

สารบัญ

บทที่ 7	การเขียนแบบสังเคราะห์สารอินทรีย์	หน้า
7.1	เครื่องหมายและศัพท์ที่ควรทราบ	199
7.2	การเขียนแบบสังเคราะห์โมเลกุลเป้าหมายที่มีหมู่ฟังก์ชันัลเพียงหมู่เดียว	200
7.2.1	การเขียนแบบสังเคราะห์แอลกอฮอล์	200
7.2.2	การเขียนแบบสังเคราะห์โอเลฟิน	205
7.2.3	การเขียนแบบสังเคราะห์สารอะโรลิตีโตน	209
7.2.4	การเขียนแบบสังเคราะห์กรดคาร์บอกซิลิก	211
7.2.5	การเขียนแบบสังเคราะห์สารไฮโดรคาร์บอน	215
7.3	การเขียนแบบสังเคราะห์โมเลกุลเป้าหมายที่มีหมู่ฟังก์ชันัลสองหมู่	216
7.3.1	โมเลกุลที่มีออกซิเจนอยู่ในตำแหน่ง 1, 2 ซึ่งกันและกัน	216
7.3.1.1	สารประกอบพวกอัลฟาไฮดรอกซีคาร์บอนิล	216
7.3.1.2	สารประกอบพวก 1, 2 ไดออล	218
7.3.2	โมเลกุลที่มีออกซิเจนอยู่ในตำแหน่ง 1, 3 ซึ่งกันและกัน	219
7.3.2.1	สารประกอบพวกเบตาไฮดรอกซีคาร์บอนิล	219
7.3.2.2	สารประกอบพวก 1, 3 ไดคาร์บอนิล	221
7.3.3	โมเลกุลที่มีออกซิเจนอยู่ในตำแหน่ง 1, 4 ซึ่งกันและกัน	224
7.3.3.1	สารประกอบพวก 1, 4 ไดคาร์บอนิล	224
7.3.3.2	สารประกอบพวกแกมมาไฮดรอกซีคาร์บอนิล	226
7.3.4	สารประกอบพวก 1, 6 ไดคาร์บอนิล	228
	แบบฝึกหัดท้ายบท	233

บทที่ 7

การเขียนแบบสังเคราะห์สารอินทรีย์

ก่อนทำการเรียนรู้ถึงวิธีการเขียนแบบ (design) การสังเคราะห์สารเคมีอินทรีย์ ก็ควรจะทราบว่าเหตุใดจึงต้องทำการสังเคราะห์สารนั้นเสียก่อน เหตุที่ต้องทำการสังเคราะห์สารเหล่านั้นก็ด้วยเหตุผลดังต่อไปนี้

1) สารบางชนิดที่ได้จากธรรมชาติมีน้อยมาก หรือยากต่อการสกัดแยกออกมา ฉะนั้นการสังเคราะห์ย่อมทำให้เราได้สารชนิดนี้มากขึ้นและทำให้ราคาถูกลง การสังเคราะห์นี้จะมีประโยชน์มากเมื่อสารที่เราสังเคราะห์นั้นมีคุณสมบัติทางยา นอกจากนี้แล้วการสังเคราะห์ยังช่วยให้เราผลิตสารที่มีสูตรใกล้เคียงกับยาที่เราต้องการได้ง่าย ซึ่งในบางครั้งอาจเป็นยาที่มีคุณสมบัติดีกว่าตัวเดิมก็ได้

2) การสังเคราะห์สารพวกที่ได้จากธรรมชาติ (natural product) มักจะเป็นบ่อเกิดแห่งความคิดสร้างสรรค์ใหม่ ๆ เช่น เรามักจะได้วิธีสังเคราะห์แบบใหม่หรือรีเอเจนต์ใหม่ ๆ ได้

3) เป็นวิธีพิสูจน์โครงสร้างโมเลกุลของสารได้อย่างแน่นอน

การสังเคราะห์นั้นนอกจากจำเป็นจะต้องใช้ความรู้และหลักการทางเคมีที่เรียนมาทั้งหมดแล้ว ยังจำเป็นที่จะรู้จักคิดโดยวิธี “retrosynthetically” คือ คิดสังเคราะห์ย้อนหลังหาตัวสารตั้งต้น (precursor) ของสารที่เราต้องการสังเคราะห์และสารตั้งต้นของสารตั้งต้นอันก่อน ๆ และต่อไปเรื่อย ๆ จนไปถึงสารเริ่มต้นที่เรารู้จัก แล้วยังจำเป็นที่จะต้องเลือกสารตั้งต้นที่เหมาะสมที่สุดด้วย

การสังเคราะห์ที่ดีควรมีหลักการดังต่อไปนี้ คือ

1) ต้องรู้จักตัดโมเลกุลของสารเป้าหมาย (target molecule) ไปสู่โมเลกุลเล็ก ๆ ที่เราสามารถสังเคราะห์ได้

2) ต้องมีกลไกของปฏิกิริยาที่ดี

3) ต้องมีหมู่ฟังก์ชันัลที่สามารถเปลี่ยนแปลงไปเป็นหมู่ฟังก์ชันัลอื่นได้ง่าย (functional group manipulation)

- 4) สารตั้งต้นควรจะเป็นสารที่หาง่ายและรู้จักคุณสมบัติทางเคมีของมันเป็นอย่างดี
- 5) พยายามทำการสังเคราะห์แบบ convergent คือ แบ่งการสังเคราะห์โมเลกุลเป้าหมายออกเป็นสองทางที่มาบรรจบกันเป็นโมเลกุลเป้าหมายที่หลัง

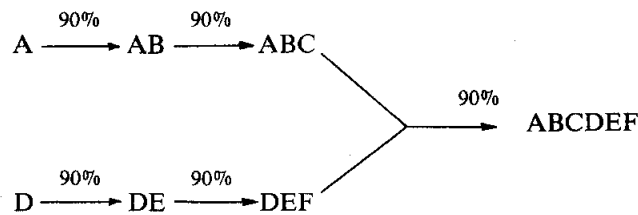
สิ่งที่สำคัญมากอีกสิ่งหนึ่งในการทำการสังเคราะห์สารก็คือ จำนวนขั้นตอนที่ใช้จะต้องให้มีจำนวนน้อยที่สุดเท่าที่จะทำได้ เพราะเหตุว่าในการสังเคราะห์ที่จะต้องทำถึง 10 ขั้นตอน แม้ว่าแต่ละขั้นตอนจะได้ผลผลิตถึง 90% ก็ตาม แต่เมื่อเราทำงานถึงสารเป้าหมายแล้วพบว่า จะได้ผลผลิตประมาณ $(0.9)^{10} = 25\%$ เท่านั้น ฉะนั้นถ้ามีจำนวนขั้นตอนมาก ๆ เรามักนิยมทำการสังเคราะห์แบบ convergent คือ แบ่งส่วนต่าง ๆ ออกเป็นสองส่วนใหญ่ ๆ แล้วนำสองส่วนนี้มารวมกัน ตัวอย่างเช่น

ถ้าเรามีโมเลกุล ABCDEF หนึ่งโมเลกุลเป็นโมเลกุลเป้าหมาย เราต้องการเปรียบเทียบสังเคราะห์สองแบบ คือ แบบแรกเป็นแบบที่ทำโดยต่อส่วน A เข้ากับ B และต่อไปเรื่อย ๆ จนถึง F โดยแต่ละขั้นตอนได้ผลผลิต 90% พบว่าผลผลิตสุดท้ายจะได้เป็น 59% เช่น



ผลผลิตสุดท้าย = 59%

แบบที่สองถ้าเราทำแบบ convergent คือ ตัดออกเป็นสองส่วนก่อนแล้วค่อยต่อสองส่วนนี้เข้าด้วยกัน เราจะได้ผลผลิตสุดท้ายถึง 73% เลยทีเดียว ดังเขียนให้เห็นได้ชัดดังนี้



ผลผลิตสุดท้าย = 73%

7.1 เครื่องหมายและศัพท์ที่ควรทราบ

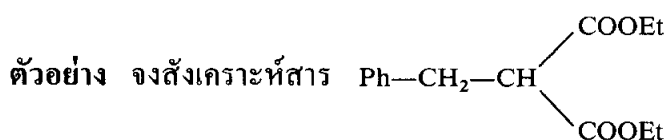
ในการศึกษาวิธีการเขียนแบบสังเคราะห์สารอินทรีย์นั้น จำเป็นที่จะต้องรับทราบและเข้าใจความหมายของคำบางคำที่อาจได้ยินหรือพบเห็นกันบ่อยในบทนี้ ตลอดจนกระทั่งเครื่องหมายบางอันที่เขียนขึ้นเพื่อเป็นแทนความหมายเดียวกันตลอดทั้งบทดังต่อไปนี้

ในการเขียนแบบการสังเคราะห์สารอินทรีย์นั้น เรามีวิธีทำดังนี้คือ เริ่มต้นที่โมเลกุลเป้าหมายดูว่าเป็นสารอะไร จากนั้นจึงทำการตัดพันธะ (disconnect) ของโมเลกุลเป้าหมาย (ตามวิธีการที่จะได้กล่าวถึงในหัวข้อต่อไป) ให้เป็นโมเลกุลเล็กของสารตั้งต้น ส่วนมากการตัดโมเลกุลจะเขียนแทนด้วยเครื่องหมาย \Rightarrow

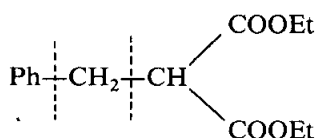
Synthon เป็นส่วนต่าง ๆ ของโมเลกุลที่เกิดจากการทำการตัดโมเลกุลเป้าหมายให้เล็กลง synthon ยังไม่สามารถใช้ทำปฏิกิริยาได้โดยตรง แต่ต้องเปลี่ยนให้อยู่ในรูปของรีเอเจนต์ที่เหมาะสมก่อน

FGI (functional group interconversion) เป็นการเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชันหนึ่งไปเป็นหมู่ฟังก์ชันอื่น โดยปฏิกิริยาที่เรารู้จักกันดีเป็นต้นว่า แอลกอฮอล์ปฐมภูมิเราสามารถทำ FGI ไปเป็นอัลดีไฮด์ได้โดยการออกซิไดส์ และในทางตรงข้ามก็สามารถเปลี่ยนอัลดีไฮด์เป็นแอลกอฮอล์ได้โดยการรีดิวซ์

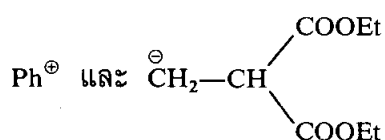
ตัวอย่างการเขียนแบบสังเคราะห์แบบง่าย ๆ



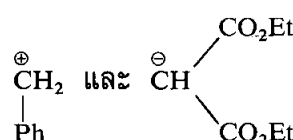
วิธีวิเคราะห์ ทำการตัดโมเลกุลที่ต้องการเป็น 2 วิธีคือ a กับ b



a $\swarrow \searrow$

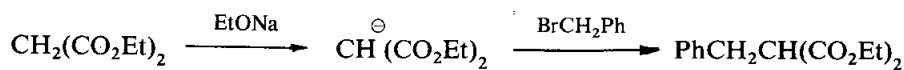


$\swarrow \searrow$ b



จะเห็นได้ว่า ในกรณีนี้วิธี b ดีกว่า a เพราะ synthon $\text{Ph}-\text{CH}_2^\oplus$ และ $\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}(\text{COOEt})_2$ ที่ได้เสถียรกว่า และค่อนข้างคุ้นเคยพอจะหาวิธีเอเจนต์สำหรับ synthon ทั้งสองได้ เช่น $\text{Ph}-\text{CH}_2^\oplus$ อาจมาจาก $\text{Ph}-\text{CH}_2\text{Br}$ ส่วน $\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}(\text{COOEt})_2$ เป็นอินอเลตแอนไอออนของมาโลเนตเอสเตอ์

วิธีสังเคราะห์



7.2 การเขียนแบบสังเคราะห์โมเลกุลเป้าหมายที่มีหมู่ฟังก์ชันัลเพียงหมู่เดียว (One group disconnection)

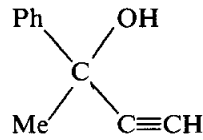
ในที่นี้จะกล่าวถึงการเขียนแบบสังเคราะห์โมเลกุลที่มีหมู่ฟังก์ชันัลพวกแอลกอฮอล์ โอลิฟิน, คีโตน และกรดคาร์บอกซิลิก หมู่ใดหมู่หนึ่งอยู่ในโมเลกุลแต่เพียงหมู่เดียว โดยจะกล่าวแยกออกเป็นหัวข้อ ดังต่อไปนี้

7.2.1 การเขียนแบบสังเคราะห์แอลกอฮอล์

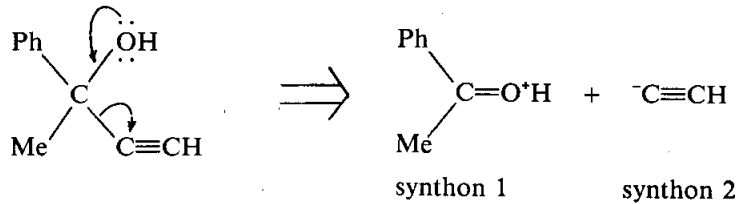
ก่อนทำการศึกษาเรื่องการเขียนแบบสังเคราะห์แอลกอฮอล์ ผู้อ่านควรกลับไปทบทวนเกี่ยวกับปฏิกิริยาสังเคราะห์แอลกอฮอล์ในวิชาเคมีอินทรีย์เบื้องต้น ตลอดจนในบทต้น ๆ ของเล่มนี้ เพื่อจะช่วยให้การศึกษาเรื่องการเขียนแบบนี้ง่ายขึ้น

เมื่อโมเลกุลเป้าหมายมีหมู่ฟังก์ชันัลเป็นแอลกอฮอล์ เรามีวิธีทำการตัดโมเลกุลเป้าหมายได้ง่าย ๆ โดยใช้อิเล็กตรอนคู่ของออกซิเจนเข้าช่วยเพื่อให้ได้ synthon ที่คุ้นเคยออกมา จากนั้นสังเกตว่า synthon ที่ได้สามารถมาจากรีเอเจนต์หรือตัวเข้าทำปฏิกิริยาตัวใดที่เราพบเห็นบ่อยและมีความเป็นไปได้ในการที่จะหาวิธีเอเจนต์หรือตัวเข้าทำปฏิกิริยานี้มาใช้ในการสังเคราะห์ ตัวอย่างเช่น

ตัวอย่างที่ 1 จงสังเคราะห์

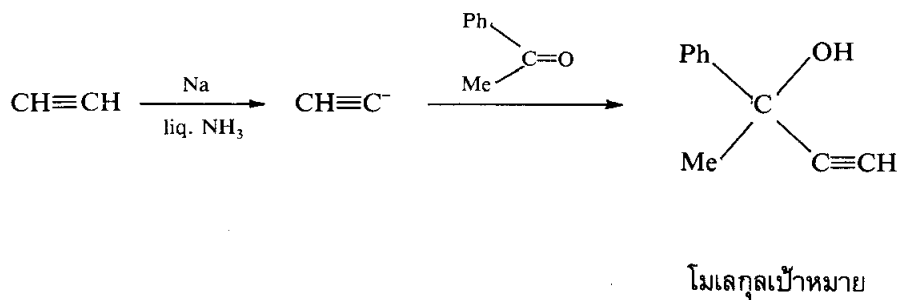


วิธีวิเคราะห์ โมเลกุลนี้มีหมู่ —OH ของแอลกอฮอล์อยู่ด้วย จึงทดลองใช้อิเล็กตรอนคู่ของออกซิเจนเข้ามาช่วยในการทำการตัดโมเลกุลเป้าหมายได้ดังนี้

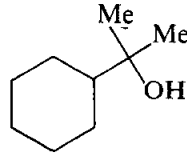


พิจารณาดู synthon 2 พบว่าเป็น อะเซทิลีนแอนไอออน $\text{HC}\equiv\text{C}^-$ ซึ่งเป็นแอนไอออนที่เสถียรมากตัวหนึ่ง สามารถเตรียมได้จากปฏิกิริยาของอะเซทิลีนกับ Na ใน liq. NH_3 ส่วน synthon 1 ก็คือ อะซีโตฟีโนนที่คุ้นเคยนั่นเอง

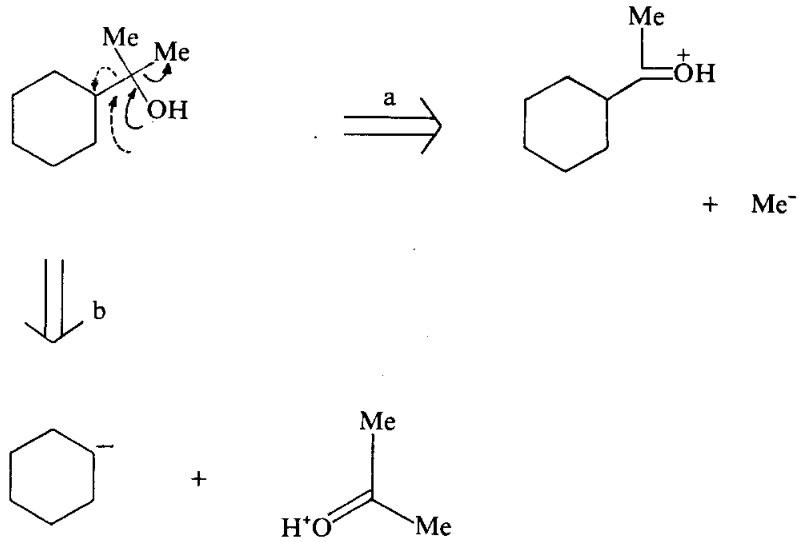
วิธีสังเคราะห์



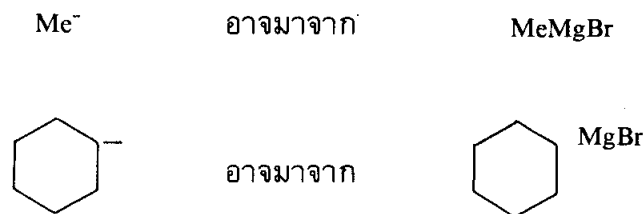
ตัวอย่างที่ 2 จงสังเคราะห์



วิธีวิเคราะห์

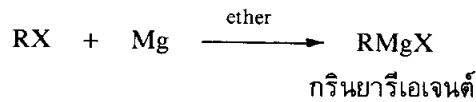


จากการทำการตัดโมเลกุลเป้าหมาย จะเห็นว่าเป็นไปได้สองทาง คือ แบบ a และแบบ b ซึ่งทั้งสองแบบได้แอนไอออนที่ไม่เสถียรออกมาจากปฏิกิริยาต่าง ๆ ที่เคยเรียนมา ทำให้พอทราบได้ว่า แอนไอออนทั้งสองอาจเตรียมมาจากกรีนยารีเอเจนต์ (Grignard reagent)

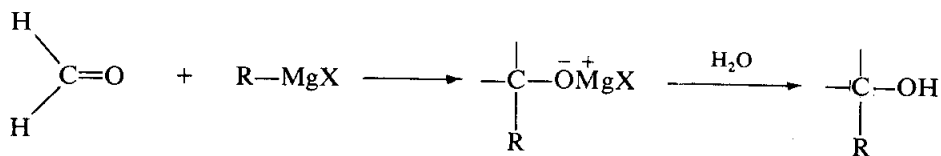


กรณีเช่นนี้เราจะเรียก MeMgBr ว่าเป็นตัวรีเอเจนต์ที่ใช้ในการสังเคราะห์ Me^- และเรียก CyclohexylMgBr ว่าเป็นรีเอเจนต์ที่ใช้ในการสังเคราะห์ Cyclohexyl^- สารที่ใช้อาจใช้เป็นรีเอเจนต์ที่ใช้ในการสังเคราะห์ R^- อีกพวกหนึ่งนอกเหนือจากกรีนยารีเอเจนต์แล้วก็คือ R^-Li^+ เมื่อถึงตอนนี้ผู้อ่านควรจะทบทวนเรื่องปฏิกิริยาการสังเคราะห์แอลกอฮอล์ด้วย Grignard reaction ซึ่งพอสรุปได้ดังนี้

สรุปวิธีการสังเคราะห์แอลกอฮอล์ด้วย Grignard reaction

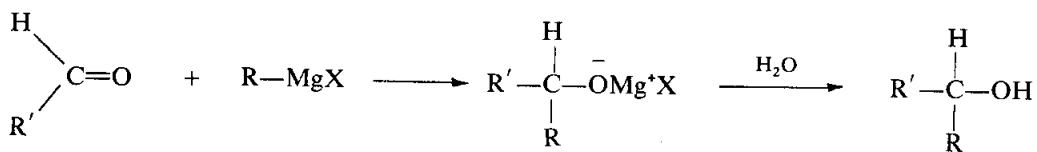


สารประกอบพวกกรีนยารีเอเจนต์สามารถทำปฏิกิริยากับสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลให้ได้สารพวกแอลกอฮอล์ออกมาด้วยปฏิกิริยาข้างล่างนี้



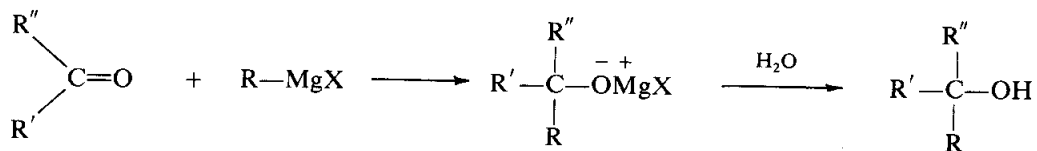
ฟอร์มัลดีไฮด์

1° แอลกอฮอล์



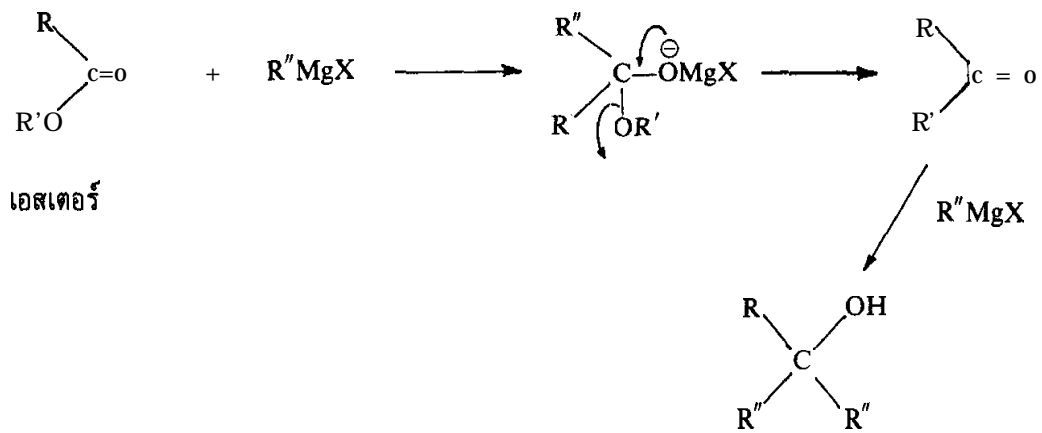
อัลดีไฮด์

2° แอลกอฮอล์



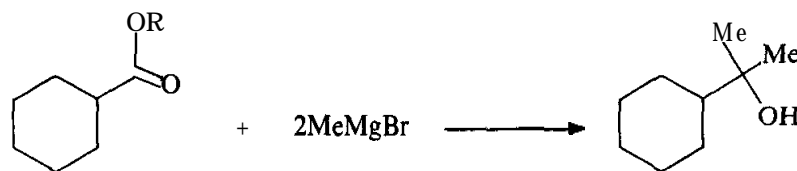
คีโตน

3° แอลกอฮอล์

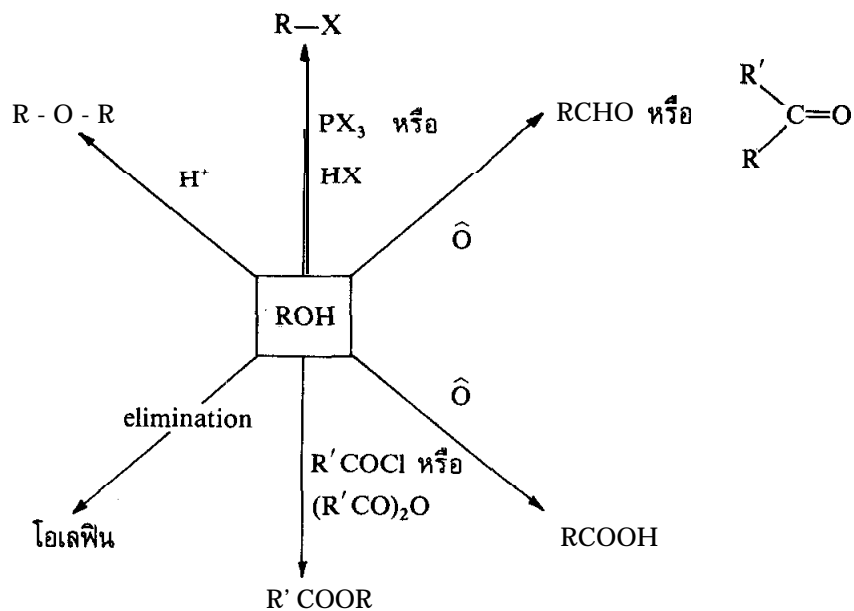


จากปฏิกิริยาของกรีนยารีเอเจนต์กับเอสเทอร์จะเห็นว่า ถ้าเราใช้กรีนยารีเอเจนต์สองโมเลกุลเข้าไปทำปฏิกิริยากับเอสเทอร์ ก็จะได้แอลกอฮอล์ที่มีหมู่เกาะเหมือนกันเกาะอยู่สองหมู่ จึงได้วิธีสังเคราะห์โมเลกุลเป้าหมายดังนี้

วิธีสังเคราะห์

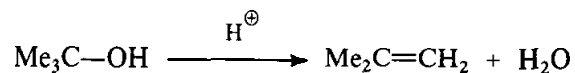


กรณีที่ทำกรีนยารีเอเจนต์ของแอลกอฮอล์แล้ว synthon ที่ได้เป็น H⁻ แทนที่จะเป็น R' จึงไม่สามารถใช้กรีนยารีเอเจนต์แทนที่เมื่อทบทวนดูแหล่งที่มาของ H⁻ ก็จะพบว่า รีเอเจนต์น่าจะเป็นพวก LiAlH₄ หรือ NaBH₄ จึงต้องใช้พวกนี้แทน เมื่อทบทวนปฏิกิริยาต่าง ๆ ของแอลกอฮอล์แล้วจะเป็นดังนี้



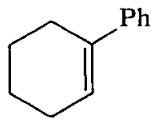
7.2.2 การเขียนแบบสังเคราะห์โอเลฟิน

เมื่อมีโมเลกุลเป้าหมายเป็นพวกโอเลฟินแล้วนั้น ส่วนมากการทำการตัดโมเลกุลจะยากกว่าในกรณีของแอลกอฮอล์ แต่ถ้าเรารู้ปฏิกิริยาการเตรียมสารพวกโอเลฟินมาก ๆ เข้า การทำการตัดโมเลกุลเป้าหมายก็ย่อมทำได้ง่ายเข้า ตัวอย่างเช่น พวกโอเลฟิน อาจจะได้มาจากการทำปฏิกิริยาขจัดน้ำออกของแอลกอฮอล์ เช่น

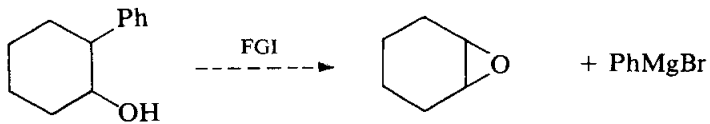
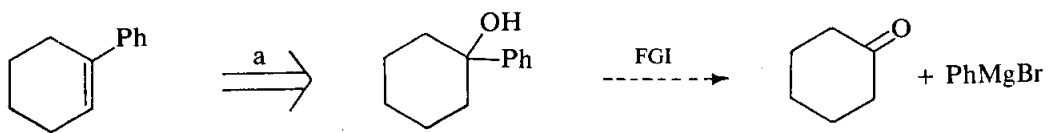


ดังนั้น ถ้าเรามีสารพวกโอเลฟินเราอาจจะทำการตัดโมเลกุลได้ดังต่อไปนี้

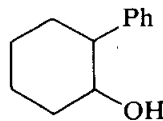
ตัวอย่างที่ 1 จงสังเคราะห์



วิธีวิเคราะห์ ทำการตัดโมเลกุลได้ดังนี้

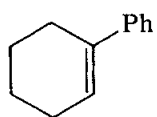


แต่ในกรณีการตัดแบบ b นั้น แอลกอฮอล์

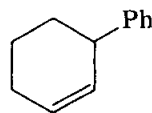


อาจเกิดการสูญเสีย

น้ำได้ 2 ทาง ทำให้เราได้อัลคีนสองตัวได้คือ

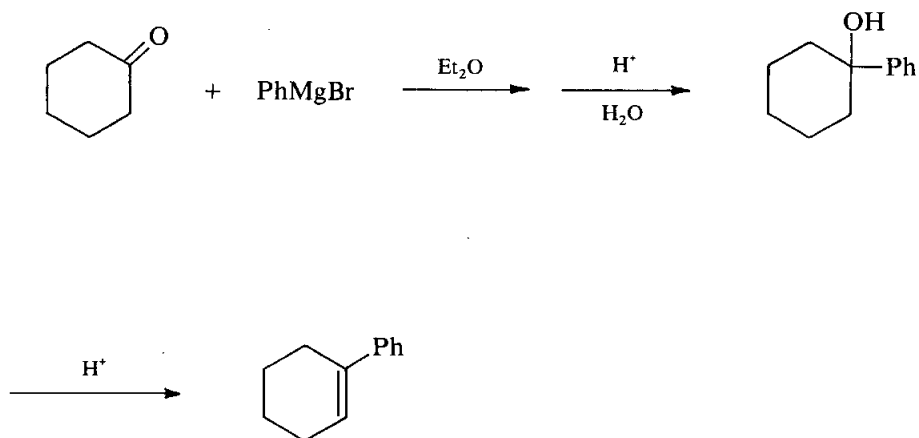


และ



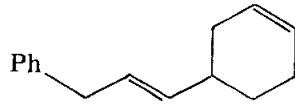
ดังนั้น ในการตัดแบบ a ดูเหมือนจะเป็นวิธีที่ดีกว่า

วิธีสังเคราะห์

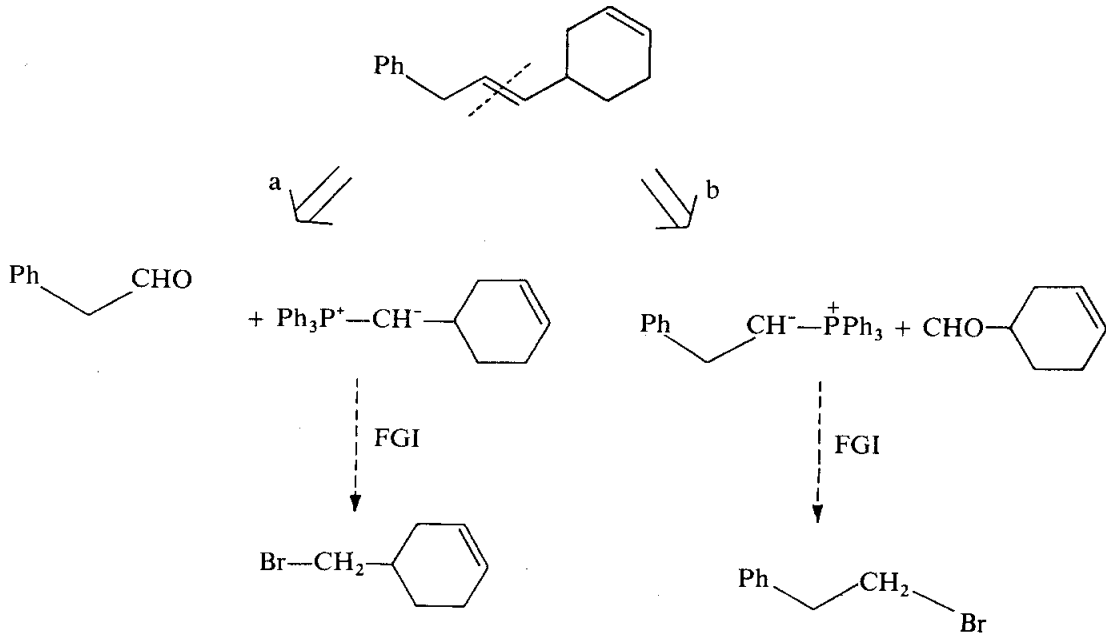


โอเลฟินนั้นนอกจากจะสังเคราะห์ได้จากการทำปฏิกิริยาจัดเอาน้ำออกของแอลกอฮอล์แล้ว เราอาจเตรียมโอเลฟินได้จาก Wittig reaction ด้วยเช่นกัน (อ่านหัวข้อ 6.10 ในบทที่ 6) วิธีนี้ค่อนข้างจะได้เปรียบตรงที่ทราบตำแหน่งที่แน่นอนของพันธะคู่ในโอเลฟิน ตัวอย่างข้างล่างจะเป็นการทำกรดตัดโมเลกุลโดยผ่านวิธีนี้

ตัวอย่างที่ 2 จงสังเคราะห์

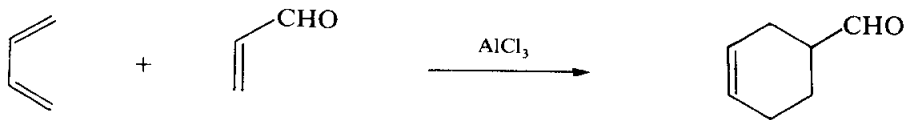


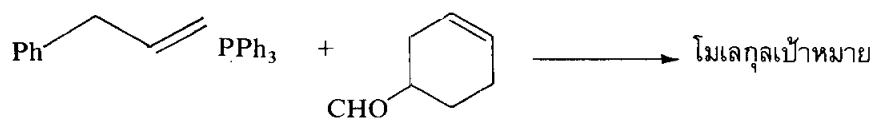
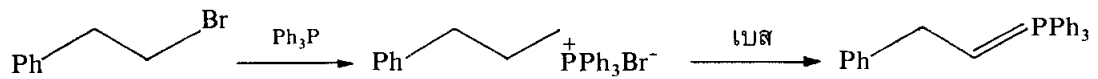
วิธีวิเคราะห์



จะเห็นว่า การตัดแบบ b จะมีสารตั้งต้นที่ค่อนข้างคุ้นเคยกว่าทาง a จึงทำการสังเคราะห์ได้ดังนี้

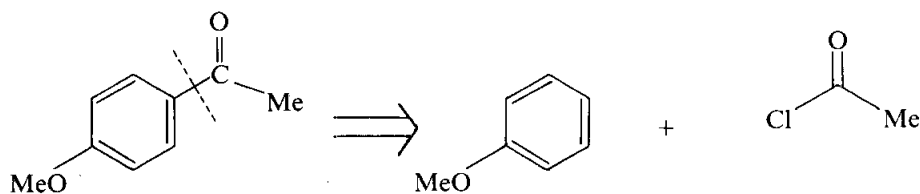
วิธีสังเคราะห์





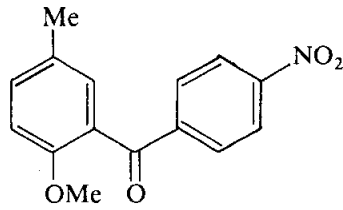
7.2.3 การเขียนแบบสังเคราะห์สารอะริลดีโตน

การต่อพันธะคาร์บอน-คาร์บอนของวงอะโรเมติกกับสารอะลิฟาติกมักทำโดยใช้ปฏิกิริยาที่รู้จักกัน คือ Friedel – Craft reaction ดังนั้นในการเขียนแบบการสังเคราะห์สารอะริลดีโตนจึงต้องคำนึงถึงปฏิกิริยานี้ด้วย ดังตัวอย่าง

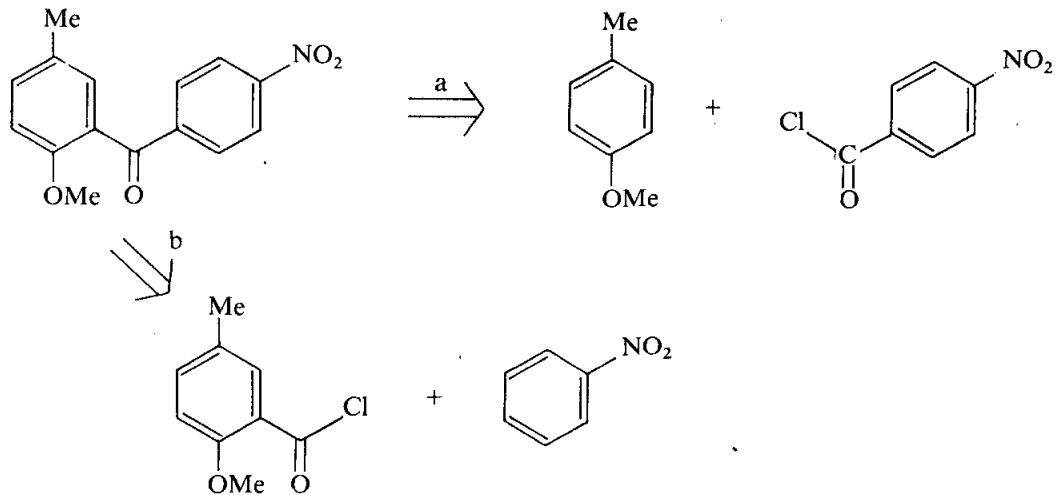


การตัดโมเลกุลในตำแหน่งที่ติดกับวงเบนซีนนี้น่าสนใจมาก เพราะเราสามารถเชื่อมโมเลกุลทั้งสองเข้าด้วยกันได้โดยปฏิกิริยา Friedel – Craft reaction ชนิดที่เรียกว่าอะซิเลชัน ในกรณีที่ทำการตัดโมเลกุลออกมาได้สองแบบให้พิจารณาใช้แบบที่เหมาะสม โดยดูว่ารีเอเจนต์ที่ใช้หาได้ง่ายหรือไม่ และเมื่อทำปฏิกิริยากันแล้วสามารถเกิดสารโมเลกุลเป้าหมายตามต้องการหรือไม่

ตัวอย่าง จงสังเคราะห์

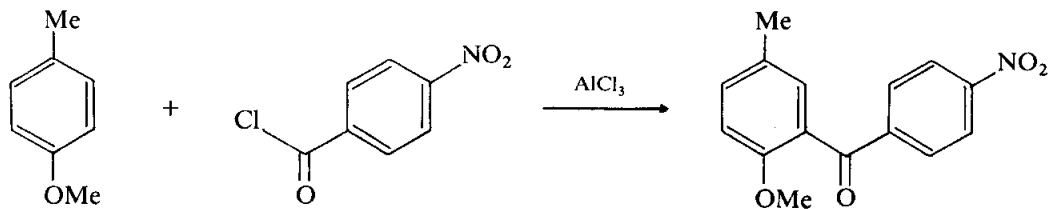


วิธีวิเคราะห์



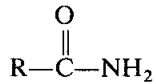
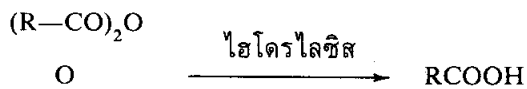
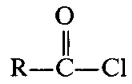
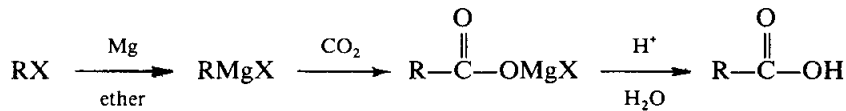
จะเห็นว่า การตัดแบบ b เป็นไปได้ค่อนข้างยาก เพราะหมู่ $-\text{NO}_2$ เป็นหมู่นำอิเล็กโตรไฟล์เข้าที่ตำแหน่งเมตา และทำให้วงเบนซินไม่ว่องไวต่อปฏิกิริยา ส่วนการตัดแบบ a น่าจะเป็นไปได้ เพราะหมู่ $-\text{OMe}$ และ $-\text{Me}$ เป็นหมู่ที่ทำให้วงเบนซินว่องไวต่อปฏิกิริยา และทำให้อิเล็กโตรไฟล์เข้าที่ตำแหน่งออร์โธและพารา (ในที่นี้เหลือแต่ออร์โธ เพราะที่พารามีหมู่เกาะอยู่แล้ว)

วิธีสังเคราะห์

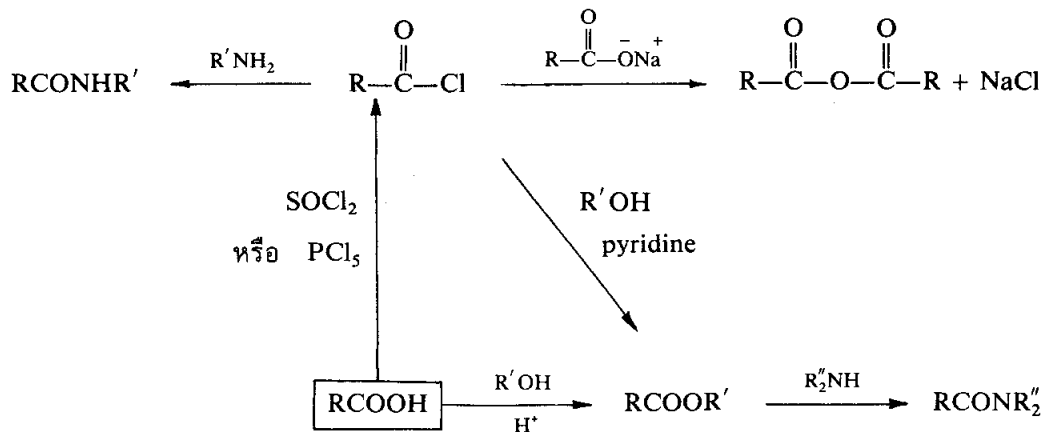


7.2.4 การเขียนแบบสังเคราะห์กรดคาร์บอกซิลิกและอนุพันธ์

ก่อนจะทำการตัดโมเลกุลของกรดคาร์บอกซิลิกเพื่อเขียนแบบวางแผนในการสังเคราะห์นั้น เหมือนเช่นหมู่ฟังก์ชันอื่น ๆ นักศึกษาควรทบทวนและทำความรู้จักกับปฏิกิริยาบางชนิดที่ใช้ในการสังเคราะห์สารพวกกรดคาร์บอกซิลิกนั้นเสียก่อน ปฏิกิริยาที่ใช้เตรียมกรดคาร์บอกซิลิกที่พบเห็นกันบ่อย คือ Grignard reaction เช่นเดียวกัน ส่วนอีกวิธีหนึ่งที่ค่อนข้างคุ้นเคยก็คือ การทำไฮโดรไลซิสของสารอนุพันธ์ของกรดคาร์บอกซิลิก เช่น แอซิดคลอไรด์, แอซิดแอนไฮไดรด์, เอสเตอร์ หรือเอมิด

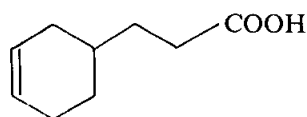


ทำนองเดียวกัน สารอนุพันธ์ของกรดคาร์บอกซิลิกเหล่านี้ก็สามารถสังเคราะห์มาจากกรดคาร์บอกซิลิกได้เช่นกัน ดังนั้น ถ้ามีโมเลกุลเป้าหมายเป็นพวกอนุพันธ์ของกรดคาร์บอกซิลิก ก็ควรเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชันพวกนั้นให้เป็นกรดคาร์บอกซิลิกก่อน แล้วจึงค่อยเปลี่ยนกลับเป็นสารอนุพันธ์ที่หลัง ปฏิกิริยาสรุปการเปลี่ยนกรดคาร์บอกซิลิกไปเป็นสารอนุพันธ์มีดังนี้

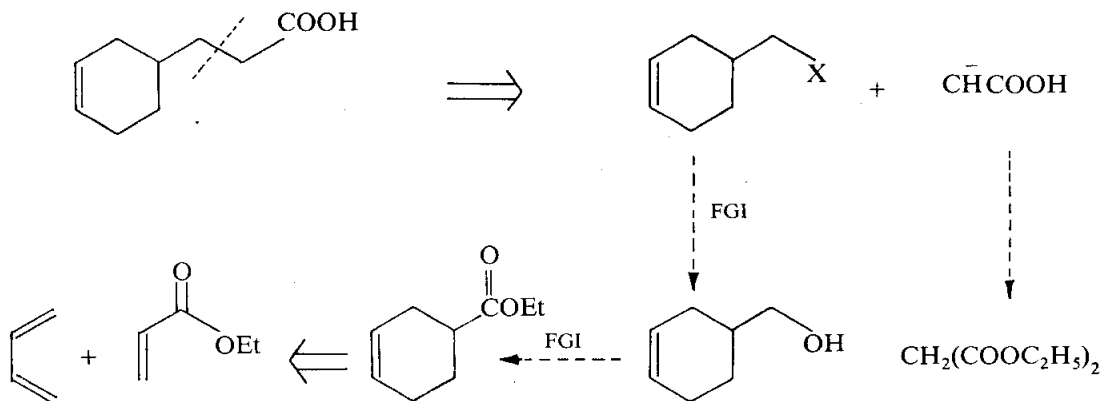


จากปฏิกิริยาในบทที่ 4 หัวข้อ 4.4 และ 4.6 ผู้อ่านจะพบว่า กรดคาร์บอกซิลิกสามารถสังเคราะห์ได้จากสารประกอบพวมาโลนิคเอสเทอร์ $\text{CH}_2(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$ ดังนั้นเมื่อทำการตัดโมเลกุลของกรดคาร์บอกซิลิกจึงตัดเพื่อให้ได้ synthon ที่มีลักษณะ CHCOOH หรือตัดที่พันธะคาร์บอนตำแหน่งอัลฟา-เบตาเพื่อให้ได้ synthon ที่มีลักษณะตามต้องการออกมา เมื่อพิจารณาโครงสร้างของ synthon นี้แล้ว จะเห็นว่ามาจากสารประกอบพวมาโลนิคเอสเทอร์นั่นเอง

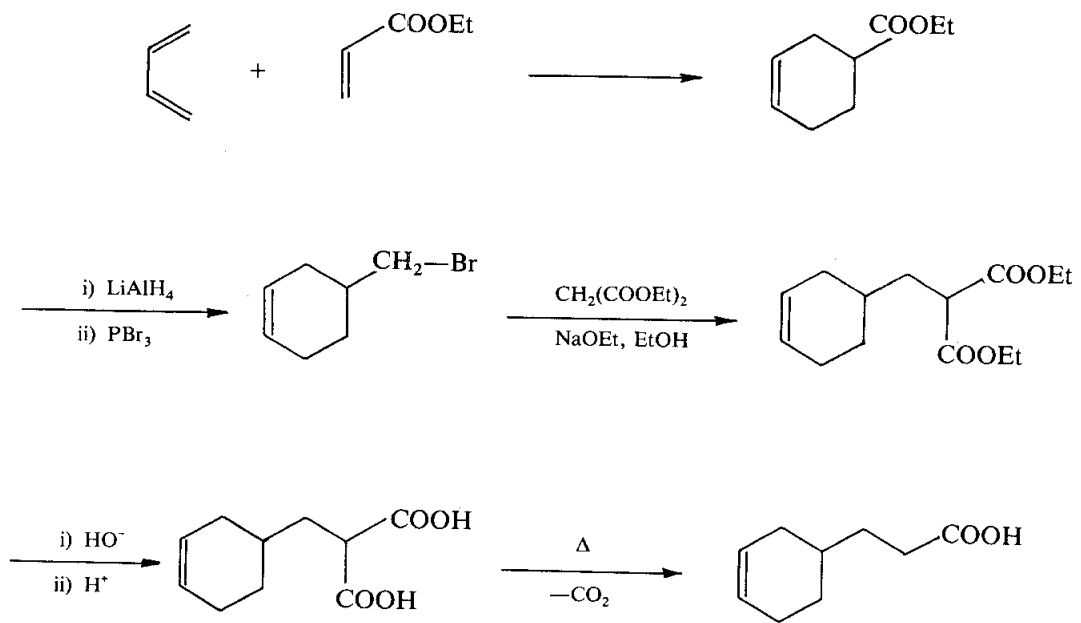
ตัวอย่างที่ 1 จงสังเคราะห์



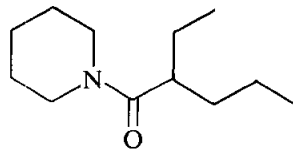
วิธีวิเคราะห์



วิธีสังเคราะห์

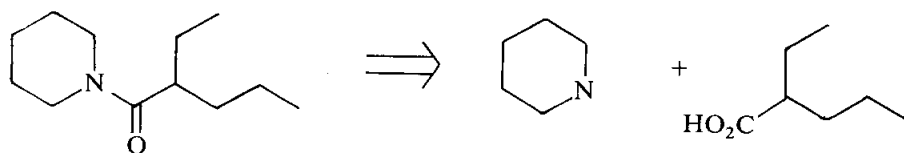


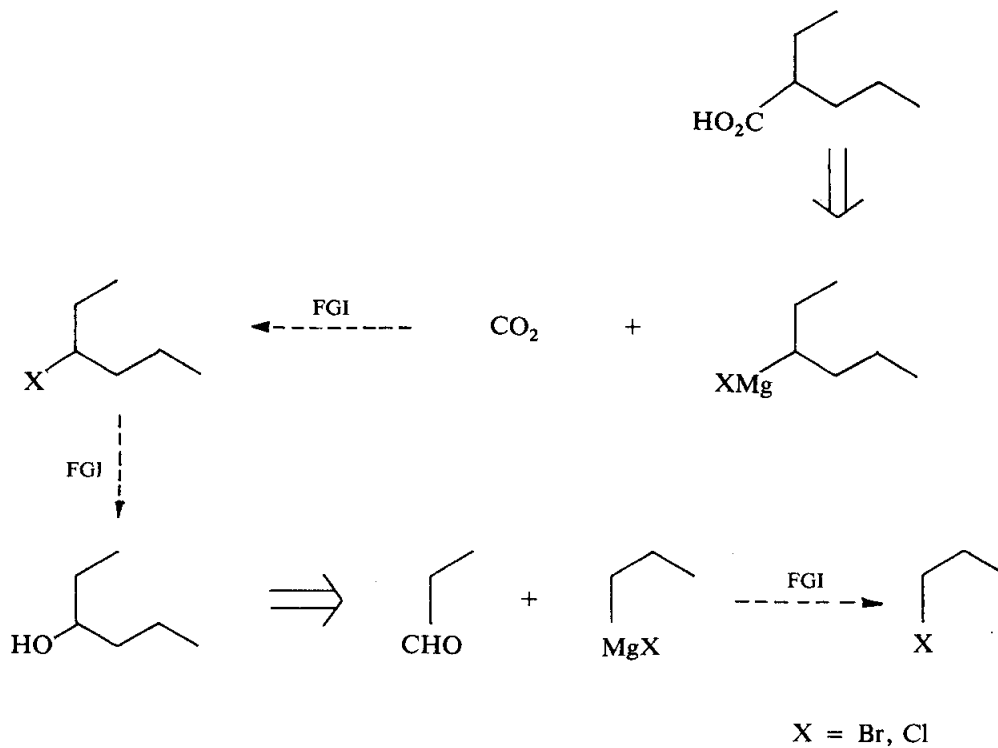
ตัวอย่างที่ 2 จงสังเคราะห์



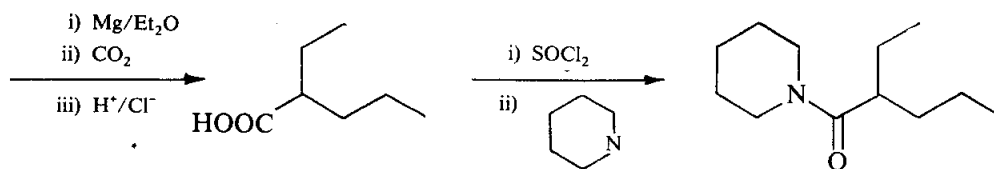
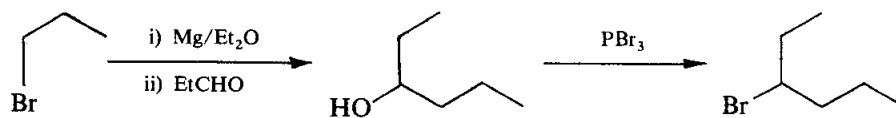
วิธีวิเคราะห์

เนื่องจากสารตัวนี้คือ เอมีดสารอนุพันธ์ของกรดคาร์บอกซิลิก ฉะนั้นเราจึงตัดโมเลกุลเป้าหมายให้ได้กรดคาร์บอกซิลิกออกมาก่อน แล้วจึงทำการสังเคราะห์เอมีดจากกรดคาร์บอกซิลิก



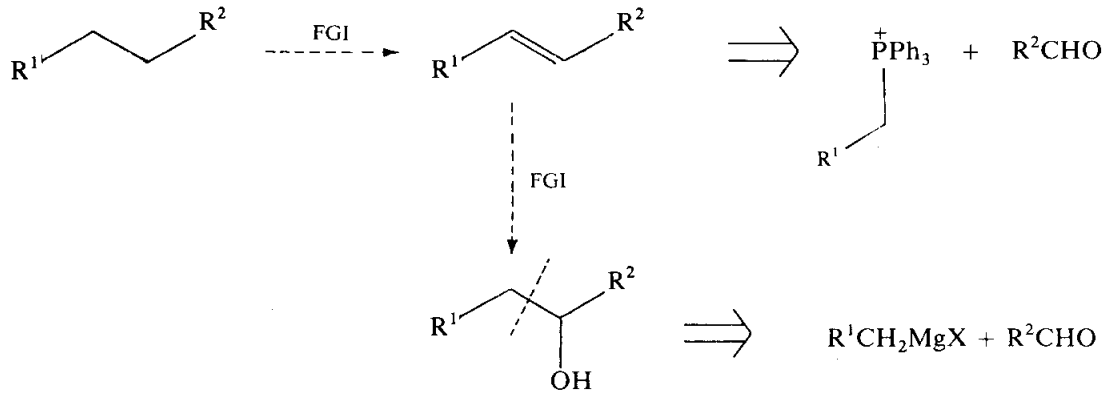


วิธีสังเคราะห์

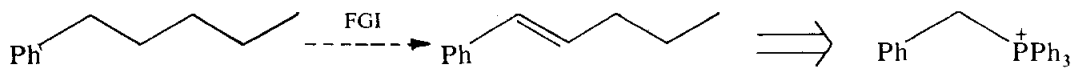


7.2.5 การเขียนแบบสังเคราะห์สารไฮโดรคาร์บอน

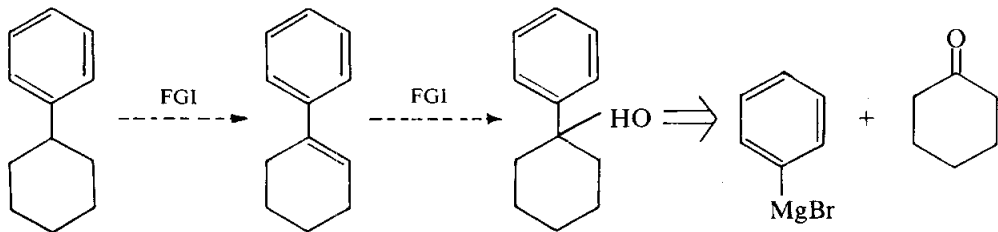
สารพวกอัลคเคนนั้น การตัดโมเลกุลเป้าหมายค่อนข้างยุ่งยาก เพราะไม่มีหมู่ฟังก์ชันนัลใดมาช่วยนำไปสู่การตัดโมเลกุลเป้าหมายได้ แต่สิ่งที่อาจทำได้คือ ให้พิจารณาว่าสารอัลคเคนนั้นอาจจะสังเคราะห์มาจากสารใดได้บ้าง ก็จะทำให้เราสามารถทำการตัดโมเลกุลเป้าหมายที่เป็นอัลคเคนได้โดยง่ายขึ้น จึงนิยมเปลี่ยนอัลคเคนไปเป็นสารอื่นที่สามารถตัดโมเลกุลได้ เช่น อัลคเคนอาจมาจากการรีดิวซ์สารประกอบพวกอัลคีน ส่วนอัลคีนอาจเตรียมได้จากปฏิกิริยาขจัดน้ำของแอลกอฮอล์ หรือจาก Wittig reaction ของสารคาร์บอนิล ดังสมการ



หรือ



หรือ



มีข้อสังเกตอันหนึ่งในการใส่พันธะคู่ไปที่ตำแหน่งต่าง ๆ ของอัลเคนนั้น พบว่าตำแหน่งที่เหมาะสมที่สุดมักจะเป็นตำแหน่งที่ใกล้กับวงเบนซิน เพราะเมื่อกำหนดพันธะคู่ที่ตำแหน่งเหล่านี้แล้ว เมื่อตัดโมเลกุลออกมาพบว่าจะได้สารตั้งต้นที่หาได้ง่ายดังตัวอย่างข้างต้น

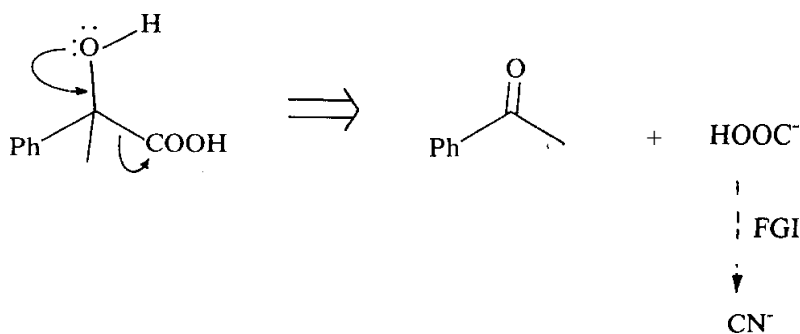
7.3 การเขียนแบบสังเคราะห์โมเลกุลเป้าหมายที่มีหมู่ฟังก์ชันัลสองหมู่ (Two group disconnection)

เมื่อโมเลกุลเป้าหมายมีหมู่ฟังก์ชันัลสองหมู่อยู่ในโมเลกุลเดียวกัน การตัดโมเลกุลเป้าหมายเพื่อให้เกิดการเขียนแบบสังเคราะห์ได้ถูกต้อง ทำได้โดยอาศัยคุณสมบัติการตัดโมเลกุลของหมู่ฟังก์ชันัลของทั้งสองฟังก์ชันัลมาช่วย ส่วนการตัดแบบไหนจะเหมาะสมที่สุด ต้องพิจารณาตามความเหมาะสมดังได้กล่าวมาแล้วในหัวข้อต้น ๆ ในหัวข้อต่อไปนี้จะตัดมากล่าวเฉพาะถึงหมู่ฟังก์ชันัลที่พบเห็นกันมากเท่านั้น

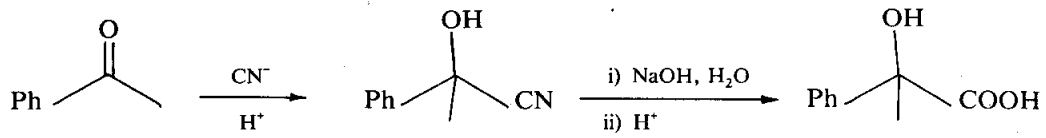
7.3.1 โมเลกุลที่มีออกซิเจนอยู่ในตำแหน่ง 1, 2 ซึ่งกันและกัน (1, 2-dioxygenated compound) โมเลกุลที่สำคัญในกลุ่มนี้จะเป็นสารประกอบพวกอัลฟาไฮดรอกซีคาร์บอนิลและ 1, 2 ไดออล

7.3.1.1 สารประกอบพวกอัลฟาไฮดรอกซีคาร์บอนิล

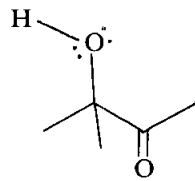
การตัดต่อสารประกอบพวกนี้จะใช้หมู่ไฮดรอกซีเป็นตัวช่วยนำในการตัด โดยจะทำการตัดแบบเดียวกับแอลกอฮอล์ เพียงแต่ synthon ที่ได้ในการตัดโมเลกุลเป้าหมายกลุ่มนี้ บางครั้งอาจมีประจุอยู่ในตำแหน่งที่ไม่น่าจะเป็นไปได้ ตามปกติตำแหน่งที่เหมาะสมของประจุบวกหรือลบโดยทั่วไปจะถูกทำให้เสถียรได้โดยหมู่เกาะอื่น แต่ในกรณีนี้จะไม่เป็นเช่นนั้น ตัวอย่างเช่น อาจได้ประจุลบอยู่ที่คาร์บอนของหมู่คาร์บอนิลซึ่งพิจารณาแล้วไม่น่าเป็นไปได้ แต่ถ้ามองข้ามไปถึงหมู่ฟังก์ชันัลอื่นที่อาจนำมาสู่คาร์บอกซิลิกได้ ก็จะทำให้กระจ่างขึ้น ดังตัวอย่างพบว่า CN^- จะทำให้ปฏิกิริยาออกมาได้เช่นเดียวกับ synthon HOOC^-



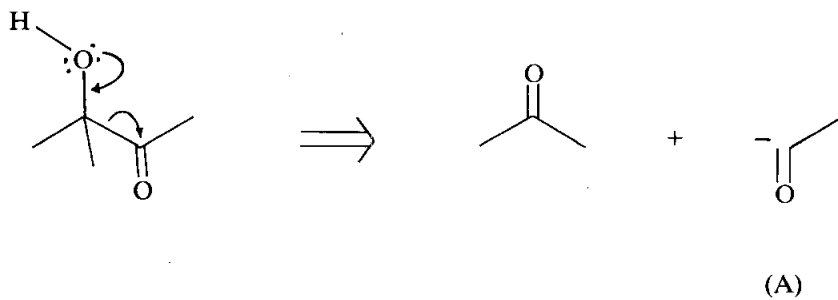
ดังนั้นการสังเคราะห์จะเป็นดังนี้



ตัวอย่าง จงสังเคราะห์

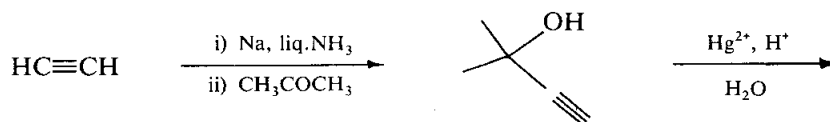


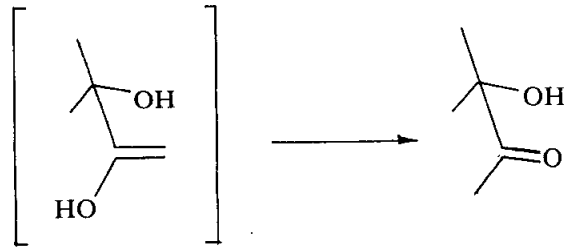
วิธีวิเคราะห์



พิจารณาดูแล้ว synthon A ไม่น่าจะมีโครงสร้างที่เป็นไปได้ เพราะตามปกติคาร์บอนของหมู่คาร์บอนิลมีคุณสมบัติขาดอิเล็กตรอนหรือมีความต้องการประจุลบสูง โครงสร้าง A จึงดูไม่น่าเป็นไปได้ แต่ถ้าผู้อ่านทบทวนปฏิกิริยาใส่ น้ำเข้าที่พันธะสามของพวกอัลไคน์ (alkyne) แล้วจะพบว่าสามารถเปลี่ยนหมู่อัลไคน์ให้เป็นคีโตนได้

วิธีสังเคราะห์

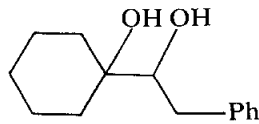




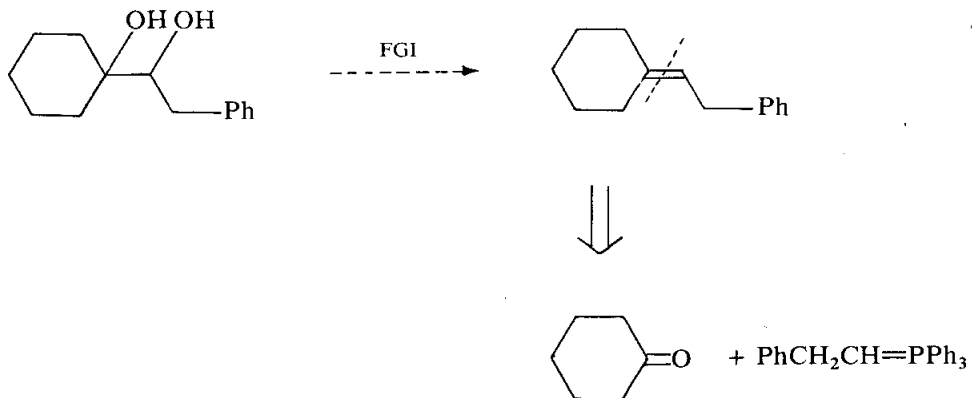
7.3.1.2 สารประกอบพวก 1, 2 ไดออล

ชื่อสารประกอบพวก 1, 2 ไดออลค่อนข้างจะเป็นชื่อที่คุ้นเคยกับนักเคมีอินทรีย์พอสมควร ถ้าผู้อ่านผ่านการอ่านเรื่องออกซิเดชันในบทที่ 1 มาแล้ว คงจะจำได้ว่าสารประกอบพวก 1, 2 ไดออล ได้มาจากการออกซิไดส์โอเลฟินโดยใช้ KMnO_4 หรือ OsO_4 ดังนั้น การตัดโมเลกุลเป้าหมายพวก 1, 2 ไดออล ส่วนมากจะเปลี่ยน 1, 2 ไดออลให้เป็นโอเลฟินก่อน แล้วจึงทำการตัดโมเลกุลแบบเดียวกับพวกโอเลฟิน (อ่านหัวข้อ 7.2.2)

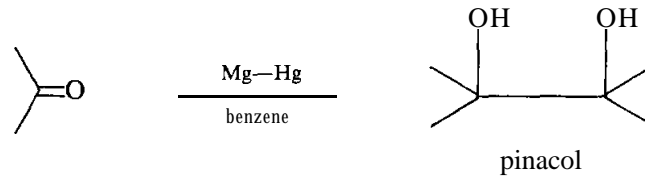
ตัวอย่าง จงสังเคราะห์



วิธีวิเคราะห์



ในกรณีเป็นพวกไดออลที่สมมาตร สามารถเตรียมได้จากปฏิกิริยา pinacol reduction โดยใช้โลหะผสมของแมกนีเซียมและปรอท (อ่านเรื่องรีดักชันในบทที่ 2)

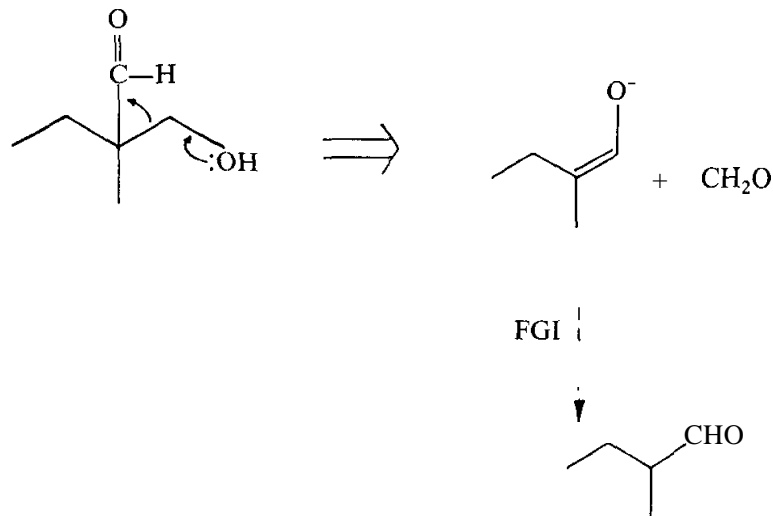


7.3.2 โมเลกุลที่มีออกซิเจนอยู่ในตำแหน่ง 1, 3 ซึ่งกันและกัน (1, 3 – dioxygenated compound)

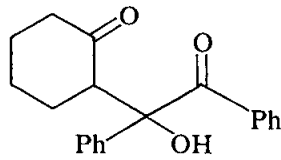
การตัดโมเลกุลเป้าหมายเพื่อใช้ในการเขียนแบบสังเคราะห์สารประเภทนี้ synthon ที่ได้จะดูเป็นจริงกว่ากรณีการตัดโมเลกุลของพวกอัลฟาไฮดรอกซีคาร์บอนิล โมเลกุลที่พบเห็นบ่อยในกลุ่มนี้ เช่น สารประกอบพวกเบตาไฮดรอกซีคาร์บอนิลและสารประกอบพวก 1, 3 ไดคาร์บอนิล

7.3.2.1 สารประกอบพวกเบตาไฮดรอกซีคาร์บอนิล

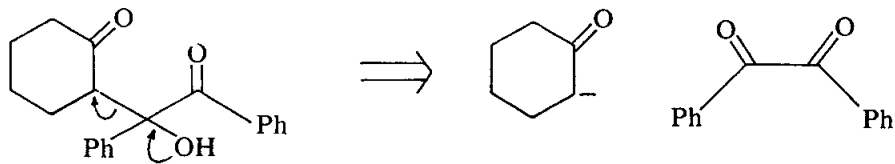
เช่นเดียวกับสารประกอบพวกอัลฟาไฮดรอกซีคาร์บอนิล การตัดโมเลกุลเป้าหมายพวกเบตาไฮดรอกซีคาร์บอนิลให้เริ่มต้นที่หมู่ไฮดรอกซีหรือหมู่แอลกอฮอล์ แต่ในกรณีนี้ synthon ที่ได้จะเสถียรและดูเป็นจริงกว่า คือ มีหมู่เกาะมาช่วยทำให้เสถียร เช่น ทำให้เกิดอโนเลตขึ้น ตัวอย่างเช่น ทำการตัดโมเลกุลเป้าหมายของเบตาไฮดรอกซีอัลดีไฮด์ข้างล่างได้ดังนี้



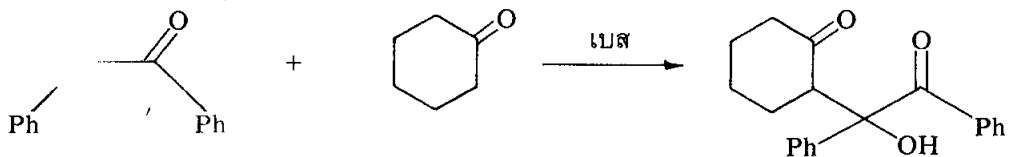
ตัวอย่าง จงสังเคราะห์



วิธีวิเคราะห์

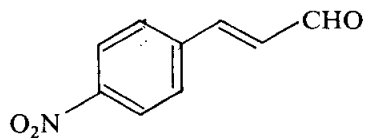


วิธีสังเคราะห์

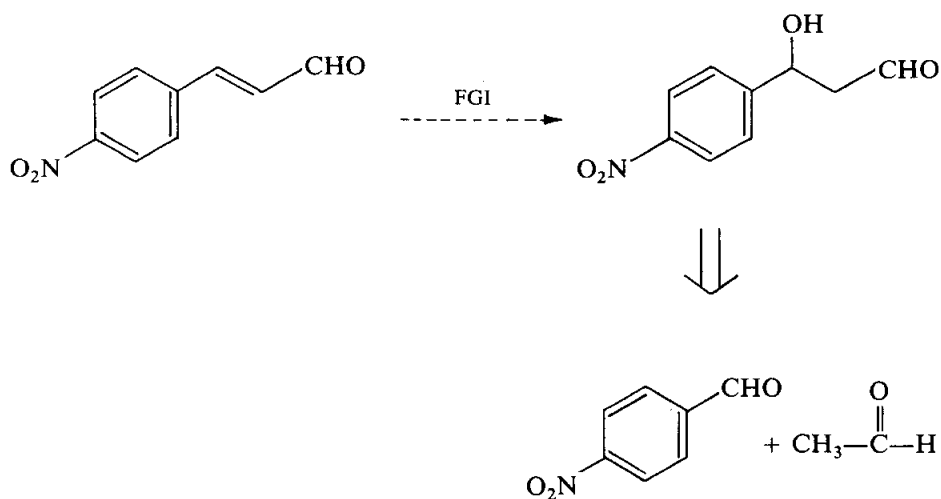


ผู้อ่านคงจำกันได้ว่า สารเบตาไฮดรอกซีคาร์บอนิลเป็นสารผลิตภัณฑ์ที่ได้จากปฏิกิริยาอัลดอลคอนเดนเซชัน ซึ่งเป็นปฏิกิริยาคอนเดนเซชันของอัลดีไฮด์หรือคีโตนกับอินอเลตแอนไฮออนในด่างหรือกรด สารผลิตภัณฑ์ข้างต้นเป็นพวกเบตาไฮดรอกซีคาร์บอนิล ซึ่งภายหลังจะเกิดการสูญเสียให้ได้สารประกอบพวกคาร์บอนิลที่ไม่อิ่มตัวในตำแหน่งอัลฟา-เบตา ดังนั้นในการตัดโมเลกุลของสารประกอบคาร์บอนิลที่ไม่อิ่มตัวในตำแหน่งอัลฟา-เบตานี้ ให้เปลี่ยนเป็นสารประกอบพวกเบตาไฮดรอกซีคาร์บอนิลก่อน แล้วจึงทำการตัดโมเลกุลของสารเบตาไฮดรอกซีคาร์บอนิล ดังได้กล่าวมาแล้วข้างต้น

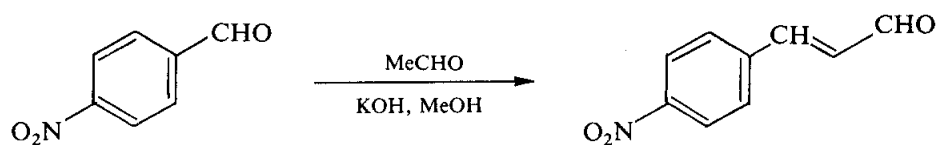
ตัวอย่าง จงสังเคราะห์



วิธีสังเคราะห์



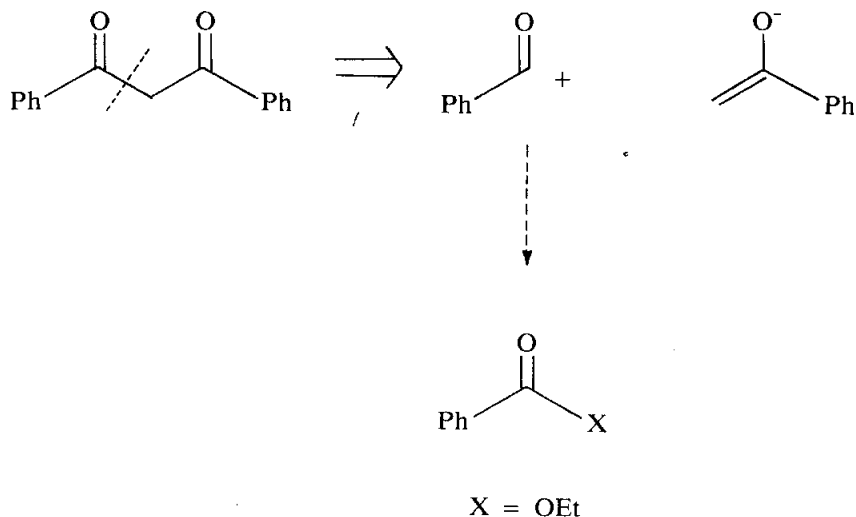
วิธีสังเคราะห์



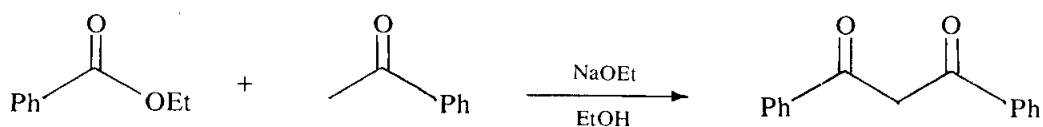
7.3.2.2 สารประกอบพวก 1, 3 ไดคาร์บอนิล

ในการตัดโมเลกุลเป้าหมายชนิดนี้ ให้ตัดที่พันธะข้างใดข้างหนึ่งกับหมู่คาร์บอนิล โดยพิจารณาดู synthon ที่ได้ว่าเหมาะสมหรือไม่ หรือเป็นไปได้หรือไม่ ดังตัวอย่าง

วิธีวิเคราะห์

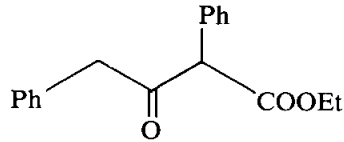


วิธีสังเคราะห์

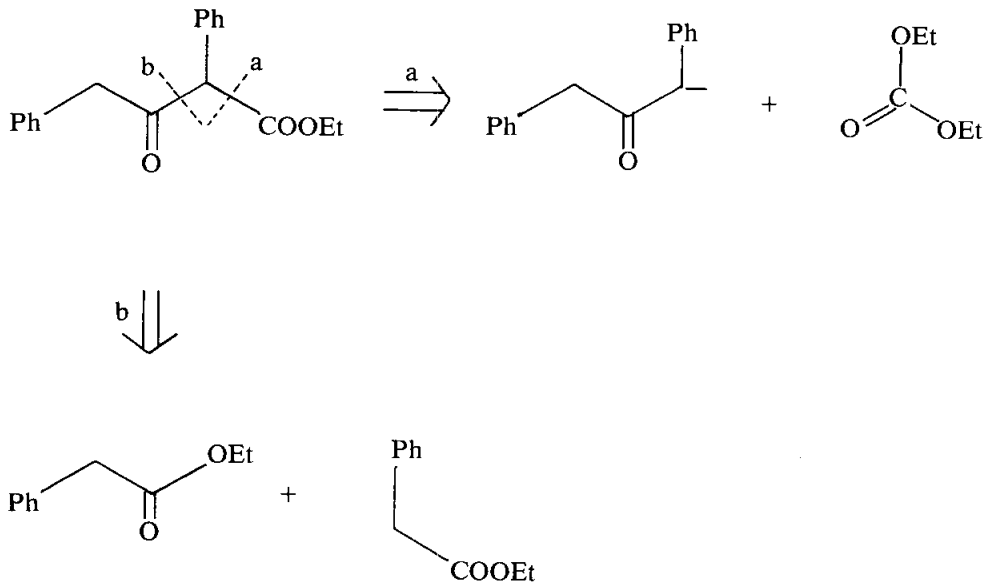


จากตัวอย่างข้างต้นจะเห็นว่า synthon ทั้งสองที่ได้นั้น มีความเป็นไปได้สูง คือ ตัวหนึ่ง มีประจุบวกอยู่ที่คาร์บอนิล ซึ่งสามารถหารีเอเจนต์ของ synthon นี้ได้ง่าย ส่วน synthon อีกตัวก็คือ อินอเลตแอนไอออนของอะซีโตนฟีโนนที่เสถียร

ตัวอย่าง จงสังเคราะห์

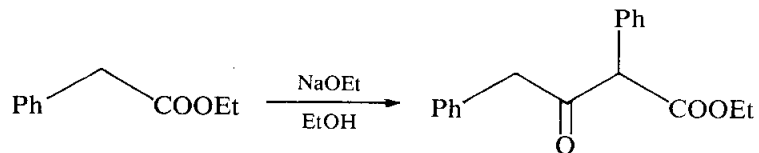


วิธีวิเคราะห์



การตัดโมเลกุลเป้าหมายซึ่งเป็นสารไดคาร์บอนิลที่ไม่สมมาตรตัดได้สองทาง และพบว่า การตัดแบบ b จะมีข้อได้เปรียบกว่า เพราะสารตั้งต้นทั้งสองคือตัวเดียวกัน และสามารถใช้ ปฏิกิริยา Claisen condensation ในการสังเคราะห์ได้

วิธีสังเคราะห์



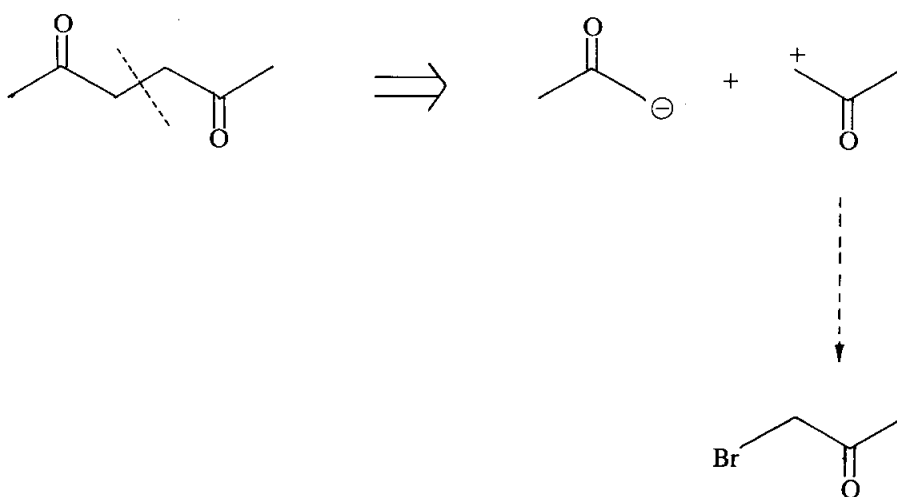
7.3.3 โมเลกุลที่มีออกซิเจนอยู่ในตำแหน่ง 1, 4 ซึ่งกันและกัน

(1, 4-dioxygenated compound)

สำหรับสารที่อยู่ในกลุ่มนี้ที่สำคัญมีอยู่สองพวกด้วยกัน คือ สารประกอบพวก 1,4 ไดคาร์บอนิล และสารประกอบพวกแกมมาไฮดรอกซีคาร์บอนิล

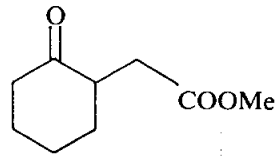
7.3.3.1 สารประกอบพวก 1, 4 ไดคาร์บอนิล

การตัดโมเลกุลสารประเภทนี้ให้ตัดที่พันธะซึ่งอยู่กลางระหว่างหมู่คาร์บอนิลทั้งสอง จะพบว่าได้ synthon ออกมาสองตัว ตัวหนึ่งมีประจุลบที่อัลฟาคาร์บอน ส่วนอีกตัวมีประจุบวกที่อัลฟาคาร์บอน synthon ที่มีประจุบวกที่อัลฟาคาร์บอน (ตามปกติอัลฟาคาร์บอนของหมู่คาร์บอนิลมักอยู่ในรูปคาร์บอนนิวคลีโอไฟล์มากกว่า) พบว่าสามารถใช้สารประกอบพวกอัลฟาไฮโดรคาร์บอนิลแทนได้

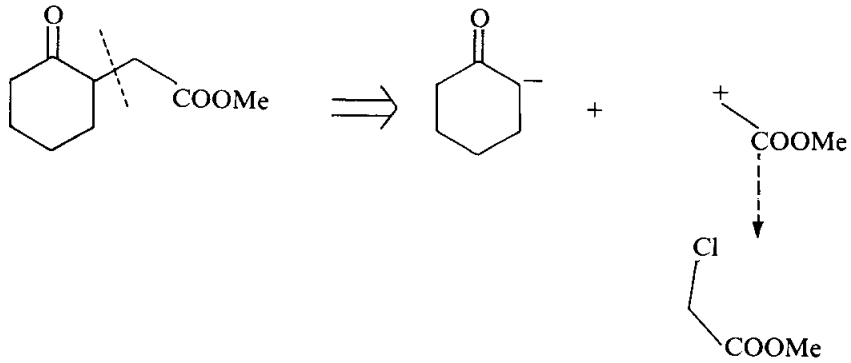


ในทางปฏิบัติ เมื่อนำสารที่ได้จากการตัดโมเลกุลเป้าหมายด้วยวิธีดังกล่าวข้างต้นมา ทำปฏิกิริยาคอนเดนเซชันกัน จะไม่ได้โมเลกุลเป้าหมายตามต้องการ ทั้งนี้เพราะโปรตอนที่เป็นกรดมากสุดในที่นี้จะเป็นโปรตอนที่อยู่ระหว่างหมู่คาร์บอนิลกับโบรมีน การสังเคราะห์จึงต้องเลี่ยงใช้อินามีนเข้ามาช่วย

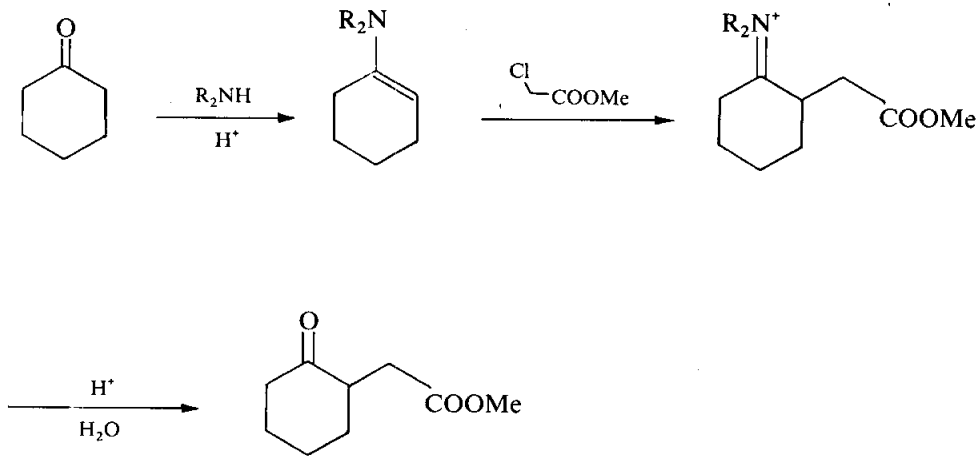
ตัวอย่าง จงสังเคราะห์



วิธีวิเคราะห์



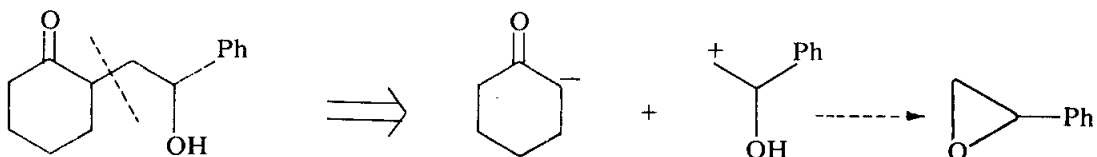
วิธีสังเคราะห์



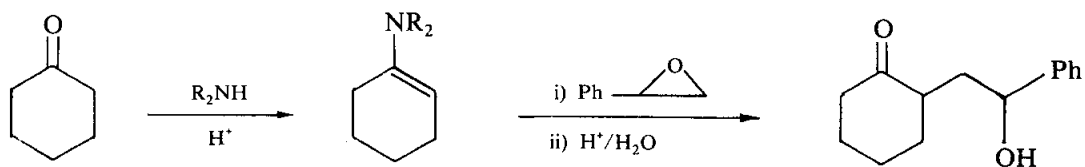
7.3.3.2 สารประกอบพวกแกมมาไฮดรอกซีคาร์บอนิล

การตัดโมเลกุลเป้าหมายประเภทนี้ ให้ตัดเช่นเดียวกับสาร 1, 4 ไดคาร์บอนิล synthon ที่ได้ตัวหนึ่งมีประจุลบอยู่ข้างหมู่คาร์บอนิล ส่วน synthon อีกตัวหนึ่งจะเป็น synthon ที่มีประจุบวกอยู่ตำแหน่งอัลฟากับหมู่ไฮดรอกซี synthon (ตัวหลังนี้) พิจารณาดูแล้วพบว่าอาจมาจากสารประกอบพวกอีพอกไซด์ได้ ดังตัวอย่าง

วิธีวิเคราะห์



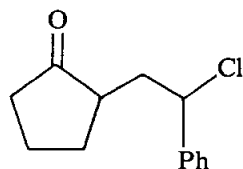
วิธีสังเคราะห์



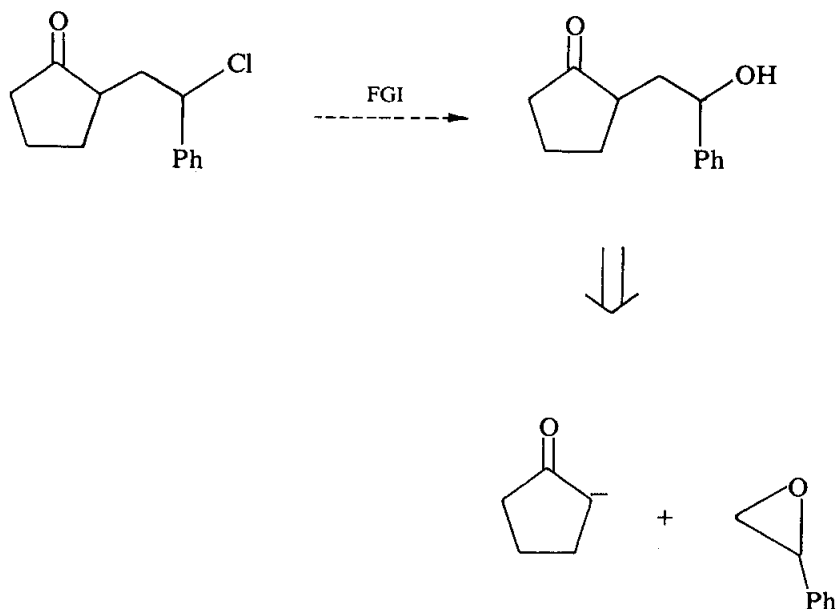
อาจกล่าวได้ว่า สามารถใช้อีพอกไซด์เป็นรีเอเจนต์สำหรับ synthon $\overset{+}{C}-\overset{OH}{C}$ ได้ ส่วนตัวนิวคลีโอไฟล์ที่จะเข้าทำปฏิกิริยากับอีพอกไซด์อาจเป็นได้ตั้งแต่ นิวคลีโอไฟล์พวกอินอเลคแอนไอออน อีนามีน รีเอเจนต์พวกกรินยาหรือออลกาโนลิเทียม (Grignard or organolithium) ฯลฯ ก็ได้ ตามแต่ความเหมาะสม

ด้วยวิธีนี้เราสามารถสังเคราะห์สารพวกแกมมาไฮดรอกซีคาร์บอนิลโดยผ่านวิธีนี้ได้เช่นกัน ทั้งนี้เพราะจากปฏิกิริยาของแอลกอฮอล์กับ PX_3 หรือ HX (อ่านหัวข้อ 7.2.1) ทำให้เราใช้เปลี่ยนหมู่แอลกอฮอล์ให้เป็นฮาโลเจนได้

ตัวอย่าง จงสังเคราะห์

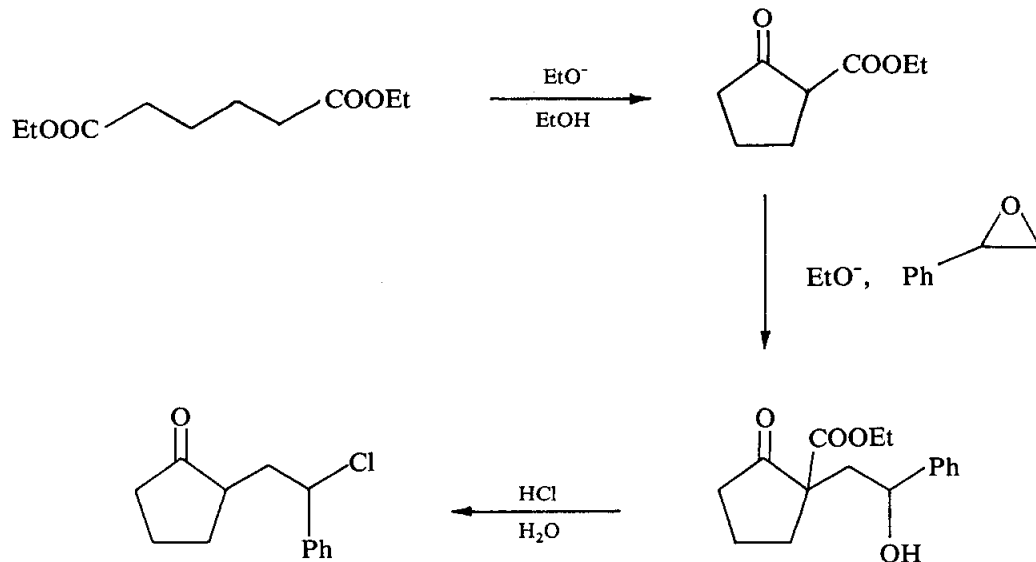


วิธีวิเคราะห์



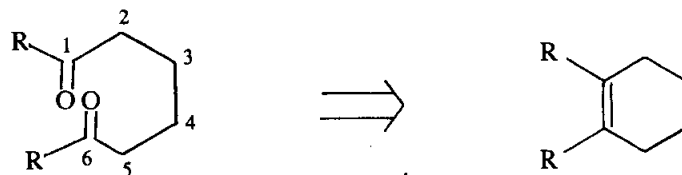
จะเห็นว่าสารตั้งต้นที่ใช้คือ ไซโคลเพนตาโนน (cyclopentanone) ซึ่งเป็นคีโตนที่สมมาตร เพื่อให้เกิดอัลทิลชันแต่เพียงด้านใดด้านหนึ่งเพียงด้านเดียว ซึ่งจำเป็นต้องใส่หมู่ $-\text{COOEt}$ ลงไป เพื่อช่วยแอคทีเวต (activate) ให้เกิดแอนไอออนเพียงด้านเดียว คือ ด้านที่อยู่ติดกับหมู่ $-\text{COOEt}$ สารตั้งต้นไซโคลเพนตาโนนที่มีหมู่ $-\text{COOEt}$ เกาะอยู่เพียงข้างเดียวนั้น สามารถสังเคราะห์ได้จากการทำ Dieckmann condensation ของสารตั้งต้นไดเอสเตอร์

วิธีสังเคราะห์



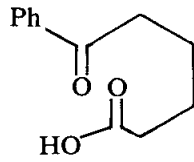
7.3.4 สารประกอบพวก 1, 6 ไดคาร์บอนิล

การเขียนแบบสังเคราะห์สารประกอบพวก 1,6 ไดคาร์บอนิลนี้ จะใช้วิธีวิเคราะห์ที่ค่อนข้างจะแตกต่างไปจากอันก่อน ๆ คือ ให้ลองเชื่อมต่อหมู่คาร์บอนิลทั้งสองเข้าด้วยกันให้ได้วงที่ประกอบด้วยคาร์บอนหกตัวก่อน แล้วจึงค่อยทำการตัดโมเลกุลที่เป็นวงของคาร์บอนหกตัวนี้ดังตัวอย่าง

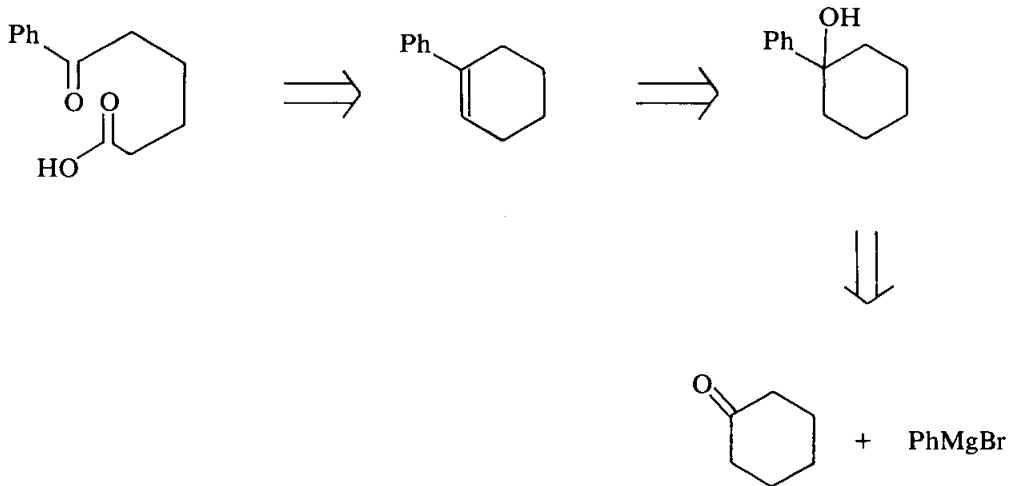


โมเลกุลที่ได้หลังการเชื่อมหมู่คาร์บอนิลทั้งสองเข้าด้วยกัน จะเป็นสารอนุพันธ์ของไซโคลเฮกซีน (cyclohexene) ซึ่งถูกเปลี่ยนให้กลับคืนเป็นสารประกอบ 1,6 ไดคาร์บอนิลในภายหลังได้ โดยออกซิไซด์ด้วยไอโซน ดังนั้นโมเลกุลเป้าหมายของการตัดโมเลกุลชนิดนี้จะเป็นอนุพันธ์ของไซโคลเฮกซีน

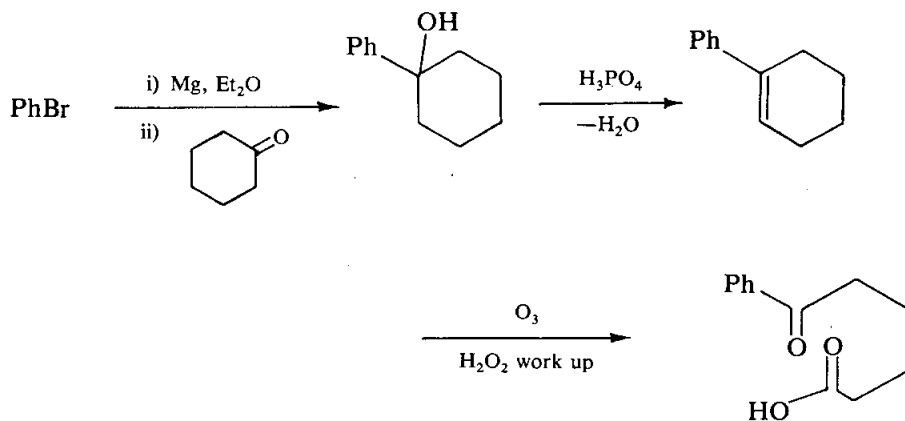
ตัวอย่างที่ 1 จงสังเคราะห์



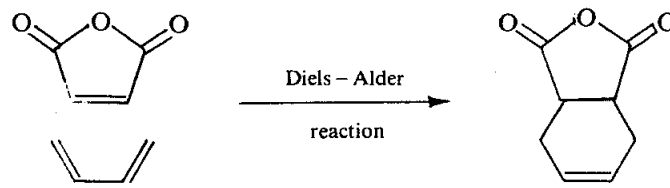
วิธีวิเคราะห์



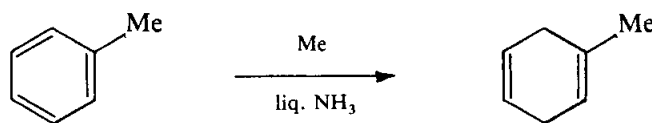
วิธีสังเคราะห์



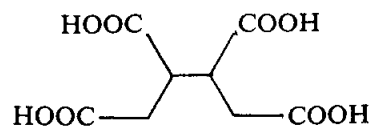
สารประกอบพวกอนุพันธ์ของไซโคลเฮกซีน นอกจากจะสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาขจัดน้ำออกจากโมเลกุลของอนุพันธ์พวกไซโคลเฮกซานอล(cyclohexanol) ดังตัวอย่างข้างบนแล้ว ยังสามารถสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยา Diels – Alder reaction หรือปฏิกิริยารีดักชันที่พันธะคู่บนวงเบนซีนเพียงบางส่วนได้ (Birch reduction) ดังตัวอย่าง



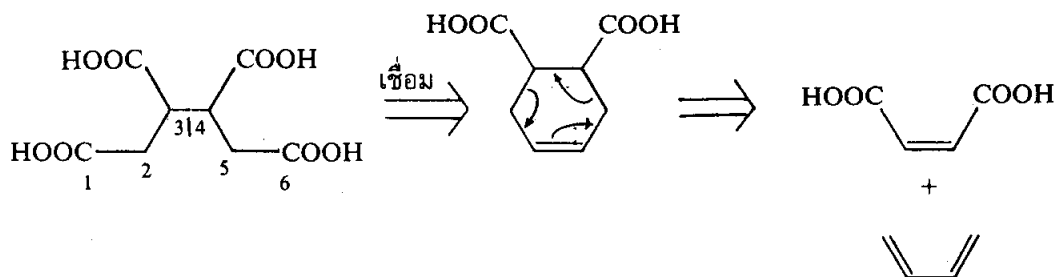
หรือ



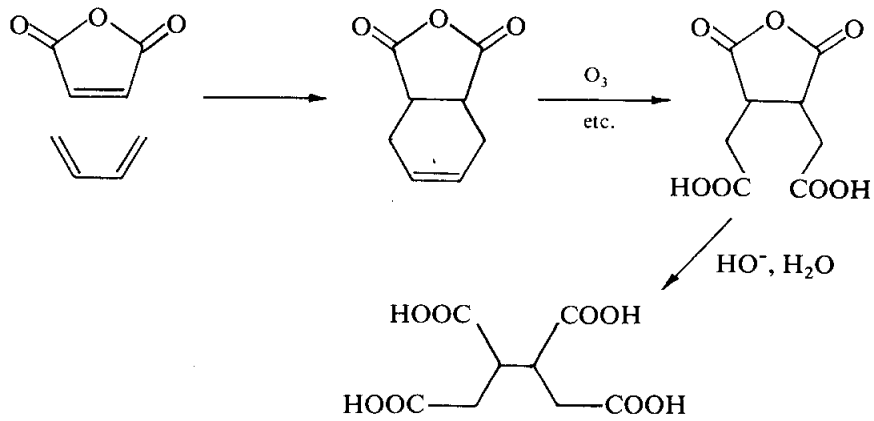
ตัวอย่างที่ 2 จงสังเคราะห์



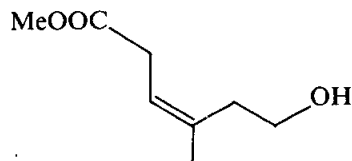
วิธีวิเคราะห์



วิธีสังเคราะห์

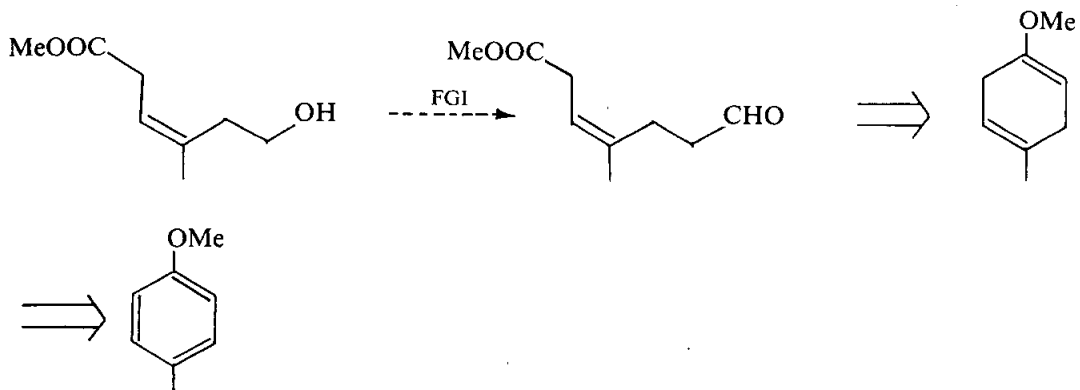


ตัวอย่างที่ 3 จงสังเคราะห์

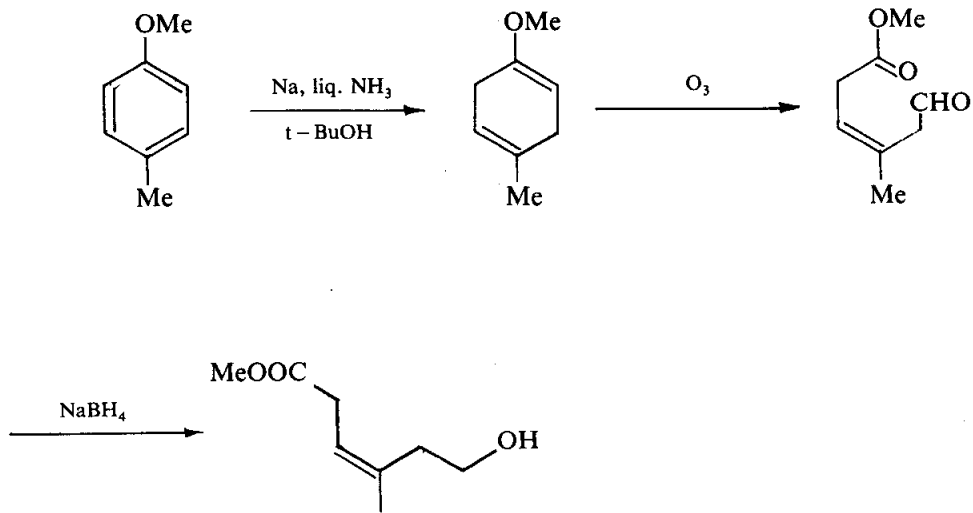


วิธีวิเคราะห์

แม้ว่าโมเลกุลเป้าหมายจะไม่ใช่สารประกอบพวก 1, 6 ไดคาร์บอนิล แต่เป็นที่ทราบกันดีว่า แอลกอฮอล์เกิดจากการรีดิวซ์หมู่คาร์บอนิลพวกอัลดีไฮด์หรือคีโตนได้ จึงเปลี่ยนหมู่แอลกอฮอล์ให้เป็นหมู่คาร์บอนิลก่อน แล้วจึงเชื่อมหมู่คาร์บอนิลเข้าด้วยกัน และทำการตัดโมเลกุลของไซโคลเฮกซีน



วิธีสังเคราะห์



ขั้นตอนการทำออกซิเดชันด้วยโอโซนเมื่อควบคุมปฏิกิริยาดี ๆ จะสามารถทำให้พันธะคู่ซึ่งมีความหนาแน่นอิเล็กตรอนสูงกว่า (พันธะคู่ที่มีหมู่ $-\text{OMe}$ เกาะอยู่) แตกหักไปก่อนได้ ส่วนสเตอริโอเคมีของพันธะคู่จะเป็นไปตามที่ต้องการ เพราะเปลี่ยนมาจากพันธะคู่ที่อยู่ในวงเบนซีนมาก่อน (E.J. Corey et al, J. Amer. Chem. Soc., 1968, 80, 5618)

แบบฝึกหัดท้ายบท

จงแสดงวิธีการเขียนแบบสังเคราะห์พร้อมทั้งวิธีสังเคราะห์สารต่อไปนี้

