซเคิล	16
สรุป	25

บทที่ 1
ความรู้เบื้องต้น
เกี่ยวกับสารประกอบอะโรมาติกเฮเทอโรไซเคิล

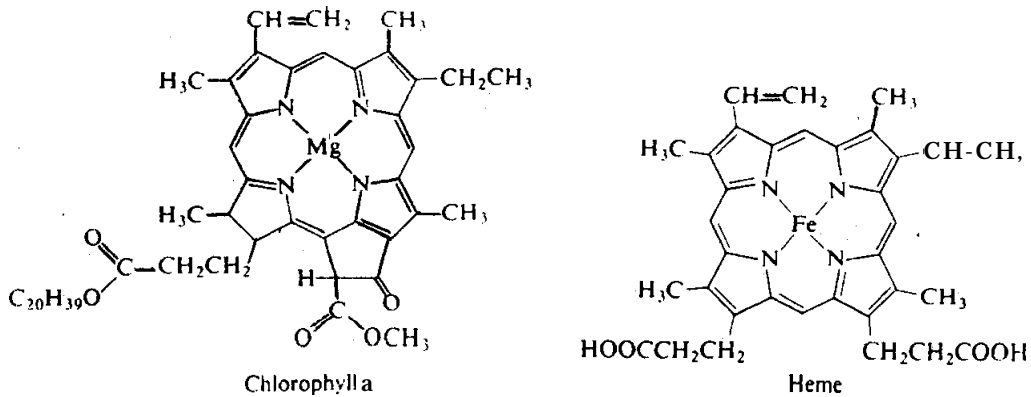
วัตถุประสงค์

เมื่อนักศึกษาอ่านเนื้อหาในบทนี้จบแล้ว นักศึกษาต้อง

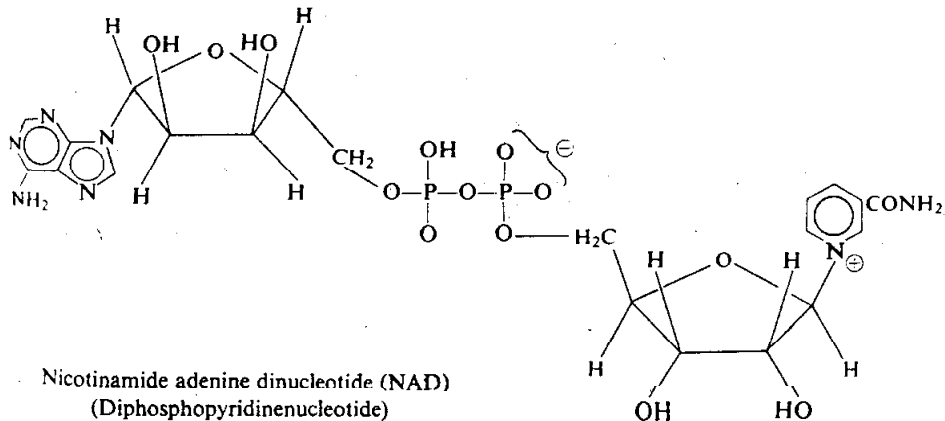
1. สามารถเปรียบเทียบความแตกต่างและความเหมือนของคุณสมบัติทั่วไประหว่างสารประกอบอะโรมาติกเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 5 และ 6 อะตอมได้ รวมถึงการเกิดปฏิกิริยาและตำแหน่งที่จะเกิดปฏิกิริยา
2. เลือกสารตั้งต้นที่นำมาสังเคราะห์สารประกอบอะโรมาติกเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 5 หรือ 6 อะตอม และมี 1 เฮเทอโรอะตอมที่ต้องการได้

ในการศึกษาเกี่ยวกับวิชาเคมีอินทรีย์ พบว่ามีสารประกอบประมาณ 1 ใน 3 ส่วนที่เกี่ยวข้องกับสารประกอบเฮเทอโรไซเคิล สารประกอบเหล่านี้ประกอบด้วยวงที่มีสมาชิกเป็นคาร์บอนและเฮเทอโรอะตอม ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นออกซิเจน ซัลเฟอร์ และไนโตรเจน

เมื่อพิจารณาสารประกอบที่สำคัญในการดำรงชีวิต จะพบว่าประกอบไปด้วยสารประกอบเฮเทอโรไซเคิลทุกหนแห่ง เช่น กลอโรฟิลล์และฮีม เป็นสารที่ทำให้ใบไม้สีเขียวและโลหิตมีสีแดง ซึ่งเป็นตัวที่ทำให้ชีวิตแก่พืชและสัตว์ ก็มี pyrrole เป็นองค์ประกอบ ดังนี้



นอกจากนี้ สารประกอบเฮเทอโรไซเคิลยังเป็นองค์ประกอบของเอ็นไซม์และโคเอ็นไซม์ เช่น โคเอ็นไซม์ nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) ซึ่งประกอบด้วย D-ribose 2 โมเลกุลเชื่อมต่อกันในรูปของฟอสเฟตเอสเทอร์ และต่อกับสารประกอบเฮเทอโรไซเคิล 2 ชนิด คือ adenine และ nicotinamide ที่อยู่ในรูปของเกลือแอมโมเนียม



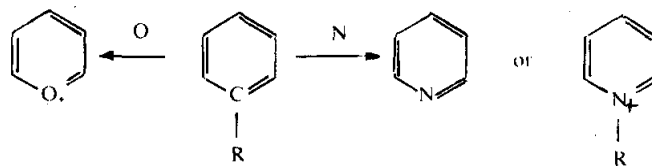
ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะสารประกอบเฮเทอโรไซเคิลที่มีคุณสมบัติเป็นอะโรมาติก (aromatic heterocycle) เท่านั้น สารประกอบเหล่านี้มีคุณสมบัติเฉพาะตัวต่างไปจากสารประกอบเฮเทอโรไซเคิลอิ่มตัว (saturated heterocycle) เช่น สารประกอบอีเทอร์ที่เป็นวง (cyclic ether), เอมีนหรือแลคโตน (lactone) ซึ่งเป็นสารประกอบที่มีคุณสมบัติเหมือนกับสารประกอบอิ่มตัวที่ไม่เป็นวง (acyclic) พวกเดียวกัน

เราสามารถแบ่งสารประกอบอะโรมาติกเฮเทอโรไซเคิลที่สำคัญเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ ดังนี้

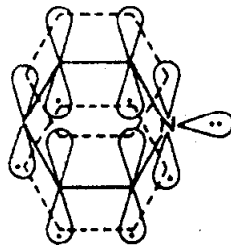
1. สารประกอบอะโรมาติกเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 6 อะตอม

(Six – membered aromatic heterocycle)

เมื่อเปรียบเทียบกับเบนซีน โครงสร้างสารประกอบพวกนี้ เหมือนกับการแทนที่คาร์บอนของวงอะโรมาติกด้วยไอโซอิเล็กทริกเฮเทอโรอะตอม (isoelectronic heteroatom) เช่น N, N⁺ หรือ O⁻ โดยอิเล็กตรอนคู่ของเฮเทอโรอะตอมยังคงอยู่ระนาบเดียวกับวง และตั้งฉากกับ

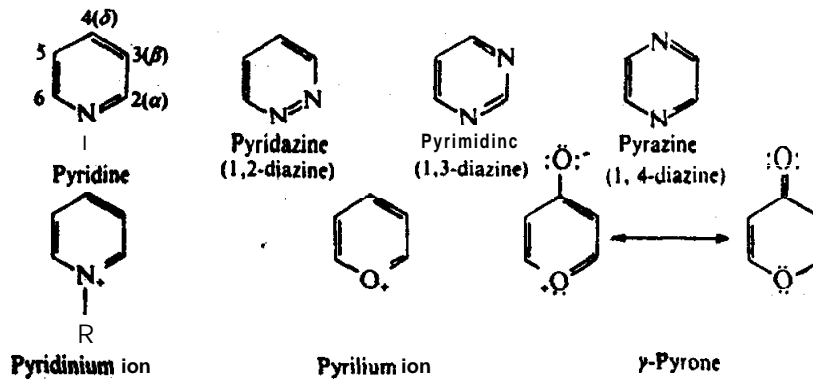


ไพ-อิเล็กตรอน [ไม่มีเรโซแนนซ์กับไพ-อิเล็กตรอน] ดังรูปที่ 1.1



รูปที่ 1.1 แสดงโครงสร้างทางอิเล็กตรอน (electronic structure) ของไพรีดีน

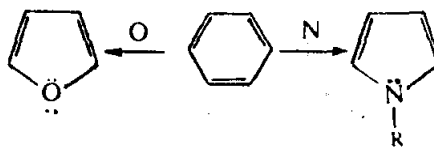
ตัวอย่าง สารประกอบอะโรมาติกเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 6 อะตอม มี 1 เฮเทอโรอะตอม และมากกว่า



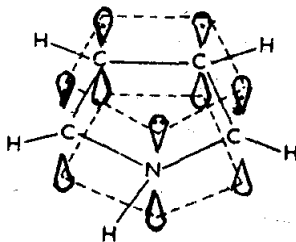
2. สารประกอบอะโรมาติกเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 5 อะตอม

(Five-membered aromatic heterocycle)

เมื่อเปรียบเทียบโครงสร้างของสารประกอบประเภทนี้กับเบนซีน จะเหมือนกับแทนที่พันธะคู่ของเบนซีนด้วยไอโซอิเล็กทริกเฮเทอโรอะตอมและอิเล็กตรอนคู่ โดยอิเล็กตรอนคู่ 1 คู่ของเฮเทอโรอะตอมอยู่ใน p-ออร์บิทัลที่ตั้งฉากกับระนาบของวง และขนานกับไพ-อิเล็กตรอน

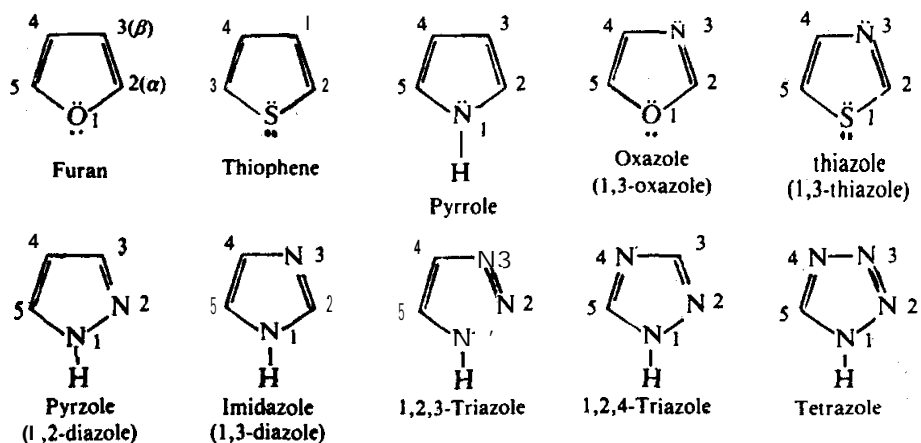


จึงเกิดเรโซแนนซ์กับไพ-อิเล็กตรอนของวงได้ (ออร์บิทัลอื่น ๆ ของเฮเทอโรอะตอมเป็น sp^2)
ดังรูป 1.2



รูปที่ 1.2 แสดงโครงสร้างทางอิเล็กตรอน (electronic structure) ของ pyrrole

ตัวอย่าง สารประกอบอะโรแมติกเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 5 อะตอม มีเฮเทอโรอะตอม 1 อะตอมและมากกว่า



1.1 การเรียกชื่อ

1. Extension of Hantzsch – Widman System

ใช้เรียกชื่อสารประกอบที่มีวงเดียว มีสมาชิกตั้งแต่ 3 ถึง 10 อะตอม และมีเฮเทอโรอะตอมตั้งแต่ 1 อะตอมขึ้นไป โดยการรวมคำนำหน้า (prefix) จากที่แสดงในตารางที่ 1.1 (อาจจะตัดอักษร a ที่เป็นตัวลงท้ายทิ้งได้) กับคำลงท้าย (suffix) จากที่แสดงในตารางที่ 1.2

สารประกอบที่มีพันธะอิมตัวอยู่ในโมเลกุล แสดงได้โดยดูจากคำลงท้ายในตารางที่ 1.2 หรือโดยการเติมคำนำหน้า “dihydro”, “tetrahydro” และอื่น ๆ ดังจะกล่าวถึงในหัวข้อต่อไป

ตารางที่ 1.1 การเรียกคำนำหน้าสำหรับสารประกอบเฮเทอโรไซเคิลเมื่อมีเฮเทอโรอะตอมชนิดต่าง ๆ

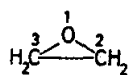
เฮเทอโรอะตอม	วาเลนซ์	คำนำหน้า
Oxygen	II	Oxa
Sulfur	II	Thia
Nitrogen	III	Aza

ตารางที่ 1.2 การเรียกค่าลงท้ายสำหรับสารประกอบเฮเทอโรไซเคิลที่มีขนาดของวงและเฮเทอโรอะตอมชนิดต่าง ๆ กัน

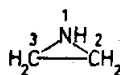
ขนาดของวง	วงที่มีเฮเทอโรอะตอมเป็นไนโตรเจน		วงที่มีเฮเทอโรอะตอมไม่ใช่ไนโตรเจน	
	ที่มีพันธะไม่อิ่มตัว	ที่มีพันธะอิ่มตัว	ที่มีพันธะไม่อิ่มตัว	ที่มีพันธะอิ่มตัว
3	- irine	- iridine	- irene	- irane
4	- ete	- etidine	- ete	- etane
5	- ole	- olidine	- ola	- olane
6	- ine		- in	- ane
7	- epine		- epin	- epane

ในกรณีที่มี 1 เฮเทอโรอะตอม การนับตำแหน่งต้องให้เฮเทอโรอะตอมอยู่ตำแหน่ง 1 เสมอ

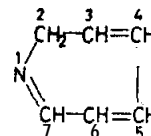
ตัวอย่าง



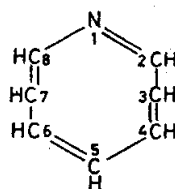
Oxirane



Aziridine



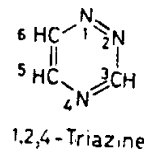
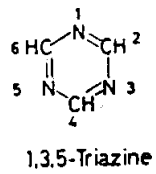
2H-Azepine



Azocine

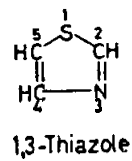
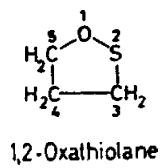
กรณีที่มีเฮเทอโรอะตอมชนิดเดียวกันมากกว่า 1 อะตอม ให้เติมคำว่า “di”, “tri” และอื่น ๆ หน้าคำนำหน้าที่แสดงในตารางที่ 1.1 และต้องบอกตำแหน่ง โดยให้เฮเทอโรอะตอมมีตัวเลขบอกตำแหน่งน้อยที่สุด

ตัวอย่าง



ถ้ามีเฮเทอโรอะตอมมากกว่า 1 ชนิด ให้บอกตำแหน่งและเรียกชื่อเฮเทอโรอะตอมนั้นตามลำดับเลขอะตอม โดยเรียงตามลำดับดังตารางที่ 1.1

ตัวอย่าง



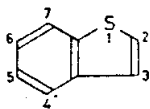
2. ชื่อเฉพาะตัว (Trivial Names)

สารประกอบเฮเทอโรไซเคิลบางตัวนิยมเรียกเป็นชื่อเฉพาะ

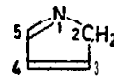
ตัวอย่าง



Thiophene



Benzo[b]thiophene
(replacing thianaphthene)



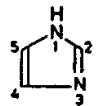
2H-Pyrrole



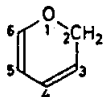
Pyrrole



Furan



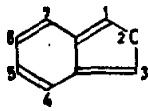
Imidazole



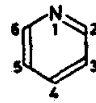
Pyran
(2H-shown)



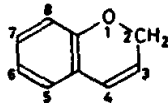
Pyrazole



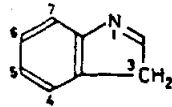
Isobenzofuran



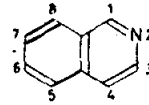
Pyridine



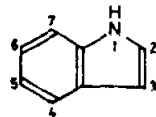
Chromene
(2H shown)



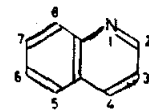
3H-Indole



Isoquinoline



Indole



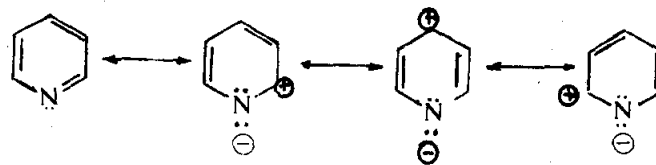
Quinoline

1.2 การแสดงลักษณะอะโรเมติกและการเกิดปฏิกิริยา

ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะสารประกอบเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 5 และ 6 อะตอม และมี 1 เฮเทอโรอะตอมเท่านั้น

1. การแสดงลักษณะอะโรเมติก

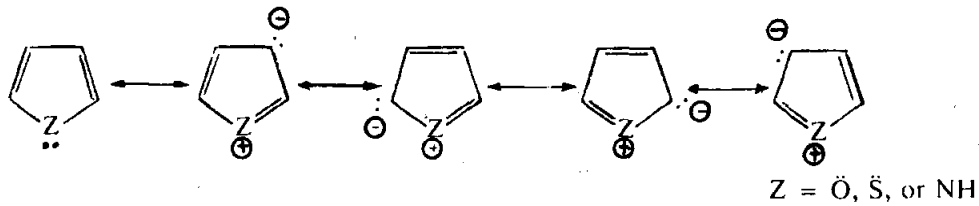
สำหรับสารประกอบเฮเทอโรไซเคิล 2 กลุ่มที่กล่าวมาแล้ว พวกที่มีสมาชิก 6 อะตอม (ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะไพริดีน) มี 6 ไพ-อิเล็กตรอนเหมือนเบนซีน ดังนั้น การเคลื่อนที่ของอิเล็กตรอนและลักษณะอะโรเมติกของโมเลกุลจะเหมือนเบนซีน แต่ไนโตรเจน (ของวงไพริดีน) มีอิเล็กโตรเนกาติวิตีสูงกว่าคาร์บอน ดังนั้น เมื่อเขียนโครงสร้างเรโซแนนซ์ โครงสร้างที่สำคัญคือโครงสร้างที่มีประจุ (dipolar resonance) โดยประจุลบจะอยู่ที่ไนโตรเจนเสมอ ดังนี้



แสดงโครงสร้างเรโซแนนซ์ของไพริดีน

ส่วนสารประกอบเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 5 อะตอม ยังคงมี 6 ไพ-อิเล็กตรอนซึ่งเกิดจาก $(2\pi + p)$ ออร์บิทัล การเคลื่อนที่ของไพ-อิเล็กตรอนยังคงเป็นรูปโดนัทอยู่เหนือและ

ได้ระนาบของวงเหมือนเบนซีน โครงสร้างเรโซแนนซ์ที่สำคัญคือโครงสร้างที่มีประจุ โดยเฮเทอโรอะตอมจะมีประจุบวกเสมอ ดังนี้



แสดงโครงสร้างเรโซแนนซ์ของสารประกอบเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 5 อะตอม

2. ความเป็นเบส

โมเลกุลใด ๆ จะเป็นเบสได้ขึ้นอยู่กับความสามารถของอิเล็กตรอนคู่ (ในที่นี้ของเฮเทอโรอะตอม) ที่จะสร้างพันธะกับกรด เช่น H^+ สำหรับไพรีดีน อิเล็กตรอนคู่ของไนโตรเจนไม่ได้ใช้ในการทำให้โมเลกุลเป็นอะโรแมติก ดังนั้น เมื่ออยู่ในสารละลายกรด ไพรีดีนจะถูกเปลี่ยนเป็นเกลือ pyridinium ไพรีดีน ($pK_a \sim 5$) เป็นเบสอ่อนกว่าสารประกอบเอมีนอิมตัว ($pK_a \sim 10$) ซึ่งอธิบายได้จากอิเล็กตรอนคู่ของคาร์บอนที่มีพันธะไม่อิ่มตัวมีคุณสมบัติของ s-ออร์บิทัล (s-character) มากกว่า ($sp > sp^2 > sp^3$)

ส่วนสารประกอบเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 5 อะตอมนั้น อิเล็กตรอนคู่ของเฮเทอโรอะตอมต้องใช้ในการทำให้โมเลกุลเป็นอะโรแมติก จึงไม่มีอิสระพอที่จะสร้างพันธะกับกรดได้ ดังนั้น สารประกอบประเภทนี้จึงเป็นเบสอ่อนมาก (pyrrole $pK_a = -3.8$) เมื่อเปรียบเทียบกับไพรีดีน เช่น เมื่อ pyrrole อยู่ในสารละลาย 0.1 โมลาร์ของกรด จะมีโมเลกุลที่ถูกเพิ่มโปรตอนเพียง 1 โมเลกุล ขณะที่อีกประมาณ 5,000 โมเลกุลไม่เกิดปฏิกิริยา

3. ปฏิกิริยา

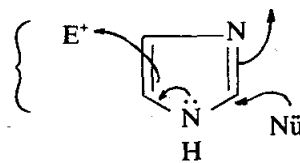
สามารถเปรียบเทียบปฏิกิริยาของสารประกอบเหล่านี้ได้กับสารประกอบที่เคยพบอยู่บ่อย ๆ คือ สารประกอบเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 6 อะตอม จะให้ปฏิกิริยาเหมือนปฏิกิริยาของคีโตน และสารประกอบเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 5 อะตอมเหมือนสารประกอบอินอล ดังแสดงในแผนภาพข้างล่าง

	สารประกอบคีโตน	สารประกอบเฮเทอโรไซเคิล สมาชิก 6 อะตอม
ปฏิกิริยาการแทนที่หรือ เพิ่มเข้าด้วยนิวคลีโอไฟล์		
ปฏิกิริยาการเปลี่ยนเป็น อินอล		
ปฏิกิริยาการเพิ่มเข้าแบบ คอนจูเกต		
	สารประกอบอินอล	สารประกอบเฮเทอโรไซเคิล สมาชิก 5 อะตอม
ปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์		
ปฏิกิริยาการจัดออกที่ ตำแหน่งบีตา		

แผนภาพที่ 1.1 แสดงปฏิกิริยาเปรียบเทียบระหว่างสารประกอบเฮเทอโรไซเคิลกับสารประกอบคีโตนและอินอล

แต่สารประกอบเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 5 อะตอม และมี 2 เฮเทอโรอะตอม จะเกิดปฏิกิริยาเหมือนทั้งปฏิกิริยาของคีโตนและอินอล เช่น imidazole

ส่วนที่แสดงคุณสมบัติ
เป็นนิวคลีโอไฟล์
(อินอล)



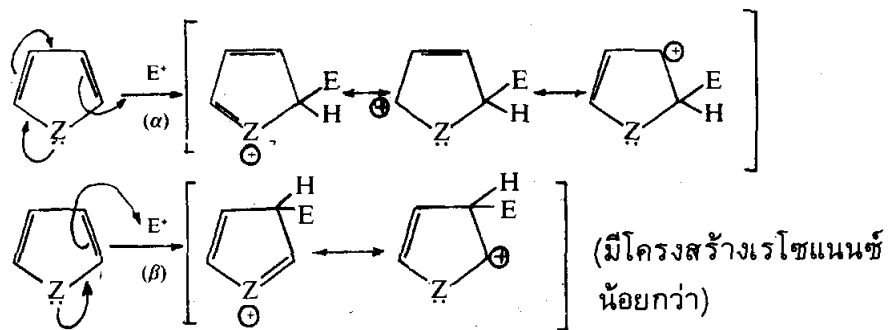
imidazole

ส่วนที่แสดงคุณสมบัติเป็น
อิเล็กโตรไฟล์ (คีโตน)

เมื่อสารประกอบอะโรมาติกเฮเทอโรไซเคิลเกิดปฏิกิริยา จะต้องมียุทธศาสตร์ที่ทำให้โมเลกุลกลับเป็นอะโรมาติกใหม่เสมอ ดังนั้น ปฏิกิริยาของสารประกอบเหล่านี้จึงมักเป็น ปฏิกิริยาการแทนที่ โดยคาร์บอนของสารประกอบเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 6 อะตอม จะทำหน้าที่เป็นอิเล็กโตรไฟล์ และของสารประกอบที่มีสมาชิก 5 อะตอม เป็นนิวคลีโอไฟล์ (สังเกตได้จากโครงสร้างเรโซแนนซ์ของสาร)

ก. สารประกอบเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 5 อะตอม

เมื่อสารประกอบประเภทนี้เกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ จะเกิดปฏิกิริยาได้ที่ตำแหน่งอัลฟา (α) และบีตา (β) โดยเกิดที่ตำแหน่งอัลฟาเร็วกว่า ซึ่งอธิบายได้จากเสถียรภาพของอินเทอร์มีเดียตที่เกิดขึ้นเมื่ออิเล็กโตรไฟล์เข้าทำปฏิกิริยาที่ตำแหน่งอัลฟาและบีตาตามลำดับ ดังนี้

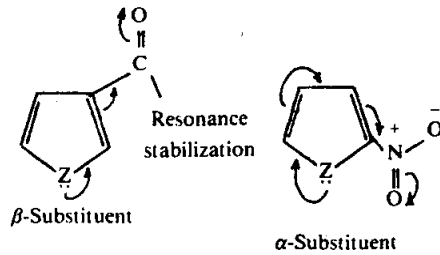


จะเห็นว่า เมื่ออิเล็กโตรไฟล์เข้าที่ตำแหน่งอัลฟา สามารถเขียนโครงสร้างเรโซแนนซ์ของอินเทอร์มีเดียตได้มากกว่าเมื่อเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งบีตา ดังนั้น ถ้าสารประกอบเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 5 อะตอม ไม่มีหมู่แทนที่อยู่เลย จะเกิดปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ที่ตำแหน่งอัลฟา มากกว่าบีตา พบว่าหมู่แทนที่มีผลต่อความเร็วและตำแหน่งที่อิเล็กโตรไฟล์จะเข้าทำปฏิกิริยาดังนี้

ผลของหมู่แทนที่ต่อความเร็วของปฏิกิริยา

หมู่แทนที่ที่เป็นพวกให้อิเล็กตรอน ($-OR$, $-NR_2$ และอื่น ๆ) ทำให้โมเลกุลเกิดปฏิกิริยาได้เร็วขึ้น เนื่องจากช่วยเพิ่มความหนาแน่นของอิเล็กตรอนของวง

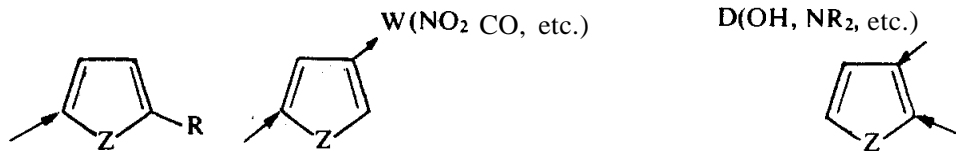
หมู่แทนที่ที่เป็นพวกดึงอิเล็กตรอน ($-NO_2$, $-COR$, $-CO_2R$ และอื่น ๆ) ทำให้โมเลกุลเกิดปฏิกิริยาได้ช้าลง และทำให้โมเลกุลเสถียรขึ้น เนื่องจากทำให้มีการเพิ่มเรโซแนนซ์กับเฮเทอโรอะตอม ดังนี้



ผลของหมู่แทนที่ต่อตำแหน่งของอิเล็กโตรไฟล์

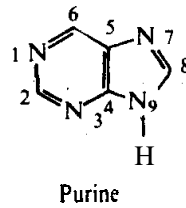
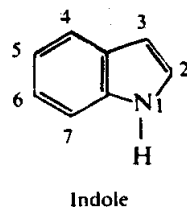
ถ้าหมู่แทนที่อยู่ที่ตำแหน่งที่ 2 (อัลฟา) อิเล็กโตรไฟล์จะเข้าที่ตำแหน่งที่ 5 (ตำแหน่งอัลฟาอีกตำแหน่งหนึ่ง) เสมอ

ถ้าหมู่แทนที่อยู่ที่ตำแหน่งที่ 3 ในกรณีที่หมู่แทนที่นั้นเป็นพวกดึงอิเล็กตรอน อิเล็กโตรไฟล์จะเข้าที่ตำแหน่งที่ 5 แต่ถ้าหมู่แทนที่เป็นพวกให้อิเล็กตรอน อิเล็กโตรไฟล์จะเข้าที่ตำแหน่งที่ 2 ดังนี้

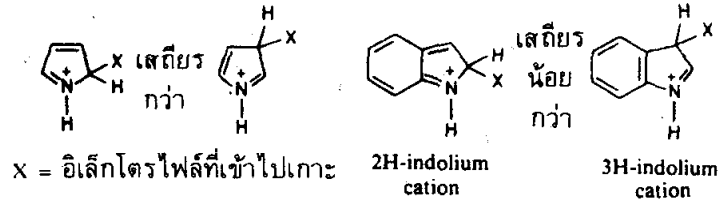


ข. สารประกอบเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 5 อะตอมและเชื่อมติดกับวงเบนซีน
(Benz-fused Heterocycles)

ตัวอย่าง



สารประกอบประเภทนี้ให้ปฏิกิริยาเหมือนกับสารประกอบเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 5 อะตอม และ 1 เฮเทอโรอะตอม แต่ตำแหน่งของการเกิดปฏิกิริยาต่างกัน คือ เกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ที่ตำแหน่งบีตาได้ง่ายกว่าอัลฟา เนื่องจากปฏิกิริยาที่ตำแหน่งอัลฟาทำให้สภาพอะโรแมติกของวงไฮโม (homocycle) ถูกทำลาย ดังนี้



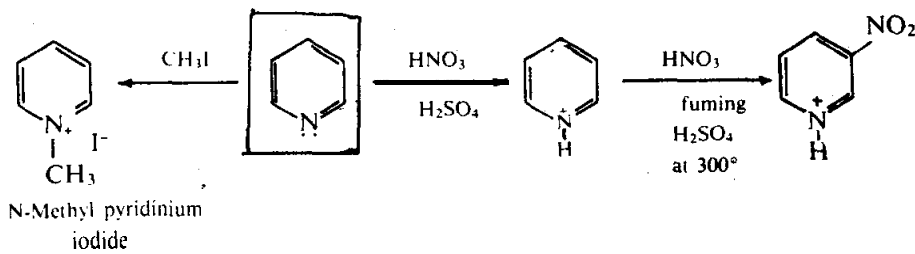
ก. สารประกอบเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 6 อะตอม

เนื่องจากไนโตรเจนของไพริดีนเป็นเบส ดังนั้นเมื่อทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ จะเกิดปฏิกิริยาที่ไนโตรเจน ให้อินเตอร์มีเดียตเป็น pyridinium ion ที่มีประจุบวก จึงเกิดปฏิกิริยาที่คาร์บอนของวงได้ยาก ซึ่งต่างไปจากปฏิกิริยาของสารประกอบเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 5 อะตอม

เนื่องจากอิเล็กโตรเนกาติวิตีของไนโตรเจนทำให้ไพริดีนเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ได้ง่ายกว่า และจะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งอัลฟาและแกมมา (γ) (ดูโครงสร้างเรโซแนนซ์ของไพริดีน คู่มือ 1 จากหัวข้อที่ 2.1)

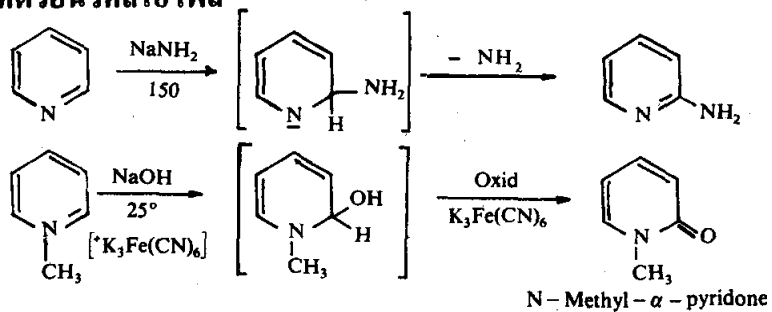
ตัวอย่าง

ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์



จะเห็นว่าเกิดปฏิกิริยาที่ไนโตรเจนก่อนเสมอ ซึ่งถ้าต้องการให้เกิดปฏิกิริยาที่คาร์บอนของวง ต้องใช้ภาวะที่รุนแรงขึ้น

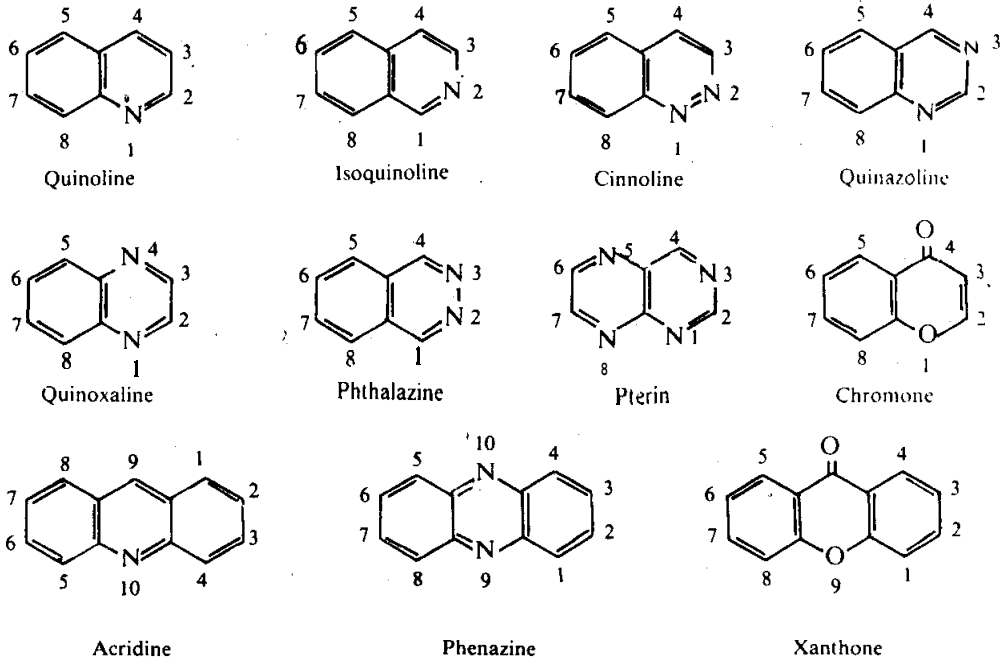
ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์



จะเห็นว่าเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งอัลฟาและแกมมาจริง และถ้าไนโตรเจนถูกทำให้มีประจุบวก จะเกิดปฏิกิริยาง่ายขึ้น โดยสังเกตจากภาวะที่ใช้

ง. สารประกอบไพริดีนที่เชื่อมติดกับวงเบนซีน
(Benz – fused pyridine)

ตัวอย่าง



ในที่นี้จะศึกษาเฉพาะ quinoline และ isoquinoline ซึ่งเป็นสารประกอบไพริดีนที่เชื่อมติดกับวงเบนซีนที่พบมากที่สุด ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเหมือนไพริดีน

1.3 การสังเคราะห์สารประกอบอะโรมาติกเฮเทอโรไซเคิล

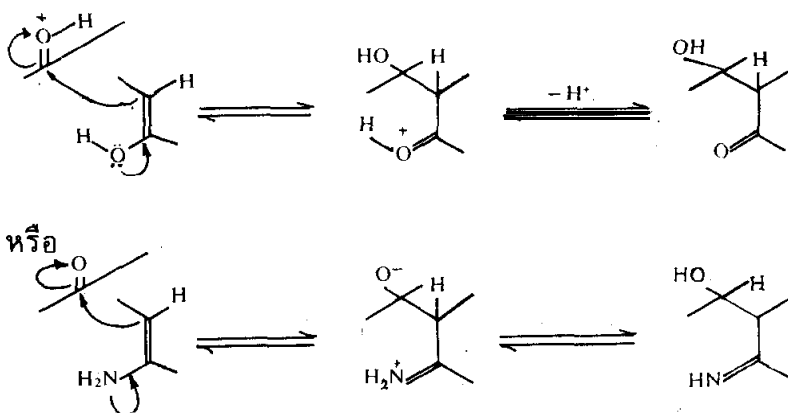
จากการศึกษาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของเบนซีน พบว่าสามารถสังเคราะห์ได้จากสารประกอบเบนซีนหรืออนุพันธ์อื่น ๆ ที่เป็นอะโรมาติก (สารตั้งต้นต้องเป็นสารประกอบอะโรมาติกเสมอ) และไม่พบว่ามี การสังเคราะห์จากสารประกอบอะลิฟาติกเลย แต่การสังเคราะห์สารประกอบอะโรมาติกเฮเทอโรไซเคิลนั้น ส่วนใหญ่เป็นการสร้างวงอะโรมาติกจากสารตั้งต้นที่เป็นอะลิฟาติก

ในบทนี้จะกล่าวถึงหลักการวิเคราะห์และชนิดของปฏิกิริยาที่นิยมใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบอะโรมาติกเฮเทอโรไซเคิล นอกจากนี้จะกล่าวถึงวิธีการใส่หมู่ฟังก์ชันนัลเข้าไปที่สารตั้งต้น เพื่อใช้ในการสังเคราะห์วงเฮเทอโรให้มีหมู่ฟังก์ชันนัลที่ต้องการได้

1. ปฏิกริยาที่นิยมใช้ในการสังเคราะห์วงเฮเทอโร

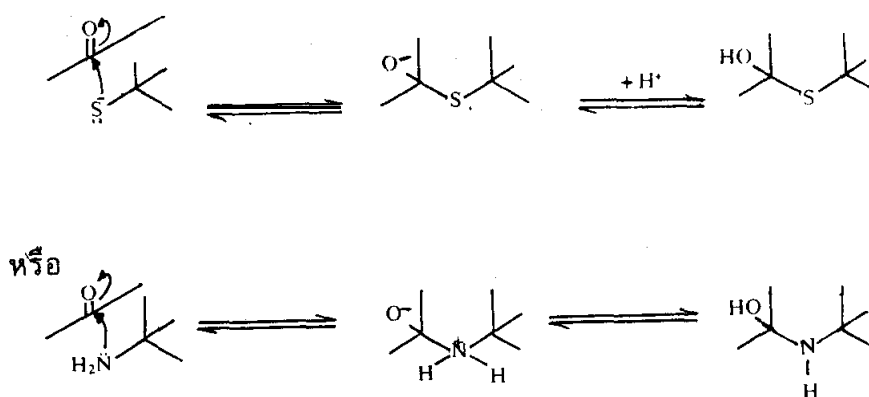
เมื่อพิจารณาสูตรโครงสร้างของวงอะโรเมติกเฮเทอโร พบว่าประกอบด้วยพันธะหลัก 2 ชนิดคือ พันธะคาร์บอน-คาร์บอน และพันธะคาร์บอน-เฮเทอโรอะตอม ดังนั้น ในการที่จะสังเคราะห์สารประกอบดังกล่าวจึงต้องมีการสร้างพันธะทั้ง 2 ชนิดขึ้น โดยเมื่อต้องการ สร้างพันธะคาร์บอน-คาร์บอน ต้องมีการใส่นิวคลีโอไฟล์ซึ่งมักจะเป็นคาร์บอนที่อยู่ตำแหน่งบีตาของสารประกอบอินอล, อินอเลทแอนไอออนหรืออินามีน (enamine) เข้าไปที่คาร์บอนหรือคาร์บอนที่ถูกทำให้ไวต่อปฏิกิริยา เช่น คาร์บอนของหมู่คาร์บอนิล หรือคาร์บอนของหมู่คาร์บอนิลที่ถูกเพิ่มโปรตอนให้ออกซิเจนแล้ว เป็นต้น

ตัวอย่าง



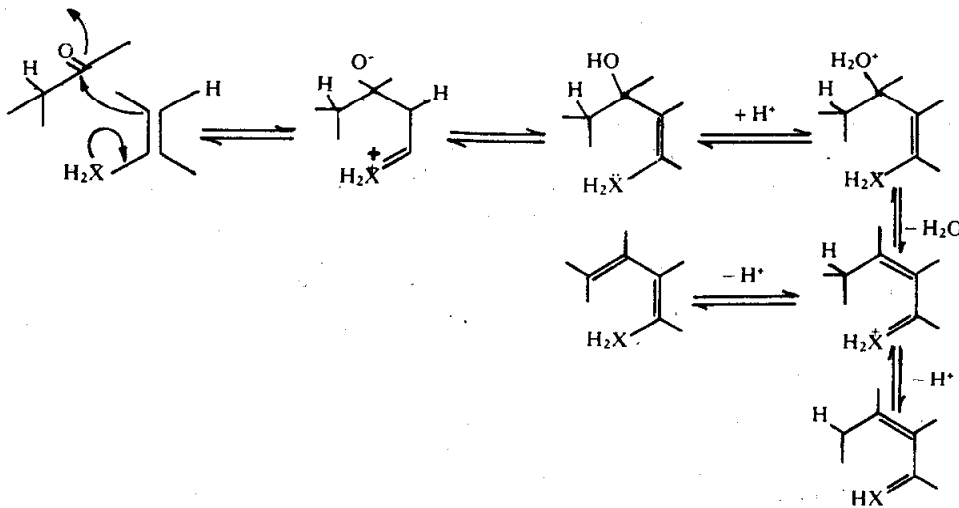
และเมื่อต้องการสร้างพันธะคาร์บอน-เฮเทอโรอะตอม ก็ทำได้เช่นเดียวกับการสร้างพันธะคาร์บอน-คาร์บอน แต่เปลี่ยนนิวคลีโอไฟล์เป็นสารประกอบที่มีเฮเทอโรอะตอมอยู่ด้วย และเฮเทอโรอะตอมนั้นต้องทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์

ตัวอย่าง

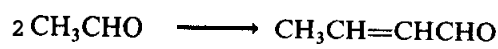


หลังจากสังเคราะห์สารประกอบเฮเทอโรไซเคิลแล้ว ต้องมีการขจัดน้ำต่อเสมอเพื่อสร้างพันธะคู่ (ทำให้วงเป็นอะโรมาติก)

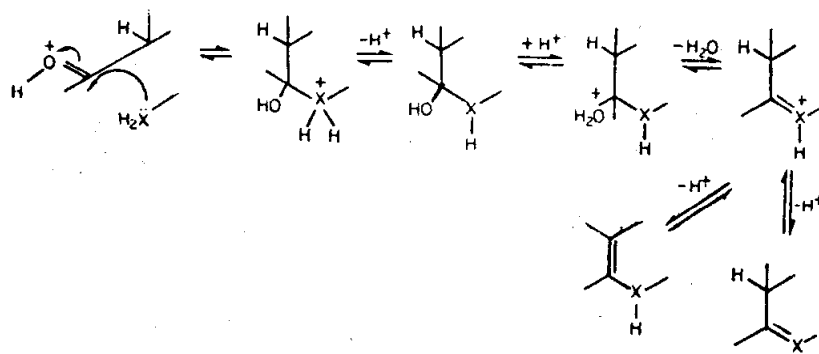
ตัวอย่าง ปฏิกิริยาการสร้างพันธะคาร์บอน-คาร์บอนและมีการขจัดน้ำ



สามารถเปรียบเทียบปฏิกิริยาทำนองนี้กับปฏิกิริยาของสารประกอบอะลิเฟติกง่าย ๆ คือ การเกิดปฏิกิริยารวมตัวแบบ Aldol ซึ่งเป็นปฏิกิริยาการสร้างพันธะคาร์บอน-คาร์บอน และมีการขจัดน้ำเพื่อสร้างพันธะคู่เช่นกัน ดังนี้

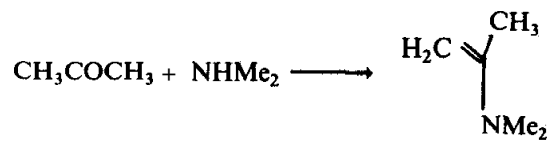


ตัวอย่าง ปฏิกิริยาการสร้างพันธะคาร์บอน-เฮเทอโรอะตอมและมีการขจัดน้ำ



สามารถเปรียบเทียบกับปฏิกิริยารวมตัวระหว่างสารประกอบคาร์บอนิลและเอมีน หลังจากการขจัดน้ำให้ผลิตภัณฑ์เป็นสารประกอบอีนามีน โดยคาร์บอนของสารประกอบคาร์บอนิล

ทำหน้าที่เป็นอิเล็กโตรไฟล์และไนโตรเจนของเอมีนทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ ดังนี้



2. ชนิดของการรวมตัวกันของสารตั้งต้น

ในการสังเคราะห์สารประกอบอะโรแมติกเฮเทอโรไซเคิลที่มี 1 เฮเทอโรอะตอม จาก การรวมตัวกันของสารประกอบอะลิเฟติกนั้นทำได้หลายวิธี แต่วิธีที่พบเสมอมี 2 แบบ คือ

วิธีที่ 1 การสังเคราะห์วงเฮเทอโรโดยการสร้างพันธะคาร์บอน-เฮเทอโรอะตอม 2 พันธะ



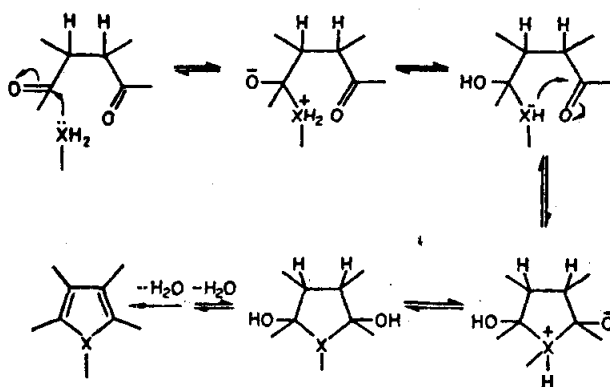
วิธีที่ 2 การสังเคราะห์วงเฮเทอโรโดยการสร้างพันธะคาร์บอน-คาร์บอน 1 พันธะและ คาร์บอน-เฮเทอโรอะตอมอีก 1 พันธะ



ก. สารตั้งต้นที่นิยมใช้ในการสังเคราะห์ตามวิธีที่ 1

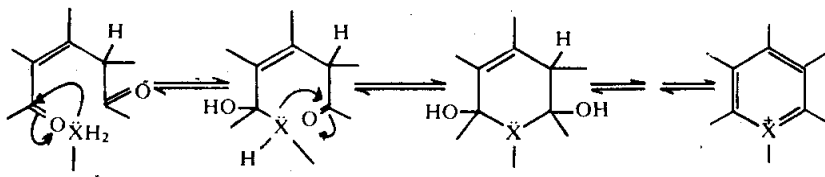
ในการสังเคราะห์วงที่ประกอบด้วยสมาชิก 5 อะตอม นิยมใช้สารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่งที่ 1 และ 4 เป็นอิเล็กโตรไฟล์ทำปฏิกิริยากับสารประกอบที่มีเฮเทอโรอะตอม (X) อยู่ด้วย โดยเฮเทอโรอะตอมนั้นเป็นนิวคลีโอไฟล์

ตัวอย่าง

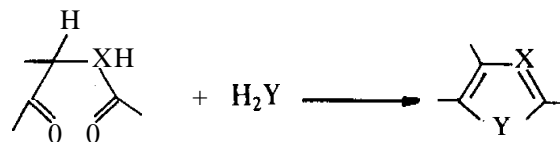


ส่วนวงที่ประกอบด้วยสมาชิก 6 อะตอมนั้น นิยมใช้สารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่งที่ 1 และ 5 ที่มีพันธะคู่ในตำแหน่งที่พอเหมาะ เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารประกอบอะโรแมติก แต่ถ้าใช้สารประกอบไดคาร์บอนิลที่อิมตัวจะให้สารประกอบเฮเทอโรไซเคิลที่มีไฮโดรเจนเพิ่ม 2 อะตอม (dihydroheterocycle) ซึ่งต้องทำปฏิกิริยาจัดไฮโดรเจนเพื่อทำโมเลกุลให้เป็นอะโรแมติก เช่น ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Hantzsch ในการสังเคราะห์ไพริดีน (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 4.1)

ตัวอย่าง

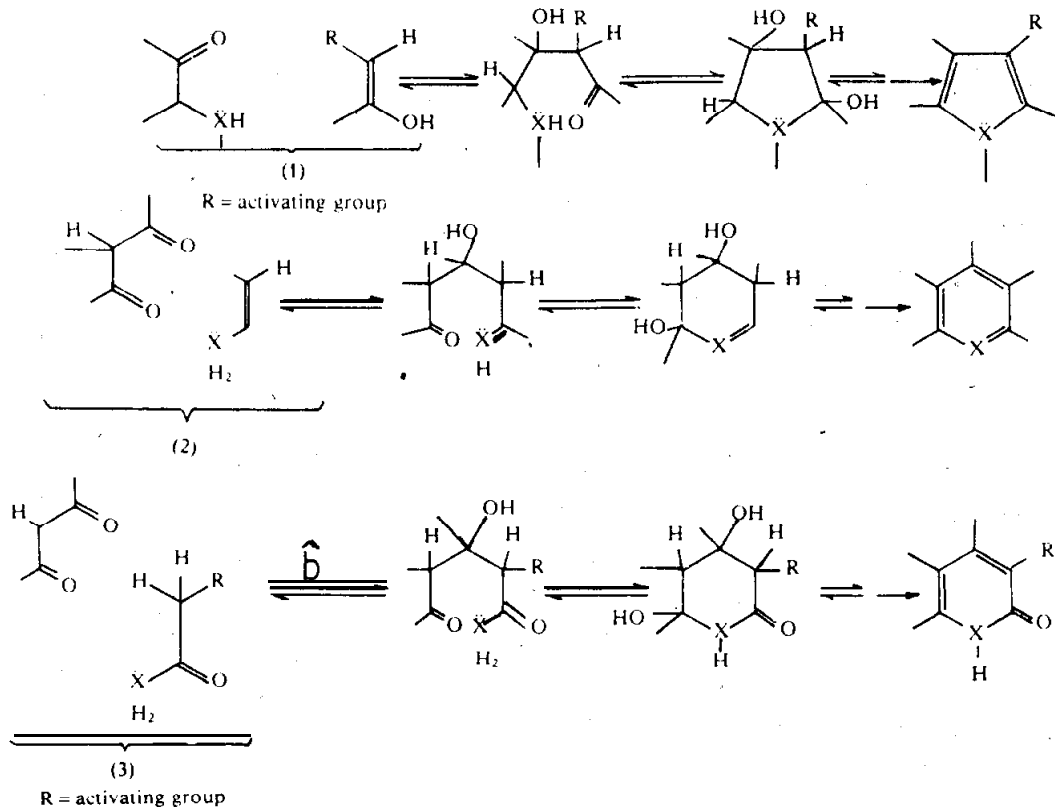


นอกจากนี้ยังใช้วิธีนี้ในการสังเคราะห์สารประกอบ 1,3-azole ได้ ดังนี้

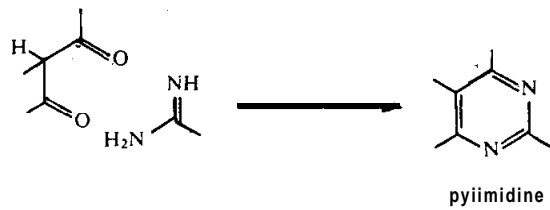


ข. สารตั้งต้นที่ใช้ในการสังเคราะห์ตามวิธีที่ 2

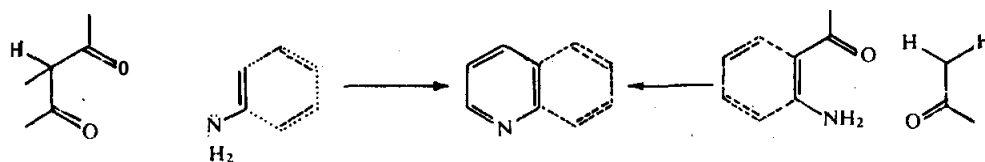
เนื่องจากการสร้างพันธะคาร์บอน-คาร์บอน ดังนั้นสารตั้งต้นตัวหนึ่งต้องมีคาร์บอนที่สามารถทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ได้ เช่น อินอล อินอเลทแอนไอออน หรืออีนามีน เป็นต้น ตัวอย่าง การรวมตัวของสารประกอบแต่ละคู่ [(1) ถึง (3)] เพื่อสร้างพันธะคาร์บอน-คาร์บอน และคาร์บอน-เฮเทอโรอะตอม ตามลำดับ



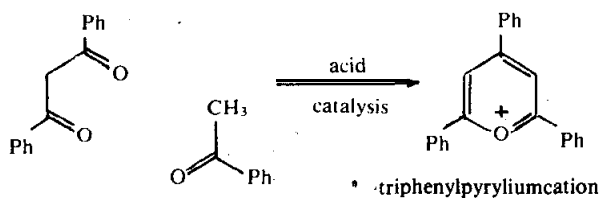
นอกจากนี้ยังใช้วิธีนี้ในการสังเคราะห์สารประกอบ pyrimidine ได้ โดยอาศัยกลไกแบบเดียวกัน



และพบว่า สามารถสังเคราะห์ quinoline ได้ โดยใช้อนิทรินแทนอินามีน



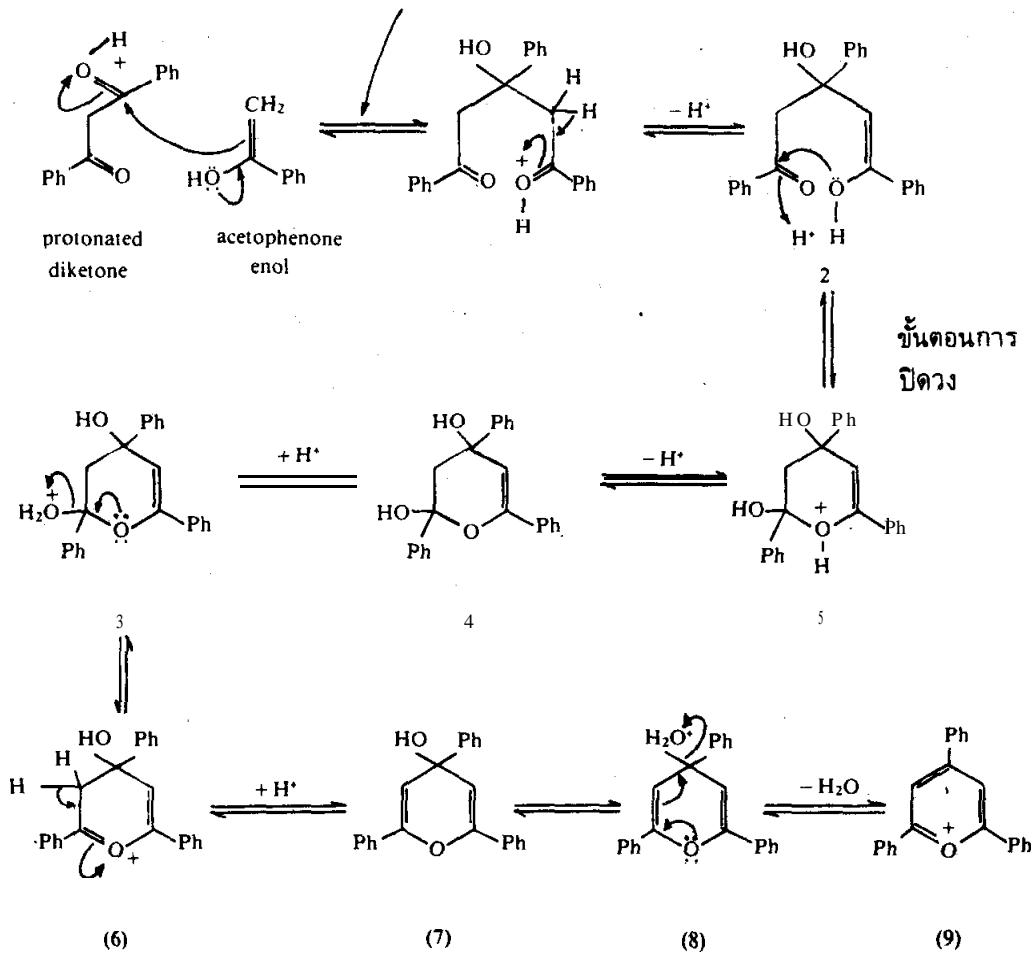
ตัวอย่างข้างล่างนี้เป็นการแสดงให้เห็นว่า ในการสังเคราะห์สารประกอบหนึ่ง ๆ นั้น อาจเขียนกลไกของปฏิกิริยาได้มากกว่า 1 วิธี แต่ต้องระลึกไว้เสมอว่า แต่ละวิธีนั้นต้องมีขั้นตอนที่ถูกต้องและมีเหตุผลที่จะอธิบายแต่ละขั้นตอนได้ ดังนี้



จากสมการข้างบนจะเห็นว่า มีการสร้างพันธะ 2 พันธะ คือ คาร์บอน-คาร์บอน และ คาร์บอน-เฮเทอโรอะตอม เนื่องจากสารตั้งต้นเป็นสารประกอบคาร์บอนิลทั้ง 2 โมเลกุล และภาวะที่ใช้เป็นกรด ดังนั้น อิเล็กโตรไฟล์จะต้องเป็นสารประกอบคาร์บอนิลที่ถูกเพิ่มโปรตอนแล้ว และนิวคลีโอไฟล์คือสารประกอบที่ได้จากการเกิดปฏิกิริยาโปรตอน-ทอโทเมโรเซชันของสารประกอบคาร์บอนิลอีกโมเลกุลหนึ่ง ซึ่งทำให้สามารถแสดงกลไกได้ 2 วิธี คือ

1. ให้สารประกอบไดคีโตนที่ถูกเพิ่มโปรตอนทำหน้าที่เป็นอิเล็กโตรไฟล์ และคาร์บอนที่ตำแหน่งอัลฟาของสารประกอบแอซีโตฟีโนน (acetophenone) ที่ถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูปอินอลแล้วทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ ปฏิกิริยาเกิดจากการสร้างพันธะคาร์บอน-คาร์บอนก่อนแล้ว จึงปิดวงด้วยการสร้างพันธะคาร์บอน-ออกซิเจน โดยออกซิเจนของแอซีโตฟีโนนที่อยู่ในรูปอินอลทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ ดังนี้

ขั้นตอนการสร้างพันธะคาร์บอน-คาร์บอน

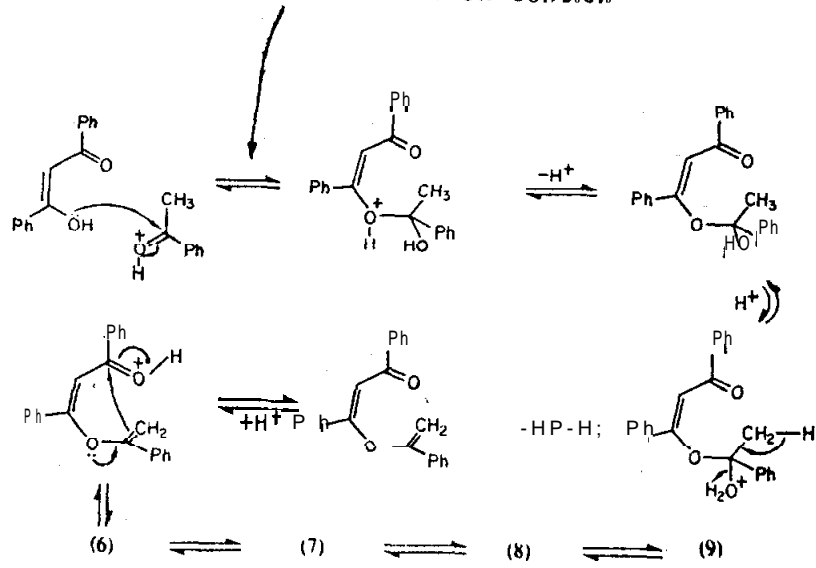


หมายเหตุ ในขั้นขจัดน้ำอาจเขียนการขจัดน้ำที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 4 ก่อนที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 6 ได้

2. ให้สารประกอบแอซีโตฟีโนนที่ถูกเพิ่มโปรตอนทำหน้าที่เป็นอิเล็กโตรไฟล์ และออกซิเจนของอินอลที่ได้จากการเกิดปฏิกิริยาโปรตอน-ทอโทเมอไรเซชันของสารประกอบไดคีโตนทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์

การเขียนกลไกแบบนี้เป็นการสร้างพันธะคาร์บอน-ออกซิเจนก่อน โดยออกซิเจนที่อยู่ในรูปอินอลของไดคาร์บอนิลทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ แล้วจึงปิดวงด้วยการสร้างพันธะคาร์บอน-คาร์บอน โดยบีตา-คาร์บอนของอินอลที่ได้จากการขจัดน้ำของแอซีโตฟีโนนเป็นนิวคลีโอไฟล์ ดังนี้

การสร้างพันธะคาร์บอน-ออกซิเจน



สรุป

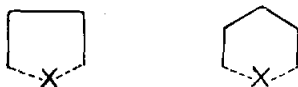
1. เราสามารถแบ่งสารประกอบอะโรเมติกเฮเทอโรไซเคิลที่สำคัญออกเป็น 2 พวกใหญ่ ๆ คือ สารประกอบอะโรเมติกเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 5 อะตอม และ 6 อะตอม

2. สารประกอบอะโรเมติกเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 5 อะตอม และมี 1 เฮเทอโรอะตอม จะให้เรโซแนนซ์ชนิดที่มีประจุโดยประจุบวกอยู่ที่เฮเทอโรอะตอม ให้ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ โดยเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งออร์โธดีกว่าพารา และไม่มีคุณสมบัติเป็นเบส

3. สารประกอบอะโรเมติกเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 6 อะตอม และมี 1 เฮเทอโรอะตอม ให้เรโซแนนซ์ชนิดที่มีประจุโดยประจุลบอยู่ที่เฮเทอโรอะตอม ให้ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ โดยเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 2 หรือ 6 และ 4 และมีคุณสมบัติเป็นเบส

4. หลักทั่วไปในการสังเคราะห์สารประกอบอะโรเมติกเฮเทอโรไซเคิลที่มี 1 เฮเทอโรอะตอม ประกอบด้วยการสร้างวงด้วยพันธะคาร์บอน-คาร์บอน และ/หรือคาร์บอน-เฮเทอโรอะตอม และการจัดน้ำ ศึกษาเฉพาะ 2 วิธี ดังนี้

วิธีที่ 1 เป็นการสร้างพันธะคาร์บอน-เฮเทอโรอะตอม 2 พันธะ



วิธีที่ 2 เป็นการสร้างพันธะคาร์บอน-คาร์บอน 1 พันธะ และคาร์บอน-เฮเทอโรอะตอม 1 พันธะ

