

บทที่ 4 ไพรีดีน

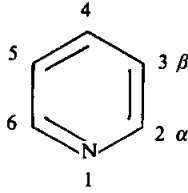
	หน้า
วัตถุประสงค์	96
4.1 การสังเคราะห์	98
แบบฝึกหัด	106
4.2 ปฏิกริยาระหว่างไพรีดีนกับอิลีกโตรไฟล์	106
4.2.1 ปฏิกริยาที่ไนโตรเจน	106
4.2.2 ปฏิกริยาที่คาร์บอน	107
แบบฝึกหัด	110
4.3 ปฏิกริยาระหว่างไพรีดีนกับนิวคลีโอไฟล์	111
แบบฝึกหัด	115
4.4 ปฏิกริยาของอัลคิลไพรีดีน	115
4.5 ปฏิกริยาของไวนิลไพรีดีน	118
4.6 ปฏิกริยาของเฮไลไพรีดีน	118
4.7 ปฏิกริยาของกรดไพรีดีนคาร์บอกซิลิก	119
4.8 ปฏิกริยาของ pyridine-N-oxide	119
แบบฝึกหัด	122
สรุป	123

บทที่ 4 ไพริดีน

วัตถุประสงค์

การศึกษาเรื่องไพริดีนมีวัตถุประสงค์ ดังนี้

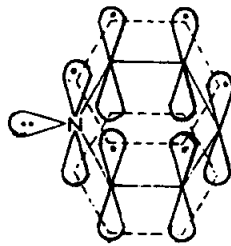
1. นักศึกษาสามารถบอกคุณสมบัติทั่วไปของไพริดีนได้
2. นักศึกษาสามารถแสดงวิธีสังเคราะห์, อธิบายกลไกที่เกิดขึ้นของไพริดีน และวิเคราะห์ได้ว่าการสังเคราะห์แต่ละวิธีนั้นเป็นการสร้างพันธะที่ตำแหน่งใดของวง
3. นักศึกษาสามารถเปรียบเทียบความแตกต่างของปฏิกิริยาระหว่างไพริดีนกับ pyridine-N-oxide พร้อมทั้งสามารถอธิบายเหตุผลของปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นได้
4. นักศึกษาสามารถสังเคราะห์ไพริดีนจาก pyridine-N-oxide ได้



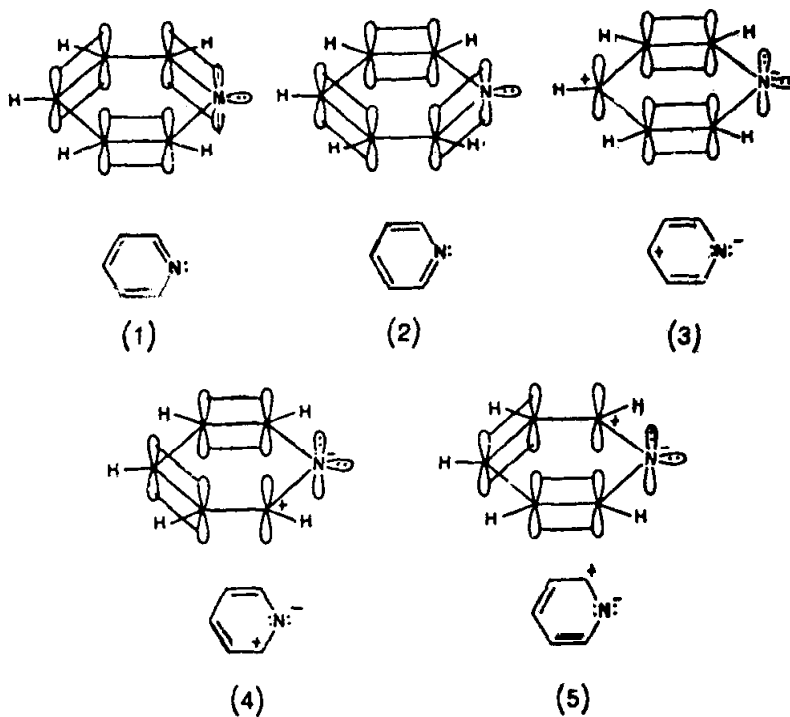
ไพริดีนเป็นสารประกอบที่เสถียรและเป็นของเหลวที่ค่อนข้างเฉื่อย ในบางปฏิกิริยาใช้เป็นตัวทำละลายที่เป็นเบส ทั้งไพริดีนและ picoline (monomethyl pyridine) ละลายน้ำได้ดี

พบครั้งแรกจากการเผากระดูก (bone pyrolysate) คำว่า pyridine ได้มาจากภาษากรีก แปลว่า มาจากไฟ (pyr) ส่วนคำลงท้าย (dine) หมายถึง สารประกอบที่เป็นเบสและมีคุณสมบัติเป็นอะโรเมติก เช่น toluidine, phenetidine และอื่น ๆ โครงสร้างของไพริดีนเหมือนเบนซีน เพียงแต่แทน $=CH-$ ด้วย $=N-$ มีคุณสมบัติทั่วไปดังนี้

1. จากโครงสร้างที่มีพันธะคู่สลับกับพันธะเดี่ยวและเป็นวง เมื่อวัดพลังงานความเสถียรเนื่องจากเรโซแนนซ์ (resonance stabilization energy) พบว่ามีค่าเป็น 21 kcal/mole ซึ่งของเบนซีนเป็น 36 kcal/mole แสดงว่าไพริดีนมีคุณสมบัติเป็นอะโรเมติก ด้วย เนื่องจากการวัดความยาวระหว่างพันธะ C—C และ C—N พบว่ามีค่าอยู่ระหว่างความยาวของพันธะเดี่ยวและพันธะคู่ของพันธะทั้งสองชนิด จากความยาวของพันธะนั้นเป็นเครื่องแสดงว่า คาร์บอนอะตอม 5 อะตอม และไนโตรเจน 1 อะตอม สร้างพันธะกันอยู่ในรูปของหกเหลี่ยมที่อยู่ในระนาบเดียวกัน (planar hexagonal) และแต่ละอะตอมใช้ sp^2 ไฮบริไดเซชัน ทำให้ไพ-อเล็กตรอนทั้ง 6 ที่อยู่ใน p-ออร์บิตอลขนานกัน ดังรูป



2. เป็นโมเลกุลที่มีขั้ว เนื่องจากไนโตรเจนมีค่าอิเล็กโตรเนกาทีฟสูงกว่าคาร์บอน จึงทำให้ไนโตรเจนแสดงประจุลบ ดังโครงสร้างที่ 3, 4 และ 5 ส่วนโครงสร้างที่ 1 และ 2 เป็นโครงสร้าง Kekule

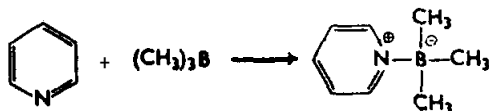


จากโครงสร้างเรโซแนนซ์จะเห็นว่า คาร์บอนของวงมีประจุบวก ดังนั้น ไพรีดีนจะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ได้ง่ายกว่าอิเล็กโตรไฟล์ โดยนิวคลีโอไฟล์จะเข้าที่ตำแหน่งที่คาร์บอนมีประจุบวก คือ 3 และ 5

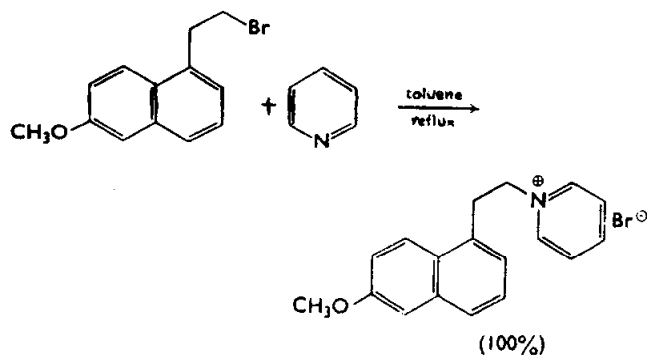
3. เนื่องจากมีการจัดเรียงตัวของอะตอมดังกล่าวแล้ว ทำให้ 2p ออร์บิตอลของไนโตรเจน ออร์บิตอลหนึ่งตั้งฉากกับโมเลกุลาร์ออร์บิตอล จึงทำให้อิเล็กตรอนคู่นี้สามารถเกิดพันธะกับโมเลกุลอื่นได้ และเนื่องจากไม่สามารถเชื่อมช้อนกับ p-ออร์บิตอลอื่น จึงทำให้ไพรีดีนมีคุณสมบัติเป็น เบสอ่อน ๆ ($pK_a = 5.2$) จึงรับโปรตอนให้ conjugated acid ที่เรียกว่า pyridinium ion

สภาพเบสของอนุพันธ์ไพรีดีนขึ้นกับชนิดของหมู่แทนที่ คือ หมู่แทนที่ที่ให้อิเล็กตรอนกับวง จะทำให้สภาพเบสเพิ่มขึ้น ขณะที่หมู่ที่ดึงอิเล็กตรอนจะทำให้สภาพเบสลดลง

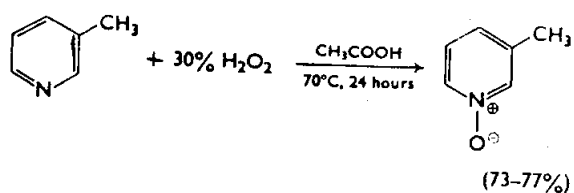
อิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวไนโตรเจนของไพรีดีนยังเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับกรดลิวอิสได้ เช่น



นอกจากนี้ยังทำปฏิกิริยาได้กับ alkylating agent ให้เกลือ pyridinium เช่น

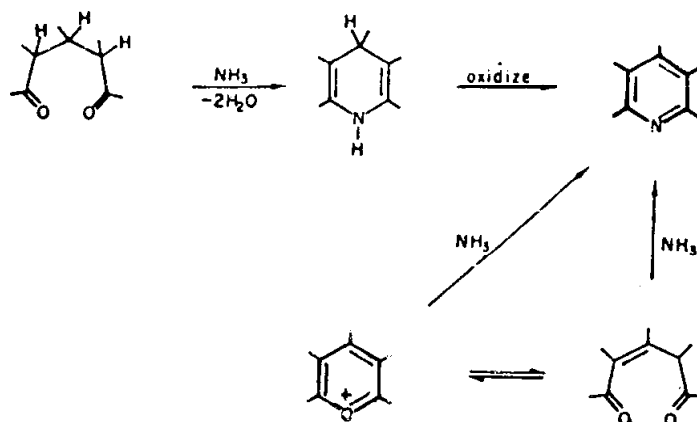


และถูกออกซิไดส์ให้ pyridine-N-oxide เมื่อทำปฏิกิริยากับ peracid เช่น



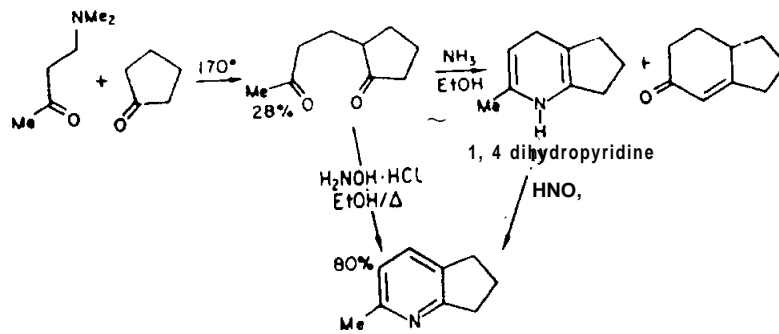
4.1 การสังเคราะห์

1. จากสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 5

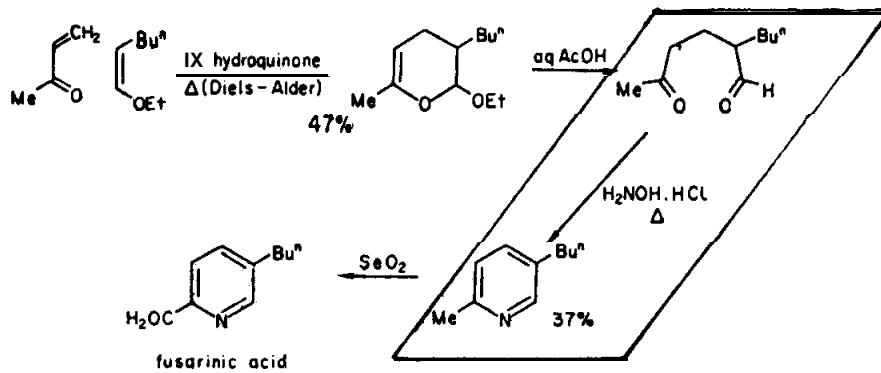


เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ไพริดีนจากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบที่มีหมู่คีโตที่ตำแหน่ง 1, 5 กับแอมโมเนีย มีการขจัดน้ำ 2 โมเลกุล ให้อินเตอร์มีเดียตเป็นสารประกอบ 1, 4-dihydropyridine ซึ่งถูกขจัดไฮโดรเจนง่ายด้วยกรดไนตริก ให้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายเป็นไพริดีน

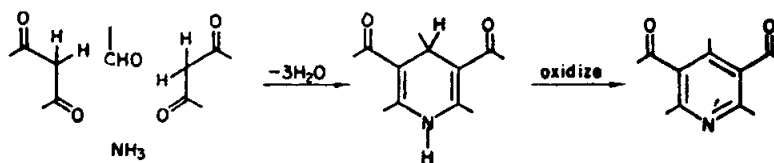
สังเคราะห์สารประกอบไดคีโตนได้หลายวิธี เช่น จากปฏิกิริยาการเพิ่มเข้าแบบ Michael ดังตัวอย่างข้างล่าง



ใช้ปฏิกิริยานี้ในการสังเคราะห์กรด fusarinic ซึ่งเป็นสารที่ใช้ต่อต้านแบคทีเรียที่สร้างขึ้นจากขบวนการสร้างและสลาย ดังนี้



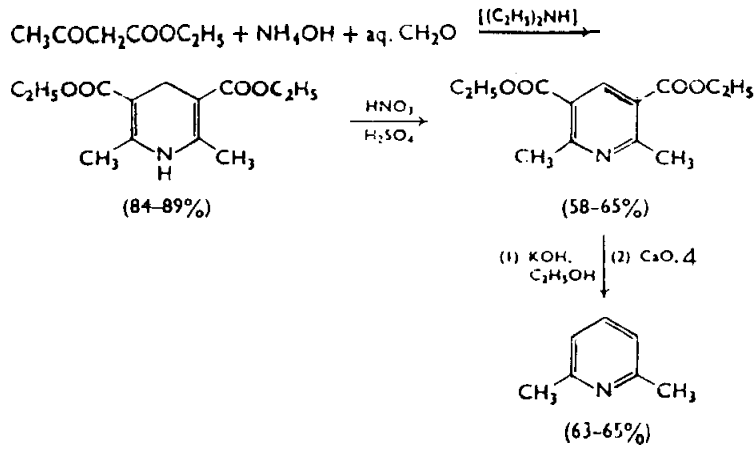
2. จากอัลดีไฮด์, สารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลตำแหน่ง 1, 3 จำนวน 2 โมลและแอมโมเนีย



ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Hantzsch (Hantzsch Synthesis)

เป็นการสังเคราะห์ไพริดีนที่สมมาตร จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 จำนวน 2 โมเลกุล อัลดีไฮด์และแอมโมเนีย ให้อินเตอร์มีเดียตเป็นสารประกอบ 1, 4-dihydropyridine หลังจากทำปฏิกิริยาออกซิเดชันให้ไพริดีน

ตัวอย่าง

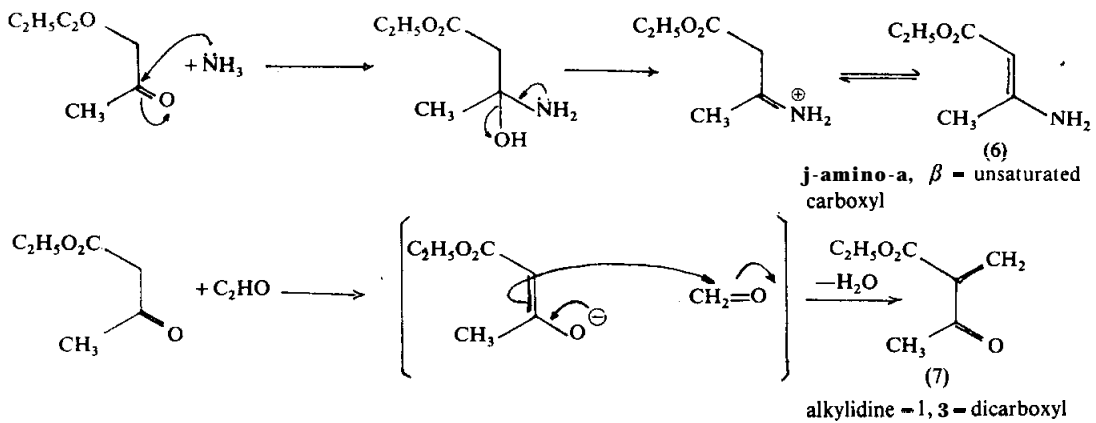


คาดว่า กลไกที่เกิดขึ้นเป็น 2 ขั้นตอน ดังนี้

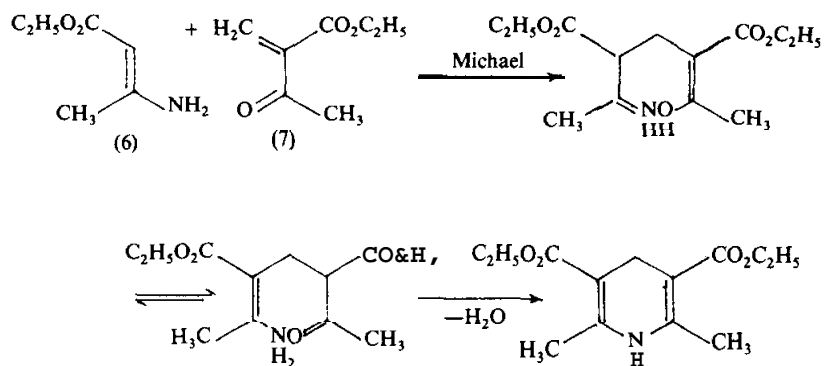
ขั้นตอนที่ 1 เป็นการรวมตัวกันระหว่างสารประกอบไดคาร์บอนิลกับเอมโมเนีย ให้สารประกอบ β -amino- α, β -unsaturated carbonyl (6) และเป็นการรวมตัวกันระหว่างสารประกอบไดคาร์บอนิลอีกโมเลกุลหนึ่งกับอัลดีไฮด์ ให้สารประกอบ alkyldiene หรือ arylidene-1,3-dicarbonyl (7)

ขั้นตอนที่ 2 เป็นปฏิกิริยาการเพิ่มเข้าแบบ Michael ระหว่างอินเตอร์มีเดียต (6) และ (7) ที่เกิดขึ้นจากขั้นตอนแรก โดยคาร์บอนที่ตำแหน่งบีตาของอีนามีน (6) ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ ให้ 1,4-dihydropyridine ที่สมมาตร

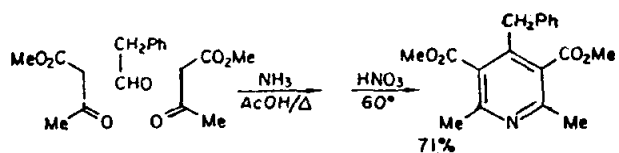
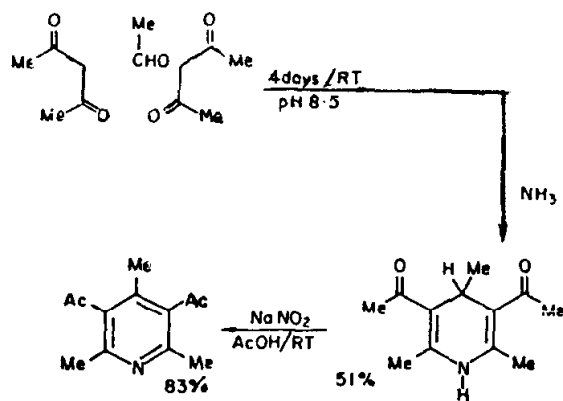
ขั้นตอนที่ 1



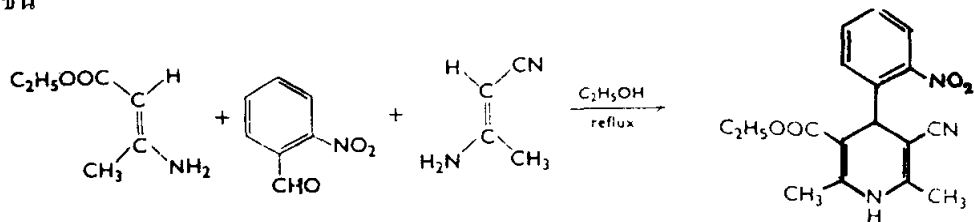
ขั้นตอนที่ 2



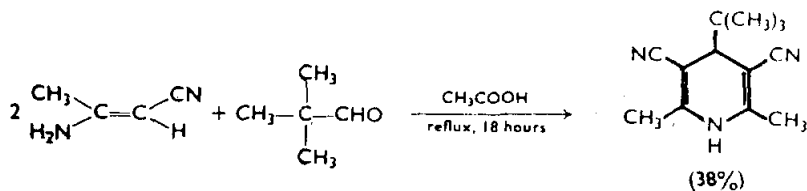
ตัวอย่างอื่น ๆ



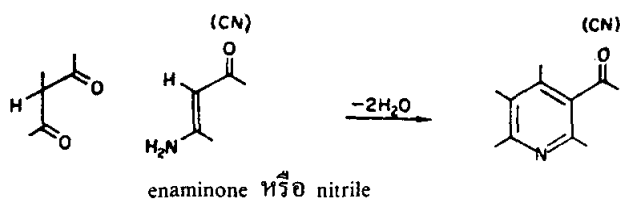
กลไกที่คาดว่าจะเกิดขึ้นนี้ยังไม่มีการพิสูจน์ที่แน่นอน เนื่องจากไม่สามารถแยกสารประกอบ (6) และ (7) ออกจากปฏิกิริยาได้ แต่คาดว่าเกิดผ่านกลไกนี้ เพราะสามารถใช้สารประกอบประเภทเดียวกับอินเตอร์มีเดียเหล่านี้ในการสังเคราะห์สารประกอบ 1, 4-dihydropyridine ได้ เช่น



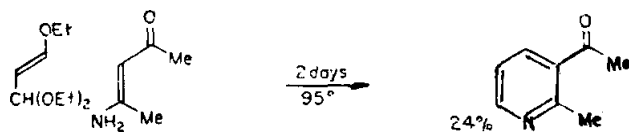
β -amino- α, β -unsaturated carbonyl compound cf (6)



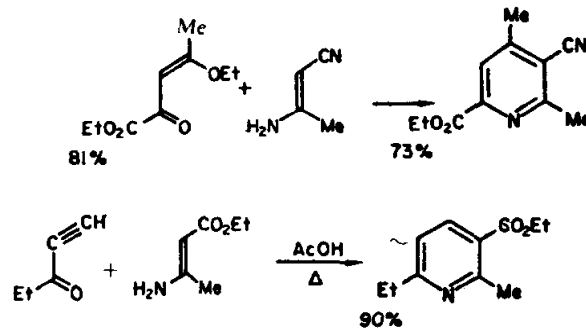
3. จากสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 และ enamionone หรือไนไตรด์



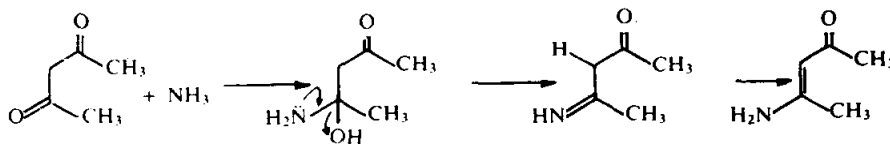
เป็นปฏิกิริยาที่ใช้สังเคราะห์ไพริดีนที่พอสมควร จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 กับ enamionone หรือไนไตรด์ มีการขจัดน้ำ 2 โมเลกุล สารประกอบไดคาร์บอนิลที่เล็กที่สุดคือ malondialdehyde ซึ่งไม่เสถียร ดังนั้นจึงใช้ในรูปของ acetal enol ether แทน ดังนี้



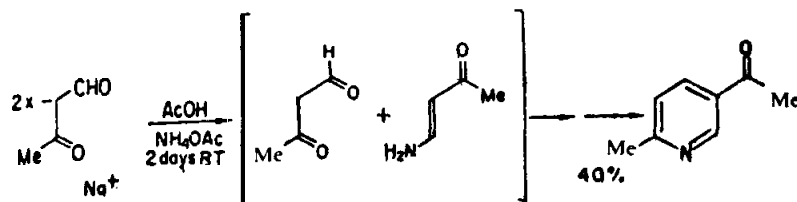
นอกจากนี้ยังสังเคราะห์ได้จากสารประกอบคาร์บอนิลที่มีพันธะไม่อิ่มตัวที่ตำแหน่งอัลฟา, บีตาได้ ดังนี้



สังเคราะห์สารประกอบ enaminone ได้จากปฏิกิริยารวมตัวกันระหว่างสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 กับแอมโมเนีย ดังนี้

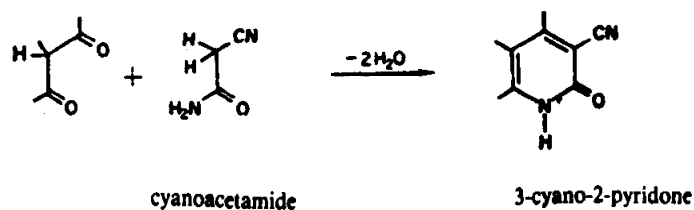


เนื่องจากสารประกอบ enaminone สังเคราะห์ได้จากสารประกอบ 1, 3-ไดคาร์บอนิล ดังนั้น อาจสังเคราะห์ไพรีดีนได้โดยใช้สารตั้งต้นเป็นสารประกอบ 1, 3-ไดคาร์บอนิล 2 โมเลกุลกับแอมโมเนีย หรือสารประกอบอื่นที่ให้แอมโมเนีย แต่ถ้าหมู่คาร์บอนิลของสารประกอบไดคาร์บอนิลต่างชนิดกัน หมู่คาร์บอนิลที่ว่องไวมาก เช่น อัลดีไฮด์ จะทำปฏิกิริยากับแอมโมเนียก่อน ให้ enaminone แล้วจึงเกิดการรวมตัวกับสารประกอบไดคาร์บอนิลอีกโมเลกุลหนึ่ง ให้ไพรีดีน ดังนี้



(ดูข้อ 2 จากหัวข้อ 2.1)

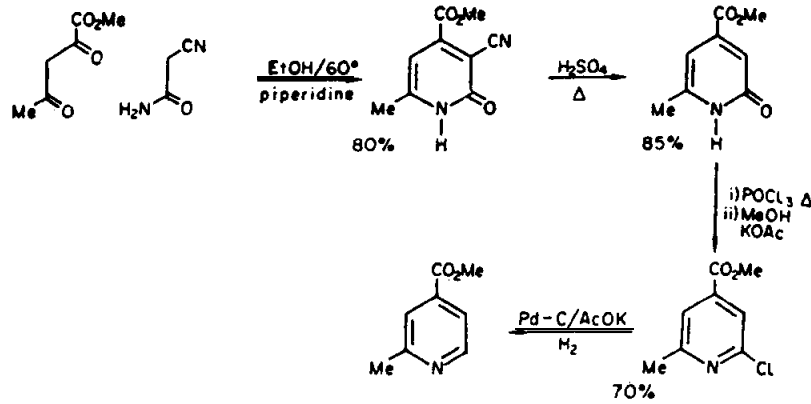
4. จากสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 และ cyanoacetamide



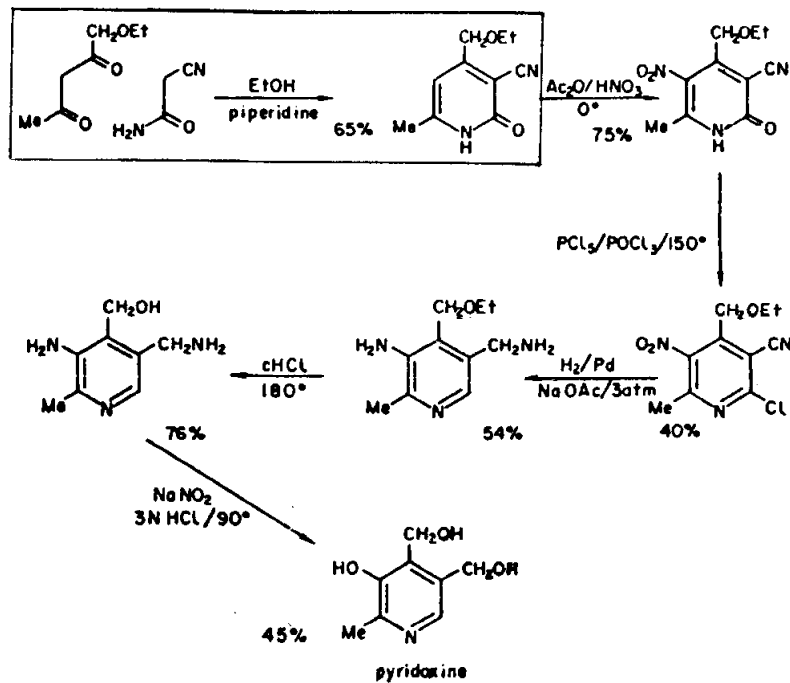
ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Guareschi (Guareschi Synthesis)

เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 3-cyano-2-pyridone จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบ 1,3-ไดคาร์บอนิล และ cyanoacetamide ซึ่งสามารถเปลี่ยนให้เป็นไพริดีนได้ มักทำปฏิกิริยาในภาวะที่เป็นด่างเล็กน้อย มีการขจัดน้ำ 2 โมเลกุล

ตัวอย่าง

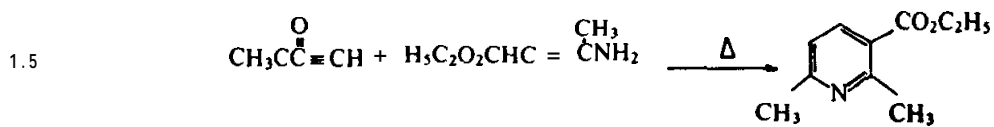
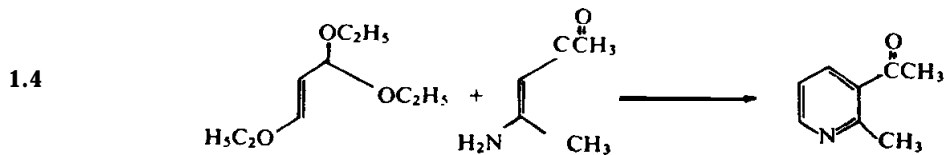
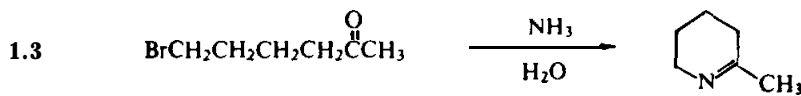
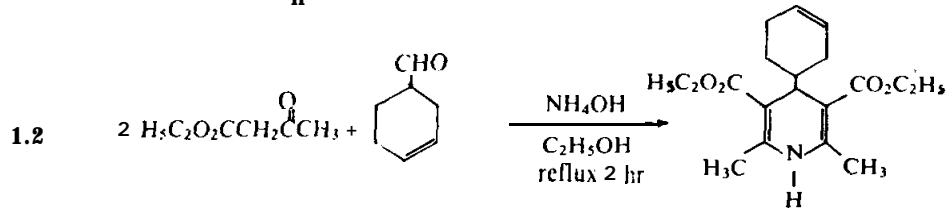
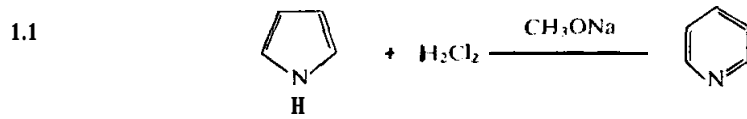


ใช้ปฏิกิริยานี้ในการสังเคราะห์ pyridoxine (วิตามิน B₆) ได้ (เปรียบเทียบกับวิธีสังเคราะห์ข้อ 2 จากหัวข้อที่ 3.2 ในบทที่ 3) ดังนี้

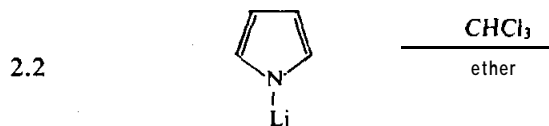
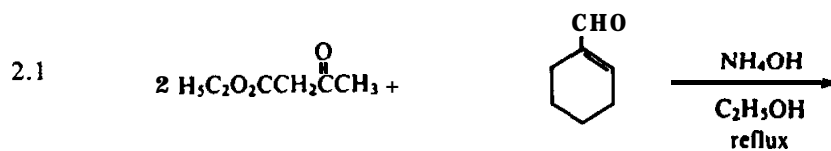


แบบฝึกหัด

1. จงเขียนกลไกของปฏิกิริยาต่อไปนี้อย่างละเอียด



2. จงเขียนผลิตภัณฑ์ที่ได้จากปฏิกิริยาต่อไปนี้

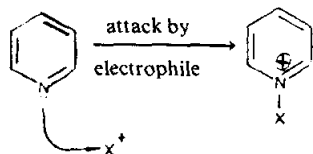


4.2 ปฏิกริยาระหว่างไพริดีนกับอเล็กโตรไฟล์

4.2.1 ปฏิกริยาที่ไนโตรเจน

เนื่องจากอเล็กโตรอนคู่ของไนโตรเจนของไพริดีน ไม่ได้ใช้ในการทำให้โมเลกุลเป็นอะโร-

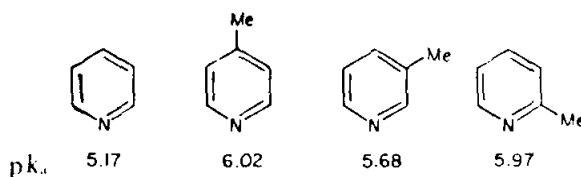
เมติก จึงสามารถเกิดพันธะกับอิเล็กโตรไฟล์ต่าง ๆ ให้เกลือจตุรมิติโดยไม่ทำลายสภาพอะโรเมติก
ตัวอย่าง ปฏิกริยาระหว่างไพริดีนกับอิเล็กโตรไฟล์ต่าง ๆ



$X^+ = H^+, \text{alkyl}^+$ (จาก alkyl halide),
 NO_2^+ , Br^+ (จาก Br_2),
 OH^+ (จาก RCO_3H), SO_3^+ ,
 Ac^+ (จาก acyl halide), etc.

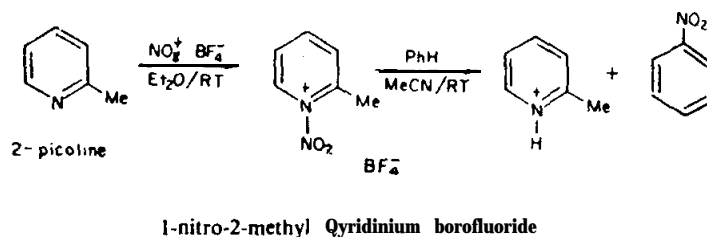
1. ปฏิกริยาการเพิ่มโปรตอน

ไพริดีนทำปฏิกิริยากับกรดที่ให้โปรตอนได้เกือบทุกชนิด ให้เกลือที่เป็นของแข็ง ไพริดีน (pK_a 5.2 ในน้ำ) เป็นเบสต่ำกว่าสารประกอบอะลิเฟติกเอมีนที่อิ่มตัว ($pK_a \sim 9-11$) หมู่แทนที่ที่ให้อิเล็กตรอนกับวง เช่น หมู่อัลคิล ทำให้โมเลกุลเป็นเบสมากขึ้น ทั้งนี้ขึ้นกับตำแหน่งของหมู่แทนที่นั้นด้วย เช่น



2. ปฏิกริยาการเพิ่มหมู่ไนโตร

เมื่อใช้ nitronium borofluoride เป็นรีเอเจนต์ ให้ผลิตภัณฑ์เป็น 1-nitro-2-methylpyridinium borofluoride ซึ่งทำหน้าที่เป็นรีเอเจนต์ให้หมู่ไนโตรชนิดที่ไม่เป็นกรด (nonacidic nitrating agent) ต่อไปนี้

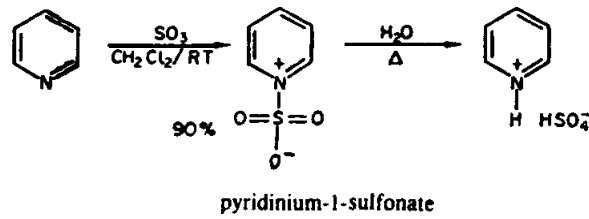


1-nitro-2-methyl Pyridinium borofluoride

สำหรับรีเอเจนต์ที่ให้หมู่ไนโตรชนิดที่ให้โปรตอนได้ (protic nitrating agent) จะเกิดการเพิ่มโปรตอนที่ไนโตรเจนแทน

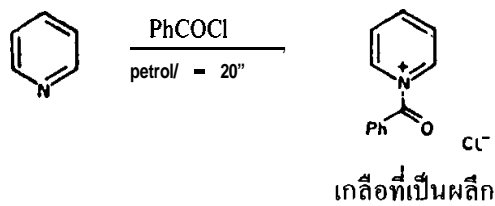
3. ปฏิกริยาการเพิ่มหมู่ซัลโฟนิค

เมื่อไพริดีนทำปฏิกิริยากับซัลเฟอร์ไตรออกไซด์ (SO_3) ให้ผลิตภัณฑ์เป็นผลึกของ zwitterionic pyridinium-1-sulfonate ซึ่งถูกไฮโดรไลซ์ได้แม้กระทั่งในน้ำร้อน ให้ไพริดีนกับกรดซัลฟูริก หรือใช้เป็นรีเอเจนต์ที่ให้หมู่ซัลโฟนิคได้



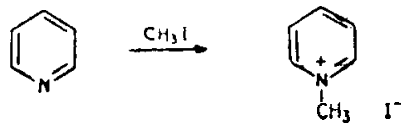
4. ปฏิกิริยาการเพิ่มหมู่เอซิด

ไพริดีนทำปฏิกิริยากับกรดคลอไรด์ (acid chloride) อย่างรวดเร็ว ให้เกลือ 1-acylpyridinium ซึ่งใช้เป็นรีเอเจนต์ที่ให้หมู่เอซิดต่อไปได้



5. ปฏิกิริยาการเพิ่มหมู่อัลคิล

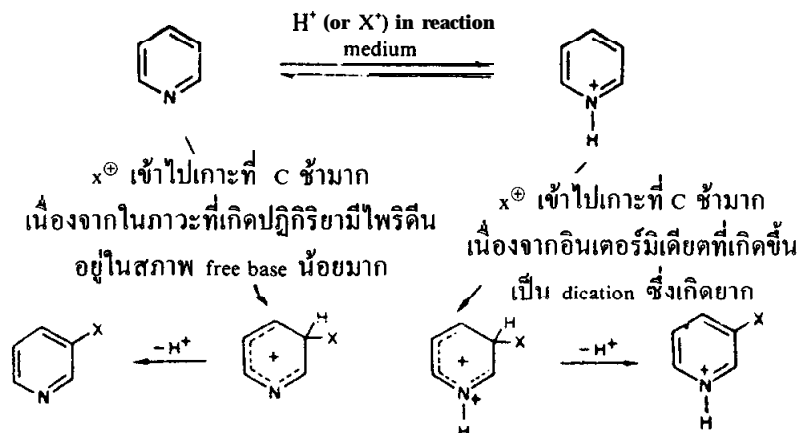
เมื่อไพริดีนทำปฏิกิริยากับอัลคิลเฮไลด์หรือซัลเฟต ให้เกลือไพริดีเนียมชนิดจตุรมุม ดังนี้



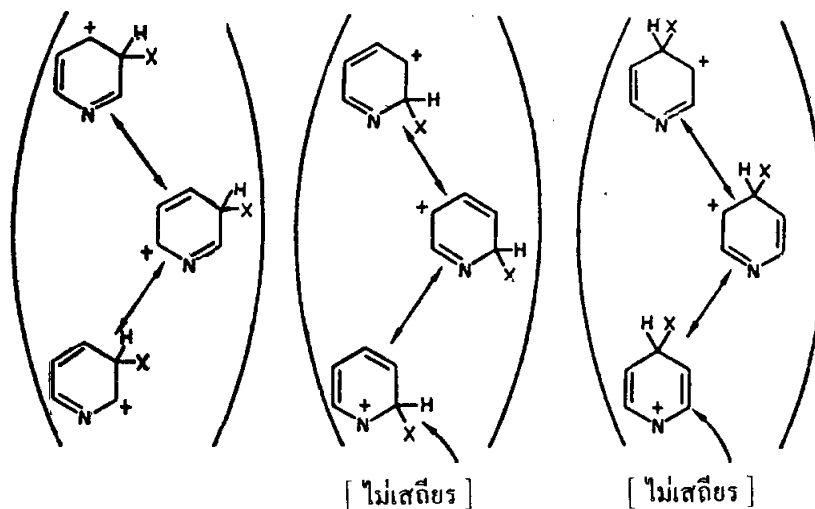
4.2.2 ปฏิกิริยาที่คาร์บอน

ไพริดีนเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ที่คาร์บอนของวง เช่น ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไนโตรหรือซัลโฟนิคก่อนข้างยาก ต้องทำในภาวะที่รุนแรงมาก และให้ผลิตภัณฑ์ปริมาณน้อย บางปฏิกิริยา เช่น Friedel-Craft ไม่เกิดปฏิกิริยา ที่เป็นเช่นนี้อธิบายได้ดังนี้

1. ความหนาแน่นของอิเล็กตรอนของวงไพริดีนต่ำกว่าของเบนซีน เนื่องจากอิเล็กโตรเนกาติวิตีของไนโตรเจนทำให้ไพริดีนเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่ไม่ดี
2. เมื่อมีอิเล็กโตรไฟล์อยู่ด้วย อิเล็กตรอนคู่ของไนโตรเจนจะสร้างพันธะกับอิเล็กโตรไฟล์ก่อนเสมอ ให้เกลือ pyridinium ซึ่งมีประจุบวก ทำให้คาร์บอนของวงทำปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ได้ยาก

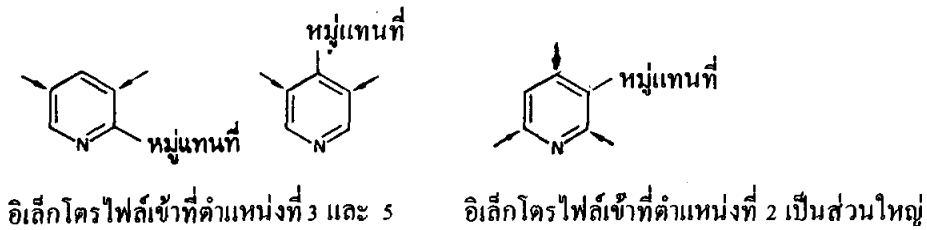


ในกรณีที่สามารถทำให้เกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ได้ ไพริดีนจะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 3 ซึ่งอธิบายได้จากเสถียรภาพของอินเตอร์มีเดียตที่เกิดขึ้น เมื่ออิเล็กโตรไฟล์เข้าแทนที่ที่ตำแหน่งต่าง ๆ กัน ดังนี้

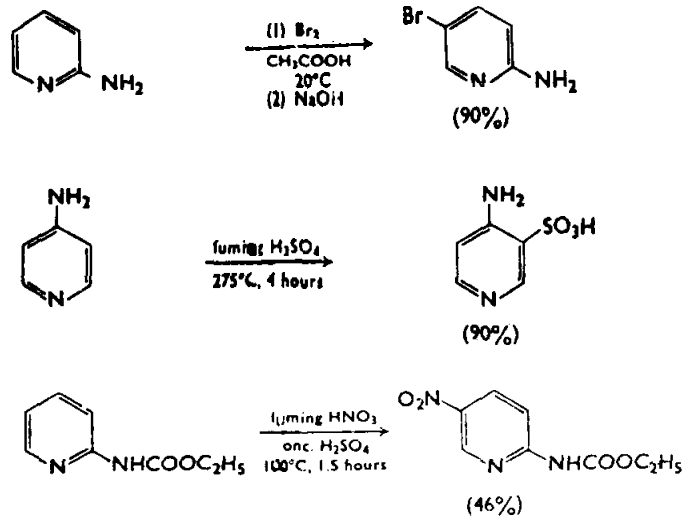


จากโครงสร้างเรโซแนนซ์ จะเห็นว่าเมื่ออิเล็กโตรไฟล์เข้าที่ตำแหน่ง 2 และ 4 มีโครงสร้างที่ไนโตรเจนมีประจุบวก แต่เมื่อเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 3 ไม่มี

ดังที่กล่าวมาแล้วว่า หมู่แทนที่ที่ให้อิเล็กตรอนกับวงทำให้ไพริดีนเป็นเบสแรงขึ้น เช่นเดียวกับหมู่แทนที่เหล่านี้ช่วยให้ไพริดีนเป็นนิวคลีโอไฟล์ได้ดีขึ้นด้วย ดังนั้น เมื่อไพริดีนมีหมู่แทนที่เป็นพวกให้อิเล็กตรอน ปฏิกิริยาจะเกิดได้ดีขึ้น และมีผลต่อตำแหน่งของอิเล็กโตรไฟล์ที่จะเข้า เช่น ถ้าหมู่แทนที่อยู่ที่ตำแหน่ง 2- หรือ 4- อิเล็กโตรไฟล์จะเข้าที่ตำแหน่งที่ 3 และ/หรือ 5 คือ เข้าในตำแหน่งออร์โท และ/หรือพาราต่อหมู่แทนที่นั้น และถ้าหมู่แทนที่อยู่ที่ตำแหน่งที่ 3 อิเล็กโตรไฟล์จะเข้าที่ตำแหน่งที่ 2 ดังนี้

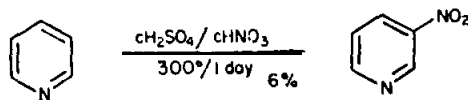


ตัวอย่าง

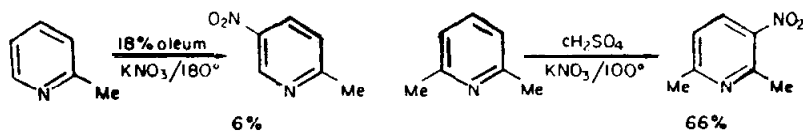


1. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไนโตร

เกิดปฏิกิริยาอย่างมาก ถึงแม้ทำปฏิกิริยาในภาวะที่รุนแรง ให้ผลิตผลเป็น 3-nitropyridine จำนวนน้อย

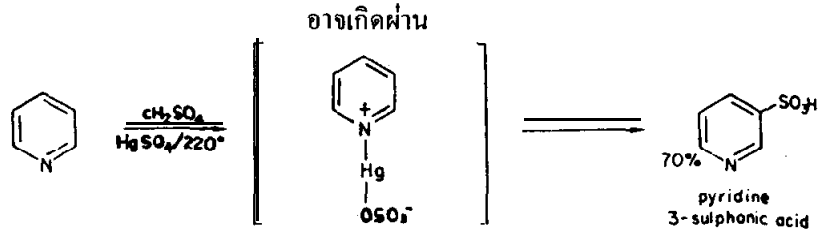


แต่ถ้าไพริดีนมีหมู่แทนที่เป็นหมู่อัลคิล ปฏิกิริยาจะเกิดง่ายขึ้น เปรียบเทียบได้จากภาวะที่ใช้



2. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ซัลโฟนิค

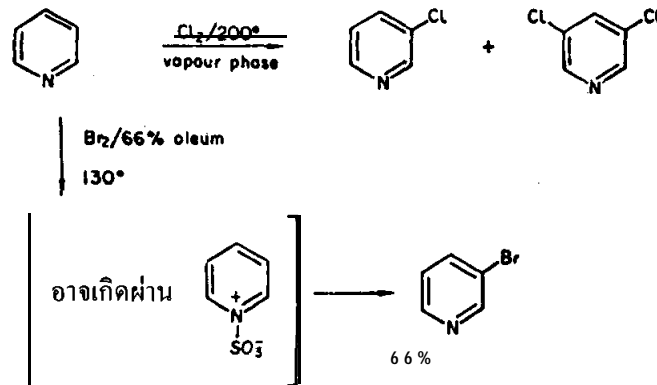
เมื่อใช้รีเอเจนต์เป็นกรดซัลฟูริกหรือ oleum ที่อุณหภูมิห้องจะไม่เกิดปฏิกิริยา แต่เมื่อให้ความร้อนที่ 320°C เป็นเวลานาน หรือใช้ปรอทซัลเฟตเป็นตัวเร่ง จะให้กรด pyridine-3-sulfonic ดังนี้



คาดว่าปรอทซัลเฟตที่ใช้เข้าไปทำปฏิกิริยาที่ไนโตรเจน ให้อินเตอร์มีเดียตเป็น pyridine-mercuric sulfate แล้วจึงเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ซัลโฟนิคที่คาร์บอน

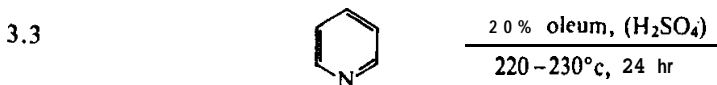
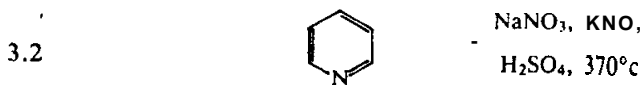
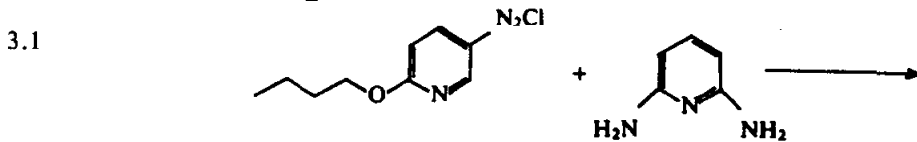
3. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่แฮไลด์

เมื่อใช้รีเอเจนต์เป็นโบรมีนหรือคลอรีน จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 3 และ/หรือ 5 สำหรับปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยโบรมีน ใช้โบรมีนใน oleum เป็นรีเอเจนต์ โดยคาดว่าเกิดผ่านอินเตอร์มีเดียตเป็น pyridinium-1, 3-sulfonate ส่วนปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยคลอรีนมักใช้คลอรีนในภาวะที่เป็นไอที่ 200°ซ ดังนี้



แบบฝึกหัด

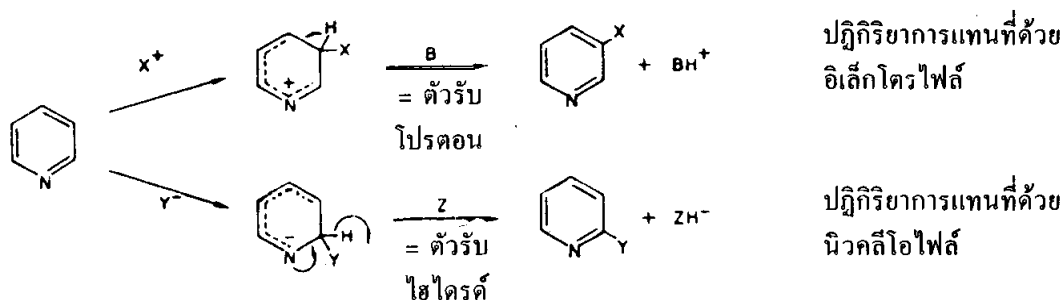
3. จงเขียนผลิตภัณฑ์ได้จากปฏิกิริยาต่อไปนี้



4. จงเขียนสมการและอธิบายว่า ทำไมเมื่อไพริดีนทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์แล้ว อิเล็กโตรไฟล์จะเข้าที่ตำแหน่งที่ 3 ของวงไพริดีนเสมอ

4.3 ปฏิกิริยาระหว่างไพริดีนกับนิวคลีโอไฟล์

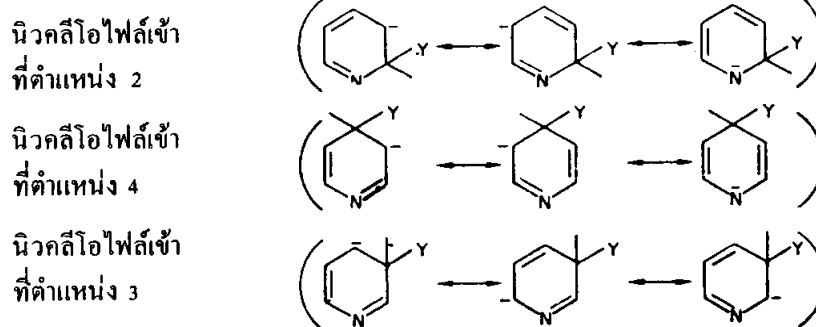
พิจารณาสมการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างการแทนที่ไฮโดรเจนด้วยนิวคลีโอไฟล์และอิเล็กโตรไฟล์



จะเห็นว่าขั้นตอนสุดท้ายของปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ มีการขจัดไฮโดรเจนออกในรูปของโปรตอน ส่วนปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ขจัดออกในรูปไฮไดรด์ ซึ่งเกิดขึ้นได้ยาก ต้องมีสารที่สามารถรับไฮไดรด์ได้จึงเกิดปฏิกิริยา ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์อาจเกิดผ่านกลไกได้ 2 แบบ ดังนี้

1. แบบเพิ่มเข้า-ขจัดออก ประกอบด้วยขั้นตอนสำคัญ 2 ขั้นตอน คือ เป็นปฏิกิริยาการเพิ่มเข้าด้วยนิวคลีโอไฟล์ก่อนแล้วมีการขจัดไฮไดรด์
2. แบบขจัดออก-เพิ่มเข้า ส่วนใหญ่จะเป็นปฏิกิริยาการแทนที่แอสโตเจนด้วยนิวคลีโอไฟล์ โดยเกิดปฏิกิริยาการขจัดแอสโตเจนก่อนแล้วจึงมีการเพิ่มเข้าของนิวคลีโอไฟล์

เมื่อไพริดีนเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ มักเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่ง 2 หรือ 6 และ 4 ซึ่งพิสูจน์ได้จากเสถียรภาพของอินเตอร์มีเดียตที่เกิดขึ้นเนื่องจากการแทนที่ที่ตำแหน่งต่าง ๆ กัน ดังนี้



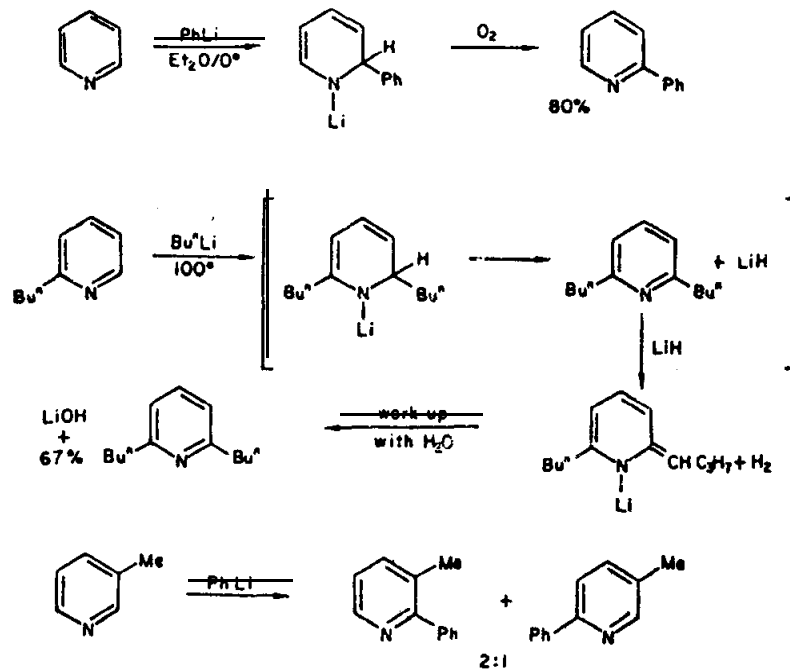
จะเห็นว่าเมื่อนิวคลีโอไฟล์เข้าที่ตำแหน่ง 2, 4 นั้น มีโครงสร้างหนึ่งในโคโรนามีประจุลบ

1. ปฏิกริยาการแทนที่ที่มีการจัดไฮโดรด์

ก. ปฏิกริยาการแทนที่ด้วยหมู่อัลคิลและเอริล

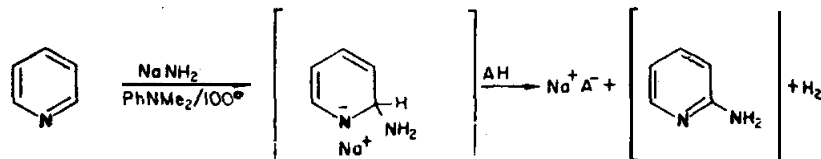
รีเอเจนต์ที่ใช้ส่วนใหญ่เป็นอัลคิลหรือเอริลลิเทียม เกิดผ่านกลไก 2 ขั้นตอน คือ ปฏิกริยาการรวมตัวกับ organolithium ให้อินเตอร์มีเดียตเป็นเกลือ dihydropyridine lithium ซึ่งในบางปฏิกริยาสามารถแยกออกมาได้ แล้วจึงเกิดปฏิกริยาจัดไฮโดรด์ซึ่งทำได้หลายวิธี เช่น ทำปฏิกริยาออกซิเดชัน ให้ไพริดีนที่มีหมู่แทนที่เป็นอัลคิลหรือเอริล

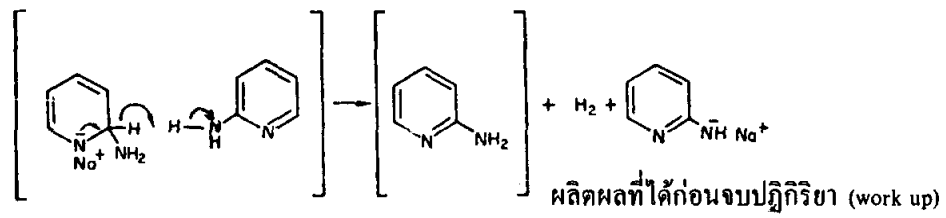
ตัวอย่าง



ข. ปฏิกริยาการแทนที่ด้วยหมู่อะมิโน

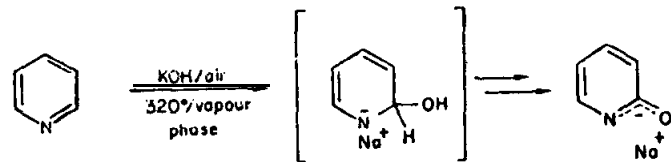
ที่สำคัญคือ ปฏิกริยา Tschitschibabin ซึ่งใช้โซดาไมด์เป็นรีเอเจนต์ มีการจัดแกสไฮโดรเจน โดยทั่วไปเกิดปฏิกริยาที่ตำแหน่งที่ 2 และ/หรือ 6 แต่ถ้าทั้งสองตำแหน่งมีหมู่แทนที่อยู่แล้ว จะเกิดที่ตำแหน่งที่ 4 แต่ปริมาณลดลงมาก





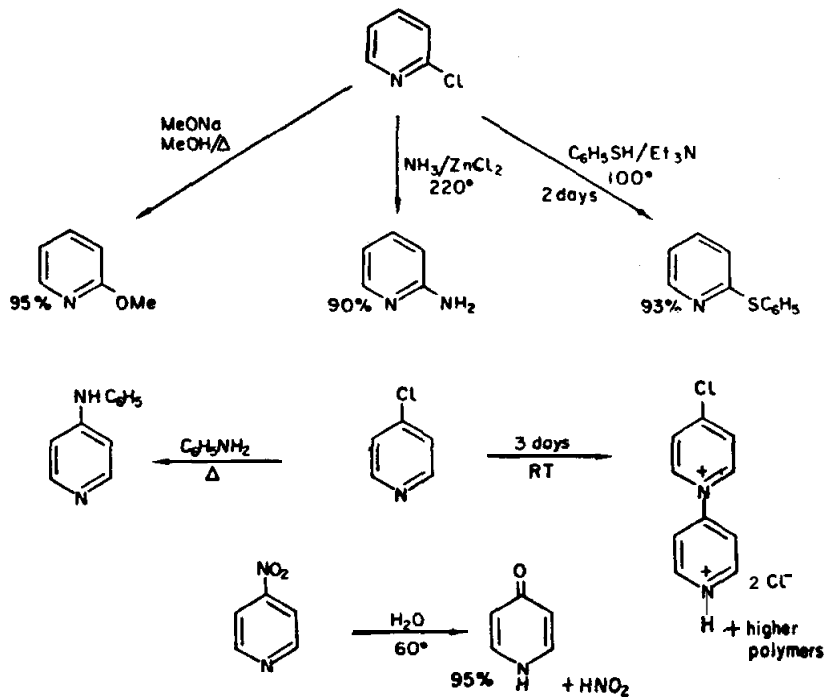
ค. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไฮดรอกซิล

เนื่องจากไฮดรอกไซด์ไอออนเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่อ่อน จึงทำปฏิกิริยากับไพริดีนเมื่ออุณหภูมิสูงมากเท่านั้น ให้ผลิตภัณฑ์เป็นเกลือโซเดียมของ α -pyridone จำนวนน้อย

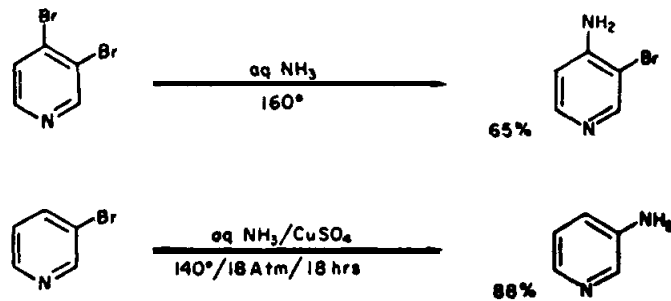


2. ปฏิกิริยาการแทนที่หมู่แฮไลด์

เมื่อไพริดีนมีหมู่แทนที่เป็นแฮไลเจนที่ตำแหน่ง 2, 6 หรือ 4 จะถูกแทนที่ได้ด้วยนิวคลีโอไฟล์

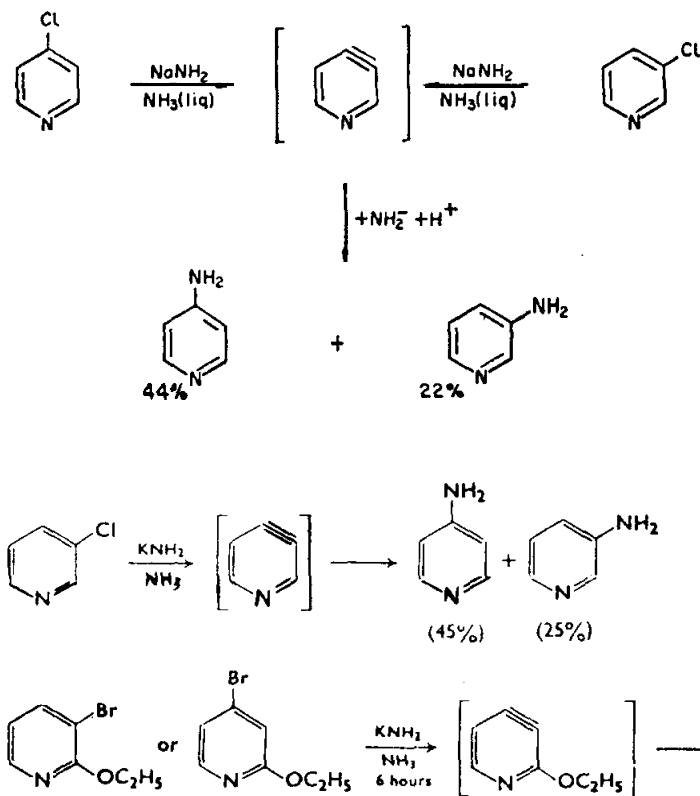


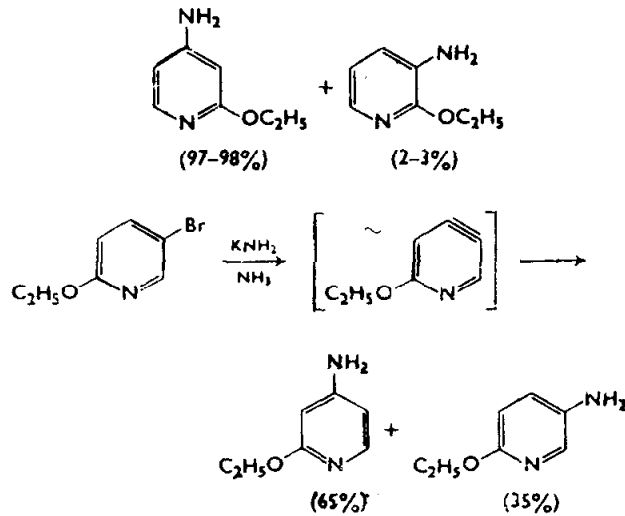
ตัวอย่างข้างล่างแสดงให้เห็นว่า เมื่อแฮโลเจนอยู่ตำแหน่งที่ 3 ไม่เกิดปฏิกิริยา ยกเว้น
เมื่อมีตัวเร่งและทำปฏิกิริยาในภาวะที่รุนแรง เช่น ตัวอย่างที่ 2



จากตัวอย่างข้างบนทั้งหมดจะเห็นว่า เป็นปฏิกิริยาที่นิวคลีโอไฟล์เข้าแทนที่ตำแหน่งที่มีแฮโลเจนโดยตรง และนิวคลีโอไฟล์ที่ใช้เป็นเบสอ่อน แต่ถ้านิวคลีโอไฟล์ที่ใช้เป็นเบสแรง ปฏิกิริยาจะแตกต่างกันไป คือ เบสที่ใช้จะดึงโปรตอนของไพริดีนและมีการจัดแฮไลด์ในรูปของไฮโดรเจนแฮไลด์ ให้อินเตอร์มีเดียตเป็น pyridyne แล้วจึงเกิดปฏิกิริยากับนิวคลีโอไฟล์ ให้ผลิตภัณฑ์เป็นสารผสมของ 2 ไอโซเมอร์

ตัวอย่าง

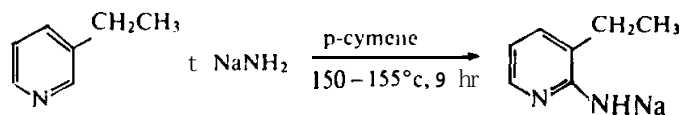




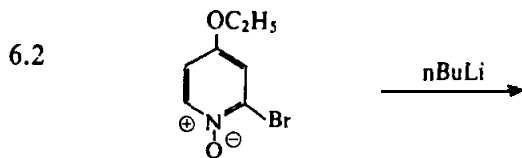
จากตัวอย่างจะเห็นว่า ปฏิกิริยาเกิดได้ดีถ้าเฮโลเจนอยู่ที่ตำแหน่งที่ 3 หรือ 4 โดยเกิดผ่านอินเตอร์มีเดียตเป็น 3,4-pyridyne เท่านั้น ไม่มี 2,3-pyridyne เกิดขึ้นเลย

แบบฝึกหัด

5. จงเขียนกลไกของปฏิกิริยาอย่างละเอียด

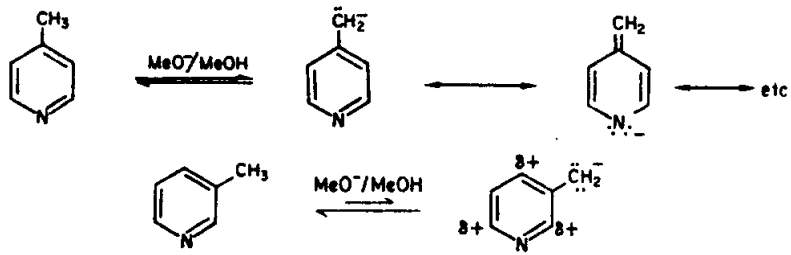


6. จงเขียนกลไกและอินเตอร์มีเดียตของปฏิกิริยาต่อไปนี้



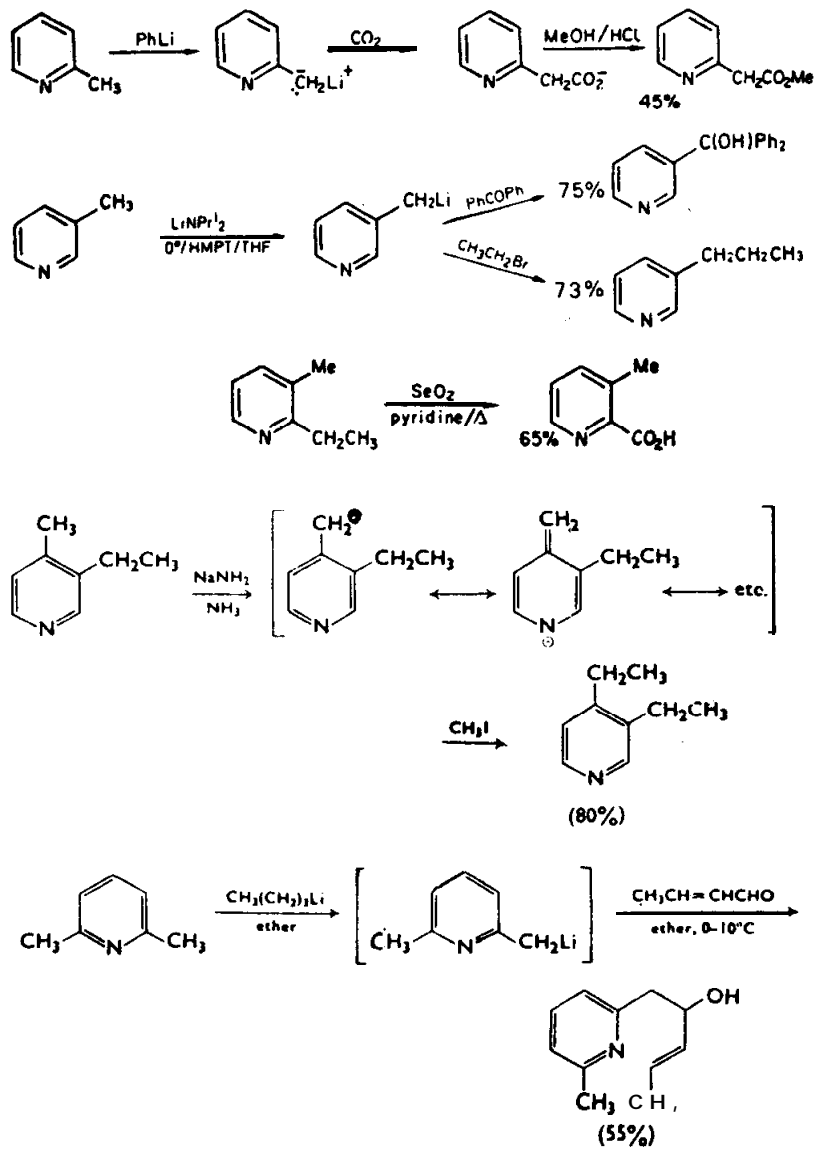
4.4 ปฏิกิริยาของอัลคิลไพรีดีน

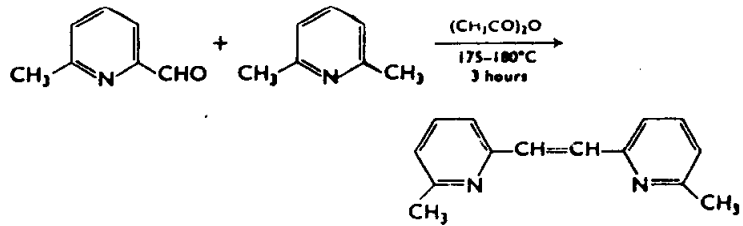
ปฏิกิริยาที่สำคัญคือ การขจัดโปรตอนออกจากหมู่อัลคิล โดยลำดับความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาเป็น 4-alkylpyridine > 2- >> 3- ในอัตราส่วน 180 : 130 : 1 ที่เป็นเช่นนี้ เนื่องจากคาร์เบนไอออนที่ตำแหน่งที่ 4 และ 2 สามารถมีเรโซแนนซ์กับไนโตรเจนของไพรีดีนได้



และคาร์เบนไอออนที่เกิดขึ้นทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ได้

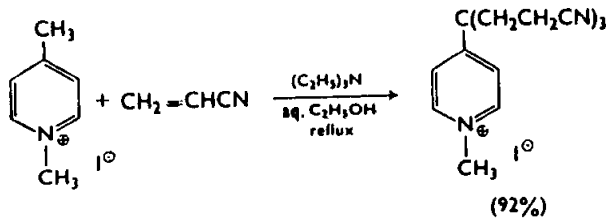
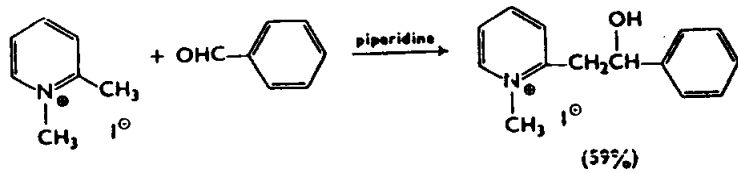
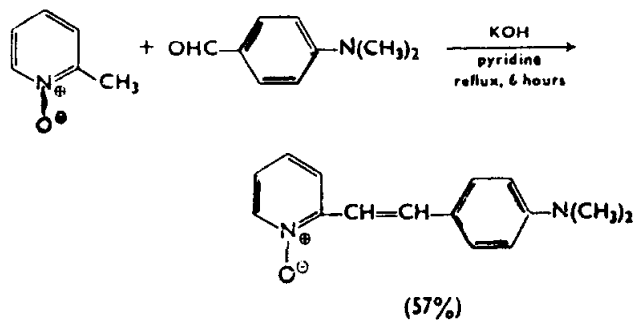
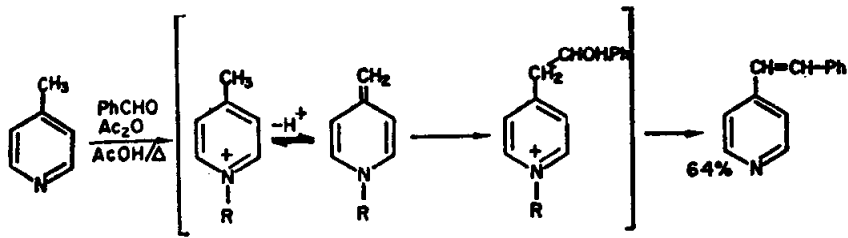
ตัวอย่าง





ถ้าไนโตรเจนของไพริดีนถูกทำให้มีประจุบวก เช่น เป็น N-oxide หรือเกลือ pyridinium โปรตอนของหมู่อัลคิลจะมีสภาพกรดสูงขึ้น ซึ่งสังเกตได้จากภาวะที่ใช้ในปฏิกิริยา

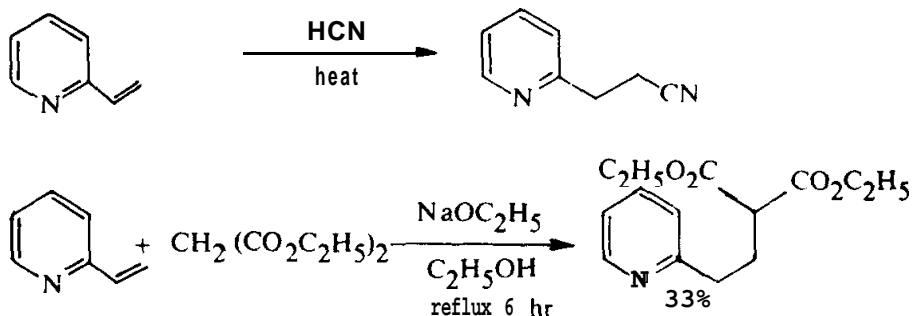
ตัวอย่าง



4.5 ปฏิกริยาของไวนิลไพรีดีน

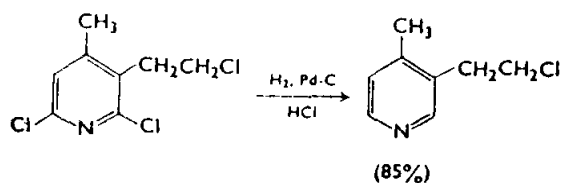
ถ้าไพรีดีนมีหมู่แทนที่เป็นหมู่วินิลที่ตำแหน่ง 2 หรือ 4 จะทำให้ตำแหน่งบีตาของหมู่วินิลมีประจุค่อนข้างเป็นบวก (ขาดอิเล็กตรอน) เนื่องจากอิเล็กโตรเนกาติวิตีของไนโตรเจน จึงเกิดปฏิกิริยาได้กับนิวคลีโอไฟล์ โดยเกิดปฏิกิริยาการรวมตัวแบบ Michael

ตัวอย่าง

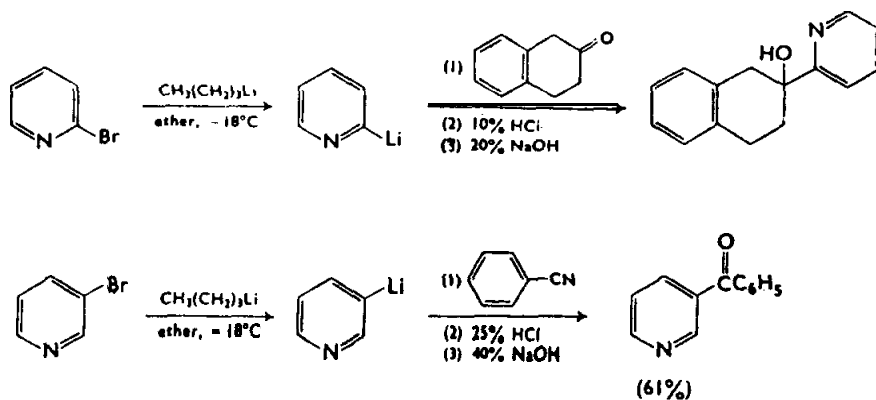


4.6 ปฏิกริยาของแฮโลไพรีดีน

เมื่อไพรีดีนมีหมู่แทนที่เป็นแฮโลเจนและอยู่ที่ตำแหน่งที่ 2 หรือ 6 จะถูกแทนที่ได้ด้วยไฮโดรเจน ดังนี้

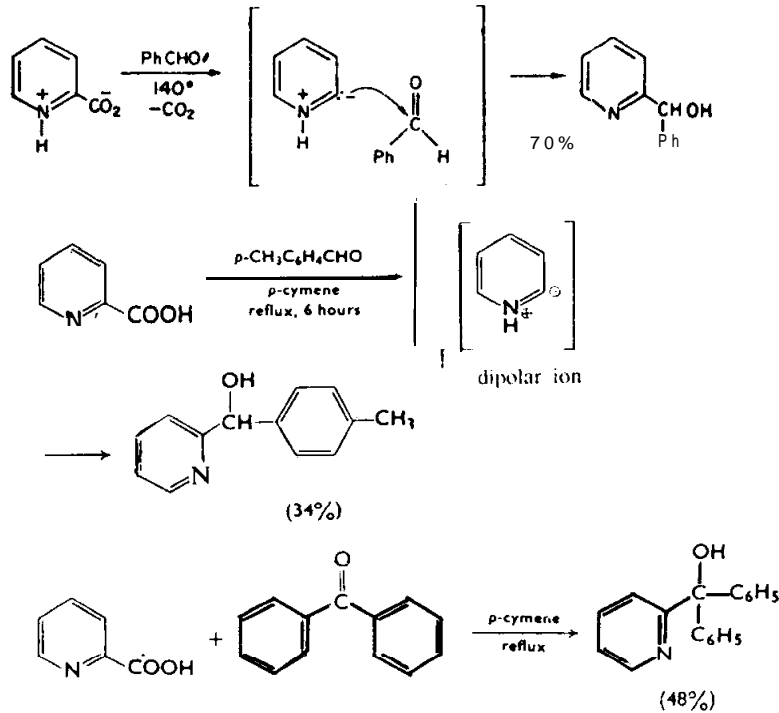


สำหรับโบรมไพรีดีน สามารถเปลี่ยนให้เป็น Grignard รีเอเจนต์และอนุพันธ์ของลิเทียมได้ ซึ่งสารประกอบเหล่านี้สามารถทำปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ต่าง ๆ ได้



4.7 ปฏิกิริยาของกรดไพริดีนคาร์บอกซิลิก

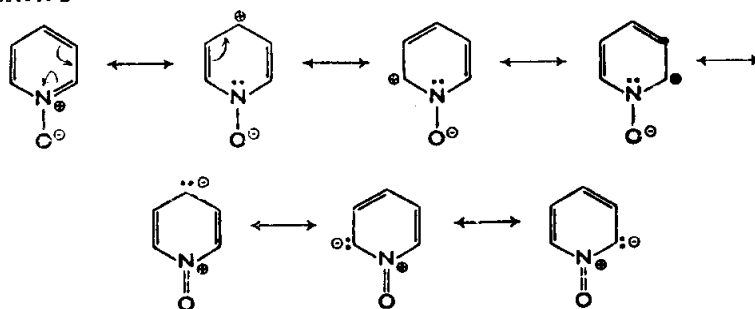
เมื่อไพริดีนมีหมู่แทนที่เป็นกรดคาร์บอกซิลิก จะเกิดปฏิกิริยาการขจัดคาร์บอนไดออกไซด์ ได้ โดยความยากง่ายในการขจัดจะเป็น 2-→4-→3- และคาร์เบนไอออนที่เกิดขึ้นสามารถทำปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ได้ ดังนี้



4.8 ปฏิกิริยาของ pyridine-N-oxide

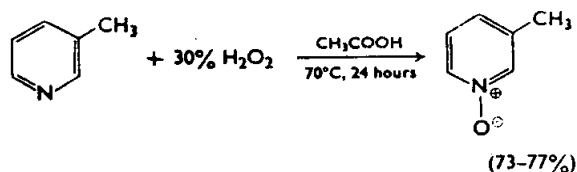
สารประกอบ pyridine-N-oxide เป็นอนุพันธ์ของไพริดีน ซึ่งให้ปฏิกิริยาแตกต่างไปจากปฏิกิริยาของไพริดีน คือ สามารถเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไนโตรได้ขณะที่ไพริดีนไม่เกิดปฏิกิริยา และยังใช้เป็นอินเตอร์มีเดียตในการสังเคราะห์ไพริดีนได้อีกด้วย

โครงสร้างเรโซแนนซ์

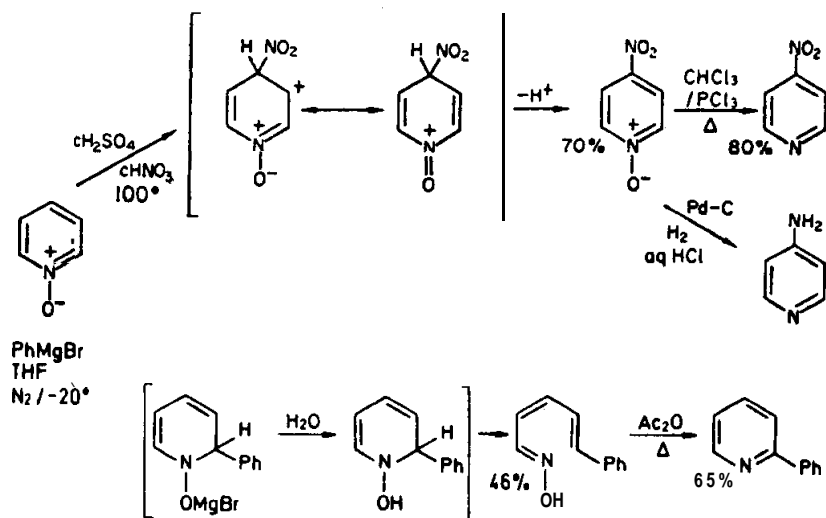


พิจารณาโครงสร้างเรโซแนนซ์ของ pyridine-N-oxide พบว่า ออกซิเจนเพิ่มความหนาแน่นของวงไพริดีนที่ตำแหน่ง 2, 4, 6

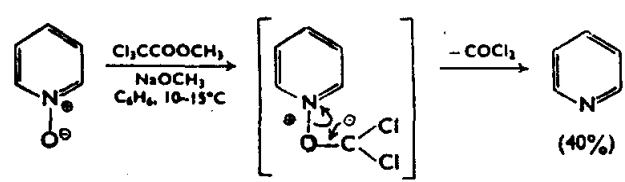
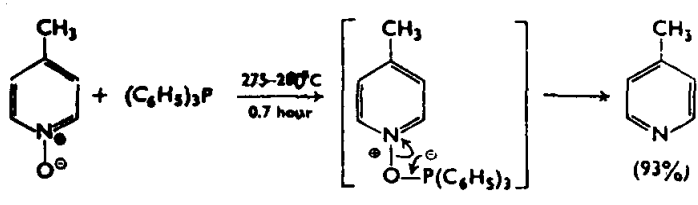
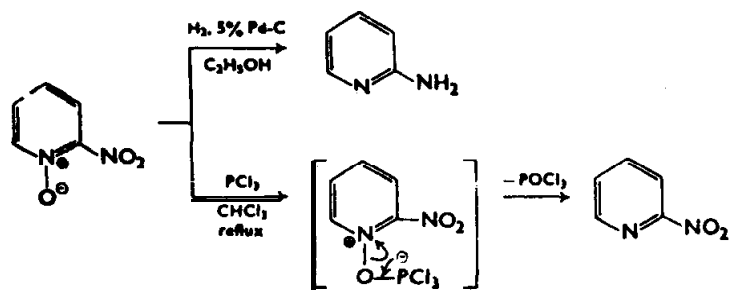
สังเคราะห์ pyridine-N-oxide ได้จากปฏิกิริยาระหว่างไพริดีนกับไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ในกรด ดังนี้



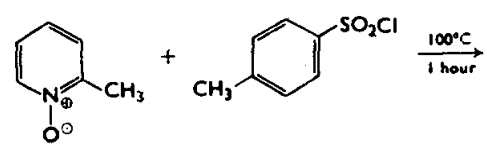
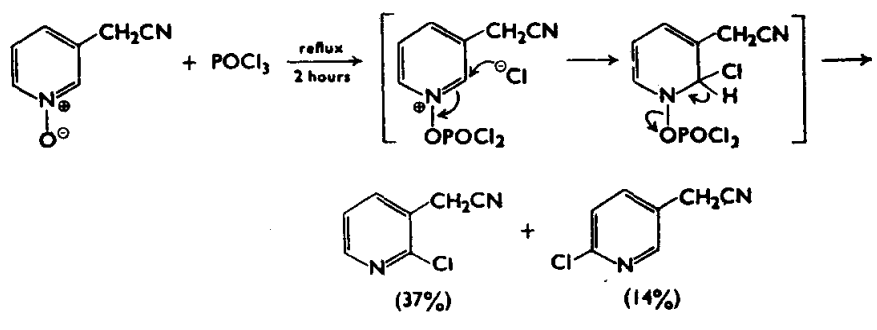
ปฏิกิริยาต่อไปนี้แสดงให้เห็นว่า pyridine-N-oxide สามารถเกิดปฏิกิริยาได้ทั้งกับอิเล็กโตรไฟล์ (ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไนโตร) และนิวคลีโอไฟล์ (ปฏิกิริยากับ Grignard รีเอเจนต์) โดยปฏิกิริยาหลังจะเกิดที่ตำแหน่งที่ 2 แล้วจึงเกิดการเปิดวงให้ oxime หลังจากให้ความร้อนกับแอซีติกแอนไฮไดรด์เกิดการปิดวงและขจัดน้ำ ให้ไพริดีน

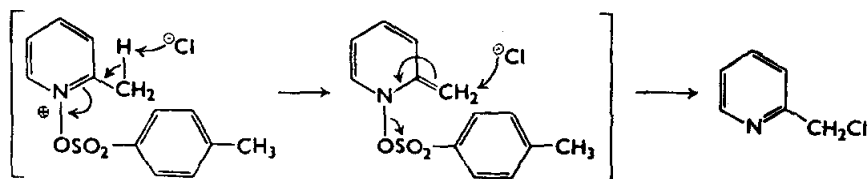


การสังเคราะห์ไพริดีนจาก pyridine-N-oxide ได้ โดยการแตกพันธะไนโตรเจน-ออกซิเจน ซึ่งทำได้หลายวิธี เช่น ริคโวลต์โดยใช้ 5% แพลเลเดียม/ผงถ่านในเอทานอล หรือใช้รานี-นิกเกิล (Raney Nickel) ในแอซีติกแอนไฮไดรด์หรือเอทานอล หรือให้ทำปฏิกิริยากับฟอสฟอรัสไตรแฮไลด์ (PX₃) ในตัวทำละลายเฉื่อย, trisubstituted phosphine หรือ dichlorocarbene ดังนี้



แต่ถ้าใช้รีเอเจนต์เป็นฟอสฟอรัสเพนตาแฮไลด์ (PX₅), ฟอสฟอรัสออกซีแฮไลด์ (POCl₃) หรือสารประกอบแฮไลด์ที่ว่องไวอื่น ๆ ผลผลิตที่ได้้นอกจากเกิดการแตกพันธะไนโตรเจน-ออกซิเจนแล้ว ยังเกิดการแทนที่ด้วยแฮไลด์ โดยจะเกิดที่ตำแหน่งที่ 2 และ/หรือ 6 ถ้าตำแหน่งที่ 2 มีหมู่แทนที่อยู่แล้ว จะเกิดที่ตำแหน่งที่ 6 แต่ถ้าที่ตำแหน่ง 2 มีหมู่แทนที่เป็นเมทิล จะเกิดการแทนที่ที่หมู่เมทิลนั้นแทน ดังนี้

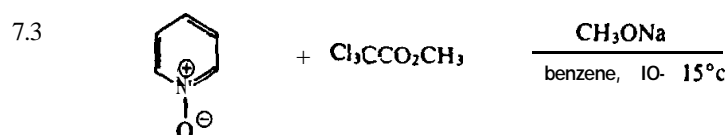
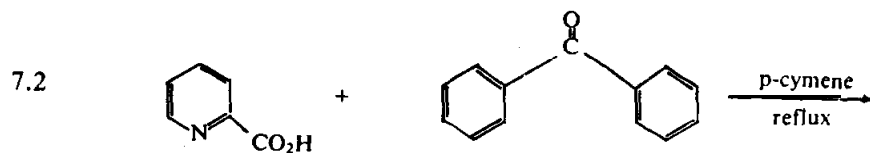




จากปฏิกิริยาที่กล่าวมาแล้วข้างต้น แสดงให้เห็นว่าสามารถใช้ pyridine-N-oxide เป็นอินเทอร์มีเดียตในการสังเคราะห์อนุพันธ์ของไพริดีนที่ไม่สามารถสังเคราะห์จากไพริดีนโดยตรงได้ เช่น สังเคราะห์ 4-nitropyridine ซึ่งไม่สามารถทำได้จากปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไนโตรที่วงไพริดีนโดยตรงได้ ดังนั้น จึงต้องสังเคราะห์โดยผ่านอินเทอร์มีเดียตเป็น pyridine-N-oxide แล้วจึงทำลายพันธะไนโตรเจน-ออกซิเจนที่หลัง เป็นต้น

แบบฝึกหัด

7. จงเขียนกลไกและผลิตภัณฑ์ของปฏิกิริยาต่อไปนี้



8. จงเตรียม 2-vinylpyridine จาก 2-methylpyridine และรีเอเจนต์อื่นที่เหมาะสม

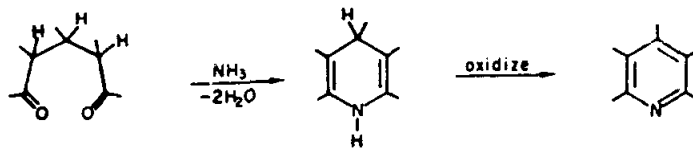
สรุป

1. คุณสมบัติทั่วไปของไพริดีน

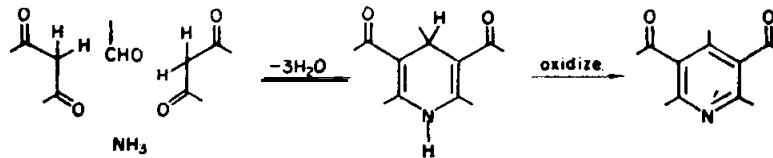
เป็นสารประกอบอะโรมาติกที่อิเล็กตรอนคู่ของไนโตรเจนไม่ได้ใช้ในการทำให้โมเลกุลเป็นอะโรมาติก จึงแสดงคุณสมบัติเป็นเบส โดยความเป็นเบสขึ้นกับชนิดของหมู่แทนที่ อิเล็กตรอนคู่ของไนโตรเจนสามารถเกิดพันธะกับอิเล็กโตรไฟล์ได้ ให้โมเลกุลที่มีขั้ว เกิดปฏิกิริยาได้ดีกับสารประกอบพวกนิวคลีโอไฟล์ที่ตำแหน่ง 2 หรือ 6 และ 4

2. การสังเคราะห์

2.1 จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1 และ 5 กับแอมโมเนีย หรือ hydroxylamine (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 4.1)

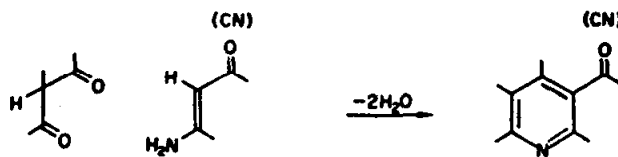


2.2 ปฏิกิริยาสังเคราะห์แบบ Hantzsch เป็นการสังเคราะห์ไพริดีนที่สมมาตรจากสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1 และ 3 จำนวน 2 โมเลกุล กับแอมโมเนียและอัลดีไฮด์อย่างละ 1 โมเลกุล (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 4.1)

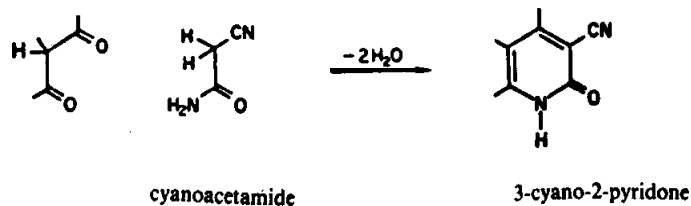


เกิดจากการรวมตัวแบบ Michael ของอินเตอริมีเดียต 2 ชนิดคือ สารประกอบ β -amino- α, β -unsaturated carbonyl และสารประกอบ alkylidene หรือ arylidene-1,3-dicarbonyl

2.3 เป็นการสังเคราะห์ไพริดีนที่ไม่สมมาตร จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1 และ 3 กับ enaminone หรือไนไตรล์ (ดูข้อ 3 จากหัวข้อที่ 4.1)



2.3 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Guareshi เป็นการสังเคราะห์ไพริดีนจากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1 และ 3 กับ cyanoacetamide ในภาวะที่เป็นด่างเล็กน้อย (ดูข้อ 4 จากหัวข้อที่ 4.1)



3. ปฏิกริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์

3.1 ที่ไนโตรเจน (ดูข้อ 4.2.1 จากหัวข้อที่ 4.8) เกิดปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ได้เกือบทุกชนิด เช่น ปฏิกิริยากับหมู่ไนโตร ซัลโฟนิค และอื่น ๆ

3.2 ที่คาร์บอน (ดูข้อ 4.2.2 จากหัวข้อที่ 4.2) เกิดปฏิกิริยาาก เนื่องจากจะเกิดปฏิกิริยาที่ไนโตรเจนก่อนเสมอ ถ้าเกิดปฏิกิริยาจะเกิดที่ตำแหน่งที่ 3 และ 5 หมู่แทนที่มีผลต่อการเกิดปฏิกิริยา

4. ปฏิกริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ (ดูหัวข้อที่ 4.3)

เกิดที่คาร์บอนที่ตำแหน่งที่ 2 หรือ 6 และ 4 โดยเกิดผ่านกลไก 2 แบบ คือ

- แบบเพิ่มเข้า-ขจัดออก เป็นปฏิกิริยาที่มีการขจัดไฮโดรด์
- แบบขจัดออก-เพิ่มเข้า เป็นการแทนที่แฮไลเจน โดยผลิตผลที่เกิดขึ้นขึ้นกับชนิดของนิวคลีโอไฟล์ที่ใช้ เช่น

ก. ถ้าใช้นิวคลีโอไฟล์ที่เป็นเบสอ่อน เกิดการแทนที่โดยตรง โดยแฮไลเจนที่ตำแหน่งที่ 4 จะถูกแทนที่ง่ายที่สุด

ข. ถ้าใช้นิวคลีโอไฟล์ที่เป็นเบสแก่ เกิดการขจัดไฮโดรเจนแฮไลด์ ให้อินเตอร์มีเดียตเป็น 3, 4 - pyridyne

5. ปฏิกริยาของอัลคิลไพรีดีน (ดูหัวข้อที่ 4.4)

หมู่อัลคิลที่อยู่ตำแหน่ง 2 หรือ 6 และ 4 จะถูกดึงโปรตอนได้ง่าย ซึ่งจะทำปฏิกิริยาต่อกับอิเล็กโตรไฟล์ใด ๆ ก็ได้ ถ้าเปลี่ยนไพรีดีนให้เป็น pyridine-N-oxide หรือเกลือ pyridinium จะเกิดปฏิกิริยาง่ายขึ้น

6. ปฏิกริยาของไวนิลไพรีดีน (ดูหัวข้อที่ 4.5)

ถ้าไพรีดีนมีหมู่ไวนิลที่ตำแหน่ง 2 หรือ 6 และ 4 จะเกิดปฏิกิริยาการเพิ่มเข้าแบบ Michael

7. ปฏิกริยาของแฮโลไพรีดีน (ดูหัวข้อที่ 4.6)

ถ้าไพรีดีนมีหมู่แฮโลเจนที่ตำแหน่งที่ 2 หรือ 4 จะถูกแทนที่ได้ด้วยไฮโดรเจนหรือโลหะ (นอกจากนิวคลีโอไฟล์ที่ได้ศึกษามาแล้วในตอนต้น)

8. ปฏิกิริยาของกรดไพริดีนคาร์บอกซิลิก (ดูหัวข้อที่ 4.7)

จะเกิดการขจัดคาร์บอนไดออกไซด์ให้ dipolar ion ซึ่งเกิดปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ได้ ถ้าเปลี่ยนไพริดีนให้เป็นเกลือ pyridinium จะเกิดปฏิกิริยาได้ดีขึ้น

9. Pyridine – N – oxide (ดูหัวข้อที่ 4.8)

เกิดปฏิกิริยาที่วงไพริดีนได้ทั้งแบบการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์และนิวคลีโอไฟล์ สามารถแตกพันธะในโตรเจน-ออกซิเจน ให้ผลิตภัณฑ์เป็นไพริดีนได้