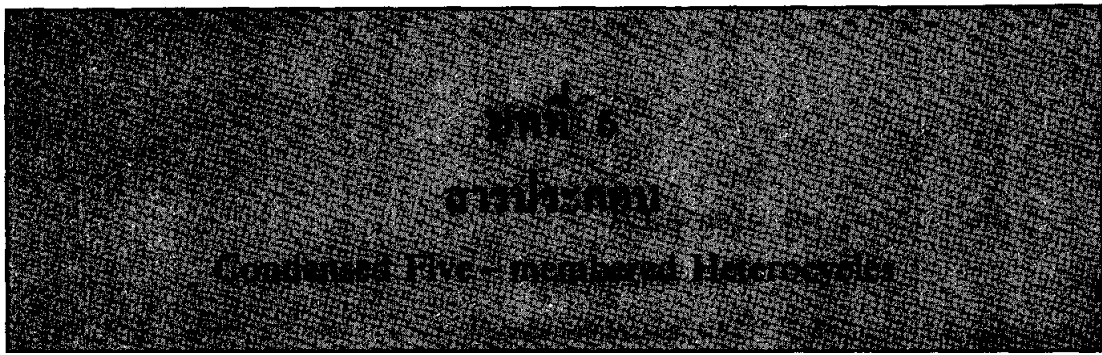


**สารบัญ**  
**สารบัญ**  
**Condensed Five-membered Heterocycles**

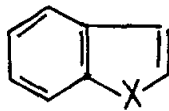
|  | หน้า        |
|--|-------------|
| <b>อังกฤษ</b>                                | <b>หน้า</b> |
| 3.1 Index                                    | 130         |
| 3.1.1 สารบัญ                                 | 130         |
| สารบัญ                                       | 130         |
| 3.1.2 สารบัญสารบัญ สารบัญสารบัญ              | 131         |
| สารบัญ                                       | 131         |
| 3.1.3 สารบัญสารบัญ สารบัญสารบัญ              | 132         |
| สารบัญ                                       | 132         |
| 3.2 Benzofuran and benzoxazole               | 133         |
| 3.2.1 สารบัญ                                 | 133         |
| 3.2.2 สารบัญสารบัญ สารบัญสารบัญ สารบัญสารบัญ | 134         |
| สารบัญสารบัญ สารบัญสารบัญ สารบัญสารบัญ       | 134         |
| สารบัญ                                       | 134         |
| <b>สาร</b>                                   | <b>หน้า</b> |



### วัตถุประสงค์

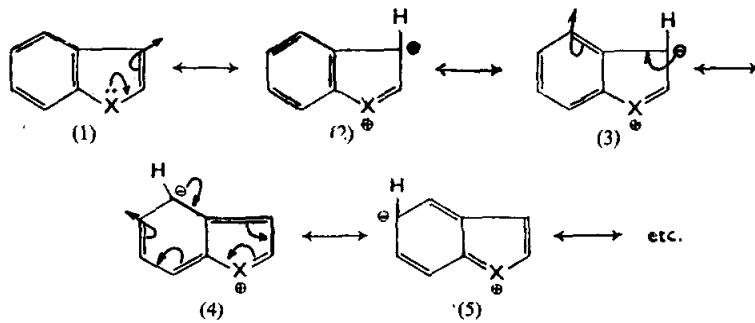
ในบทนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อให้

1. นักศึกษาสามารถอธิบายปฏิกิริยาและกลไกในการสังเคราะห์สารประกอบ indole, benzofuran และ benzothiophene ได้
2. นักศึกษาสามารถเปรียบเทียบการเกิดปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบ indole, benzofuran และ benzothiophene กับอิเล็กโตรไฟล์ได้
3. นักศึกษาสามารถนำการสังเคราะห์สารประกอบเหล่านี้มาใช้ในการสังเคราะห์สารประเภทเดียวกับที่เป็นผลิตภัณฑ์ได้จากธรรมชาติได้



เมื่อ X = NH เรียกว่า indole  
 O เรียกว่า benzofuran  
 S เรียกว่า benzothiophene

สารประกอบเหล่านี้มีคุณสมบัติทางเคมีต่างไปจาก pyrrole, furan และ thiophene แต่ยังคงมีโมเลกุลาร์ออร์บิทัลแบบเดียวกัน คือ มีไพเอเล็กตรอน 10 แทนที่จะเป็น 6 สามารถเขียนโครงสร้างเรโซแนนซ์ได้ ดังนี้



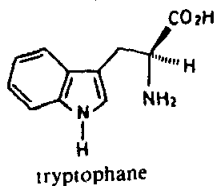
โดยโครงสร้างที่ (1)–(3) จะสำคัญที่สุด จากโครงสร้างเรโซแนนซ์พบว่า ที่ตำแหน่งที่ 3 มีอิเล็กตรอนมาก ซึ่งต่างไปจากพวก monocyclic ที่มีอิเล็กตรอนหนาแน่นที่ตำแหน่งที่ 2

### 5.1 Indole

สารประกอบ indole และ indole ตัวง่าย ๆ เป็นผลึกไม่มีสี มีกลิ่นคล้ายเนพทาลิน ส่วนใหญ่เสถียรในอากาศ ยกเว้นพวกที่มีหมู่แทนที่เป็นอัลคิลที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 เช่น 2-methylindole ถูกออกซิไดซ์ง่ายในอากาศแม้เก็บในขวดสีน้ำตาล

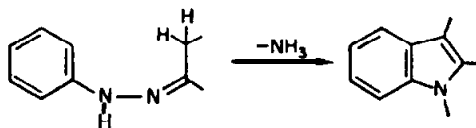
มีการสังเคราะห์ indole ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1866 จากการกลั่น oxindole ในผงสังกะสี คำว่า indole ได้มาจากคำว่า India เนื่องจากในศตวรรษที่ 16 มีการส่งสีย้อมสีน้ำเงิน (indigo) มาจากอินเดีย ซึ่งเมื่อนำสีย้อมนี้มาทำให้แตกสลาย (degradation) จะให้ indoxyl, oxindole และในที่สุดได้ indole

Tryptophane ซึ่งเป็นกรดอะมิโนที่สำคัญตัวหนึ่งของโปรตีน ก็มีนิวเคลียสเป็น indole



### 5.1.1 การสังเคราะห์

#### 1. จากปฏิกิริยาของ phenylhydrazone ของอัลดีไฮด์หรือคีโตน

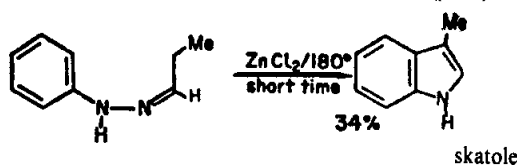
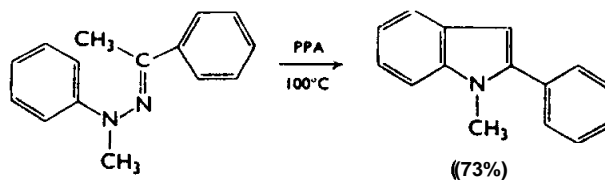
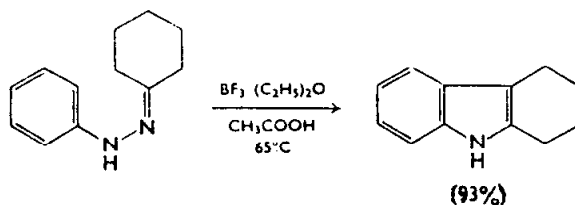
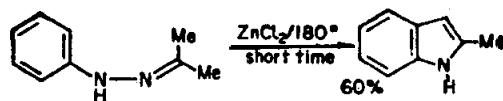


#### ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Fischer (Fischer Synthesis)

เป็นวิธีที่นิยมใช้ในการสังเคราะห์ indole จากปฏิกิริยาการรีฟลักซ์ phenylhydrazone ในภาวะที่เป็นกรด ในสังกะสีคลอไรด์ หรือโบรอนไตรฟลูออไรด์ เป็นปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่เมื่อมีกรดเป็นตัวเร่ง (acid-catalysed rearrangement) ของ phenylhydrazone และมีการขจัดแอมโมเนีย

สามารถสังเคราะห์ phenylhydrazone ได้จากการรีฟลักซ์ phenylhydrazine กับอัลดีไฮด์หรือคีโตน

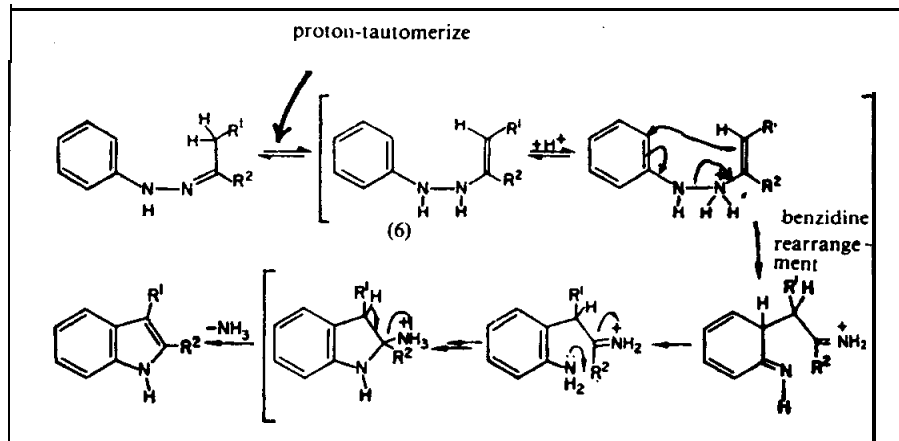
ตัวอย่าง



ปฏิกิริยานี้เกิดผ่านกลไกแบบหลายขั้นตอน ดังนี้

1. เกิดโปรตอน-ทอโทเมอไรซ์ของ hydrazone ให้อีนามีน (6)
2. เป็นปฏิกิริยา benzidine rearrangement ของอินเตอร์มีเดียต (6) ที่ถูกเพิ่มโปรตอนแล้ว
3. มีการปิดวงโดยหมู่อะมิโนทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ แล้วทำโมเลกุลให้เป็นอะโร-

## เมตริกโดยการจัดแอมโมเนีย



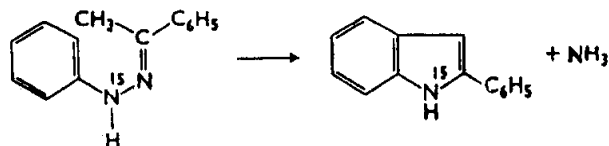
จากกลไกทำให้ทราบว่า

1. ปฏิกิริยาต้องมีกรดเป็นตัวเร่ง
2. ต้องมีอะโรเมติกเอมีนเกิดขึ้น
3. มีการจัดไนโตรเจน 1 อะตอมในรูปของแอมโมเนีย และต้องเป็นไนโตรเจนอะตอมที่อยู่ห่างวงอะโรเมติก

สามารถพิสูจน์กลไกของปฏิกิริยานี้ได้ 2 วิธี คือ

### 1. ใช้ไอโซโทปไนโตรเจน [<sup>15</sup>N]

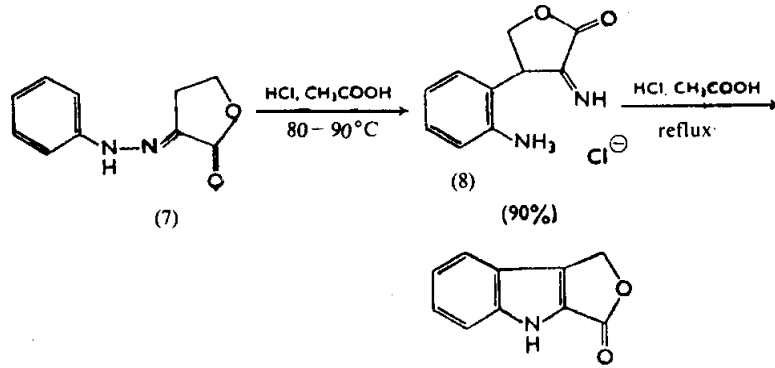
โดยสังเคราะห์ phenylhydrazone ของ acetophenone ให้ไนโตรเจนอะตอมที่ติดกับหมู่ phenyl เป็นไอโซโทป [<sup>15</sup>N] หลังจากนั้นไปทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Fischer พบว่าไนโตรเจนของแอมโมเนียที่จับได้ไม่เป็นไอโซโทป



นั่นแสดงให้เห็นว่า ไนโตรเจนอะตอมที่ถูกจัดออกในรูปของแอมโมเนียนั้น เป็นไนโตรเจนที่ไม่ติดกับวงอะโรเมติก

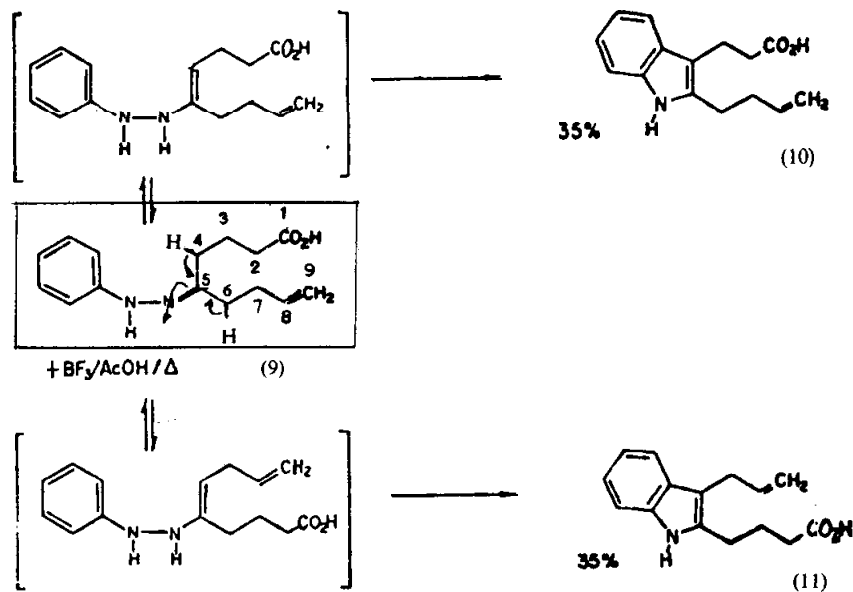
### 2. การแยกอินเทอร์มีเดียตที่เกิดขึ้น

เมื่อนำ hydrazone (7) ไปทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Fischer สามารถแยกอินเทอร์มีเดียต (8) ออกจากปฏิกิริยาได้ถึง 90% ซึ่งพบว่าเป็นอินเทอร์มีเดียตที่ได้หลังจากเกิด benzidine rearrangement แล้ว



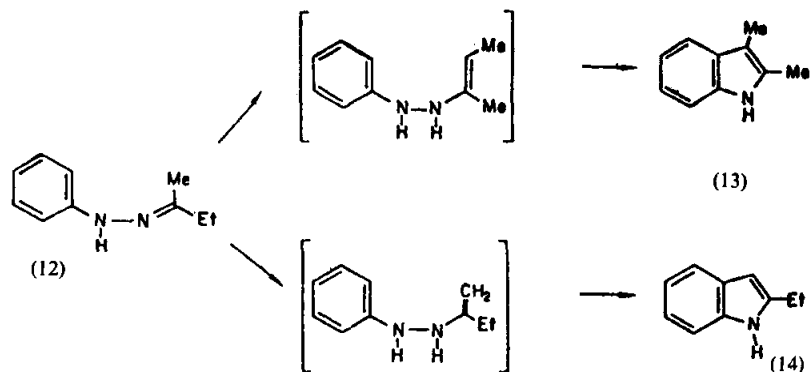
แสดงว่าปฏิกิริยานี้เกิด benzidine rearrangement ของ hydrazone ที่เกิดโปรตอนโทโทเมอไรซ์แล้วจริง

ถ้า phenylhydrazone ที่ใช้เป็นสารตั้งต้นสังเคราะห์จากคีโตนที่อสมมาตร จะได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็นสารผสมเนื่องจากสามารถเกิด ene-hydrazone ได้ 2 ทาง เช่น เมื่อนำ phenylhydrazone (9) มาทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Fischer จะได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็นสารผสมของ (10) และ (11) อย่างละเท่า ๆ กัน ทั้งนี้เนื่องจากในขั้นตอนการเกิดโปรตอนโทโทเมอไรซ์นั้น สามารถเกิดได้ที่อัลฟา-โปรตอนทั้ง 2 ข้างเท่า ๆ กัน ดังนี้

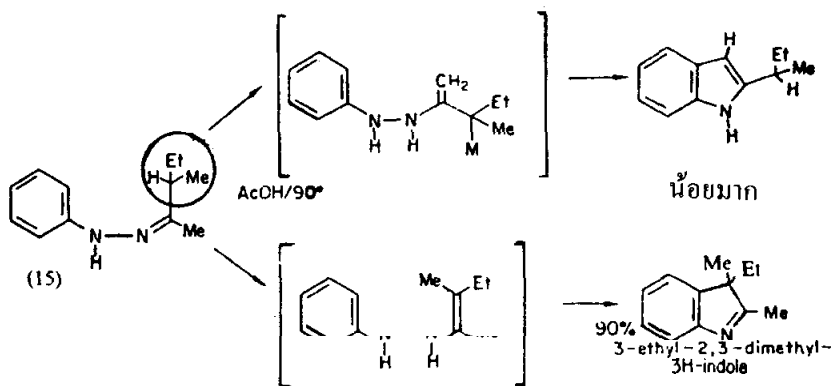


แต่พบว่าสามารถควบคุมให้ปฏิกิริยาเกิดไปทางใดทางหนึ่งได้ โดยการคุมภาวะที่ใช้ เช่น เมื่อนำ phenylhydrazone (12) มาทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Fischer ในกรดซัลฟูริก 66% จะให้ indole (13) เป็นผลิตภัณฑ์หลัก แต่ถ้าทำในกรดซัลฟูริก 86% จะให้ indole (13) และ (14)

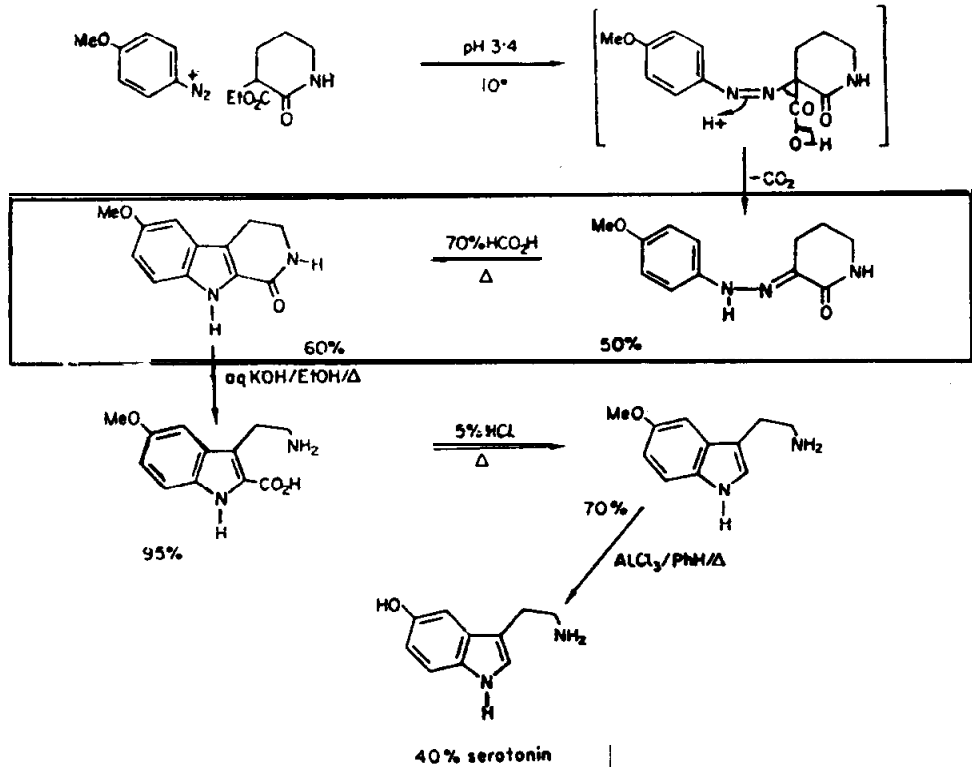
ในอัตราส่วน 1 : 1



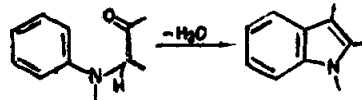
ถ้า phenylhydrazone ที่ใช้เป็นสารตั้งต้นสังเคราะห์มาจากปฏิกิริยาระหว่าง phenylhydrazine กับคีโตนที่หมู่อัลคิลมีโซแกนง เช่น phenylhydrazone (15) เมื่อนำมาทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Fischer จะให้ผลิตภัณฑ์หลักเป็น 3H-indole ดังนี้



สามารถใช้ปฏิกิริยานี้สังเคราะห์สารประกอบ serotonin ซึ่งเป็นสารที่สำคัญในการควบคุมการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางได้ ดังนี้



2. จากปฏิกิริยาระหว่างเอริลเอมีนกับสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่ไฮโดเจนที่ตำแหน่งอัลฟา

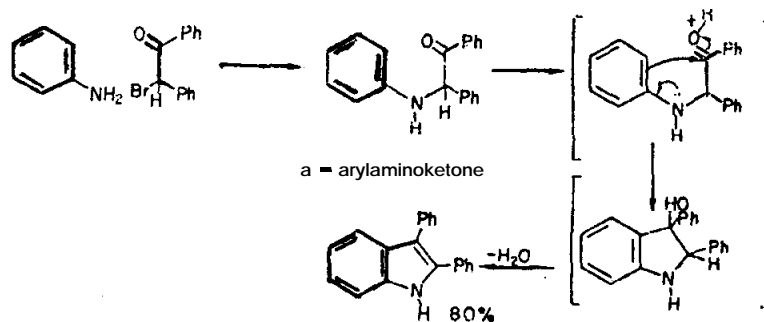


ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Bischler (Bischler Synthesis)

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

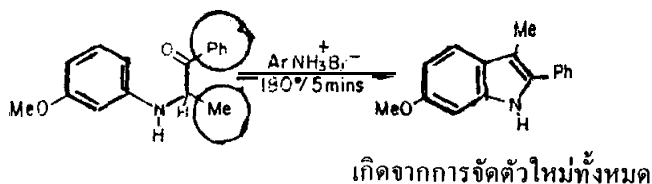
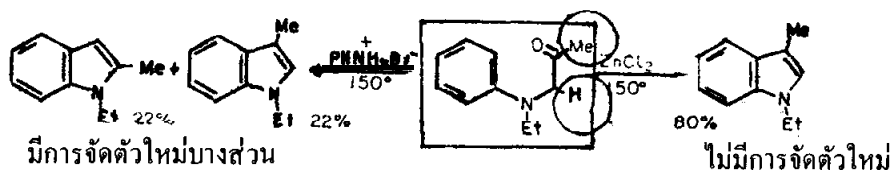
เป็นปฏิกิริยาการสร้างวงเฮเทอโร จากปฏิกิริยาระหว่างเอริลเอมีนกับสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่ไฮโดเจนที่ตำแหน่งอัลฟา โดยมีกรดหรือกรดลิวอิสเป็นตัวเร่ง ให้อินเตอร์มีเดียตเป็น  $\alpha$ -arylamino ketone หลังจากมีการปิดวงโดยการสร้างพันธะคาร์บอน-คาร์บอน และขจัดน้ำ ให้ indole ดังนี้





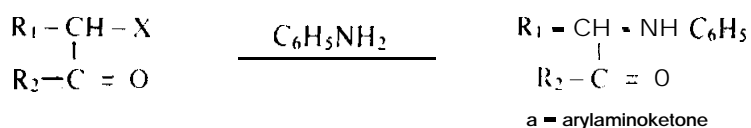
ข้อเสียของปฏิกิริยานี้คือ ถ้าสารประกอบคาร์บอนิลที่ใช้เป็นชนิดอสมมาตร ผลผลิตที่ได้จากปฏิกิริยาจะไม่แน่นอน ทำให้ไม่สามารถทำนายผลผลิตที่เกิดขึ้นได้เหมือนปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบอื่น ๆ

ตัวอย่าง

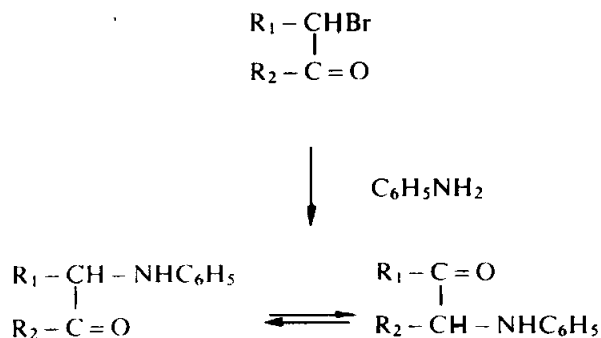


ที่เป็นเช่นนี้อธิบายได้โดยอาศัยกลไกที่เกิดขึ้นดังนี้

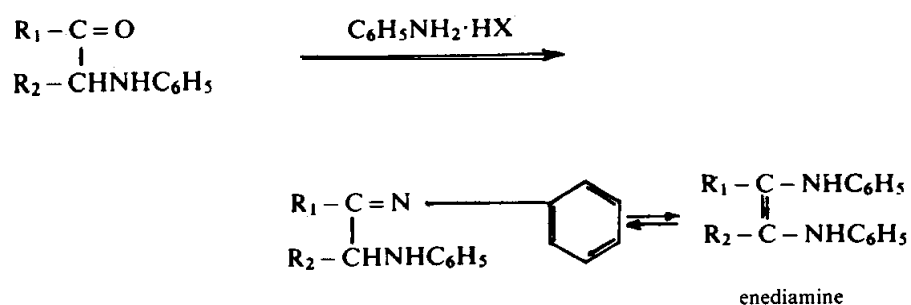
ขั้นตอนที่ 1 เป็นปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบคาร์บอนิล (คีโตน) ที่มีหมู่เฮโลเจนที่ตำแหน่งอัลฟา กับเอริลเอมีน (อนิลีน) ให้ผลผลิตเป็น  $\alpha$ -arylamino ketone



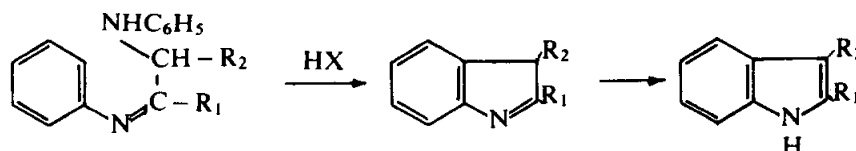
ในขั้นตอนนี้พบว่า  $\alpha$ -arylamino ketone ที่เกิดขึ้นนี้ บางครั้งไม่ได้เกิดจากการแทนที่หมู่ไฮโดรเจนโดยตรง คือ มีการจัดตัวใหม่เกิดขึ้นด้วย ดังนี้



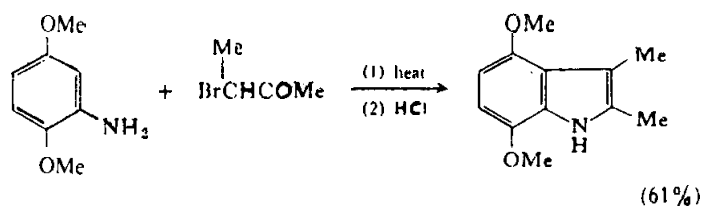
ขั้นตอนที่ 2  $\alpha$ -arylamino ketone ที่เกิดขึ้น (ไม่ว่าที่เกิดจากการแทนที่โดยตรงหรือมีการจัดตัวใหม่ก็ตาม) ทำปฏิกิริยากับเอริลเอมีนอีก 1 โมเลกุล ให้ enediamine

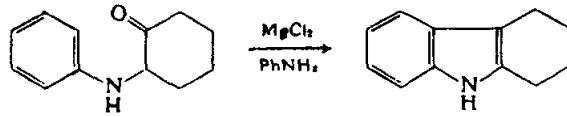


ขั้นตอนที่ 3 เป็นปฏิกิริยาการปิดวงโดยมีการจัดเอริลเอมีน (อนิลีน) ให้ indole



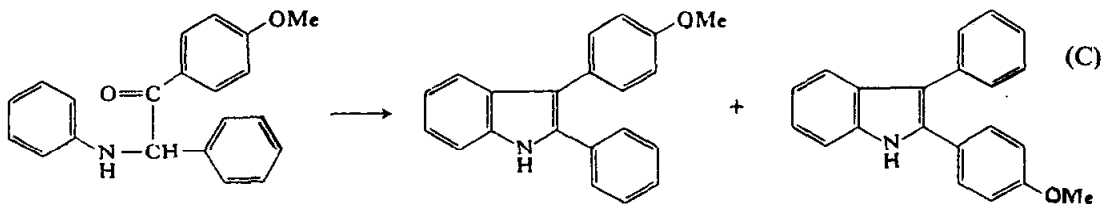
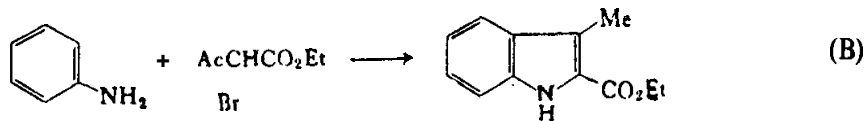
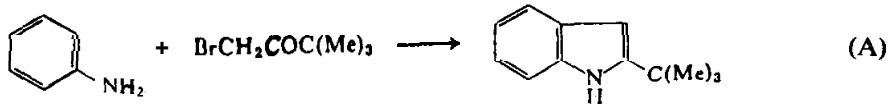
ตัวอย่างข้างล่างจะแสดงให้เห็นว่า ถ้าใช้สารประกอบคาร์บอนิลชนิดสมมาตร ผลผลิตที่ได้จะเป็นผลิตภัณฑ์เดียว ดังนี้



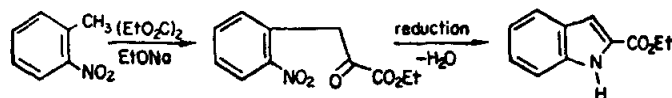


(88%)

แต่ถ้าสารประกอบคาร์บอนิลเป็นชนิดอสมมาตร ผลผลิตที่ได้จะไม่แน่นอน ขึ้นกับว่าสารประกอบ  $\alpha$ -arylamino ketone ที่เกิดขึ้นในขั้นตอนที่ 1 นั้น เกิดจากการแทนที่โดยตรง (สมการ (A)) หรือเกิดจากการจัดตัวใหม่บางส่วน (สมการ (C)) หรือเกิดจากการจัดตัวใหม่ทั้งหมด (สมการ (B)) ดังนี้



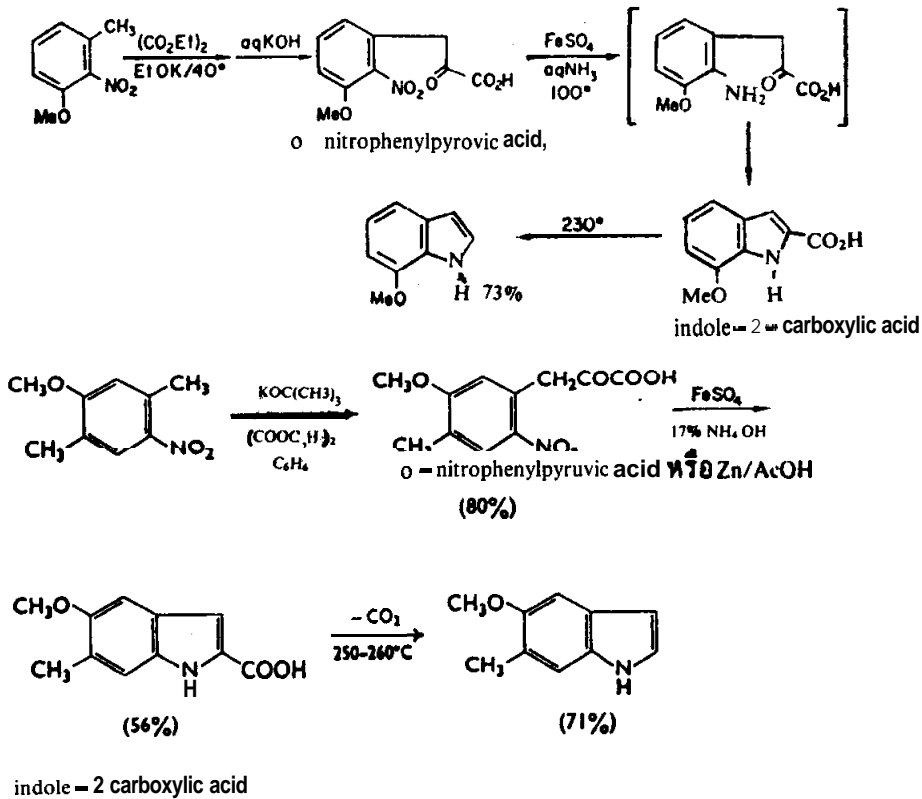
3. จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบโทลูอินที่มีหมู่ไนโตรที่ตำแหน่งออร์โท กับเอทิล-ออกซาเลต



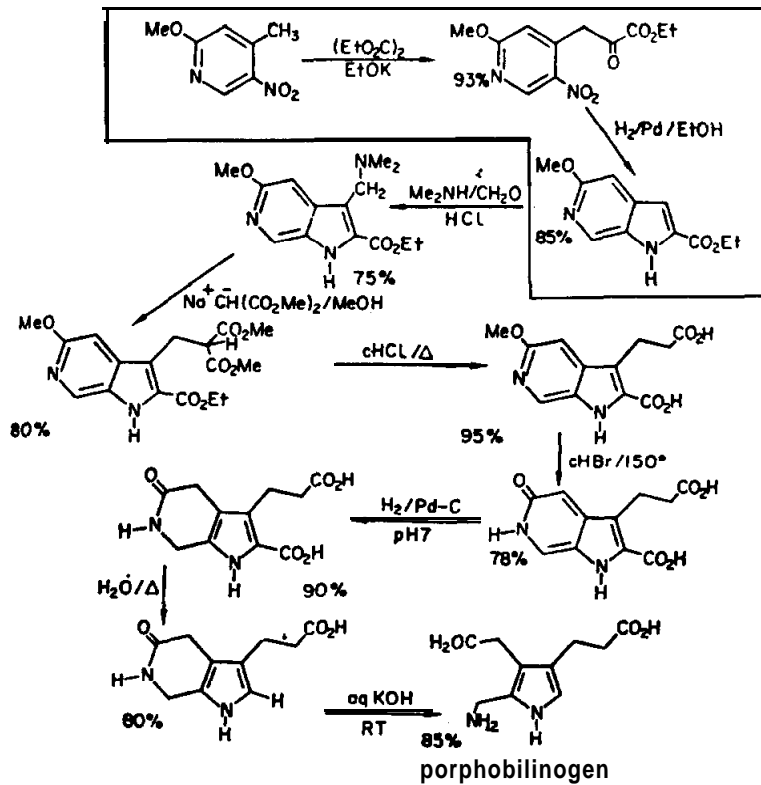
**ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Reissert (Reissert Synthesis)**

เป็นปฏิกิริยาที่นิยมใช้ในการสังเคราะห์ indole ที่มีหมู่แทนที่ที่วงไฮโม เป็นปฏิกิริยาการรวมตัวกันระหว่างสารประกอบโทลูอินที่มีหมู่ไนโตรที่ตำแหน่งออร์โท กับเอทิลออกซาเลตในภาวะที่เป็นด่าง ผ่านอินเตอร์มีเดียตเป็นกรด o-nitrophenylpyruvic ซึ่งถูกเปลี่ยนให้เป็นกรด indole-2-carboxylic โดยรีดิวส์หมู่ไนโตรให้เป็นอะมิโนด้วยเฟอร์รัสซัลเฟตในแอมโมเนีย

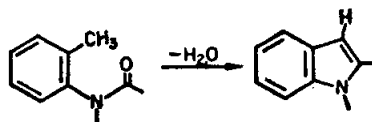
ตัวอย่าง



เหตุที่ต้องใช้สารตั้งต้นที่มีหมู่แทนที่เป็นไนโตรแทนที่จะเป็นอะมิโน เพราะหมู่นิโตรที่ตำแหน่งออร์โทจะทำให้โปรตอนของหมู่เมทิลมีสภาพกรดสูงขึ้น ขณะที่หมู่อะมิโนไม่มีผลสามารถใช้ปฏิกิริยานี้ในการสังเคราะห์ porphobilinogen ซึ่งเป็นสารสีที่สังเคราะห์จากเซลล์ของสิ่งมีชีวิต ดังนี้

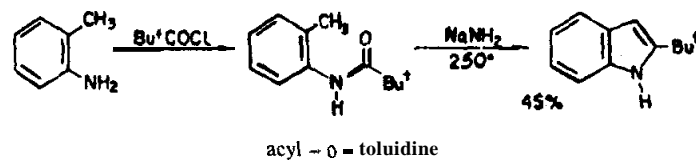


#### 4. จากปฏิกิริยาของออร์โท-โทลูอิดีน (o-toluidine)

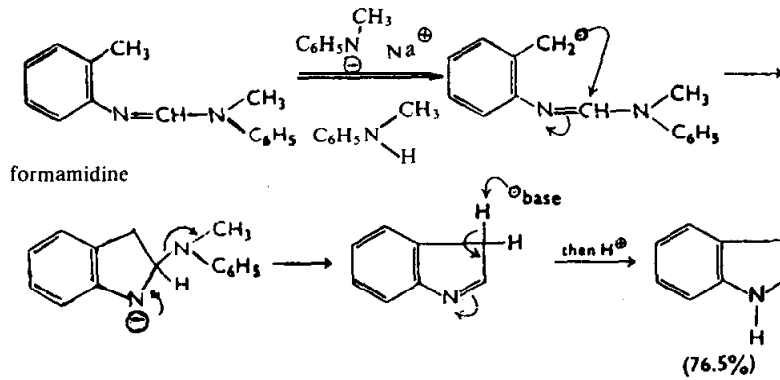


#### ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Madelung (Madelung Synthesis)

เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 2-alkyl หรือ 2-arylindole จากปฏิกิริยาระหว่างออร์โท-โทลูอิดีน กับกรดคลอไรด์ ให้อินเตอร์มีเดียตเป็นเอไมด์ (acyl-o-toluidine) แล้วมีการปิดวงในเบส (โซดาไมด์หรือ sodium-t-butoxide) ให้ indole

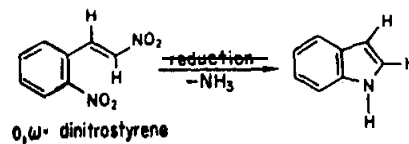


พบว่าเมื่อนำสารประกอบ formamidine มาทำปฏิกิริยากับ sodium-N-methylaniline ใน N-methylaniline นั้น เบสที่ใช้จะไปดึงโปรตอนของหมู่เมทิลให้คาร์เบนไอออน ซึ่งทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ แล้วเกิดการปิดวงที่คาร์บอนของ imine ให้ indole ดังนี้



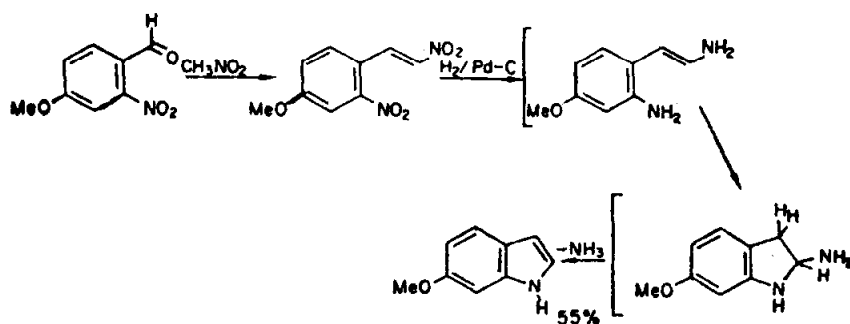
และพบว่าสารประกอบ formamidine ประเภทนี้ สามารถสังเคราะห์ได้จาก acyl-o-toluidine จึงคาดว่าปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Madelung ก็ควรจะเกิดผ่านกลไกแบบเดียวกัน

### 5. จากปฏิกิริยาของ o, ω - dinitrostyrene



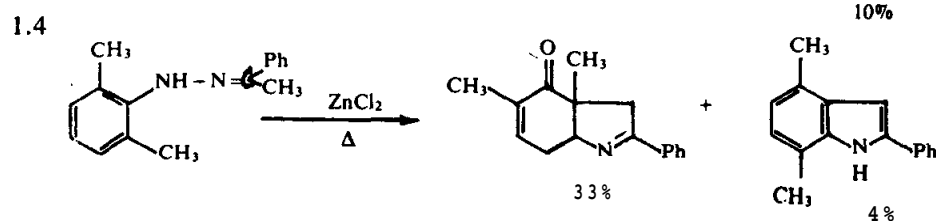
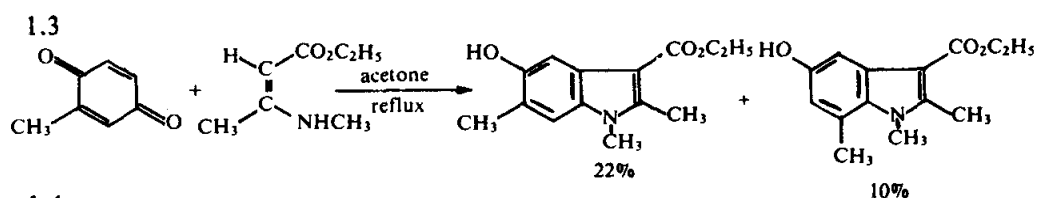
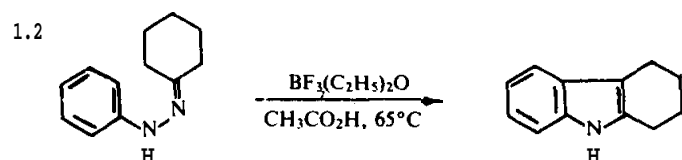
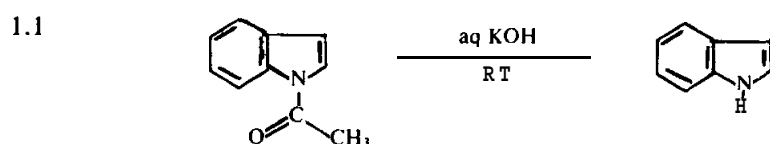
เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ indole ที่มีหมู่แทนที่ที่วงไฮโม แต่ไม่มีหมู่แทนที่ที่วงเฮเทอโร เป็นปฏิกิริยาการสร้างวงเฮเทอโรโดยปฏิกิริยารีดักชัน

สังเคราะห์ *o*,  $\omega$ -dinitrostyrene ได้จากปฏิกิริยาระหว่างออร์โท-ไนโตรเบนซาลดีไฮด์ กับไนโตรมีเทน ดังนี้

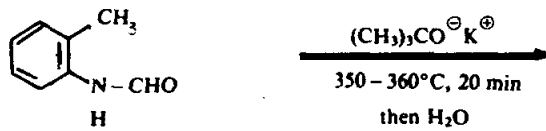


## แบบฝึกหัด

1. จงเขียนกลไกของปฏิกิริยาต่อไปนี้

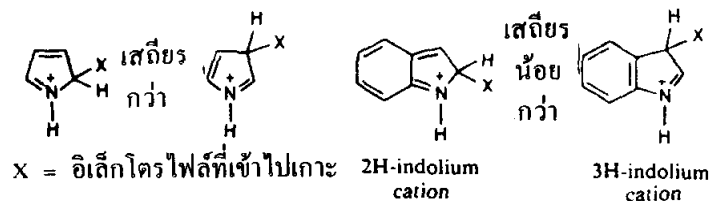


## 2. จงเขียนกลไกและผลิตภัณฑ์หลักที่ได้จากปฏิกิริยา



### 5.1.2 ปฏิกิริยาระหว่าง indole กับอิเล็กโตรไฟล์

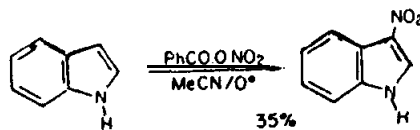
ดังที่กล่าวไว้ในตอนต้นว่า เมื่อทำปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์สารประกอบพวกนี้จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 3 ซึ่งต่างไปจากปฏิกิริยาของ pyrrole, furan และ thiophene ที่เกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 2 อธิบายได้จากเสถียรภาพของอินเตอร์มีเดียตที่เกิดขึ้น เมื่ออิเล็กโตรไฟล์เข้าที่ตำแหน่งที่ 2 ดังนี้



เมื่อพิจารณาที่อินเตอร์มีเดียตที่เกิดขึ้นของ indole พบว่า ถ้าอิเล็กโตรไฟล์เข้าทำปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 3 สภาพอะโรแมติกของเบนซีนไม่ถูกทำลาย แต่ถ้าอิเล็กโตรไฟล์เข้าที่ตำแหน่งที่ 2 สภาพอะโรแมติกของวงเบนซีนถูกทำลายไป

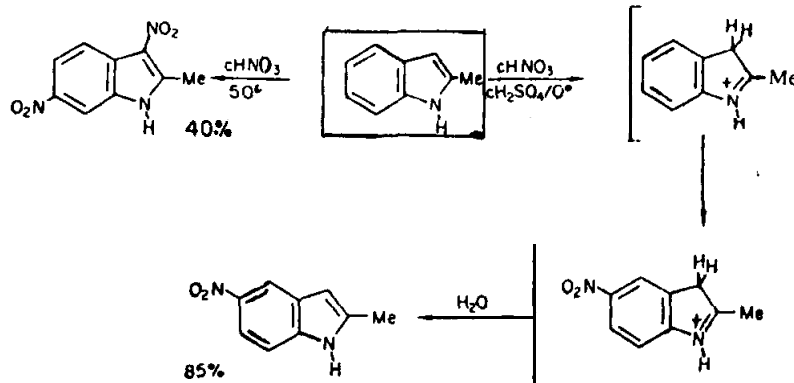
### 1. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไนโตร

Indole จะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไนโตร เมื่อทำปฏิกิริยากับเบนโซอิลไนเตรทที่อุณหภูมิต่ำ แต่ถ้าทำปฏิกิริยากับกรดซัลฟูริกเข้มข้นและกรดไนตริกเข้มข้น จะให้ผลิตภัณฑ์ที่ไม่สามารถแยกออกจากปฏิกิริยาได้



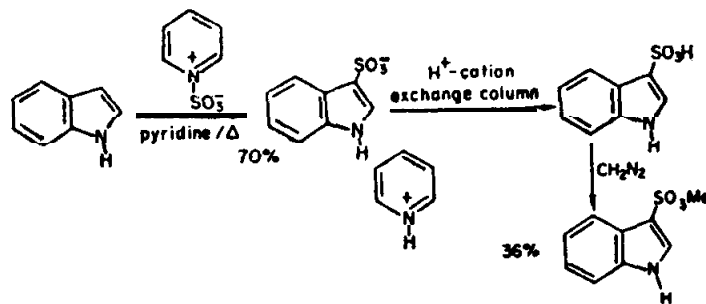


แต่ 2-methylindole สามารถเกิดปฏิกิริยาได้ทั้งกับเบนโซอิลไนเตรทและกรดเข้มข้น โดยเมื่อใช้เบนโซอิลไนเตรท ให้ผลิตภัณฑ์เป็นอนุพันธ์ที่มีหมู่ไนโตรที่ตำแหน่งที่ 3 แต่ถ้าทำในกรดเข้มข้น ผลิตภัณฑ์ได้ขึ้นกับรีเอเจนต์ที่ใช้ ดังนี้



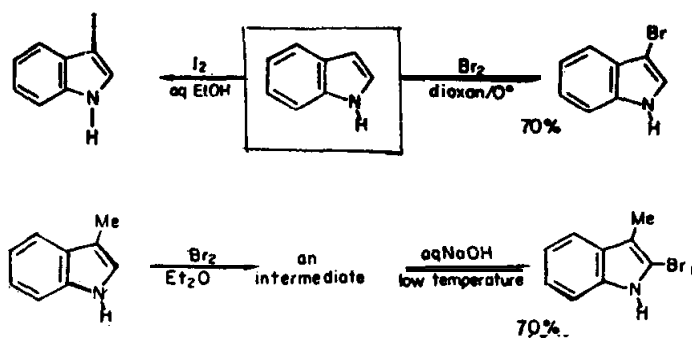
### 2. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ซัลโฟนิค

ปฏิกิริยาจะเกิดขึ้นเมื่อใช้สารประกอบ pyridine sulfur trioxide ในไพริดีนเป็นรีเอเจนต์



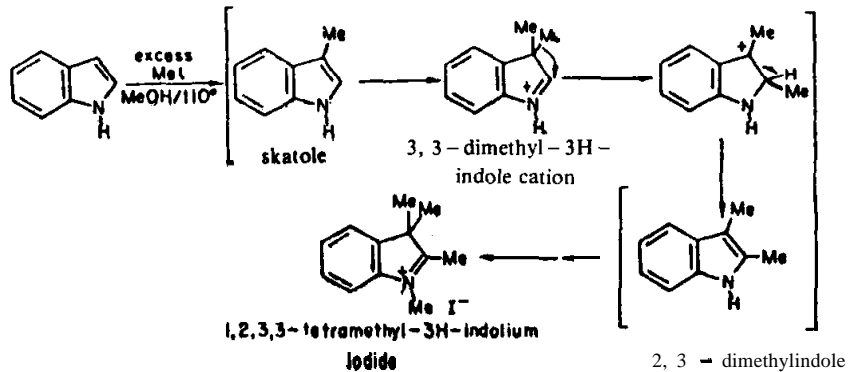
### 3. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่แฮไลด์

โดยทั่วไปปฏิกิริยาจะเกิดที่ตำแหน่งที่ 3 ยกเว้น เมื่อตำแหน่งที่ 3 มีหมู่แทนที่จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 2 แทน ดังนี้



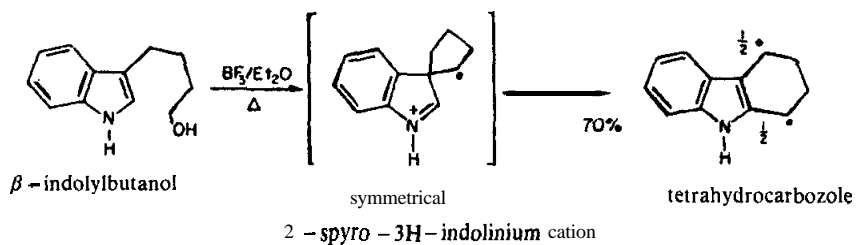
#### 4. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่แอลคิล

เมื่อ indole ทำปฏิกิริยากับเมทิลไอโอดาอิด ใน dimethyl formamide (DMF) ที่ 80–90°C ให้ผลิตภัณฑ์หลักเป็น skatole แต่ถ้าทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิสูงขึ้นจะเกิดปฏิกิริยาต่อไป ให้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายเป็น 1, 2, 3, 3-tetramethyl-3H-indolium iodide ดังนี้



ปฏิกิริยาเกิดเนื่องจากการจัดตัวใหม่ของหมู่เมทิลของ 3, 3-dimethyl-3H-indole cation โดยหมู่เมทิลหมู่หนึ่งย้ายจากตำแหน่งที่ 3 ไปตำแหน่งที่ 2 ให้ 2, 3-dimethylindole ก่อน แล้วจึงเกิดปฏิกิริยาการเพิ่มหมู่เมทิลต่อไป

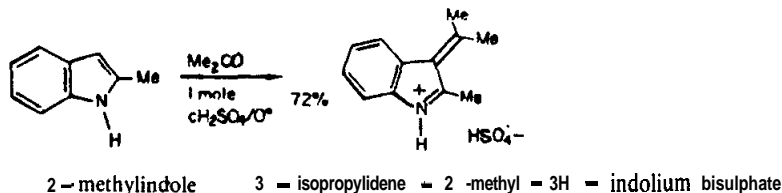
กลไกของปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่นี้ สามารถอธิบายได้จากการเกิด tetrahydrocarbazole จากปฏิกิริยาการปิดวงของ  $\beta$ -indolylbutanol โดยให้คาร์บอนที่ตำแหน่ง benzylic เป็นไอโซโทปคาร์บอน [ $C^{13}$ ,  $C'$ ] และมีโบรอนไครฟลูออไรด์เป็นตัวเร่ง ถ้าปฏิกิริยาเป็นการปิดวงโดยตรง ผลิตภัณฑ์ที่ได้จะมีไอโซโทปคาร์บอนต่อกับคาร์บอนตำแหน่งที่ 3 ของ indole ทั้งหมด แต่ถ้าปฏิกิริยาเกิดเนื่องจากการแทนที่ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 3 ของ indole ก่อน ให้อินเตอร์มีเดียตเป็น symmetrical spiro-3H-indolium cation แล้วจึงเกิดการจัดตัวใหม่ให้ tetrahydrocarbazole ไอโซโทปคาร์บอนจะต่อกับคาร์บอนตำแหน่ง 2 และ 3 ของ indole อย่างละเท่า ๆ กัน ซึ่งจากการทดลองก็พบว่า ผลิตภัณฑ์ได้เป็นไอโซเมอร์ที่ไอโซโทปคาร์บอนเกาะที่ตำแหน่ง 2 และ 3 อย่างละเท่า ๆ กัน



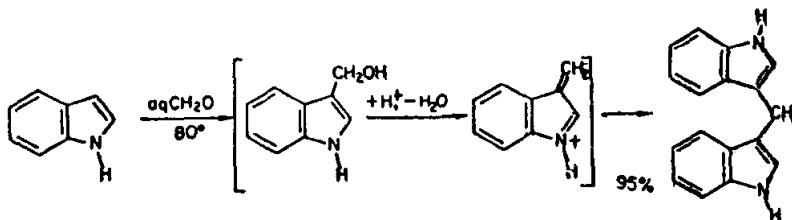
ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า เมื่อใช้ skatole เป็นสารตั้งต้นในการทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ อัลคิล หมู่อัลคิลจะเข้าที่ตำแหน่งที่ 3 แล้วจึงย้ายลงมาที่ตำแหน่งที่ 2

### 5. ปฏิกิริยาการรวมตัวกับอัลดีไฮด์หรือคีโตน

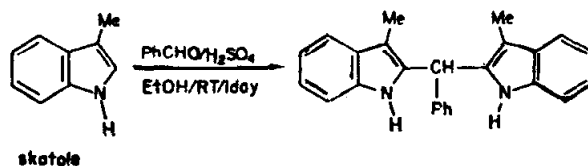
เมื่อ indole ทำปฏิกิริยากับอัลดีไฮด์หรือคีโตน โดยมีกรดเป็นตัวเร่ง จะให้ผลิตภัณฑ์แรก เป็น  $\beta$ -indoylcarbinol ที่ไม่สามารถแยกออกจากปฏิกิริยาได้ เกิดปฏิกิริยาการจับน้ำต่อทันที ให้อินเตอร์มีเดียตเป็น 3-alkylidene-3H-indolium cation เช่น ปฏิกิริยาระหว่าง 2-methylindole กับแอซีโตนภายใต้ภาวะที่ปราศจากน้ำ



แต่ 3-alkylidene-3H-indolium cation ที่เกิดขึ้นนี้ เป็นอิเล็กโตรไฟล์ที่ดี จะทำปฏิกิริยาต่อกับ indole ให้ไดเมอร์ เช่น ปฏิกิริยาระหว่าง indole กับฟอร์มัลดีไฮด์

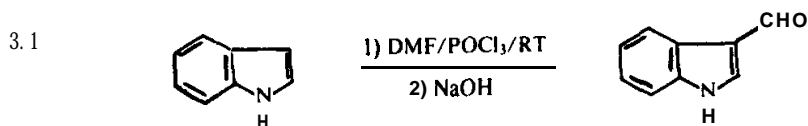


สำหรับ skatole จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 2 ดังนี้

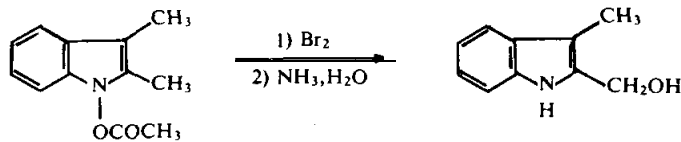


### แบบฝึกหัด

#### 3. จงเขียนกลไกของปฏิกิริยาต่อไปนี้

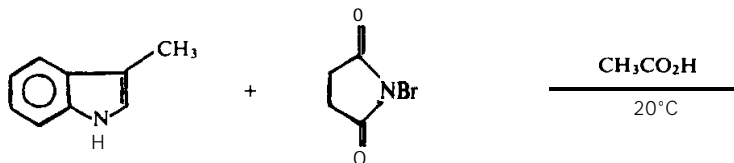


3.2

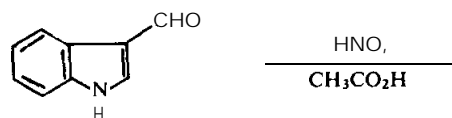


4. จงเขียนผลิตภัณฑ์หลักที่ได้จากปฏิกิริยาต่อไปนี้

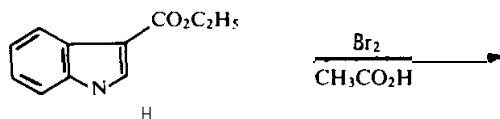
4.1



4.2

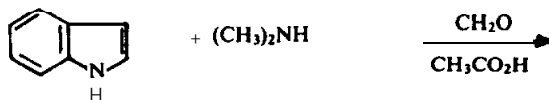


4.3

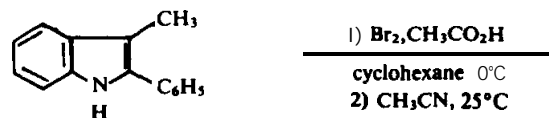


5. จงเขียนกลไกและผลิตภัณฑ์หลักที่ได้จากปฏิกิริยาต่อไปนี้

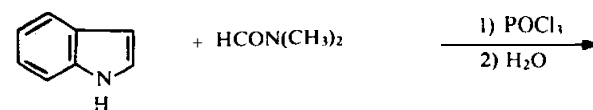
5.1



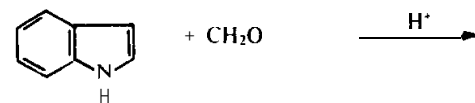
5.2



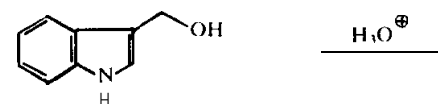
5.3

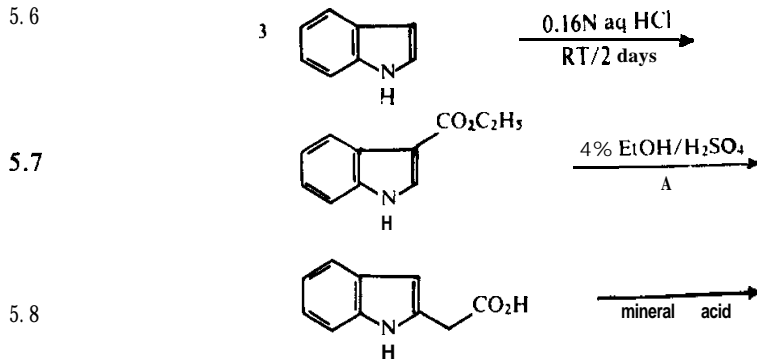


5.4

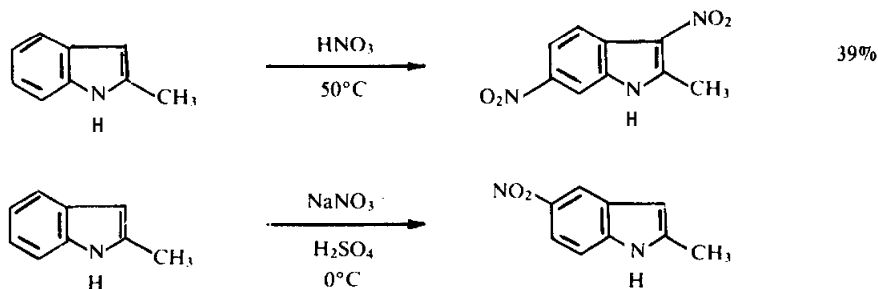


5.5



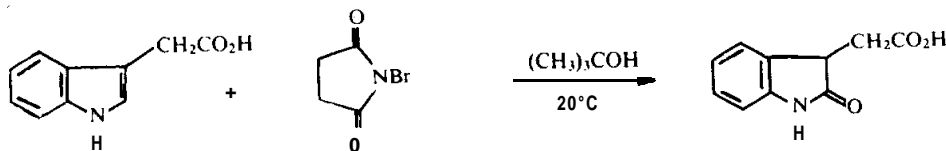


6. จากการทดลองพบว่า เมื่อนำ indole มาทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไนโตรโดยใช้ภาวะต่างกัน จะให้ผลิตภัณฑ์ต่างกัน เช่น



จงอธิบายและแสดงกลไกประกอบ

7. เมื่อนำ indole มาทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยโบรมีน โดยใช้ตัวทำละลายต่างกัน เช่น ในตัวทำละลายที่ไม่เป็นนิวคลีโอไฟล์ (ไดออกเซนหรือกรดกลูเซิลเอซีติก) จะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ แต่ถ้าทำในตัวทำละลายที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ได้ เช่น *t*-butyl alcohol หรือน้ำ จะเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน ให้ oxindole ดังนี้

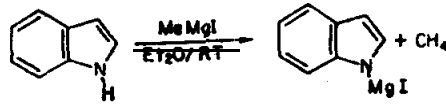


จงอธิบายพร้อมแสดงกลไกประกอบ

### 5.1.3 ปฏิกิริยาระหว่าง indole กับนิวคลีโอไฟล์

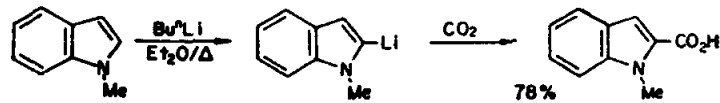
เมื่อ indole ทำปฏิกิริยากับโซเดียมในแอมโมเนียเหลว, *n*-butyllithium ในอีเทอร์และ methyl Grignard reagent ในอีเทอร์ จะเกิดการแทนที่โปรตอนของไนโตรเจน ให้ *N*-sodio-, -lithio และ halo magnesyl (Grignard) indole ตามลำดับ

ตัวอย่าง



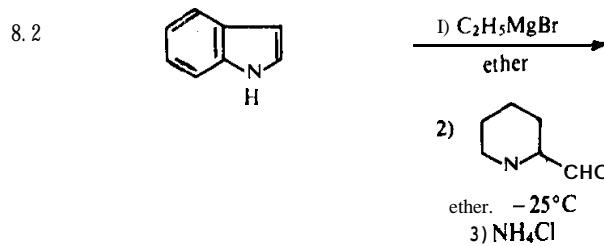
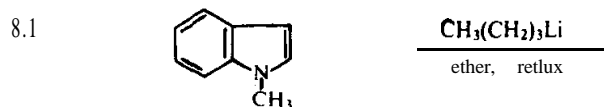
เมื่อ N-alkylindole ทำปฏิกิริยากับ n-butyllithium จะเกิดการขจัดโปรตอนที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 ให้คาร์เบนไอออนที่ทำปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ใด ๆ ก็ได้

ตัวอย่าง



แบบฝึกหัด

8. จงเขียนผลิตภัณฑ์หลักที่ได้จากปฏิกิริยาต่อไปนี้

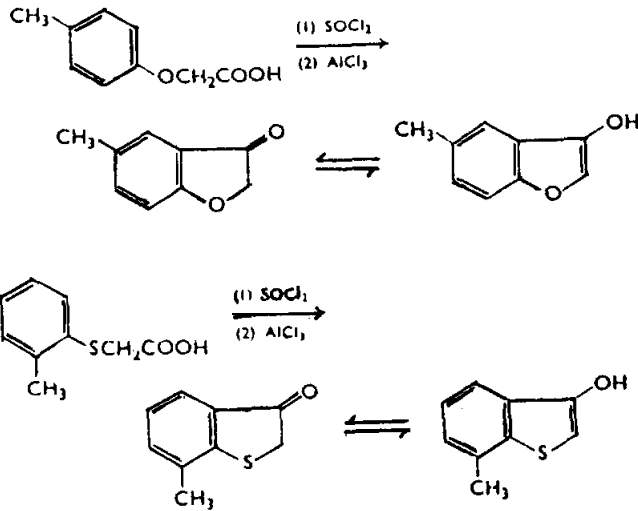


## 5.2 Benzofuran และ benzothiophene

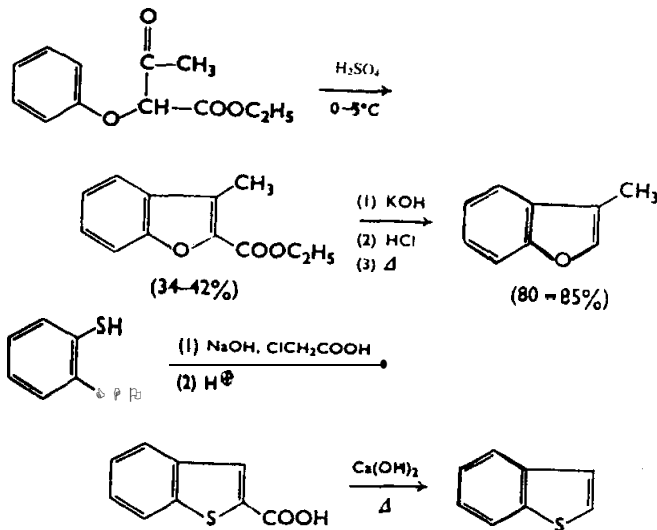
### 6.2.1 การสังเคราะห์

1. จากปฏิกิริยาของสารประกอบ o-phenoxy หรือ a-thiophenoxy carbonyl เป็นปฏิกิริยา Friedel-Craft ของสารประกอบ a-phenoxy หรือ a-thiophenoxy carbonyl

ตัวอย่าง



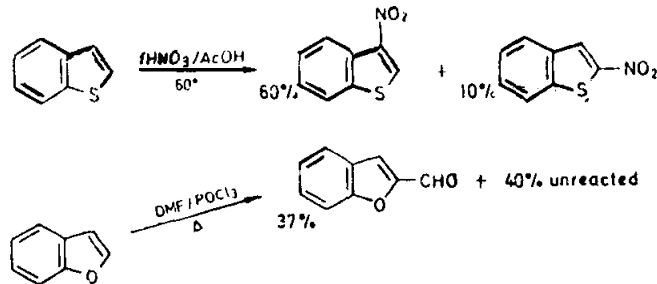
2. จากปฏิกิริยาของสารประกอบอัลดีไฮด์หรือคีโตนที่มีหมู่แทนที่ที่เหมาะสม เป็นปฏิกิริยาการสร้างพันธะที่ 2, 3 ของวงเฮเทอโร โดยผ่านกลไกที่ประกอบด้วย การรวมตัวแบบ Aldol หรือ Claisen ของสารประกอบคาร์บอนิลชนิดต่าง ๆ ที่เหมาะสม ดังนี้



### 5.2.2 ปฏิกิริยาระหว่าง benzofuran, benzothiophene กับอิเล็กโตรไฟล์เมื่อเปรียบเทียบกับปฏิกิริยาของ indole

จากที่ได้ศึกษาปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ของ indole พบว่า ปฏิกิริยาส่วนใหญ่ เกิดที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 3 แต่ benzofuran และ benzothiophene ไม่เป็นเช่นนั้นเสมอไป เพราะ เมื่อนำ benzothiophene มาทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่เอซิล ให้ผลิตภัณฑ์ได้จากการแทนที่ ที่ตำแหน่งที่ 3 และ 2 เป็นอัตราส่วน 2 : 1 ทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไนโตรและแฮโลเจน

ให้ผลผลิตหลักเป็นการแทนที่ตำแหน่งที่ 3 แต่เมื่อนำ benzofuran มาทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไนโตรและ Vismeier formylation จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 2 เมื่อนำมาทำปฏิกิริยา Friedel – Craft acylation ให้ผลผลิตหลักเป็น 2 – acetylbenzofuran



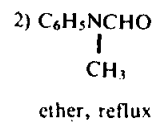
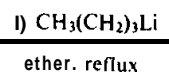
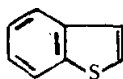
ดังนั้น จะสรุปปฏิกิริยาได้ดังนี้

|                | การแทนที่ตำแหน่งที่ 2 | การแทนที่ตำแหน่งที่ 3 |
|----------------|-----------------------|-----------------------|
| Indole         | เกิดน้อยมาก           | เกือบทั้งหมด          |
| Benzofuran     | เกิดมากกว่า           | เกิดบ้าง              |
| Benzothiophene | เกิดบ้าง              | เกิดมากกว่า           |

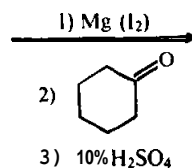
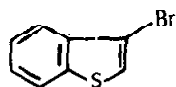
### แบบฝึกหัด

9. จงเขียนผลผลิตหลักที่ได้จากปฏิกิริยาต่อไปนี้

9.1

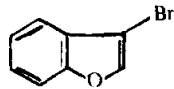


9.2



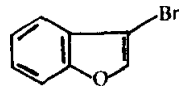


9.3



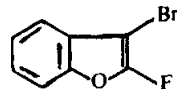
1)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{Li}$   
 ether,  $-70^\circ\text{C}$   
 2)  $\text{CO}_2$  after 2 min.  
 3)  $\text{H}_3\text{O}^+$

9.4



1)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{Li}$   
 ether,  $-70^\circ\text{C}$   
 2) 1 hr.  $25^\circ\text{C}$   
 3)  $\text{H}_3\text{O}^+$

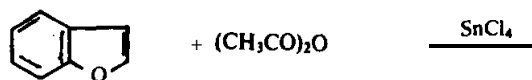
9.5



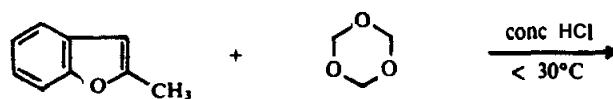
1)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{Li}$   
 ether,  $-70^\circ\text{C}$   
 2)  $\text{CO}_2$   
 3)  $\text{HCl}$

10. จงเขียนกลไกและผลิตภัณฑ์ที่ได้จากปฏิกิริยาต่อไปนี้

10.1



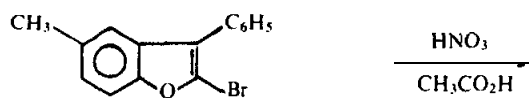
10.2



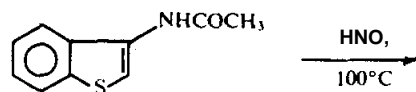
10.3



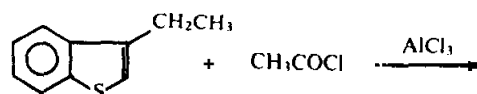
10.4



10.5



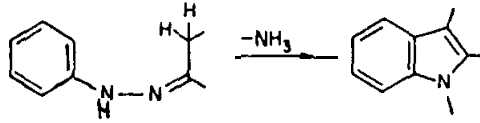
10.6



## สรุป

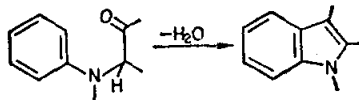
### 1. การสังเคราะห์ indole

1.1 ปฏิบัติการสังเคราะห์แบบ Fischer จากปฏิกิริยาของ phenylhydrazone ของอัลดีไฮด์หรือคีโตน โดยมีกรดเป็นตัวเร่ง



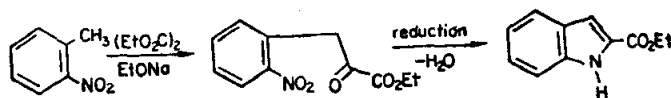
เป็นปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่โดยมีกรดเป็นตัวเร่ง และมีการขจัดแอมโมเนีย ผลิตภัณฑ์ที่ได้ขึ้นกับชนิดของสารประกอบคาร์บอนิลที่ใช้สังเคราะห์ phenylhydrazone (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 5.1.1)

1.2 ปฏิบัติการสังเคราะห์แบบ Bischler จากปฏิกิริยาระหว่างเอริลเอมีนและสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่แฮโลเจนที่ตำแหน่งอัลฟา



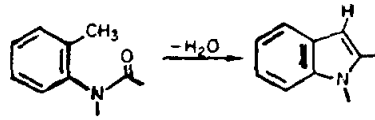
เป็นปฏิกิริยาที่ใช้สังเคราะห์ indole ที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 2, 3 เป็นหมู่เดียวกัน หรือ 2-aryl-3-alkylindole ผลิตภัณฑ์ที่ได้ขึ้นกับการเกิด 2-arylamino ketone ว่า เกิดจากการแทนที่โดยตรง หรือมีการจัดตัวใหม่บางส่วน หรือมีการจัดตัวใหม่ทั้งหมด (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 5.1.1)

1.3 ปฏิบัติการสังเคราะห์แบบ Reissert จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบโทลูอินที่มีหมู่ไนโตรที่ตำแหน่งออร์โธและเอทิลออกซาเลต



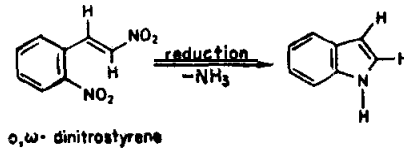
เป็นการสังเคราะห์ indole ที่มีหมู่แทนที่ที่วงเบนซีนต่างชนิดกัน (ดูข้อ 3 จากหัวข้อที่ 5.1.1)

1.4 ปฏิบัติการสังเคราะห์แบบ Madelung จากปฏิกิริยาระหว่าง o-toluidine และกรดคลอไรด์



เป็นการสังเคราะห์ 2-alkyl หรือ 2-arylindole เป็นปฏิกิริยาการปิดวงเฮเทอโร โดยเกิดผ่าน formamidine system (ดูข้อ 4 จากหัวข้อที่ 5.1.1)

1.5 จากปฏิกิริยาของ o, o-dinitrostyrene



เป็นการสังเคราะห์ indole ที่มีหมู่แทนที่ที่วงไฮโม แต่ไม่มีหมู่แทนที่ที่วงเฮเทอโร (ดูข้อ 5 จากหัวข้อที่ 5.1.1)

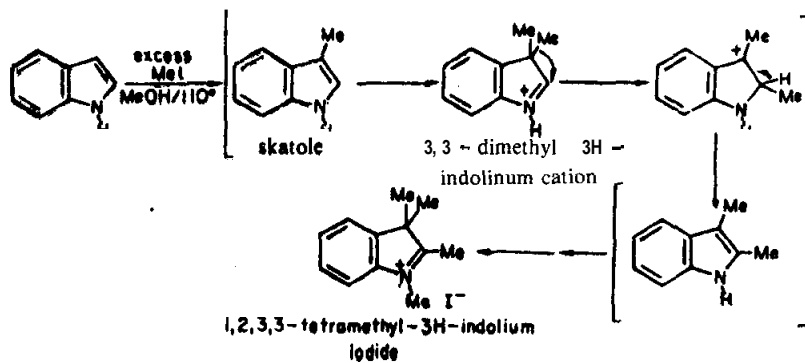
2. ปฏิกิริยาระหว่าง indole กับอิเล็กโตรไฟล์ (ดูหัวข้อที่ 5.1.2)

ส่วนใหญ่ปฏิกิริยาเกิดที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 3

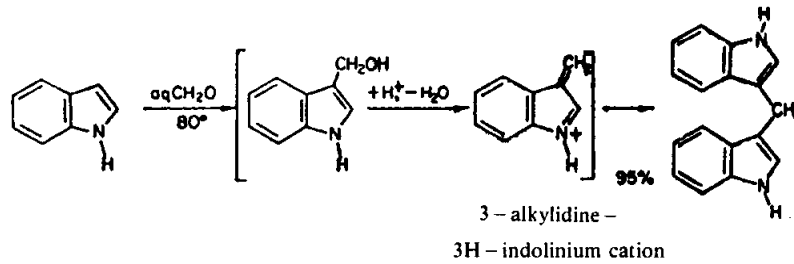
2.1 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไนโตร ปฏิกิริยาเกิดได้ดีถ้าใช้เบนโซอิลไนเตรทเป็นรีเอเจนต์

2.2 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ซัลโฟนิลและแฮไลด์

2.3 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่อัลคิล โดยทั่วไปจะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 3 ยกเว้นเมื่อที่ตำแหน่งที่ 3 มีหมู่แทนที่อยู่แล้ว จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 2 โดยเกิดผ่านอินเตอร์มีเดียตเป็น 3, 3-dialkyl-3H-indolinium cation แล้วจึงมีการย้ายที่ของหมู่อัลคิลหมู่หนึ่งมาที่ตำแหน่งที่ 2



2.4 ปฏิกิริยารวมตัวกับอัลคิไฮด์หรือคีโตน ปฏิกิริยานี้ต้องมีกรดเป็นตัวเร่ง ให้อินเตอร์มีเดียตเป็น 3-alkylidene-3H-indolinium cation ซึ่งจะเกิดปฏิกิริยาต่อกับ indole ตัวตั้งต้น



3. ปฏิกิริยาระหว่าง indole กับนิวคลีโอไฟล์ (ดูหัวข้อที่ 5.1.3)

มักเกิดการแทนที่โปรตอนที่ไนโตรเจน หรือที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 (ถ้าที่ไนโตรเจนไม่มีโปรตอน)

4. ปฏิกิริยาการสังเคราะห์ benzofuran และ benzothiophene

4.1 จากปฏิกิริยา Friedel-Craft ของสารประกอบ 2-phenoxy หรือ 2-thiophenoxy carbonyl (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 5.2.1)

4.2 จากปฏิกิริยาการรวมตัวแบบ Aldol หรือ Claisen ของสารประกอบคาร์บอนิลที่เหมาะสม (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 5.2.1)

5. ปฏิกิริยาระหว่าง benzofuran, benzothiophene กับอิเล็กโตรไฟล์เมื่อเปรียบเทียบกับ indole (ดูหัวข้อที่ 5.2.2)

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