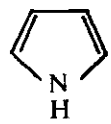
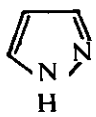
บทที่ 3
การสังเคราะห์สารประกอบเฮเทอโรไซเคิล(Heterocyclic Synthesis)

สารประกอบพวกเฮเทอโรไซเคิล (heterocycles) ที่พบมากในเคมีอินทรีย์ส่วนมากมักประกอบด้วยไนโตรเจน หรือเฮเทอโรอะตอม (heteroatom) อื่น ๆ เช่น ออกซิเจนและซัลเฟอร์เป็นองค์ประกอบและมักจะอยู่ในรูปของสารที่เป็นวงระหว่าง5 – 6 อะตอม สารประกอบพวกที่เป็นวงระหว่าง 5 – 6 อะตอมนี้มักมีจำนวนอิเล็กตรอนในวงคล้ายกันกับของ cyclopentadiene anion และเบนซีน ตามลำดับ และมักเป็นสารอะโรแมติกด้วย ตัวอย่างเช่น pyrrole, pyrazole และ pyridine สารประกอบพวกนี้เรามักพบเห็นอยู่ในโครงสร้างของ haemoglobin, vitamin B_{12} และ nucleic acid นอกจากนี้แล้วยังพบเห็นอยู่ในโครงสร้างของพวกยาสังเคราะห์และสีด้วย

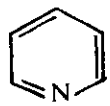
Cyclopentadiene anion



Pyrrole



Pyrazole

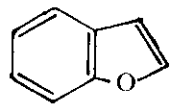


Pyridine

ถึงแม้ว่าสารเฮเทอโรไซเคิลส่วนมากจะอยู่ในรูปของสารที่เป็นวงระหว่าง 5 – 6 อะตอม ก็ตาม สารประกอบเฮเทอโรไซเคิลอาจเป็นวงได้ตั้งแต่ 3 อะตอมขึ้นไปจนถึงวงแหวนใหญ่ ๆ สารที่เป็นวงระหว่าง 3 – 12 อะตอมอาจเป็นอะโรแมติก (มีพายอิเล็กตรอนครบตาม Hückel's rule คือ $4n + 2$ อิเล็กตรอน) หรือไม่เป็นอะโรแมติกก็ได้เช่นกัน ตัวอย่างสารประกอบเฮเทอโรไซเคิลที่สำคัญ นอกเหนือไปจากที่กล่าวไว้ข้างต้นมีดังนี้

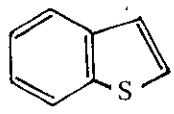
CH 422 23

Furan

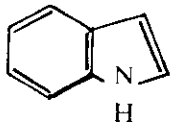


Benzofuran

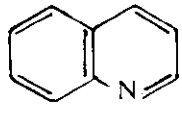
Thiophene



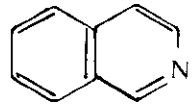
Benzothiophene



Indole

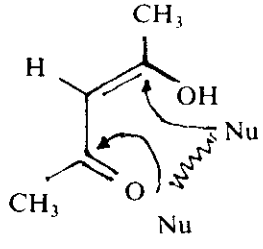


Quinoline

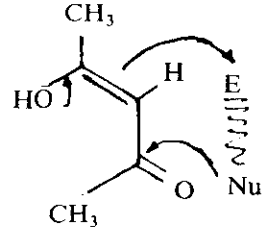


Isoquinoline

การสังเคราะห์สารพวกเฮเทอโรไซเคิลที่มีไนโตรเจนเป็นเฮเทอโรอะตอม โดยทั่วไปมักใช้ปฏิกิริยาควบแน่น (condensation) ของสารพวกคาร์บอนิลกับสารที่มีหมู่เอมีน และแอกตีฟเมธิลีน (active methylene group) อยู่ภายในโมเลกุลเดียวกัน การทดลองเรื่องนี้จะแสดงให้นักศึกษาเห็นถึงการสังเคราะห์สารเฮเทอโรไซเคิลบางตัว ที่สามารถเริ่มต้นจากสารตั้งต้นง่าย ๆ เช่น acetylacetone หรือสารที่คล้ายคลึงกัน เช่น สารพวกบีตาไดคีโทน (β-diketone) ที่มักอยู่ในรูป enolic ketone เมื่อดูโครงสร้างของสารพวกนี้จะเห็นได้ว่าอาจเกิดปฏิกิริยาได้ 2 แบบ ดังตัวอย่างในแบบ ก และแบบ ข

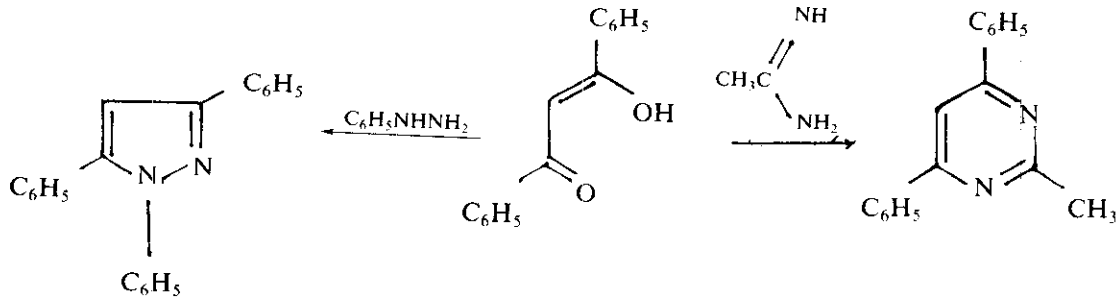


แบบ ก.



แบบ ข.

การสังเคราะห์แบบ ก. สารที่เข้าทำปฏิกิริยากับ acetylacetone ควรมีหมู่ฟังก์ชันที่ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ถึงสองตำแหน่งด้วยกัน ดังตัวอย่างที่เห็นได้ชัดในวิธีสังเคราะห์สาร พวก pyrazole (I) และ pyrimidine (II) จากสารที่ทำหน้าที่คล้ายคลึงกับ acetylacetone สารนั้นคือ dibenzoylmethane

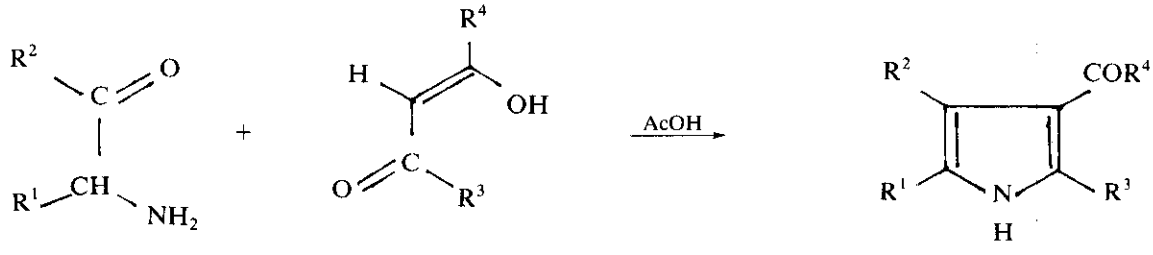


(I) dibenzoylmethane (II)

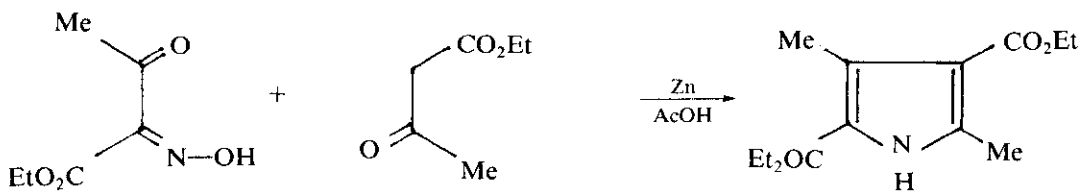
หลังจากเกิดปฏิกิริยาควบแน่นแล้วเราจะได้น้ำออกมาสองโมเลกุล

การสังเคราะห์แบบ ข. สารที่เข้าทำปฏิกิริยากับ acetylacetone ควรมีหมู่ฟังก์ชันที่ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ และเป็นอิเล็กโตรไฟล์อยู่ภายในโมเลกุลเดียวกัน ตัวอย่างที่เห็นกันบ่อย คือ ในปฏิกิริยาการสังเคราะห์ pyrrole แบบ Knorr (Knorr pyrrole synthesis)

วิธีนี้เป็นการสังเคราะห์ pyrrole จากสารตั้งต้นที่ไม่เป็นวง เช่น สังเคราะห์จากปฏิกิริยาของ α – aminoketone กับคีโทนที่มีแอกตีฟเมธิลีน (acetylacetone หรืออนุพันธ์) ในกรดแอซีติก

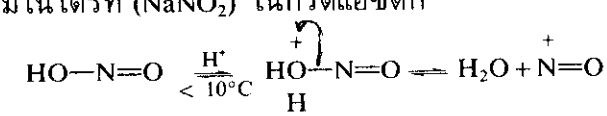


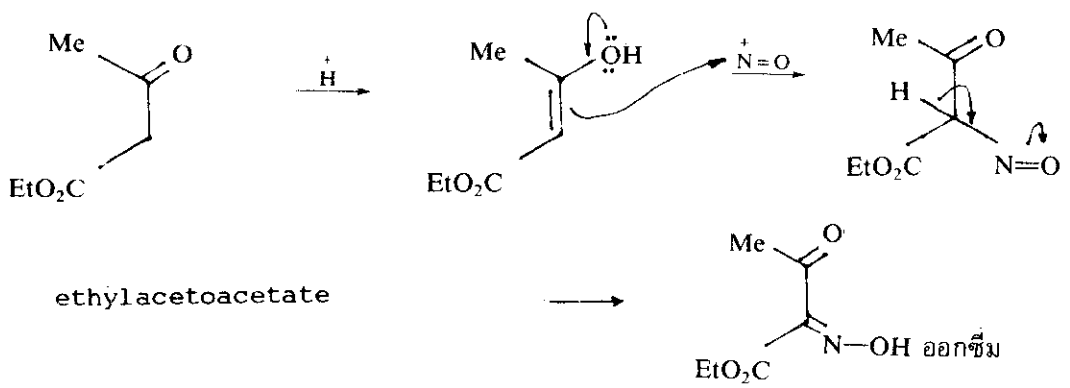
ต่อมาพบว่าส่วนที่เป็นหมู่อะมิโนของ α – aminoketone สามารถสังเคราะห์ได้จากการรีดิวซ์อนุพันธ์ออกซีม (oxime derivative) ของสารคีโทนตั้งต้น ระยะหลังจึงมีคนพยายามปรับปรุงวิธีการสังเคราะห์ใหม่ โดยเริ่มต้นจากสารตั้งต้นที่เป็นออกซีมแล้วรีดิวซ์ด้วย Zn ในกรดแอซีติกส่วนที่เป็นหมู่ออกซีมจะถูกรีดิวซ์เป็นหมู่อะมิโน วิธีนี้ทำให้เราสามารถเตรียม α – aminoketone ได้จาก analogous ketone จำนวนมากที่มีอยู่ตามห้องทดลอง



ออกซีม

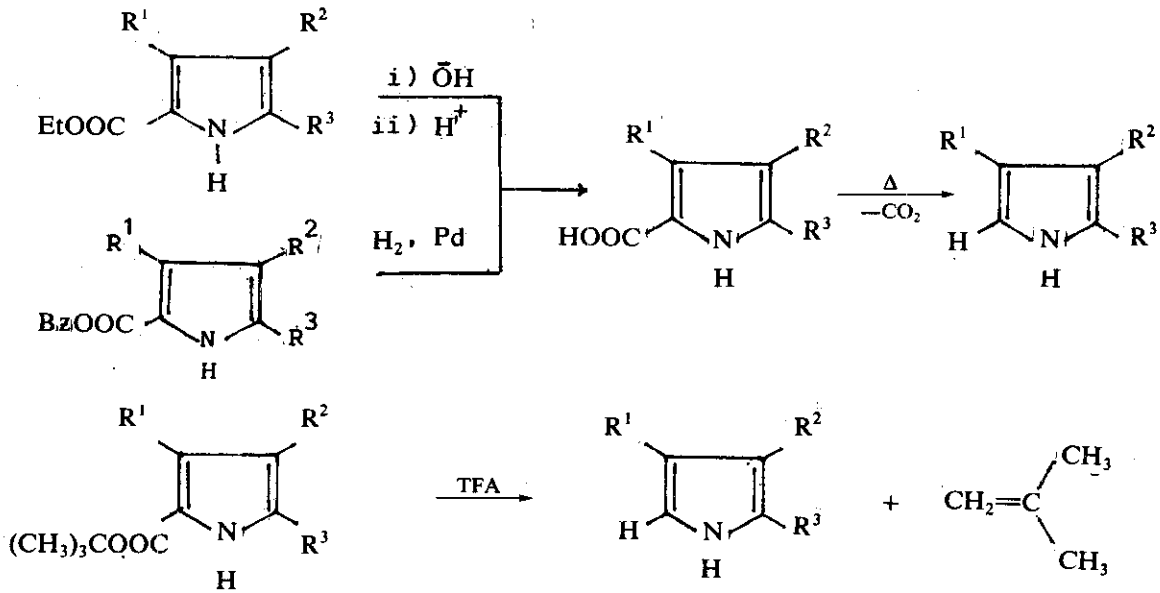
การสังเคราะห์สารประกอบออกซีมจากสารตั้งต้นคีโทนที่มีหมู่แอกตีฟเมธิลีน เช่น ethylacetoacetate มีวิธีสังเคราะห์ได้ง่าย ๆ โดยนำสารคีโทนที่มีหมู่แอกตีฟเมธิลีนดังกล่าวทำปฏิกิริยากับกรดไนตรัส (HONO) ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 10°C กรดไนตรัสที่ใช้เตรียมมาจากปฏิกิริยาของโซเดียมไนไตรท์ ($NaNO_2$) ในกรดแอซีติก



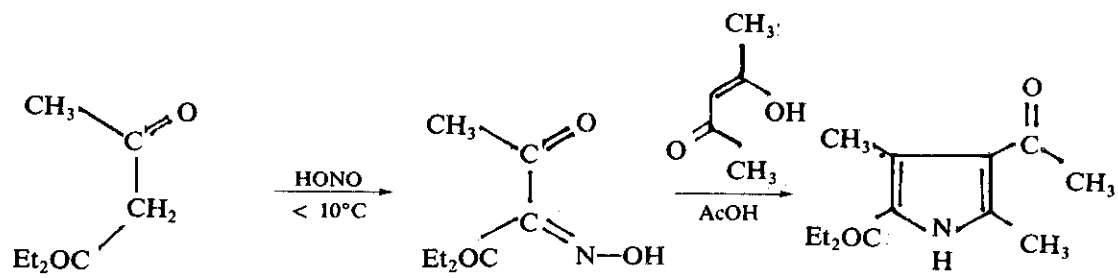


ปัญหาของการสังเคราะห์ pyrrole โดยวิธีของ Knorr นั้นพบว่าไม่สามารถเตรียม pyrrole ที่มีหมู่เกาะ (substituent) เกาะอยู่ได้ตามต้องการเสมอไป วิธีเตรียม pyrrole ที่มีหมู่เกาะตามที่ต้องการ อาจทำได้โดยการเปลี่ยนหมู่เกาะเดิมบนวง pyrrole ให้เป็นหมู่เกาะใหม่ที่ต้องการโดยใช้ปฏิกิริยาเคมีที่พบเห็นกันบ่อยในวิชาเคมีอินทรีย์ชั้นต้นนี้

การแปลง (transform) หมู่เกาะบนวง pyrrole ที่ง่ายที่สุดวิธีหนึ่งคือการเปลี่ยนหมู่เกาะที่เป็นหมู่เอสเทอร์ (ester group) เช่น —COOEt, —COOBz และ —COOC$(CH_3)_3$ ให้เป็น α– หรือ β–free pyrrole ซึ่งสามารถทำปฏิกิริยา electrophilic substitution กับอิเล็กโตรไฟล์อื่น ๆ ต่อไปได้ดี



ในการทดลองนี้เราจะสังเคราะห์ pyrrole ที่มีหมู่เกาะเป็น —COOEt เกาะที่ตำแหน่งแอลฟา ซึ่งสามารถเปลี่ยนไปเป็น α–free pyrrole ได้ตามปฏิกิริยาดังกล่าวข้างบน และการสังเคราะห์จะใช้วิธีการสังเคราะห์แบบ ข.



CH 422 27

การทดลอง

นำสารละลายแซ่เย็นของ sodium nitrite 1.5 กรัม (0.02 โมล) ในน้ำ 8 มล. เทลงในส่วนผสมของ ethylacetoacetate 2 กรัม (0.015 โมล) ใน glacial acetic acid 8 มล. พร้อมกับคนบ่อย ๆ ระวังไม่ให้ส่วนผสมที่ได้มีอุณหภูมิเกิน 10°C โดยการแช่ส่วนผสมนี้ไว้ในอ่างที่มีน้ำแข็ง จากนั้นให้ตั้งส่วนผสมทิ้งไว้พร้อมทั้งคนและควบคุมอุณหภูมิไม่ให้เกิน 10°C เป็นเวลา 1 ชั่วโมง จะได้สารละลายสีส้มของอนุพันธ์ออกซีมของ ethylacetoacetate

ละลาย acetylacetone 1.5 กรัม (0.015 โมล) กับ glacial acetic acid 10 มล. ลงในขวดก้นกลมที่มี 2 – 3 คอ ขนาด 100 มล. สวมคอนเดนเซอร์ที่คอข้างหนึ่ง อีกข้างหนึ่งสวม dropping funnel จากนั้นค่อย ๆ หยดสารละลายสีส้มที่เตรียมไว้ลงในขวด พร้อม ๆ กับเติมส่วนผสมของ zinc powder 2 กรัม (0.03 โมล) กับ anhydrous sodium acetate 1.2 กรัม (0.015 โมล) ลงไปช้า ๆ พร้อมกับคนส่วนผสม (reaction mixture) ไปด้วยโดยใช้ magnetic stirrer ขณะเกิดปฏิกิริยาอุณหภูมิของส่วนผสมจะสูงขึ้นและควรควบคุมไม่ให้เกิน 70°C โดยการเติมส่วนผสมทั้งสองอย่างพอเหมาะ

ทำให้ปฏิกิริยาเสร็จสิ้นอย่างสมบูรณ์ โดยนำมารีฟลักซ์ (reflux) ตามภาพที่ 3 บน water bath เป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วเทส่วนผสมที่ได้ซึ่งทำให้เย็นลงบ้างแล้ว (ประมาณ 70°C) ลงไปในน้ำแข็ง 20 กรัม อย่างช้า ๆ พร้อมกับขูดข้างแก้ว จะได้ตะกอนของ pyrrole ออกมาตามต้องการ หลังจากน้ำแข็งละลายหมดแล้วให้กรองเอา pyrrole ออก ล้างด้วยน้ำเย็นเล็กน้อยและทำให้แห้ง หลังจากตกผลึกด้วยสารละลายผสมของเอธานอล–น้ำ แล้วจะได้ผลึกสีเหลืองอ่อนของ ethyl – 3, 5 – dimethyl – 4 – acetyl – pyrrole – 2 – carboxylate จุดหลอมเหลว 136 – 137°C ตามต้องการ กรองผลึกแล้วทำให้แห้งจากนั้นชั่งน้ำหนักสารที่ได้และคำนวณผลผลิตที่ได้เป็นร้อยละ

คำถามท้ายบท

1. เหตุใดจึงจัดว่า pyrrole เป็นสารพวกอะโรแมติก
2. จงเขียนกลไกพร้อมอธิบายว่าเหตุใดจึงได้ pyrrole ดังกล่าว
3. เพราะเหตุใด pyrrole ที่มีหมู่อัลคิลเกาะอยู่มาก ๆ จึงเสถียรน้อยกว่ามีหมู่ withdrawing เกาะอยู่
4. ในการเตรียมออกซีมของ ethyl acetoacetate เหตุใดจึงต้องควบคุมไม่ให้อุณหภูมิของส่วนผสมเกิน 10°C

เอกสารอ้างอิง

1. J. A. Moore, D. L. Daloymple and O. R. Fodig, "Experimental Methods in Organic Chemistry", 3rd ed., New York : Holt-Saunders International Editions, 1982, 265.
2. A.H. Jackson and K.M. Smith in "Total Synthesis of Natural Products", Vol. I., Ed.: J.N. Apsimon, New York : John Wiley & Sons, 1973, 143.