

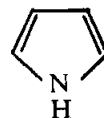
### บทที่ 3

## การสังเคราะห์สารประกอบเฮเทอโรไซเคิล (Heterocyclic Synthesis)

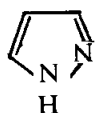
สารประกอบพวกเฮเทอโรไซเคิล (heterocycles) ที่พบมากในเคมีอินทรีย์ส่วนมากมักประกอบด้วยไนโตรเจน หรือเฮเทอโรอะตอม (heteroatom) อื่น ๆ เช่น ออกซิเจนและซัลเฟอร์ เป็นองค์ประกอบและมักจะอยู่ในรูปของสารที่เป็นวงระหว่าง 5-6 อะตอม สารประกอบพวกที่เป็นวงระหว่าง 5-6 อะตอมนี้มักมีจำนวนอิเล็กตรอนในวงคล้ายกันกับของ cyclopentadiene anion และเบนซีน ตามลำดับ และมักเป็นสารอะโรแมติกด้วย ตัวอย่างเช่น pyrrole, pyrazole และ pyridine สารประกอบพวกนี้เรามักพบเห็นอยู่ในโครงสร้างของ haemoglobin, vitamin B<sub>12</sub> และ nucleic acid นอกจากนี้แล้วยังพบเห็นอยู่ในโครงสร้างของพวทยาสังเคราะห์และสีด้วย



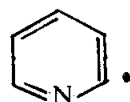
Cyclopentadiene anion



Pyrrole



Pyrazole

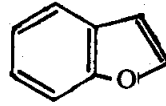


Pyridine

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



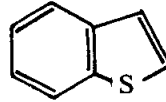
Furan



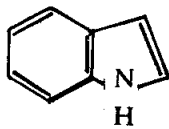
Benzofuran



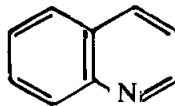
Thiophene



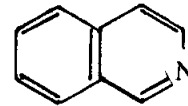
Benzothiophene



Indole

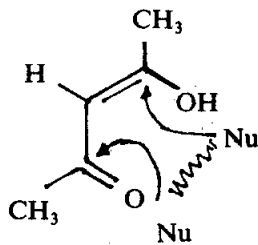


Quinoline

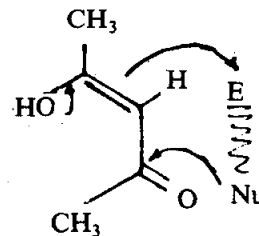


Isoquinoline

การสังเคราะห์สารพวกเฮเทอโรไซเคิลที่มีไนโตรเจนเป็นเฮเทอโรอะตอม โดยทั่วไป มักใช้ปฏิกิริยาควบแน่น (condensation) ของสารพวกคาร์บอนิลกับสารที่มีหมู่เอมีน และ แอคทีฟเมทิลีน (active methylene group) อยู่ภายในโมเลกุลเดียวกัน การทดลองเรื่องนี้จะแสดงให้เห็นถึงการศึกษาถึงการสังเคราะห์สารเฮเทอโรไซเคิลบางตัว ที่สามารถเริ่มต้นจากสารตั้งต้นง่าย ๆ เช่น acetylacetone หรือสารที่คล้ายคลึงกัน เช่น สารพวกบีตาไดคีโตน ( $\beta$ -diketone) ที่มีอยู่ในรูป enolic ketone เมื่อดูโครงสร้างของสารพวกนี้จะเห็นได้ว่าอาจเกิดปฏิกิริยาได้ 2 แบบ ดังตัวอย่างในแบบ ก และแบบ ข

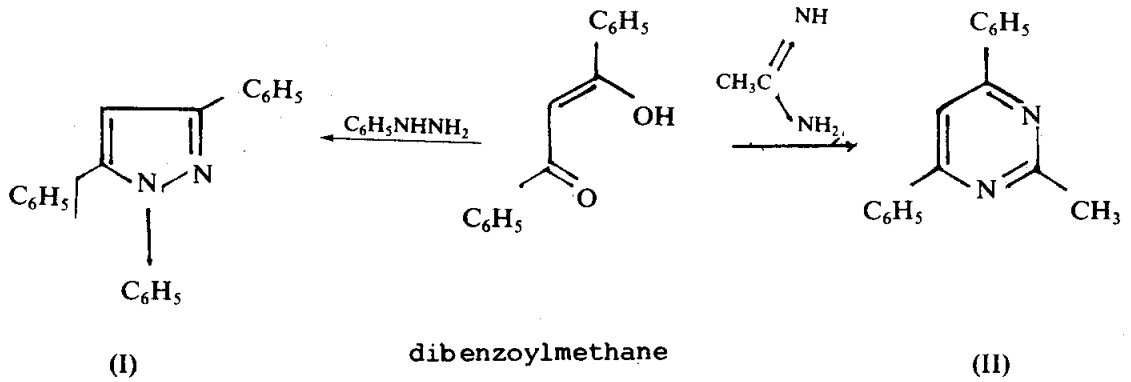


แบบ ก,



แบบ ข,

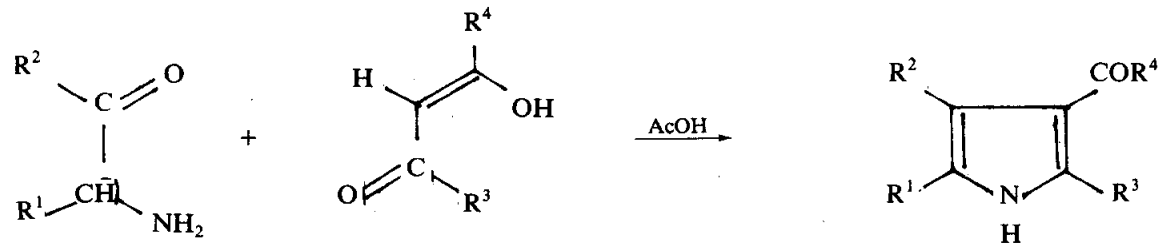
การสังเคราะห์แบบ ก. สารที่เข้าทำปฏิกิริยากับ acetylacetone ควรจะมีหมู่ฟังก์ชันที่ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ถึงสองตำแหน่งด้วยกัน ดังตัวอย่างที่เห็นได้ชัดในวิธีสังเคราะห์สารพวก pyrazole (I) และ pyrimidine (II) จากสารที่ทำหน้าที่คล้ายคลึงกับ acetylacetone สารนั้นคือ dibenzoylmethane



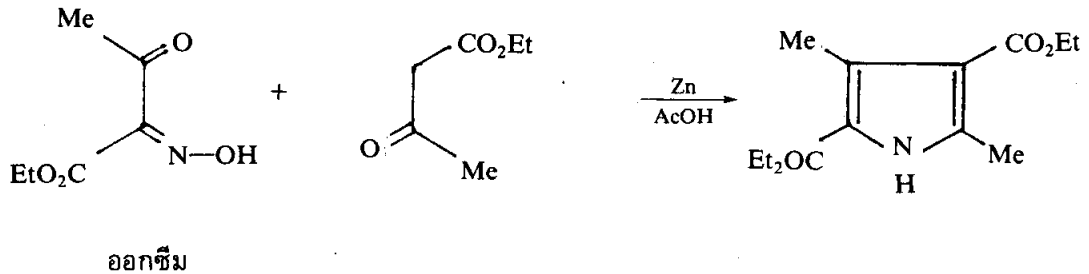
หลังจากเกิดปฏิกิริยาควบแน่นแล้วเราจะได้น้ำออกมาสองโมเลกุล

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

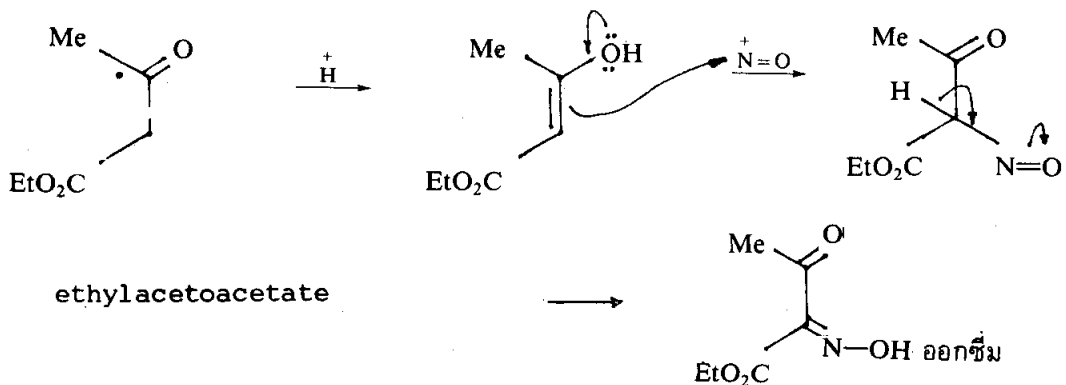
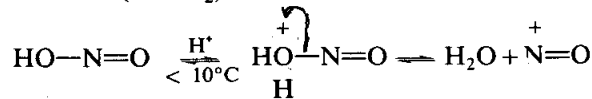
วิธีนี้เป็นการสังเคราะห์ pyrrole จากสารตั้งต้นที่ไม่เป็นวง เช่น สังเคราะห์จากปฏิกิริยาของ  $\alpha$ -aminoketone กับคีโตนที่มีแอคตีฟเมธิลีน (acetylacetone หรืออนุพันธ์) ในกรดแอซีติก



ต่อมาพบว่าส่วนที่เป็นหมู่อะมิโนของ  $\alpha$ -aminoketone สามารถสังเคราะห์ได้จากการรีดิวซ์อนุพันธ์ออกซิม (oxime derivative) ของสารคีโตนตั้งต้น ภายหลังจึงมีคนพยายามปรับปรุงวิธีการสังเคราะห์ใหม่ โดยเริ่มต้นจากสารตั้งต้นที่เป็นออกซิมแล้วรีดิวซ์ด้วย Zn ในกรดแอซิดิกส่วนที่เป็นหมู่ออกซิมจะถูกรีดิวซ์เป็นหมู่อะมิโน วิธีนี้ทำให้เราสามารถเตรียม  $\alpha$ -aminoketone ได้จาก analogous ketone จำนวนมากที่มีอยู่ตามห้องทดลอง

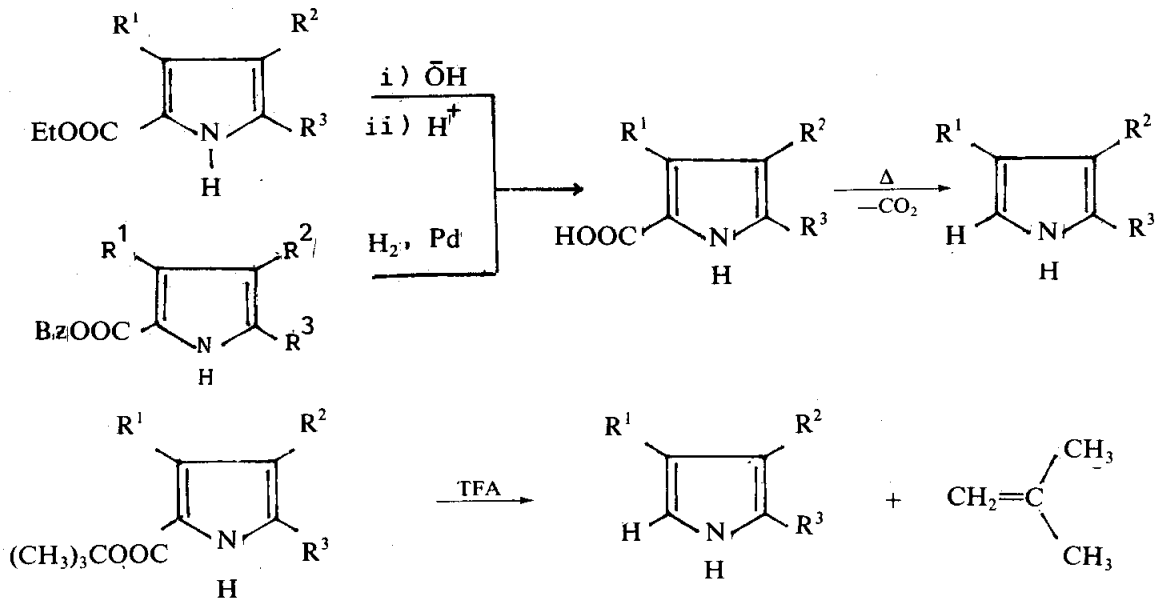


การสังเคราะห์สารประกอบออกซิมจากสารตั้งต้นคีโตนที่มีหมู่แอคตีฟเมธิลีน เช่น ethylacetoacetate มีวิธีสังเคราะห์ได้ง่าย ๆ โดยนำสารคีโตนที่มีหมู่แอคตีฟเมธิลีนดังกล่าวทำปฏิกิริยากับกรดไนตริก (HONO) ที่อุณหภูมิต่ำกว่า  $10^{\circ}\text{C}$  กรดไนตริกที่ใช้เตรียมมาจากปฏิกิริยาของโซเดียมไนไตรต์ ( $\text{NaNO}_2$ ) ในกรดแอซิดิก

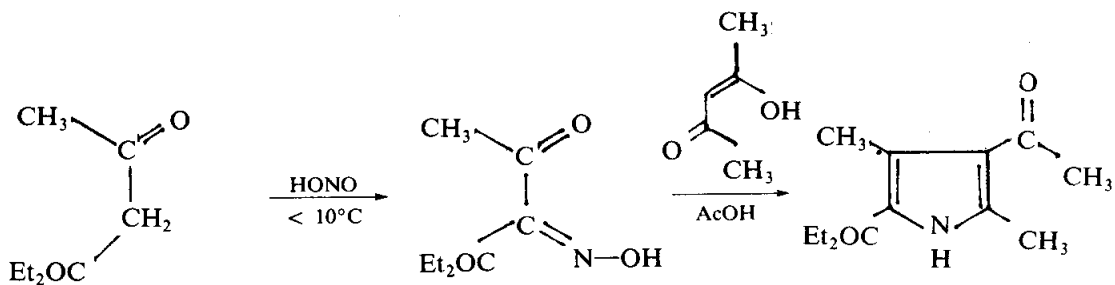


ปัญหาของการสังเคราะห์ pyrrole โดยวิธีของ Knorr นั้นพบว่าไม่สามารถเตรียม pyrrole ที่มีหมู่เกาะ (substituent) เกาะอยู่ได้ตามต้องการเสมอไป วิธีเตรียม pyrrole ที่มีหมู่เกาะตามที่ต้องการ อาจทำได้โดยการเปลี่ยนหมู่เกาะเดิมบนวง pyrrole ให้เป็นหมู่เกาะใหม่ที่ต้องการโดยใช้ปฏิกิริยาเคมีที่พบเห็นกันบ่อยในวิชาเคมีอินทรีย์ขั้นต้นนี้

การแปลง (transform) หมู่เกาะบนวง pyrrole ที่ง่ายที่สุดวิธีหนึ่งคือการเปลี่ยนหมู่เกาะที่เป็นหมู่เอสเทอร์ (ester group) เช่น  $-\text{COOEt}$ ,  $-\text{COOBz}$  และ  $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$  ให้เป็น  $\alpha$ - หรือ  $\beta$ -free pyrrole ซึ่งสามารถทำปฏิกิริยา electrophilic substitution กับอิเล็กโตรไฟล์อื่น ๆ ต่อไปได้ดี



ในการทดลองนี้เราจะสังเคราะห์ pyrrole ที่มีหมู่เกาะเป็น  $-\text{COOEt}$  เกาะที่ตำแหน่งแอลฟา ซึ่งสามารถเปลี่ยนไปเป็น  $\alpha$ -free pyrrole ได้ตามปฏิกิริยาดังกล่าวข้างบน และการสังเคราะห์จะใช้วิธีการสังเคราะห์แบบ ข.



## การทดลอง

นำสารละลายแข็งเย็นของ sodium nitrite 1.5 กรัม (0.02 โมล) ในน้ำ 8 มล. เทลงใน ส่วนผสมของ ethylacetoacetate 2 กรัม (0.015 โมล) ใน glacial acetic acid 8 มล. พร้อมกับ คนบ่อย ๆ ระวังไม่ให้อุณหภูมิเกิน  $10^{\circ}\text{C}$  โดยการแช่ส่วนผสมนี้ไว้ในอ่างที่มี น้ำแข็ง จากนั้นให้ตั้งส่วนผสมทิ้งไว้พร้อมทั้งคนและควบคุมอุณหภูมิไม่ให้เกิน  $10^{\circ}\text{C}$  เป็นเวลา 1 ชั่วโมง จะได้สารละลายสีส้มของอนุพันธ์ออกซิมีของ ethylacetoacetate

ละลาย acetylacetone 1.5 กรัม (0.015 โมล) กับ glacial acetic acid 10 มล. ลงใน ขวดก้นกลมที่มี 2–3 คอ ขนาด 100 มล. สวมคอนเดนเซอร์ที่คอข้างหนึ่ง อีกข้างหนึ่งสวม dropping funnel จากนั้นค่อย ๆ หยดสารละลายสีส้มที่เตรียมไว้ลงในขวด พร้อม ๆ กับเติม ส่วนผสมของ 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  $70^{\circ}\text{C}$  โดยการเติมส่วนผสมทั้งสองอย่างพอเหมาะ

ทำให้ปฏิกิริยาเสร็จสิ้นอย่างสมบูรณ์ โดยนำมารีฟลักซ์ (reflux) ตามภาพที่ 3 บน water bath เป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วเทส่วนผสมที่ได้ซึ่งทำให้เย็นลงบ้างแล้ว (ประมาณ  $70^{\circ}\text{C}$ ) ลงไปในน้ำแข็ง 20 กรัม อย่างช้า ๆ พร้อมกับขูดข้างแก้ว จะได้ตะกอนของ pyrrole ออกมา ตามต้องการ หลังจากน้ำแข็งละลายหมดแล้วให้กรองเอา pyrrole ออก ล้างด้วยน้ำเย็นเล็กน้อย และทำให้แห้ง หลังจากตกผลึกด้วยสารละลายผสมของเอทานอล-น้ำ แล้วจะได้ผลึกสีเหลืองอ่อน ของ ethyl-3, 5-dimethyl-4-acetyl-pyrrole-2-carboxylate จุดหลอมเหลว  $136-137^{\circ}\text{C}$  ตามต้องการ กรองผลึกแล้วทำให้แห้งจากนั้นชั่งน้ำหนักสารที่ได้และคำนวณผลผลิตที่ได้เป็น ร้อยละ

### คำถามท้ายบท

1. เหตุใดจึงจัดว่า pyrrole เป็นสารพวอะโรแมติก
2. จงเขียนกลไกพร้อมอธิบายว่าเหตุใดจึงได้ pyrrole ดังกล่าว
3. เพราะเหตุใด pyrrole ที่มีหมู่อัลคิลเกาะอยู่มาก ๆ จึงเสถียรน้อยกว่ามีหมู่ withdrawing เกาะอยู่
4. ในการเตรียมออกซีมีของ ethylacetoacetate เหตุใดจึงต้องควบคุมไม่ให้อุณหภูมิของส่วนผสมเกิน 10°C

### เอกสารอ้างอิง

1. Jame A. Moore, David L. Daloyple and Oscar R. Fodig : “Experimental Methods in Organic Chemistry”, New York : Holt – Saunders International Editions, 3<sup>rd</sup> edition, 1982, 265.
2. A.H. Jackson & K.M. Smith in “Total Synthesis of Natural Products”, Vol. I., Ed. : J.N. Apsimon, New York : Wiley, 1973, 143.

