

**บทที่ 3**  
**สารประกอบอะโรแมติกเฮเทอโรไซเคิล**  
**ที่มีสมาชิก 5 อะตอม และมี 2 เฮเทอโรอะตอม**

|  | หน้า |
|--|------|
| โดยประสงค์   | 67   |
| 3.1 โมเดลลาร์ออร์บิทัล                                   | 69   |
| แบบฝึกหัด  | 70   |
| 3.2 การสังเคราะห์สารประกอบ 1, 3-azole                    | 70   |
| แบบฝึกหัด  | 73   |
| 3.3 การสังเคราะห์สารประกอบ 1, 2-azole                    | 75   |
| แบบฝึกหัด  | 77   |
| 3.4 ปฏิกริยาระหว่างสารประกอบ 1, 3-azole กับอิเล็กโตรไฟล์ | 78   |
| 3.4.1 ปฏิกริยาที่ไนโตรเจน                                | 78   |
| 3.4.2 ปฏิกริยาที่คาร์บอน                                 | 79   |
| แบบฝึกหัด  | 88   |
| 3.5 ปฏิกริยาระหว่างสารประกอบ 1, 2-azole กับอิเล็กโตรไฟล์ | 83   |
| 3.6 ปฏิกริยาระหว่างสารประกอบ 1, 2-azole กับนิวคลีโอไฟล์  | 85   |
| 3.7 ปฏิกริยาของสารประกอบกรด azole carboxylic             | 87   |
| 3.8 ปฏิกริยาของ alkylazole                               | 87   |
| แบบฝึกหัด  | 88   |
| สรุป   | 90   |

บทที่ 3  
สารประกอบอะโซลิมิดเฮเทอโรไซเคิล  
ที่มีสมาชิก 5 อะตอมและมี 2 เฮเทอโรอะตอม  
(Azole)

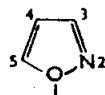
**วัตถุประสงค์**

วัตถุประสงค์ในการศึกษาบทนี้ คือ

1. นักศึกษาสามารถอธิบายถึงกลไกที่ใช้สังเคราะห์สารประกอบ azole และสามารถวิเคราะห์ได้ว่าการสังเคราะห์วงเฮเทอโรนั้น ๆ เกิดจากการสร้างพันธะชนิดใดบ้าง
2. นักศึกษาสามารถเปรียบเทียบความแตกต่างของปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างสารประกอบ 1, 2- และ 1, 3-azole กับอิเล็กโตรไฟล์และนิวคลีโอไฟล์
3. นักศึกษาสามารถประยุกต์การสังเคราะห์สารประกอบ azole มาใช้ในการสังเคราะห์ azole ที่เป็นผลิตภัณฑ์ได้จากธรรมชาติ

Azole เป็นสารประกอบอะโรแมติกเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 5 อะตอม และมี 2 เฮเทอโรอะตอม โดยอะตอมหนึ่งต้องเป็นไนโตรเจน และอีกอะตอมหนึ่งจะเป็นไนโตรเจน, ซัลเฟอร์ หรือออกซิเจนก็ได้ แสดงสูตรโครงสร้างได้โดยแทนที่หมู่  $=CH-$  ของวง pyrrole, thiophene หรือ furan ด้วยไนโตรเจนอะตอม ดังนี้

ถ้าแทนที่ตำแหน่ง 2 จะได้ 1, 2-azole



isoxazole

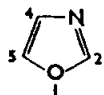


pyrazole



isothiazole

ถ้าแทนที่ตำแหน่ง 3 ได้ 1, 3-azole



oxazole



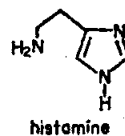
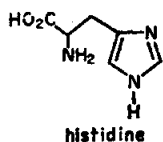
imidazole



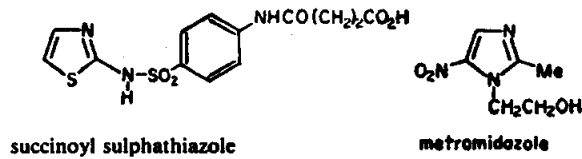
thiazole

สารประกอบ 1, 3-azole เสถียรมาก ไม่เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันเมื่อตั้งทิ้งไว้ oxazole และ thiazole เป็นของเหลวที่ละลายน้ำได้ มีกลิ่นเหมือนไพรีดีน มีจุดเดือด  $69^{\circ}\text{C}$  และ  $117^{\circ}\text{C}$  ตามลำดับ imidazole และ N-methylimidazole ละลายน้ำได้ ไม่มีกลิ่น มีจุดเดือด  $256^{\circ}\text{C}$  และ  $119^{\circ}\text{C}$  ตามลำดับ

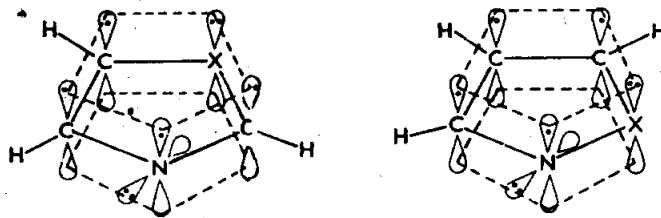
Oxazole เป็นสารประกอบตัวเดียวที่ไม่เกี่ยวข้องในขบวนการเมตาบอลิซึม พบ imidazole ใน essential- $\alpha$ -amino acid เช่น histidine ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของตัวเร่งเอ็นไซม์ (enzyme catalysis) ในปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส และพบในฮิสทามีน histamine ซึ่งมีส่วนในการย่อยอาหาร ส่วน thiazole เป็นส่วนที่สำคัญใน coenzyme thiamine



Oxazole เป็นสารประกอบที่ไม่มีส่วนในการรักษาโรค แต่ thiazole เช่น succinoyl sulphathiazole เป็นหนึ่งในยาซัลฟาที่เรียกว่า sulphonamide ซึ่งเป็นยาด้านแบคทีเรีย และ imidazole เช่น metroimidazole ใช้รักษาโรคบิดที่เกิดจากเชื้ออะมีบา (amoebic dysentery)

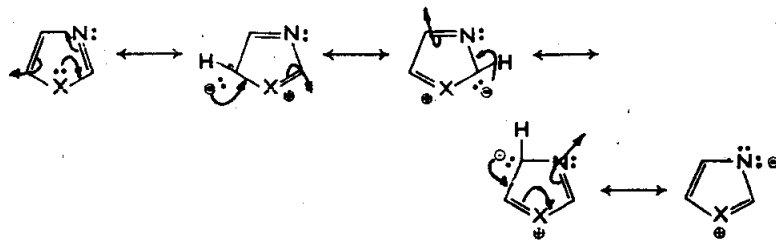


### 3.1 โมเลกุลาร์ออร์บิทัล (Molecular Orbital)



จากโครงสร้างโมเลกุลาร์ออร์บิทัลของสารประกอบ azole พบว่า ไพ-อิเล็กตรอน ประกอบด้วยอิเล็กตรอนจาก  $p_z$  ของคาร์บอนแต่ละอะตอม 1 อิเล็กตรอน จาก azole ในโตรเจน 1 อิเล็กตรอน และจากเฮเทอโรอะตอมอื่นอีก 2 อิเล็กตรอน จะเห็นว่าที่ azole ในโตรเจนยังคงมีอิเล็กตรอนที่ไม่มีส่วนในการทำให้โมเลกุลเป็นอะโรแมติกเหลืออีก 1 คู่ ทำให้โมเลกุลแสดงคุณสมบัติเป็นเบสได้

โครงสร้างเรโซแนนซ์ของ 1, 3 - azole

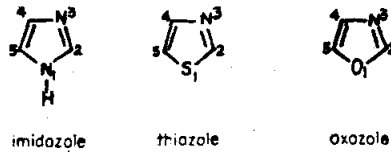


เมื่อเขียนโครงสร้างเรโซแนนซ์ของสารประกอบ 1, 3-azole พบว่า อิเล็กตรอนคู่ของไนโตรเจนของสารประกอบ azole ไม่เคลื่อนเข้าไปในวง ทำให้สารประกอบเหล่านี้มีคุณสมบัติเป็นเบสโดย imidazole เป็นเบสแก่ ( $pK_a$  7.5) กว่า azole ตัวอื่น ๆ คือ pyrrole ( $pK_a$  2.52), thiazole ( $pK_a$  2.5), oxazole ( $pK_a$  0.8), isoxazole ( $pK_a$  -2.03) และเป็นเบสแก่กว่าไพริดีน ( $pK_a$  5.2)

## แบบฝึกหัด

1. จงเขียนเรโซแนนซ์ของ isoxazole

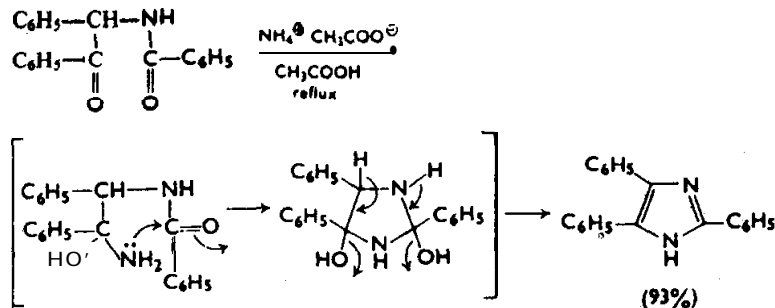
### 3.2 การสังเคราะห์สารประกอบ 1,3 -azole



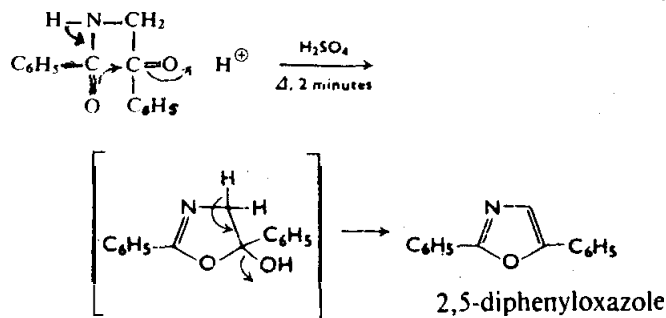
1. จากปฏิกิริยาการปิดวงของสารประกอบที่เหมาะสม เช่น สารประกอบคีโตนที่มีหมู่เอซิลที่ตำแหน่งอัลฟา ( $\alpha$ -acylaminoketone) โดยใช้รีเอเจนต์ต่าง ๆ กัน เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ เช่น เมื่อต้องการ oxazole ต้องทำปฏิกิริยาในกรด, imidazole ใช้แอมโมเนีย และ thiazole ใช้สารประกอบซัลไฟด์

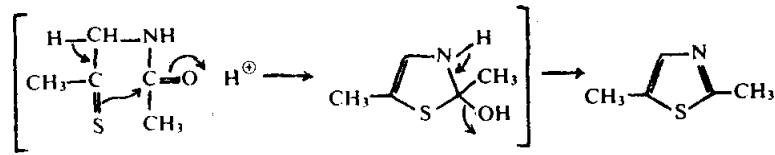
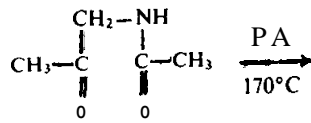
ปฏิกิริยานี้เหมือนปฏิกิริยาการสังเคราะห์ furan โดยวิธี Paal-Knorr (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 2.3) และเป็นปฏิกิริยาที่ดีที่สุดที่ใช้ในการสังเคราะห์ oxazole ที่มีหมู่แทนที่อย่างน้อย 2 ตำแหน่ง

ตัวอย่าง

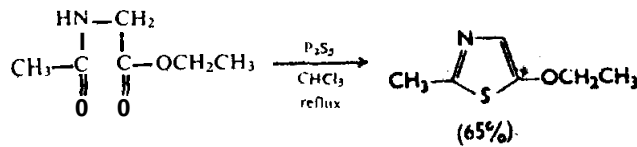


2,4,5-triphenylimidazole

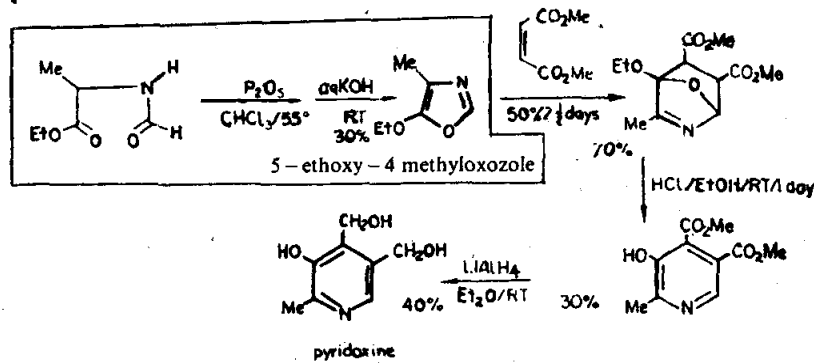




2,5-Dimethylthiazole

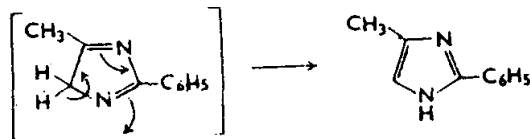
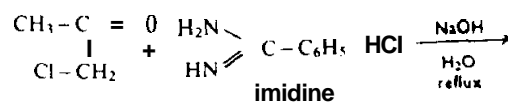


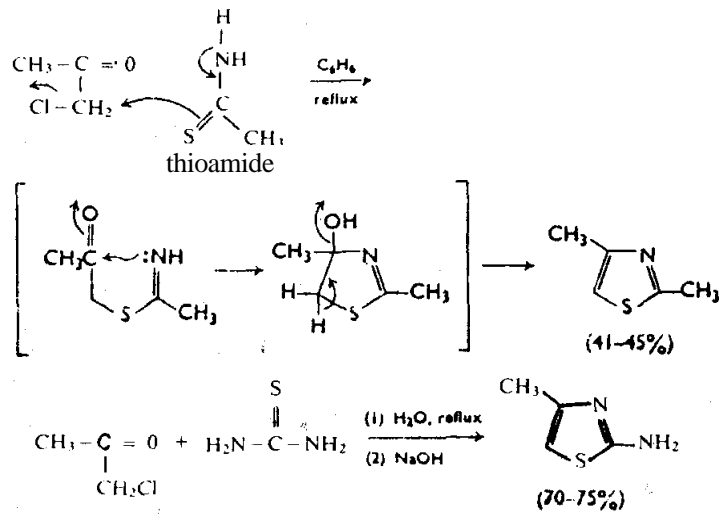
ใช้ปฏิกิริยานี้ในการสังเคราะห์ 2-ethoxy-4-methyloxazole ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ pyridoxin (วิตามิน B<sub>6</sub>) ได้ดังนี้



2. เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ imidazole และ thiazole จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่แฮโลเจนที่ตำแหน่งอัลฟา กับ imidine หรือ thioamide

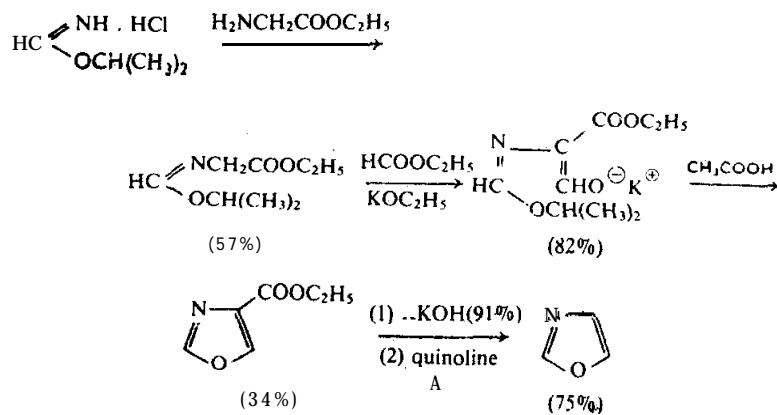
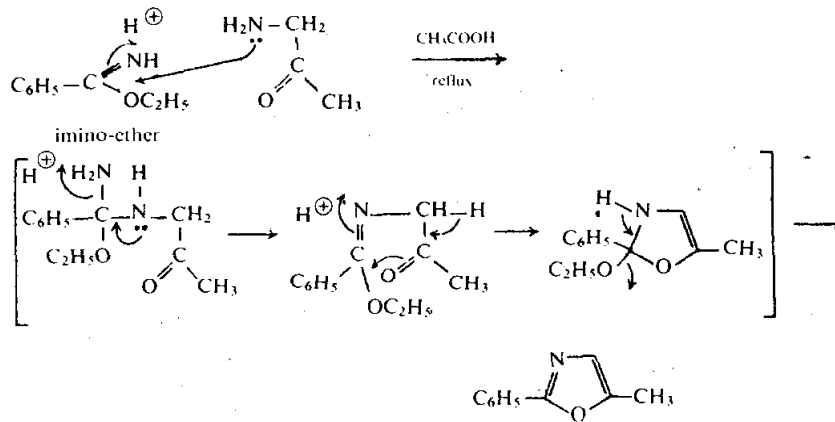
ตัวอย่าง



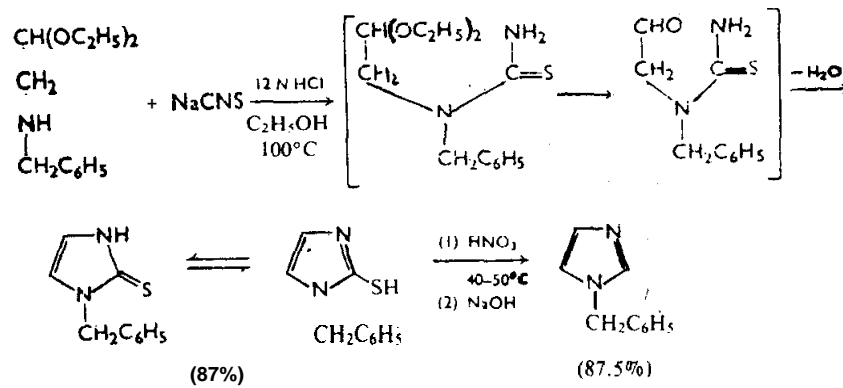


3. เป็นการสังเคราะห์ oxazole จากปฏิกิริยาระหว่าง imino ether กับสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่อะมิโนที่ตำแหน่งอัลฟา ปฏิกิริยานี้สามารถแยกอินเตอร์มีเดียออกจากปฏิกิริยาได้

ตัวอย่าง

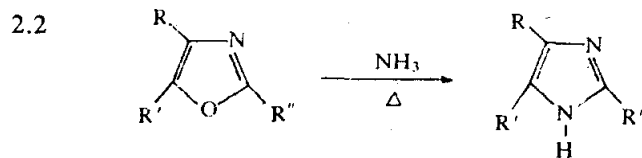
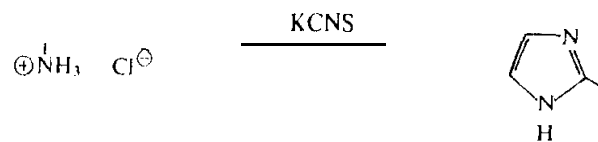


4. การสังเคราะห์ imidazole จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่อะมิโนที่ตำแหน่งอัลฟา หรือสารประกอบอื่นที่ใช้สังเคราะห์สารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่อะมิโนที่ตำแหน่งอัลฟาได้ กับ sodium isothiocyanate หรือ alkylisocyanate ให้ผลิตภัณฑ์เป็น  $\alpha$ -mercapto imidazole ซึ่งสามารถจัดหมู่ mercapto ได้ โดยทำปฏิกิริยาออกซิเดชัน ให้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายเป็น imidazole ดังนี้

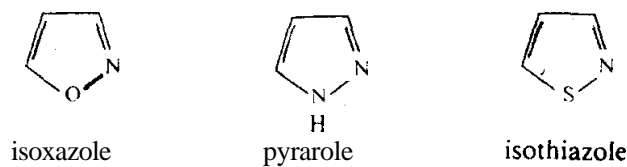


### แบบฝึกหัด

2. จงเขียนกลไกของปฏิกิริยาต่อไปนี้อย่างละเอียด



3.3 การสังเคราะห์สารประกอบ 1, 2 - azole



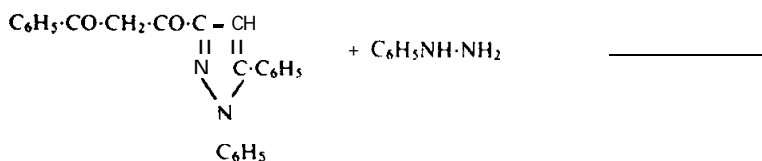
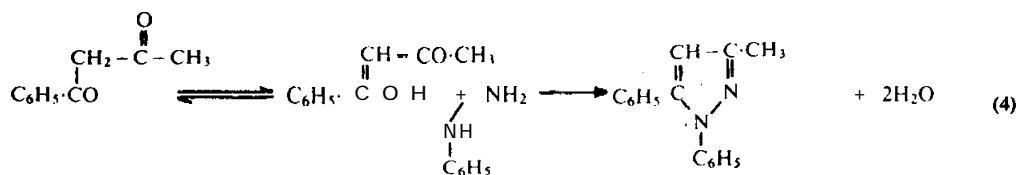
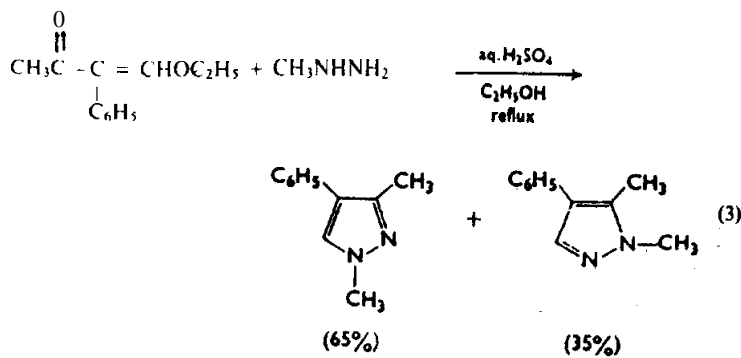
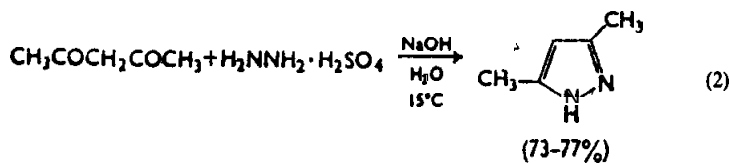
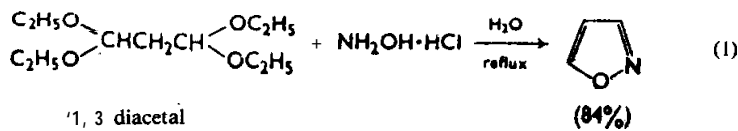


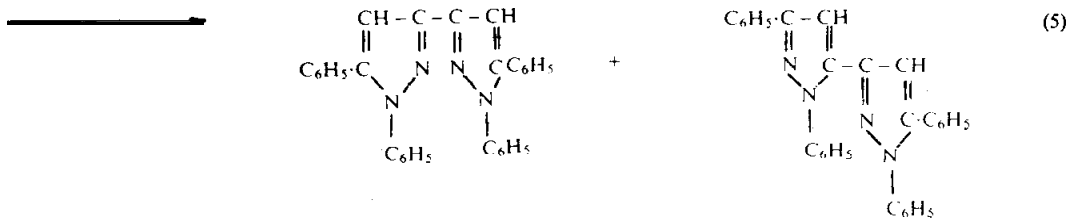
## ศึกษาเฉพาะ isoxazole และ pyrazole

หลักทั่วไปในการสังเคราะห์สารประกอบประเภทนี้ คือ เดิมหมู่ที่ให้พันธะออกซิเจน-ไนโตรเจน หรือไนโตรเจน-ไนโตรเจน เข้าไปที่โมเลกุลที่เป็นตัวรับ เช่น สารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิล 2 แห่ง ดังนี้

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

### ตัวอย่าง

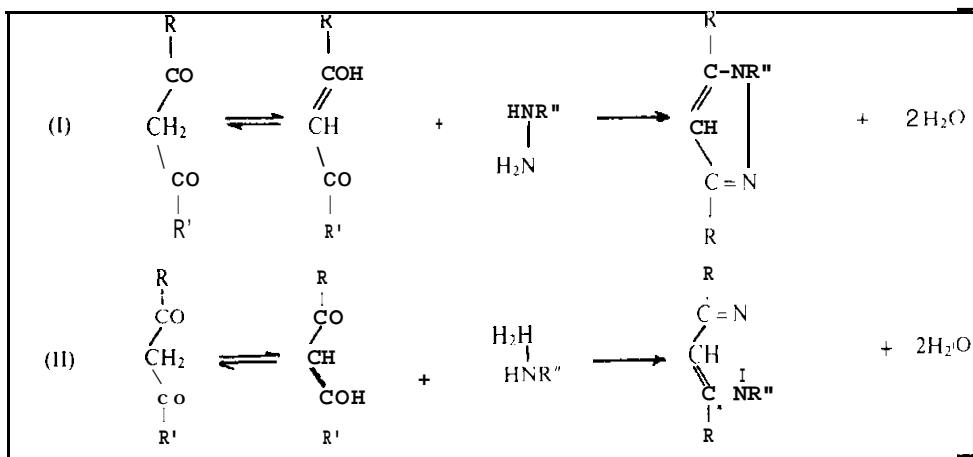




**กลไกที่เกิดขึ้น**

ขั้นตอนที่ 1 เกิดโปรตอน-โทโมเอไรเซชัน ของหมู่คาร์บอนิลหมู่ใดหมู่หนึ่งของสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3

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



ในกรณีที่มีสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 ที่ใช้เป็นสารประกอบสมมาตร จะได้ผลิตภัณฑ์เดียว ดังสมการ (1) และ (2) แต่ถ้าเป็นสารประกอบอสมมาตร

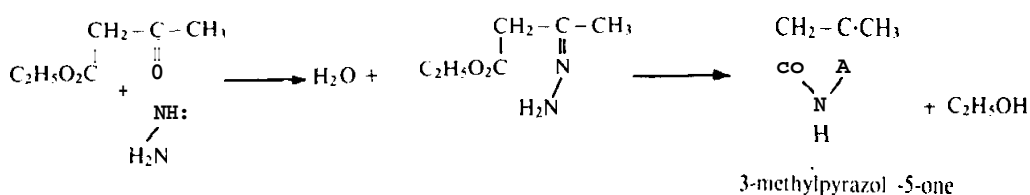
$(\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}', \text{R} \neq \text{R}')$  จะเกิดโปรตอนโทโมเอไรซ์ของหมู่คาร์บอนิลได้ทั้ง 2 หมู่ จึงทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ต่างกันไป ขึ้นกับชนิดของหมู่แทนที่ (R และ R') ดังนี้

ถ้า R เป็นหมู่อัลคิล และ R' เป็นหมู่เอริล จะเกิดผ่านกลไก (I) หรือ (II) เพียงกลไกเดียว โดยจะเกิดโปรตอนโทโมเอไรซ์ทางหมู่คาร์บอนิลด้านที่จะให้อินอลที่เสถียรที่สุด ดังสมการ (4)

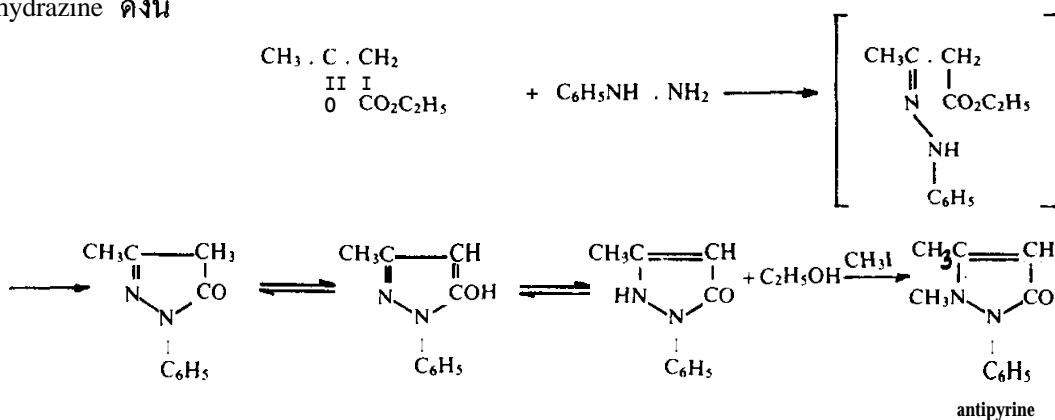
และถ้า R และ R' ต่างก็เป็นหมู่อัลคิลหรือเอริลทั้งคู่ จะเกิดผ่านกลไกทั้ง (I) และ (II)

ให้ผลิตภัณฑ์เป็นสารผสม ดังสมการ (5)

ถ้าสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 เป็นสารประกอบพวก 1, 3 - ketoester เมื่อทำปฏิกิริยากับ hydrazine ให้ผลิตภัณฑ์เป็น 5 - pyrazolone เช่น เมื่อใช้ ethylacetoacetate (EAA) ให้ผลิตภัณฑ์เป็น 3 - methylpyrazol - 5 - one ดังนี้

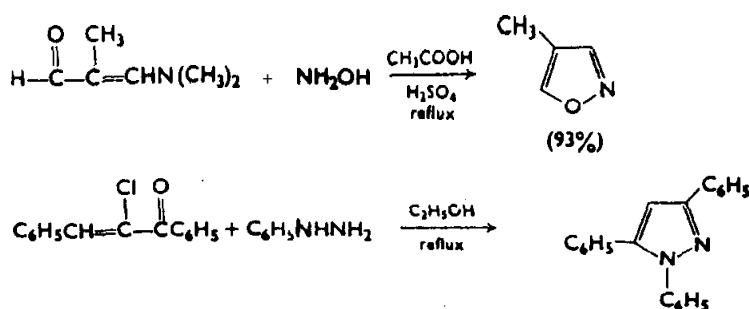


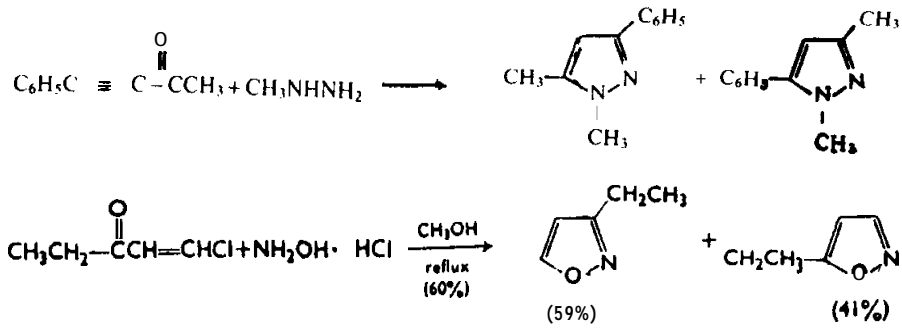
นอกจากนี้ยังใช้ในการสังเคราะห์ antipyrine (2, 3 - dimethyl - 1 - phenyl - pyrazol - 5 - one) ซึ่งเป็นยาลดไข้ โดยสังเคราะห์จากปฏิกิริยาระหว่างกรด ethylacetoacetic กับ phenylhydrazine ดังนี้



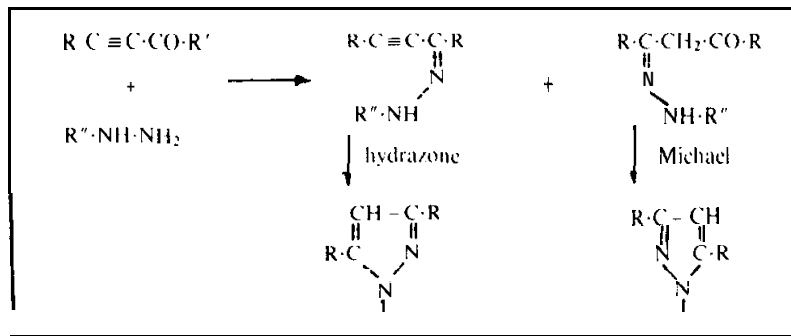
2. สังเคราะห์จากปฏิกิริยารวมตัวระหว่าง hydroxylamine หรือ hydrazine กับสารประกอบคาร์บอนิลที่มีพันธะสามที่ตำแหน่งอัลฟา, บีตา หรือสารประกอบคาร์บอนิลที่มีพันธะคู่ที่ตำแหน่งอัลฟา, บีตา และมี leaving group ที่ตำแหน่งอัลฟาหรือบีตาด้วย

ตัวอย่าง





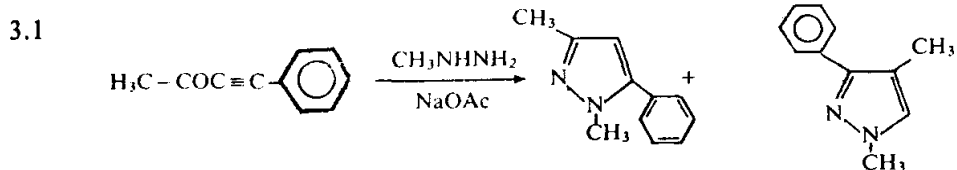
เนื่องจากสารประกอบคาร์บอนิลที่ใช้ในการทำปฏิกิริยามีตำแหน่งที่ทำหน้าที่เป็นอิเล็กโตรไฟล์ได้ 2 แห่ง คือ คาร์บอนของหมู่คาร์บอนิล และคาร์บอนที่ตำแหน่งบีตา ดังนั้น เมื่อเกิดปฏิกิริยา นิวคลีโอไฟล์ (hydroxylamine หรือ hydrazine) จะเข้าทำปฏิกิริยาทั้ง 2 แห่ง โดยถ้าเกิดปฏิกิริยาที่คาร์บอนตำแหน่งบีตา เป็นปฏิกิริยาการเพิ่มเข้าแบบ Michael แต่ถ้าเข้าที่คาร์บอนของหมู่คาร์บอนิล ให้ oxime หรือ hydrazone ดังนี้

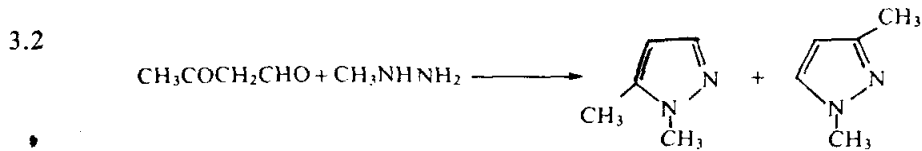


โดยถ้าหมู่แทนที่ของสารประกอบคาร์บอนิล (R และ R') เป็นหมู่เดียวกัน ผลผลิตที่ได้จะเป็นผลิตภัณฑ์เดียว (สมการ 1 และ 2) ถ้าเป็นหมู่ต่างชนิดกัน ให้ผลิตภัณฑ์เป็นสารผสม (สมการ 3 และ 4)

### แบบฝึกหัด

#### 3. จงเขียนกลไกของปฏิกิริยาต่อไปนี้





4. จงสังเคราะห์ pyrazole จาก 1, 1, 3, 3-tetramethoxypropane และรีเอเจนต์อื่นที่เหมาะสม

### 3.4 ปฏิกริยาระหว่างสารประกอบ 1, 3 - azole กับอิเล็กโตรไฟล์

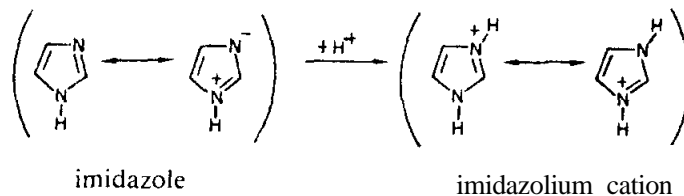
#### 3.4.1 ปฏิกริยาที่ไนโตรเจน

จากการศึกษาโมเลกุลาร์ออร์บิตอลของสารประกอบ 1, 3-azole พบว่าอิเล็กตรอนคู่ของ azomethine nitrogen ไม่คอนจูเกตกับไพอิเล็กตรอนของวง azole จึงสามารถสร้างพันธะกับอิเล็กโตรไฟล์ต่าง ๆ ได้ดังนี้

##### 1. ปฏิกริยาการเพิ่มโปรตอน

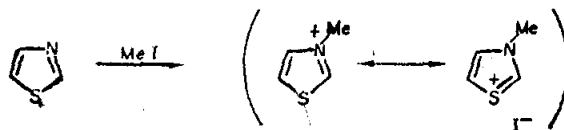
เมื่อ imidazole, thiazole และ alkyloxazole อยู่ในกรดแก่ที่ให้โปรตอนได้ จะเกิดปฏิกริยาการเพิ่มโปรตอนที่ azomethine nitrogen, N-3

imidazole ( $pK_a$  7.1) เป็นเบสแก่กว่าไพรีดีน ( $pK_a$  5.2) thiazole ( $pK_a$  2.5) และ oxazole (0.8) ทั้งนี้เนื่องจากไนโตรเจนมีค่าอิเล็กโตรเนกาติวิตีค่อนข้างต่ำ (เมื่อเปรียบเทียบกับซัลเฟอร์และออกซิเจน) และเมื่อเกิดปฏิกริยาการเพิ่มโปรตอนแล้ว imidazole ให้อินเตอร์มีเดียตเป็น imidazolium cation ที่สมมาตร ดังนี้

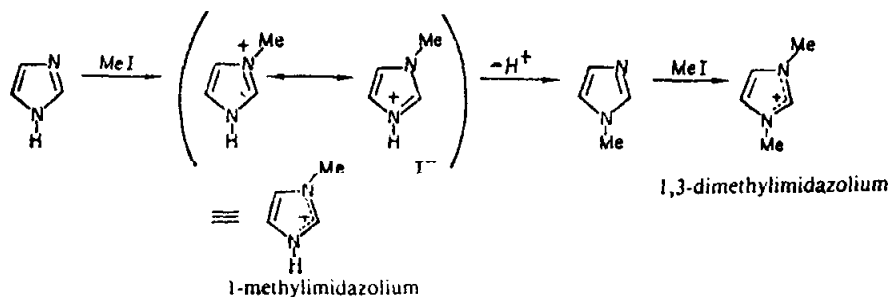


##### 2. ปฏิกริยาการเพิ่มหมู่อัลคิล

เมื่อสารประกอบ 1, 3-azole ทำปฏิกริยากับอัลคิลเฮไลด์ จะเกิดการเพิ่มหมู่อัลคิลที่ azomethine nitrogen ให้ไนโตรเจนที่มีประจุบวก

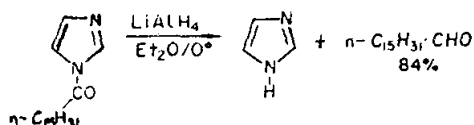
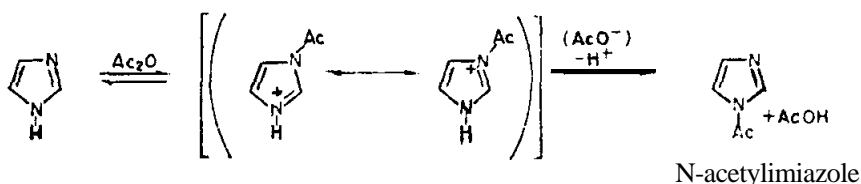


สำหรับ imidazole เมื่อทำปฏิกิริยากับอัลคิลเฮไลด์ให้อินเตอร์มีเดียตเป็น protonated N-alkylimidazole หลังจากขจัดโปรตอนให้ N-alkylimidazole แล้วเกิดปฏิกิริยาต่อ ให้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายเป็น 1,3-dimethylimidazolium



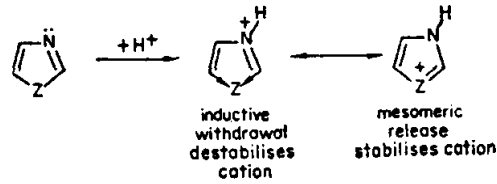
### 3. ปฏิกิริยาการเพิ่มหมู่เอซิล

สารประกอบ 1,3-azole ทั้ง 3 ชนิด ทำปฏิกิริยาได้กับเอซิลเฮไลด์หรือแอนไฮไดรด์ ให้ผลิตภัณฑ์เป็นเกลือ N<sub>3</sub>-acyl-onium ยกเว้น imidazole จะเกิดขจัดโปรตอนที่ N<sub>1</sub> ต่อ ให้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายเป็น N-acylimidazole ซึ่งเป็นสารประกอบเอไมด์ที่ว่องไวมาก เมื่อทำปฏิกิริยากับ lithium aluminium hydride สามารถไฮโดรไลซ์กลับเป็น imidazole ได้

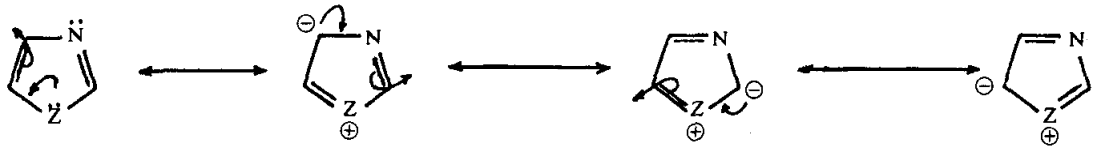


#### 3.4.2 ปฏิกิริยาที่คาร์บอน

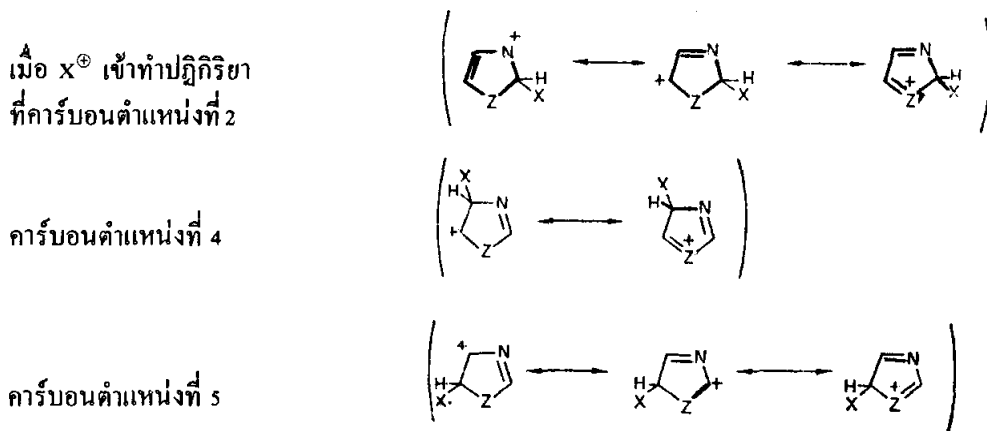
สารประกอบ 1,3-azole ทำปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ได้ยากกว่าสารประกอบเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 5 อะตอมและมี 1 เฮเทอโรอะตอม สารประกอบเหล่านี้มี azomethine nitrogen (N-3) (เปรียบเทียบกับไนโตรเจนของไพรีดีน) ดึงอิเล็กตรอนเข้าหาตัวเนื่องจากอิเล็กโตรเนกาติวิตี ทำให้ความหนาแน่นของอิเล็กตรอนของวงลดลง และ azomethine nitrogen สามารถทำปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ได้ เนื่องจากอิเล็กตรอนคู่ไม่ได้ใช้ในการทำให้โมเลกุลเป็นอะโรเมติก ให้ azolium cation ทำให้อิเล็กโตรไฟล์ทำปฏิกิริยาที่คาร์บอนของวงได้ยาก แต่ก็ยังเกิดปฏิกิริยา



ได้ง่ายกว่าไพริดีน เพราะสารประกอบพวกนี้ยังมีเฮเทอโรอะตอมอีก 1 อะตอม ที่ให้อิเล็กตรอนกับวงได้



เมื่อสารประกอบ 1, 3-azole ทำปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ จะเกิดปฏิกิริยาที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 5 ซึ่งอธิบายได้จากเสถียรภาพของอินเตอร์มีเดียตที่เกิดขึ้น เมื่ออิเล็กโตรไฟล์เข้าที่คาร์บอนที่ตำแหน่งต่าง ๆ กัน ดังนี้



เมื่อเขียนโครงสร้างเรโซแนนซ์ของอินเตอร์มีเดียตที่เกิดขึ้นเนื่องจากอิเล็กโตรไฟล์เข้าที่ตำแหน่งที่ 2 พบว่ามีโครงสร้างหนึ่งที่ azomethine nitrogen มีประจุบวก

ส่วนเมื่ออิเล็กโตรไฟล์เข้าที่ตำแหน่งที่ 4 และ 5 azomethine nitrogen ไม่มีประจุบวก แต่ถ้าเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 5 สามารถเขียนโครงสร้างเรโซแนนซ์ได้มากกว่า จึงเสถียรกว่าเมื่อเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 4

### 1. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไนโตร

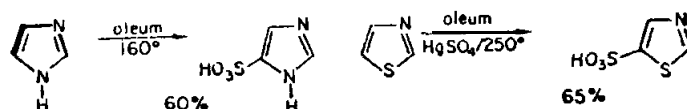
จากการศึกษาทางจลนพลศาสตร์ (kinetic) พบว่า เมื่อนำ imidazole มาทำปฏิกิริยาการ

แทนที่ด้วยหมู่ไนโตร จะเกิดผ่านอินเตอร์มีเดียตที่มีประจุบวก (imidazole cation) ส่วน thiazole ซึ่งว่องไวต่อปฏิกิริยาน้อยกว่าไม่เกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไนโตรในoleum ที่ 160°ซ และทั้ง imidazole และ thiazole ไม่เกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 2

## 2. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ซัลโฟนิค

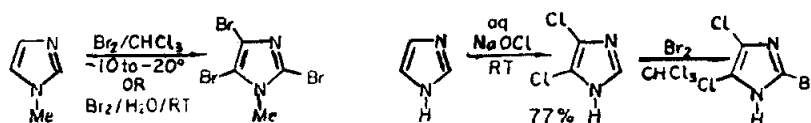
Thiazole เกิดปฏิกิริยาได้ยากกว่า imidazole

ตัวอย่าง

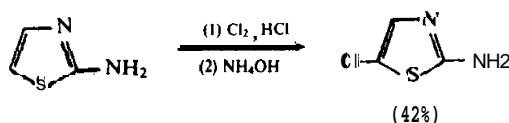
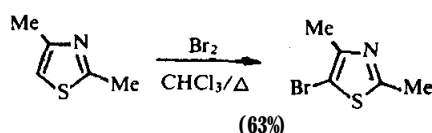


## 3. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่แฮไลด์

Imidazole เกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยโบรมีนได้ง่าย เมื่อ N-methylimidazole มาทำปฏิกิริยากับโบรมีน 1 โมลในน้ำ ที่อุณหภูมิห้อง ให้ผลิตภัณฑ์เป็น 2,4,5-tribromoimidazole (ยังคงเหลือ N-methylimidazole ตัวตั้งต้น 70%) ส่วนปฏิกิริยาแทนที่ด้วยคลอรีนและไอโอดีน จะเกิดเฉพาะกับ imidazole ที่ยังคงมีพันธะไนโตรเจน-ไฮโดรเจนอยู่ และต้องทำในภาวะที่เป็นต่าง



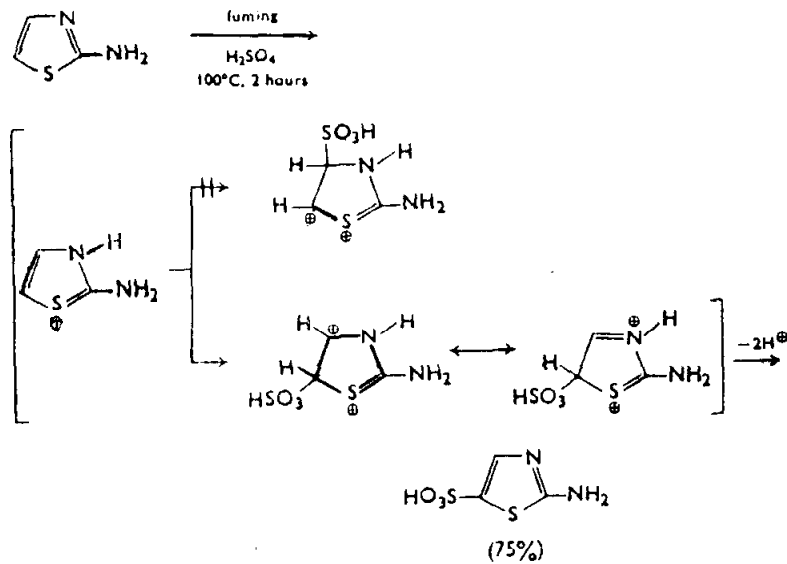
Thiazole ไม่ทำปฏิกิริยากับโบรมีนในคลอโรฟอร์ม แต่ 2,4-dimethylthiazole เกิดปฏิกิริยาได้ โดยเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 5 เช่นเดียวกับ active thiazole อื่น ๆ เช่น 2-aminothiazole



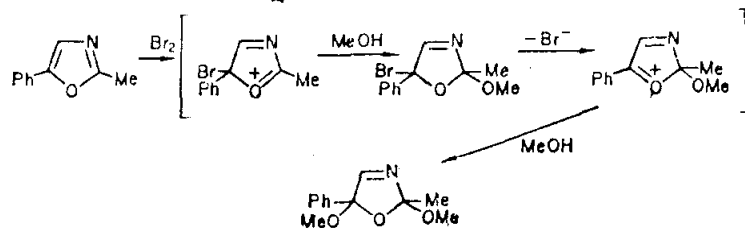
อธิบายได้จากเสถียรภาพของอินเตอร์มีเดียตที่เกิดขึ้นเมื่อเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 4 และ



5 พบว่า ปฏิกริยาที่ตำแหน่งที่ 4 จะมีระดับพลังงานสูง เนื่องจากมีประจุบวกเกิดขึ้นในตำแหน่งติดกัน ดังนี้



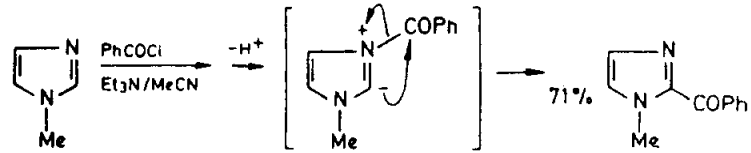
Oxazole 2-phenyl-4-methyloxazole เกิดปฏิกิริยาที่ง่ายที่สุด โดยเกิดที่ตำแหน่งที่ 5 สำหรับ 2-methyl-5-phenyloxazole เมื่อทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยโบรมีน จะเกิดปฏิกิริยาการเพิ่มเข้าด้วยตัวทำละลายที่ใช้ในปฏิกิริยาที่ตำแหน่ง 2, 5 แทน โดยโบรมีนจะเข้าไปทำปฏิกิริยา



ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 5 ก่อน ให้อินเตอร์มีเดียตที่มีประจุบวก แล้วตัวทำละลายที่ใช้ในปฏิกิริยาในที่นี้คือ เมทานอล ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ เข้าไปทำปฏิกิริยาเพื่อทำลายประจุบวก และมีการจัดโปรตอนใหม่

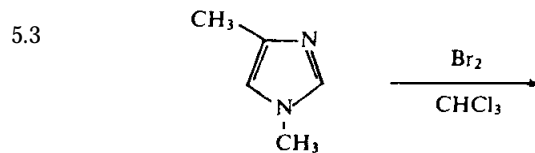
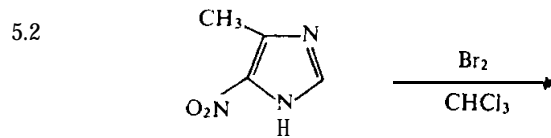
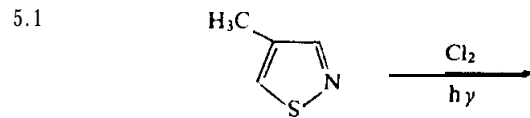
#### 4. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่เอซิล

N-alkylimidazole ไม่เกิดปฏิกิริยา Friedel-Craft acylation แต่เมื่อทำปฏิกิริยากับ aroyl halide และ trihaloacetyl chloride ใน triethylamine เกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่เอซิลที่ตำแหน่งที่ 2 โดยคาดว่าเกิดผ่านกลไกที่ประกอบด้วย การขจัดโปรตอนของคาร์บอนตำแหน่งที่ 2 ของ N-acylimidazolium cation ที่เป็นอินเตอร์มีเดียต แล้วเกิดการจัดตัวใหม่ (rearrangement) ดังนี้



### แบบฝึกหัด

5. จงเขียนผลิตภัณฑ์ได้จากปฏิกิริยาต่อไปนี้



6. จงอธิบายว่า เมื่อทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ 1, 3-azole จึงมักเกิดที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 5 มากกว่าตำแหน่งอื่น

### 3.5 ปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบ 1, 2-azole กับอิเล็กโตรไฟล์

ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะปฏิกิริยาการแทนที่ที่คาร์บอน โดยจะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 4 ซึ่งอธิบายได้จากเสถียรภาพของอินเตอร์มีเดียตที่เกิดขึ้น เมื่อเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งต่าง ๆ กัน

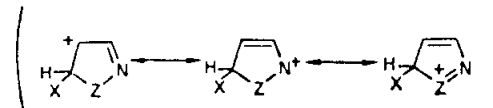
เมื่อ  $x^+$  เข้าที่ C3



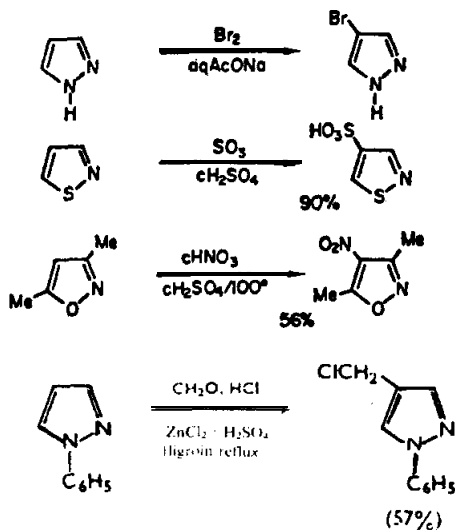
เมื่อ  $x^+$  เข้าที่ C4



เมื่อ  $x^+$  เข้าที่ C5

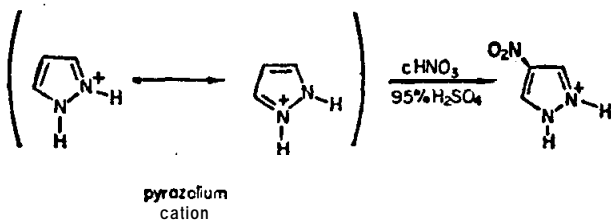


จากการเขียนโครงสร้างเรโซแนนซ์ของอินเตอร์มีเดียตที่เกิดขึ้นพบว่า เมื่อเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ที่ตำแหน่งที่ 3 และ 5 มีโครงสร้างเรโซแนนซ์ที่ azomethine nitrogen มีประจุบวก  
ตัวอย่าง ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ของสารประกอบ 1,2-azole



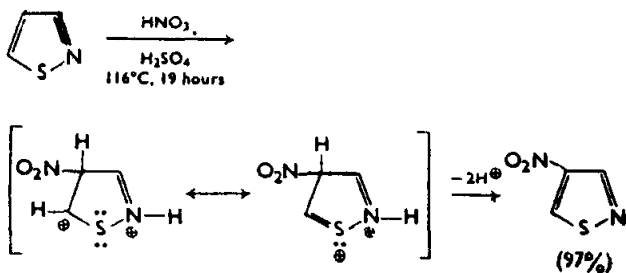
กลไกที่เกิดขึ้นสำหรับ pyrazole คาดว่าเกิดผ่านอินเตอร์มีเดียตที่เป็น pyrazolium cation

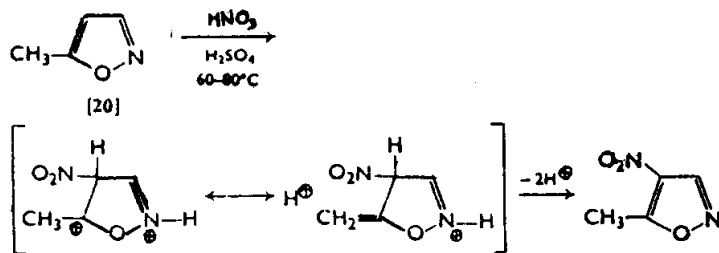
ดังนี้



ส่วน isoxazole และ isothiazole คาดว่าเกิดผ่านอินเตอร์มีเดียตที่มีประจุบวก 2 ตำแหน่ง

ดังนี้

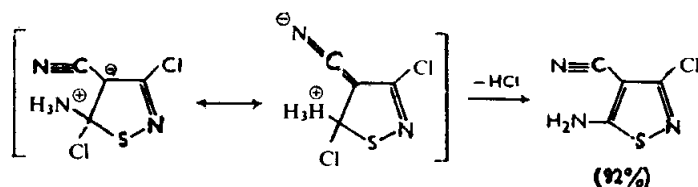
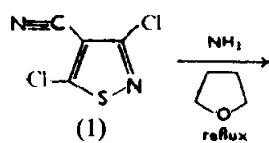
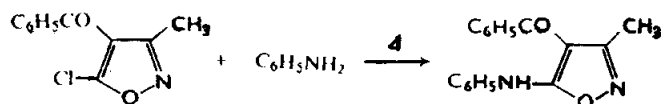




### 3.6 ปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบ 1, 2 –azole กับนิวคลีโอไฟล์

โดยทั่วไปสารประกอบ 1, 2 –azole ไม่เกิดปฏิกิริยาการแทนที่กับนิวคลีโอไฟล์โดยตรง แต่จะเกิดการแทนที่ไฮไลต์ได้ เนื่องจากที่ตำแหน่งที่ 4 ของสารประกอบนี้มีความหนาแน่นอิเล็กตรอนค่อนข้างสูง ดังนั้น เมื่อไฮไลเจนอยู่ตำแหน่งนี้จะไม่ถูกแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ แต่ถ้าอยู่ที่ตำแหน่งอื่นจะเกิดการแทนที่ได้ และถ้าสารประกอบเหล่านี้มีหมู่แทนที่ที่ดึงดูดอิเล็กตรอนในตำแหน่งที่พอเหมาะจะเกิดการแทนที่ง่ายขึ้น

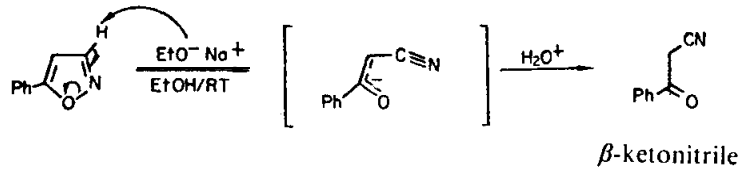
ตัวอย่าง



พิจารณาสมการล่าง สารประกอบ (1) มีคลอรีน 2 อะตอม คือ ตำแหน่งที่ 3 และ 5 เฉพาะคลอรีนตำแหน่งที่ 5 เท่านั้นที่ถูกแทนที่ ที่เป็นเช่นนี้เพราะประจุลบของอินเตอร์มีเดียตที่เกิดขึ้นเนื่องจากนิวคลีโอไฟล์เข้าตำแหน่งที่ 5 สามารถเกิดเรโซแนนซ์กับหมู่ไซยาไนด์ที่ตำแหน่งที่ 4 ได้ แต่ถ้านิวคลีโอไฟล์เข้าที่ตำแหน่งที่ 3 จะไม่เกิด

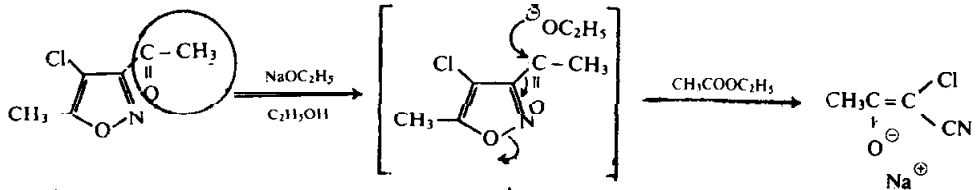
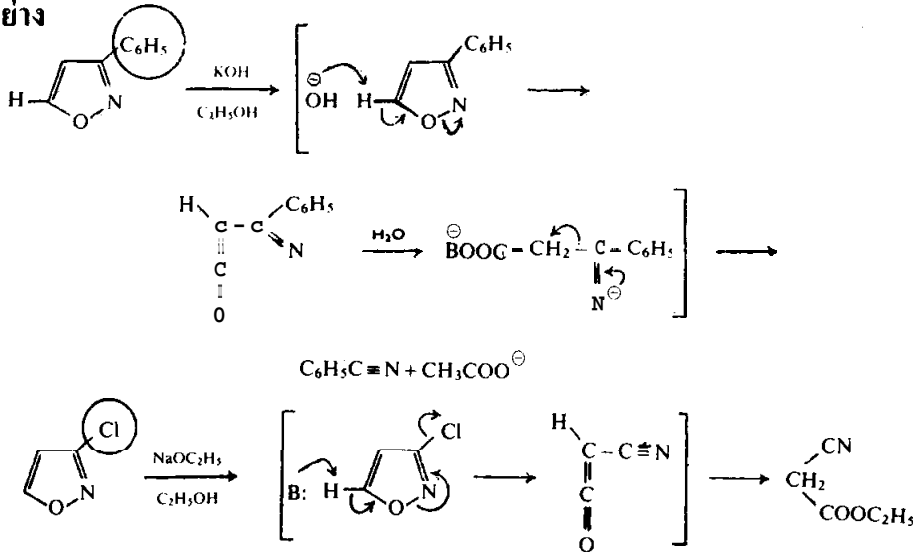
Isoxazole เมื่อนิวคลีโอไฟล์ที่ใช้เป็นต่าง เกิดการขจัดโปรตอนที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 3 และ 5 และเกิดการแตกวงที่พันธะไนโตรเจน-ออกซิเจน ผลิตภัณฑ์ที่ได้ขึ้นกับตำแหน่งและชนิดของหมู่แทนที่ เช่น

ถ้าตำแหน่งที่ 3 ไม่มีหมู่แทนที่ การแตกวงเกิดจากนิวคลีโอไฟล์ดั่งโปรตอนของคาร์บอนที่ตำแหน่งที่ 3 ดังนี้



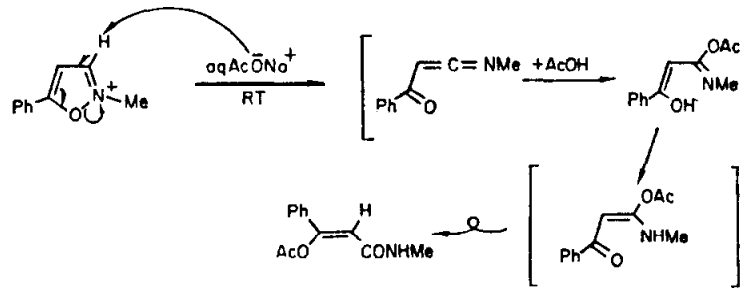
ถ้าตำแหน่งที่ 3 มีหมู่แทนที่ การแตกวงเกิดจากนิวคลีโอไฟล์ดั่งโปรตอนของคาร์บอนตำแหน่งที่ 5

ตัวอย่าง



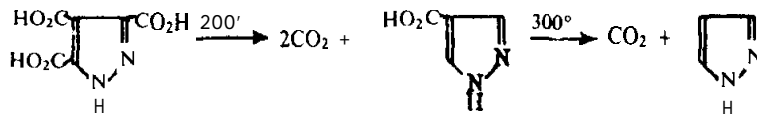
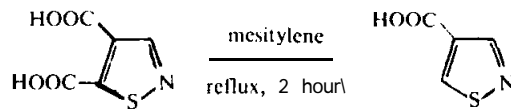
จะเห็นว่า 2 สมการข้างบน การแตกวงเกิดเนื่องจากการดั่งโปรตอนของคาร์บอนตำแหน่งที่ 5 ส่วนสมการล่างที่ตำแหน่งที่ 5 ไม่มีโปรตอน จึงเกิดปฏิกิริยาที่หมู่เอซิล โดยนิวคลีโอไฟล์จะเข้าทำปฏิกิริยาที่หมู่เอซิลแล้วจึงเปิดวง

เกลือ quaternary isoxazolium ก็เกิดการแตกวงเช่นกัน โดยนิวคลีโอไฟล์ (ต่าง) ดั่งโปรตอนของคาร์บอนตำแหน่งที่ 3 และมีการแตกพันธะไนโตรเจน-ออกซิเจนเพื่อทำลายประจุบวกของไนโตรเจนจตุภูมิ ดังนี้

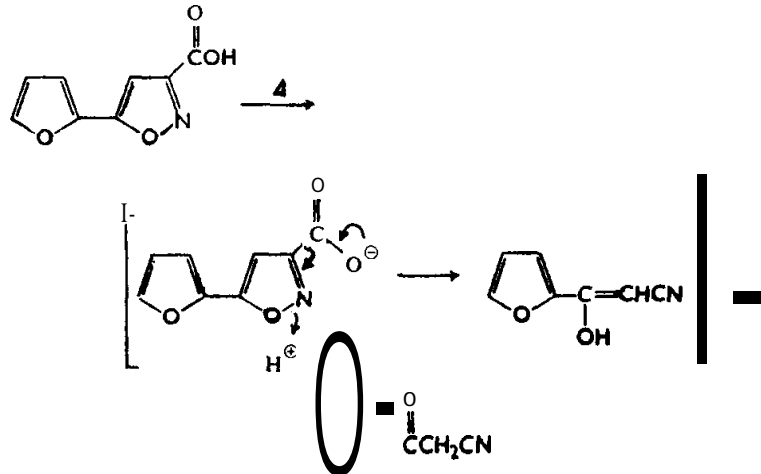


### 3.7 ปฏิกิริยาของกรด azole carboxylic

เกิดการจับคาร์บอนไดออกไซด์ที่อุณหภูมิ 200°ซ หรือมากกว่า โดยหมู่คาร์บอกซิลิกที่อยู่ติดกับเฮเทอโรอะตอมจะถูกขจัดก่อน



แต่ isoxazole-3-carboxylic acid เกิดการแตกวง ดังนี้

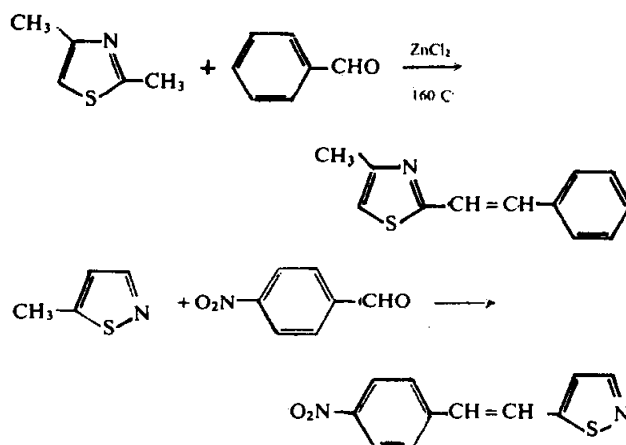


### 3.8 ปฏิกิริยาของ alkylazole

2-methylthiazole และ 5-methylisothiazole เกิดปฏิกิริยาการรวมตัวกับอิเล็กโตรไฟล์ เช่น อัลคิลไฮไดรด์ เนื่องจากโปรตอนของหมู่เมทิลมีสภาพกรดสูงกว่าเมื่ออยู่ตำแหน่งอื่น (คาร์-

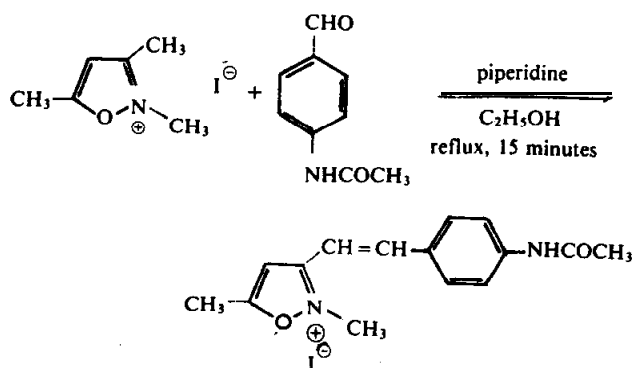
แบบไอออนที่เกิดขึ้นสามารถเกิดเรโซแนนซ์กับ azomethine nitrogen ได้)

ตัวอย่าง



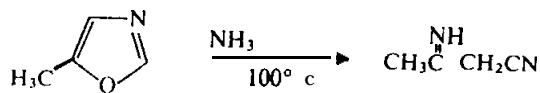
ถ้าหมู่เมทิลถูกทำให้่องไวต่อปฏิกิริยา โดยทำให้ azomethine nitrogen อยู่ในรูปของเกลือจตุภูมิ จะเกิดปฏิกิริยาได้ดีขึ้น

ตัวอย่าง

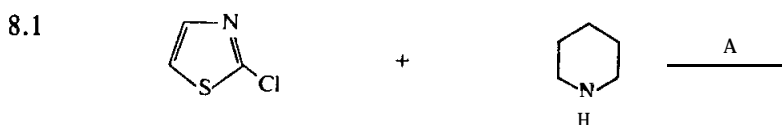


แบบฝึกหัด

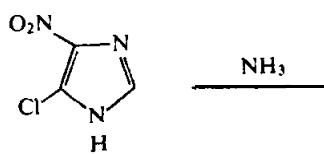
7. จงเขียนกลไกของปฏิกิริยา



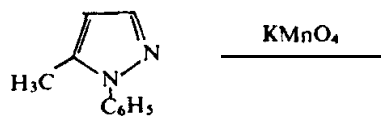
8. จงเขียนผลิตภัณฑ์ได้จากปฏิกิริยาต่อไปนี้



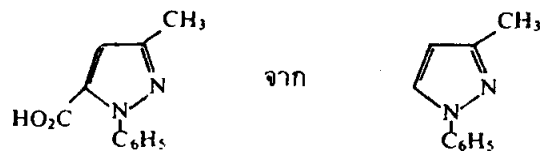
8.2



8.3



9. จงสังเคราะห์



และรีเอเจนต์อื่นที่เหมาะสม



## สรุป

### 1. การสังเคราะห์สารประกอบ 1, 3 – azole

1.1 จากปฏิกิริยาการปิดวงของสารประกอบคีโตนที่มีหมู่เอซิลที่ตำแหน่งอัลฟา กับรีเอเจนต์ที่เหมาะสม กลไกที่เกิดขึ้น ขึ้นกับภาวะที่ใช้ (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 3.2)

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

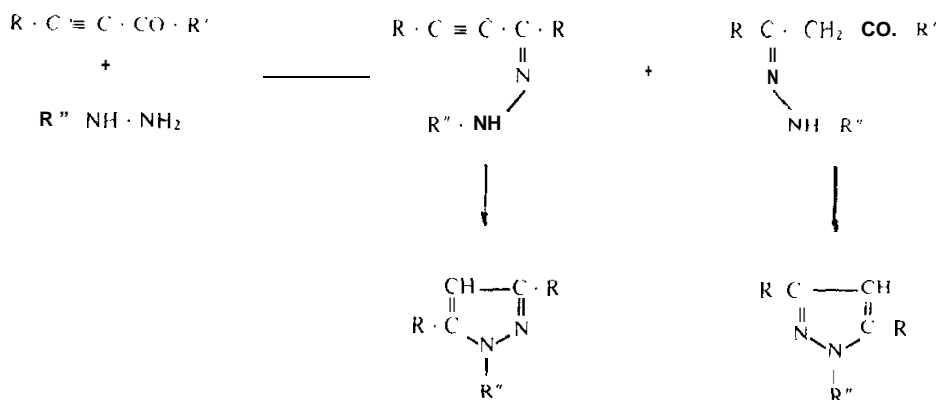
1.3 เป็นการสังเคราะห์ oxazole จากปฏิกิริยาระหว่าง imino ether กับสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่อะมิโนที่ตำแหน่งอัลฟา (ดูข้อ 3 จากหัวข้อที่ 3.2)

1.4 เป็นการสังเคราะห์ imidazole จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่อะมิโนที่ตำแหน่งอัลฟา หรือสารประกอบอื่นที่ใช้สังเคราะห์สารประกอบนั้น กับ sodium isothiocyanate หรือ alkylisocyanate โดยเกิดผ่านอินเตอร์มีเดียต เป็น  $\alpha$ -mercaptoimidazole (ดูข้อ 4 จากหัวข้อที่ 3.2)

### 2. การสังเคราะห์สารประกอบ 1, 2 – azole (isoxazole และ pyrazole)

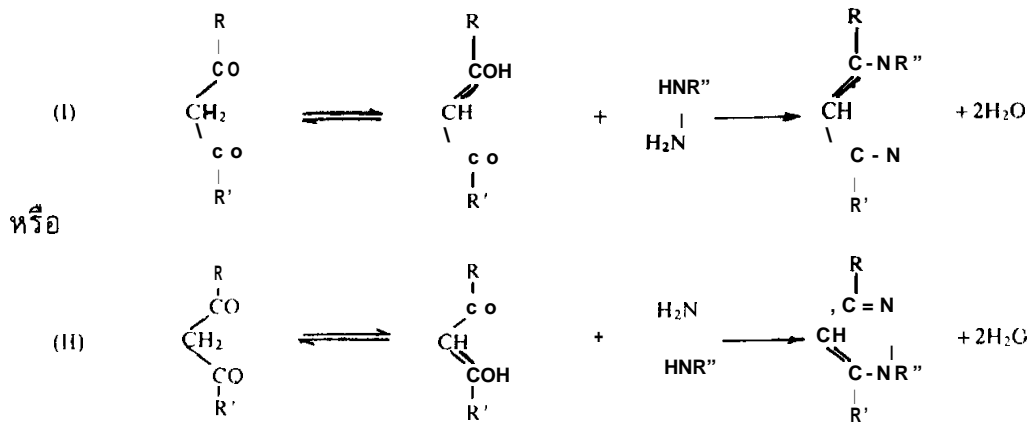
2.1 จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 หรือสารประกอบอื่นที่ใช้สังเคราะห์สารประกอบนั้นได้ กับ hydroxylamine, hydrazine หรือ monosubstituted hydrazine (ดูข้อ .1 จากหัวข้อที่ 3.3)

กลไกที่เกิดขึ้น ขึ้นกับชนิดของสารประกอบคาร์บอนิลที่ใช้ ดังนี้



2.2 จากปฏิกิริยาระหว่าง hydroxylamine หรือ hydrazine กับสารประกอบคาร์บอนิลที่มีพันธะสามที่ตำแหน่งอัลฟา, บีตา หรือมีพันธะคู่ที่ตำแหน่งอัลฟา, บีตา และที่ตำแหน่งอัลฟา หรือบีตาของพันธะคู่ต้องมีหมู่แทนที่ชนิดที่สามารถถูกแทนที่ได้ ผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากอินเตอร์

มีเดียต 2 ชนิด คือ สารประกอบพวก oxime หรือ hydrazone และสารประกอบที่ได้จากปฏิกิริยาการเพิ่มเข้าแบบ Michael (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 3.3) ดังนี้



### 3. ปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบ 1, 3 -azole กับอเล็กโตรไฟล์

3.1 ปฏิกิริยาที่ไนโตรเจน (ดูข้อ 3.4.1 จากหัวข้อที่ 3.4) (ปฏิกิริยาการเพิ่มโปรตอน, หมู่อัลคิล และหมู่อะริล) โดยทั่วไปเกิดปฏิกิริยาที่ azomethine nitrogen แล้วเกิดการขจัดโปรตอนให้ 1, 3 dialkylimidazolium และ N acylimidazole ตามลำดับ

3.2 ปฏิกิริยาที่คาร์บอน (ดูข้อ 3.4.2 จากหัวข้อที่ 3.4) โดยทั่วไปเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 5

ก. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่นิโตรและซัลโฟนิล ไม่เกิดปฏิกิริยาตำแหน่งที่ 2

ข. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่อะโรมาติก

Imidazole ถ้าที่ตำแหน่งที่ 4, 5 มีหมูแทนที่อยู่แล้ว เกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 2 ได้  
Thiazole เกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 5

Oxazole ถ้าตำแหน่งที่ 5 มีหมูแทนที่อยู่แล้ว จะเกิดปฏิกิริยาการเพิ่มเข้าของตัวทำละลายที่ตำแหน่งที่ 2, 5

ค. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่อะโรมาติก N-alkylimidazole เกิดปฏิกิริยาที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 โดยใช้ aroyl halide และ trihaloacetyl chloride ใน triethylamine ผ่านอินเตอร์-มีเดียตเป็น N - acylimidazolium cation

4. ปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบ 1, 2 -azole กับอเล็กโตรไฟล์ (ดูหัวข้อที่ 3.5) ส่วนใหญ่เกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 4

5. ปฏิกริยาระหว่างสารประกอบ 1, 2 -azole กับนิวคลีโอไฟล์ (ดูหัวข้อที่ 3.6)

ส่วนใหญ่เป็นปฏิกริยาการแทนที่เฮโลเจน โดยไม่เกิดปฏิกริยาที่ตำแหน่งที่ 4

เมื่อนิวคลีโอไฟล์ที่ใช้เป็นต่าง isoxazole เกิดการแตกวงที่พันธะไนโตรเจน-ออกซิเจน กลไกที่เกิดขึ้นขึ้นกับชนิดของหมู่แทนที่

6. ปฏิกริยาของสารประกอบกรด azole carboxylic (ดูหัวข้อที่ 3.7) เกิดการขจัดคาร์บอน-ไดออกไซด์ โดยตำแหน่งที่ติดกับเฮเทอโรอะตอมเกิดง่ายที่สุด สำหรับ isoxazole ถ้าอยู่ที่ตำแหน่งที่ 3 เกิดการแตกวงที่พันธะไนโตรเจน-ออกซิเจน

7. ปฏิกริยาของ alkylazole (ดูหัวข้อที่ 3.8) ถ้าอยู่ที่ตำแหน่งที่คาร์เบนไอออนที่เกิดขึ้นสามารถคอนจูเกตกับพันธะคู่ของวงหรือหมู่แทนที่ได้ จะเกิดปฏิกริยากับอิเล็กโตรไฟล์ได้ดีขึ้น