

บทที่ 6

สารประกอบเฮเทอโรไซคลิก

สารประกอบเฮเทอโรไซคลิก (heterocyclic compound) คือสารประกอบที่เป็นวง และอะตอมที่ประกอบเป็นวงมีคาร์บอนและธาตุอื่นรวมอยู่ด้วย ธาตุอื่นที่ไม่ใช่คาร์บอนเรียกว่าเฮเทอโรอะตอม (hetero atom) ได้แก่ N, O, S, B, Al, Si, P, Sn, As, Cu เป็นต้น ในบทนี้เราจะได้ศึกษาเฉพาะสารประกอบเฮเทอโรไซคลิกที่ประกอบด้วยไนโตรเจนอะตอม ออกซิเจนอะตอม หรือซัลเฟอร์อะตอม เท่านั้น

สารประกอบเฮเทอโรไซคลิก หรือเฮเทอโรไซเคิล (heterocycle) แบ่งเป็นสองประเภท คือ สารประกอบนอนแอโรแมติกเฮเทอโรไซคลิก (nonaromatic heterocyclic compound) และ สารประกอบแอโรแมติกเฮเทอโรไซคลิก (aromatic heterocyclic compound) สารประกอบนอนแอโรแมติกเฮเทอโรไซคลิกมีสมบัติทางเคมีเป็นตามชนิดของเฮเทอโรอะตอมในวงนั้น เช่น tetrahydrofuran และ 1,4-dioxane มีสมบัติทางเคมีเช่นเดียวกับอีเทอร์ 1,3,5-trioxane มีสมบัติทางเคมีเช่นเดียวกับแอซิแทล (acetal) pyrrolidine และ piperidine มีสมบัติทางเคมีเช่นเดียวกับอะมีนทุติยภูมิ และ quinuclidine มีสมบัติทางเคมีเช่นเดียวกับอะมีนตติยภูมิ เป็นต้น



Tetrahydrofuran



1,4-Dioxane



1,3,5-Trioxane



Pyrrolidine



Piperidine



Quinuclidine

เนื่องจากสารประกอบนอนแอโรแมติกเฮเทอโรไซคลิกมีสมบัติทางเคมีเช่นเดียวกับสารประกอบพวกเดียวกันที่เป็นไซเคิล ในบทนี้จึงไม่กล่าวถึงพวกเฮเทอโรไซคลิกที่เป็นนอนแอโรแมติก

สารประกอบแอโรแมติกเฮเทอโรไซคลิกที่จะกล่าวถึงในบทนี้คือ สารประกอบเฮเทอโรไซคลิกวงเดียวและมีเฮเทอโรอะตอมเพียงอะตอมเดียว ได้แก่ พีโรล (pyrrole) ฟิวแรน (furan) ไทอะฟีน (thiophene) และพีระดีน (pyridine) นอกจากนี้จะได้กล่าวถึงเฮเทอโรไซคลิกที่หลอมติดกับวงเบนซีนอีกด้วย ได้แก่ ควินะลีน (quinoline) และไอโซควินะลีน (isoquinoline)

6.1 การเรียกชื่อ

ชื่อในระบบ IUPAC ของสารประกอบเฮเทอโรไซคลิกประกอบด้วย คำหน้า คำกลาง และคำท้าย ซึ่งมีหลักเกณฑ์ในการเรียกชื่อดังนี้

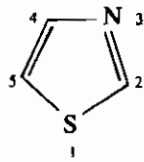
(1) **คำหน้า** แสดงถึงชนิดของเฮเทอโรอะตอม ถ้าคำหน้าเป็น oxa, thia หรือ aza หมายความว่าเฮเทอโรอะตอมในวงเป็นออกซิเจน ซัลเฟอร์ หรือไนโตรเจน ตามลำดับ ถ้าเฮเทอโรอะตอมเหมือนกันสองอะตอมหรือสามอะตอม ก็ใช้คำว่า di หรือ tri นำหน้าชื่อเฮเทอโรอะตอมนั้น เช่น dioxo, dithia, diaza ซึ่งหมายถึง ออกซิเจน ซัลเฟอร์ และไนโตรเจน สองอะตอม ตามลำดับ เป็นต้น แต่ถ้าในวงเดียวกันมีเฮเทอโรอะตอมไม่เหมือนกัน ให้เรียกชื่อออกซิเจนเป็นลำดับแรกสุด รองลงมาคือซัลเฟอร์และไนโตรเจน ตามลำดับ เช่น oxaza หมายถึงออกซิเจนและไนโตรเจน thiaza หมายถึงซัลเฟอร์และไนโตรเจนซึ่งอยู่ในเฮเทอโรไซคลิกวงเดียวกัน เป็นต้น

(2) **คำกลาง** แสดงถึงขนาดของวงหรือจำนวนอะตอมทั้งหมดในวงของเฮเทอโรไซคลิก โดยใช้คำว่า ir, et, ol, in, ep, oc, on หรือ ec เพื่อแสดงขนาดของวงที่มีอะตอมทั้งหมด (รวมทั้งเฮเทอโรอะตอมด้วย) จำนวน 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 หรือ 10 อะตอม ตามลำดับ

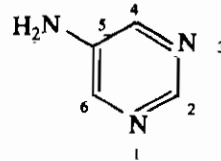
เมื่อนำคำหน้าและคำกลางมารวมกัน ให้ตัดอักษร "a" ที่ตัวท้ายของคำหน้าออก เช่น oxa กับ irane เมื่อรวมกันเป็นชื่อในระบบ IUPAC เรียกว่า oxirane เป็นต้น

(3) **คำท้าย** แสดงถึงความอิ่มตัวหรือไม่อิ่มตัวของเฮเทอโรไซคลิก (ดูตาราง 6.1) ให้สังเกตว่าคำท้ายของเฮเทอโรไซคลิกที่มีไนโตรเจนอะตอมจะไม่เหมือนกับคำท้ายของเฮเทอโรไซคลิกที่ไม่มีไนโตรเจนอะตอม

(4) **การกำหนดตำแหน่งของอะตอมต่าง ๆ ในวง** ให้เริ่มนับจากเฮเทอโรอะตอมเป็นตำแหน่ง 1 แล้วนับวนไปทางขวาหรือทางซ้ายของวงเพื่อให้หมู่แทนที่ที่เกาะกับวงหรือให้เฮเทอโรอะตอมตัวอื่นมีตำแหน่งเป็นตัวเลขที่น้อยที่สุดเสมอ ถ้ามีเฮเทอโรอะตอมในวงเดียวกันหลายอะตอมที่ไม่เหมือนกัน ให้ออกซิเจนอะตอมมีตำแหน่งที่เป็นตัวเลขน้อยกว่าซัลเฟอร์อะตอม และให้ซัลเฟอร์อะตอมมีตำแหน่งเป็นตัวเลขน้อยกว่าไนโตรเจนอะตอมเสมอ ดังตัวอย่างต่อไปนี้

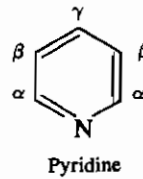
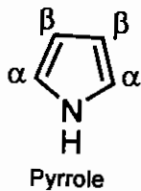


1,3-Thiazole



5-Amino-1,3-Diazine
(5-Aminopyrimidine)

ถ้าเฮเทอโรไซเคิลมีเฮเทอโรอะตอมเพียงอะตอมเดียว จะใช้อักษรกรีกเพื่อระบุตำแหน่งแทนตัวเลขก็ได้ คาร์บอนอะตอมที่อยู่ติดกับเฮเทอโรอะตอมเรียกว่า แอลฟา คาร์บอน คาร์บอนอะตอมที่อยู่ถัดออกมาเรียกว่า เบตาคาร์บอน ถ้ามีคาร์บอนถัดออกไปอีกก็เรียกว่า แกมมา คาร์บอน ตัวอย่างเช่น ไพโรลมีแอลฟา คาร์บอนสองอะตอม และมีเบตาคาร์บอนสองอะตอม พีระดีนมีแอลฟา คาร์บอนสองอะตอม มีเบตาคาร์บอนสองอะตอม และมีแกมมา คาร์บอนหนึ่งอะตอม เป็นต้น

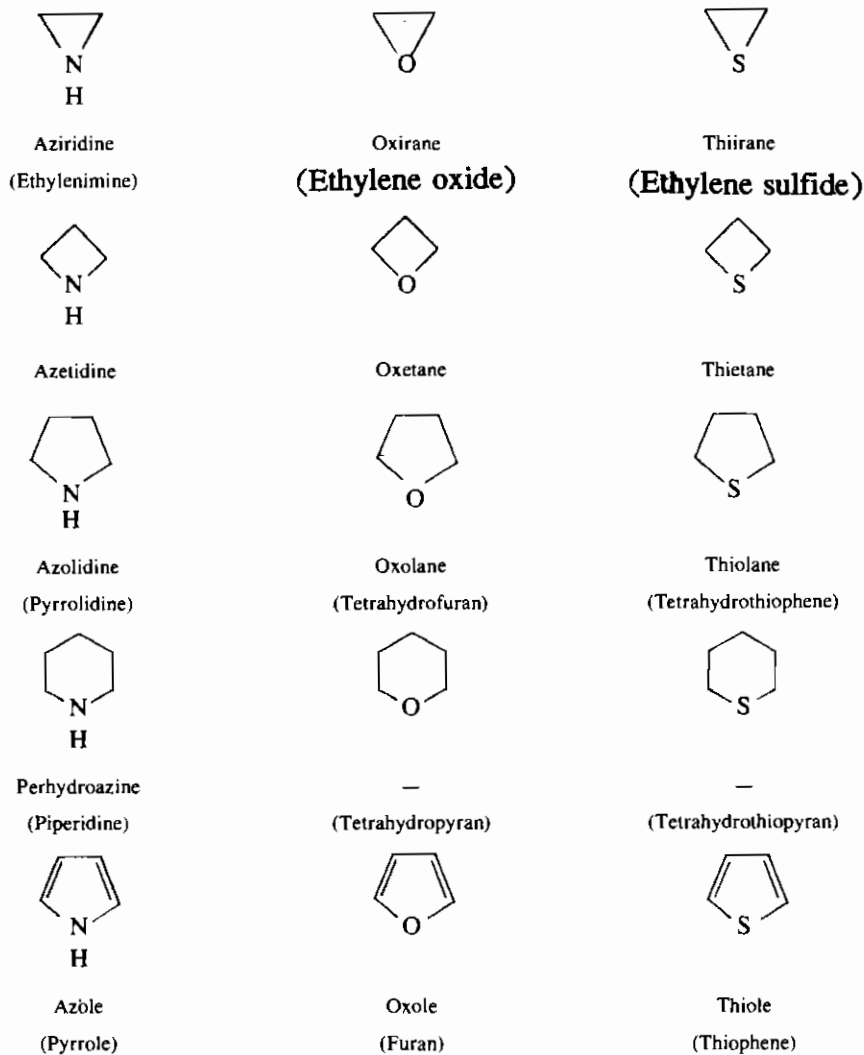


ตาราง 6.1 การเรียกชื่อ IUPAC ของสารประกอบเฮเทอโรไซคลิก

จำนวน อะตอมในวง	คำกลาง	คำกลางและคำท้าย			
		มีไนโตรเจนอะตอม		ไม่มีไนโตรเจนอะตอม	
		ไม่มีอิมตัว	อิมตัว	ไม่มีอิมตัว	อิมตัว
3	-ir-	-irine	-iridine	-irene	-irane
4	-et-	-ete	-etidine	-ete	-etane
5	-ol-	-ole	-olidine	-ole	-olane
6	-in-	-ine	*	-in	-ane
7	-ep-	-epine	*	-epin	-epane
8	-oc-	-ocine	*	-ocin	-ocane
9	-on-	-onine	*	-onin	-onane
10	-ec-	-ecine	*	-ecin	-ecane

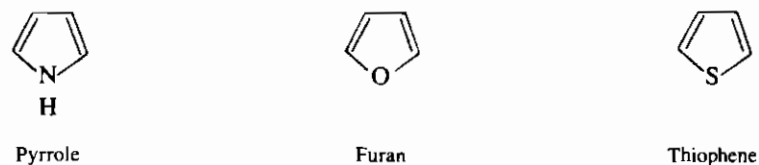
* ใช้คำว่า perhydro- ตามด้วยชื่อของเฮเทอโรไซเคิลไม่มีอิมตัว

ตัวอย่างการเรียกชื่อสารประกอบเฮเทอโรไซเคิลในระบบ IUPAC และระบบชื่อสามัญ (ในเครื่องหมายวงเล็บ) มีดังนี้



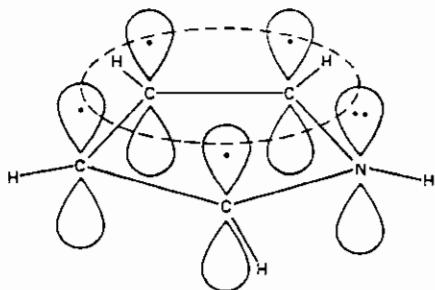
6.2 สารประกอบเฮเทอโรไซคลิกขนาดวงห้าอะตอม

แอโรแมติกเฮเทอโรไซเคิลขนาดวงห้าอะตอมที่จะกล่าวถึงในที่นี้ ได้แก่ พีโรล ฟิวแรน และไทอะเฟน ซึ่งมีสูตรโครงสร้างดังต่อไปนี้



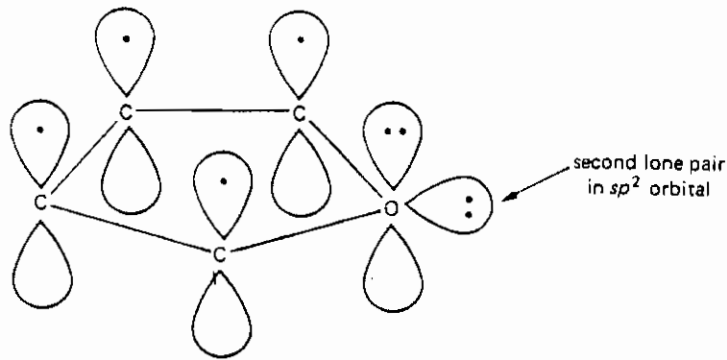
6.2.1 โครงสร้างโมเลกุล เมื่อดูสูตรโครงสร้างโมเลกุลของไพโรล ฟิวแรน และไทอะพีน แล้ว อาจทำให้เข้าใจผิดคิดว่าเฮเทอโรไซเคิลเหล่านี้มีสมบัติทางเคมีเช่นเดียวกับไดอีน (diene) แต่แท้ที่จริงแล้วเฮเทอโรไซเคิลเหล่านี้ไม่แสดงสมบัติทางเคมีตามแบบอย่างของไดอีนเลย ทำนองเดียวกับเบนซีนซึ่งมีสูตรโครงสร้างเป็นไตรอีน (triene) แต่ไม่แสดงสมบัติทางเคมีตามแบบอย่างไตรอีนเลย ทั้งไพโรล ฟิวแรน และไทอะพีน ทำปฏิกิริยาการแทนที่ ไม่ทำปฏิกิริยาการเพิ่ม นอกจากนี้เอ็นเอ็มอาร์สเปกตรัมของเฮเทอโรไซเคิลเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าอิเล็กตรอนในไพโรล ฟิวแรน และไทอะพีน มีการเคลื่อนที่ไปรอบวง ซึ่งเป็นการสนับสนุนว่าเฮเทอโรไซเคิลเหล่านี้เป็นแอโรแมติกจริง

เมื่อพิจารณาจากออร์บิทัลของอะตอมต่าง ๆ ในไพโรลแล้ว จะเห็นว่าไพโรลมีโครงสร้างเป็นรูปห้าเหลี่ยมแบน ซึ่งประกอบด้วยคาร์บอนสี่อะตอมและไนโตรเจนอีกหนึ่งอะตอม โดยที่แต่ละอะตอมเป็น sp^2 -ไฮบริไดซ์ แต่ละอะตอมในวงห้าเหลี่ยมสร้างพันธะซิกมาสองพันธะกับอะตอมข้างเคียงที่อยู่ในวงเดียวกัน พันธะซิกมาทั้งสองนี้เกิดจาก sp^2 -ออร์บิทัล กับ sp^2 -ออร์บิทัล นอกจากนี้แล้วแต่ละอะตอมในวงห้าเหลี่ยมยังสร้างพันธะซิกมากับไฮโดรเจนอีกหนึ่งอะตอมด้วย พันธะซิกมานี้เกิดจาก sp^2 -ออร์บิทัลของอะตอมในวง จับกับ s-ออร์บิทัลของไฮโดรเจน แต่ละอะตอมในวงห้าเหลี่ยมมี p_z -ออร์บิทัลเหลืออยู่ p_z -ออร์บิทัลของทุกอะตอมในวงจะขนานกันและซ้อนเหลื่อมกัน ทำให้พายอิเล็กตรอนสี่ตัวของคาร์บอนทั้งสี่อะตอมและพายอิเล็กตรอนทั้งสองของไนโตรเจนอะตอมสามารถเคลื่อนที่ไปรอบวง (ภาพ 6.1) ซึ่งทำให้โมเลกุลของไพโรลเป็นแอโรแมติก



ภาพ 6.1 อะตอมมิกออร์บิทัลของไพโรล

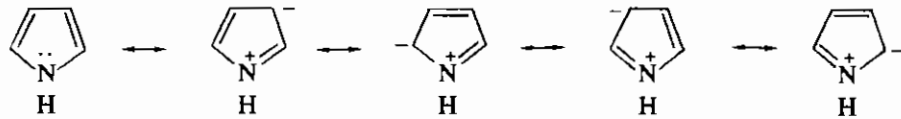
ฟิวแรนและไทอะพีนมีอะตอมมิกออร์บิทัลที่คล้ายกัน แต่แตกต่างจากอะตอมมิกออร์บิทัลของไพโรลตรงที่ออกซิเจนอะตอมของฟิวแรนและซัลเฟอร์อะตอมของไทอะพีนมีอิเล็กตรอนไม่สร้างพันธะอีกคู่หนึ่งอยู่ใน sp^2 -ออร์บิทัล ซึ่งวางอยู่ตามแนวระนาบของโมเลกุลและมีทิศทางตั้งฉากกับ p_z -ออร์บิทัล (ภาพ 6.2)



ภาพ 6.2 อะตอมมิกออร์บิทัลของฟิวแรน

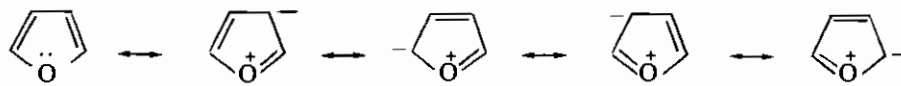
พีโรลมีพลังงานเรโซแนนซ์ประมาณ 21–24 กิโลแคลอรี/โมล และมีโครงสร้างเรโซแนนซ์ดังภาพ 6.3 (ก) ฟิวแรนมีพลังงานเรโซแนนซ์ประมาณ 23.7–25.6 กิโลแคลอรี/โมล และมีโครงสร้างเรโซแนนซ์ดังภาพ 6.3 (ข) ส่วนไทอะฟีนมีพลังงานเรโซแนนซ์ประมาณ 29–31 กิโลแคลอรี/โมล ซัลเฟอร์อะตอมมีสภาพไฟฟ้าลบ (electronegativity) ต่ำกว่าออกซิเจนอะตอมและไนโตรเจนอะตอม นอกจากนี้แล้วซัลเฟอร์ยังมี d-ออร์บิทัล ในขณะที่ออกซิเจนและไนโตรเจนไม่มี d-ออร์บิทัล ทำให้ไทอะฟีนมีโครงสร้างเรโซแนนซ์มากกว่าพีโรลและฟิวแรน (ภาพ 6.3 (ค) และ (ง)) ไทอะฟีนจึงเสถียรกว่าและเป็นแอโรแมติกมากกว่าพีโรลและฟิวแรน

พีโรล :



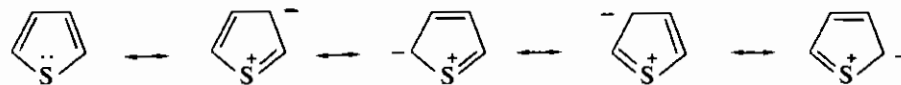
(ก)

ฟิวแรน :

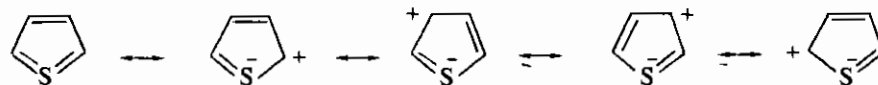


(ข)

ไทอะฟีน :



(ค)



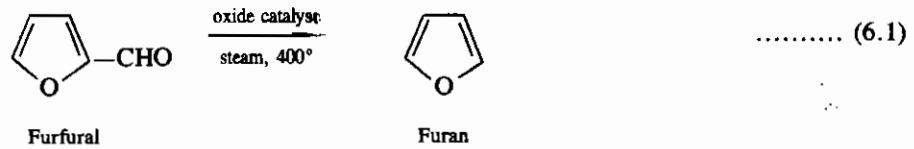
(ง)

ภาพ 6.3 โครงสร้างเรโซแนนซ์ของ (ก) พีโรล (ข) ฟิวแรน (ค) ไทอะฟีนเมื่อใช้ p-ออร์บิทัล (ง) ไทอะฟีนเมื่อใช้ p-ออร์บิทัล และ d-ออร์บิทัล

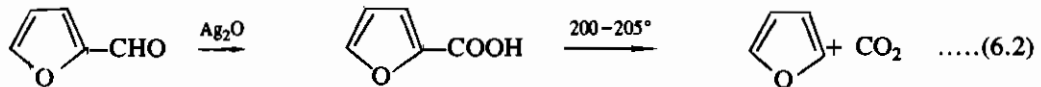
6.2.2 การเตรียม ฟิวโรลและไทอะฟีนพบในธรรมชาติปริมาณเล็กน้อยในน้ำมันดิน ในการกลั่นลำดับส่วนของน้ำมันดิน ไทอะฟีนซึ่งมีจุดเดือด 84° จะกลั่นออกมาพร้อมกับเบนซีนซึ่งมีจุดเดือด 84° เบนซีนที่กลั่นได้จึงมีไทอะฟีนผสมอยู่ประมาณ 5% เสมอ ถ้าต้องการเบนซีนที่ปราศจากไทอะฟีน ต้องนำเบนซีนที่มีไทอะฟีนเจือปนไปผ่านกรรมวิธีกำจัดไทอะฟีนอีกขั้นตอนหนึ่ง

6.2.2.1 ฟิวแรน ฟิวแรนเตรียมได้จากเฟอร์ฟูแรล (furfural) การผลิตเฟอร์ฟูแรลในทางอุตสาหกรรมมักใช้ซังข้าวโพด ฟางข้าว แกลบข้าวโอ๊ตหรือแกลบข้าวสาลีเป็นวัตถุดิบ วัตถุดิบเหล่านี้มีส่วนประกอบส่วนใหญ่เป็นพอลิแซ็กคาไรด์ชนิดเพนทอแซน (pentosan) หรือมีชื่อเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า พอลิเพนทอไซด์ (polypentoside) ซึ่งเมื่อทำให้แยกสลายด้วยน้ำที่เป็นกรด (ซัลฟูริกหรือไฮโดรคลอริก) ที่ร้อน จะให้มอโนแซ็กคาไรด์ที่เรียกว่า เพนโทส (pentose) สารละลายของเพนโทสในกรดเมื่อนำไปกลั่นด้วยไอน้ำต่อไปจะเกิดปฏิกิริยาการขจัดน้ำและม้วนเป็นวง (cyclization) กลายเป็นเฟอร์ฟูแรลกลั่นเป็นของเหลวออกมา ดังกลไกในแผนปฏิกิริยา 6.1

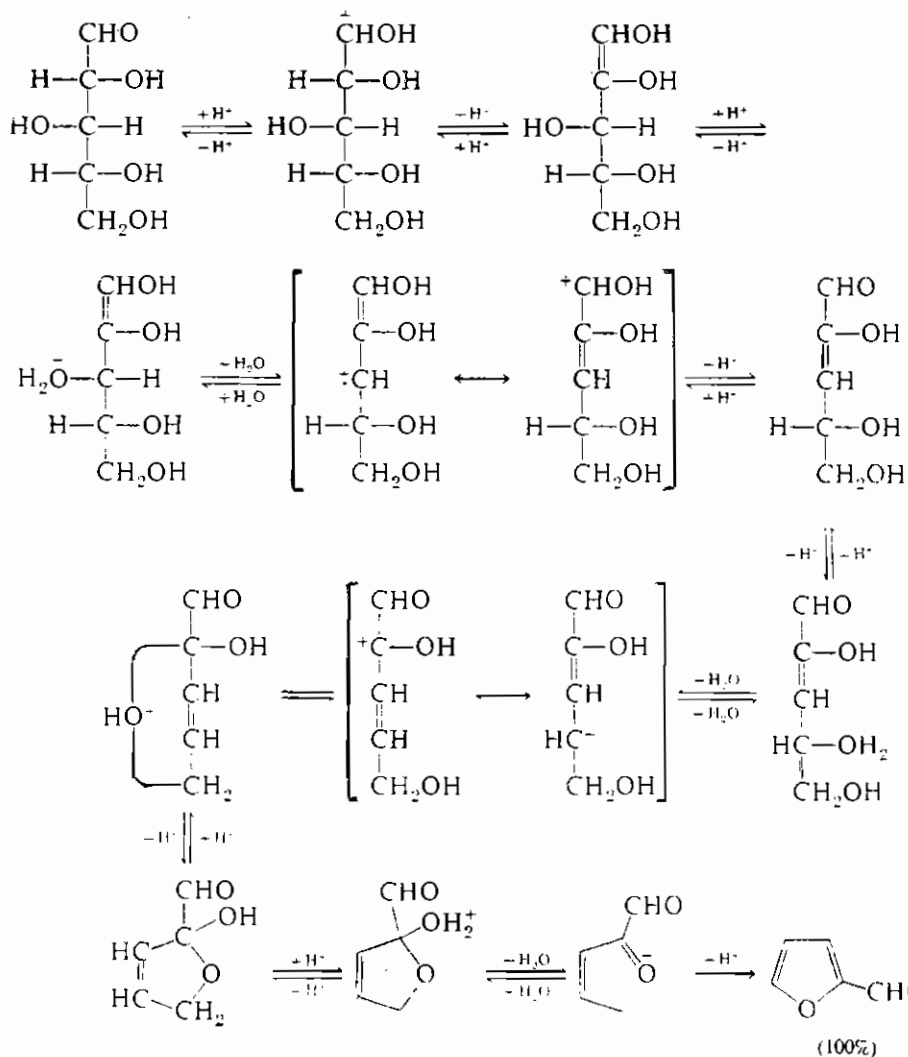
เมื่อให้เฟอร์ฟูแรลสลายตัวด้วยไอน้ำที่อุณหภูมิ 400° โดยมีออกไซด์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา จะได้ผลผลิตเป็นฟิวแรนดังสมการ 6.1 วิธีนี้เป็นวิธีเตรียมฟิวแรนในทางอุตสาหกรรมที่สะดวกรวดเร็ว



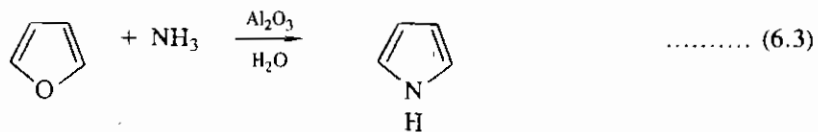
นอกจากนี้ฟิวแรนยังเตรียมได้จากกรดฟิวโรอิก (furoic acid) ซึ่งได้จากปฏิกิริยาออกซิเดชันของเฟอร์ฟูแรลโดยมีเงินออกไซด์เป็นตัวเร่ง เมื่อต้มกรดฟิวโรอิกในควินะลีน (quinoline) โดยมีผงทองแดงเป็นตัวเร่งจนร้อนถึงจุดเดือดของกรดฟิวโรอิก จะเกิดการขจัดหมู่คาร์บอกซิล (decarboxylation) ในกรดฟิวโรอิก ได้ผลผลิตคือฟิวแรนตามต้องการ ดังสมการ 6.2



6.2.2.2 ฟิวโรล ในทางอุตสาหกรรมฟิวโรลเตรียมได้จากการกลั่นลำดับส่วนน้ำมันดิน ซึ่งมีฟิวโรลผสมอยู่ด้วย ถ้านำส่วนผสมซึ่งประกอบด้วยฟิวแรน อัมโมเนีย และไอน้ำ ผ่านไปยังอะลูมินาซึ่งเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 400° จะได้ผลผลิตเป็นฟิวโรล ดังสมการ 6.3

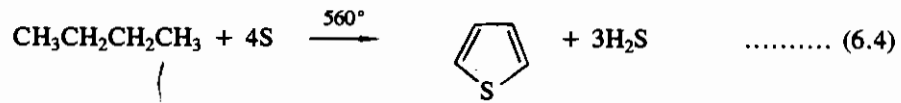


แผนปฏิกิริยา 8.1 กลไกปฏิกิริยาของการเปลี่ยนแปลงจากเพนโทสเป็นเฟอร์ฟิวแรด

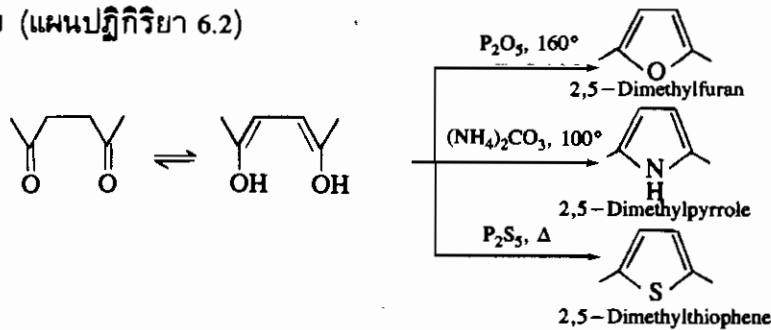


8.2.2.3 ไทอะฟีน การสังเคราะห์ไทอะฟีนในทางอุตสาหกรรมจะใช้บิวเทน บิวทีน หรือบิวทะไดอิน อย่างใดอย่างหนึ่ง ทำปฏิกิริยากับกำมะถันที่อุณหภูมิสูง ๆ ประมาณ 560° ซึ่ง

เป็นอนุกรมที่มีทำให้สารต่าง ๆ ที่เข้าทำปฏิกิริยากลายเป็นไอหมด ให้ผลผลิตเป็นไทอะฟิน ดังสมการ 6.4



6.2.2.4 อนุพันธ์ของฟิวแรน ไพโรล และไทอะฟิน อนุพันธ์ของฟิวแรน ไพโรล และไทอะฟิน มีวิธีเตรียมโดยการสังเคราะห์แบบพาล-นอร์ (Pall-Knorr synthesis) วิธีนี้ใช้สารประกอบประเภท 1,4-ไดคาร์บอนิล (1,4-dicarbonyl compound) ทำปฏิกิริยากับสารดูดน้ำหรืออัมโมเนีย หรือสารอนินทรีย์ซัลไฟด์ อย่างใดอย่างหนึ่ง แล้วแต่ว่าต้องการผลผลิตเป็นฟิวแรนหรือไพโรล หรือไทอะฟิน ตามลำดับ วิธีนี้นิยมใช้เตรียมสารประกอบเฮเทอโรไซคลิกขนาดวงห้าอะตอม (แผนปฏิกิริยา 6.2)



แผนปฏิกิริยา 6.2 การเตรียมฟิวแรน ไพโรล และไทอะฟินจากสารประกอบประเภท 1,4- ไดคาร์บอนิล

หมู่ไดคาร์บอนิลในสารประกอบประเภท 1,4-ไดคาร์บอนิลที่ใช้เตรียมฟิวแรน ไพโรล และไทอะฟิน อาจเป็นหมู่คีโตนึงสองหมู่ (diketo) หรือหมู่คาร์บอกซิลทั้งสองหมู่ (diacid) หรือหมู่คีโตนึงกับหมู่คาร์บอกซิล (keto acid) ก็ได้

6.2.3 สมบัติทางกายภาพ

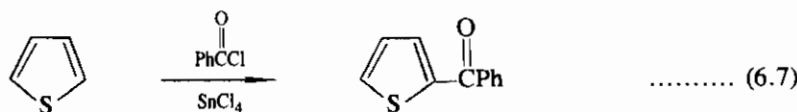
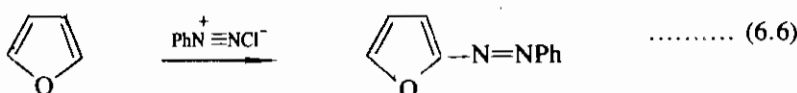
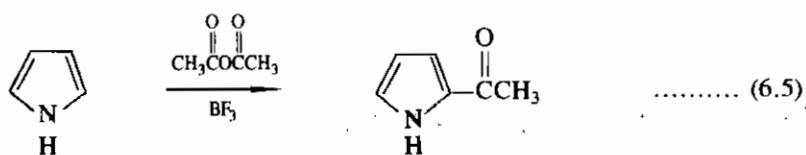
ฟิวแรนเป็นของเหลวไม่มีสี จะค่อย ๆ เปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลเมื่อเก็บไว้นาน ๆ การเปลี่ยนสีจะช้าลงถ้ามีน้ำผสมอยู่เล็กน้อย มีจุดเดือด 31.4° ไม่ละลายในน้ำ แต่ละลายในแอลกอฮอล์และอีเทอร์

ไพโรลเป็นน้ำมันสีเหลืองหรือสีน้ำตาล กลิ่นคล้ายคลอโรฟอร์ม พอลิเมอไรซ์ได้ง่ายในที่มีแสงทำให้มีสีน้ำตาล ละลายในแอลกอฮอล์ อีเทอร์ ตัวทำละลายอินทรีย์เกือบทุกชนิด และในกรดเจือจาง ไม่ละลายในน้ำหรือในด่างเจือจาง มีจุดเดือด 130-131°

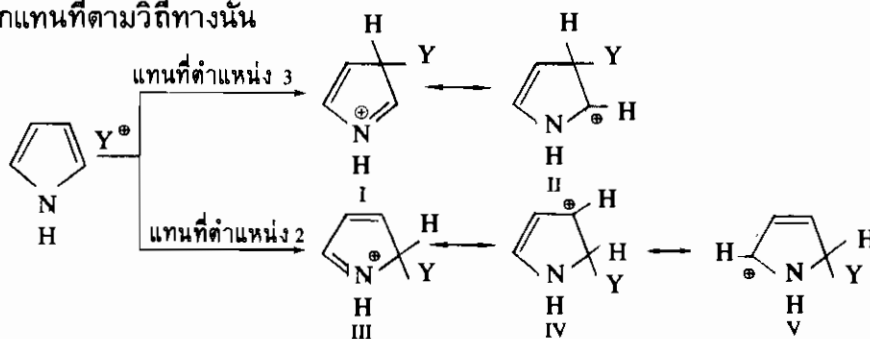
ไทอะฟินเป็นของเหลวไม่มีสี มีจุดเดือด 84° ละลายในแอลกอฮอล์และอีเทอร์ ไม่ละลายในน้ำ

6.2.4 สมบัติทางเคมี

6.2.4.1 ปฏิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ ปฏิริยาที่เด่นที่สุดของพีโรล ฟิวแรน และไทอะเฟน คือปฏิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ เฮทเทอโรไซเคิลทั้งสามนี้ทำปฏิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ได้ว่องไวกว่าเบนซีน เพราะว่าถ้าดูโครงสร้างเรโซแนนซ์ของพีโรล ฟิวแรน และไทอะเฟนในภาพ 6.3 แล้ว จะเห็นว่าอิเล็กตรอนคู่ไม่สร้างพันธะ (nonbonding electrons) ที่เฮทเทอโรอะตอมของพีโรล ฟิวแรน และไทอะเฟน ถูกส่งเข้าไปเคลื่อนที่อยู่ในวง จึงทำให้ในวงเฮทเทอโรไซเคิลเหล่านี้เป็นประจุลบและมีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนมากกว่าในวงเบนซีน ดังนั้น พีโรล ฟิวแรน และไทอะเฟน จึงมีความว่องไวต่ออิเล็กโทรไฟล์มากกว่าเบนซีน ตัวอย่างปฏิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ของพีโรล ฟิวแรน และไทอะเฟน แสดงในสมการ 6.5, 6.6 และ 6.7 ตามลำดับ



ปฏิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ของพีโรล ฟิวแรน และไทอะเฟนจะเลือกเกิดที่ตำแหน่ง 2 ยกเว้นเมื่อตำแหน่ง 2 ทั้งสองข้างมีหมู่แทนที่อยู่แล้วจึงเข้าแทนที่ที่ตำแหน่ง 3 การที่อิเล็กโทรไฟล์ส่วนใหญ่เลือกแทนที่ที่คาร์บอนตำแหน่ง 2 สามารถอธิบายได้โดยใช้หลักเกณฑ์พิจารณาว่าวิถีทางใดให้อินเทอร์มีเดียตที่มีพลังงานต่ำกว่าหรือมีเสถียรภาพมากกว่า อิเล็กโทรไฟล์ก็จะเลือกแทนที่ตามวิถีทางนั้น

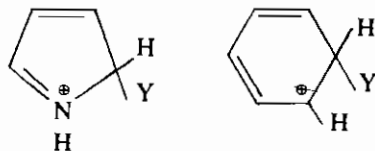


แผนปฏิริยา 6.3 อินเทอร์มีเดียตที่เกิดจากการแทนที่ของอิเล็กโทรไฟล์ในพีโรลที่ตำแหน่ง 2 และ 3

จากแผนปฏิกิริยา 6.3 การแทนที่ที่ตำแหน่ง 3 ทำให้เกิดคาร์โบแคตไอออนซึ่งมีโครงสร้างเรโซแนนซ์ได้สองแบบ คือ แบบ I และ II ส่วนการแทนที่ที่ตำแหน่ง 2 ทำให้เกิดคาร์โบแคตไอออนซึ่งมีโครงสร้างเรโซแนนซ์ได้ถึงสามแบบ คือ แบบ III, IV และ V จะเห็นว่า การแทนที่ที่ตำแหน่ง 2 ก่อให้เกิดอินเทอร์มีเดียตได้ถึงสามแบบซึ่งมากกว่าการแทนที่ที่ตำแหน่ง 3 ทำให้ประจุบวกในอินเทอร์มีเดียตที่เกิดจากการแทนที่ที่ตำแหน่ง 2 กระจายออกไปในวงได้ถึงสามอะตอม จึงทำให้อินเทอร์มีเดียตที่เกิดจากการแทนที่ที่ตำแหน่ง 2 เสถียรกว่า

นอกจากนี้การเลือกแทนที่ของอิเล็กโทรไฟล์ที่ตำแหน่ง 2 ของพีโรลอาจอธิบายได้อีกแง่หนึ่งโดยพิจารณาจากโครงสร้างเรโซแนนซ์ของพีโรลเอง (ภาพ 6.3 (ก)) จะเห็นว่าโครงสร้างเรโซแนนซ์ซึ่งมีประจุลบที่คาร์บอนตำแหน่ง 2 เป็นโครงสร้างที่เสถียรที่สุด เพราะทุกอะตอมมีอิเล็กตรอนครบแปด และประจุบวกกับประจุลบอยู่ใกล้กันที่สุด ดังนั้นอิเล็กโทรไฟล์จึงเข้าแทนที่ที่โครงสร้างเรโซแนนซ์นี้ที่ตำแหน่ง 2 ได้ง่ายที่สุด

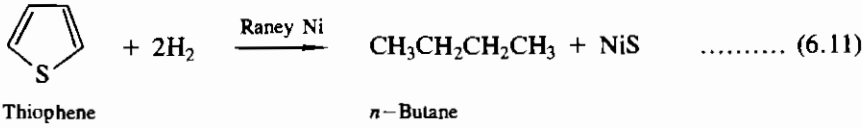
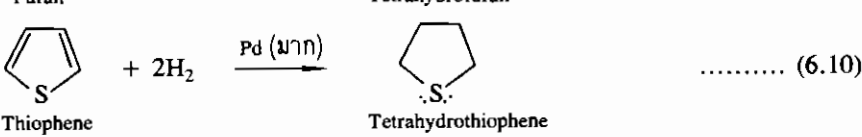
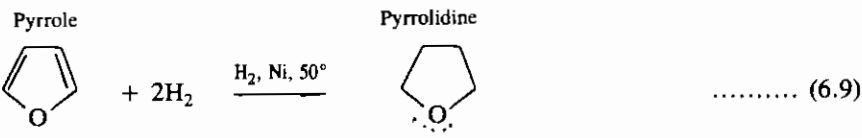
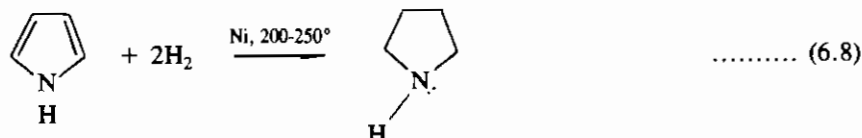
พีโรล พิวแรน และไทอะเฟน มีความว่องไวมากกว่าเบนซีนดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ถ้าพิจารณาอีกแง่หนึ่งจากอินเทอร์มีเดียตต่าง ๆ ของพีโรลที่เกิดจากการแทนที่ของอิเล็กโทรไฟล์ที่ตำแหน่ง 2 แล้ว จะเห็นว่าพีโรล (รวมทั้งพิวแรนและไทอะเฟนด้วย) มีอินเทอร์มีเดียตอยู่แบบหนึ่งที่ทุกอะตอมมีอิเล็กตรอนครบแปด (octet) ซึ่งเสถียรที่สุด แต่อินเทอร์มีเดียตของเบนซีนที่เกิดจากอิเล็กโทรไฟล์เข้าเกาะในวงเบนซีนไม่มีโครงสร้างเรโซแนนซ์แบบใดที่ทุกอะตอมมีอิเล็กตรอนครบแปดเลย ดังนั้นอินเทอร์มีเดียตของพีโรล (รวมทั้งพิวแรนและไทอะเฟน) จึงเสถียรกว่าหรือมีพลังงานต่ำกว่าอินเทอร์มีเดียตของเบนซีน ด้วยเหตุนี้พีโรลจึงมีความว่องไวต่อปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ได้ว่องไวกว่าเบนซีน



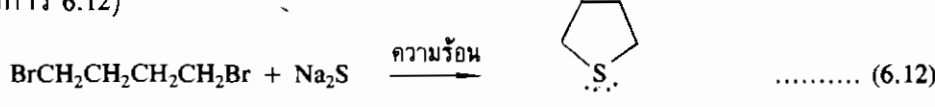
การแทนที่ของอิเล็กโทรไฟล์ในพิวแรนและไทอะเฟนเกิดขึ้นที่ตำแหน่ง 2 เช่นเดียวกับพีโรล และสามารถอธิบายได้ด้วยเหตุเดียวกันกับของพีโรล

6.2.4.2 ปฏิกิริยาการเติม พีโรล พิวแรน และไทอะเฟน ทำปฏิกิริยาการเติมไฮโดรเจนโดยมีตัวเร่ง (catalytic hydrogenation) ได้เช่นเดียวกับสารประกอบแอโรแมติกอื่น ๆ ปฏิกิริยาการเติมไฮโดรเจนโดยมีตัวเร่งจะเปลี่ยนพีโรลและพิวแรนเป็นพิโรลิดีน (หรือเทระไฮโดรพีโรล)

และเทอร์ไฮโดรฟิวแรนตามลำดับ (สมการ 6.8 และ 6.9) ส่วนไทอะพีนมีซัลเฟอร์ซึ่งเป็นพิษหรือเป็นตัวทำลายตัวเร่งเกือบทุกชนิด จึงจำเป็นต้องใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาเช่นแพลเลเดียม (Palladium, Pd) เป็นจำนวนมาก เพื่อชดเชยแพลเลเดียมที่สูญเสียไปเพราะถูกซัลเฟอร์ทำลาย (สมการ 6.10) ถ้าใช้ Raney nickel เป็นตัวเร่งจะเกิดการขจัดซัลเฟอร์แทน ผลผลิตที่ได้คือ *n*-butane (สมการ 6.11)

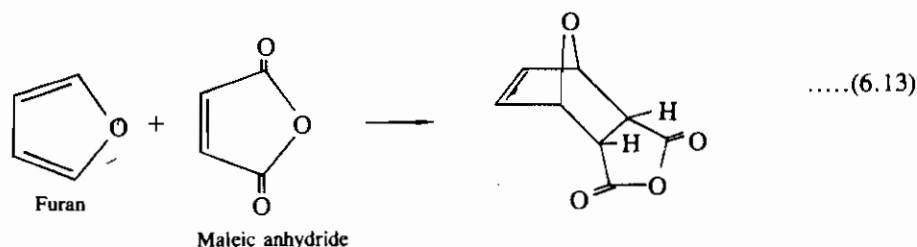


เนื่องจากไทอะพีนมีซัลเฟอร์ซึ่งเป็นตัวทำลายตัวเร่งปฏิกิริยา ถ้าต้องการเตรียมเทอร์ไฮโดรไทอะพีนควรเตรียมจากสารประกอบประเภทไซโคลโพรเพน เช่น 1,4-dibromobutane จะดีกว่า (สมการ 6.12)



การทำให้ไพโรล ฟิวแรน และไทอะพีน เป็นสารประกอบอิมิตัว เป็นการทำลายโครงสร้างโมเลกุลเดิมที่เป็นแอโรแมติกและเป็นการทำลายสมบัติทางแอโรแมติกโดยสิ้นเชิงอีกด้วย เราสามารถทำนายสมบัติทางเคมีของเฮทเทอโรไซเคิลที่อิมิตัวเหล่านี้ได้ เช่น ไพโรลิดีน (pyrrolidine) มีสมบัติทางเคมีเช่นเดียวกับแอลิแฟทิกอะมีนชนิดทุติยภูมิ เทอร์ไฮโดรฟิวแรน (tetrahydrofuran) มีสมบัติทางเคมีเช่นเดียวกับแอลิแฟทิกอีเทอร์ และเทอร์ไฮโดรไทอะพีนมีสมบัติทางเคมีเช่นเดียวกับแอลิแฟทิกซัลไฟด์ อิเล็กตรอนคู่ไม่สร้างพันธะที่ไนโตรเจนอะตอมของไพโรลิดีนมีสมบัติเช่นเดียวกับเบสโดยทั่วไป คือให้โปรตอนเข้าเกาะได้ ปฏิกิริยาการเติมไฮโดรเจนจึงเพิ่มความเป็นเบสให้กับไพโรลถึง 10^{11} เท่า (ไพโรลมีค่า $K_b = 10^{-14}$, ไพโรลิดีนมีค่า $K_b = 10^{-3}$)

6.2.4.3 ปฏิกริยาดีลส์อัลเดอร์ ฟิวแรนมีพฤติกรรมเป็น 1,3-ไดอินในปฏิกริยาดีลส์อัลเดอร์ (Diels-Alder reaction) ดังสมการ 6.13 แต่พีโรลและไทอะฟินไม่ทำปฏิกริยาดีลส์อัลเดอร์เลย

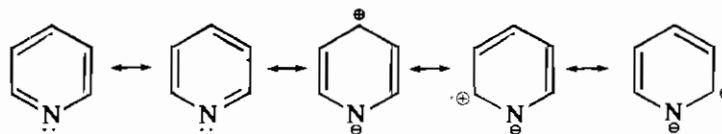


6.3 สารประกอบเฮเทอโรไซคลิกขนาดวงหกอะตอม

แอมโรแมทิกเฮเทอโรไซคลิกขนาดวงหกอะตอมที่จะกล่าวถึงในหัวข้อนี้ มีเพียงสารประกอบเดียวคือ พีระดีน (pyridine)

6.3.1 โครงสร้างโมเลกุล โมเลกุลของพีระดีนมีลักษณะเป็นรูปหกเหลี่ยมแบนคล้ายเบนซีน พันธะต่าง ๆ ทำมุม 120° พันธะระหว่างคาร์บอนกับคาร์บอนในวงพีระดีนมีความยาวเท่ากัน คือ 1.39 \AA ซึ่งสั้นกว่าพันธะเดี่ยว C-C (1.54 \AA) แต่ยาวกว่าพันธะคู่ C=C (1.34 \AA) นอกจากนี้พันธะทั้งสองระหว่างคาร์บอนกับไนโตรเจนอะตอมในวงพีระดีนก็มีความยาวเท่ากัน คือ 1.37 \AA ซึ่งสั้นกว่าพันธะเดี่ยว C-N (1.47 \AA) แต่ยาวกว่าพันธะคู่ C=N (1.28 \AA) พีระดีนไม่ทำปฏิกริยาการเพิ่ม แต่ทำปฏิกริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์

พีระดีนมีโครงสร้างเคคูเล (Kekulé structure) ได้สองแบบ และมีโครงสร้างสวิตเทอร์ไอออนอีกสามแบบ ดังภาพ 6.4

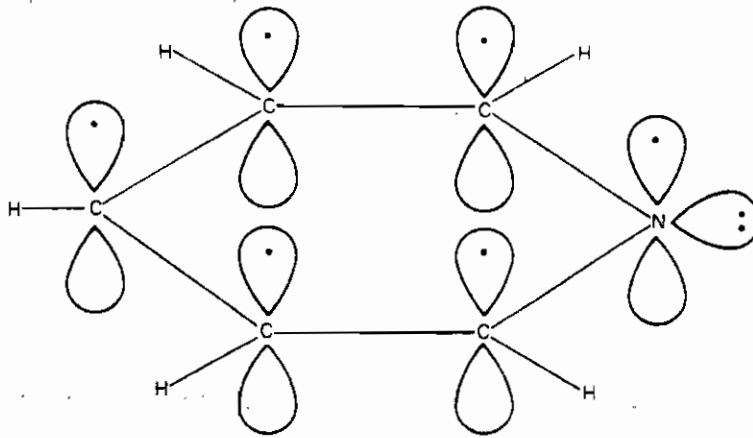


ภาพ 6.4 โครงสร้างเรโซแนนซ์ของพีระดีน

ถึงแม้ว่าโมเลกุลของพีระดีนเป็นรูปหกเหลี่ยมแบน แต่ก็ไม่ใช่สมมาตรเสียทีเดียวดังเช่นโครงสร้างเบนซีน จึงมีพลังงานเรโซแนนซ์น้อยกว่าเบนซีน จากตัวเลขปริมาณความร้อนจากการเผาไหม้ (heat of combustion) ของพีระดีน ทำให้เราสามารถคำนวณได้ว่าพลังงานเรโซแนนซ์ของพีระดีนมีค่าเท่ากับ 23 กิโลแคลอรี/โมล

สำหรับอะตอมมิกออร์บิทัลต่าง ๆ ในพีระดีนก็คล้ายกับอะตอมมิกออร์บิทัลต่าง ๆ ในเบนซีน (ภาพ 6.5) กล่าวคือ ทั้งไนโตรเจนและคาร์บอนจะสร้างพันธะซิกมาที่กับอะตอมข้างเคียง

ทั้งสองข้างด้วยอิเล็กตรอนใน sp^2 -ออร์บิทัล และทั้งไนโตรเจนและคาร์บอนต่างก็จัดสรรให้อิเล็กตรอนหนึ่งตัวอยู่ใน p -ออร์บิทัล ซึ่งสามารถโคจรไปรอบวงพีระดินเกิดเป็นกลุ่มหมอกพายขึ้น sp^2 -ออร์บิทัลที่เหลือของแต่ละคาร์บอนจะสร้างพันธะซิกมาเข้ากับ s -ออร์บิทัลของไฮโดรเจนอะตอม แต่ sp^2 -ออร์บิทัลของไนโตรเจนมีอิเล็กตรอนคู่ไม่สร้างพันธะอยู่คู่หนึ่ง ยังไม่ได้ใช้สร้างพันธะ จึงพร้อมที่จะทำปฏิกิริยากับกรด



ภาพ 6.5 อะตอมออร์บิทัลของพีระดิน

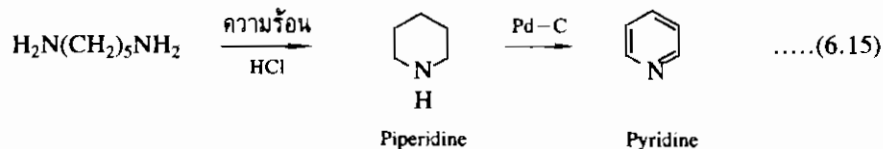
6.3.2 การเตรียม พีระดินและแอลคิลพีระดินตัวเล็ก ๆ ได้จากธรรมชาติในน้ำมันดิน ส่วนการสังเคราะห์พีระดินและอนุพันธ์พีระดินมีวิธีดังนี้

6.3.2.1 พีระดิน

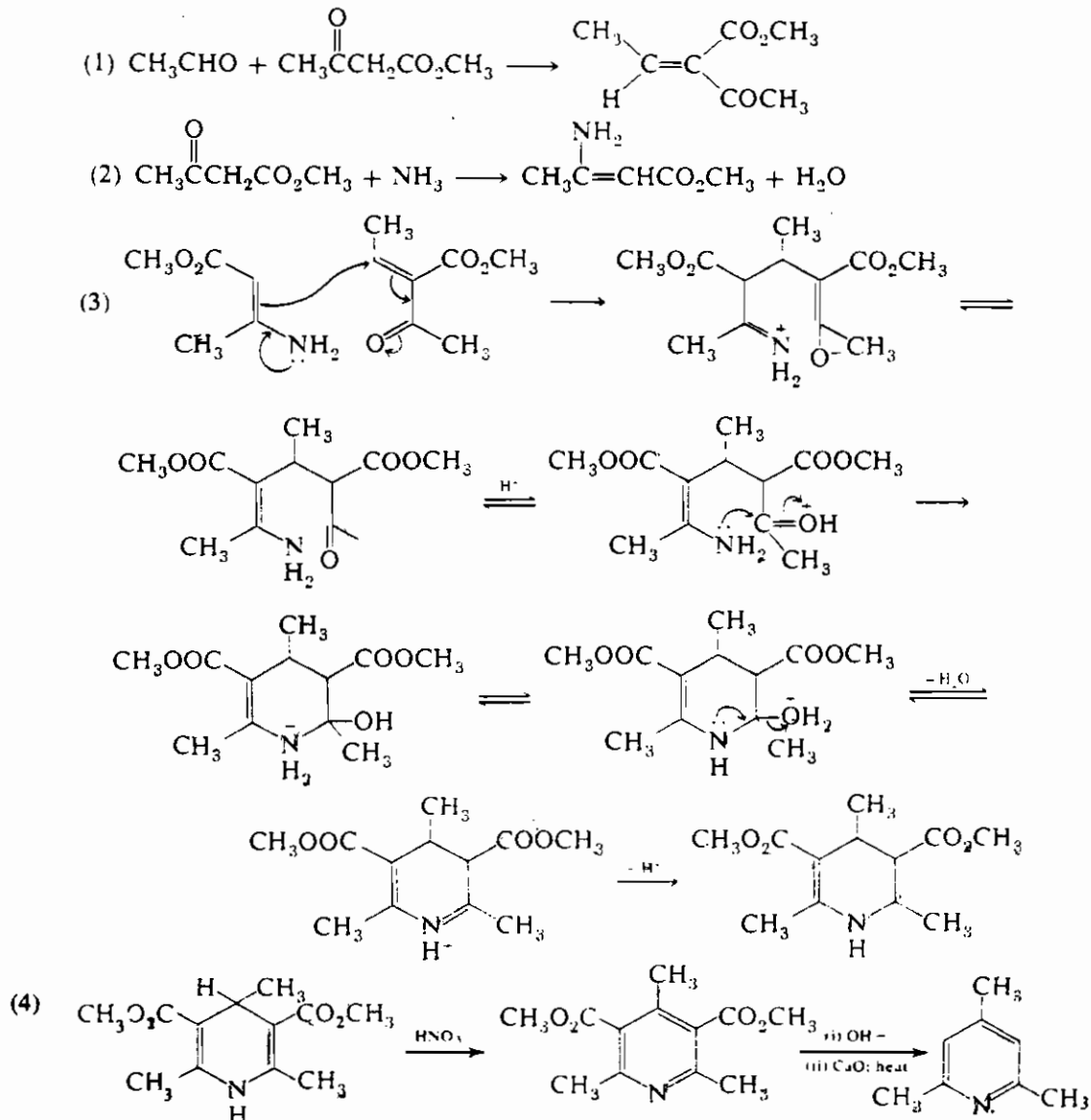
(1) เตรียมจากอะเซทิลีนและไฮโดรเจนไซอะไนด์โดยผ่านท่อที่ร้อนแดง ดังสมการ 6.14



(2) เตรียมจาก pentamethylenediamine กับกรดไฮโดรคลอริก เมื่อต้มสารละลายของ pentamethylenediamine กับกรดไฮโดรคลอริก จะได้ piperidine ก่อน แล้วจึงออกซิไดส์ piperidine ให้กลายเป็นพีระดินด้วยกรดซัลฟิวริกเข้มข้นที่อุณหภูมิ 300° หรือจะเปลี่ยน piperidine ให้เป็นพีระดินโดยปฏิกิริยาการขจัดไฮโดรเจนโดยใช้พะเลเดียมผสมคาร์บอนเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาก็ได้ ดังสมการ 6.15



6.3.2.2 อนุพันธ์ไพรีดีน การเตรียมอนุพันธ์ไพรีดีนมีหลายวิธี แต่วิธีที่นิยมมากที่สุดคือ การสังเคราะห์แบบฮันซ์ (Hantzsch synthesis) โดยใช้สารประกอบเบตาไดคาร์บอนิล (β -dicarbonyl compound) จำนวนสองโมเลกุล (แผนปฏิกิริยา 6.4) โดยที่โมเลกุลหนึ่งจะทำปฏิกิริยาการควบแน่นกับแอลดีไฮด์ เช่น แอซีทัลดีไฮด์ (ขั้น (1)) อีกโมเลกุลหนึ่งจะทำปฏิกิริยาการควบแน่นกับอัมโมเนีย (ขั้น (2)) ผลผลิตจากทั้งสองขั้นจะมารวมกันได้อนุพันธ์ 1,4-ไดไฮโดรไพรีดีน (ขั้น (3)) ซึ่งถูกออกซิไดส์ต่อไปด้วยกรดไนตริก ให้ผลผลิตเป็นอนุพันธ์ไพรีดีน (ขั้น (4))


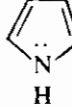


แผนปฏิกิริยา 6.4 การสังเคราะห์อนุพันธ์ไพรีดีนตามวิธีของฮันซ์

6.3.3 สมบัติทางกายภาพ พีระดินเป็นของเหลวไม่มีสีหรือมีสีออกเหลืองเล็กน้อย มีกลิ่น น้ำคัลีนเหียน ละลายในน้ำ แอลกอฮอล์ อีเทอร์ และเบนซีน มีจุดเดือด 115.5°

6.3.4 สมบัติทางเคมี

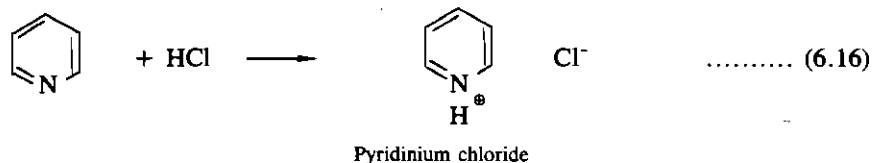
6.3.4.1 ปฏิกริยากับกรด เนื่องจากไนโตรเจนอะตอมในพีระดินมีประจุลบและมีอิเล็กตรอนคู่ไม่สร้างพันธะอีกคู่หนึ่งด้วย พีระดินจึงน่าจะเป็นเบสแก่ แต่ตามที่เป็นจริงพีระดินเป็นเบสอ่อนกว่าที่คาดคิดไว้ เมื่อเปรียบเทียบสภาพเบสของพีระดินกับแอลลีแพทิกอะมีนและพีโรลแล้ว พีระดินเป็นเบสที่อ่อนกว่าแอลลีแพทิกอะมีน แต่เป็นเบสที่แก่กว่าพีโรล

สภาพเบส :	RNH_2	>		>	
K_b :	10^{-4}		2.3×10^{-9}		2.5×10^{-14}
pK_b :	-4		-9		~14

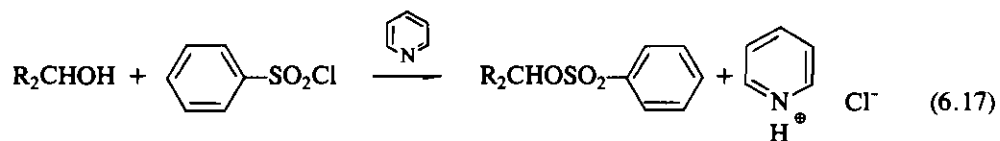
พีระดินเป็นเบสที่อ่อนกว่าแอลลีแพทิกอะมีน เพราะอิเล็กตรอนคู่ไม่สร้างพันธะของพีระดินอยู่ใน sp^2 -ออร์บิทัล ส่วนอิเล็กตรอนคู่ไม่สร้างพันธะของแอลลีแพทิกอะมีนอยู่ใน sp^3 -ออร์บิทัล เมื่อพิจารณาออร์บิทัลต่าง ๆ ซึ่งได้แก่ sp^3 , sp^2 และ sp ออร์บิทัลแล้ว จะเห็นว่ามีลักษณะของ p -ออร์บิทัลน้อยลงตามลำดับ คือมีค่า 75%, 67% และ 50% ตามลำดับ แต่จะมีลักษณะของ s -ออร์บิทัลมากขึ้นตามลำดับ คือมีค่า 25%, 33% และ 50% ตามลำดับ โดยทั่วไปแล้วอิเล็กตรอนที่อยู่ใน s -ออร์บิทัลอยู่ใกล้นิวเคลียสมากกว่าอิเล็กตรอนใน p -ออร์บิทัล ดังนั้นอิเล็กตรอนใน s -ออร์บิทัลจึงถูกดึงดูดโดยนิวเคลียสมากกว่าอิเล็กตรอนใน p -ออร์บิทัล ด้วยเหตุนี้อิเล็กตรอนคู่ไม่สร้างพันธะใน sp^2 -ออร์บิทัลของไนโตรเจนอะตอมในพีระดินจึงอยู่ใกล้นิวเคลียสมากกว่าอิเล็กตรอนคู่ไม่สร้างพันธะใน sp^3 -ออร์บิทัลของไนโตรเจนอะตอมในแอลลีแพทิกอะมีน เมื่อให้ทำปฏิกริยากับกรด อิเล็กตรอนคู่ไม่สร้างพันธะในพีระดินจึงว่องไวน้อยกว่าอิเล็กตรอนคู่ไม่สร้างพันธะในแอลลีแพทิกอะมีน ดังนั้นพีระดินจึงเป็นเบสที่อ่อนกว่าแอลลีแพทิกอะมีน

พีระดินเป็นเบสแก่กว่าพีโรล เพราะไนโตรเจนอะตอมในพีระดินมีอิเล็กตรอนคู่ไม่สร้างพันธะ จึงพร้อมที่จะทำปฏิกริยากับกรด กล่าวคือให้โปรตอนมาเกาะ แต่ไนโตรเจนในพีโรลส่งอิเล็กตรอนคู่ไม่สร้างพันธะเข้าไปโคจรในวง จึงไม่พร้อมที่จะทำปฏิกริยากับกรด พีระดินจึงเป็นเบสแก่กว่าพีโรล

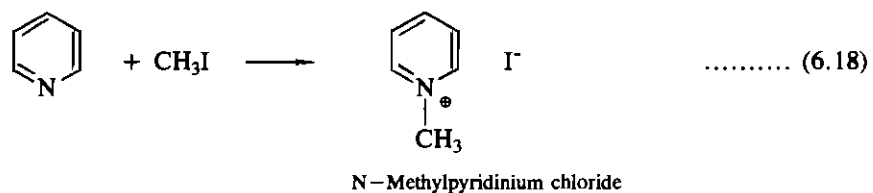
เนื่องจากพีระดินเป็นเบส จึงทำปฏิกริยากับกรดได้ผลผลิตเป็นเกลือพีริดิเนียม (pyridinium salt) ดังสมการ 6.16



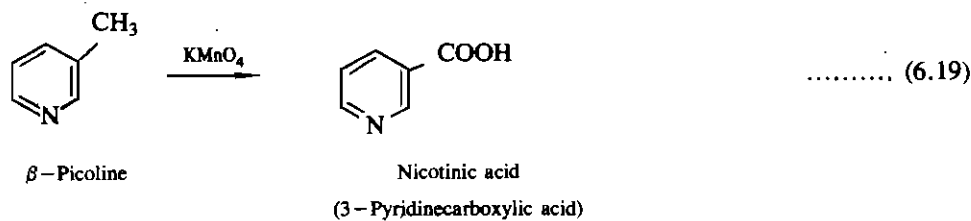
จากสมบัติที่เป็นเบสของไพริดีนจึงมักใช้ไพริดีนเป็นรีเอเจนต์ในปฏิกิริยาดีไฮโดรเอโล-
 จินชัน เช่น การกำจัด HBr ออกจาก bromosuccinic ester เพราะว่าถ้าใช้ KOH/EtOH แล้ว
 จะเกิดปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำที่หมู่เอสเทอร์ด้วย นอกจากนี้ยังนิยมใช้ไพริดีนเป็นตัวเร่ง
 ปฏิกิริยาและเป็นตัวข่มมือบกรด (acid scavenger) ในปฏิกิริยาที่ให้ผลผลิตเป็นกรดแก่อีกด้วย
 ดังสมการ 6.17

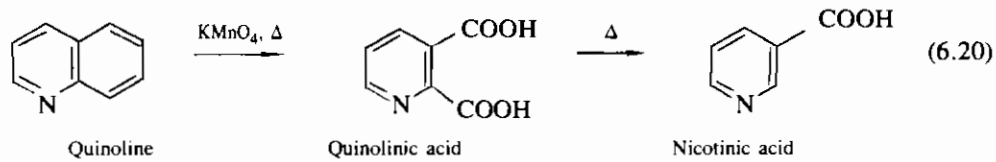


6.3.4.2 ปฏิกิริยาแอลคิเลชัน อิเล็กตรอนคู่ไม่สร้างพันธะที่ไนโตรเจนอะตอมของไพริดีน
 นอกจากจะทำให้ไพริดีนมีสมบัติเป็นเบสแล้ว ยังทำให้ไพริดีนมีสมบัติเป็นนิวคลีโอไฟล์อีกด้วย
 ไพริดีนทำปฏิกิริยาแอลคิเลชันกับแอลคิลเฮไลด์ปฐมภูมิ ให้ผลผลิตเป็นเกลือ N-alkylpyridinium
 ดังสมการ 6.18

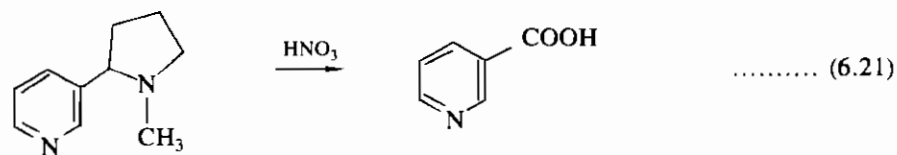


6.3.4.3 ปฏิกิริยาออกซิเดชัน วงไพริดีนสามารถทนทานต่อปฏิกิริยาออกซิเดชันโดยไม่
 เกิดการเปลี่ยนแปลงแต่อย่างใดเช่นเดียวกับวงเบนซีน แต่หมู่แอลคิลที่เป็นโซ่กิ่งถูกออกซิไดส์
 ได้กลายเป็นหมู่คาร์บอกซิลดังตัวอย่างในสมการ 6.19 และ 6.20

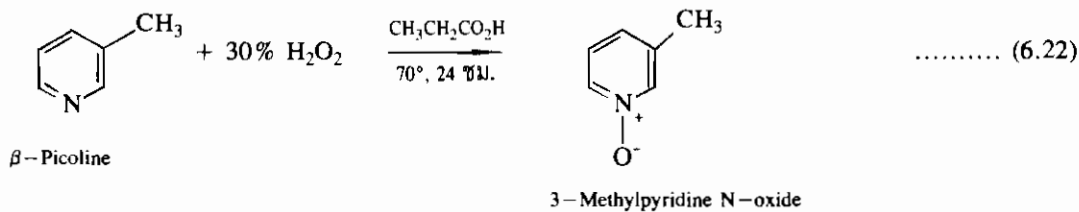




กรดนิโคตินิกหรือไนอาซิน (niacin) เป็นวิตามินชนิดหนึ่ง มีอยู่ในสิ่งมีชีวิตทุกชนิดในปริมาณเล็กน้อย กรดนิโคตินิกมีวิธีสังเคราะห์อีกวิธีหนึ่งคือ โดยการออกซิไดส์นิโคทีน (nicotine) ซึ่งเป็นสารจำพวกแอลคาลอยด์ (alkaloid) มีอยู่ประมาณ 2-8% ในใบไม้แห้งของพืชตระกูล *Nicotiana tabacum* (สมการ 6.21) นิโคทีนใช้เป็นยาฆ่าแมลงในทางเกษตรกรรมและมีอันตรายต่อมนุษย์ ถ้ามีนิโคทีนสะสมในร่างกายเกิน 40 มิลลิกรัมจะทำให้ตายได้



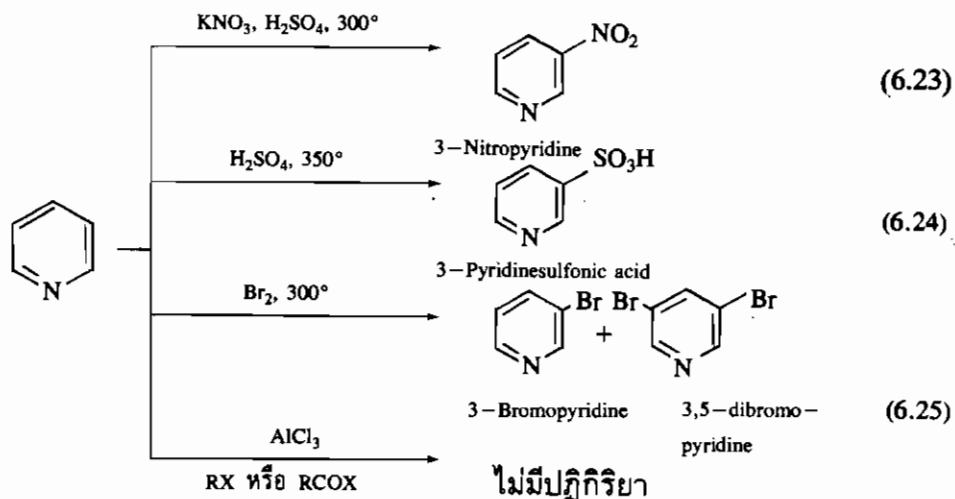
เนื่องจากพีระดินทนทานต่อการถูกออกซิไดส์ได้ดี จึงมักใช้พีระดินเป็นตัวทำละลายในปฏิกิริยาออกซิเดชัน เช่น ปฏิกิริยาออกซิเดชันที่ใช้โครเมียมไตรออกไซด์เป็นตัวออกซิไดส์ อย่างไรก็ตาม ในบางภาวะของปฏิกิริยาออกซิเดชัน ในโคโรเจนของพีระดินก็ถูกออกซิไดส์ได้ให้ผลผลิตจำพวก N-oxide ดังสมการ 6.22



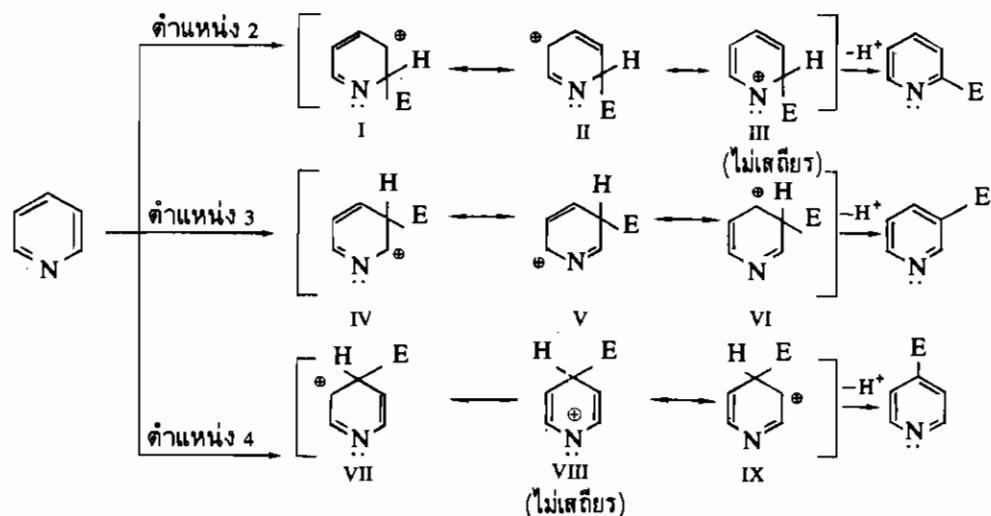
6.3.4.4 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ พีระดินทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ได้ยาก เพราะว่าที่วงพีระดินขาดแคลนประจุลบประการหนึ่ง และอีกประการหนึ่ง ปฏิกิริยาชนิดนี้มักกระทำในภาวะที่เป็นกรด ในโคโรเจนจึงถูกโปรตอนเกาะหรือถูกกรดลิวิสเกาะเกิดเป็นสารเชิงซ้อนขึ้น ทำให้วงพีระดินขาดแคลนอิเล็กตรอนมากยิ่งขึ้นไปอีก (หรือมีประจุบวกมากยิ่งขึ้นนั่นเอง) ดังนั้นพีระดินจึงไม่ทำปฏิกิริยาฟรีเดิลคราฟต์ส์แอลคิลเลชันหรือฟรีเดิลคราฟต์ส์เฮลิเลชัน



ถ้าต้องการให้ฟิระดินทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์จะต้องใช้ภาวะปฏิกิริยาที่รุนแรง แต่ให้ผลได้ต่ำ ดังตัวอย่างในสมการ 6.23–6.25



จากปฏิกิริยาในสมการ 6.23–6.25 จะเห็นได้ว่าอิเล็กโตรไฟล์จะเข้าแทนที่ในวงฟิระดินที่คาร์บอนตำแหน่ง 3 ซึ่งอธิบายได้โดยพิจารณาจากเสถียรภาพของอินเทอร์มีเดียตซึ่งเป็นคาร์โบแคตไอออนในแผนปฏิกิริยา 6.5

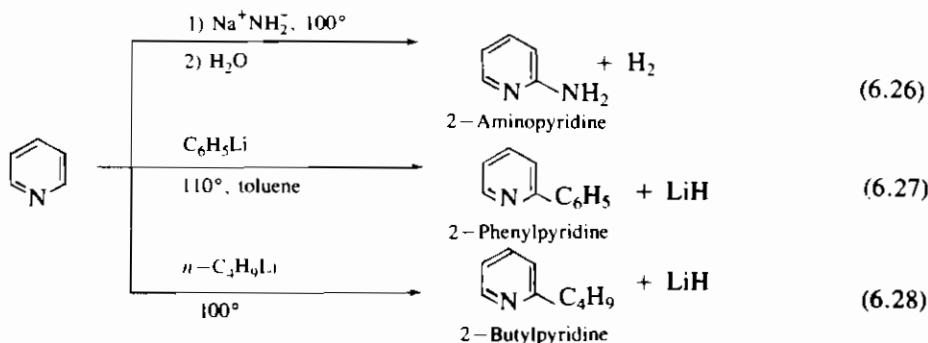


แผนปฏิกิริยา 6.5 กลไกปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ในฟิระดิน

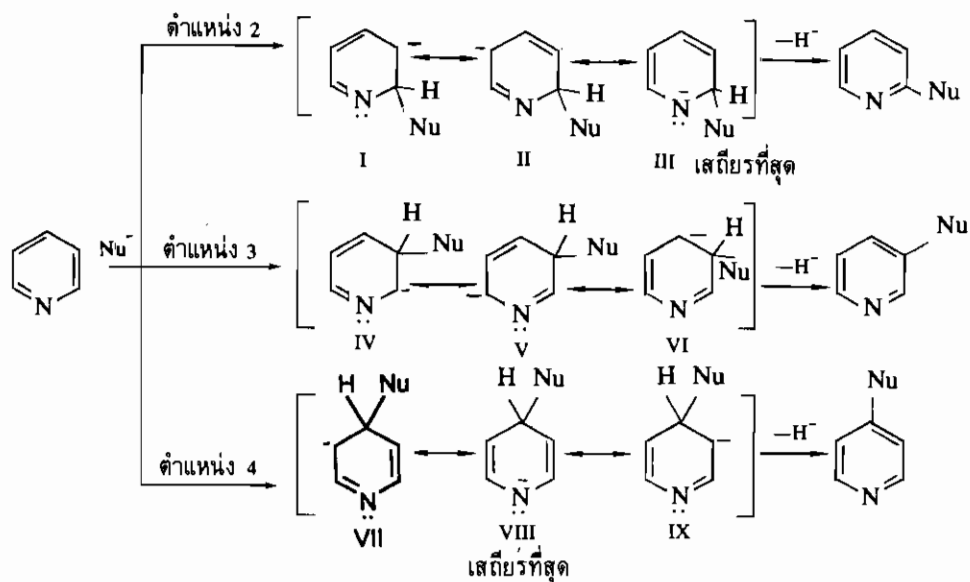
ถ้าจะเปรียบเทียบเสถียรภาพของอินเทอร์มีเดียตจากปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ระหว่างพีระดินกับเบนซีนแล้ว จะเห็นว่าอินเทอร์มีเดียตของพีระดินมีเสถียรภาพน้อยกว่า เพราะพีระดินมีไนโตรเจนอะตอมซึ่งจะเหี่ยวนำอิเล็กตรอนทำให้ประจุบวกในอินเทอร์มีเดียตมีความหนาแน่นมากยิ่งขึ้น ทำให้อินเทอร์มีเดียตเสถียรน้อยลง ดังนั้นพีระดินจึงทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ ไม่ว่าจะเป็นที่ตำแหน่ง 2, 3 หรือ 4 ได้ไม่ว่องไวเท่าเบนซีน และเมื่อเปรียบเทียบการแทนที่ในวงพีระดินที่ตำแหน่ง 2, 3 และ 4 แล้ว จะปรากฏว่าการแทนที่ที่ตำแหน่ง 2 และ 4 จะเกิดขึ้นช้าลงไปอีก เพราะการแทนที่ที่ตำแหน่ง 2 และ 4 จะเกิดอินเทอร์มีเดียตที่มีโครงสร้างเรโซแนนซ์แบบ III และ VIII ตามลำดับซึ่งไม่เสถียร เพราะไนโตรเจนอะตอมมีประจุบวกและมีอิเล็กตรอนเพียงหกตัวไม่ครบแปด

เป็นที่น่าสังเกตว่าการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ในพีระดินและในฟีโรลมีความแตกต่างกัน สำหรับการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ในฟีโรลนั้น อินเทอร์มีเดียตซึ่งมีประจุบวกที่ไนโตรเจนเป็นอินเทอร์มีเดียตที่เสถียรที่สุดจากบรรดาอินเทอร์มีเดียตทั้งหมดของฟีโรลในแผนปฏิกิริยา 6.3 เพราะว่าทุกอะตอมรวมทั้งไนโตรเจนด้วยมีอิเล็กตรอนครบแปด (octet) และสาเหตุที่ไนโตรเจนอะตอมมีประจุบวกก็เพราะว่าใช้อิเล็กตรอนทั้งสี่คู่ร่วมกับอะตอมข้างเคียงนั่นเอง ส่วนการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ในพีระดินนั้น อินเทอร์มีเดียตซึ่งมีประจุบวกที่ไนโตรเจนเป็นอินเทอร์มีเดียตที่ไม่เสถียรเป็นอย่างยิ่ง เพราะว่าไนโตรเจนอะตอมมีอิเล็กตรอนเพียงหกตัวเท่านั้น และสาเหตุที่ไนโตรเจนในอินเทอร์มีเดียต III และ VIII มีประจุบวกก็เพราะไนโตรเจนถูกคาร์บอนแย่งอิเล็กตรอนไป โดยธรรมชาติของไนโตรเจนอะตอมแล้ว ไนโตรเจนพร้อมที่จะใช้อิเล็กตรอนร่วมกับอะตอมอื่น แต่ในสภาวะที่ไนโตรเจนเป็นธาตุที่มีสภาพไฟฟ้าลบสูงกว่าคาร์บอน ไนโตรเจนจึงไม่ยอมให้คาร์บอนแย่งอิเล็กตรอนไป อินเทอร์มีเดียต III และ VIII จึงไม่เสถียร

6.3.4.5 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ พีระดินเปรียบเสมือนวงเบนซีนที่มีหมู่ดึงอิเล็กตรอนเกาะอยู่ คาร์บอนในวงพีระดินจึงแสดงอำนาจไฟฟ้าบวกซึ่งเป็นที่ต้องการของนิวคลีโอไฟล์ ดังนั้นปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ที่วงพีระดินจึงเกิดขึ้นได้ว่องไวมาก โดยเฉพาะที่คาร์บอนตำแหน่ง 2 และ 4 ดังตัวอย่างในสมการ 6.26-6.28



กลไกปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ก็คล้ายกับกลไกการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ กล่าวคือ ปฏิกิริยาทั้งสองต่างก็ประกอบด้วยสองขั้นตอน โดยที่ขั้นตอนแรกเป็นขั้นที่เกิดอินเทอร์มีเดียตที่มีประจุและเป็นขั้นควบคุมอัตราการเกิดปฏิกิริยาด้วย ในกรณีที่เป็นปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ อินเทอร์มีเดียตจะมีประจุบวก แต่ในกรณีที่เป็นปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ อินเทอร์มีเดียตจะมีประจุลบ ถ้าวงพีระดินสามารถลดหรือแบ่งเบาประจุในอินเทอร์มีเดียตได้มากเท่าใด อินเทอร์มีเดียตก็จะมีเสถียรภาพมากขึ้นเท่านั้น และมีผลทำให้ปฏิกิริยาเกิดได้รวดเร็วยิ่งขึ้นด้วย



แผนปฏิกิริยา 6.6 กลไกปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในพีระดิน

จากแผนปฏิกิริยา 6.6 ถ้าจะเปรียบเทียบอัตราเร็วของปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ระหว่างพีระดินกับเบนซีนแล้ว ผลจะปรากฏว่าพีระดินมีความไวไวมากกว่าเบนซีน เพราะว่าไนโตรเจนในพีระดินช่วยดึงคู่อิเล็กตรอนในอินเทอร์มีเดียตไว้ จึงช่วยลดประจุลบในวงพีระดินของอินเทอร์มีเดียตได้ดีและทำให้อินเทอร์มีเดียตของพีระดินเสถียรขึ้นและเสถียรกว่าอินเทอร์มีเดียตของเบนซีน นอกจากนี้แล้วนิวคลีโอไฟล์ยังเลือกเข้าแทนที่ที่ตำแหน่ง 2 และ 4 อีกด้วย เพราะเมื่อดูจากแผนปฏิกิริยา 6.6 แล้ว ไม่ว่าจะการแทนที่จะเกิดที่ตำแหน่ง 2, 3 หรือ 4 ก็ตาม แต่ละอินเทอร์มีเดียตจะมีโครงสร้างเรโซแนนซ์ได้สามแบบเท่ากัน ทว่าแต่ละโครงสร้างเรโซแนนซ์เสถียรไม่เท่ากัน จะเห็นว่าโครงสร้างเรโซแนนซ์ III และ VIII ในแผนปฏิกิริยา 6.6 เสถียรกว่าโครงสร้างเรโซแนนซ์อื่น ๆ เพราะโครงสร้างเรโซแนนซ์ III และ VIII มีประจุลบที่ไนโตรเจนอะตอมและทุกอะตอมมีอิเล็กตรอนครบแปดด้วย ดังนั้นการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในพีระดินจึงเลือกเกิดที่คาร์บอนตำแหน่ง 2 และ 4 เป็นส่วนใหญ่

6.4 สารประกอบเฮเทอโรไซคลิกที่หลอมกับวงเบนซีน

สารประกอบเฮเทอโรไซคลิกที่หลอมกับวงเบนซีน (fused rings) ที่จะกล่าวถึงในหัวข้อนี้ก็คือ ควินะลีน (quinoline) และไอโซควินะลีน (isoquinoline)

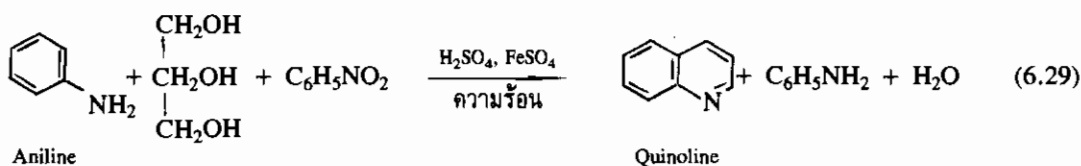
6.4.1 โครงสร้างโมเลกุล ควินะลีนและไอโซควินะลีนเป็นไอโซเมอร์ซึ่งกันและกัน มีสูตรโมเลกุลเหมือนกันคือ C_9H_7N ประกอบด้วยวงเบนซีนที่หลอมกับวงพีระดิม ทำให้มีลักษณะผสมของพีระดิมกับแนพทาเลิน



ทั้งควินะลีนและไอโซควินะลีนเป็นเบสอ่อน มีค่า pK_a ใกล้เคียงกับ pK_a ของพีระดิม แอลคิลเอมที่ควินะลีนและไอโซควินะลีนเป็นโครงสร้างหลักมีอยู่มากมายในพืชต่าง ๆ

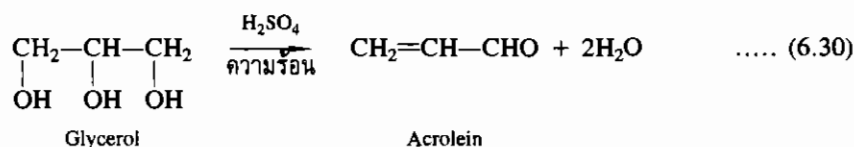
6.4.2 การเตรียม ควินะลีนและไอโซควินะลีนมีอยู่ในน้ำมันดิน ส่วนอนุพันธ์ควินะลีนและอนุพันธ์ไอโซควินะลีนเตรียมได้จากควินะลีนและไอโซควินะลีนตามลำดับ แต่อนุพันธ์ควินะลีนและอนุพันธ์ไอโซควินะลีนส่วนใหญ่มักเตรียมจากการทำให้ไซกิงของอนุพันธ์เบนซีนมีวงเป็นวง

6.4.2.1 ควินะลีนและอนุพันธ์ควินะลีน วิธีเตรียมควินะลีนและอนุพันธ์ควินะลีนโดยทั่วไปมักใช้การสังเคราะห์แบบสเคราฟ (Skraup synthesis) เช่น ถ้าต้องการเตรียมควินะลีนรีเอเจนต์ที่ใช้คือ แอนิลีน (aniline) กลีเซอรอล กรดซัลฟิวริกเข้มข้น และตัวออกซิไดส์ซึ่งได้แก่ เทลือเฟอร์ริกหรือไนโตรเบนซีน ดังสมการ 6.29

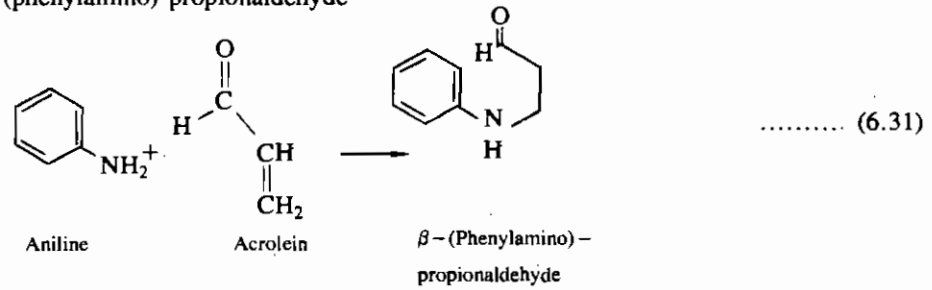


กลไกปฏิกิริยาของการสังเคราะห์แบบสเคราฟเป็นไปตามขั้นตอนดังนี้

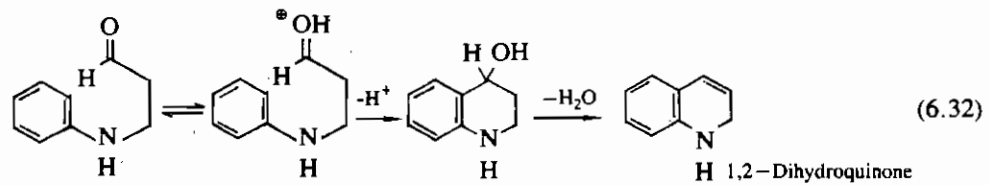
(1) กรดซัลฟิวริกร้อนจะช่วยขจัดน้ำออกจากกลีเซอรอล ให้ผลผลิตเป็นอะโครลีน (acrolein)



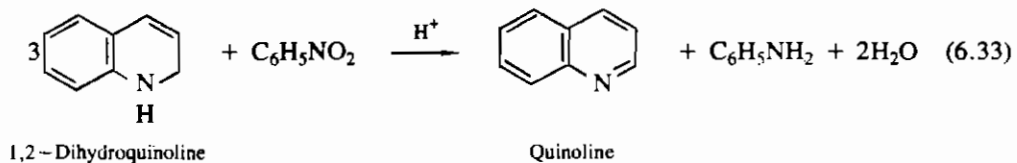
(2) แอนิลีนทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าทำปฏิกิริยาการเพิ่มกับอะโครลีน ให้ผลผลิตในขั้นนี้คือ β -(phenylamino) propionaldehyde



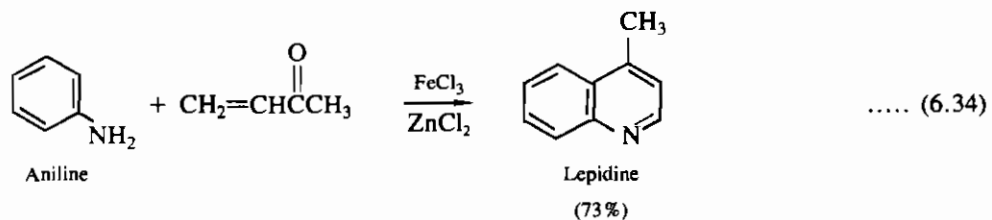
(3) คาร์บอนในหมู่คาร์บอนิลจะทำหน้าที่เป็นอิเล็กโทรไฟล์เข้าทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์กับวงเบนซีน ขั้นตอนนี้เป็นการทำให้ไซกิงปิดเป็นวง (ring-closing step)



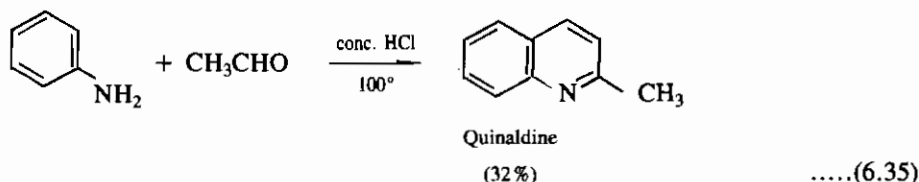
(4) ปฏิกิริยาออกซิเดชันโดยไนโตรเบนซีนจะทำให้วงที่เพิ่งเกิดขึ้นใหม่กลายเป็นวงแอโรแมติก



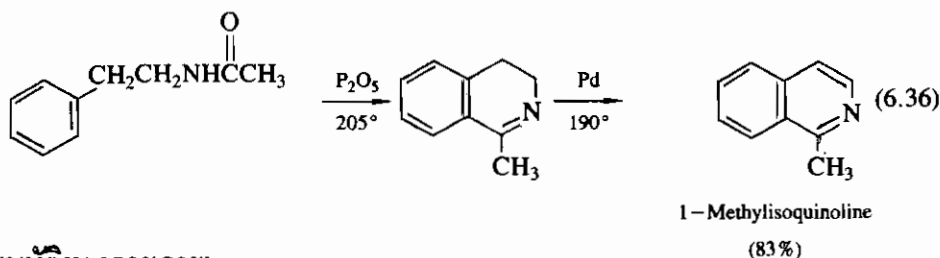
การสังเคราะห์แบบสเตราฟเพื่อเตรียมควินะลินสามารถประยุกต์เพื่อใช้สังเคราะห์อนุพันธ์ควินะลินได้ เช่น ใช้ α,β -unsaturated ketone แทนกลีเซอรอล ก็จะได้ lepidine ซึ่งเป็นอนุพันธ์ควินะลิน ดังสมการ 6.34



ถ้าใช้แอลดิไฮด์อิ่มตัว เช่น แอซีทัลดีไฮด์ แอซีทัลดีไฮด์จะเกิดปฏิกิริยาการควบแน่นกันเองแบบแอลดอลให้ผลผลิตเป็น α,β -unsaturated aldehyde ก่อน แล้วจึงค่อยทำปฏิกิริยากับแอนิลีนต่อไป ได้ผลผลิตเป็นอนุพันธ์ควินะลินที่มีชื่อว่า quinaldine ดังสมการ 6.35



6.4.2.2 ไอโซควินะลินและอนุพันธ์ไอโซควินะลิน ไอโซควินะลินและอนุพันธ์ไอโซควินะลินมีวิธีเตรียมโดยการสังเคราะห์แบบบิชเลอร์แนเพียร์สกี (Bischler–Napieralski synthesis) ตัวอย่างเช่น ใช้ออนุพันธ์เอซิลของ β -phenylethylamine ทำปฏิกิริยากับสารดูดน้ำ เช่น P_2O_5 เกิดเป็นสารประกอบจำพวก dihydroisoquinone ก่อน แล้วจึงจะถูกออกซิไดส์ต่อไปให้ผลผลิตเป็นอนุพันธ์ไอโซควินะลิน ดังสมการ 6.36



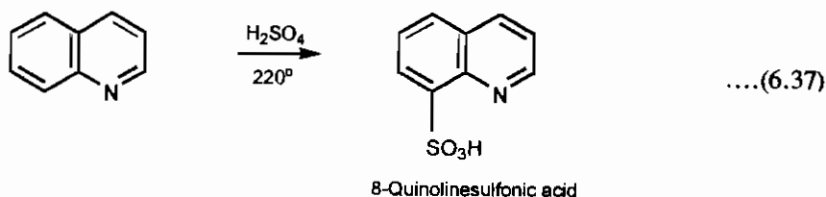
6.4.3 สมบัติทางกายภาพ

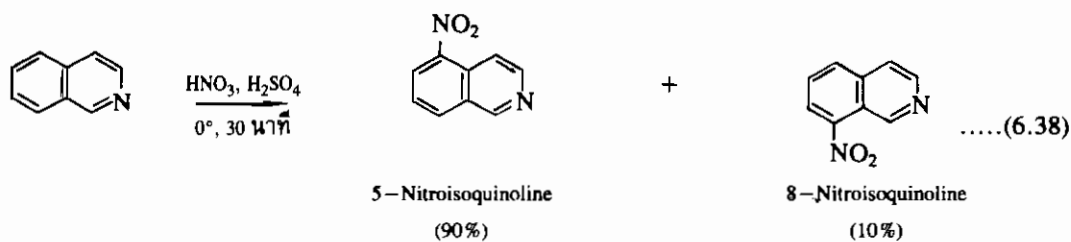
ควินะลินเป็นของเหลวไม่มีสี แต่จะมีสีออกดำมากขึ้นตามระยะเวลาที่ตั้งทิ้งไว้ เป็นสารดูดความชื้น ละลายในน้ำ แอลกอฮอล์ อีเทอร์ และคาร์บอนไดซัลไฟด์ มีจุดเดือด 238°

ไอโซควินะลินเป็นเกล็ดหรือของเหลวไม่มีสี มีจุดหลอมเหลว 23° จุดเดือด 243° ไม่ละลายในน้ำ ละลายในกรดแร่เจือจางและในตัวทำละลายอินทรีย์เป็นส่วนใหญ่

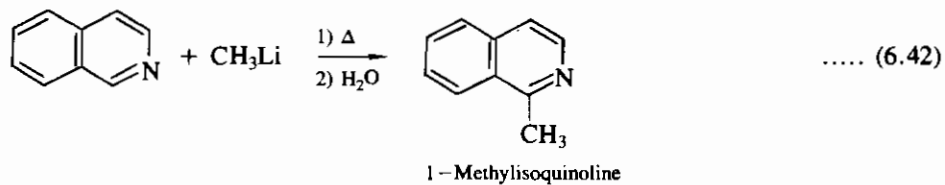
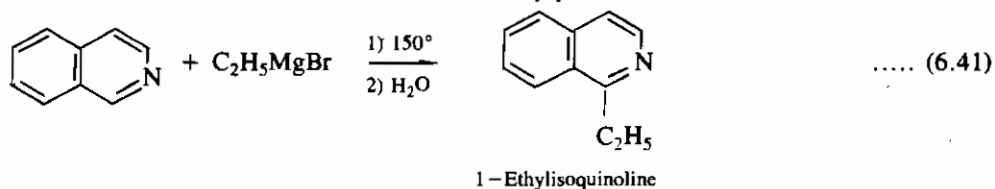
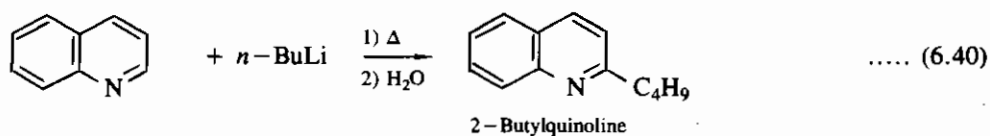
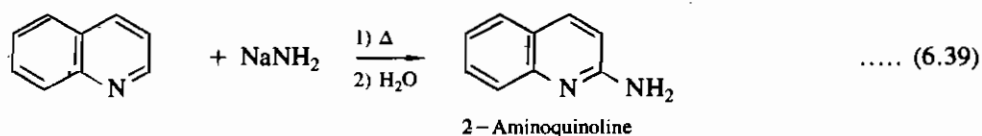
6.4.4 สมบัติทางเคมี

6.4.4.1 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ ควินะลินและไอโซควินะลินทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ได้วงกว้างกว่าพีระดิน เพราะสามารถเกิดปฏิกิริยาได้ในสารละลายที่เป็นกรดแก่และเข้าทำปฏิกิริยาได้ทั้ง ๑ ที่มีโปรตอนเกาะอยู่ (protonated form) การแทนที่จะเกิดขึ้นที่ตำแหน่ง 5 และ 8 ในวงเบนซีน ไม่ใช่วงพีระดิน เพราะในวงเบนซีนมีความหนาแน่นของประจุบวกน้อยกว่าในวงพีระดิน ส่วนเหตุผลของการแทนที่ที่ตำแหน่ง 5 และ 8 ใช้หลักการพิจารณาเช่นเดียวกับแนพทะลิน





6.4.4.2 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ กวีนะลีนและไอโซควีนะลีนสามารถทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ได้เช่นเดียวกับพีระดิน ตำแหน่งที่เกิดการแทนที่คือตำแหน่งแอลฟาถัดจากไนโตรเจนอะตอมในวงพีระดิน



คำถามบทที่ 6

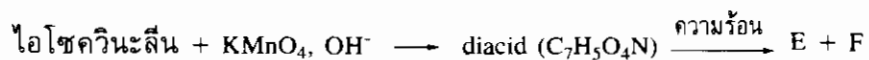
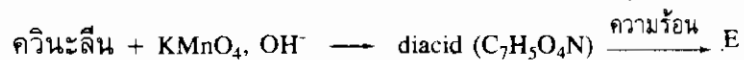
- 6.1 จงเขียนสูตรโครงสร้างและชื่อของผลผลิตจากปฏิกิริยาต่อไปนี้
- (1) ไทอะฟีน + กรดซัลฟูริกเข้มข้น
 - (2) ไทอะฟีน + อะซีติกแอนไฮไดรด์, ZnCl_2
 - (3) ไทอะฟีน + อะซีทิลคลอไรด์, TiCl_4
 - (4) ไทอะฟีน + Br_2 1 โมล
 - (5) ผลผลิตจาก (4) + Mg ; ตามด้วย CO_2 และ H^+ ตามลำดับ
 - (6) พีโรล + pyridine : SO_3
 - (7) พีโรล + H_2 , Ni \longrightarrow $\text{C}_4\text{H}_9\text{N}$
 - (8) เฟอร์ฟิวแรล + แอซีโตน + เบส
 - (9) ควินะลีน + $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$
 - (10) ไอโซควินะลีน + *n*-butyllithium
- 6.2 วงฟิวแรนจะเปิดออกเมื่อให้ทำปฏิกิริยากับกรดซัลฟูริก แต่ 3-furoic acid สามารถทำปฏิกิริยาซัลฟะเนชันกับ fuming sulfuric acid ที่ตำแหน่ง 5 หรือทำปฏิกิริยาโบรมิเนชันกับโบรมีนอุณหภูมิ 100° ที่ตำแหน่ง 5 ได้ เพราะเหตุใด
- 6.3 เฟอร์ฟิวแรลทำปฏิกิริยากับสารละลายที่เข้มข้นของโซเดียมไฮดรอกไซด์ในน้ำ จะให้ผลผลิตอะไร
- 6.4 พีโรลิดีน (pyrrolidine) ทำปฏิกิริยากับรีเอเจนต์ต่อไปนี้ แล้วให้ผลผลิตอะไร
- (1) HCl ในน้ำ
 - (2) NaOH ในน้ำ
 - (3) อะซีติกแอนไฮไดรด์
 - (4) เบนซีนซัลฟอนิลคลอไรด์ + NaOH ในน้ำ
 - (5) เมทิลไอโอไดด์ ตามด้วย NaOH ในน้ำ
 - (6) ผลผลิตจาก (5) กับเมทิลไอโอไดด์ ตามด้วย Ag_2O และความร้อนสูง

- 6.5 จงเขียนสูตรโครงสร้างและชื่อของผลผลิตที่ได้เป็นส่วนใหญ่จากปฏิกิริยาของพีระดินกับรีเอเจนต์ต่อไปนี้
- | | |
|---|--|
| (1) Br_2 , 300° | (2) H_2SO_4 , 350° |
| (3) อะซีทิลคลอไรด์, AlCl_3 | (4) KNO_3 , H_2SO_4 , 300° |
| (5) NaNH_2 , ความร้อน | (6) $\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}$ |
| (7) สารละลายเจือจางของ HCl ในน้ำ | (8) สารละลายเจือจางของ NaOH ในน้ำ |
| (9) อะซีติกแอนไฮไดรด์ | (10) เบนซีนซัลฟอนิลคลอไรด์ |
| (11) เอทิลโบรไมด์ | (12) เบนซิลคลอไรด์ |
| (13) peroxybenzoic acid | (14) peroxybenzoic acid ตามด้วย HNO_3 , H_2SO_4 |
- 6.6 2-Aminopyridine ทำปฏิกิริยาในเทอร์ชันหรือซัลฟะเนชันที่ภาวะปฏิกิริยาไม่รุนแรงเท่ากับของพีระดิน การแทนที่จะเกิดที่ตำแหน่ง 5 เป็นส่วนใหญ่ จงอธิบายถึงสาเหตุต่าง ๆ เหล่านี้
- 6.7 เนื่องจากพีระดินทำปฏิกิริยาในเทอร์ชันได้ยาก จึงมักเตรียม 3-aminopyridine จากกรดนิโคตินิก จงแสดงวิธีเตรียม 3-aminopyridine จาก β -picoline
- 6.8 จงเรียงลำดับสภาพเบสจากน้อยไปหามากของอะมีน (RCH_2NH_2) อิมีน ($\text{RCH}=\text{NH}$) และไนไตรล์ ($\text{RC}\equiv\text{N}$)
- 6.9 Ethyl bromosuccinate เปลี่ยนไปเป็น ethyl fumarate ซึ่งเป็นเอสเทอร์ไม่อิ่มตัวโดยการกระทำของพีระดิน อยากทราบว่าพีระดินทำหน้าที่อะไร และการใช้พีระดินดีกว่าการใช้ KOH ที่ละลายในเอทานอลซึ่งใช้กันโดยทั่วไปอย่างไร
- 6.10 Pyridine N-oxide ทำปฏิกิริยาในเทอร์ชันได้อย่างว่องไวเกิดการแทนที่ที่ตำแหน่ง 4 ซึ่งผิดแผกไปจากพีระดิน จงอธิบายถึงสาเหตุของความว่องไวและตำแหน่งการแทนที่ของ pyridine N-oxide
- 6.11 Pyridine N-oxide ไม่เพียงแต่จะมีความว่องไวต่อปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์เท่านั้น แต่มีความว่องไวต่อปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ด้วย ตัวอย่างเช่น 4-nitropyridine N-oxide ทำปฏิกิริยากับกรดไฮโดรโบรมิก ให้ผลผลิตคือ 4-bromopyridine N-oxide จงอธิบายถึงสาเหตุของความว่องไวและตำแหน่งการแทนที่ของ 4-nitropyridine N-oxide

6.12 ในการประยุกต์ใช้วิธีการสังเคราะห์แบบสเคราะห์ ถ้าใช้สารตั้งต้นต่อไปนี้จะให้ผลผลิตอะไร

- | | |
|--------------------------------|--------------------------------|
| (1) <i>o</i> -nitroaniline | (2) <i>o</i> -aminophenol |
| (3) <i>o</i> -phenylenediamine | (4) <i>m</i> -phenylenediamine |
| (5) <i>p</i> -toluidine | |

4.13 Pyridinecarboxylic acid ซึ่งมีสูตร $(C_5H_4N)COOH$ มีสามไอโซเมอร์ คือ D ซึ่งมีจุดหลอมเหลว 137° E ซึ่งมีจุดหลอมเหลว $234-237^\circ$ และ F ซึ่งมีจุดหลอมเหลว 317° การหาโครงสร้างของไอโซเมอร์เหล่านี้ทำได้ดังนี้



จงหาสูตรโครงสร้างของ D, E และ F

6.14 จงแสดงวิธีเตรียมสารประกอบต่อไปนี้ โดยตั้งต้นจากเบนซีนหรือโทลูอีน และสามารถ
ใช้สารประกอบแอลิฟาติกและสารอนินทรีย์ได้ตามต้องการ

- | | |
|--------------------------|----------------------|
| (1) 1-phenylisoquinoline | (2) 6-nitroquinoline |
|--------------------------|----------------------|

☆☆☆☆☆☆