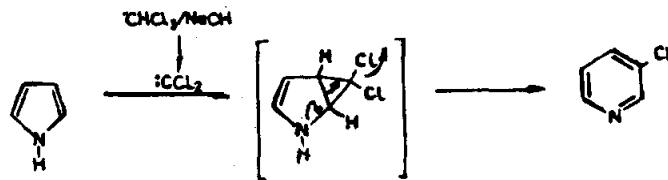


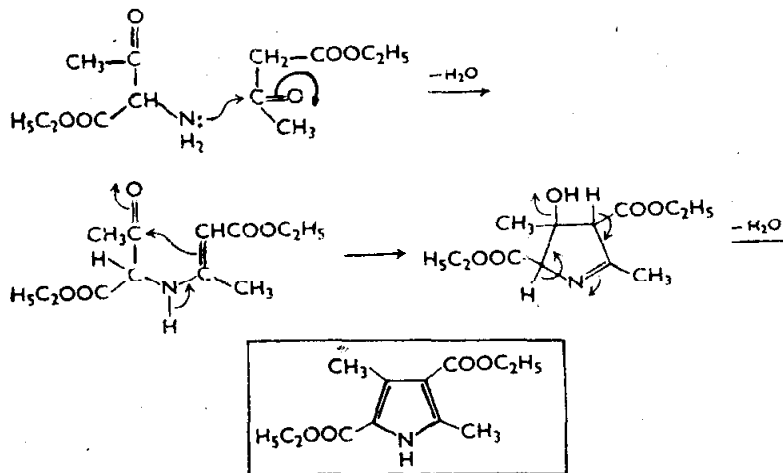
# ภาคผนวก

## เฉลยแบบฝึกหัดบทที่ 2

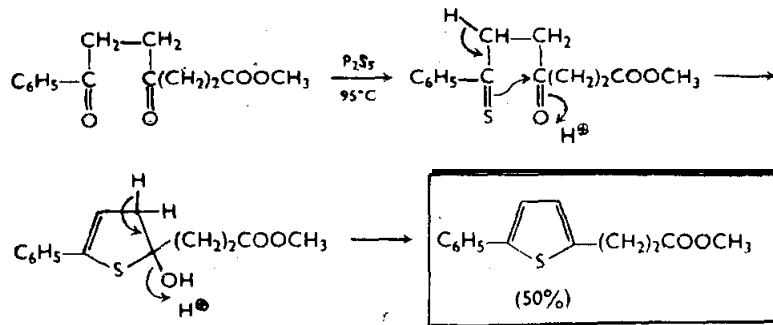
1. เป็นการสังเคราะห์ 3-chloropyridine จาก pyrrole ปฏิกริยานี้เป็นปฏิกริยาขยายวงจากวงที่มีสมาชิก 5 เป็นวงที่มีสมาชิก 6 อะตอม โดยใช้คาร์บอนเป็นตัวเพิ่มคาร์บอนอะตอมสำหรับปฏิกริยานี้ใช้ dichlorocarbene (จากปฏิกริยาของคลอโรฟอร์มในด่าง) (Reimer-Tiemann reaction) ซึ่งจะเกิดปฏิกริยากับพันธะคู่ของวง pyrrole ให้อนุพันธ์ของ cyclopropane แล้วจึงเกิดการขยายวงโดยการแตกพันธะคาร์บอน-คาร์บอน ดังสมการ



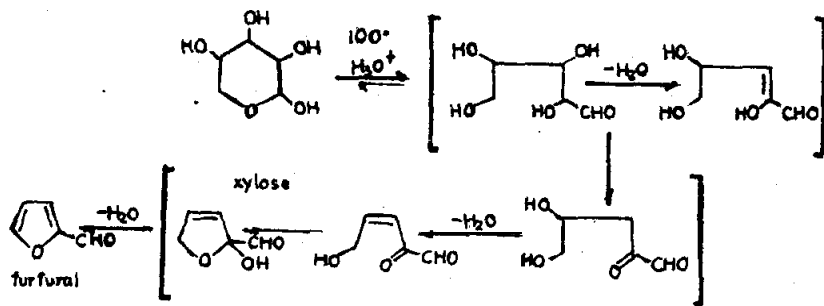
2. เป็นปฏิกริยาการสังเคราะห์ให้อนุพันธ์ของ pyrrole จากการรวมตัวระหว่างสารประกอบคีโตนที่มีหมู่เอมิโนที่ตำแหน่งอัลฟา หรือสารประกอบเอสเทอร์ที่มีหมู่เอมิโนที่ตำแหน่งอัลฟาและหมู่คีโตที่ตำแหน่งบีตากับสารประกอบคีโตนหรือคีโตเอสเทอร์ เมื่อมีการดแอซิดิกอยู่ด้วย (ปฏิกริยาการสังเคราะห์แบบ Knorr) (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 2.1)



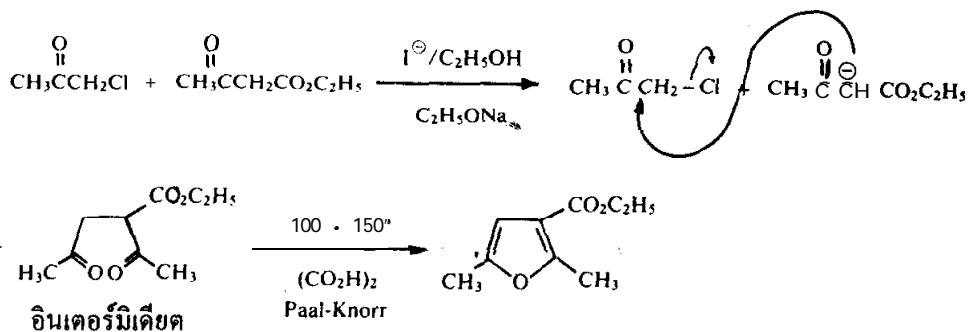
3. เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ห่อนุพันธ์ของ thiophene โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Paal-Knorr (ดูข้อ 2 ก จากหัวข้อที่ 2.2)



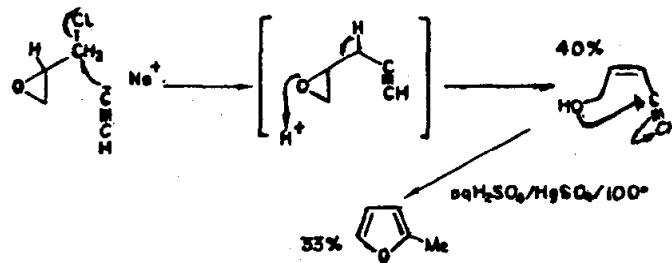
4.1 เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ furfural จาก D-xylose โดยใช้ปฏิกิริยาที่มีกรดเป็นตัวเร่ง มีการจัดน้ำ 3 โมเลกุล ดังนี้



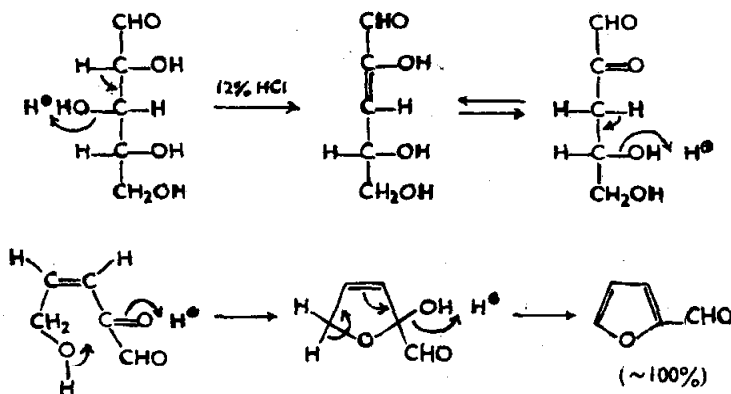
4.2 เป็นการสังเคราะห์ห่อนุพันธ์ของ furan จากสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 กับสารประกอบคาร์บอนิลที่มีไฮโดรเจนที่ตำแหน่ง  $\alpha$  ในสารละลายแอลกอฮอล์ ให้อินเตอร์มีเดียตเป็นสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 4 แล้วจึงทำปฏิกิริยาปิดวง โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Paal-Knorr (ดูข้อ 1 จากหัวข้อ 2.3)



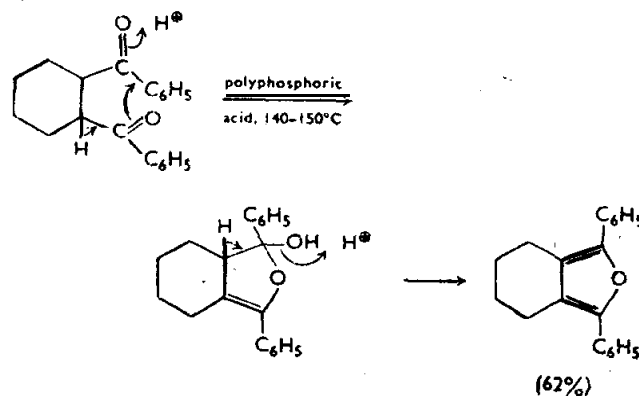
4.3 เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ furan จาก sodium acetylide กับ ethylene oxide ที่มีหมู่แทนที่หมู่หนึ่งเป็น methyl chloride โดย acetylide ion ไปไล่ที่ไฮโดรเจนของ ethylene oxide แล้วเกิดการเปิดวง ethylene oxide หลังจากทำสารละลายให้เป็นกรด จะมีการปิดวงใหม่ ให้ furan ดังนี้



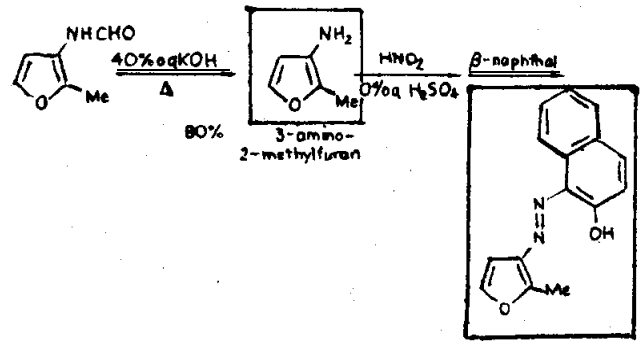
4.4 เป็นการสังเคราะห์ furfural จาก pentose โดยใช้ปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสด้วยกรด (12% HCl) มีการขจัดน้ำ 2 โมเลกุล แล้วจึงปิดวง



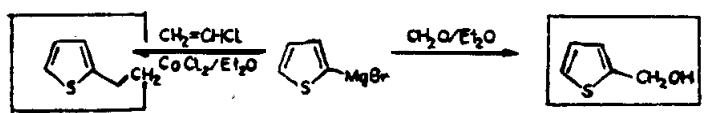
5. เป็นปฏิกิริยาสังเคราะห์ furan โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Paal-Knorr (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 2.3)



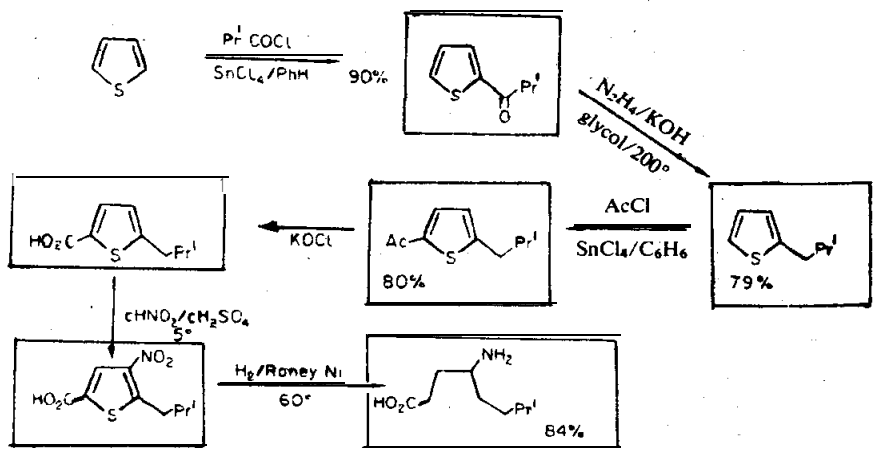
6.1 เป็นการแสดงปฏิกิริยาของ 3-aminofuran (3-amino-2-methylfuran) (ได้จากการไฮโดรไลซ์หมู่ amide) ซึ่งเป็นสารประกอบที่ค่อนข้างเสถียร เมื่อเกิดปฏิกิริยาจะแสดงคุณสมบัติเหมือนอะโรเมติกเอมีน คือ สามารถเกิดปฏิกิริยา diazotization ได้



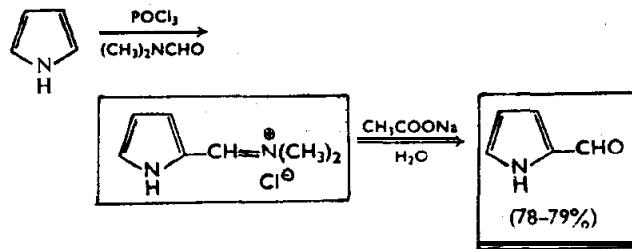
6.2 เป็นการแสดงปฏิกิริยาของ metalthiophene โดย thienyl Grignard reagent ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์



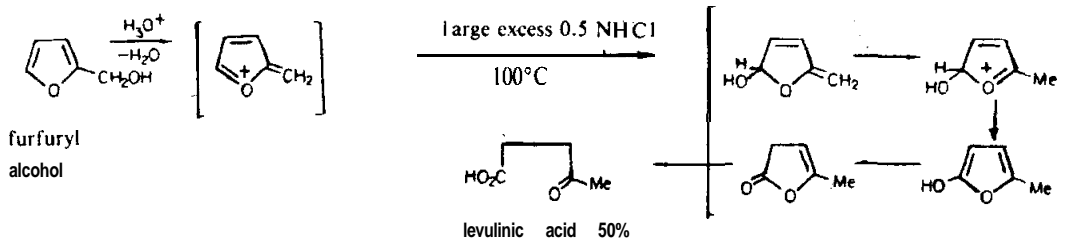
6.3 เป็นการแสดงปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ของ thiophene แต่ที่ต้องการให้ทราบคือ รีเอเจนต์สุดท้าย (Raney nickel) จะเกิดปฏิกิริยา reductive desulphurization ของ thiophene ให้สารประกอบอะลิเฟติกในปริมาณสูง ซึ่งใช้เป็นวิธีสังเคราะห์สารประกอบอะลิเฟติกต่าง ๆ ได้



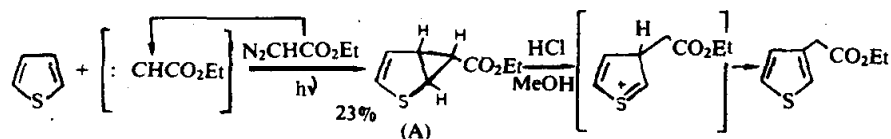
6.4 เป็นการแสดงปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ของ pyrrole สำหรับปฏิกิริยานี้เป็นการใส่หมู่ formyl (Vielsmeier reaction) เข้าที่ตำแหน่งอัลฟาของ pyrrole



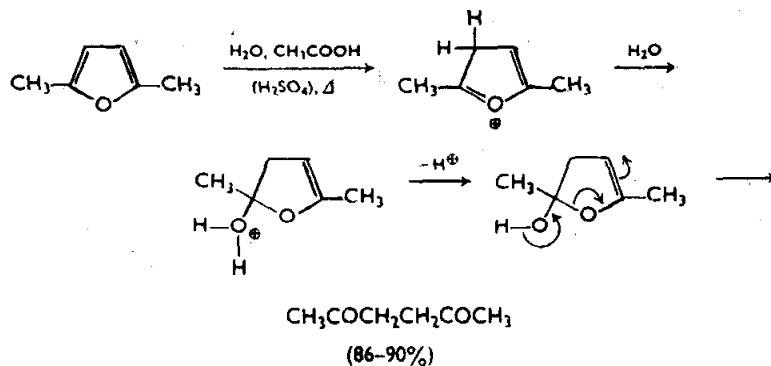
7.1 เนื่องจาก furfuryl alcohol เกิดปฏิกิริยากับกรดอย่างรวดเร็ว โดยเกิดการขจัดน้ำจากโมเลกุลให้ mesomeric ion ซึ่งทำหน้าที่เหมือนอิเล็กโตรไฟล์ ดังนั้น เมื่อทำปฏิกิริยาระหว่าง furfuryl alcohol กับสารละลายเจือจางของกรดในน้ำจำนวนมากเกินพอ น้ำจะทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เกิดปฏิกิริยาต่อไป ให้กรด levulinic เป็นผลิตภัณฑ์สุดท้าย



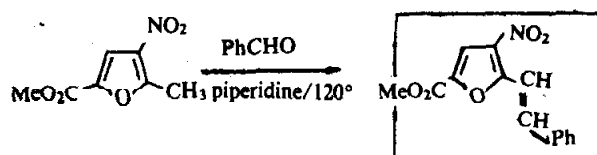
7.2 เป็นปฏิกิริยาระหว่าง thiophene กับคาร์บีน โดย carbethoxycarbene ที่เกิดขึ้นเข้าไปเกาะที่พันธะคู่ในตำแหน่ง 2, 3 ของ thiophene ให้สารประกอบ cyclopropane (A) (เปรียบเทียบกับข้อ 1) ซึ่งจะเกิดการแตกวงในกรด ให้อนุพันธ์ของ thiophene- $\beta$ -acetic ester



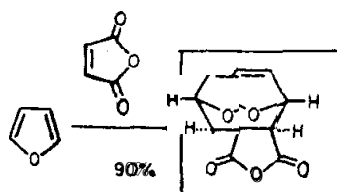
7.3 จากที่ศึกษาเรื่องปฏิกิริยาการเพิ่มโปรตอนของ furan พบว่า furan สลายตัวในกรดแก่ แต่ถ้าวควบคุมปฏิกิริยาโดยใช้กรดเกลือแร่ที่เจือจาง จะเกิดปฏิกิริยาเปิดวงให้สารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลในตำแหน่ง 1, 4 (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 2.4)



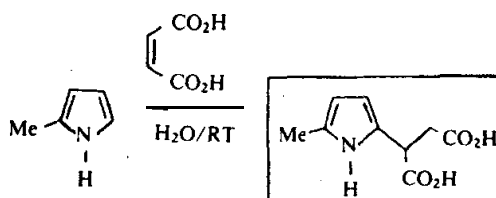
8.1 โดยปกติแล้ว หมู่อัลคิลของวง furan ไม่ค่อยว่องไวต่อปฏิกิริยาเมื่อเปรียบเทียบกับ benzylic carbon แต่ถ้าที่วง furan มีหมู่แทนที่ที่ช่วยทำให้โปรตอนของหมู่อัลคิลนั้นมีสภาพกรดเพิ่มขึ้น (หมู่ดึงอิเล็กตรอนในตำแหน่งที่ stabilize คาร์เบนไอออนที่เกิดขึ้นได้) หมู่อัลคิลนั้นก็เกิดปฏิกิริยาได้ ดังนั้น เมื่ออยู่ใน piperidine โปรตอนของหมู่เมทิลจะถูกดึงออกไปให้คาร์เบนไอออน ซึ่งเกิดปฏิกิริยาต่อไปกับเบนซาลดีไฮด์ได้ ดังนี้



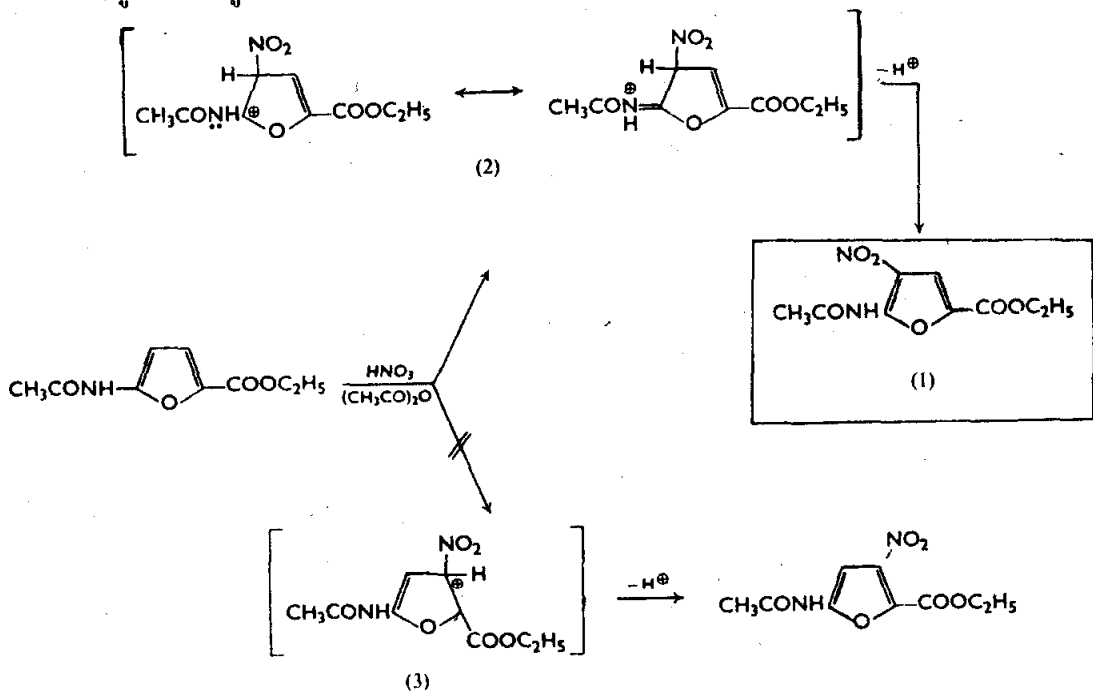
8.2 เมื่อ furan ทำปฏิกิริยากับ maleic anhydride ซึ่งเป็น dienophile ที่แรง furan จะทำหน้าที่เหมือนไดอีน เกิดปฏิกิริยา Diels - Alder



8.3 เมื่อ pyrrole ทำปฏิกิริยากับ dienophile จะไม่เกิดปฏิกิริยา Diels - Alder แต่จะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ที่ตำแหน่งอัลฟาแทน ดังนี้

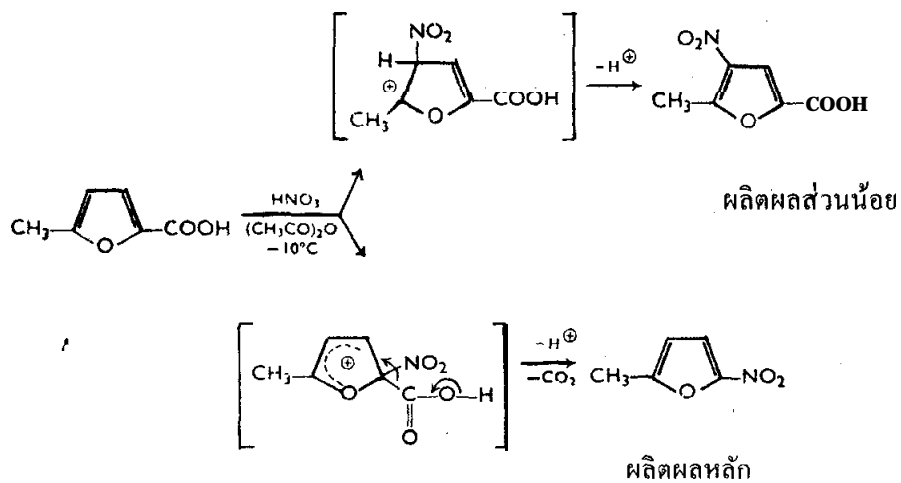


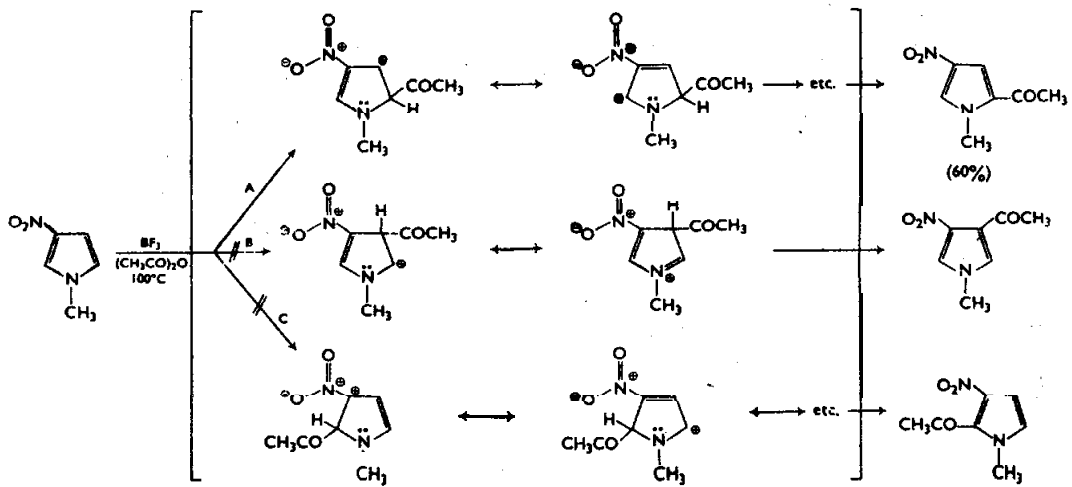
8.4 ถ้าตำแหน่งที่ 2 และ 5 ของสารประกอบเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 5 อะตอม มีหมู่แทนที่ อยู่แล้ว เมื่อทำปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 3 และ/หรือ 4 ขึ้น กับระดับพลังงานในภาวะทรานสิชันของอินเตอร์มีเดียตที่เกิดขึ้น เช่น เมื่อทำปฏิกิริยา การแทนที่ด้วยหมู่ไนโตรของสารตั้งต้นที่กำหนดให้ จะได้ผลิตภัณฑ์ (1) เพียงตัวเดียว เนื่อง จากอินเตอร์มีเดียต (2) ที่เกิดขึ้น เสถียรกว่าอินเตอร์มีเดียต (3) ซึ่งประจวบวทที่เกิด ขึ้นอยู่ติดกับหมู่เอสเทอร์ ดังนี้



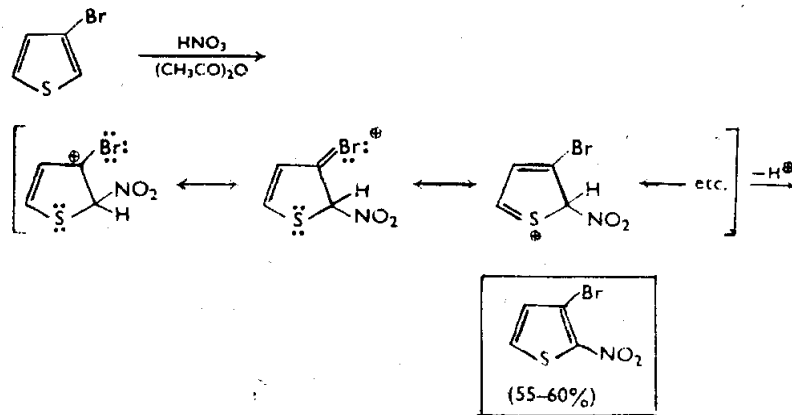
ตัวอย่างอื่น ๆ

๒.



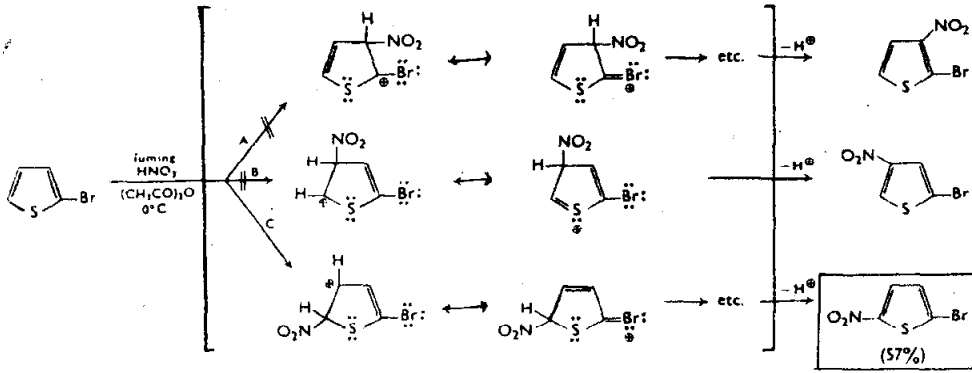


8.5 เมื่อสารประกอบเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 5 อะตอม มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 3 และเป็นพวกให้อิเล็กตรอน หมู่แทนที่นั้นจะเป็นตัวกำหนดตำแหน่งของอิเล็กโตรไฟล์ให้เข้าที่ตำแหน่งที่ 2 เพราะอินเตอร์มีเดียตที่เกิดขึ้นเสถียรกว่าเมื่อเกิดที่ตำแหน่งอื่น

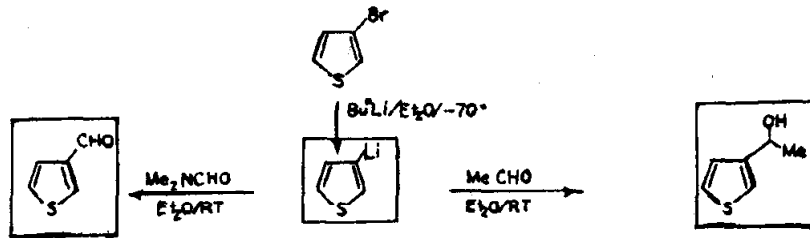


8.6 คล้ายกับข้อ 8.5 แต่หมู่แทนที่อยู่ที่ตำแหน่งที่ 2 เมื่อทำปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ จะเกิดที่ตำแหน่งที่ 5 ดังสมการ

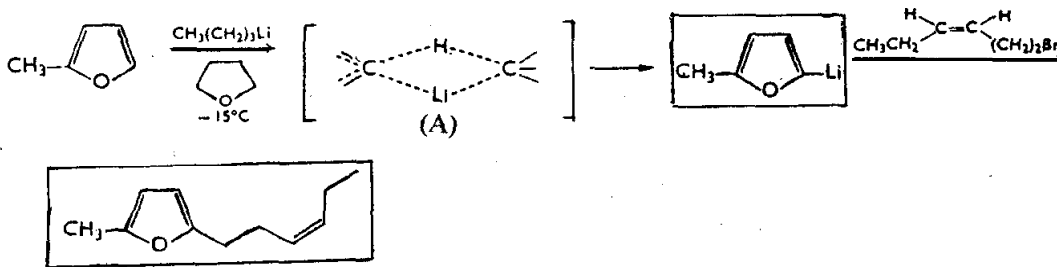




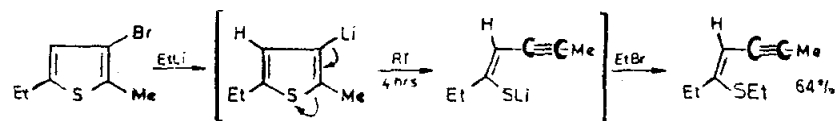
9.1 เป็นการแสดงปฏิกิริยาของ metallothiophene โดย thienyllithium ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์



9.2 Furan เกิดปฏิกิริยา metalation ได้ เมื่อทำปฏิกิริยากับ  $n$ -butyllithium ให้ 2-furyllithium ปริมาณมาก เชื่อกันว่าเกิดผ่าน four-centered process (A) โดยที่พันธะระหว่างคาร์บอนไฮโดรเจนแตกจากกันอย่างสมบูรณ์ในสภาวะทรานสิชัน และปฏิกิริยาเกิดที่คาร์บอนในตำแหน่งอัลฟา พบว่าเมื่อทำปฏิกิริยากับ 2-substituted furan โปรตอนของคาร์บอนตำแหน่งที่ 5 ของ furan จะถูกแทนที่ และ furyllithium ที่ได้จะทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์สำหรับปฏิกิริยาต่อไป



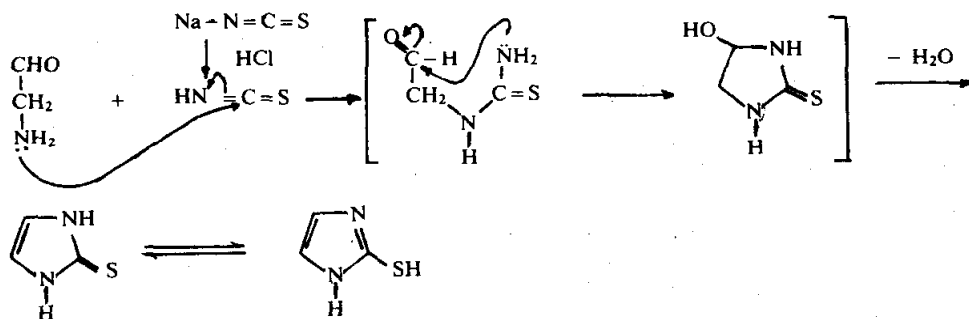
10. เมื่อ thienyllithium เกิดขึ้นในปฏิกิริยา แต่ไม่มีอิเล็กโตรไฟล์ที่จะเกิดปฏิกิริยาต่อ จะเกิดการแตกวง thiophene ดังนี้



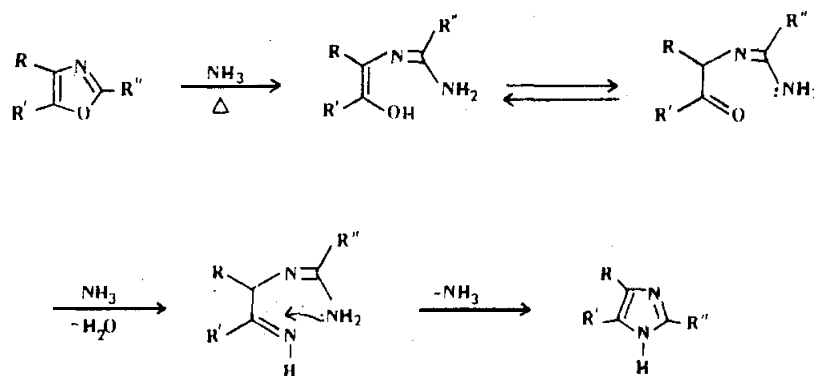
## เคลือบแบบฝึกหัดบทที่ 3



2.1 เป็นการสังเคราะห์ imidazole จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่อะมิโนที่ตำแหน่งอัลฟา กับ sodium isothiocyanate หรือ alkylisocyanate (ดูข้อ 4 จากหัวข้อที่ 3.2)

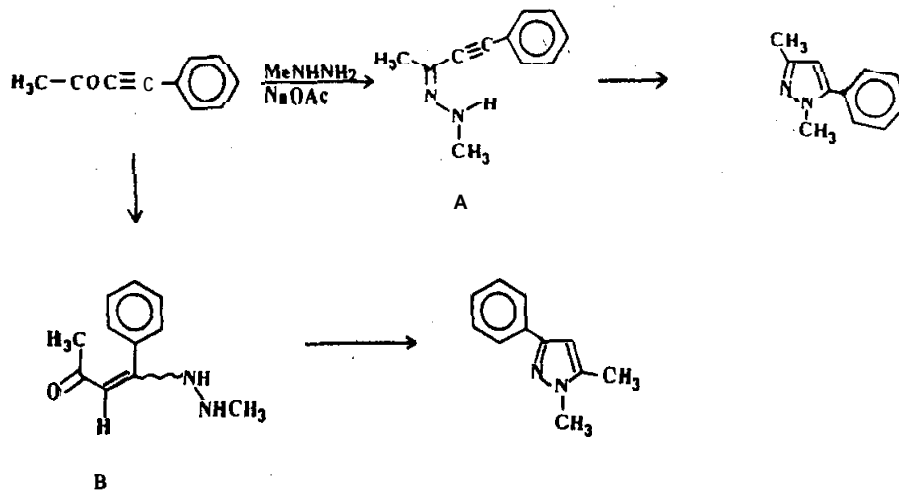


2.2 เป็นการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ imidazole จากอนุพันธ์ของ oxazole เมื่อ oxazole ทำปฏิกิริยากับแอมโมเนียหรือเอมีน จะมีการเปิดวง oxazole ด้วยแอมโมเนียทางพันธะคาร์บอน-ออกซิเจนข้างที่ติดกับไนโตรเจน แล้วมีการปิดวงใหม่หลังจากหมู่คาร์บอนิลที่เกิดขึ้นทำปฏิกิริยากับแอมโมเนียอีกโมเลกุล ปฏิกิริยาจะเกิดได้ดีขึ้นเมื่อ oxazole มีหมู่แทนที่เป็นพวกดึงอิเล็กตรอน

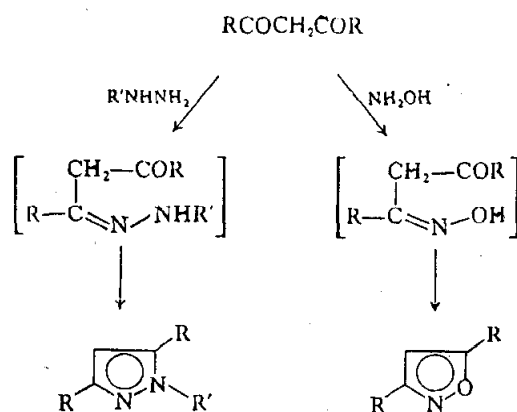


3.1 เป็นวิธีสังเคราะห์อนุพันธ์ของ pyrazole จากปฏิกิริยาระหว่าง hydrazine กับสารประกอบคาร์บอนิลที่มีพันธะสามที่ตำแหน่งอัลฟา, บีตา (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 3.3)

จากข้อนี้ เมื่อสารตั้งต้นทำปฏิกิริยากับ methyl hydrazine ให้ hydrazone A แล้วปัดวงให้ผลิตภัณฑ์แรก นอกจากนี้ยังเกิดการรวมตัวแบบ Michael ให้อินเตอร์มีเดียต B แล้วเกิด dehydrative cyclization ให้ไอโซเมอร์หนึ่ง ดังนี้



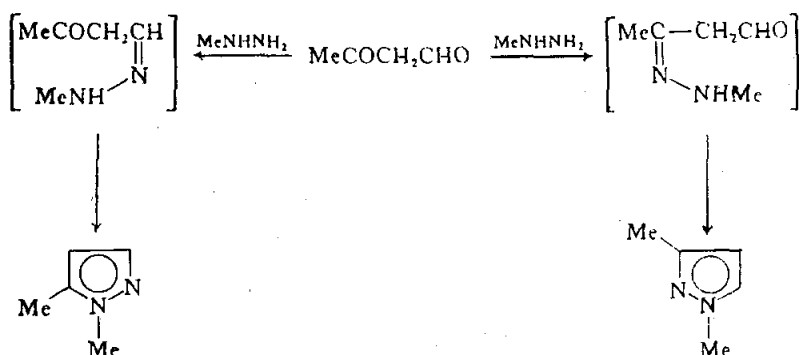
3.2 เป็นการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ pyrazole หรือ isoxazole จากสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 โดยถ้าทำปฏิกิริยากับ hydrazine ให้ pyrazole และ hydroxylamine ให้ isoxazole (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 3.3)



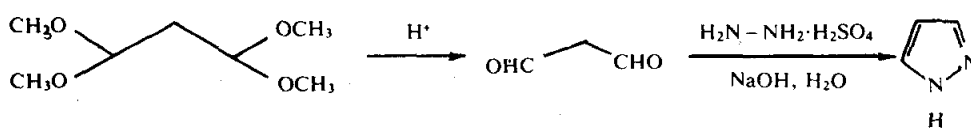
ถ้าสารประกอบ  $\beta$ -dicarbonyl ไม่สมมาตร จะให้ผลิตภัณฑ์เป็นไอโซเมอร์ของ isoxazole หรือ 1-substituted pyrazole ยกเว้นเมื่อความว่องไวของคาร์บอนิลทั้ง 2 หมู่ไม่เท่ากัน ซึ่งสามารถเรียงลำดับความว่องไวได้ดังนี้

อัลดีไฮด์ > คีโตน > เอสเทอร์

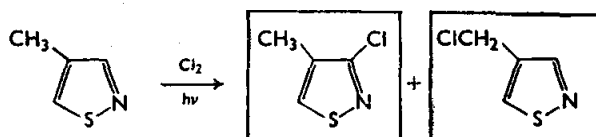
อย่างไรก็ตาม ผลผลิตที่ได้มักเป็นผลิตภัณฑ์ผสมเสมอ ดังตัวอย่างจากโจทย์



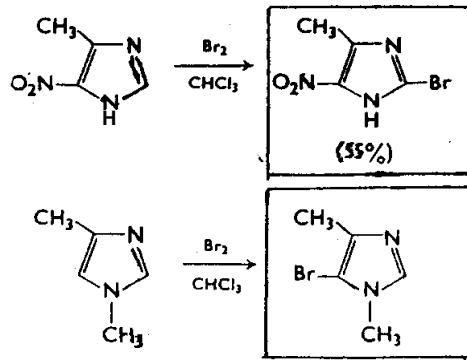
4. พิจารณาสารตั้งต้น พบว่าเป็น acetal ของสารประกอบที่มีสมาชิก 3 อะตอม เมื่อไฮโดรไลซ์ในกรด ให้สารประกอบอัลดีไฮด์ที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ pyrazole โดยให้ทำปฏิกิริยากับ hydrazine (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 3.3)



- 5.1 เป็นตัวอย่างที่แสดงว่า ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่แฮโลเจนของ 1, 2-azole นอกจากเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ที่วง azole แล้ว ยังเกิดปฏิกิริยาแฮโลเจนชันที่ไซโซเจนง(ที่เป็นหมู่อัลคิล) ได้ โดยเกิดผ่านกลไกแบบเรดิคัลอิสระ

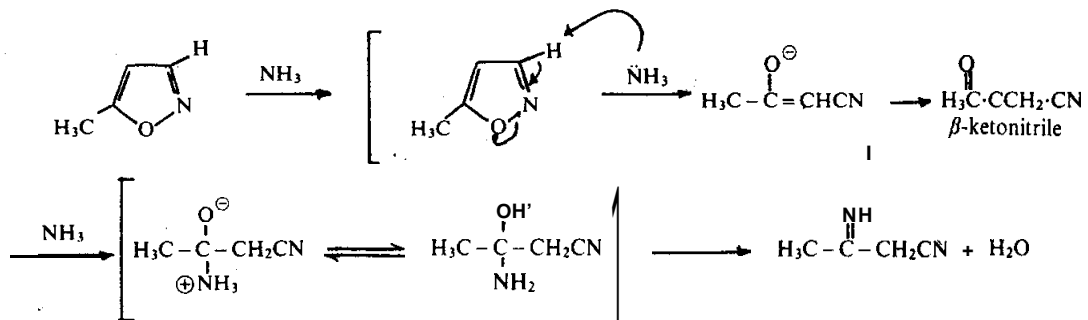


- 5.2 และ 5.3 เมื่อ 1, 3-azole ทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 5 มากกว่าตำแหน่งอื่น (ข้อ 5.3) แต่ถ้าตำแหน่งที่ 5 มีหมู่แทนที่อยู่แล้ว จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 2 (ข้อ 5.2) (ดูข้อ 3.4.2 จากหัวข้อที่ 3.4)

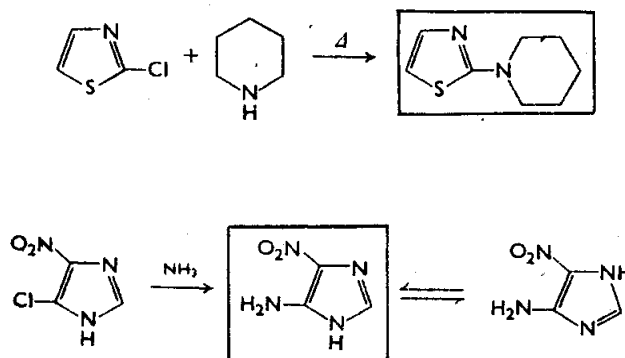


6. คำอธิบายข้อ 3.4.2 จากหัวข้อที่ 3.4

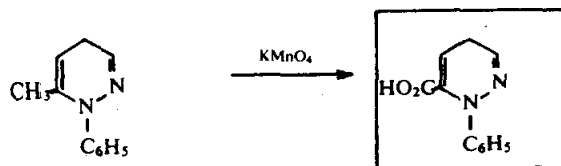
7. แสดงปฏิกิริยาของ isoxazole กับนิวคลีโอไฟล์ (ดูหัวข้อที่ 3.6) ซึ่งจะมีการแตกพันธะในโตรเจน-ออกซิเจน โดยผลิตภัณฑ์ได้ขึ้นกับหมู่แทนที่ของ isoxazole สำหรับข้อนี้อยู่ในกรณีที่ว่า เมื่อ isoxazole ไม่มีหมู่แทนที่ในตำแหน่งที่ 3 นิวคลีโอไฟล์ ( $\text{OC}_2\text{H}_5$ ) จะดึงโปรตอนที่ตำแหน่งที่ 3 และมีการเคลื่อนที่ของอิเล็กตรอน ดังสมการ ให้  $\beta$ -ketonitrile แล้วจึงเกิดปฏิกิริยากับเอมโมเนีย



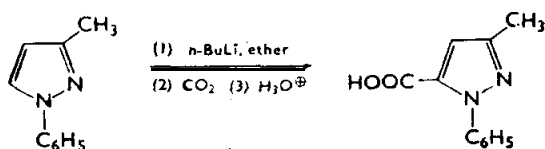
8.1 และ 8.2 แสดงปฏิกิริยาแทนที่แฮโลเจนของ 1,3-azole ด้วยนิวคลีโอไฟล์



- 8.3 pyrazole ที่มีหมู่แทนที่เป็นหมู่เมทิล จะถูกออกซิไดซ์โดยโปแตสเซียมเปอร์แมงกาเนต ให้ corresponding pyrazole carboxylic acid

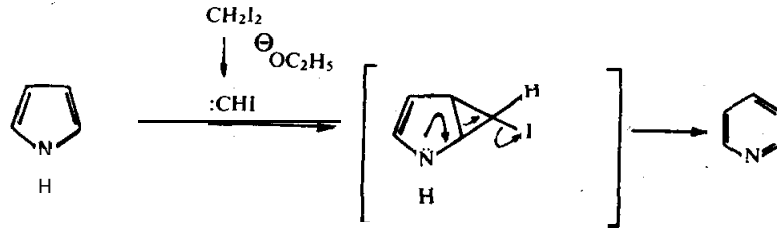


9. เป็นการเติมหมู่คาร์บอนิลเข้าไปที่ 1, 2-azole (imidazole) โดยใช้ปฏิกิริยา metalation ปฏิกิริยาจะเกิดที่ตำแหน่งที่ 5 (สำหรับ 1, 3-azole จะเกิดที่ตำแหน่งที่ 2) อินเตอร์มีเดียตที่เกิดขึ้นเป็นนิวคลีโอไฟล์ จึงนำไปทำปฏิกิริยากับคาร์บอนไดออกไซด์ที่เป็นอิเล็กโตรไฟล์ เพื่อให้ได้หมู่คาร์บอนิล

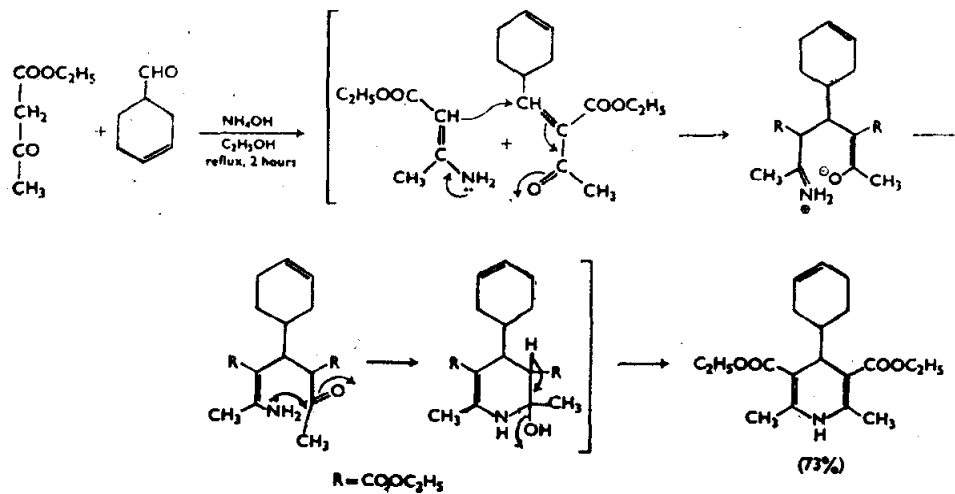


## เคลือบแบบฝึกหัดบทที่ 4

- 1.1 เป็นการสังเคราะห์ไพริดีนจาก pyrrole โดยใช้ปฏิกิริยาการขยายวง (เปรียบเทียบกับเคลือบที่ 2 ข้อ 1.4) เมื่อ diiodomethane อยู่ในด่าง จะแตกตัวให้ iodocarbene (:CHI) หลังจากเกิดปฏิกิริยามีการขจัดออกในรูปของไอโอไดด์ ให้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายเป็นไพริดีน ดังนี้

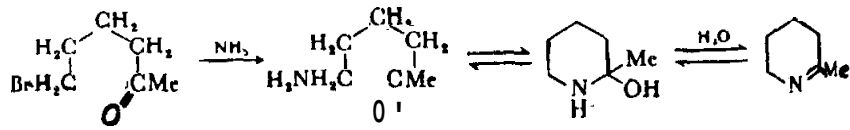


- 1.2 เป็นอีกตัวอย่างหนึ่งในการสังเคราะห์ไพริดีน จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 กับแอมโมเนีย และอัลดีไฮด์ ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Hantzsch (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 4.1)

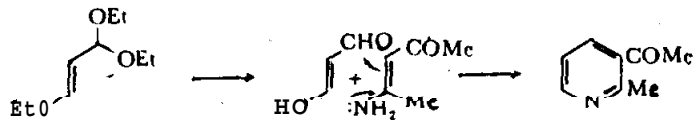




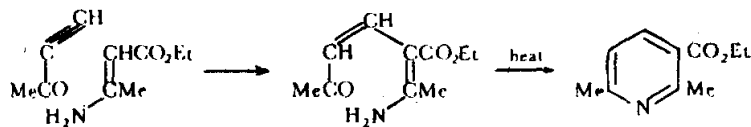
1.3 เป็นตัวอย่างในการสังเคราะห์ 2, 3, 4, 5-tetrahydropyridine จาก 5-halocarbonyl กับแอมโมเนีย โดยผ่านอินเตอร์มีเดียที่สำคัญดังนี้



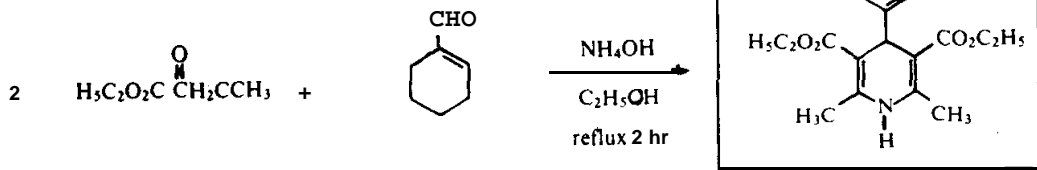
1.4 เป็นการสังเคราะห์ไพริดีนจากการรวมตัวระหว่างสารประกอบที่ใช้สังเคราะห์สารประกอบที่มีคาร์บอนิลในตำแหน่ง 1, 3 ได้ กับ enaminone (ดูข้อ 3 จากหัวข้อที่ 4.1)



1.5 เป็นวิธีสังเคราะห์ไพริดีนจากสารประกอบคาร์บอนิลที่มีพันธะสามที่ตำแหน่งอัลฟา, บีตา และอินามีน (ดูข้อ 3 จากหัวข้อที่ 4.1)

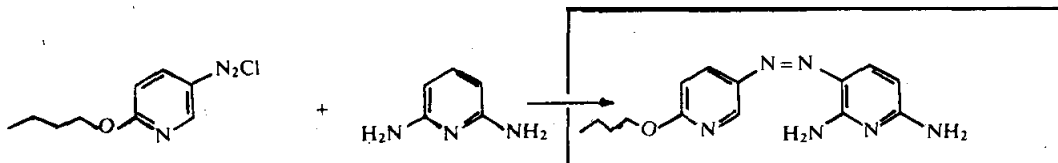


2.1 ดูเฉลยข้อ 1.2 .

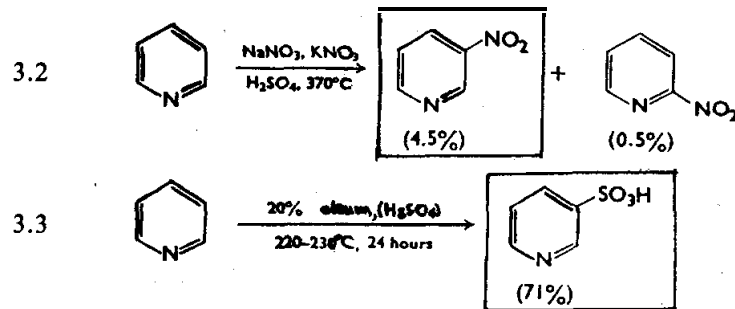


2.2 ดูเฉลยบทที่ 2 ข้อ 1.4

3.1 เป็นการแสดงปฏิกิริยาของ aminopyridine กับเกลือ diazonium โดยปฏิกิริยาจะเกิดที่ตำแหน่งออร์โทต่อหมู่อะมิโน

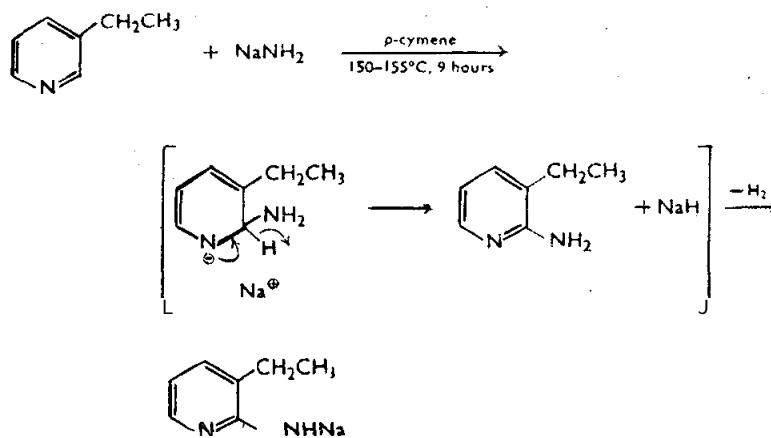


3.2 3.3 เป็นตัวอย่างแสดงปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ของไพริดีน (ดูข้อ 4.2.2 จากหัวข้อที่ 4.2) จะเห็นว่าต้องใช้ภาวะที่รุนแรงจึงจะเกิดปฏิกิริยา และจะเกิดที่ตำแหน่งที่ 3

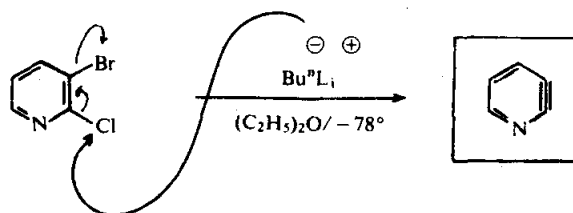


4. ดูข้อ 4.2.2 จากหัวข้อที่ 4.2

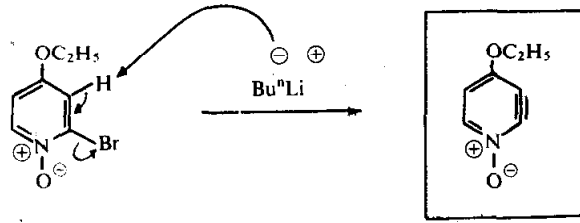
5. เป็นปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่อะมิโนของไพริดีน (Tschitschibabin reaction) (ดูข้อ 10 จากหัวข้อที่ 4.3)



6.1 เป็นตัวอย่างแสดงการเกิด 2,3-pyridyne จาก 3-bromo-2-chloropyridine นอกเหนือไปจากการสังเคราะห์ 4-pyridyne จาก 3- หรือ 4-halopyridine (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 4.3)

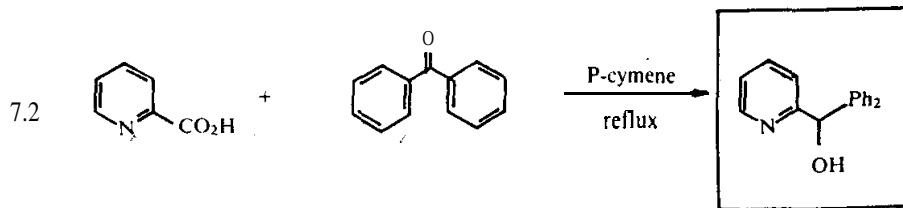
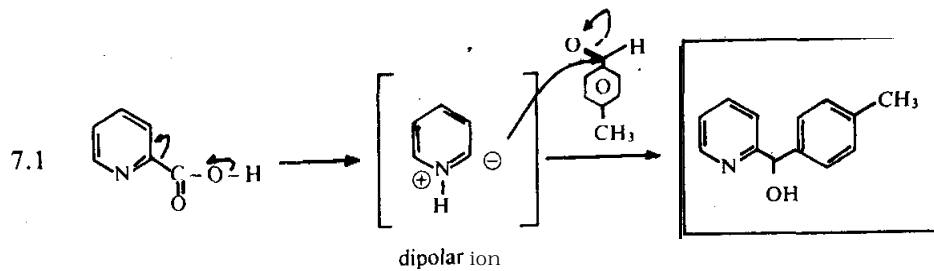


6.2 เป็นการสังเคราะห์ 2, 3-pyridyne เช่นกัน

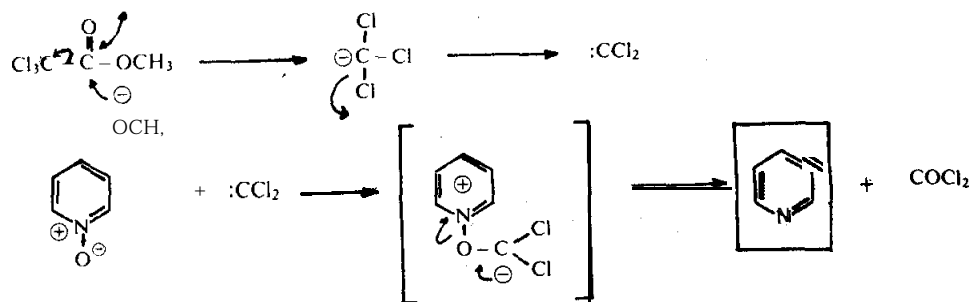


หมายเหตุ Pyridyne ที่ได้ทั้งจากข้อ 6.1 และ 6.2 เป็นอินเทอร์มีเดียตไม่สามารถแยกออกจากปฏิกิริยาได้

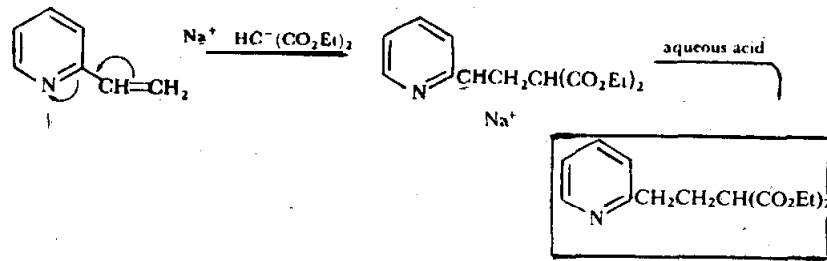
7.1, 7.2 เป็นการแสดงปฏิกิริยาของไพริดีนที่มีหมู่แทนที่เป็นคาร์บอกซิลิก (ปฏิกิริยา Ham-mick, ดูหัวข้อที่ 4.7)



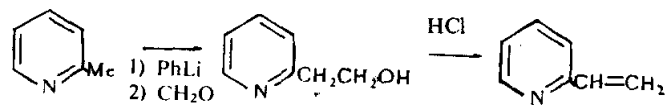
7.3 เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ไพริดีนจาก pyridine-N-oxide (ดูหัวข้อที่ 4.8) โดยมี dichlorocarbene เป็นรีเอเจนต์ ได้จากปฏิกิริยาดังนี้



7.4 เป็นปฏิกิริยาของไวนิลไพรีดีน (ดูหัวข้อที่ 4.5)

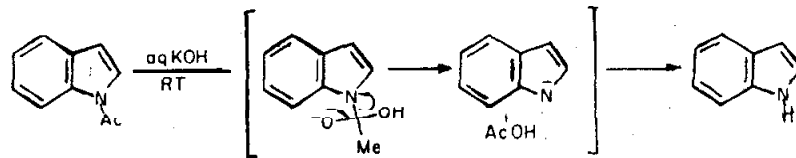


8. เป็นปฏิกิริยาของอัลคิลไพรีดีน (ดูหัวข้อที่ 4.4) เมื่อทำปฏิกิริยากับอัลดีไฮด์ (ฟอร์มัลดีไฮด์) ให้แอลกอฮอล์ แล้วทำปฏิกิริยาจัดน้ำ ดังนี้

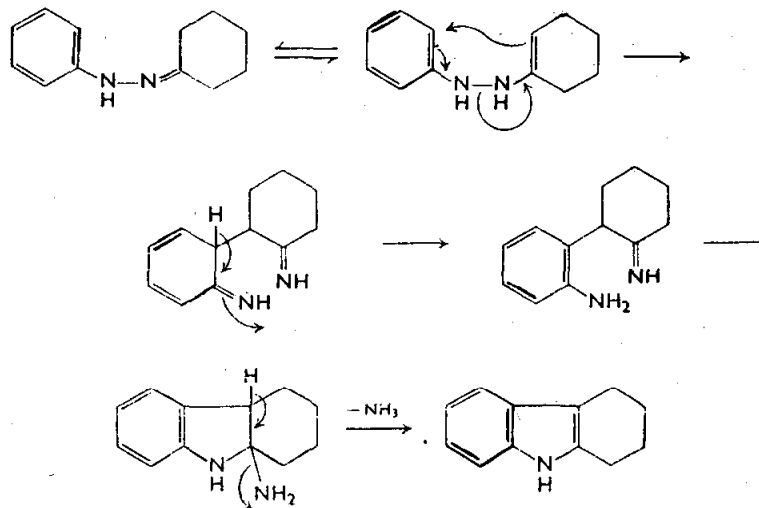


## เฉลยแบบฝึกหัดบทที่ 5

- 1.1 เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ indole จาก N-acetylindole โดยอาศัยหลักที่ว่า N-acetylindole ถูกไฮโดรไลซ์ได้ง่าย (กว่าเอไมด์ธรรมดา) ในสารละลายโปแตสเซียมไฮดรอกไซด์ที่อุณหภูมิห้อง



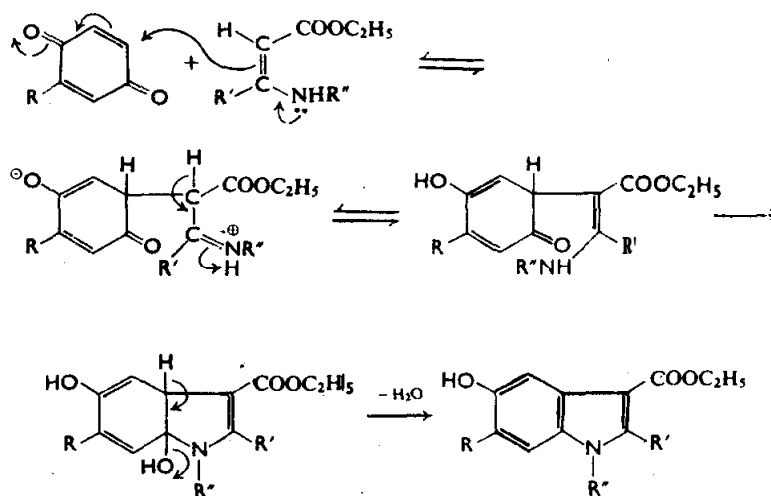
- 1.2 เป็นการสังเคราะห์ indole โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Fischer (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 5.1.1)



- 1.3 เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ indole จากปฏิกิริยารวมตัวกันระหว่างสารประกอบ 1, 4-benzoquinone กับ 3-aminocrotonate โดยรีฟลักซ์ในแอซีโตน (Nenitzescu indole synthesis) ถ้า 1, 4-benzoquinone ที่ใช้มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 2 ผลผลิตที่ได้มักจะเป็นไอโซเมอร์

ของ 5-hydroxyindole-3-carboxylate คือ เป็นอนุพันธ์ที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งที่ 6 หรือ 7 โดย 6- เป็นผลิตภัณฑ์หลัก

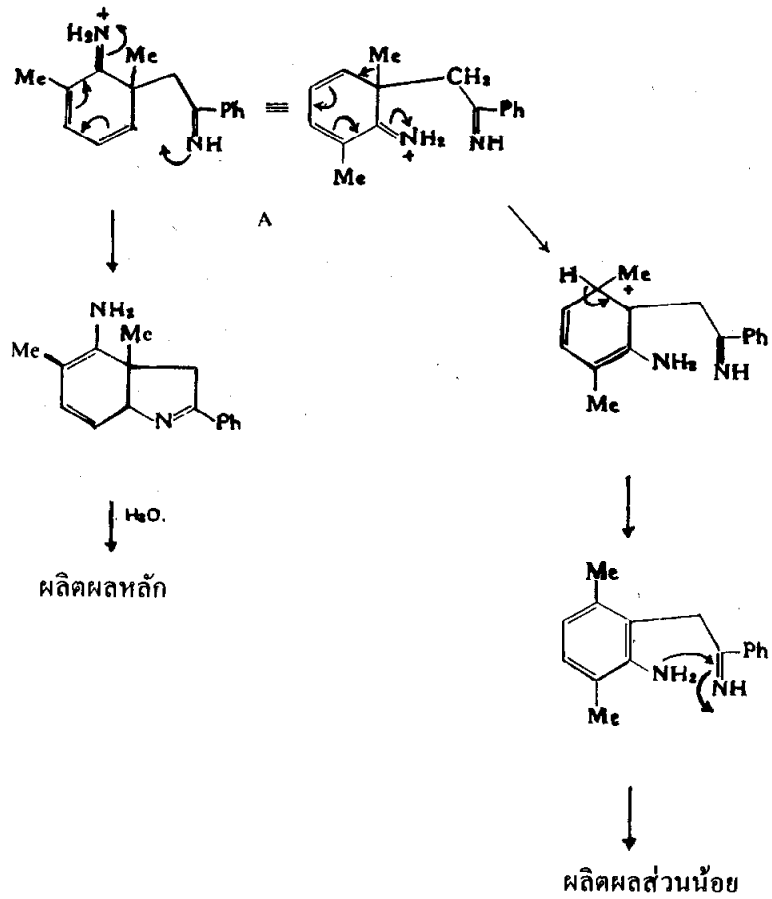
ปฏิกิริยาเกิดขึ้นเนื่องจากการเพิ่มเข้าแบบ Michael ของอีนามีน ที่คาร์บอนตำแหน่งปีตาของ benzoquinone ถ้าหมู่แทนที่ของ benzoquinone เป็นพวกให้อิเล็กตรอน เช่น เมทิล หรือเมทอกซี นิวคลีโอไฟล์จะเข้าอีกด้านหนึ่งมากกว่าเนื่องจากความหนาแน่นของอิเล็กตรอนที่ตำแหน่งนั้นเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังมีผลเนื่องมาจากความเกาะกันในขั้นปัดวง จึงทำให้ 6-ไอโซเมอร์ เป็นผลิตภัณฑ์หลักดังนี้



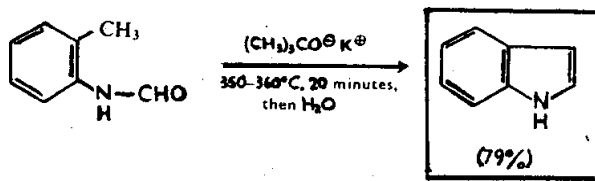
เมื่อ  $R = R' = R'' = \text{CH}_3$

หมายเหตุ นักศึกษาต้องเขียนกลไกที่ให้ 7-ไอโซเมอร์เอง

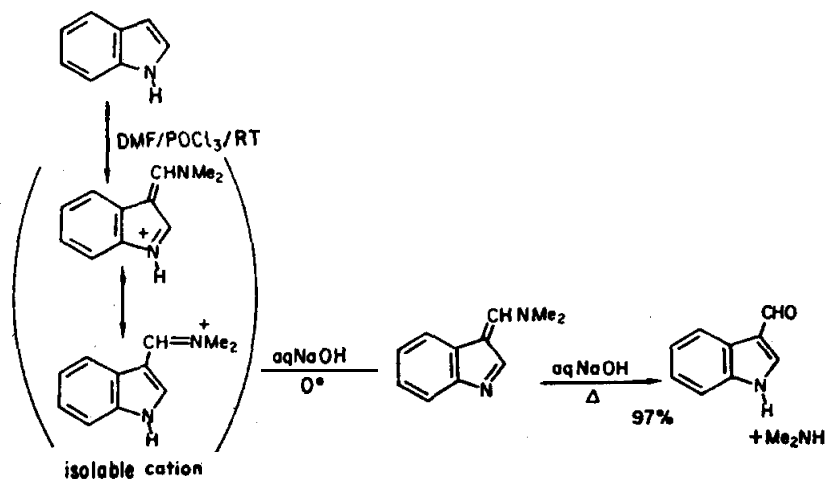
- 1.4 เป็นปฏิกิริยาหนึ่งที่ใช้ในการสังเคราะห์ indole จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Fischer (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 5.1.1) โดยการให้ความร้อน 2, 6-dimethylphenylhydrazone ของ แอซีโตฟีโนนเมื่อมีสังกะสีคลอไรด์อยู่ด้วย ให้ผลิตภัณฑ์ผสม มี 4, 7-dimethyl-2-phenyl-indole เป็นผลิตภัณฑ์ส่วนน้อย ผลิตภัณฑ์ทั้ง 2 เกิดจากอินเตอร์มีเดียต A สำหรับผลิตภัณฑ์หลัก เกิดคล้ายกับปฏิกิริยาการเพิ่มเข้าของนิวคลีโอไฟล์ที่ cyclohexadienone และผลิตภัณฑ์ส่วนน้อยนั้นเป็นไปตามกลไกของ Fischer ดังนี้



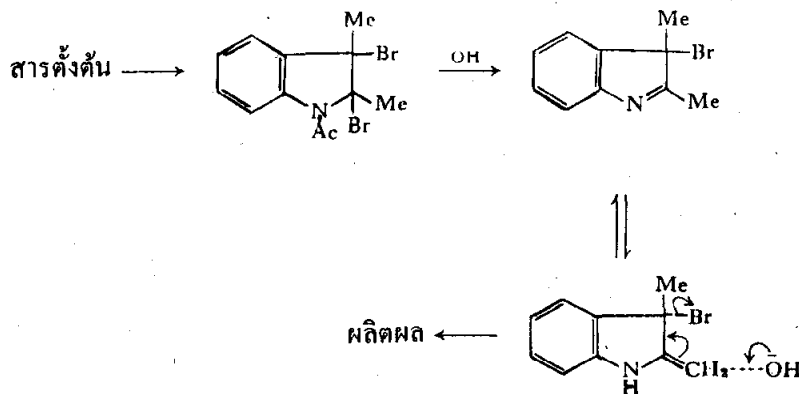
2. เป็นการสังเคราะห์ indole โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Madelung (ดูข้อ 4 จากหัวข้อที่ 5.1.1)



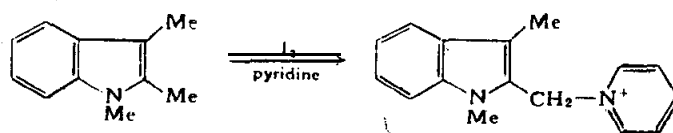
3.1 เป็นปฏิกิริยาการเติมหมู่ฟอร์มิลที่วง indole (Vilsmeier reaction) ให้ 3-formylindole



3.2 เมื่อทำปฏิกิริยาเฮโลจีนชัน indole ที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 1, 2 และ 3 จะเกิดปฏิกิริยาที่หมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 2 เช่น เมื่อทำโบรมีนชัน 1-acetyl-2, 3-dimethylindole แล้วเติมสารละลายแอมโมเนียในน้ำ จะได้ 2-hydroxymethyl-3-methylindole ซึ่งเกิดเนื่องจากการเพิ่มเข้าของโบรมีนที่พันธะคู่ในตำแหน่ง 2, 3 ของ indole แล้วด่างเข้าทำปฏิกิริยากับหมู่แอซิติล มีการขจัดกรดแอซิดิกและโบรมไนด์ออกจากโมเลกุล หลังจากนั้นด่างอีกโมเลกุลหนึ่งเข้าทำปฏิกิริยาแทนที่ไฮโดรเจนของหมู่เมทิลในตำแหน่งที่ 2 ของผลิตภัณฑ์ได้ ให้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายดังนี้

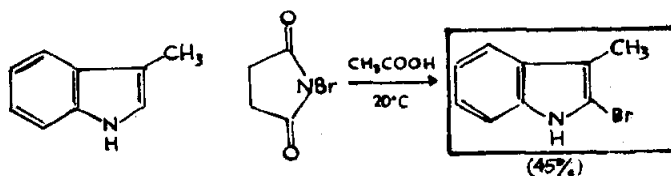


อีกตัวอย่างหนึ่งที่ทำให้กลไกแบบเดียวกัน คือ การเปลี่ยน 1, 2, 3-trimethylindole ให้เป็นเกลือ pyridinium

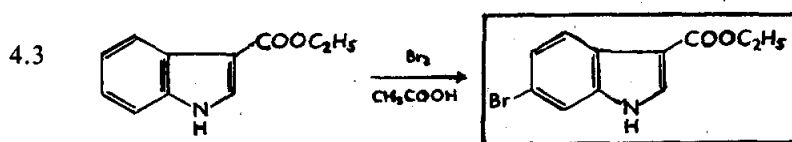
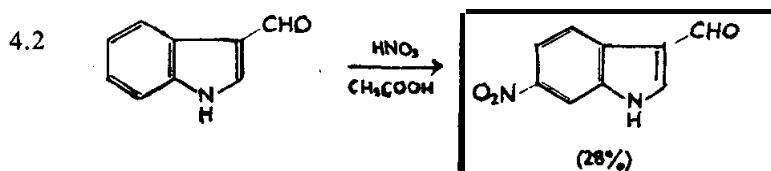




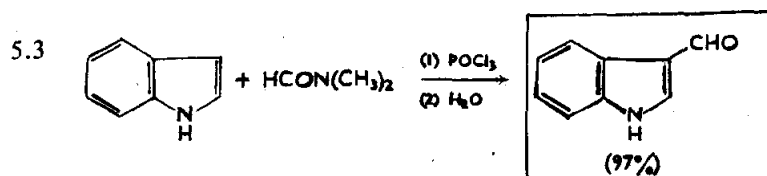
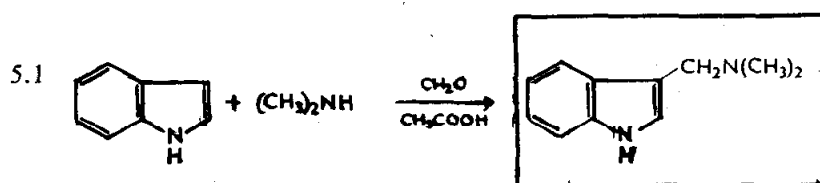
4.1 ในปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ของสารประกอบ condensed five-membered heterocycle นั้นจะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ว่องไวต่อปฏิกิริยาที่สุดเสมอ คือ indole และ benzothiophene เกิดที่ตำแหน่งที่ 3 ส่วน benzofuran เกิดที่ตำแหน่งที่ 2 ถ้าตำแหน่งเหล่านี้มีหมู่แทนที่ที่เป็นพวกให้อิเล็กตรอนอยู่ จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ว่องไวตรงลงมา คือ indole และ benzothiophene เกิดที่ตำแหน่งที่ 2 benzofuran ที่ตำแหน่ง 3



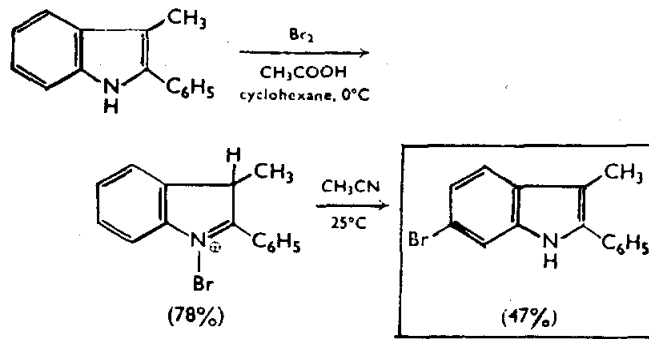
4.2, 4.3 ถ้าตำแหน่งที่ว่องไวที่สุดของ indole มีหมู่แทนที่ที่เป็นพวกดึงอิเล็กตรอน ซึ่งทำให้ความว่องไวของวงเฮเทอโรคลดลงมาก ดังนั้น เมื่อทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์จะเกิดที่วงไฮโมแทน



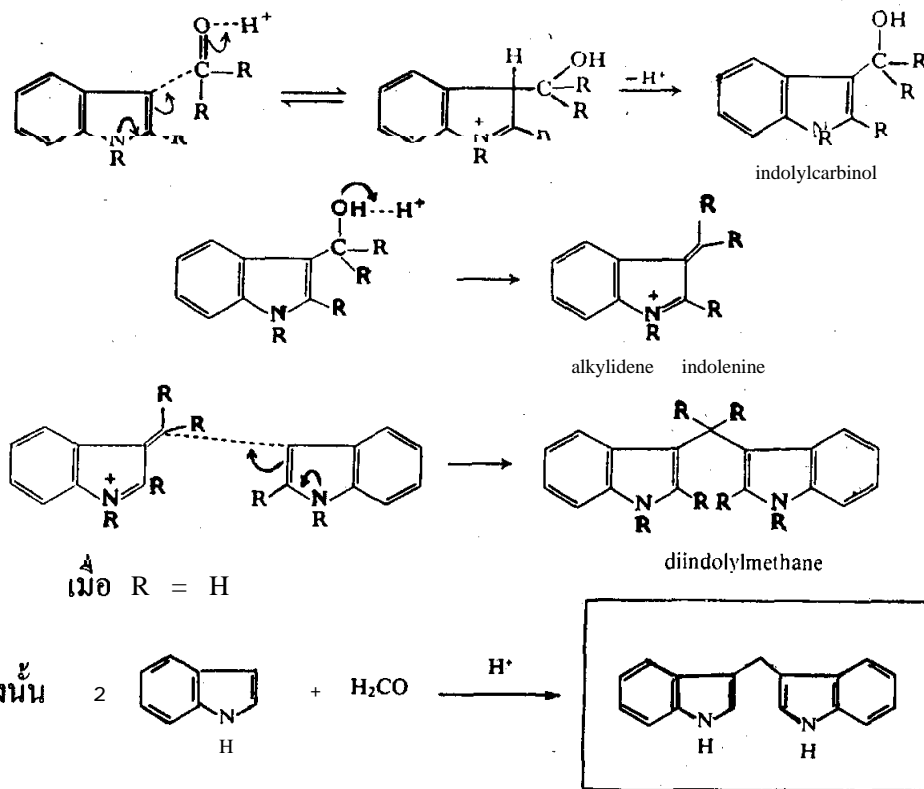
5.1 และ 5.3 เป็นตัวอย่างที่แสดงว่า เมื่อ indole ทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 3



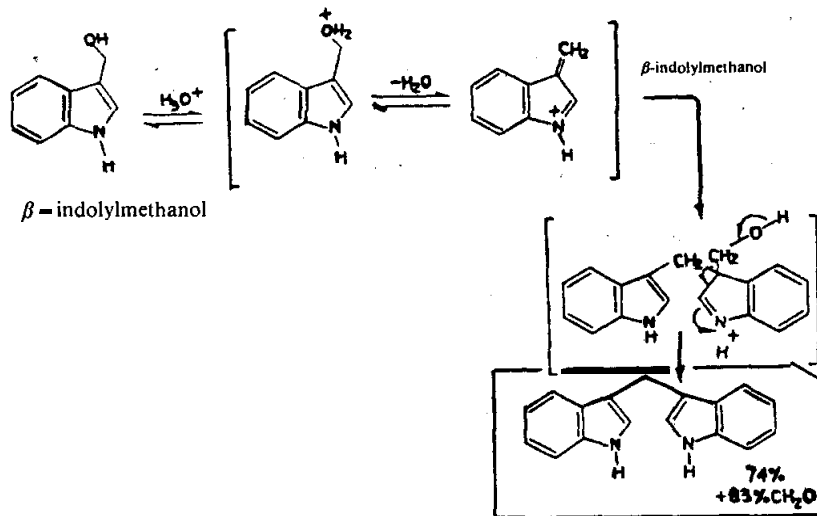
5.2 ถ้าตำแหน่งที่วงวอต่อปฏิกิริยาที่วงเฮเทอโรมีหมู่แทนที่ทั้ง 2 ตำแหน่ง เมื่อทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ จะเกิดปฏิกิริยาที่วงไฮโม



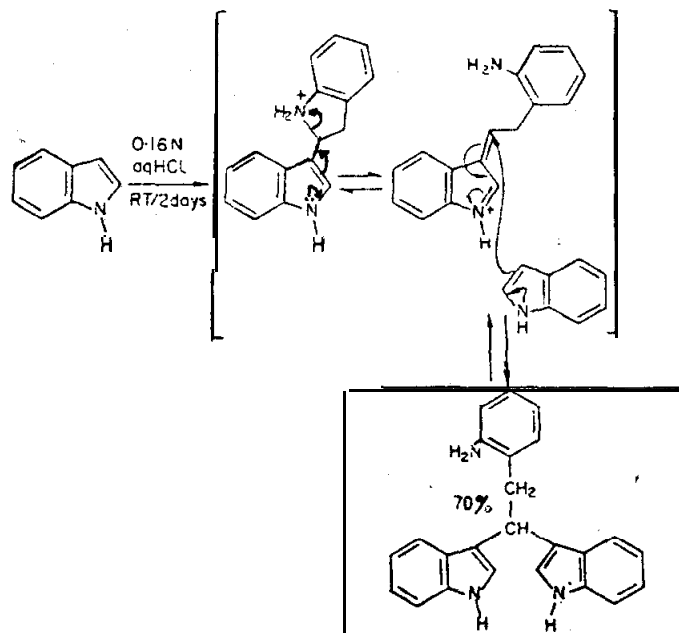
5.4 ปฏิกิริยาระหว่าง indole กับอัลดีไฮด์และคีโตน (ดูข้อ 5 จากหัวข้อที่ 5.1.2) เกิดเนื่องจากสารประกอบคาร์บอนิลที่ถูกเพิ่มโปรตอนแล้วเข้าทำปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 3 ของ indole ให้ indolylcarbinol หลังจากมีการขจัดน้ำออกจากโมเลกุล ได้ alkylidene indolenine ที่มีคุณสมบัติเป็นอิเล็กโตรไฟล์ และทำปฏิกิริยาต่อกับ indole อีกโมเลกุลหนึ่ง ให้ diindolylmethane เป็นผลิตภัณฑ์ ดังนี้



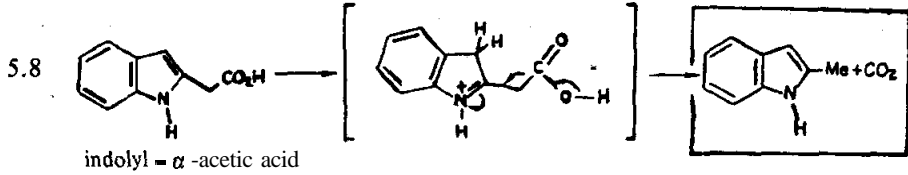
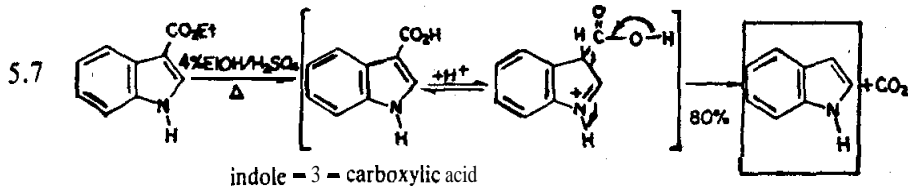
5.5 พบว่า เมื่อ  $\beta$ -indolymethanol ทำปฏิกิริยากับกรด ก็ให้ผลิตภัณฑ์เป็น diindolymethane เช่น กัน โดยเกิดผ่านกลไกดังนี้



5.6 เป็นปฏิกิริยาการเตรียม indole trimer จาก indole โดยผ่านอินเตอร์มีเดียตเป็น indole dimer เกิดเนื่องจาก indole dimer hydrochloride ที่เกิดขึ้น เกิดปฏิกิริยาไอออไนเซชัน ให้ไอเล็กโตรไฟล์ที่ว่องไวมาก จึงเกิดปฏิกิริยาต่อกับ indole โมเลกุลที่ 3 ดังนี้

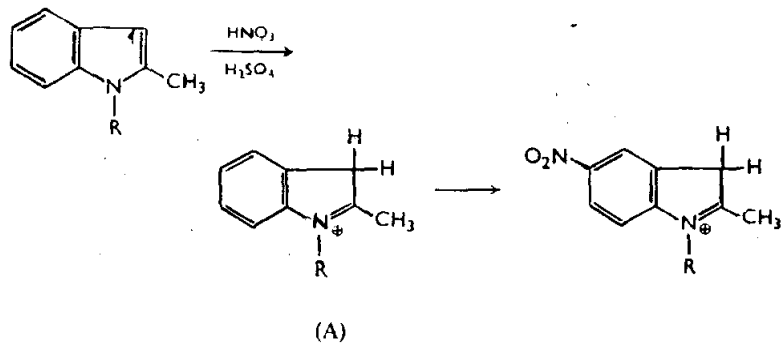


5.7 และ 5.8 เมื่อต้มทั้ง indole-3-carboxylic acid และ indolyl-n-acetic acid ในกรด จะเกิดการขจัดคาร์บอนไดออกไซด์ โดยเกิดผ่าน  $\beta$ -protonated species ดังนี้

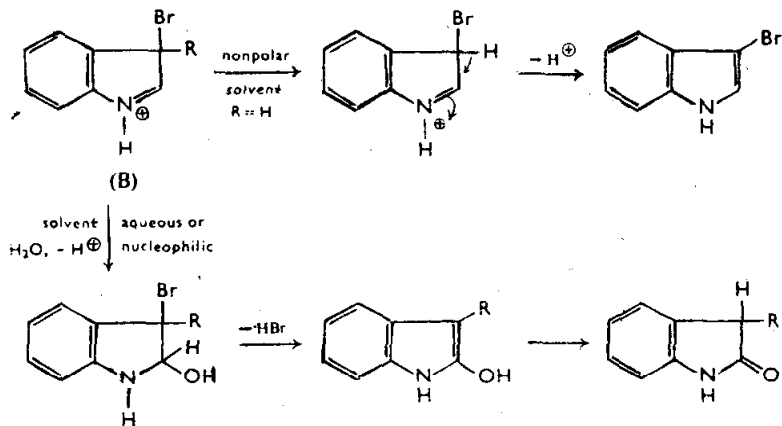


6. พบว่า ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ในโตรของอนุพันธ์ของ indole ขึ้นกับภาวะที่ใช้ จาก โจทย์ เมื่อทำในกรดไนตริกเข้มข้น จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 3 ตามปกติ แต่เมื่อมีกรด ซัลฟูริกอยู่ด้วย จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 5 อธิบายได้ดังนี้

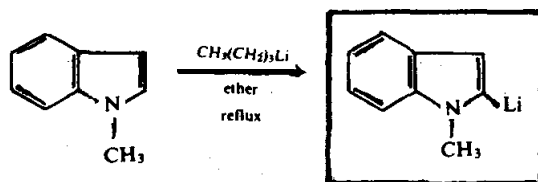
เชื่อกันว่า เมื่อทำปฏิกิริยาในภาวะแรก เกิดผ่าน indole แต่ในภาวะหลังเกิดผ่าน conjugated acid (A) ทำให้ไม่สามารถเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่ง 3 ได้ จึงเกิดที่ตำแหน่งพารา ต่อประจวบแทน



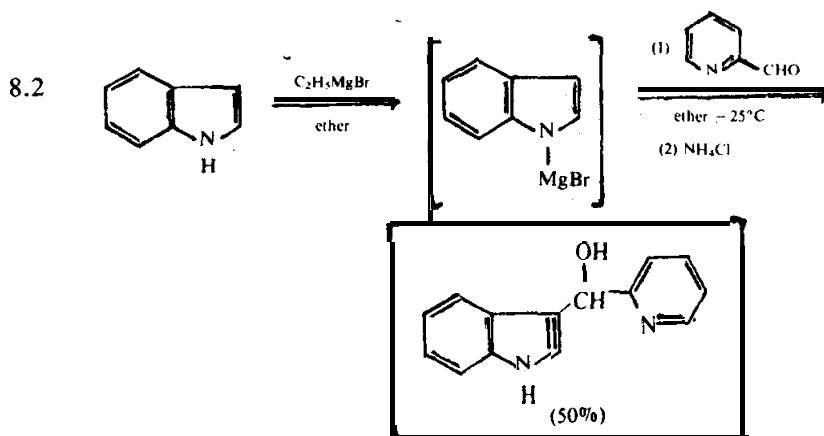
7. เชื่อว่า ไม่ว่าจะทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยโบรมีนในตัวทำละลายที่เป็นนิวคลีโอไฟล์หรือไม่ จะเกิดผ่านอินเตอร์มีเดียตเป็น 3-bromoindolenine (B) ในตัวทำละลายที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ เช่น น้ำ นิวคลีโอไฟล์จะเข้าไปทำปฏิกิริยา ให้ oxindole แต่ในตัวทำละลายที่ไม่เป็นนิวคลีโอไฟล์ จะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ตามปกติ ดังนี้



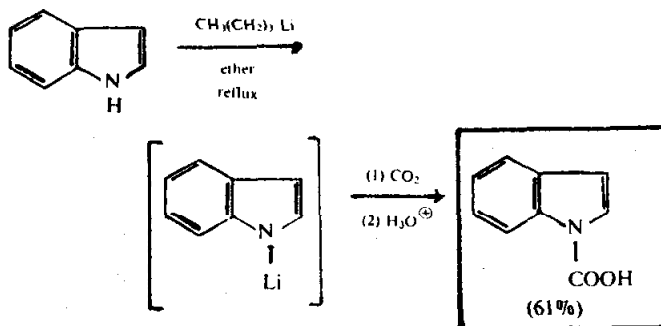
- 8.1 เมื่อทำปฏิกิริยา metalation 1-alkylindole ด้วย *n*-butyllithium ให้อนุพันธ์ของ 2-lithium ซึ่งทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ในปฏิกิริยาต่อไปได้ (ดูหัวข้อที่ 5.1.3)



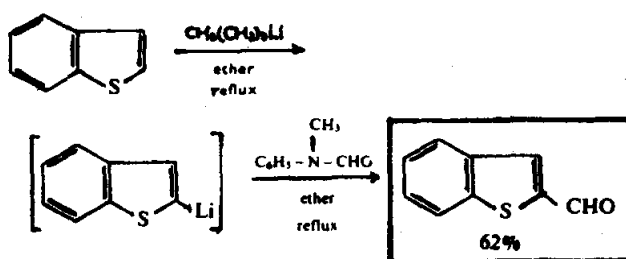
- 8.2 และ 8.3 เนื่องจากโปรตอนของพันธะไนโตรเจน-ออกซิเจนของ indole ค่อนข้างเป็นกรด จึงถูกดึงออกได้ด้วยโลหะโซเดียม, โปแตสเซียมไฮดรอกไซด์, *n*-butyllithium และ Grignard reagent ให้สารประกอบที่แสดงประจุลบ ซึ่งทำปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ได้ (ดูหัวข้อที่ 5.1.3)



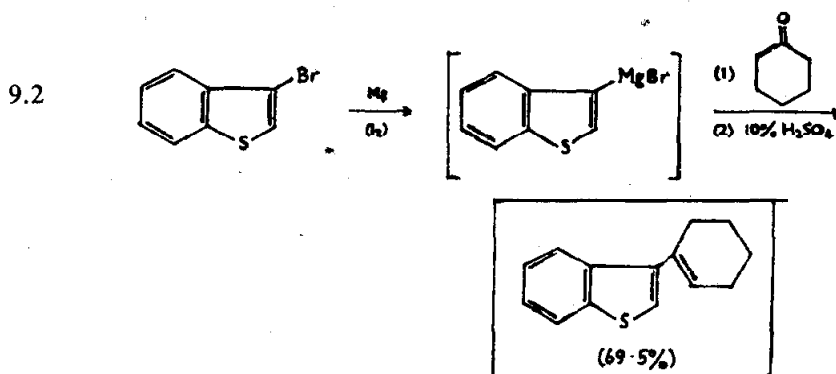
8.3

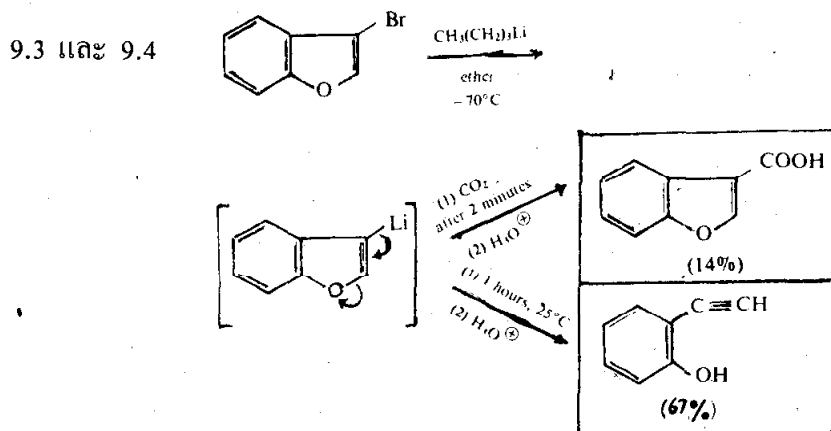


9.1 เมื่อ benzothiophene ทำปฏิกิริยา metalation ด้วย n-butyllithium จะให้อนุพันธ์ของ 2-lithium ซึ่งทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ได้

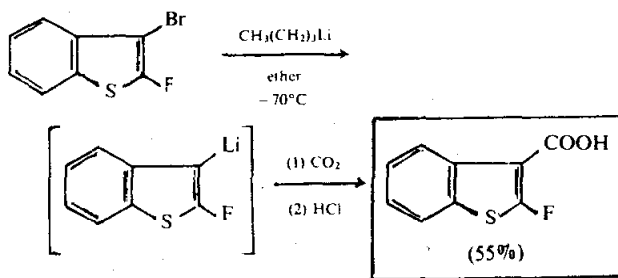


9.2 ถึง 9.4 เป็นปฏิกิริยาการแทนที่แฮไลด์ด้วย Grignard reagent (9.2) และ n-butyllithium (9.3, 9.4) โดย 2- และ 3-bromobenzothiophene เท่านั้น ที่เกิดปฏิกิริยากับ Grignard reagent ส่วน 2- และ 3-bromobenzofuran ไม่เกิด และ haloindole ไม่เสถียร สำหรับปฏิกิริยากับ n-butyllithium นั้น เกิดได้ดี ยกเว้น 3-benzofuryllithium จะให้ผลิตภัณฑ์ผสม มีผลิตภัณฑ์หลักได้จากการแตกวงเฮเทอโร (acetylenic phenol) และ 3-substituted benzofuran เป็นผลิตภัณฑ์ส่วนน้อย (9.3 และ 9.4)

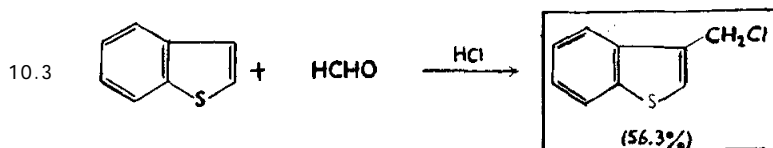
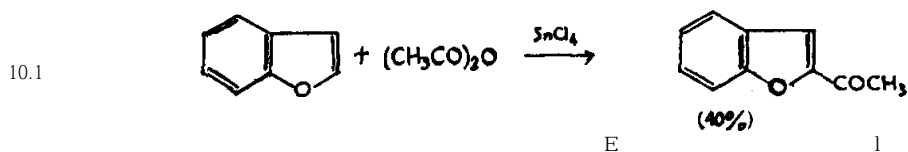




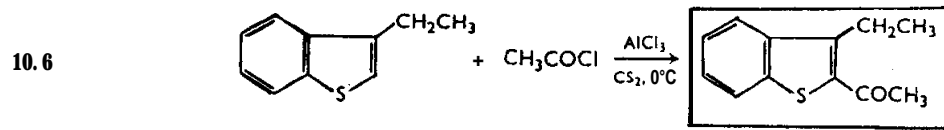
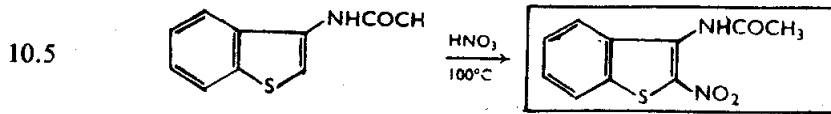
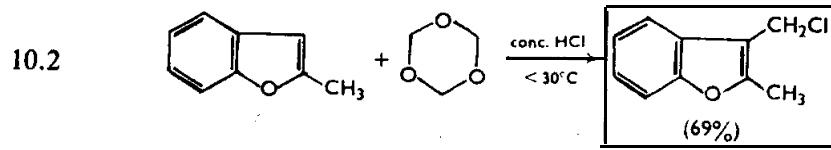
9.5 เมื่อ benzothiophene มีแฮโลเจน 2 อะตอมต่างกัน แฮโลเจนที่เป็น leaving group ดีกว่า จะถูกแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์



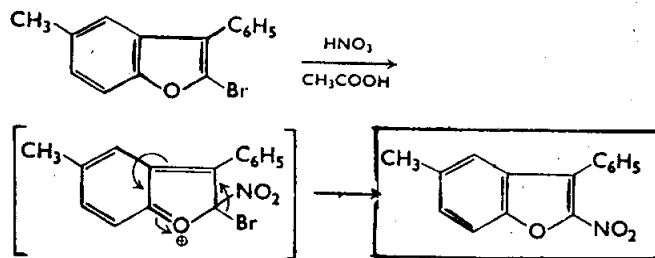
10.1 และ 10.3 เป็นตัวอย่างที่แสดงให้เห็นว่า เมื่อ benzofuran ทำปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 2 ส่วน benzothiophene จะเกิดที่ตำแหน่งที่ 3 เป็นส่วนใหญ่



10.2, 10.5, 10.6 ดูเฉลยข้อ 8.2



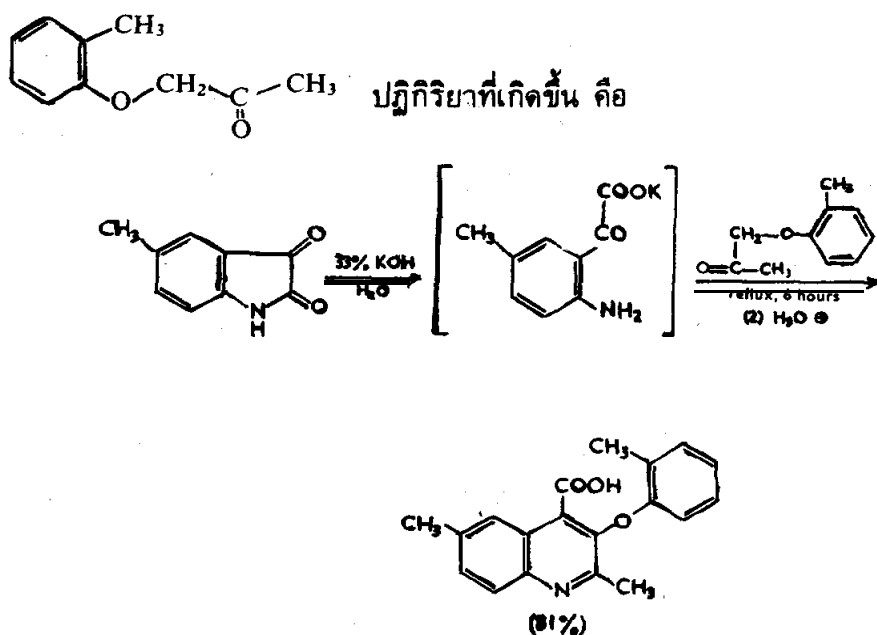
10.4 บางครั้งเมื่อทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ หมู่แทนที่บางหมู่ที่อยู่ข้างเฮเทอโร จะถูกแทนที่ดังนี้





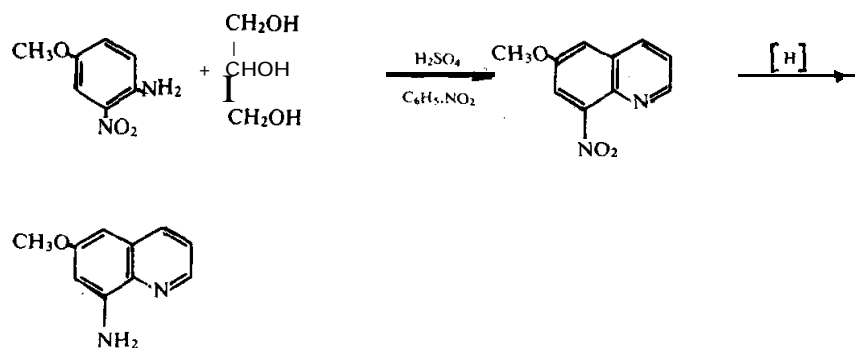
## กลยุทธ์ฝึกหัดบทที่ 6

1. เป็นวิธีสังเคราะห์ quinoline โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Combes (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 6.1)
- 2.1 เมื่อ isatin อยู่ในตำแหน่งจะมีการแตกวงเฮเทอโร ให้ออร์โท-อะมิโนอะโรเมติกคีโตน ซึ่งใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ quinoline โดยให้ทำปฏิกิริยากับคีโตนที่เหมาะสมจากโจทย์ สารประกอบคีโตนควรมีโครงสร้างเป็น

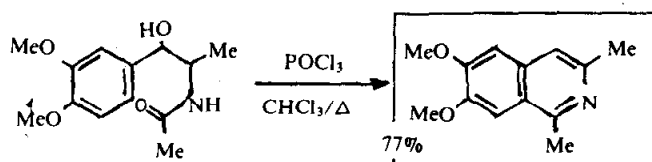


- 2.2 (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 6.1)

จากโจทย์ พบว่าสารประกอบคาร์บอนิลที่ใช้เป็นสารตั้งต้นควรเป็น acrolein ซึ่งสังเคราะห์ได้จากกลีเซอรอล ดังนี้

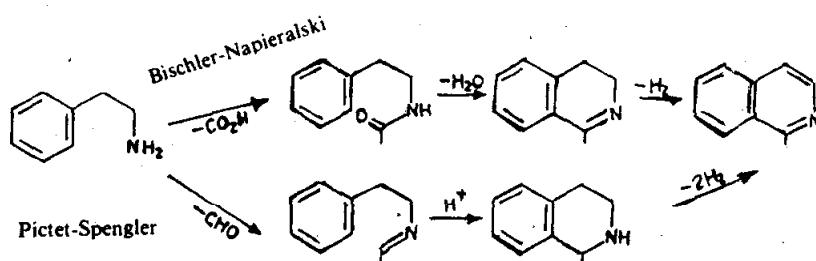


- 3.1 เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ isoquinoline โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Bischler - Napieralski (ดูข้อ 1 ก จากหัวข้อที่ 6.2)
- 3.2 เป็นวิธีสังเคราะห์ isoquinoline โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Pictet - Spengler (ดูข้อ 1.ข จากหัวข้อที่ 6.2)
4. เป็นการสังเคราะห์ isoquinoline จาก  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -phenylethylamine โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Bischler - Napieralski (ดูข้อ 1 ก จากหัวข้อที่ 6.2)



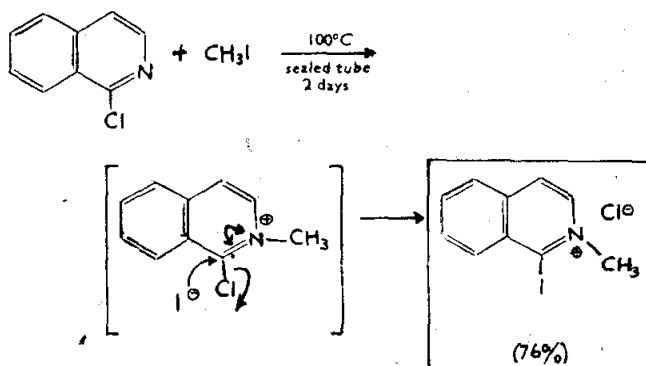
5. ปฏิกิริยาทั้งสองใช้สารตั้งต้น คือ phenylethylamine ร่วมกัน โดย Bischler - Napieralski ทำปฏิกิริยากับกรดคาร์บอกซิลิกหรือกรดคลอไรด์ ให้อินเตอร์มีเดียตเป็นเอไมด์ หลังจากปัดวงให้ 3, 4-dihydroisoquinoline ส่วน Pictet - Spangler ทำปฏิกิริยากับอัลดีไฮด์ ให้ imine เป็นอินเตอร์มีเดียต หลังจากปัดวงให้ tetrahydroisoquinoline (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 6.2)

พิจารณากลไกที่เกิดขึ้น

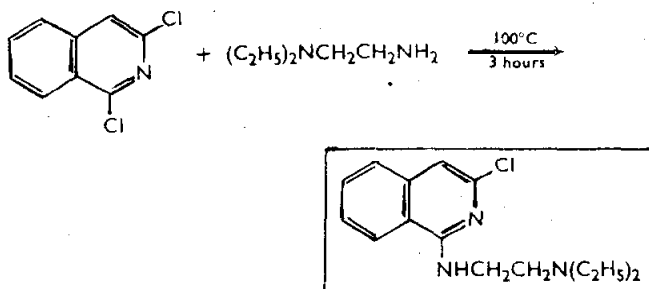


จะเห็นว่าการปิดวงของทั้ง 2 ปฏิกิริยานั้น วงโซโมทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ ดังนั้น หมู่แทนที่ของวงจะมีผลต่อปฏิกิริยา โดยหมู่แทนที่ที่ให้อิเล็กตรอนในตำแหน่งออร์โทหรือพาราต่อหมู่เอทิลอะมีนจะทำให้เกิดปฏิกิริยาได้ดีขึ้น และ isoquinoline ที่สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาทั้งสอง จะมีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งที่ 1 เสมอ

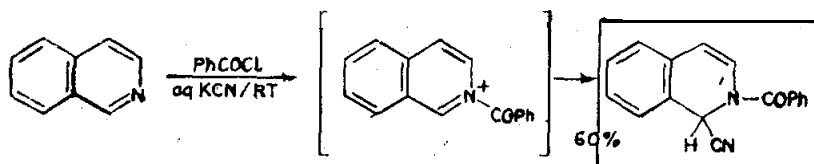
6. เมื่อ 1-chloroquinoline ทำปฏิกิริยากับอัลคิลไอโอไดด์ที่อุณหภูมิสูง ให้เกิดจตุรมิกของ 1-iodoisoquinoline โดยไอโอไดด์ไอออนทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ไปใส่ที่คลอไรด์ไอออนดังนี้



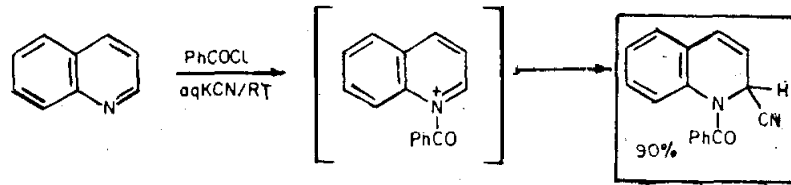
7. โจทย์ข้อนี้เป็นตัวอย่างที่แสดงให้เห็นว่า หมู่เฮไลเจนที่ตำแหน่งที่ 1 จะถูกแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ได้ง่ายกว่าที่ตำแหน่งอื่น ๆ (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 6.3.2)



- 8.1 เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์สารประกอบ Reissert ซึ่งใช้เป็นอินเตอร์มีเดียตในการสังเคราะห์สารประกอบอื่น ๆ ได้ (ดูหัวข้อที่ 6.4)

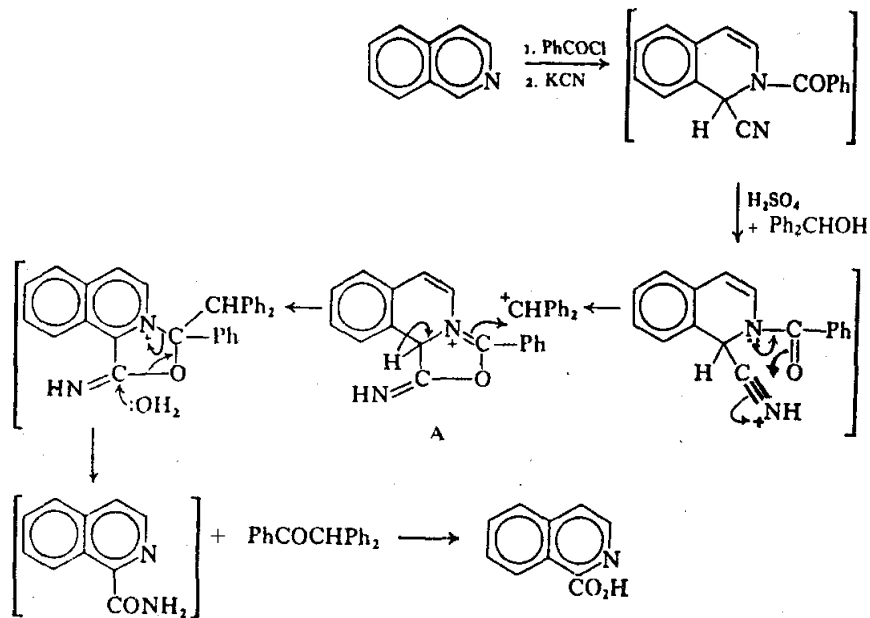


8.2 ในปฏิกิริยาของสารประกอบ Reissert ของ quinoline หมู่ไซยาไนด์จะเข้าไปเกาะที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 ของเกลือ N-acyl quinolinium<sup>+</sup> ซึ่งเป็นอินเตอร์มีเดียตของปฏิกิริยาเสมอ (ดูหัวข้อที่ 6.4)

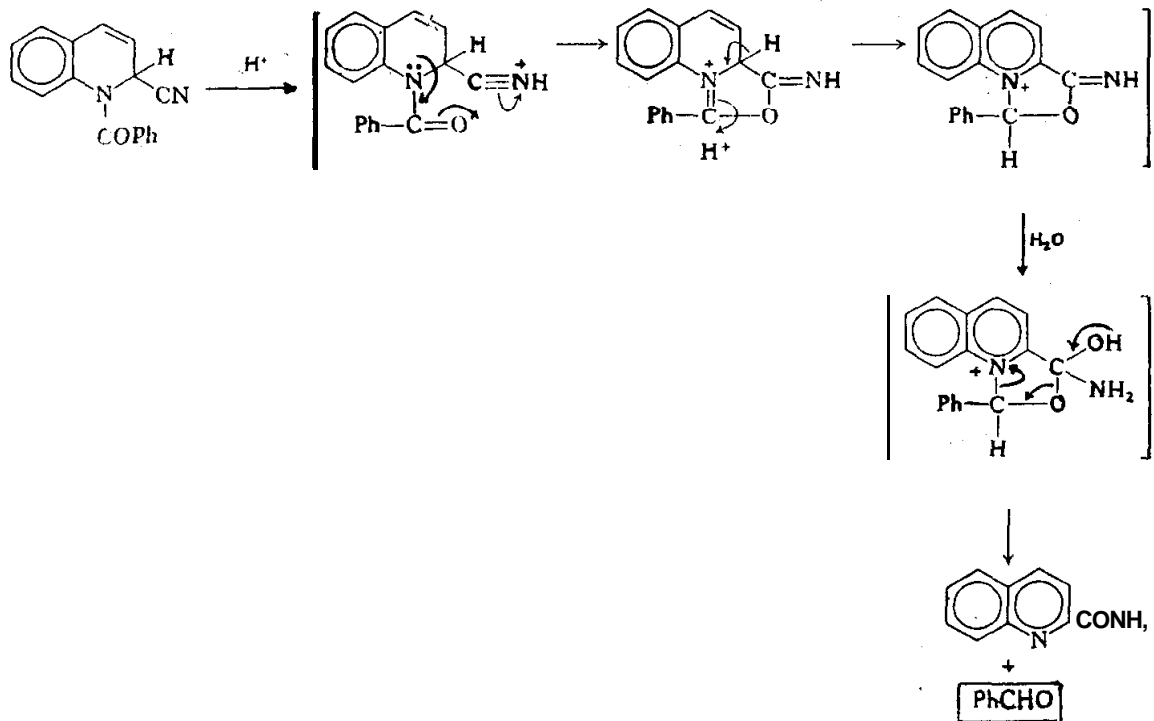


9. จากหัวข้อที่ 6.4 พบว่า สามารถเปลี่ยนกรดคลอไรด์ที่ใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบ Reissert ให้เป็นอัลดีไฮด์ได้โดยการไฮโดรไลซ์ด้วยกรด แต่โจทย์ยังต้องการสังเคราะห์ คีโตนจากแอลกอฮอล์ ดังนั้นหลังจากสังเคราะห์สารประกอบ Reissert ได้แล้ว เมื่อไฮโดรไลซ์ด้วยกรด ต้องใส่แอลกอฮอล์ที่ต้องการเปลี่ยนเป็นคีโตนเข้าไปด้วย ซึ่งจะให้การโบเนียมไอออน แล้วทำปฏิกิริยากับอินเตอร์มีเดียต A แล้วจึงทำปฏิกิริยากับน้ำให้คีโตน

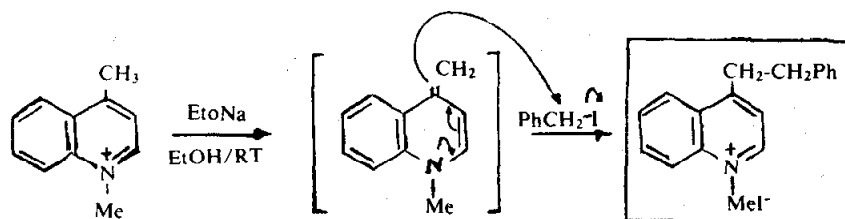
จากโจทย์จะเห็นว่า มีหมู่ phenyl 2 หมู่ ดังนั้น หมู่หนึ่งต้องมาจากกรดคลอไรด์ จึงต้องใช้กรดคลอไรด์เป็น benzoyl chloride ดังนี้



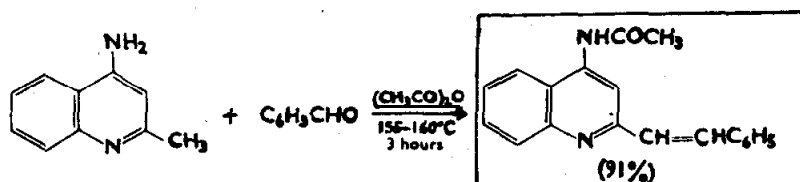
เปรียบเทียบกับปฏิกิริยาการสังเคราะห์อัลดีไฮด์จากกรดคลอไรด์



10. เป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นที่หมู่แอลคิลของเกลือจตุรมิกของ quinoline โดยถ้าหมู่แอลคิลอยู่ที่ตำแหน่งที่ 2 หรือ 4 เมื่อทำปฏิกิริยาในภาวะที่เป็นด่าง จะเกิดปฏิกิริยาขจัดโปรตอนของหมู่แอลคิลนั้น ให้ homo-aromatic base ที่ว่องไวมาก ซึ่งจะทำปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ที่ exocyclic carbon โดยทำตัวเหมือนอินามีน ดังนี้

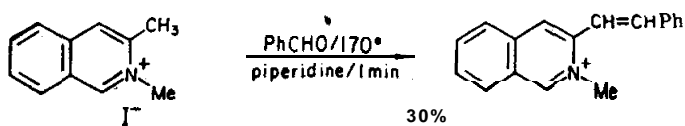


- 11.1 เมื่อ quinoline หรือ isoquinoline มีหมู่แทนที่เป็นหมู่แอลคิลหรืออะมิโน ในตำแหน่งพอเหมาะ (ออร์โทหรือพาราต่อไนโตรเจนของวงเฮเทอโร) หมู่แทนที่นั้นจะว่องไวต่อปฏิกิริยา ดังนี้



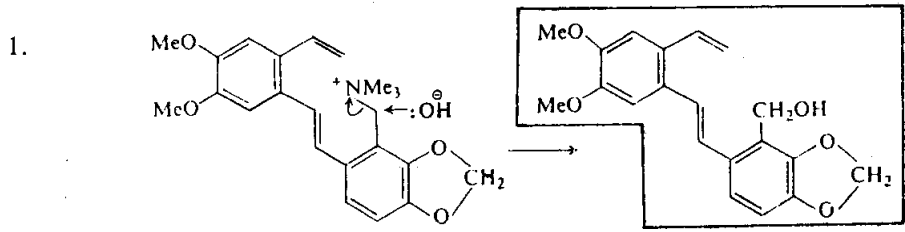
11.2 สำหรับเกลือ quinolinium หรือ isoquinolinium หมุ่อัลคิลที่ตำแหน่ง 1 และ 3 จะว่องไวต่อปฏิกิริยามากกว่า quinoline หรือ isoquinoline (สังเกตได้จากภาวะของปฏิกิริยา) เพราะเมื่อทำปฏิกิริยากับนิวคลีโอไฟล์ คาร์เบนไอออนที่เกิดขึ้นมีเรโซแนนซ์ไปยังไนโตรเจนประจุบวกได้

จากโจทย์ เกลือ isoquinolinium มีหมู่อัลคิลที่ตำแหน่ง 2, 3 เมื่อทำปฏิกิริยาจึงเกิดที่หมู่เมทิลตำแหน่งที่ 3 เพื่อให้ไนโตรเจนที่มีประจุบวกเสถียรขึ้น ดังนี้

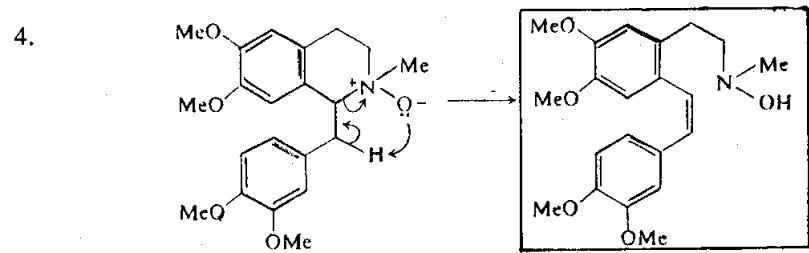
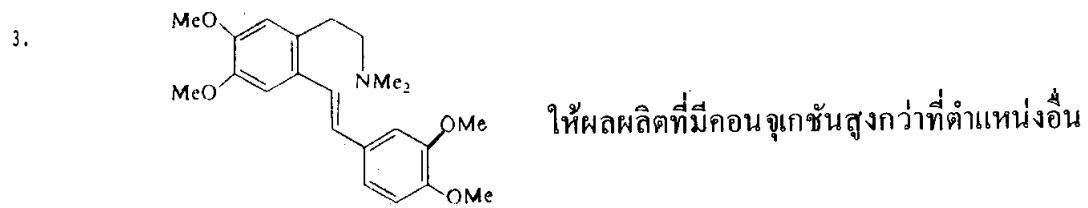


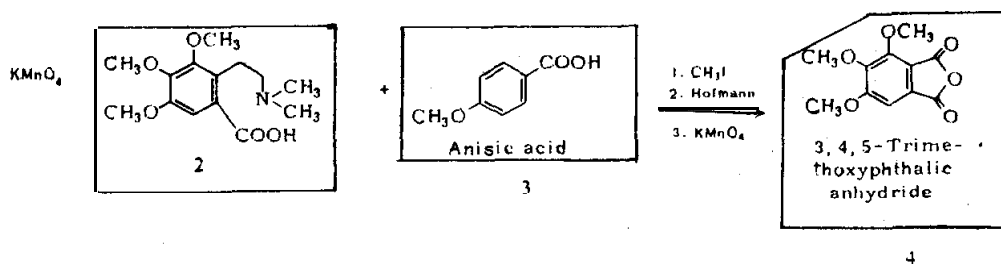
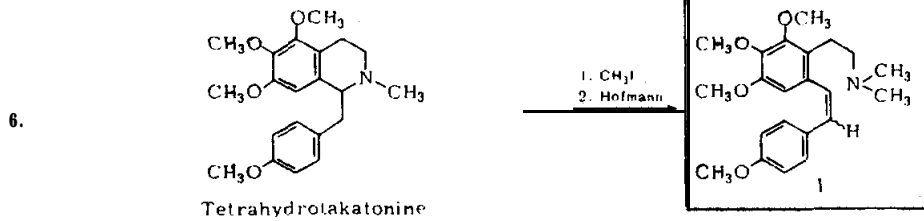
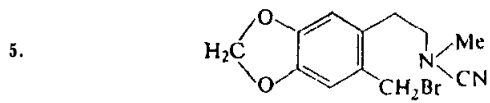
12. คำอธิบายข้อ 11.2

# เฉลยแบบฝึกหัดที่ 7

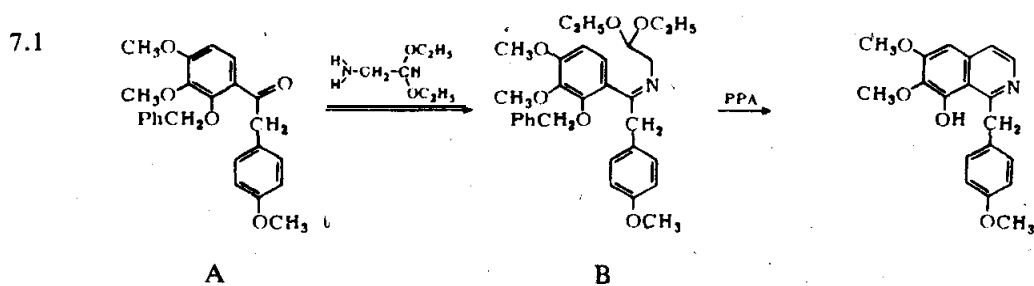


เนื่องจากไม่มี  $\beta$ -ไฮโดรเจน หมู่ไฮดรอกไซด์จึงไปไล่ที่เอมีนออกให้แอลกอฮอล์

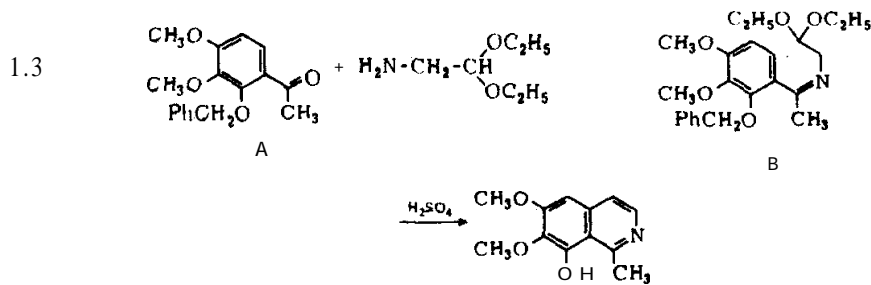
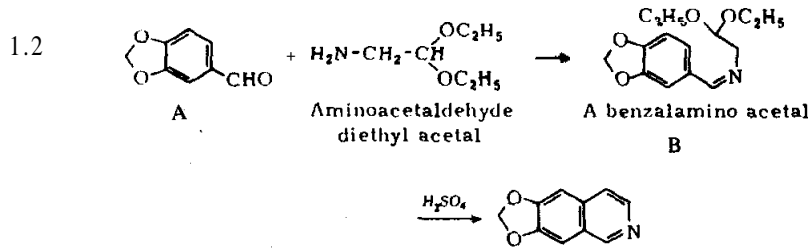




7. เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น benzyloquinoline โดยใช้ปฏิกิริยาการรวมตัวระหว่างสารประกอบคาร์บอนิล A กับสารประกอบ aminoacetaldehyde diethyl acetal ให้อินเตอร์มีเดียตเป็น schiff base B หลังจากเติมกรดจะเกิดปฏิกิริยาการปิดวง ให้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ



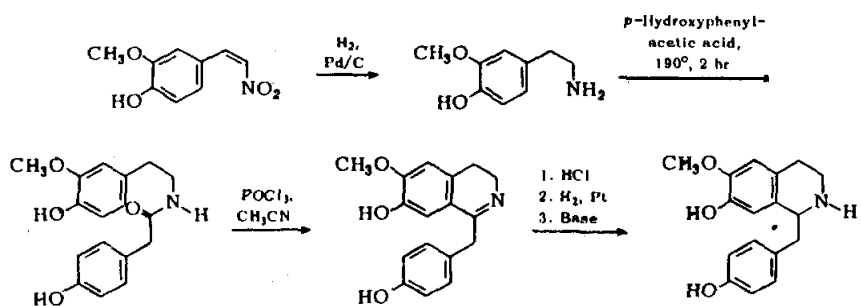




8. ข้อ 2 จากหัวข้อที่ 7.10

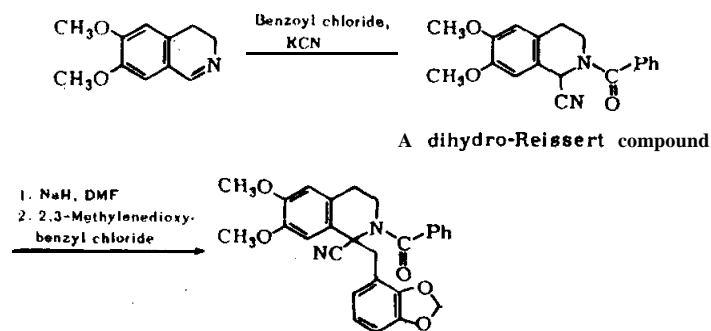
เนื่องจากสารตั้งต้นที่ใช้ในการสังเคราะห์ benzyltetrahydroisoquinoline alkaloid โดยการสังเคราะห์แบบ Bischler – Napieralski คือ phenylethylamine และกรดคาร์บอกซิลิกหรือกรดคลอไรด์

จากโจทย์ ต้องการสังเคราะห์ benzyltetrahydroisoquinoline alkaloid จากสารประกอบไนโตรสไตรีน ดังนั้น ต้องรีดิวส์ให้เป็น phenylethylamine ก่อน แล้วจึงนำไปทำปฏิกิริยากับกรดหรือกรดคลอไรด์ที่มีหมู่ R เหมือนหมู่เบนซิลของอัลคาลอยด์นั้น (Bischler – Napieralski) แล้วจึงรีดิวส์พันธะคู่ ดังนี้

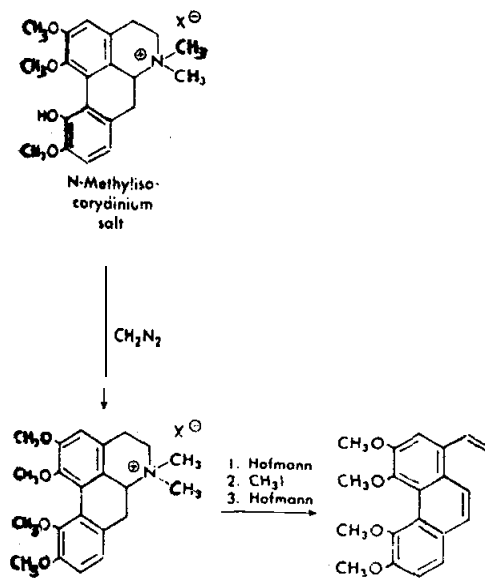


9. ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 7.10

จากโจทย์ ต้องสังเคราะห์สารประกอบ Reissert ก่อน โดยใช้เบนโซอิลคลอไรด์ ในโปแตสเซียมไซยาไนด์ แล้วจึงใส่หมู่แทนที่ที่ต้องการลงไปที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 1 โดยใช้คุณสมบัติที่เป็นกรดของโปรตอนที่ตำแหน่งที่ 1 ของ isoquinoline Reissert compound (ในที่นี้ใช้ 2,3-methylenedioxybenzyl chloride) ดังนี้

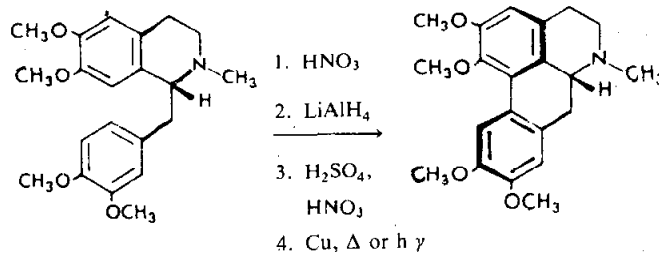


10.

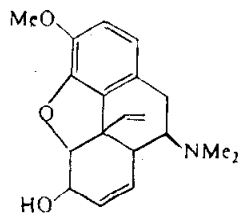


11. ข้อ 3 จากหัวข้อที่ 7.10

พบว่า ปฏิกิริยาการปิดวงโดยปฏิกิริยา Pschorr นั้น สารตั้งต้นต้องมีหมู่ไนโตรอยู่ในตำแหน่งที่เชื่อต่อการปิดวง เมื่อพิจารณาสารตั้งต้นที่กำหนดให้จะเห็นว่า ไม่มีหมู่ไนโตรอยู่ในโมเลกุลเลย จึงต้องใส่หมู่ไนโตรเข้าไปในโมเลกุลที่ตำแหน่ง 6 ก่อน โดยใช้กรดไนตริก แล้วจึงปิดวงด้วยปฏิกิริยา Pschorr ได้ ดังนี้

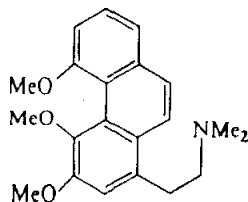


1.2.2



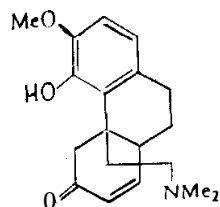
มี  $\beta$ -ไฮโดรเจนที่จะเกิดปฏิกิริยาได้ตำแหน่งเดียว

1.2.3



ให้ผลิตภัณฑ์ที่มีคอนจูเกชันสูงกว่า

1.2.5



ให้ผลิตภัณฑ์ที่มีคอนจูเกชันสูงกว่า

13. การสังเคราะห์สารประกอบ indole โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Fischer-indole (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 5.1.1) นั้น ประกอบด้วยปฏิกิริยาการปิดวงของ phenylhydrazone ของ อัลดีไฮด์หรือคีโตน

จากโจทย์ต้องการสังเคราะห์ harman ดังนั้น สารตั้งต้นจึงควรเป็น cyclohexanone และ 2-methyl-3-hydrazinopyridine ดังนี้

