

บทที่ 6

Quinolines และ Isoquinolines

	หน้า
วัตถุประสงค์	159
6.1 การสังเคราะห์ quinoline	161
แบบฝึกหัด	167
6.2 การสังเคราะห์ isoquinoline	167
แบบฝึกหัด	175
6.3 ปฏิกิริยาของ quinoline และ isoquinoline	175
6.3.1 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์	175
6.3.2 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์	179
แบบฝึกหัด	182
6.4 ปฏิกิริยาของสารประกอบ Reissert	182
แบบฝึกหัด	185
6.5 ปฏิกิริยาของ quinoline และ isoquinoline ที่มีหมู่แทนที่เป็นหมู่อัลคิล	185
แบบฝึกหัด	188
สรุป	187

บทที่ ๑

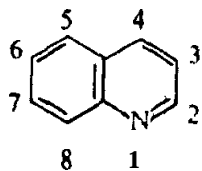
Quinoline และ Isoquinoline

วัตถุประสงค์

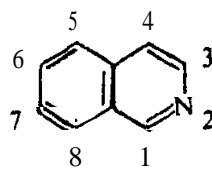
ในบทนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อให้

1. นักศึกษาสามารถสังเคราะห์และอธิบายกลไกที่ใช้ในการสังเคราะห์ quinoline และ isoquinoline รวมทั้งสามารถเปรียบเทียบความเหมือนและความแตกต่างระหว่างวิธีสังเคราะห์แบบต่าง ๆ ของสารประกอบทั้ง 2 ชนิดได้
2. นักศึกษาสามารถวิเคราะห์หาสารตั้งต้น และชนิดของปฏิกิริยาที่ใช้ในการสังเคราะห์ quinoline และ isoquinoline ที่เป็นผลิตภัณฑ์ได้จากธรรมชาติได้
3. นักศึกษาต้องสามารถแก้ปัญหาจากแบบฝึกหัด หลังจากศึกษาบทนี้จบแล้วอย่างน้อยเศษสามส่วนสี่ของแบบฝึกหัดทั้งหมด

Quinoline และ isoquinoline เป็นโมเลกุลที่ประกอบด้วยวงเบนซีนและไพริดีนหลอมติดกันที่ตำแหน่งต่างกัน คือ เมื่อหลอมติดกันแล้วในโครงเจนของ quinoline อยู่ตำแหน่งที่ 1 ส่วนของ isoquinoline อยู่ตำแหน่งที่ 2 ดังนี้



quinolinc



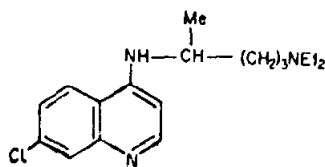
isoquinoline

Quinoline เป็นของเหลวที่เสถียร มีจุดเดือดสูง และมีกลิ่นหวาน นิยมใช้เป็นตัวทำละลายที่มีคุณสมบัติเป็นต่างในปฏิกิริยาการสังเคราะห์สารประกอบต่าง ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งปฏิกิริยาการขจัดคาร์บอนไดออกไซด์โดยมีทองแดงเป็นตัวเร่ง

สามารถแยก quinoline ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1834 จากน้ำมันดิบของถ่านหิน หลังจากนั้นสามารถสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาการแยกสลาย cinchonamine ซึ่งเป็นอัลคาลอยด์ที่คล้ายคลึงกับ quinine ที่เป็นอัลคาลอยด์ที่สำคัญที่ใช้รักษาโรคมาเลเรีย

คำว่า quinoline ได้มาจากคำว่า quinine มาจาก quina ซึ่งเป็นเปลือกไม้ที่มี quinine เป็นองค์ประกอบ

ใช้ quinoline ในการสังเคราะห์ยาต่อต้านมาเลเรียได้ เช่น chloroquine

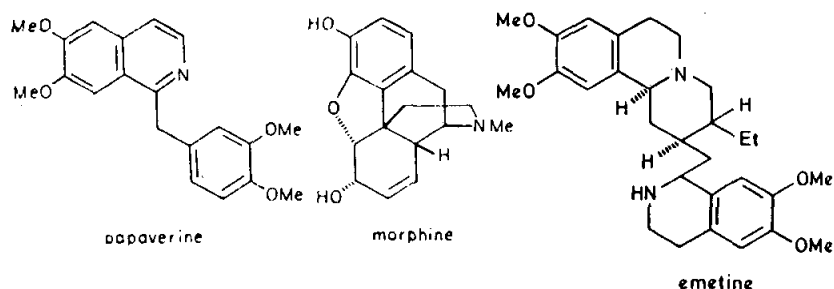


chloroquine

Quinoline ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในขบวนการเมตาบอลิซึม ในพืชมักอยู่ในรูปของอัลคาลอยด์ เช่น quinine

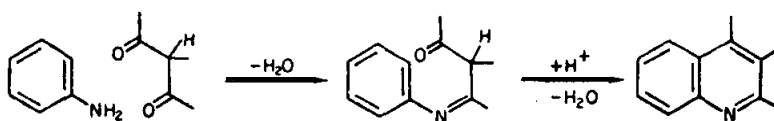
Isoquinoline เป็นของแข็งที่เสถียร มีจุดเดือดต่ำ สามารถแยกได้ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1885 โดยปนอยู่ในส่วนของ quinoline ที่ได้จากการสกัดน้ำมันดิบจากถ่านหิน

Isoquinoline ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับขบวนการเมตาบอลิซึม ในพืชมักพบในรูปของอัลคาลอยด์ เช่น papaverine, morphine และ emetine เป็นต้น



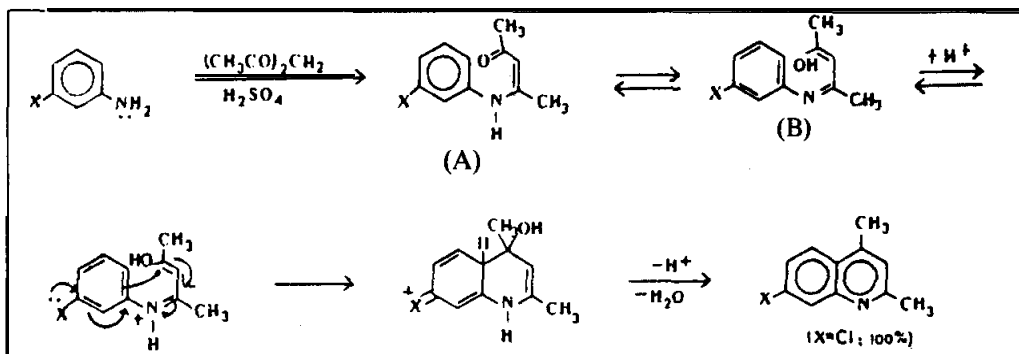
6.1 การสังเคราะห์ quinoline

1. จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบเอริลเอมีนกับสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิล ตำแหน่งที่ 1, 3

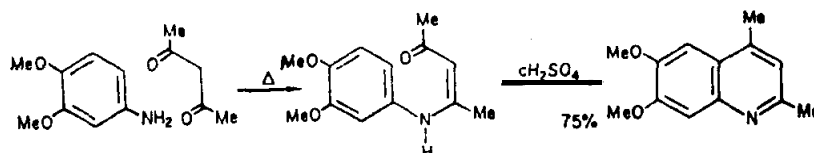


ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Combes (Combes Synthesis)

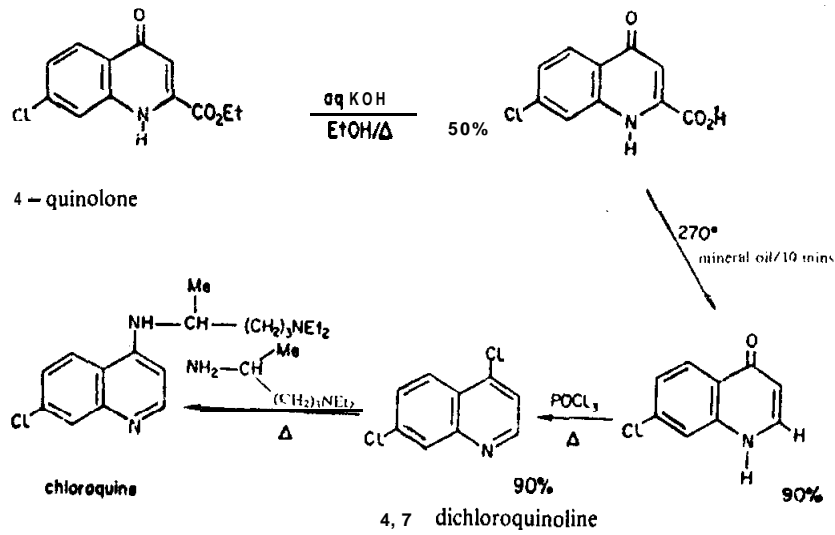
เป็นปฏิกิริยาการรวมตัวกันระหว่างสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 กับเอริลเอมีน ผ่านอินเตอร์มีเดียตเป็น β -amino-enone (A) แล้วจะเกิดโปรตอน-ทอโรโทเมอไรซ์ ให้ mesomeric O-protonated β -amino-enone (B) ซึ่งทำหน้าที่เป็นอิเล็กโตรไฟล์ในขั้นตอนการปิดวงในภาวะที่เป็นกรด ขั้นตอนนี้จะเกิดปฏิกิริยาได้ดีขึ้น ถ้าเอริลเอมีนมีหมู่แทนที่ที่ให้อิเล็กตรอนกับวง ดังนี้



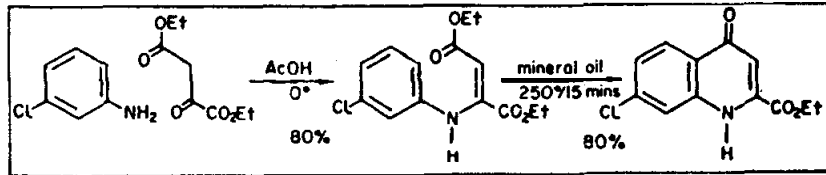
ตัวอย่าง



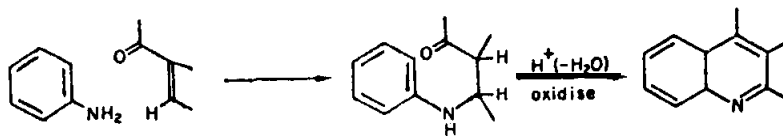
ในการสังเคราะห์ chloroquine ซึ่งเป็นยาชนิดหนึ่งที่ใช้รักษาโรคมาเลเรียนั้น สังเคราะห์จากการเปลี่ยน 4-quinolone ให้เป็น 4,7-dichloroquinoline แล้วทำปฏิกิริยากับเอมีนที่เหมาะสม



สำหรับสารตั้งต้น 4-quinolone นั้น สามารถสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Combes โดยใช้ *m*-chloroaniline ทำปฏิกิริยากับ β -ketoester เกิดผ่านอินเตอร์มีเดียตเป็น β -amino acyldiester แล้วปัดวงด้วยกรด ดังนี้



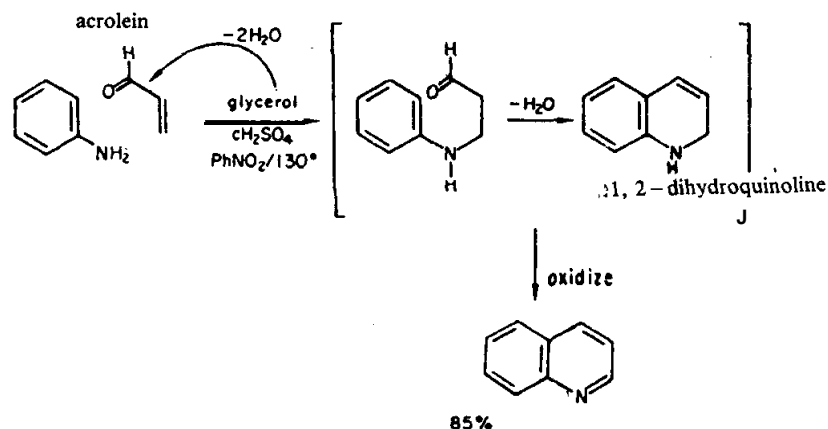
2. จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบอริลเอมีน กับสารประกอบคาร์บอนิลที่มีพันธะไมอิมตัวที่ตำแหน่งอัลฟา, บีตา



ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Skraup (Skraup Synthesis)

เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ quinoline โดยการให้ความร้อนอนิสันที่ตำแหน่งออร์โทไม่มีหมู่แทนที่, กรดซัลฟูริกเข้มข้น, สารประกอบคาร์บอนิลที่มีพันธะไมอิมตัวที่ตำแหน่งอัลฟา, บีตา หรือสารประกอบอื่นที่สามารถสังเคราะห์สารประกอบนี้ได้ เช่น กลีเซอรอล และสารช่วยในการ

ออกซิไดซ์ เช่น ไนโตรเบนซีน หรือกรดอาร์ซีนิก



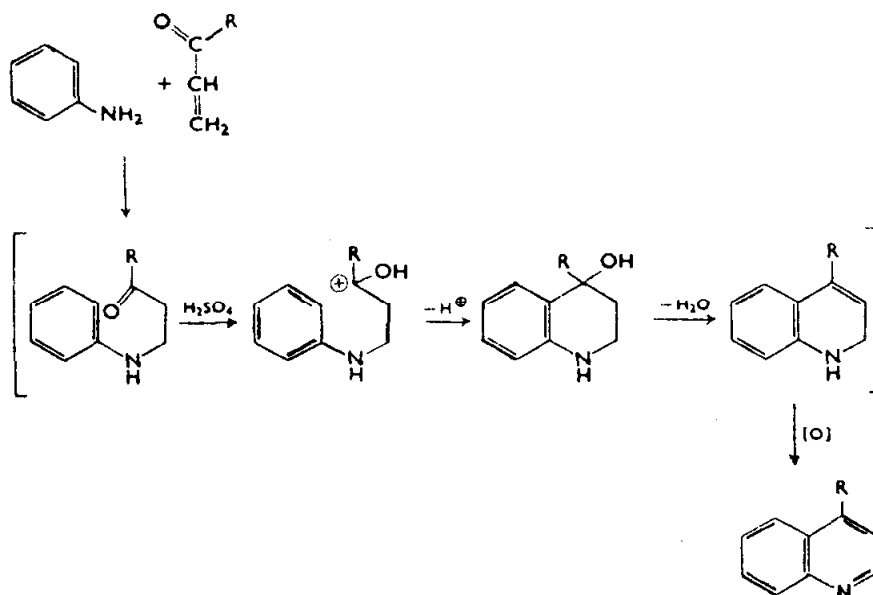
ปฏิกิริยาเกิดขึ้นตามลำดับ ดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 เป็นปฏิกิริยาการขจัดน้ำของกลีเซอรอล ให้ acrolein ซึ่งเป็นสารประกอบคาร์บอนิลที่มีพันธะไม่อิ่มตัวที่ตำแหน่งอัลฟา, บีตา (ถ้าสารตั้งต้นเริ่มจากกลีเซอรอล)

ขั้นตอนที่ 2 เป็นปฏิกิริยาแบบ Michael โดยสารประกอบเอริลเอมีน (อนิลีน) จะเข้าที่ตำแหน่งบีตาของ acrolein

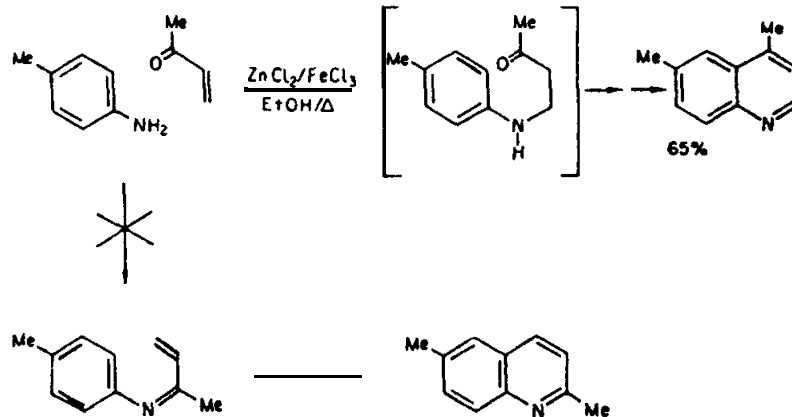
ขั้นตอนที่ 3 เป็นปฏิกิริยาการปิดวงโดยมีกรดเป็นตัวเร่ง แล้วมีการขจัดน้ำ ให้ 1,2-dihydroquinoline

ขั้นตอนที่ 4 เป็นปฏิกิริยาการขจัดไฮโดรเจน ให้ quinoline

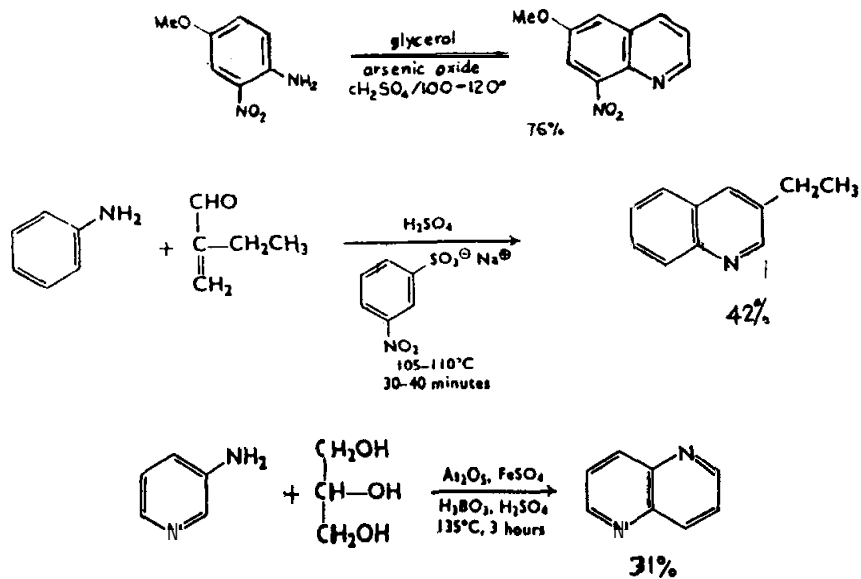


1106 1111
66

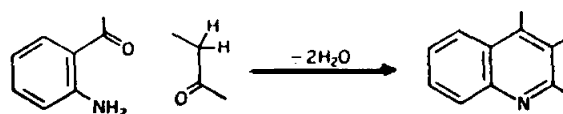
ปฏิกิริยาข้างล่างเป็นตัวอย่างที่แสดงให้เห็นว่า ในขั้นตอนที่เกิดปฏิกิริยาแบบ Michael นั้น นิวคลีโอไฟล์ (หมู่อะมิโน) จะเข้าที่ตำแหน่งบีตาของสารประกอบคาร์บอนิลเพียงตำแหน่งเดียวเท่านั้น โดยไม่มีการเข้าที่ตำแหน่งอัลฟาเลย



ตัวอย่าง



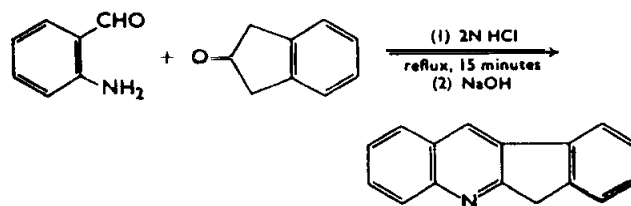
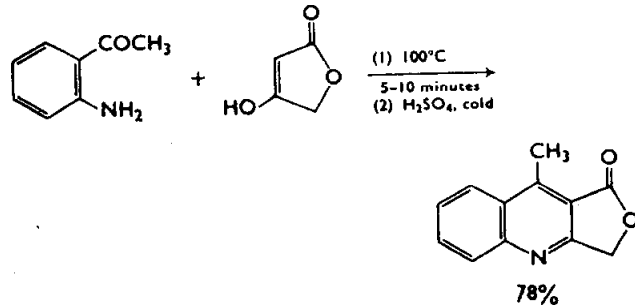
3. จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบออร์โท-เอซิดอนิไลน์ กับสารประกอบคาร์บอนิล



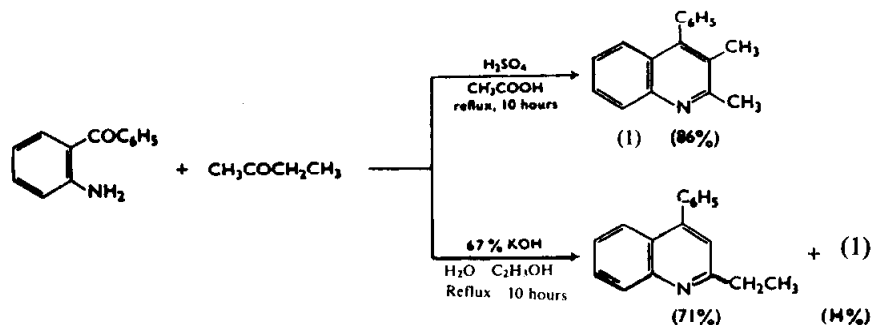
ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Friedlander (Friedlander Synthesis)

เป็นปฏิกิริยารวมตัวระหว่างสารประกอบอโรโท-เอซัลอนิลีน กับอัลดีไฮด์หรือคีโตน ที่มีหมู่เมทิลีนที่ตำแหน่งอัลฟา ในภาวะที่เป็นกรดหรือด่าง

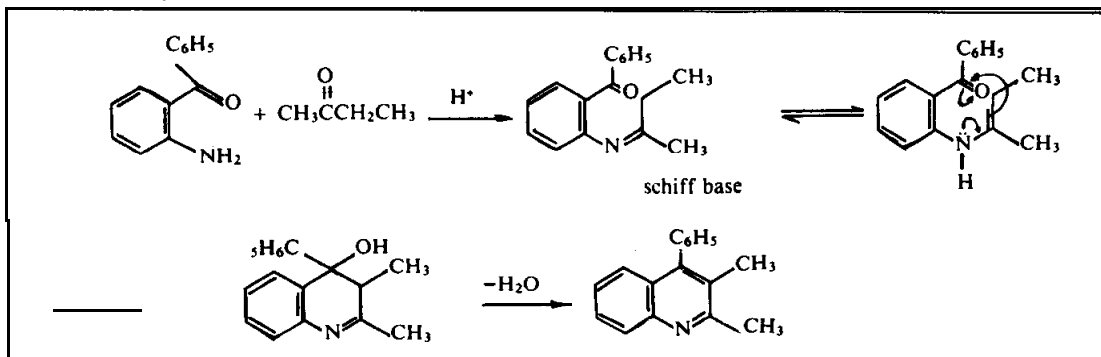
ตัวอย่าง



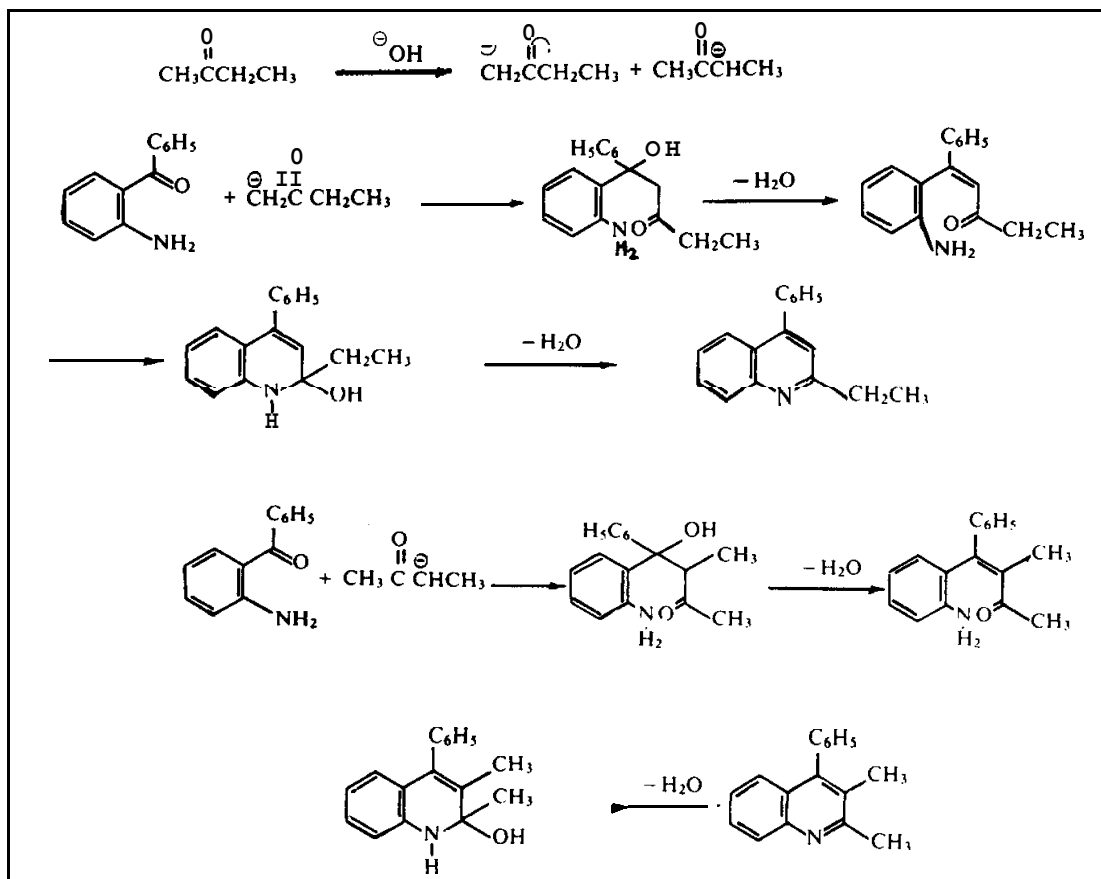
ในกรณีที่สารประกอบคาร์บอนิลมีหมู่เมทิลีน 2 หมู่ และมีความไวในการเกิดปฏิกิริยาใกล้เคียงกัน ผลผลิตที่ได้จะขึ้นกับภาวะที่ใช้ ดังนี้



ในภาวะที่เป็นกรด ปฏิกิริยาเกิดผ่านอินเตอร์มีเดียตเป็น Schiff base เนื่องจากการรวมตัวกันระหว่างหมู่อะมิโนและหมู่คาร์บอนิล หลังจากเกิดปฏิกิริยาทอโทเมอริซึมให้อินามีนแล้วจึงเกิดปฏิกิริยาปิดวงและขจัดน้ำตามลำดับ

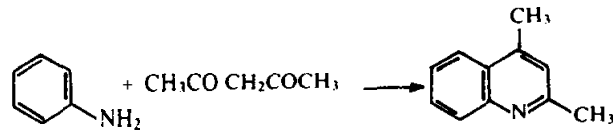


ในภาวะที่เป็นด่าง ปฏิกิริยาเกิดผ่านอินเตอร์มีเดียตเป็นอินอเลตไอออน เนื่องจากต่างไปตั้งโปรตอนของเมทิลีนคาร์บอนให้คาร์เบนไอออน ซึ่งจะเกิดการรวมตัวกับคาร์บอนของหมู่คาร์บอนิลของสารประกอบออร์โท-เอซิโลนิตีน แล้วจึงเกิดการปิดวงและขจัดน้ำตามลำดับ



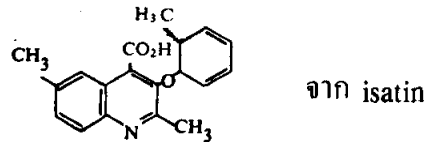
แบบฝึกหัด

1. จงเขียนกลไกอย่างละเอียด



2. จงสังเคราะห์สารประกอบต่อไปนี้จากสารตั้งต้นที่กำหนดให้และรีเอเจนต์อื่นที่เหมาะสม

2.1

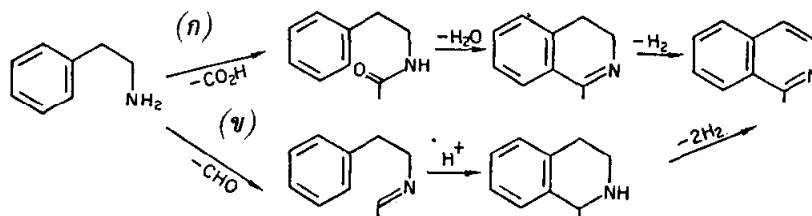


2.2 8-Amino - 6 - methoxyquinoline จาก 4-amino - 3 - nitroanisole โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Skraup

6.2 การสังเคราะห์ isoquinoline

1. จากสารประกอบ phenylethylamines

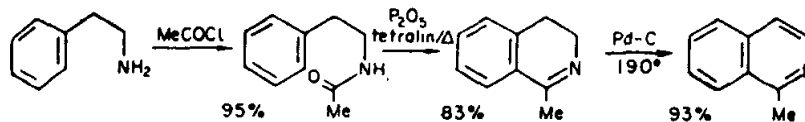
การสังเคราะห์สารประกอบ isoquinoline จาก phenylethylamine นั้น สามารถทำได้ 2 วิธี ขึ้นกับรีเอเจนต์ที่ใช้ คือ อาจใช้กรดคาร์บอกซิลิกหรือกรดคลอไรด์ (ก) หรืออัลดีไฮด์ (ข) ให้ผลิตภัณฑ์เป็น di และ tetrahydroisoquinoline ตามลำดับ ซึ่งสามารถเปลี่ยนให้เป็น isoquinoline ได้โดยปฏิกิริยาการขจัดไฮโดรเจน ดังนี้



ก. ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Bischler – Napieralski

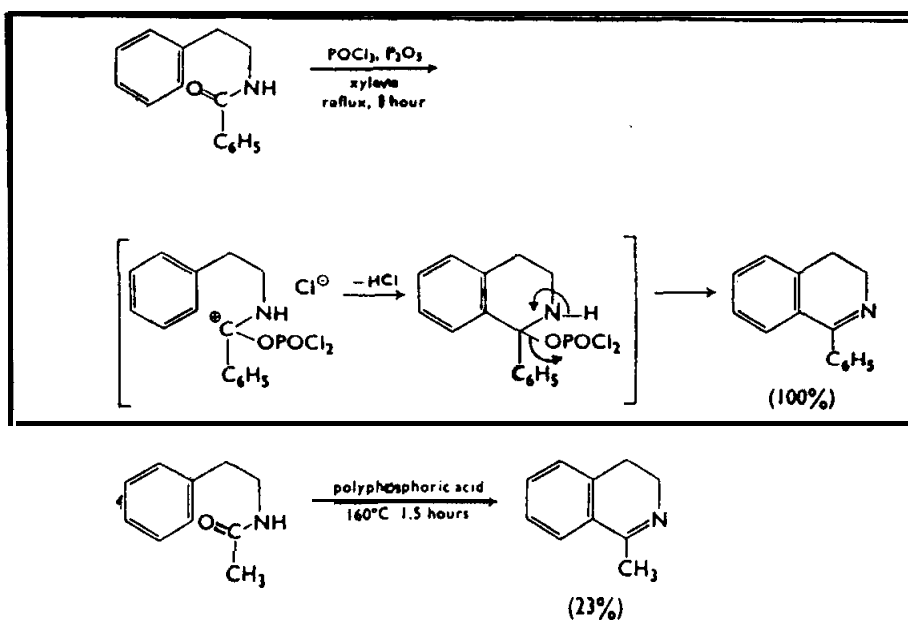
(Bischler – Napieralski Synthesis)

เป็นปฏิกิริยาระหว่าง phenylethylamine กับกรดคาร์บอกซิลิกหรือกรดคลอไรด์ ให้สารประกอบเอไมด์ หลังจากปฏิกิริยาการปิดวงและขจัดน้ำให้ 3, 4-dihydroisoquinoline ซึ่งจะเปลี่ยนเป็น isoquinoline ได้โดยปฏิกิริยาการขจัดไฮโดรเจน



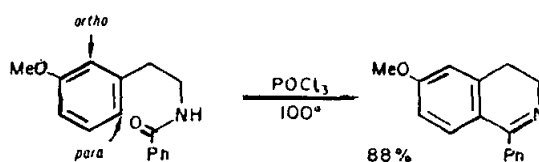
สารที่ช่วยในการรวมตัวคือ ฟอสฟอรัสเพนทอกไซด์, ฟอสฟอรัสออกซีคลอไรด์ และ ฟอสฟอรัสเพนทาคลอไรด์

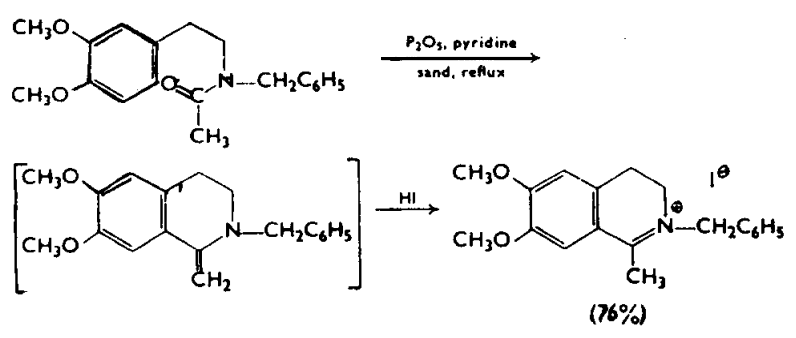
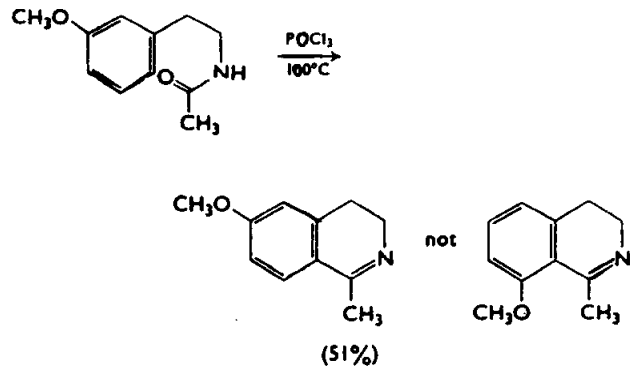
ขั้นตอนการปิดวง ประกอบด้วยปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ โดยคาร์บอนของหมู่คาร์บอนิลทำหน้าที่เป็นอิเล็กโตรไฟล์เข้าไปเกาะที่วงอะโรมาติก ดังนี้



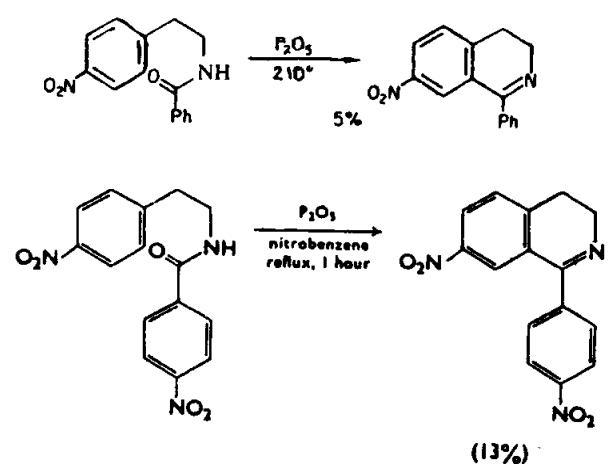
ปฏิกิริยาการปิดวงจะเกิดได้ดีขึ้นถ้าวงอะโรมาติกของ phenylethylamine มีหมู่แทนที่เป็นพวกให้อิเล็กตรอนที่ตำแหน่งเมตาต่อหมู่อะมิโน โดยเกิดการปิดวงที่ตำแหน่งออร์โทหรือพาราต่อหมู่แทนที่นั้น แต่มักจะเกิดที่ตำแหน่งพารามากกว่า เนื่องจากผลของความเกะกะของหมู่ออร์โท ให้ผลิตภัณฑ์เป็น 6-substitued - 3, 4-dihydroisoquinoline

ตัวอย่าง



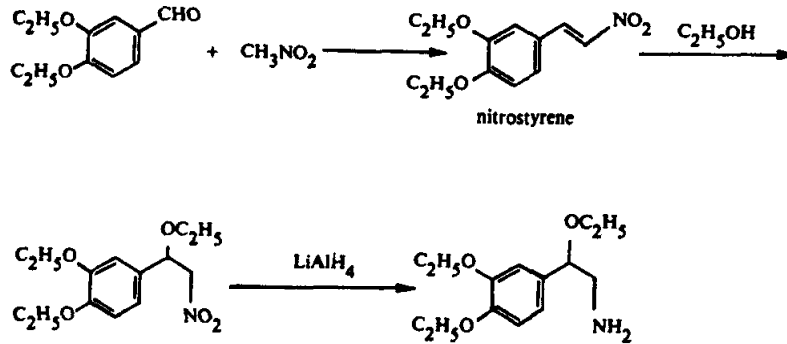


ถ้าวะโรเมติกของ phenylethylamine มีหมู่แทนที่เป็นพวกดึงอิเล็กตรอนที่ตำแหน่งพาราต่อหมู่เอมีโน ปฏิกริยาการปิดวงยังคงเกิดได้ แต่ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีปริมาณน้อยและให้ 7-ไอโซเมอร์ เพราะมีการปิดวงที่ตำแหน่งเมตาต่อหมู่แทนที่นั้น ดังนี้

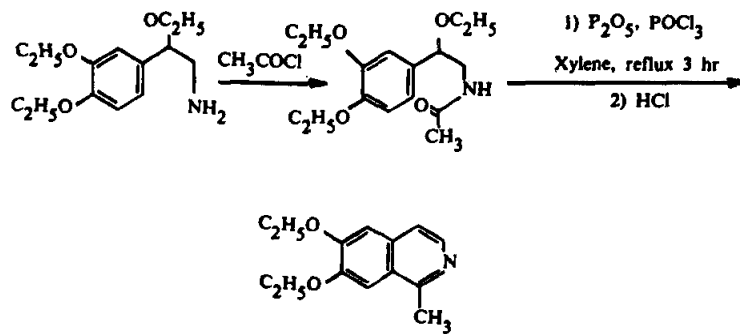


เนื่องจากปฏิกริยานี้ต้องอาศัยปฏิกริยาการจัดไฮโดรเจน เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายเป็น isoquinoline เพื่อหลีกเลี่ยงปฏิกริยาการจัดไฮโดรเจน จึงใช้สารตั้งต้น (phenylethylamine) ที่มีหมู่แทนที่ที่สามารถจัดออกได้ เช่น หมู่อัลคอกซี ที่ตำแหน่งบีตาของหมู่เอทิลเอมีน สารประกอบ

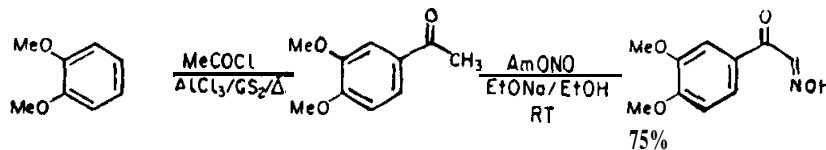
นี้สามารถสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาระหว่างเบนซาลดีไฮด์ที่มีหมู่แทนที่ที่เหมาะสมกับไนโตรมีเทน ให้ผลิตภัณฑ์เป็นไนโตรสไตรีน หลังจากเติมเอทานอลลงไปจะเกิดปฏิกิริยาการเพิ่มเข้า ให้หมู่เอทอกซีเข้าที่ตำแหน่งเบนซิลิก (benzylic) แล้วจึงเปลี่ยนหมู่ไนโตรให้เป็นอะมิโนโดยใช้ปฏิกิริยารีดักชัน ดังนี้

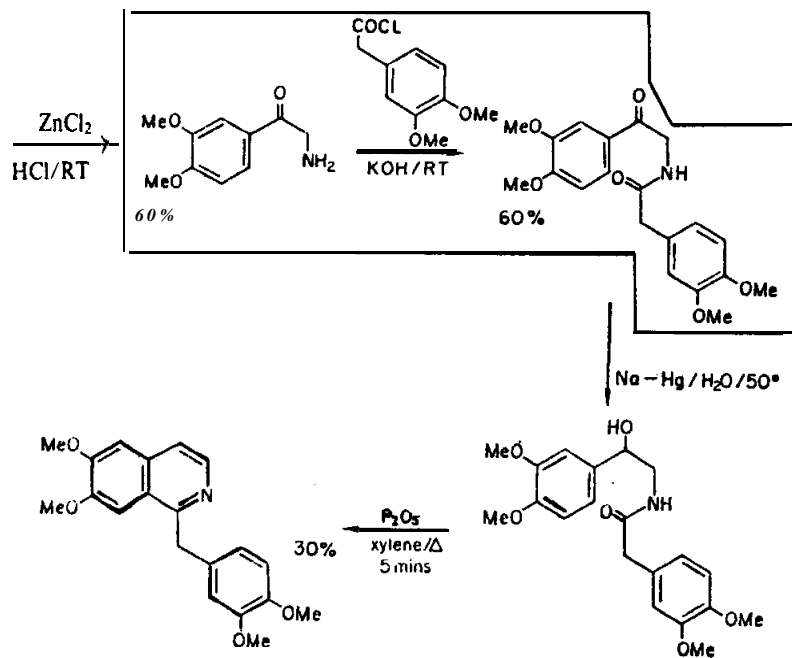


ซึ่งเมื่อนำไปทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Bischler – Napieralski ให้ผลิตภัณฑ์เป็น isoquinoline โดยไม่ต้องทำปฏิกิริยาการขจัดไฮโดรเจน ดังนี้



สามารถนำปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Bischler – Napieralski ไปใช้ในการสังเคราะห์ papaverine ซึ่งเป็นอัลคาลอยด์ที่ได้จากคันทิน มีคุณสมบัติช่วยผ่อนคลายกล้ามเนื้อเรียบ และทำให้หลอดเลือดแดงพองขยายตัว ได้ดังนี้





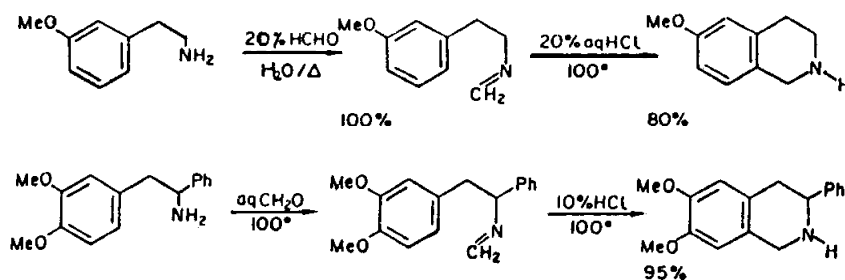
ข. ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Pictet – Spangler

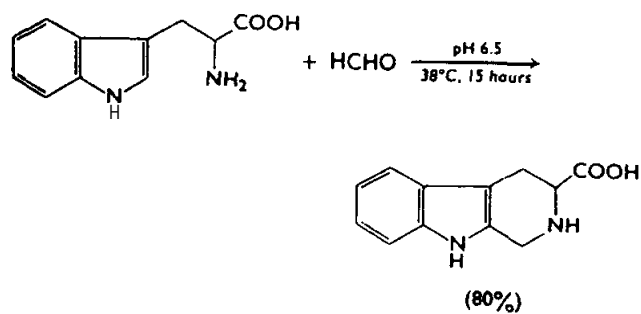
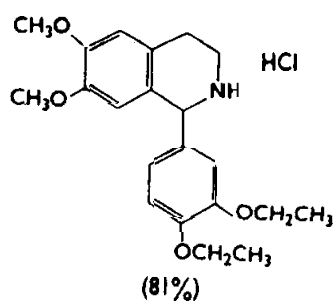
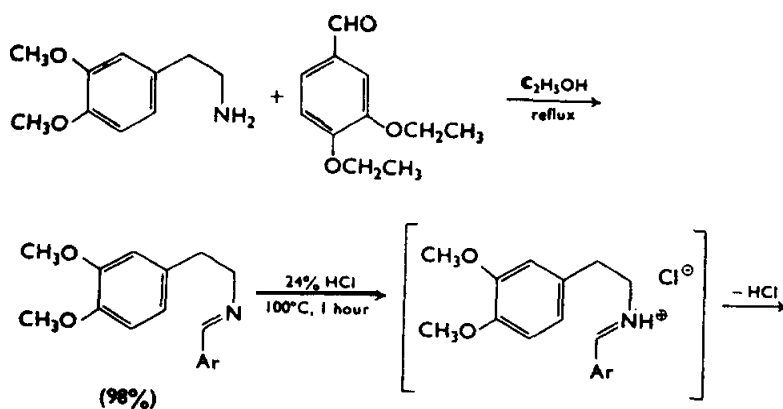
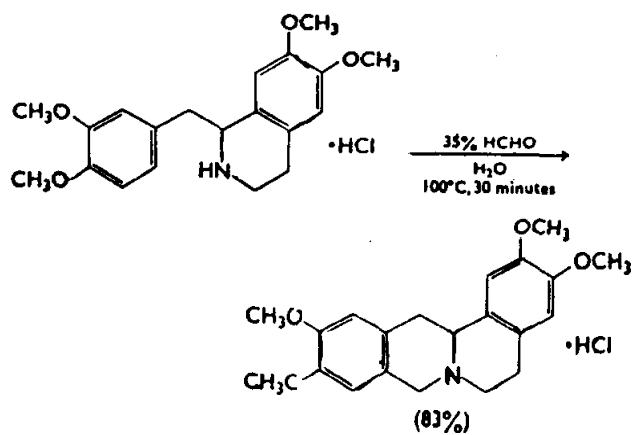
(Pictet – Spangler Synthesis)

เป็นปฏิกิริยาการรวมตัวระหว่าง phenylethylamine กับอัลดีไฮด์ ให้อินเตอร์มีเดียตเป็น imine ซึ่งจะเกิดการปิดวงในภาวะที่เป็นกรด ให้ tetrahydroisoquinoline ปฏิกิริยาการปิดวงเป็นปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์เช่นเดียวกับปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Bischler – Napieralski คือ ในโตรเจนของ imine จะถูกเพิ่มโปรตอนให้ immonium ion ซึ่งทำหน้าที่เป็นอิเล็กโตรไฟล์

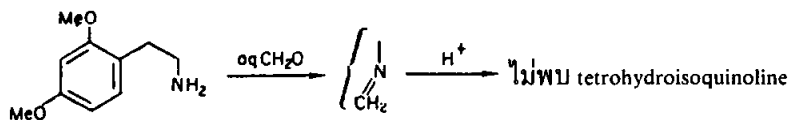
และเช่นเดียวกับปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Bischler – Napieralski หมู่แทนที่ที่ที่วงอะโรเมติกของ phenylethylamine มีส่วนช่วยในการปิดวง

ตัวอย่าง

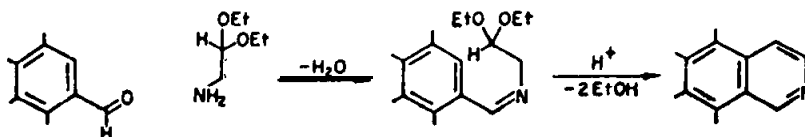




แม้ว่าจะมีหมู่แทนที่เป็นพวกให้อิเล็กตรอนแต่อยู่ในตำแหน่งที่ไม่เอื้อต่อการปิดวง ก็จะไม่เกิดปฏิกิริยา ดังนี้



2. จากปฏิกิริยาระหว่างเบนซิลดีไฮด์กับอะมิโนเอซีทิล

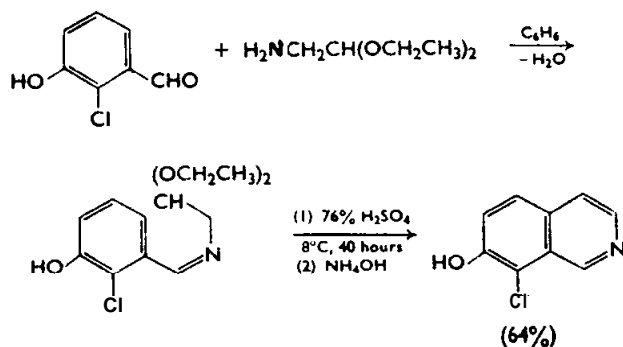
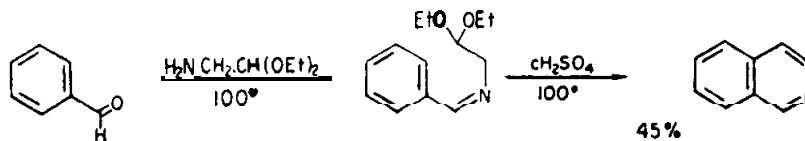


ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Pomeranz – Fritsch

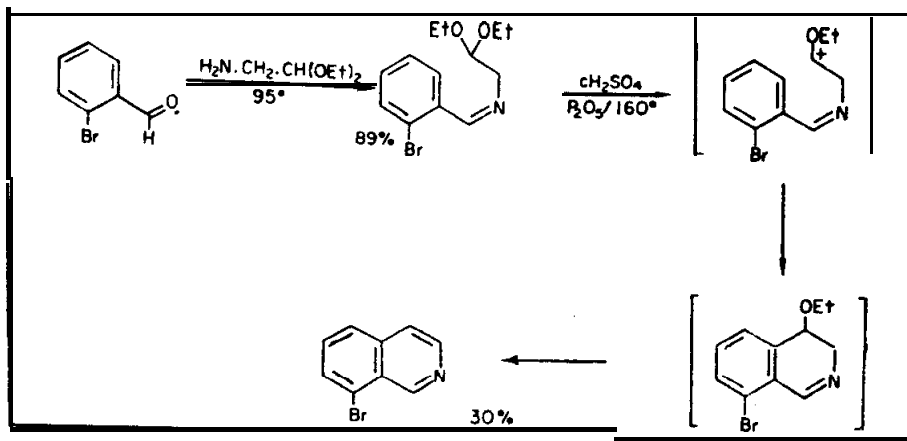
(Pomeranz – Fritsch Synthesis)

เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ isoquinoline จากปฏิกิริยาระหว่างอะโรมาติกอัลดีไฮด์กับอะมิโนเอซีทิล ให้ aldimine ซึ่งจะเกิดการปิดวงในภาวะที่มีกรดแก่ ปฏิกิริยานี้เป็นการสังเคราะห์ isoquinoline ที่วงเฮเทอโรไม่มีหมู่แทนที่ แต่ที่วงโฮโมมีหมู่แทนที่เป็นพวกดึงอิเล็กตรอน

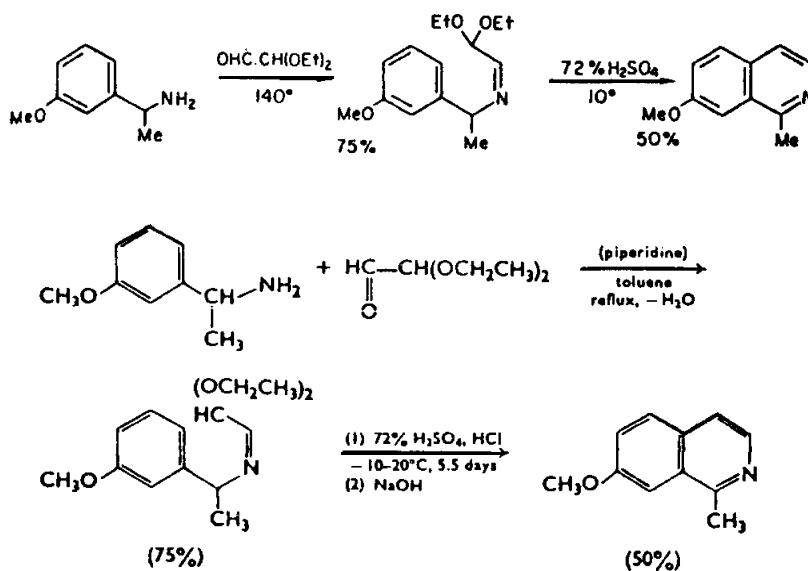
ตัวอย่าง



ขั้นตอนการปิดวงอาจเกิดเนื่องจากกรดที่ใช้ในปฏิกิริยาทำให้เกิดการขจัดเอทานอลออกไป 1 โมเลกุล ให้คาร์โบเนียมไอออน แล้วจึงเกิดการปิดวงหลังจากมีการขจัดเอทานอลอีก 1 โมเลกุล ให้ isoquinoline



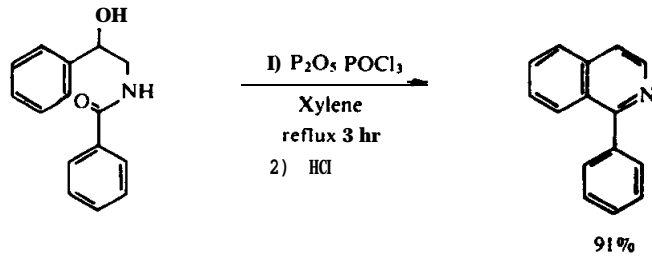
สามารถสังเคราะห์ isoquinoline ที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 1 ได้จากปฏิกิริยาระหว่างเบนซิลเอมีนที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งอัลฟา กับ glyoxal diethyl acetal ให้ imine แล้วปิดวงในภาวะที่เป็นกรด



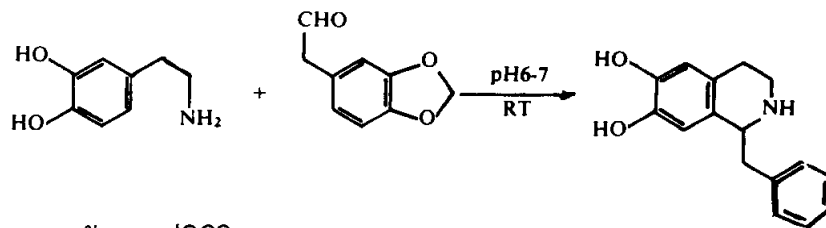
แบบฝึกหัด

3. จงเขียนกลไกของปฏิกิริยาต่อไปนี้อย่างละเอียด

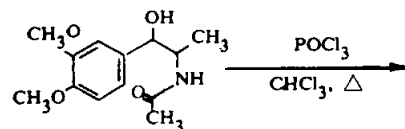
3.1



3.2



4. จงเขียนผลิตภัณฑ์หลักของปฏิกิริยา

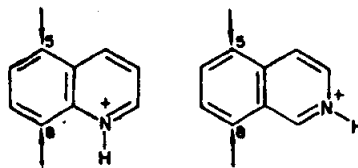


5. จงเปรียบเทียบกลไกที่เกิดขึ้นเมื่อต้องการสังเคราะห์ isoquinoline จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Bischler – Napieralski และ Pictet – Spangler พร้อมทั้งอธิบายถึงผลของหมู่แทนที่ของสารตั้งต้นต่อปฏิกิริยา

6.3 ปฏิกิริยาของ quinoline และ isoquinoline

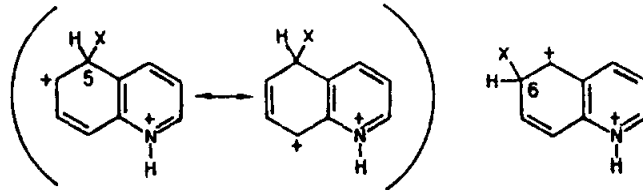
6.3.1 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์

เมื่อ quinoline และ isoquinoline ทำปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ในภาวะที่เป็นกรด จะเกิดปฏิกิริยาที่วงไฮโมที่ตำแหน่งที่ 5 และ 8 เนื่องจากกรดที่ใช้เกิดพันธะกับไนโตรเจน ทำให้ไนโตรเจนของวงเฮเทอโรมีประจุบวก



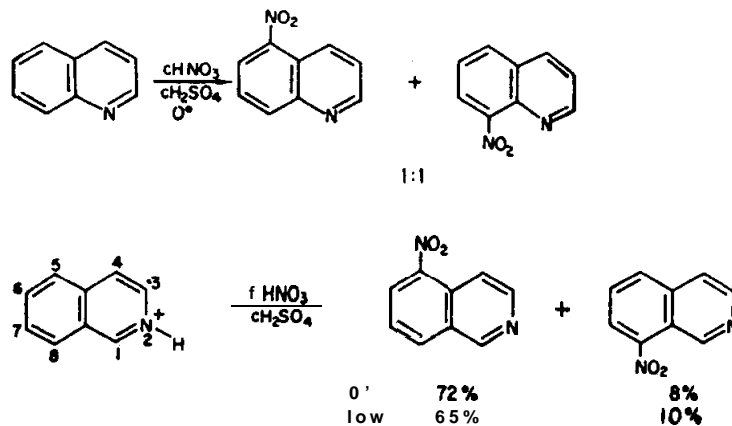
→ เป็นตำแหน่งที่อิเล็กโตรไฟล์จะเข้าไปเกาะง่ายที่สุด

และเมื่อเขียนโครงสร้างเรโซแนนซ์ของอินเตอร์มีเดียตที่เกิดขึ้น ถ้าอิเล็กโตรไฟล์เข้าที่ตำแหน่งต่าง ๆ ของวงไฮโม จะพบว่าอินเตอร์มีเดียตที่ได้จากการที่อิเล็กโตรไฟล์เข้าที่ตำแหน่ง 5 และ 8 เสถียรที่สุด เนื่องจากมีโครงสร้างเรโซแนนซ์ที่ไม่ทำลายระบบ pyridinium 2 โครงสร้าง ขณะที่ตำแหน่งอื่นมีเพียงโครงสร้างเดียว



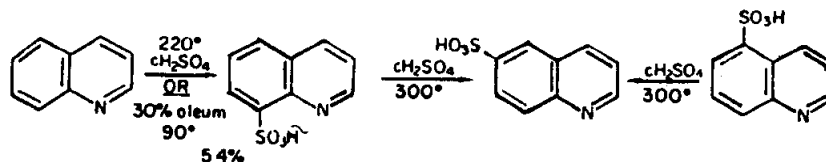
1. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไนโตร

ให้ผลิตภัณฑ์เป็น 5- และ 8-ไอโซเมอร์ โดยเกิดผ่านอินเตอร์มีเดียตที่มีประจุบวก

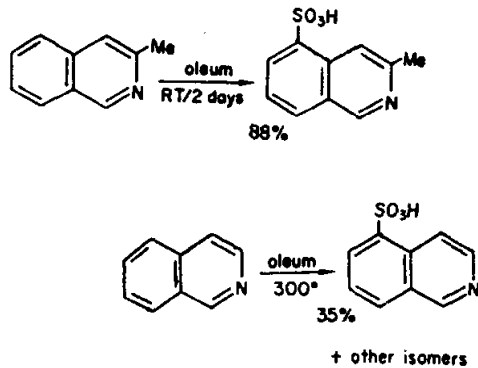


2. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ซัลโฟนิก

Quinoline ให้ผลิตภัณฑ์หลักเป็นกรด 8-sulfonic และกรด 5-sulfonic เป็นผลิตภัณฑ์ส่วนน้อย ถ้าทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิสูง ให้ 6-ไอโซเมอร์ ซึ่งคาดว่าเกิดจากการย้ายที่ของ 5- และ 8-ไอโซเมอร์ ดังนี้



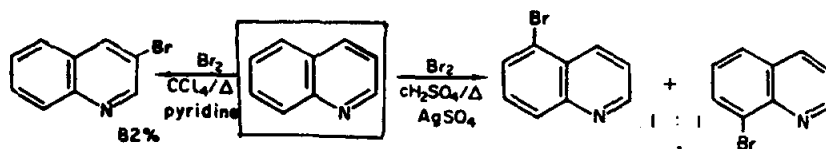
Isoquinoline ปริมาณของผลิตภัณฑ์ที่ได้ขึ้นกับอุณหภูมิที่ใช้ เช่น เมื่อทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง ให้ผลิตภัณฑ์เป็น 5-ไอโซเมอร์ แต่ถ้าทำที่อุณหภูมิสูง 5-ไอโซเมอร์จะเป็นผลิตภัณฑ์ส่วนน้อย ดังนี้



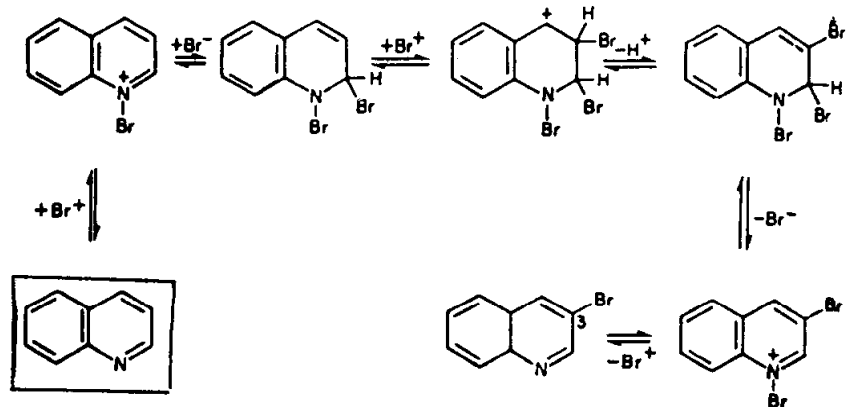
3. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไฮไลต์

จากการศึกษาพบว่า ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยโบรมีนและคลอรีนของ quinoline มักได้ผลิตภัณฑ์ที่ซับซ้อนยุ่งยาก พอจะยกตัวอย่างได้ดังนี้

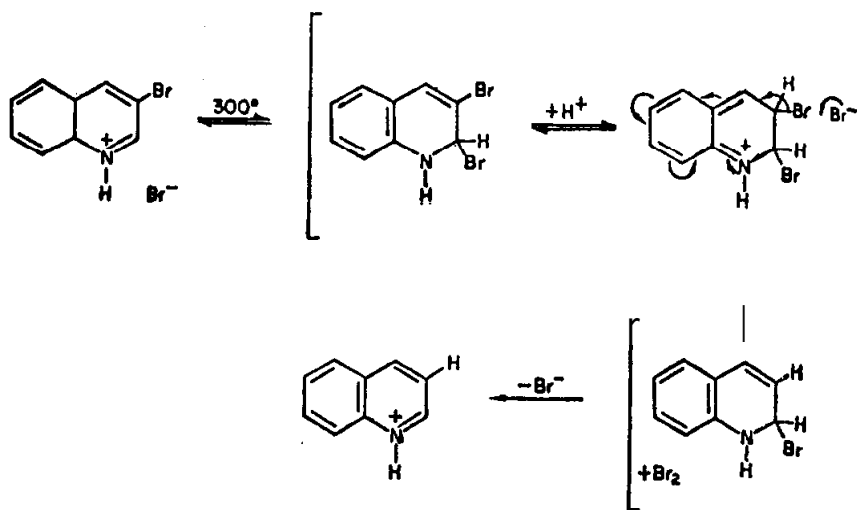
จากการทำปฏิกิริยาโดยตรงคือ ใส่โบรมีนจำนวนมากเกินพอเข้าไปใน quinoline เมื่อมีกรดซัลฟูริกเข้มข้นและเงินซัลเฟตอยู่ด้วย ให้ผลิตภัณฑ์ผสมของ 5- และ 8-bromoquinoline ในอัตราส่วนเท่า ๆ กัน ปฏิกิริยานี้เหมือนกับปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไนโตรในกรด คือ เกิดจาก bromonium ion เข้าไปจับกับ quinolium cation



แต่เมื่อทำปฏิกิริยากับโบรมีนในสารละลายคาร์บอนเตตระคลอไรด์ (ควรมีไพรีดีนเป็นตัวจับไฮโดรเจนโบรมایدที่เกิดขึ้น) หรือ sulfur monochloride (S₂Cl₂) ให้ผลิตภัณฑ์เป็น 3-bromoquinoline เชื่อว่าปฏิกิริยานี้เกิดผ่านปฏิกิริยาการเพิ่มเข้าและขจัดออก (เหมือนกับการเกิดการแทนที่ด้วยหมู่ไนโตร) ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 3 คือ เกิดปฏิกิริยาการรวมตัวโดยที่โบรมไนด์ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 แล้วจึงเกิดปฏิกิริยาการรวมตัวกับโบรมีนตำแหน่งที่ 3 โดยพันธะคู่ของวงเฮเทอโรทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ หลังจากปฏิกิริยาการขจัดออกได้ 3-bromoquinoline

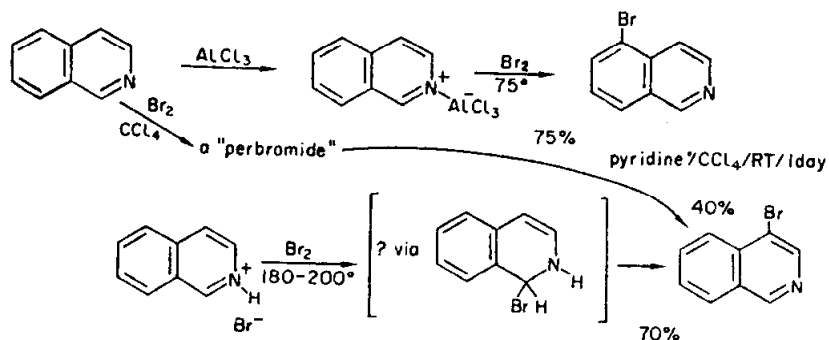


คุณสมบัติพิเศษของ 3-bromoquinoline คือ เมื่อทำปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยความร้อนของ 3-bromoquinoline hydrobromide ให้ผลิตผลเป็น quinoline 38% ส่วน 6-bromoquinoline ไม่เกิดปฏิกิริยา



สำหรับ isoquinoline ผลิตผลที่ได้จากปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยโบรมีนขึ้นกับภาวะที่ใช้

ดังนี้

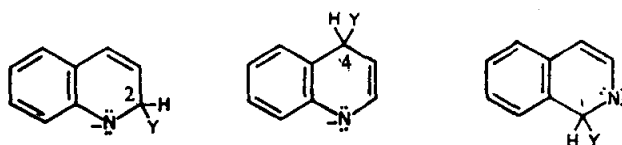


คาดว่ากลไกในการเกิด 4-ไอโซเมอร์ เหมือนกับการเกิด 3-ไอโซเมอร์ของ quinoline คือ โบรไมด์ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าไปสร้างพันธะกับ isoquinolium ion ที่ตำแหน่งที่ 1 ก่อนแล้วจึงเกิดปฏิกิริยากับโบรโมเนียมไอออนที่ตำแหน่งปีตาของอินามีนอินเตอร์มีเดียตที่ได้

ส่วนปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยคลอรีน เมื่อมีอะลูมิเนียมคลอไรด์เป็นตัวเร่งให้ผลิตภัณฑ์เป็น 5-chloroisoquinoline

6.3.2 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์

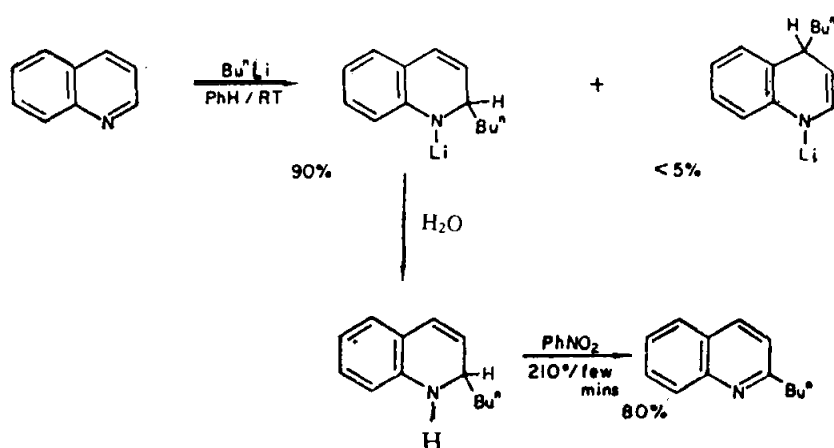
สำหรับ quinoline จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 2 และ 4 ส่วน isoquinoline เกิดที่ตำแหน่งที่ 1 ซึ่งอธิบายได้จากเสถียรภาพของอินเตอร์มีเดียตที่เกิดขึ้น เมื่อนิวคลีโอไฟล์ทำปฏิกิริยาที่ตำแหน่งต่าง ๆ พบว่า เมื่อนิวคลีโอไฟล์เข้าที่ตำแหน่งที่ 2 และ 4 ของ quinoline และตำแหน่งที่ 1 ของ isoquinoline มีโครงสร้างหนึ่งที่สภาพอะโรเมติกของวงไฮโมไม่ถูกทำลาย ดังนี้



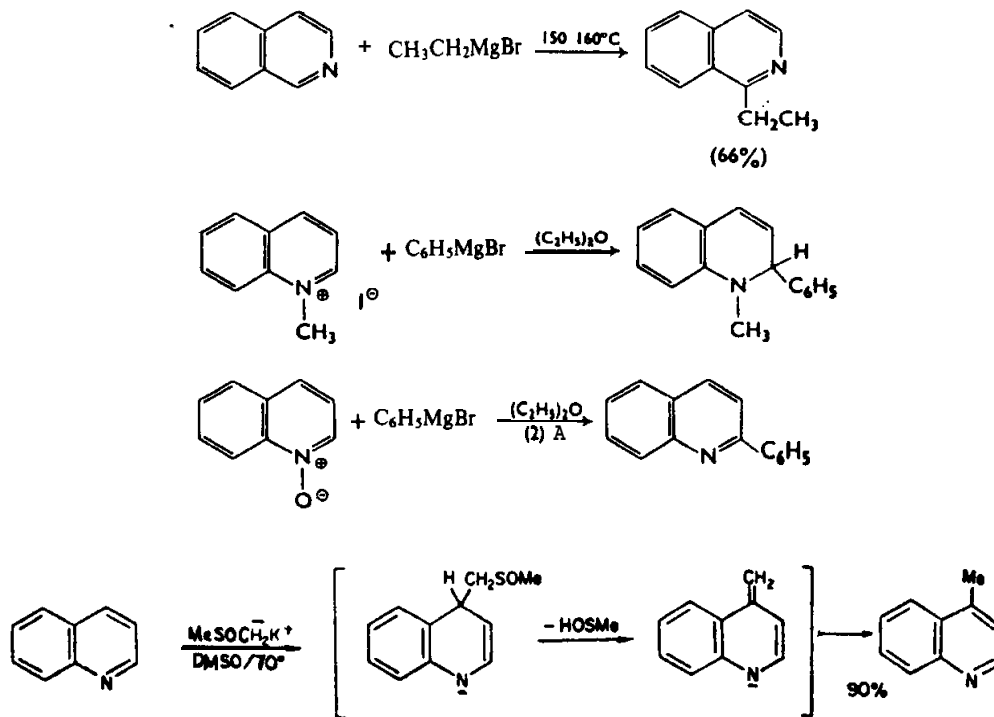
1. ปฏิกิริยาการแทนที่ที่มีการถ่ายโอนหมู่ไฮไดรด์ (hydride transfer)

ก. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่อัลคิลและเอริล

เมื่อทำปฏิกิริยากับอัลคิลหรือเอริลลิเทียม ให้ผลิตภัณฑ์เป็นอนุพันธ์ของ N-lithio-1, 2-dihydro ซึ่งจะถูกลีโซโครไลซ์ให้ผลิตภัณฑ์ที่เสถียรมากกว่า หลังจากทำปฏิกิริยาออกซิเดชันด้วยไนโตรเบนซีน ให้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายเป็นอนุพันธ์ของ 2-อัลคิล หรือ 2-เอริล

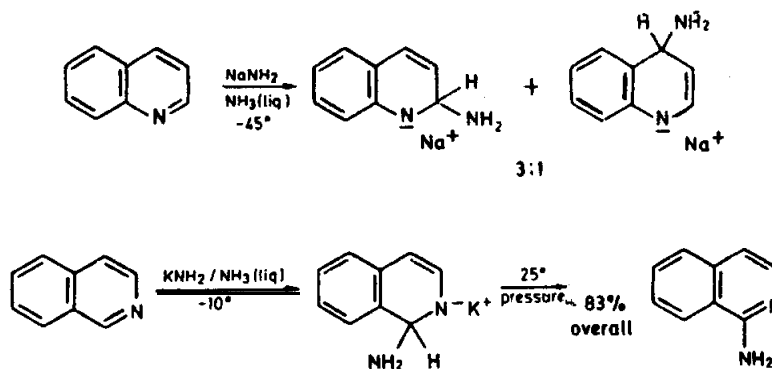


นอกจากนี้ยังสามารถทำปฏิกิริยากับ Grignard reagent และ methyl sulphinylmethyl potassium ได้ ดังนี้

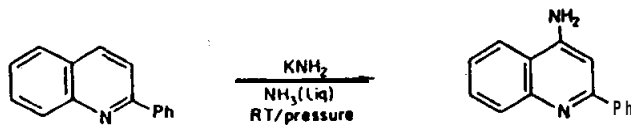


ข. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่อะมิโน

เมื่อทำปฏิกิริยากับโซดาไมด์ (NaNH_2) ในแอมโมเนียเหลว quinoline ให้ผลิตผลผสมที่เกิดจากการเพิ่มเข้าที่ตำแหน่งอัลฟา และแกมมาในอัตราส่วน 3 : 1 ส่วน isoquinoline ให้ผลิตผลเป็น 1-aminoisoquinoline โดยเกิดผ่านอินเตอร์มีเดียตที่เกิดจากการเพิ่มเข้าที่ตำแหน่งที่ 1

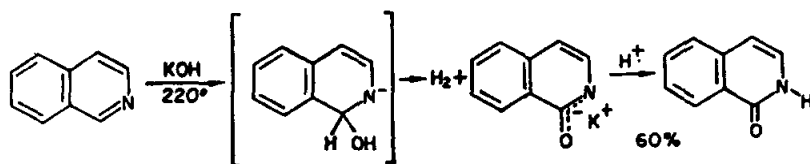
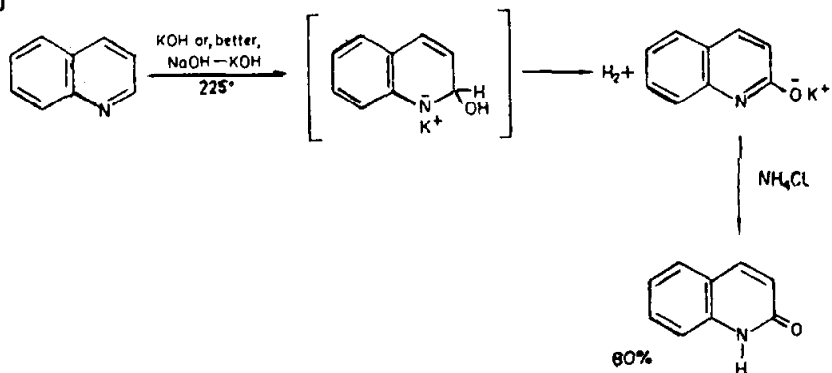


ถ้าใช้ 2-phenylquinoline เป็นสารตั้งต้น จะได้ผลิตภัณฑ์เป็นอนุพันธ์ของ 4-amino ส่วน 1-phenylisoquinoline ไม่เกิดปฏิกิริยา



ค. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไฮดรอกซิล

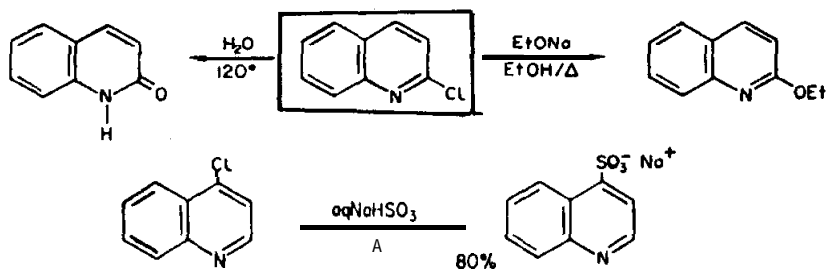
เมื่อ quinoline และ isoquinoline ทำปฏิกิริยากับโปแตสเซียมไฮดรอกไซด์ หรือโซเดียมไฮดรอกไซด์และโปแตสเซียมไฮดรอกไซด์ ให้ผลิตเป็น 2-quinolone และ 1-isoquinolone ตามลำดับ

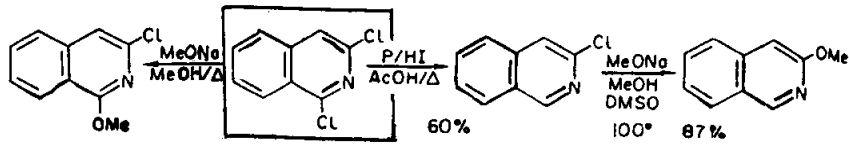


2. ปฏิกิริยาการแทนที่หมู่แฮไลด์

เมื่อ quinoline และ isoquinoline มีหมู่แทนที่เป็นแฮโลเจนที่ตำแหน่ง 2- หรือ 4- และ 1- ตามลำดับ หมู่แฮโลเจนนั้นจะถูกแทนที่ได้ง่ายด้วยนิวคลีโอไฟล์

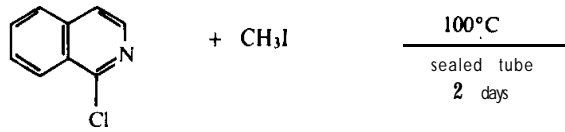
ตัวอย่าง



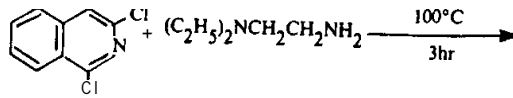


แบบฝึกหัด

6. จงเขียนกลไกและผลิตภัณฑ์หลักที่ได้จากปฏิกิริยา

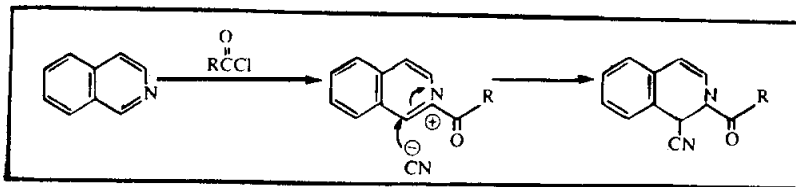


7. จงเขียนผลิตภัณฑ์หลักที่ได้จากปฏิกิริยา

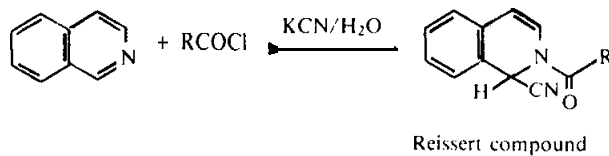


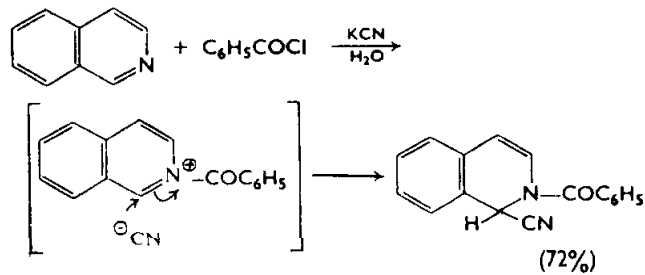
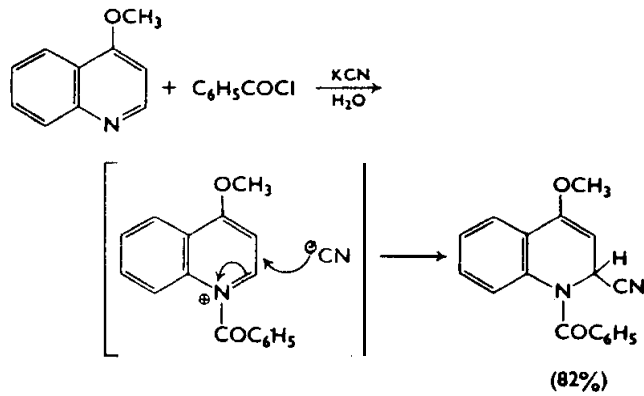
6.4 ปฏิกิริยาของสารประกอบ Reissert

สารประกอบ Reissert เป็นอินเตอร์มีเดียตที่ใช้ในการสังเคราะห์อนุพันธ์ต่าง ๆ ของ quinoline และ isoquinoline สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง quinoline หรือ isoquinoline กับกรดคลอไรด์ในสารละลายน้ำของโปแตสเซียมไซยาไนด์ เมื่อมีไดคลอโรมีเทนอยู่ด้วย หรือทำปฏิกิริยากับ trimethyl silylcyanide ในไดคลอโรมีเทน โดยเกิดผ่านกลไกดังนี้

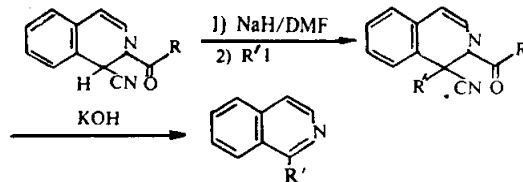


ตัวอย่าง

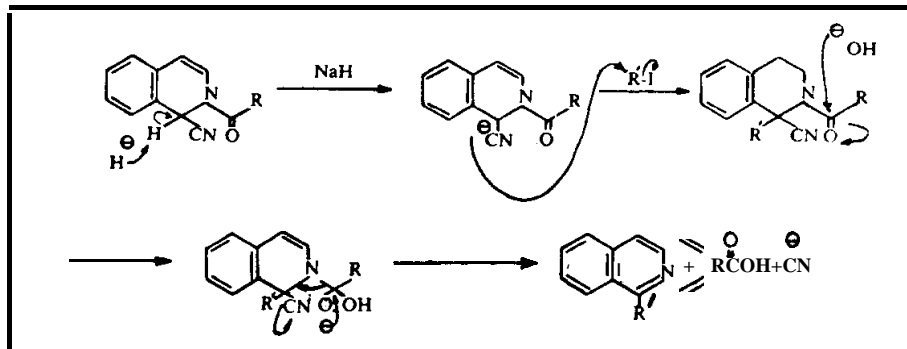




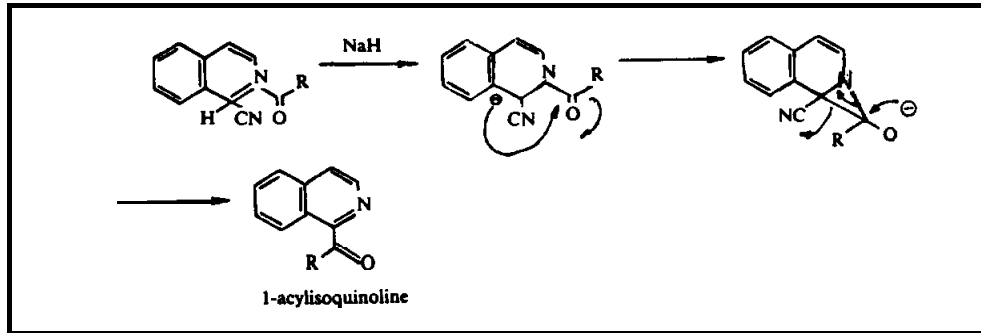
เมื่อพิจารณาโครงสร้างของสารประกอบ Reissert จะเห็นว่าโปรตอนที่ตำแหน่งอัลฟาต่อไนโตรเจนของหมู่เอไมด์ มีสภาพกรดสูง จึงถูกดึงออกได้ง่ายด้วยโซเดียมไฮไดรด์ในไดเมทิลฟอร์มาไมด์ (NaH/DMF) ให้คาร์เบนไอออน ซึ่งนำไปทำปฏิกิริยากับอิลีกโตรไฟล์ต่อไปได้ จึงใช้คุณสมบัตินี้ในการใส่หมู่อัลคิลเข้าไปในโมเลกุลของ quinoline และ isoquinoline โดยทำปฏิกิริยากับอัลคิลเฮไลด์แทนการทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่อัลคิลโดยตรง ซึ่งให้ผลผลิตปริมาณน้อย ดังนี้



กลไก



ถ้าไม่นำคาร์เบนไอออนที่ได้ไปทำปฏิกิริยากับอัลคิลไฮไลด์ดังกล่าวแล้ว จะเกิดการถ่ายโอนของหมู่เอซิล ให้ผลิตภัณฑ์เป็น 2-acylquinoline หรือ 1-acylisoquinoline ดังนี้



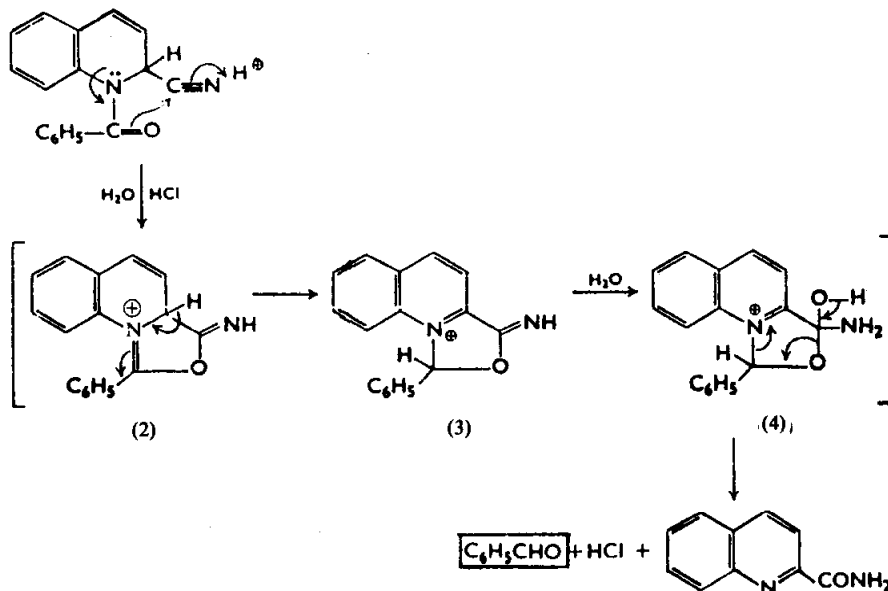
นอกจากนี้เมื่อนำสารประกอบ Reissert ของสารประกอบ quinoline หรือ isoquinoline ไปทำปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสในภาวะที่เป็นกรด จะได้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายเป็นอัลดีไฮด์และอนุพันธ์ของเอไมด์ โดยจะเกิดผ่านกลไกดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 เป็นปฏิกิริยาการเพิ่มโปรตอนของ cyano nitrogen

ขั้นตอนที่ 2 เกิดปฏิกิริยาการปิดวงของอินเตอร์มีเดียตที่ได้ ให้ (2)

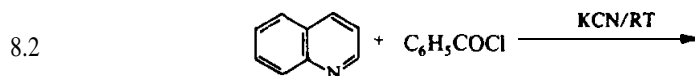
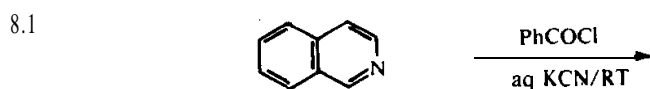
ขั้นตอนที่ 3 เกิดการเคลื่อนที่ของโปรตอน (prototropic shift) ให้ (3) ซึ่งจะทำปฏิกิริยากับน้ำให้ (4)

ขั้นตอนที่ 4 เกิดปฏิกิริยาการแตกหักโมเลกุล (fragmentation) ให้อัลดีไฮด์



แบบฝึกหัด

8. จงเขียนกลไกและผลิตภัณฑ์ที่ได้จากปฏิกิริยาต่อไปนี้

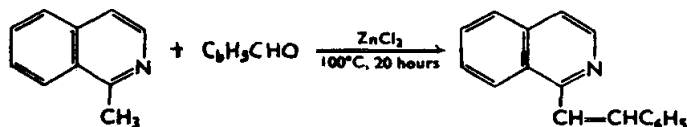
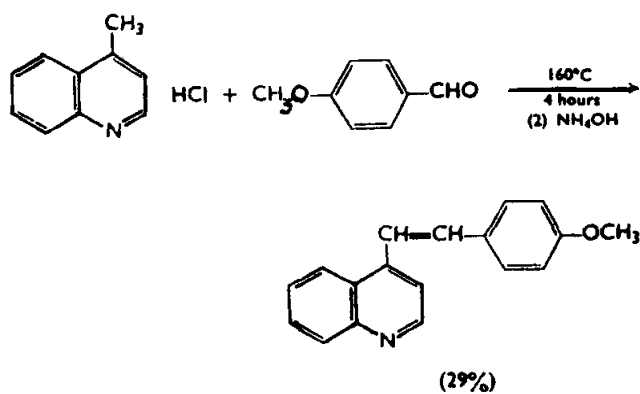
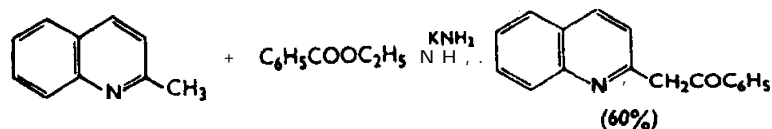


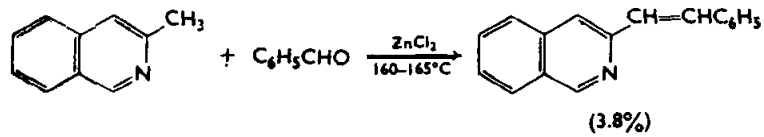
9. จงสังเคราะห์ benzyldiphenylmethane จาก diphenylmethanol โดยผ่านอินเตอร์มีเดียตเป็นสารประกอบ Reissert ของ isoquinoline

8.5 ปฏิกิริยาของ quinoline และ isoquinoline เมื่อมีหมู่แทนที่เป็นหมู่อัลคิล

ถ้า quinoline และ isoquinoline มีหมู่แทนที่เป็นหมู่อัลคิลที่ตำแหน่ง 2 หรือ 4 และ 1 หรือ 3 ตามลำดับ โปรตอนของคาร์บอนที่ติดกับวงจะมีสภาพกรดสูง เมื่อทำปฏิกิริยากับเบสให้คาร์เบนไอออน ซึ่งจะทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ ทำปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ชนิดต่าง ๆ ได้

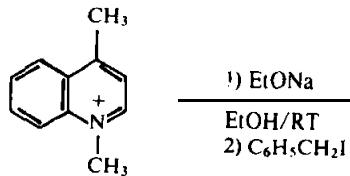
ตัวอย่าง



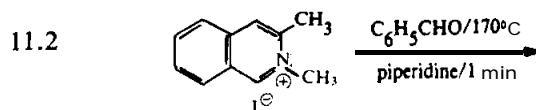
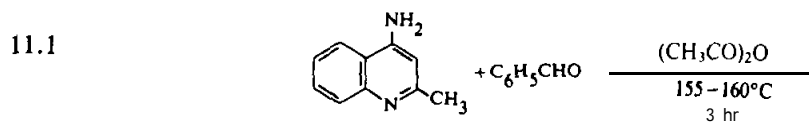


แบบฝึกหัด

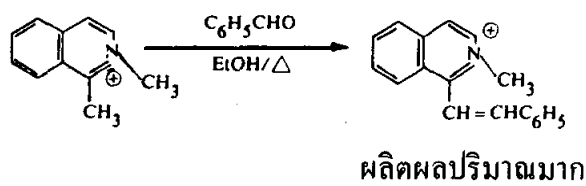
10. จงเขียนกลไกและผลิตภัณฑ์ที่ได้จากปฏิกิริยา



12. จงเขียนผลิตภัณฑ์ที่ได้จากปฏิกิริยาต่อไปนี้



12. จงพิจารณาปฏิกิริยา

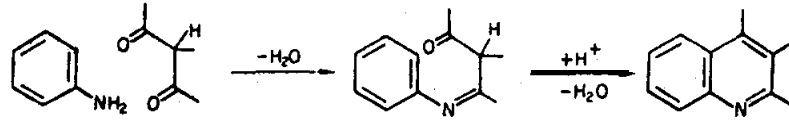


แล้วอธิบายว่า ทำไมจึงได้ผลิตภัณฑ์เดียว พร้อมเขียนกลไกประกอบ

สรุป

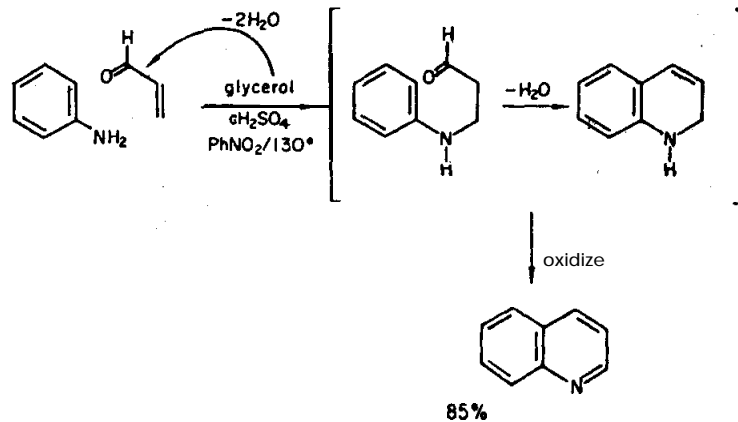
1. การสังเคราะห์สารประกอบ quinoline

1.1 ปฏิบัติการสังเคราะห์แบบ Combes เป็นการสังเคราะห์ quinoline จากปฏิกิริยาระหว่างเอริลเอมีนกับสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3. ให้อินเทอร์มีเดียตเป็น β -amino-enone แล้วมีการปิดวงในกรดเข้มข้น (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 6.1)



ถ้าเอริลเอมีนมีหมู่แทนที่เป็นพวกให้อิเล็กตรอน จะเกิดปฏิกิริยาการปิดวงดีขึ้น

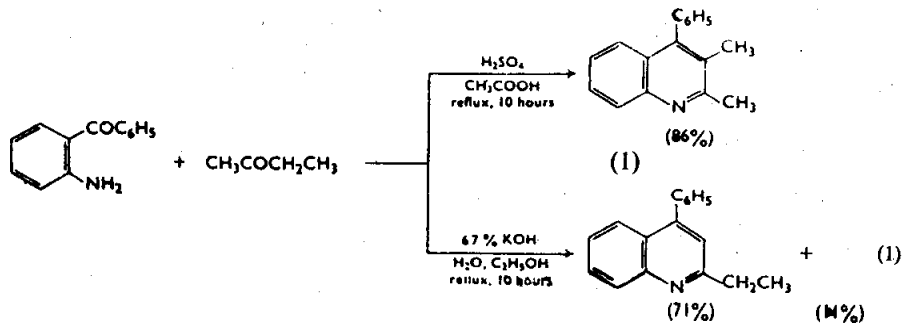
1.2 ปฏิบัติการสังเคราะห์แบบ Skraup เป็นการสังเคราะห์ quinoline จากปฏิกิริยาระหว่างเอริลเอมีนที่ตำแหน่งออร์โทไม่มีหมู่แทนที่ (อนิสีน) สารประกอบคาร์บอนิลที่มีพันธะคู่ที่ตำแหน่งอัลฟา, ปิตา หรือสารประกอบที่ใช้สังเคราะห์สารนี้ได้ โดยมีกรดและสารช่วยออกซิไดซ์อยู่ด้วย (ดูข้อ 2 จากหัวข้อ 6.1)



กลไกของปฏิกิริยาประกอบด้วยการรวมตัวแบบ Michael, ปฏิบัติการปิดวงและจัดไฮโดรเจน ตามลำดับ

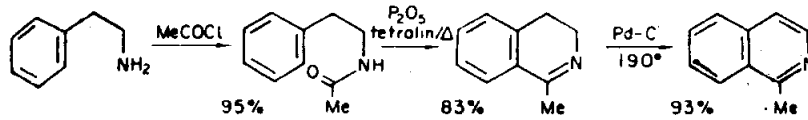
1.3 ปฏิบัติการสังเคราะห์แบบ Friedlander เป็นการสังเคราะห์ quinoline จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบออร์โท-เอซิลอนิสีน กับสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่เมทิลที่ตำแหน่งอัลฟา (ดูข้อ 3 จากหัวข้อที่ 6.3)

กลไกและผลิตภัณฑ์ที่ได้ขึ้นกับภาวะของปฏิกิริยา



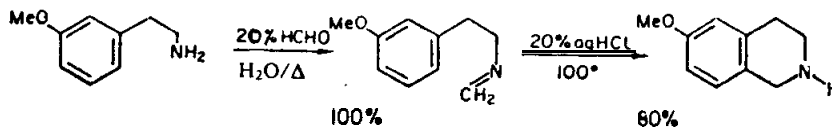
2. การสังเคราะห์สารประกอบ isoquinoline

2.1 ปฏิกริยาการสังเคราะห์แบบ Bischler – Napieralski สังเคราะห์จากปฏิกิริยาระหว่าง phenylethylamine กับกรดคาร์บอกซิลิกหรือกรดคลอไรด์ ให้เอไมด์ แล้วเกิดการปิดวงและขจัดน้ำ หลังจากขจัดไฮโดรเจนแล้วให้ 1-substituted isoquinoline (ดูข้อ 1 ก จากหัวข้อที่ 6.2)

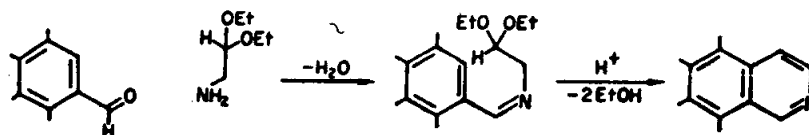


อาจสังเคราะห์ isoquinoline โดยไม่ต้องทำปฏิกิริยาขจัดไฮโดรเจนได้ โดยใช้ phenylethylamine ที่มีหมู่แทนที่เป็นพวงอัลคอกซีที่ตำแหน่งบีตาต่อหมู่เอทิลเอมีน

2.2 ปฏิกริยาการสังเคราะห์แบบ Pictet – Spangler จากปฏิกิริยาระหว่าง phenylethylamine (อาจใช้เอมีนชนิดปฐมภูมิหรือทุติยภูมิก็ได้) กับสารประกอบคาร์บอนิลในภาวะที่เป็นกรด เกิดผ่านอินเตอร์มีเดียตที่เป็น imine (ดูข้อ 1 ข. จากหัวข้อที่ 6.2)



2.3 ปฏิกริยาการสังเคราะห์แบบ Pomeranz – Fritsch เป็นการสังเคราะห์ isoquinoline ที่มีหมู่แทนที่ที่วงไฮโม จากปฏิกิริยาระหว่างอะโรมาติกอัลดีไฮด์กับอะมิโนเอทิลในกรดแก่ โดยเกิดผ่านอินเตอร์มีเดียตเป็น Schiff base (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 6.2)



อาจสังเคราะห์ quinoline ที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 1 ได้จากปฏิกิริยาระหว่างเบนซิลเอมีน ที่มีหมู่แทนที่กับ glyoxal diethyl acetal

3. ปฏิกิริยาของ quinoline และ isoquinoline

เมื่อทำปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ ทั้ง quinoline และ isoquinoline มักเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่ง 5 และ 8 (ดูหัวข้อที่ 6.3.1)

แต่เมื่อทำปฏิกิริยากับนิวคลีโอไฟล์ quinoline มักเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 2 และ 4 เล็กน้อย ส่วน isoquinoline เกิดที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 1 (ดูหัวข้อที่ 6.3.2)

4. ปฏิกิริยาของสารประกอบ Reissert

ใช้สารประกอบ Reissert ในการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ quinoline และ isoquinoline โดยอาศัยคุณสมบัติของโปรตอนตำแหน่งอัลฟาต่อไนโตรเจนของหมู่เอไมด์ของสารประกอบ Reissert มีสภาพกรดสูง เช่น ใช้สังเคราะห์ quinoline ที่มีหมู่แทนที่เป็นหมู่อัลคิลหรือเอริลที่ตำแหน่งที่ 2 และ isoquinoline ที่ตำแหน่งที่ 1 เป็นต้น และสังเคราะห์อัลดีไฮด์จากกรดคลอไรด์ โดยมีสารประกอบ Reissert เป็นอินเตอร์มีเดียต (ดูหัวข้อที่ 6.4)

5. ปฏิกิริยาของ quinoline และ isoquinoline ที่มีหมู่แทนที่เป็นหมู่อัลคิล

ถ้า quinoline มีหมู่อัลคิลที่ตำแหน่ง 2 หรือ 4 และ isoquinoline อยู่ที่ตำแหน่งที่ 1 โปรตอนจะถูกดึงออกไปได้ง่าย ให้อินเตอร์มีเดียตเป็นคาร์เบนไอออน ซึ่งทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ (ดูหัวข้อที่ 6.5)