บทที่ 12
สารประกอบเฮเทอโรไซคลิก

สาระสำคัญ

ความหมายและการจำแนกประเภทสารประกอบ*เฮเทอโรไซคลิก* (Heterocyclic compounds หรือ heterocycles) การเรียกชื่อ ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและสภาพแอโรแมติก เฮเทอโรไซเคิลขนาด 5 อะตอมที่มี 1 เฮเทอโรอะตอม สมบัติทางกายภาพ การเตรียมเบื้องต้น และสมบัติทางเคมี เฮเทอโรไซเคิลขนาด 5 อะตอมที่มีเฮเทอโรอะตอม 2 อะตอมหรือกว่านั้น เฮเทอโรไซเคิลขนาด 6 อะตอม ลักษณะโครงสร้างสมบัติทางกายภาพ สมบัติทางเคมีของสารเหล่านี้บางชนิด และเฮเทอโรไซเคิลที่เชื่อมติดวงเบนซีน

จุดประสงค์การเรียนรู้

เมื่อได้ศึกษาบทเรียนบทนี้แล้วนักศึกษาสามารถ

1. อธิบายลักษณะทางเคมีของวงเฮเทอโรไซคลิกพื้นฐานได้
2. จำแนกประเภท และอธิบายโครงสร้าง และบอกความแตกต่างได้
3. บอกความคล้ายคลึง และ/หรือความแตกต่างระหว่างวงเฮเทอโรไซคลิกกับวงแหวนที่มีเฉพาะคาร์บอนได้
4. อธิบายผลของเฮเทอโรอะตอมที่มีต่อโครงสร้างวงบางชนิด อธิบายสมบัติทางกายภาพและสมบัติเคมีที่เกี่ยวข้องได้
5. อ่านชื่อ และเขียนสูตรโครงสร้างเบื้องต้นของเฮเทอโรไซเคิลบางชนิดได้
6. ระบุประเภทปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นบางชนิดได้
7. อธิบายความหมายของกลุ่มคำหรือชื่อเฉพาะต่างๆ ที่เกี่ยวข้องได้
8. อธิบายประโยชน์และยกตัวอย่างได้

บทนำ

บทนี้เป็นการเกริ่นนำให้นักศึกษารู้จักเคมีของ*สารประกอบเฮเทอโรไซคลิก* ซึ่งเป็นสาขาพิเศษของเคมีอินทรีย์ เป็นสารประกอบที่เป็นวงของคาร์บอนที่มีอะตอมที่ไม่ใช่คาร์บอนอย่างน้อย 1 อะตอมเป็นส่วนหนึ่งของวงแหวน เฮเทอโรอะตอมส่วนใหญ่ ได้แก่ N, O และ S วงเฮเทอโรไซคลิกอาจมีเฮเทอโรอะตอมอื่นๆ เช่น B, Al, P, Si ในวงก็ได้

สารประกอบ*เฮเทอโรไซคลิก*มีจำนวนมากและเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ซึ่งอาจแบ่งออกเป็นสารประกอบแอลิแฟติกและแอโรแมติกได้เช่นกัน วงเฮเทอโรไซคลิกชนิดแอลิแฟติกได้แก่สารประกอบอะมีน อีเทอร์ ไทโออีเทอร์ (thioethers) อะไมด์ เอสเทอร์ชนิดเป็นวง เป็นต้น ซึ่งสมบัติของสารเหล่านี้ขึ้นกับชนิดของเฮเทอโรอะตอมและความเครียดของวง ซึ่งอาจมีได้ตั้งแต่ขนาดเล็ก (3-4 อะตอม) และขนาดทั่วไป (5-7 อะตอม) สำหรับวงเฮเทอโรไซคลิกชนิดแอโรแมติกนั้นจะต่างออกไปคือเป็นวงที่มีสมบัติและเป็นไปตามกฎของ Hückel เช่นเดียวกับวงเบนซีน เพียงแต่มีเฮเทอโรอะตอมอยู่ในวงด้วยนอกไปจากคาร์บอน

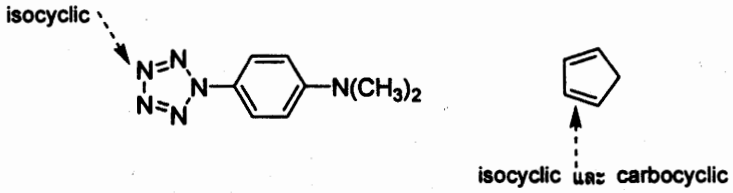
ปัจจุบันสารประกอบเฮเทอโรไซคลิกเป็นกลุ่มของสารอินทรีย์ส่วนใหญ่ ซึ่งเป็นส่วนที่สำคัญมากในโครงสร้าง วงแหวน*เฮเทอโรไซคลิก*พบในสารอินทรีย์จากธรรมชาติจำนวนมาก เช่น แอลคาลอยด์ ในบท*อะมีน* ตัวอย่างบางชนิดอยู่ในบทชีวโมเลกุล วง*เฮเทอโรไซคลิก*เป็นวงแหวนที่มีคาร์บอนและมีอะตอมที่ไม่ใช่คาร์บอนอย่างน้อย 1 อะตอมในวง และอาจมีเฮเทอโรอะตอม 2 หรือ 3 อะตอม วงแหวนอาจอิ่มตัวหรือไม่อิ่มตัวก็ได้ และเฮเทอโรอะตอมในวงอาจเหมือนกันหรือต่างกันก็ได้ สารประกอบเฮเทอโรไซคลิกพบในธรรมชาติมากมายหลายชนิด และที่ไม่พบในธรรมชาติก็มีจำนวนไม่น้อย ส่วนหนึ่งนั้นเป็นสารที่จำเป็นต่อชีวิต สารประกอบ เช่น แอลคาลอยด์ สารปฏิชีวนะ กรดอะมิโนจำเป็น กรดนิวคลีอิก ฮีโมโกลบิน วิตามิน และยาหลายชนิดมีวงเฮเทอโรไซคลิกในโครงสร้าง บทนี้จะกล่าวเฉพาะลักษณะโครงสร้างและความรู้เบื้องต้นที่เกี่ยวกับวงเฮเทอโรไซคลิก ซึ่งจะได้พบเป็นตัวอย่างที่ชัดเจนขึ้นในบทก่อนหน้านี้และบทต่อไป

12.1 ลักษณะโครงสร้าง

สารประกอบที่เป็นวงและมีอะตอมธาตุเพียงชนิดเดียว เรียกสารประกอบ*ไอโซไซคลิก* (Isocyclic compounds) และถ้าวงแหวนนั้นมีเฉพาะอะตอมของคาร์บอน เรียก *คาร์โบไซคลิก* (carbocyclic)

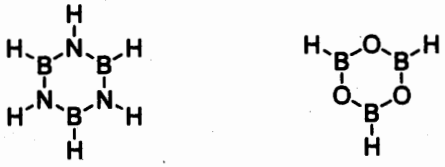
carbocycle heterocycles: X, Y, Z = heteroatoms

<u>ตัวอย่าง</u>



รูปที่ 12.1 *ภาพจำลองลักษณะโครงสร้างของวงแหวน เปรียบเทียบคาร์โบไซคลิกและเฮเทอโรไซคลิก เฮเทอโรอะตอมส่วนใหญ่คือ N, O และ S*

ในกรณีที่วงแหวนมีอะตอมต่างกันอย่างน้อยสองชนิดในวง เรียก สารประกอบ*เฮเทอโรไซคลิก* และเรียกวงแหวนว่า *เฮเทอโรไซเคิล* (heterocycles) และถ้าในวงไม่มีคาร์บอนเลยจะถูกจัดเป็น*เฮเทอโรไซเคิลอนินทรีย์* (inorganic heterocycles) ได้แก่



borazine boroxin

ถ้าในวงมีคาร์บอนอยู่ด้วยแม้มีเพียง 1 อะตอม สารนั้นจะเป็นสารประกอบ*เฮเทอโรไซคลิกอินทรีย์* และเรียก<u>อะตอมอื่นในวงที่ไม่ใช่คาร์บอน</u>เป็น *เฮเทอโรอะตอม* เช่น

thiazole 1,4-oxazine

เฮเทอโรอะตอม S และ N เฮเทอโรอะตอม O และ N

โดยทั่วไปอะตอมธาตุทุกชนิดเป็น*เฮเทอโรอะตอม*ได้ ยกเว้นโลหะแอลคาไล สารประกอบเฮเทอโรไซคลิกที่รู้จักส่วนใหญ่ต่างกันที่ขนาดและจำนวนวงแหวน รวมทั้งจำนวนของเฮเทอโรอะตอมและตำแหน่งในวง วงแหวนขนาดเล็กที่สุดคือวง 3 อะตอม วงมีขนาดใหญ่ขึ้นเรื่อยๆ จนถึง 8, 9, 10 อะตอมหรือกว่านั้น วงแหวนที่สำคัญส่วนใหญ่เป็นวงขนาด 5 หรือ 6 อะตอม

ในบรรดาสารประกอบ*เฮเทอโรไซคลิกอินทรีย์* เฮเทอโรอะตอมส่วนใหญ่เป็น N รองลงมาคือ O และ S ตามลำดับ วงที่มีอะตอมชนิดอื่นๆ เช่น Se, Te, P, As หรือ B พบไม่มากเท่ากับอะตอมข้างต้น

12.1.1 การจำแนกประเภท

จากบทที่ 2 และ 3 จะเห็นว่าสารประกอบไฮโดรคาร์บอนชนิดวง แบ่งเป็น*ไซโคลแอลเคน* (เช่น cyclopentane), *ไซโคลแอลคีน* (เช่น cyclohexene) และ*แอโรแมติกไฮโดรคาร์บอน*ซึ่งมีเบนซีนเป็นตัวแทน การดูเสถียรภาพหรือความไวปฏิกิริยาจึงอาจเทียบกับพวกไฮโดรคาร์บอนชนิดวงได้ การจำแนกประเภท*เฮเทอโรไซเคิล*ทั่วไปจึงคล้ายกัน คือ วงอิ่มตัว (heterocycloalkane), วงไม่อิ่มตัว (heterocycloalkene) และวงแอโรแมติก (heteroaromatic systems)

การจัดกลุ่มในลำดับถัดมาในวงแต่ละขนาดแบ่งตามชนิดและจำนวนของ*เฮเทอโรอะตอม*ในวง เนื่องจากสารเฮเทอโรไซคลิกที่ไม่เป็นแอโรแมติกแตกต่างจากสารที่คล้ายกันแต่เป็นโซ่เปิดน้อยมาก สารเหล่านี้จึงมีสมบัติทางเคมีเช่นเดียวกัน เช่น ถ้าเฮเทอโรอะตอมเป็น O หรือเป็น N จะมีสมบัติแบบอีเทอร์ หรือ อะมีนที่เป็นโซ่เปิดด้วย ถ้าจำกัดอยู่ในกลุ่มเฉพาะของสารประกอบวงเดี่ยวอาจจัดเป็นประเภทต่างๆ ได้ดังนี้

12.1.1.1 <u>*เฮเทอโรไซเคิลอิ่มตัว*</u> (Saturated Heterocycles หรือ Heterocycloalkanes)

วงแหวนไม่มีพหุพันธะ และมีสมบัติทางเคมีแบบเดียวกับสารประกอบแอลิแฟติกคล้ายกันที่เป็นโซ่เปิด

cyclohexane

X = O (oxane)
X = S (thiane)
X = NH (piperidine)

X = O (1,4-dioxane)
X = S (1,4-di thiane)
X = NH (piperazne)

12.1.1.2 *เฮเทอโรไซเคิลไม่อิ่มตัวบางส่วน* (Partially Saturated Heterocycles หรือ Heterocycloalkenes)

เมื่อพหุพันธะ อยู่ระหว่างคาร์บอนสองอะตอมของวงแหวน สารจะมีสมบัติแบบแอลคีนหรือแอลไคน์ (เช่น 3,4-dihydro-2*H*-pyran) เฮเทอโรอะตอมอาจเป็นส่วนหนึ่งของพหุพันธะหรือไม่ก็ได้ เช่น X = O^+ สารจะมีสมบัติคล้ายเกลือ oxenium; X = S^+ สารจะมีสมบัติคล้ายเกลือ sulfenium และ X = N สารจะมีสมบัติคล้าย imine

cyclohexene

X = O (3,4-dihydro-2*H*-pyran)
X = S (thiane)
X = NH (piperidine)

X = O^+ (3,4-dihydro-2*H*-pyran)
X = S^+
X = N

12.1.1.3 *เฮเทอโรไซเคิลที่มีพันธะคู่สลับพันธะเดี่ยวรอบวง* (Heteroannulenes)

เมื่อเปรียบเทียบกับวง annulene เฮเทอโรไซเคิลอาจมี 2 แบบ คือ

— วงแหวนขนาดเท่าเดิม (CH ในวง annulene ถูกแทนด้วย X)

— วงแหวนเล็กลง (HC=CH ในวง annulene ถูกแทนด้วย X)

ตัวอย่าง เช่น

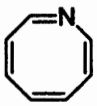
benzene
[6]annulene

X = O^+ (pyrylium salt)
X = S^+ (thinum salt)
X = N (pyridine)

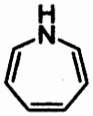
X =N (pyrimidine)

X = O (furan)
X = S (thiophene)
X = NH (pyrrole)

cyclooctatetraene



azocine



azepine

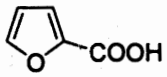
12.1.1.4 *แอโรแมติกเฮเทอโรไซเคิล* หรือ*เฮเทอโรแอรีน* (Heteroaromatic Systems)

ได้แก่วงแหวนที่มีสภาพแอโรแมติกและมีสมบัติที่เป็นไปตามกฎของ Hückel เช่นเดียวกับแอโรแมติกไฮโดรคาร์บอนแบบเบนซีน เช่น มี π-อิเล็กตรอนจำนวน [4n+2] อิเล็กตรอนเคลื่อนได้รอบวง ซึ่งเป็น [6]annulene

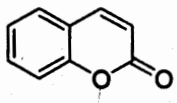
12.2 การเรียกชื่อ

วงแหวนเฮเทอโรไซคลิกแต่ละแบบมีชื่อเรียกแต่ละวง และมีชื่อเฉพาะตัวจากแหล่งกำเนิด หรือสมบัติเฉพาะตัว โดยเฉพาะวงอะมีนซึ่งแม้จะไม่สื่อถึงข้อมูลทางโครงสร้างแต่ก็นิยมใช้อย่างกว้างขวาง

ethylene oxide



pyromucic acid



coumarin

ส่วนชื่อตามระบบ[1]จะมาจากโครงสร้าง มีหลักวิธีที่สามารถบอกถึงลักษณะโครงสร้างได้ ชื่อตามระบบของ Hantzsch-Widman เหมาะสำหรับวงขนาด 3 ถึง 10 อะตอม สำหรับวงใหญ่กว่านั้นใช้ระบบการแทนที่ (replacement nomenclature)

12.2.1 ระบบ Hantzsch-Widman

ชนิดของเฮเทอโรอะตอม แสดงด้วยคำนำหน้า ซึ่งจัดเรียงตามลำดับความสำคัญจากมากไปน้อยไว้ในตาราง 12.1 ส่วน*ขนาดของวง* แสดงด้วยคำลงท้ายในตาราง 12.2 ส่วนใหญ่มาจากภาษาละตินที่หมายถึงตัวเลข เช่น

ir จาก tri
et จาก tetra
ep จาก hepta
oc จาก octa
on จาก nona
ec จาก deca

[1] ชื่อตามระบบ IUPAC ใช้อิงตามระบบการเรียกวงเฮเทอโรไซคลิกของ *Hantzsch-Wildman Nomenclature* และระบบการแทนที่ (Replacement Nomenclature)

ตารางที่ 12.1 คำนำหน้า (prefix) สำหรับเฮเทอโรอะตอมบางชนิด

ลำดับที่มาก่อน	*เฮเทอโรอะตอม*	*เวเลนซ์*	*คำนำหน้า*
1	Oxygen	2	Oxa
2	Sulfur	2	Thia
3	Selenium	2	Selena
4	Tellurium	2	Tellula
5	Nitrogen	3	Aza
6	Phosphorus	3	Phospha
7	Arsenic	3	Arsa
8	Antimony	3	Stiba
9	Bismuth	3	Bisma
10	Silicon	4	Sila

ตารางที่ 12.2 คำที่แสดงขนาดวง และคำลงท้ายของวงเฮเทอโรไซคลิก

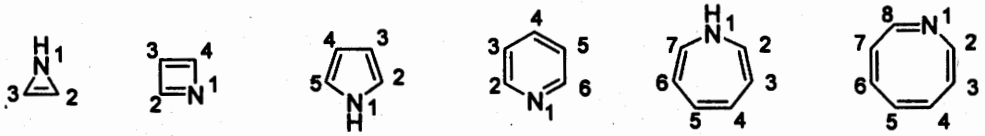
ขนาดวง (อะตอม)	*คำบอกขนาดวง*	*คำลงท้ายสำหรับวงไม่อิ่มตัว*		*คำลงท้ายสำหรับวงอิ่มตัว*	
		มี N	*ไม่มี N*	*มี N*	*ไม่มี N*
3	ir	-irine	-irene	-iridine	-irane
4	et	-ete	-ete	-etidine	-etane
5	ol	-ole	-ole	-olidine	-olane
6	in	-ine	-in		-inane (-ane)
7	ep	-epine	-epin		-epane
8	oc	-ocine	-ocin		-ocane
9	on	-onine	-onin		-onane
10	ec	-ecine	-ecin		-ecane

ระบบวงแหวนเดี่ยว

วงแหวนวงเดี่ยวที่มีจำนวนพันธะคู่สูงสุด (maximum number of noncumulative) จัดเป็นโครงสร้างหลักสำหรับระบบวงเดี่ยวของวงแต่ละขนาด การเรียกชื่อวงเฮเทอโรไซคลิกวงเดี่ยวขนาด 3 ถึง 10 อะตอมทำได้โดยใช้คำนำหน้า จากตารางที่ 12.1 นำมารวมกับคำที่แสดงต้นกำเนิดเดิมและคำลงท้ายจากตารางที่ 12.2 ดังนี้

– ขึ้นด้วยเฮเทอโรอะตอม (ตัดอักษรลงท้าย *a*)

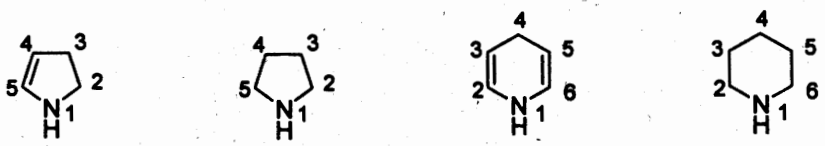
– ตามด้วยคำลงท้ายที่บอกขนาดและสถานะความอิ่มตัวของวงแหวน (ตาราง 12.2) ขอให้สังเกตว่า IUPAC ยอมรับการใช้ชื่อเฉพาะสำหรับวงบางขนาด เป็นชื่อตามระบบด้วย เช่น pyrrole, pyridine



azirine azete pyrrole pyridine azepine azocine

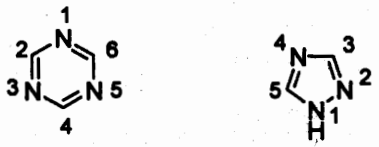
– วงแหวนไม่อิ่มตัวบางส่วนและวงอิ่มตัวแสดงด้วยคำลงท้ายตามตาราง 12.2 ถ้าไม่มีระบุไว้ให้นำหน้าด้วยคำ เช่น dihydro-, tetrahydro-

oxirane oxirene aziridine oxetane



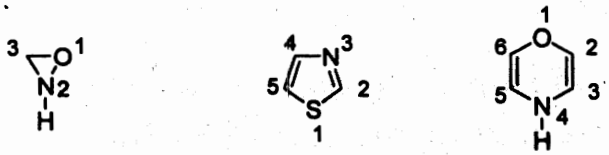
2,3-dihydropyrrole pyrrolidine 1,4-dihydropyridine piperidine

– เฮเทอโรอะตอมอยู่ตำแหน่งที่ 1 หรือตำแหน่งน้อยที่สุด และถ้ามีเหมือนกันมากกว่า 1 อะตอมต้องบอกจำนวนที่มี



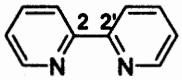
1,3,5-triazine 1,2,4-triazole

– ถ้าเฮเทอโรอะตอมต่างชนิดกัน 2 หรือ 3 อะตอมในวง ให้เรียงลำดับ (ตามตาราง 12.1) เรียงคำนำหน้าตามความสำคัญของเฮเทอโรอะตอม เช่น O, S และ N ตามลำดับ



oxaziridine thiazole 1,4-oxazine

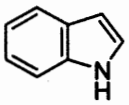
– *เฮเทอโรไซเคิล*ที่เหมือนกันและต่อกันด้วยพันธะเดี่ยว 1 พันธะ ใช้คำนำหน้าที่บอกจำนวนวงเป็น bi-, tert-, quarter- เช่น



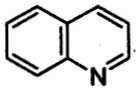
2,2'-bipyridine

วงเฮเทอโรไซคลิกที่เชื่อมติดวงเบนซีน (Bicyclic Benzo-fused Heterocycles)

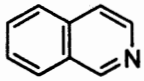
วงเฮเทอโรไซเคิลที่ใช้อะตอมที่ติดกันร่วมกันสองอะตอมกับวงเบนซีน หลายชนิดมีชื่อเฉพาะซึ่งชื่อตามระบบยอมรับการใช้ เช่น indole, quinoline, isoquinoline



indole

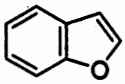


quinoline



isoquinoline

ในกรณีที่ไม่มี ให้เรียกเฮเทอโรไซเคิลชนิดนั้นๆและนำหน้าด้วย *benzo-* เช่น



benzofuran

12.2.2 การเรียกตามระบบการแทนที่ (Replacement nomenclature)

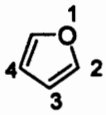
เฮเทอโรไซเคิลวงเดี่ยว ให้อิงตามขนาดวงของคาร์บอน เรียกโดยแทนคาร์บอนในวงด้วย*เฮเทอโร*อะตอม

- ขึ้นต้นด้วยชนิดของเฮเทอโรอะตอม ตามตาราง 12.1
- ตามด้วยชื่อวงคาร์บอนตามขนาดวง
- ลำดับเฮเทอโรอะตอมและการกำหนดตำแหน่ง เช่นเดียวกับระบบแรก

ตัวอย่างเช่น วงแหวนที่มีชื่อสามัญต่อไปนี้

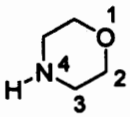
Ethylene oxide = oxacyclopropane
Furan = oxacyclopenta-2,4-diene
Pyridine = azabenzene
Morpholine = 1-oxa-4-azacyclohexane

oxacyclopropane
(ethylene oxide)



oxacyclopenta-2,4-diene
(furan)

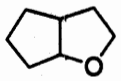
azabenzene
(pyridine)



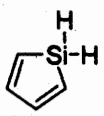
1-oxa-4-azacyclohexane
(morpholine)

และ

azacyclobutadiene

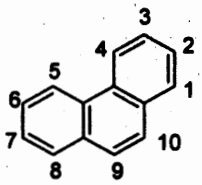


2-oxabicyclo[3.3.0]octane

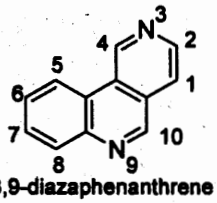


sila-2,4-cyclopentadiene

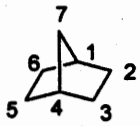
สำหรับการเรียก bicyclic และ polycyclic systems จะขึ้นด้วยชนิดของเฮเทอโรอะตอมเช่นกัน แต่เลขตำแหน่งยังคงเป็นไปตามเลขตำแหน่งของวงไฮโดรคาร์บอน เช่น



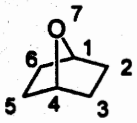
phenanthrene



3,9-diazaphenanthrene



bicyclo[2.2.1]heptane



7-oxa-bicyclo[2.2.1]heptane

12.3 เฮเทอโรไซเคิลขนาดห้าอะตอม

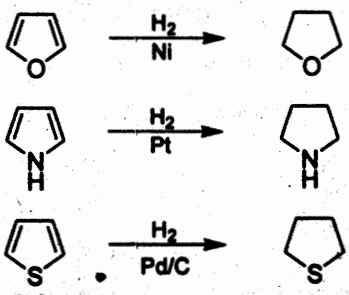
12.3.1 เฮเทอโรไซเคิลห้าอะตอม-ชนิดอิ่มตัว

tetrahydrofuran (THF)

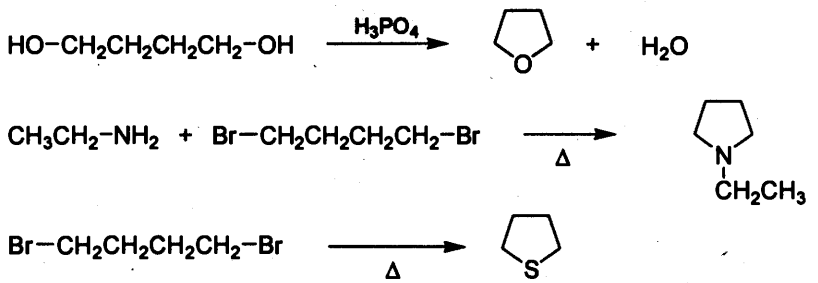
pyrrolidine

tetrahydrothiophene

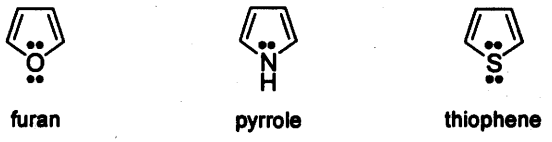
วงอิ่มตัวขนาดห้าอะตอมมีความเครียดเชิงมุมเล็กน้อย สมบัติทางเคมีของเฮเทอโรไซเคิลชนิดอิ่มตัวจึงคล้ายสารประเภทเดียวกันที่เป็นโซ่เปิด วงที่มีขนาดห้าอะตอมมักเตรียมจาก*แอโรแมติกเฮเทอโรไซเคิล*ที่สอดคล้องกัน ซึ่งได้จากปิโตรเลียม



นอกจากนี้อาจเตรียมด้วยปฏิกิริยาการแทนที่ภายในโมเลกุลได้เช่นกัน

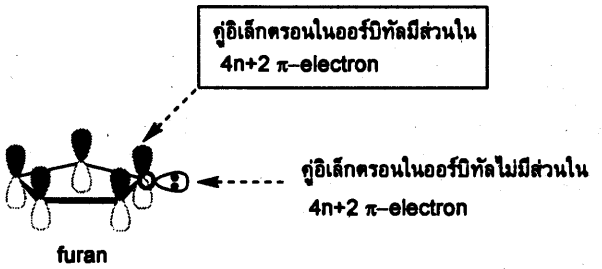


12.3.2 แอโรแมติกเฮเทอโรไซเคิล



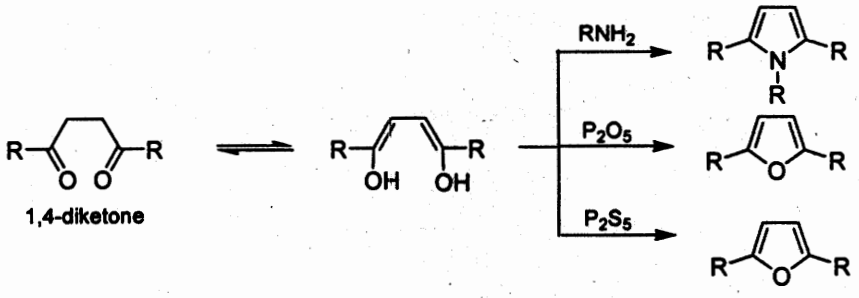
เฮเทอโรไซเคิลที่มีพันธะไพ 2 พันธะ (อาจจัดเป็นอนุพันธ์ของ 1,3-butadiene) มีสมบัติเป็นแอโรแมติกและเกิดปฏิกิริยาการแทนที่มากกว่าปฏิกิริยาการเติม

N, O และ S เป็นอะตอมที่มีคู่อิเล็กตรอนอย่างน้อย 1 คู่ ซึ่งอยู่ในออร์บิทัล *p* ซึ่งขนานกับออร์บิทัล *p* ของคาร์บอนทั้งสี่อะตอม และเข้าไปมีส่วนร่วมในระบบไพอิเล็กตรอนทั้งสี่ของคาร์บอน และสามารถเหลื่อมซ้อนทางด้านข้างทำให้ไพอิเล็กตรอนเคลื่อนที่ได้รอบวง และมีจำนวนที่เป็นไปตามกฎของ Hückel สำหรับ O และ S ซึ่งมีคู่อิเล็กตรอน 2 คู่ ซึ่งคู่ที่สองอยู่ในออร์บิทัล sp^2 จึงไม่มีส่วนในระบบไพอิเล็กตรอนของวง



<u>การเตรียมอนุพันธ์ของ furan, pyrrole และ thiophene</u>

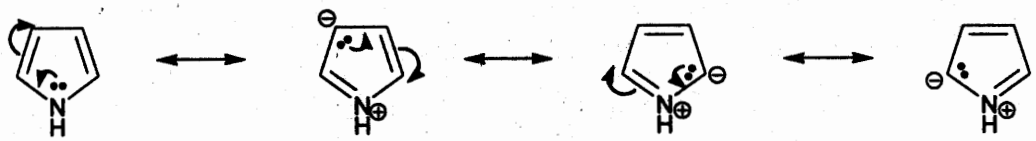
ฟิวแรน, พีโรล และ*ไทโอฟีน* (furan, pyrrole และ thiophene) ที่ไม่ถูกแทนที่ได้จากปิโตรเลียม อนุพันธ์ที่มีการแทนที่อาจเตรียมได้จากปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ หรือได้จากวิธีของ Paal–Knoor ซึ่งเป็นปฏิกิริยาปิดวง (cyclization) ของ 1,4-diketones กับ NH_3, อะมีน, P_2O_5 หรือ P_2S_5 การปิดวงเกิดผ่านปฏิกิริยาขจัดน้ำ ให้พันธะคู่ 2 พันธะ และเกิดสภาพแอโรแมติก



12.3.3 ปฏิกิริยาเคมี

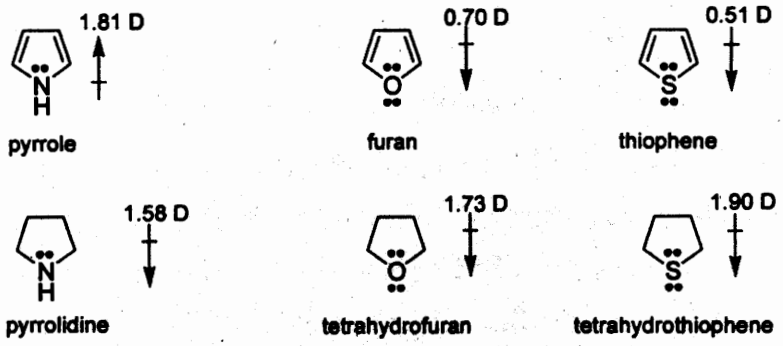
ความไวปฏิกิริยา: เมื่อเปรียบเทียบค่าไดโพลโมเมนต์ของ *พีโรล ฟิวแรน* และ*ไทโอฟีน* ของ*พีโรล*จะมีทิศทางตรงข้าม โดยขั้วบวกของ*พีโรล*อยู่ที่ N ทั้ง ๆที่สภาพไฟฟ้าลบสูงกว่า C

การเคลื่อนอิเล็กตรอนในวงของ*พีโรลทำให้เกิดประจุลบที่คาร์บอนทั้งสี่อะตอมของวง* และประจุบวกอยู่ที่ N แสดงว่าการกระจายอิเล็กตรอนในโครงสร้างเรโซแนนซ์มีผลมากกว่าค่าสภาพไฟฟ้าลบของ N



รูปที่ 12.2 โครงสร้างเรโซแนนซ์ของ*พีโรล*

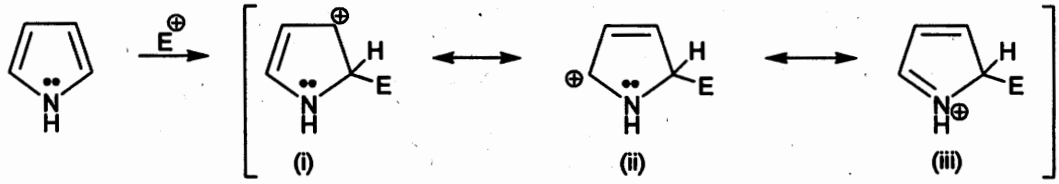
การเคลื่อนอิเล็กตรอนมีผลกับทิศทางของไดโพลโมเมนต์ของ*ฟิวแรน*และ*ไทโอฟีน* เช่นกัน แต่น้อยกว่าสภาพไฟฟ้าลบ สภาพขั้วลบจึงอยู่ที่ O หรือ S อย่างไรก็ดีเรโซแนนซ์ทำให้ไดโพลโมเมนต์ของทั้งคู่มีค่าน้อยกว่าของสารอิ่มตัวที่โครงสร้างสอดคล้องกัน (THF และ tetrahydrothiophene) สำหรับ*พีโรลลิดีน* (pyrrolidine) ซึ่งมีโครงสร้างคล้ายกับ*พีโรล*และเป็นสารอิ่มตัว ไม่มีการเรโซแนนซ์ขั้วลบจึงมาทางไนโตรเจน



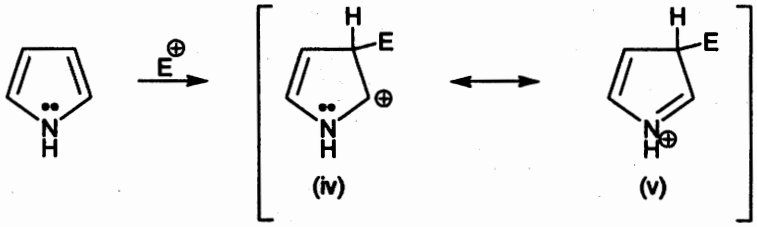
รูปที่ 12.3 ไดโพลโมเมนต์ของเฮเทอโรไซเคิลขนาด 5 อะตอม ที่เป็นแอโรแมติก (แถวบน) และวงอิ่มตัวที่สอดคล้องกัน (แถวล่าง)

12.3.3.1 *ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์*

พีโรล, ฟิวแรน และ*ไทโอฟีน* ไวต่อปฏิกิริยานี้มากกว่าเบนซีน การแทนที่เกิดตำแหน่งที่ 2 (ตำแหน่ง α ของเฮเทอโรอะตอม) เนื่องจากอินเตอร์มีเดียตที่เกิดขึ้นจากการเข้าตำแหน่ง 2 มีเสถียรภาพสูงกว่า เพราะมีโครงสร้างที่เป็นส่วนร่วมมากกว่าการเข้าตำแหน่งที่ 3

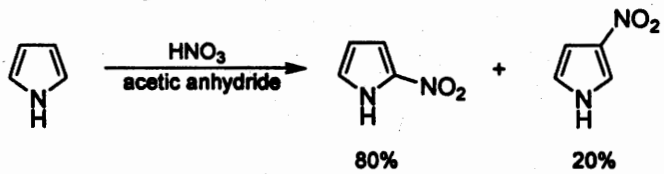


รูปที่ 12.4 โครงสร้างเรโซแนนซ์ของอินเตอร์มีเดียตเมื่ออิเล็กโตรไฟล์เข้าแทนที่ตำแหน่งที่ 2 ของ*พีโรล*

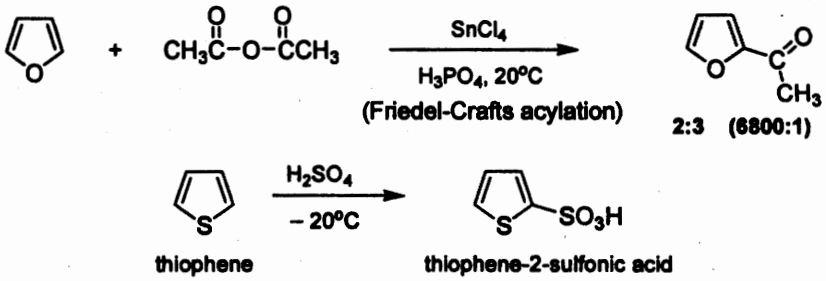


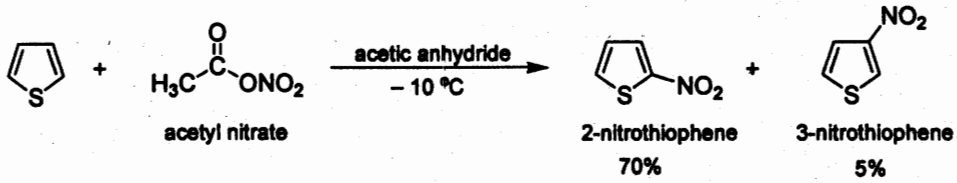
รูปที่ 12.5 โครงสร้างเรโซแนนซ์ของอินเตอร์มีเดียตเมื่ออิเล็กโตรไฟล์เข้าแทนที่ตำแหน่งที่ 3

การแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ที่วง (เช่น *พีโรล*) จึงได้สารที่มีการแทนที่ตำแหน่ง 2 มากกว่า เช่น ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไนโตร



*ไทโอฟีน*มีสมบัติเป็นแอโรแมติกมากกว่า*พีโรล* และว่องไวต่อปฏิกิริยาน้อยกว่า เกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ ไม่เกิดปฏิกิริยาการเติม ส่วน*ฟิวแรน*มีสภาพแอโรแมติกน้อยที่สุดเนื่องจาก O มีสภาพไฟฟ้าลบสูงเมื่อเทียบกับ N และ S *ฟิวแรน*จึงว่องไวต่อปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์มากกว่า และเกิดการแทนที่ในตำแหน่งที่ 2 เช่นกัน



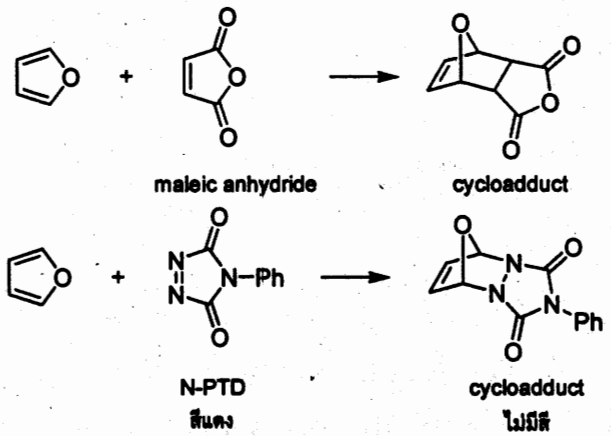


12.3.3.2 *ปฏิกิริยากับไฮโดรเจนและโลหะตัวเร่ง*

ปฏิกิริยานี้นำไปใช้เตรียมวงเฮเทอโรไซคลิกอิ่มตัวได้ สำหรับ*ไทโอฟีน*มีซัลเฟอร์ ซึ่งเป็นตัวหน่วงการทำงานของตัวเร่ง (catalyst poison) ถ้าใช้ตัวเร่งไม่เหมาะอาจไม่เกิดปฏิกิริยา เช่น เมื่อใช้ Raney Ni อาจเกิดปฏิกิริยาขจัดซัลเฟอร์ได้ *n*-butane ปฏิกิริยานี้อาจใช้ Pd/C เป็นตัวเร่งได้ (หัวข้อ 12.3.1)

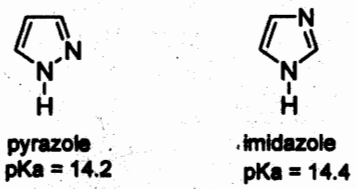
12.3.3.3 *ปฏิกิริยา Diels-Alder*

เป็นปฏิกิริยา cycloaddition ซึ่งเกิดได้กับ*แอโรแมติกเฮเทอโรไซเคิล*ขนาด 5 อะตอม โดยเฉพาะ*ฟิวแรน* โครงสร้างแบบ 1,3-butadiene ในวง เกิดปฏิกิริยานี้กับพันธะไพของ dienophile ให้วงแหวนขนาดหกอะตอม เช่น ปฏิกิริยากับ maleic anhydride และปฏิกิริยากับ 4-phenyl-1,2,3-triazolin-3,5-dione (N-PTD)

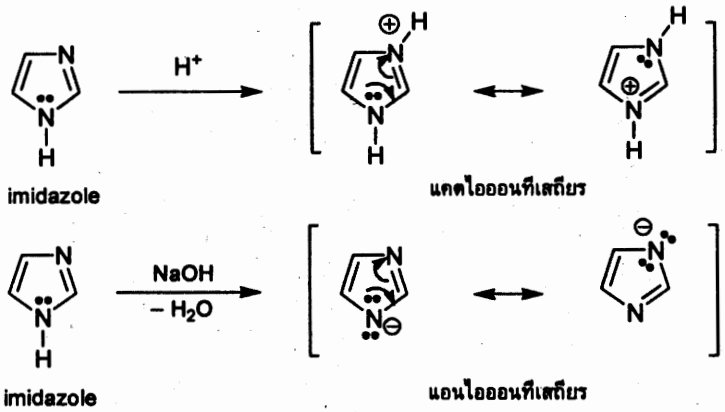


12.3.4 เฮเทอโรไซเคิลห้าอะตอมที่มี N 2 อะตอมขึ้นไป

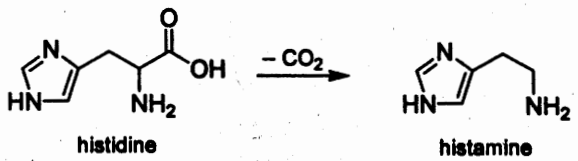
12.3.4.1 *วงแหวนที่มี N 2 อะตอม* (diazoles) ได้แก่ imidazole และ pyrazole



อิมิเดโซล (imidazole) เป็นกรดแก่กว่า*พีโรล* ส่วน*พีราโซล* (pyrazole) เป็นเบสอ่อนกว่า*อิมิเดโซล* เพราะมี N อยู่ติดกันอีกอะตอม เมื่อ*อิมิเดโซล*และ*พีราโซล*ทำปฏิกิริยากับโปรตอน หรือทำปฏิกิริยากับเบส (NaOH) จะให้แคตไอออนและแอนไอออนที่เสถียรมาก เพราะเกิดการเรโซแนนซ์ได้



สารประกอบในธรรมชาติที่มีวง*อิมิเดโซล* ได้แก่กรดอะมิโนจำเป็น*ฮิสทิดีน* (histidine) ปฏิกิริยาที่เกิดในร่างกายอันหนึ่งคือการขจัดคาร์บอนไดออกไซด์ที่ให้ *ฮิสทามีน* (histamine)



12.3.4.2 <u>*วงแหวนที่มี N 3 อะตอม*</u> (triazoles) ได้แก่ 1,2,3-triazole และ 1,2,4-triazole

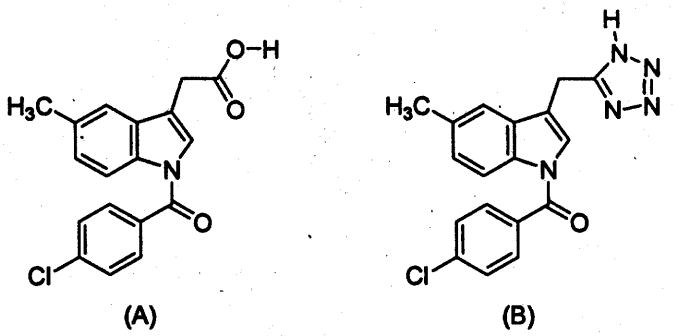
1,2,3-triazole pKa = 9.3 | 1,2,4-triazole pKa = 10.0

เป็นเบสที่อ่อนเช่นเดียวกับ*พีริดีน* แต่เป็นกรดแก่กว่า*อิมิเดโซล* (pK_a = 14.4)

12.3.4.3 <u>*วงแหวนที่มี N 4 อะตอม*</u> (tetrazoles) มีไอโซเมอร์เดียว

tetrazole

เป็นวงแหวนที่เป็นกรดมีค่า pK_a ใกล้เคียงกรดคาร์บอกซิลิก (pK_a = 4.9) ใช้เป็น*ไอโซสเตียร์* (isostere) แทนหมู่คาร์บอกซิลในการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างบางส่วนในโมเลกุลยาเพื่อให้มีประโยชน์มากขึ้น

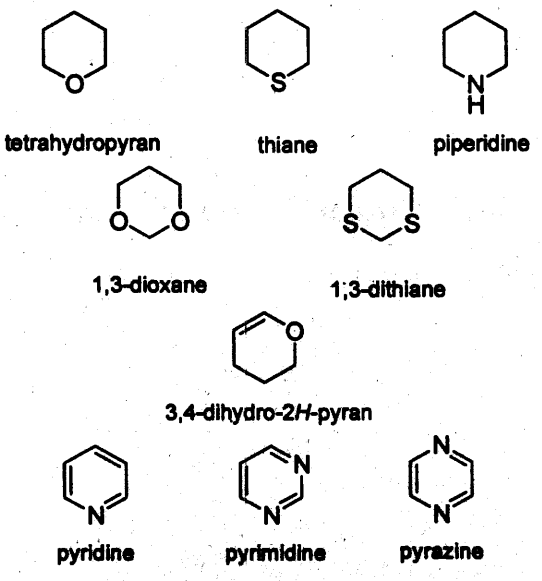


รูปที่ 12.6 การออกแบบโมเลกุลยาโดยการแทนหมู่ –COOH ใน indomethacin (A) ด้วยวง tetrazole (B)

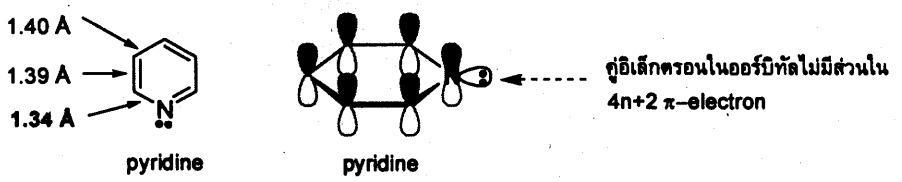
12.4 เฮเทอโรไซเคิลขนาดหกอะตอม

ลักษณะทั่วไป

เฮเทอโรไซเคิลขนาด 6 อะตอมที่อิ่มตัว เช่น tetrahydropyran, thiane และ piperidine มีสมบัติทางเคมีคล้ายกับสารประกอบโซ่เปิดของ*อีเทอร์, ซัลไฟด์* และ*อะมีนทุติยภูมิ* สำหรับ 1,3-dioxane และ 1,3-dithiane เป็น cyclic acetal และ thioacetal ซึ่งถูกไฮโดรไลส์ได้ง่ายในสภาวะเป็นกรด ส่วนเฮเทอโรไซเคิลที่ไม่อิ่มตัวบางส่วน จะขึ้นกับตำแหน่งพันธะคู่และเฮเทอโรอะตอม (เช่น 3,4-dihydro-2*H*-pyran เป็น enol ether) หัวข้อนี้จะกล่าวเฉพาะ*แอโรแมติกเฮเทอโรไซเคิล* เช่น pyridine, pyrazine และ pyrimidine



12.4.1 *พีริดีน* (Pyridine) – *แอโรแมติกเฮเทอโรไซเคิล*ขนาดหกอะตอม



พีริดีน มีโครงสร้างแบบเดียวกับเบนซีน เป็น isoelectronic กับวงเบนซีน มีอิเล็กตรอนเท่ากันและรูปแบบเหมือนกัน โดย N เข้าแทน CH ในเบนซีน ไนโตรเจนอะตอมนี้ใช้ sp^2 ออร์บิทัล วง*พีริดีน*จึงมี 6 ไพอิเล็กตรอนเคลื่อนที่ได้รอบวงเช่นกัน แต่มีสิ่งที่ต่างไปจากเบนซีน ได้แก่

1. การเบี่ยงเบนจากรูปทรงหกเหลี่ยมด้านเท่า ซึ่งเกิดจากมี N โดยเฉพาะพันธะ C–N ที่สั้นกว่าพันธะอื่น
2. เนื่องจาก CH ในเบนซีนถูกแทนด้วย N อะตอมของ H ซึ่งเดิมอยู่ในระนาบวง ถูกแทนด้วยคู่อิเล็กตรอนโดดเดี่ยวที่อยู่ในออร์บิทัล sp^2 และไม่มีส่วนใน 6 π–e ในระบบแอโรแมติก อิเล็กตรอนคู่นี้แสดงสมบัติที่เป็นเบสของ*พีริดีน*
3. ค่าไดโพลสูงซึ่งถือได้ว่ามาจากค่าสภาพไฟฟ้าลบของ N ที่สูงกว่า C

<u>*สภาพเบสของพีริดีน*</u>

อิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวของไนโตรเจนอยู่ในระนาบของวงแหวน ซึ่งต่างจากคู่อิเล็กตรอนของ*พีโรล* เพราะไม่มีส่วนเข้าไปในระบบไพอิเล็กตรอนของวงแอโรแมติก *พีริดีน*จึงทำปฏิกิริยากับโปรตอนหรือเป็นนิวคลีโอไฟล์ และเกิดประจุบวกที่ N ได้

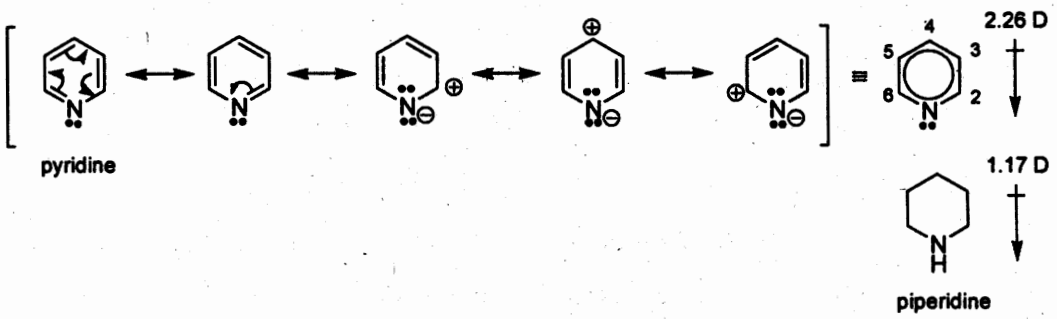
ตารางที่ 12.3 สภาพเบสของสารประกอบของ*พีริดีน*

หมู่แทนที่/ตำแหน่ง	pK_a
ไม่มีหมู่แทนที่	5.5
3-CH_3	5.7
4-CH_3	6.0
2,6-dimethyl	6.7
2,4,6-trimethyl	7.5
3-OCH_3	4.9
4-OCH_3	6.5
4-$N(CH_3)_2$	9.7
2-chloro	0.7
2,6-dichloro	-2.9

หมู่แทนที่ชนิดให้อิเล็กตรอนจะเพิ่มสภาพเบสให้วง*พีริดีน* และการแทนที่ในตำแหน่งที่ 2 และ 4 มีผลมากกว่าที่ตำแหน่ง 3 ดูจากค่า pK_a ของคู่กรดของ*พีริดีน*ในตาราง 12.3 (pK_a มีค่ามากเป็นเบสแก่)

12.4.2 ปฏิกิริยาเคมี

เนื่องจาก*พีริดีน*เมีสภาพแอโรแมติก จึงเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ได้ จากโครงสร้างเรโซแนนซ์ของ*พีริดีน*จะเห็นว่าตำแหน่งที่ 2 (หรือ 6) และ 4 มีประจุบวก อิเล็กโตรไฟล์จึงเข้าทำปฏิกิริยาที่ตำแหน่ง 3 (หรือ 5) เนื่องจากความหนาแน่นของอิเล็กตรอนมีมากกว่า

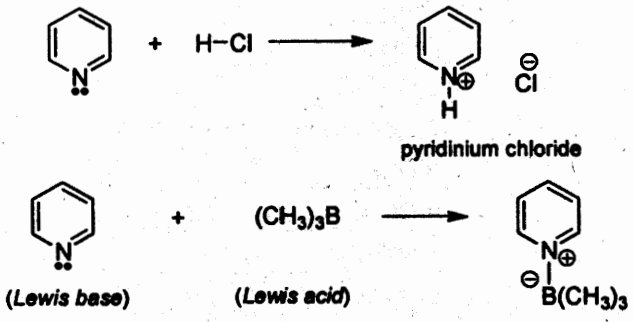


รูปที่ 12.7 โครงสร้างเรโซแนนซ์ของ*พีริดีน*

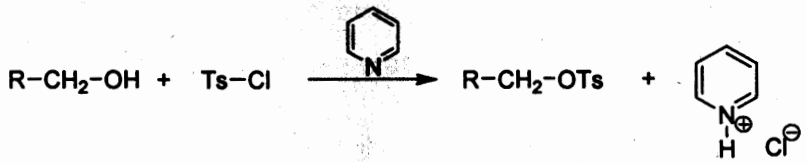
เมื่อเปรียบเทียบกับเบนซีน คู่อิเล็กตรอนของ N ไม่ช่วยให้ความหนาแน่นของอิเล็กตรอนในวง*พีริดีน*เพิ่มขึ้น สภาพไฟฟ้าลบของ N ที่สูงกว่า C ทำให้โครงสร้างเรโซแนนซ์มีประจุบวกที่คาร์บอน จึงว่องไวต่อปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์น้อยกว่าเบนซีน และการที่โครงสร้างที่เป็นส่วนร่วมมีประจุ จึงทำให้ไดโพลโมเมนต์ของ*พีริดีน*สูงกว่า*ไพเพอริดีน* (piperidine) ซึ่งเป็นวงอิ่มตัวที่มีโครงสร้างสอดคล้องกัน

12.4.2.1 *ปฏิกิริยากับกรด*

เมื่อทำปฏิกิริยากับกรดให้ผลเป็นเกลือ*พีริดิเนียม* (pyridinium salt) เช่น

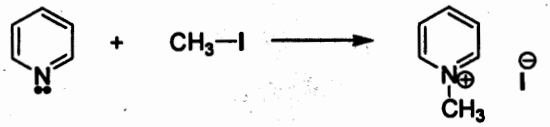


พีริดีนใช้เป็นตัวจับกรดในปฏิกิริยาที่ให้กรดแก่ หลายปฏิกิริยา เช่น



12.4.2.2 *ปฏิกิริยาที่แสดงสมบัติเป็นนิวคลีโอไฟล์*

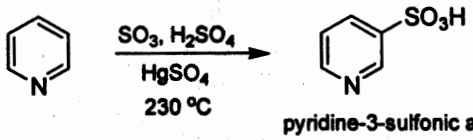
คู่อิเล็กตรอนของไนโตรเจนทำให้พีริดีนมีสมบัติเป็นนิวคลีโอไฟล์ พีริดีนจึงเกิดปฏิกิริยากับเมทิลแฮไลด์ หรือแอลคิลแฮไลด์ปฐมภูมิ เป็นการแทนที่ให้ผลเป็นเกลือ *N*-alkylpyridinium เช่น



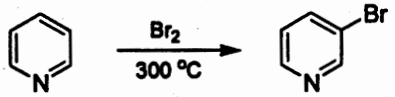
N-methylpyridinium iodide

12.4.2.3 *ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์*

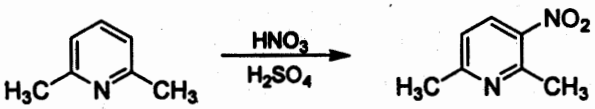
นอกจากสาเหตุข้างต้นแล้ว อิเล็กโตรไฟล์ (E^+) สามารถทำปฏิกิริยาได้กับคู่อิเล็กตรอนที่ N ให้ pyridinium ion ทำให้เกิดประจุบวกและไม่ว่องไวต่อปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ในสภาวะปฏิกิริยาเดียวกับเบนซีน แต่ถ้าใช้สภาวะที่แรงหรือมีหมู่ให้อิเล็กตรอนอยู่ด้วยที่ตำแหน่ง 2 และ 6 ปฏิกิริยาเกิดได้ดีขึ้น



pyridine-3-sulfonic acid



3-bromopyridine

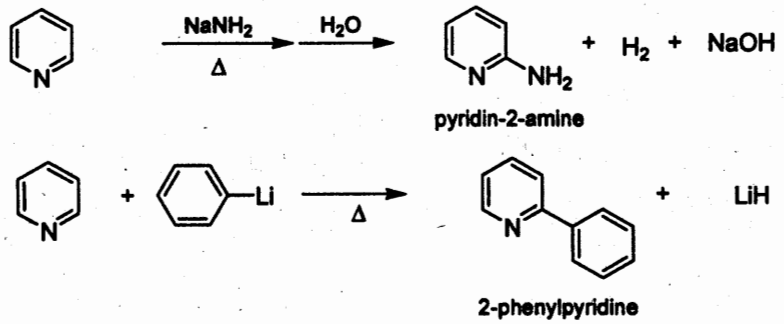


2,6-dimethyl-3-nitropyridine

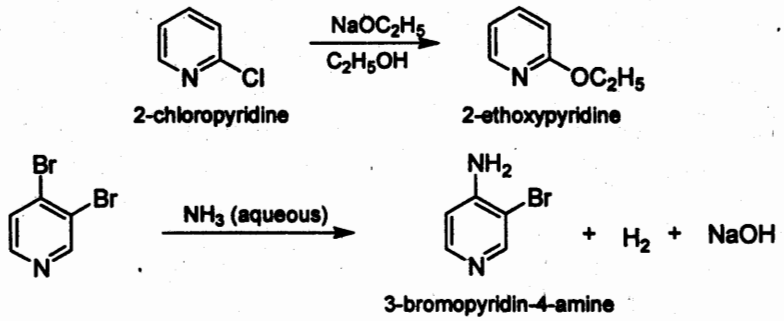
12.4.2.4 *ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์*

การมีไนโตรเจนคล้ายมีหมู่ดึงอิเล็กตรอนอยู่ในวง พีริดีนจึงทำปฏิกิริยากับนิวคลีโอไฟล์ได้ดี รูปที่ 12.7 จะเห็นโครงสร้างที่เป็นส่วนร่วมซึ่งมีประจุบวกที่ตำแหน่ง 2 และ 4 นิวคลีโอไฟล์จึงเข้าแทนที่ในตำแหน่งดังกล่าวมากกว่า

เมื่อนิวคลีโอไฟล์เข้าทำปฏิกิริยาที่ C2 หรือ C4 จะเกิดอินเตอร์มีเดียตที่เป็นประจุลบซึ่งมีเสถียรภาพสูงกว่าเมื่อเข้าที่ตำแหน่ง 3 หรือ 5 เนื่องจากให้โครงสร้างที่เป็นส่วนร่วมมีประจุลบอยู่ที่ N ซึ่งเป็นอะตอมที่มีสภาพไฟฟ้าลบสูงกว่า และทุกอะตอมมีอิเล็กตรอนครบแปด



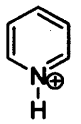
ปฏิกิริยาข้างต้นทั้งคู่ต้องใช้นิวคลีโอไฟล์ที่แรงและใช้ความร้อน เพราะ H^- เป็น leaving group ที่ไม่ดี แต่สำหรับ 2- หรือ 4-halopyridines แฮโลเจนถูกแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ได้ง่ายกว่า คล้ายปฏิกิริยาของ*แฮโลเบนซีน*ที่มีหมู่ไนโตรตำแหน่ง 2- หรือ 4-ของวงเบนซีน



12.4.3 Pyridinium cation และแคตไอออนอื่นที่คล้ายกัน

<u>แคตไอออนของพีริดีน</u>

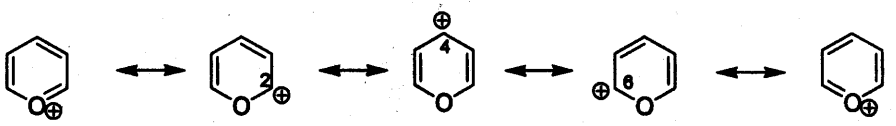
เมื่อ*พีริดีน*ทำปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์จะเกิด*พีริดิเนียมแคตไอออน* (Pyridinium cation) ซึ่งมีประจุบวกที่ไนโตรเจน เช่น ปฏิกิริยากับโปรตอน ได้โครงสร้างที่เป็น isoelectronic กับวงเบนซีนเช่นกัน ต่างกันตรงประจุบวกที่ N ซึ่งทำให้โครงสร้างของทั้งระบบเป็นบวก วงแหวนของไอออนนี้ยังคงมีสภาพแอโรแมติก และมีสัดส่วนความเป็นบวกในตำแหน่ง 2 (หรือ 6) และ 4 มากกว่าที่วง*พีริดีน*เป็น



pyridinium cation

pyrilium cation

Pyrylium cation เป็นแคตไอออนที่คล้ายกัน และมีประจุบวกที่ O คู่อิเล็กตรอนของ O อยู่ในออร์บิทัล sp^2 ในระนาบวงแบบเดียวกับ*พีริดีน* โครงสร้างเรโซแนนซ์ของแคตไอออนนี้ที่ตำแหน่ง 2 (หรือ 6) และ 4 มีสัดส่วนความเป็นบวกมากกว่า*พีริดิเนียมแคตไอออน* เนื่องจากสภาพไฟฟ้าลบของ O ที่สูงกว่า N ทำให้ O รับความเป็นบวกได้น้อยกว่า pyrylium cation จึงมีเสถียรภาพน้อยกว่า



12.5 เฮเทอโรไซเคิลขนาดสามอะตอม

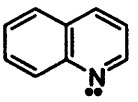
วงแหวนขนาดสามอะตอมไวต่อปฏิกิริยามากเมื่อเปรียบเทียบกับโครงสร้างที่เป็นโซ่เปิด เนื่องจากมีความเครียดเชิงมุม (angle strain) สูง เกิดปฏิกิริยาที่ทำให้วงเปิดโดยเฉพาะการเปิดวงด้วยนิวคลีโอไฟล์

เอทีลีนออกไซด์ (ethylene oxide) เป็นเฮเทอโรไซเคิลขนาดสามอะตอมที่ใช้เป็นสารเริ่มต้นในการเตรียมสารประกอบอื่นๆมากที่สุด ลักษณะโครงสร้าง การเตรียมและสมบัติทางเคมีดูได้จาก*อีพอกไซด์* (หัวข้อ 7.7)

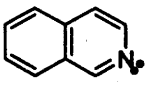
12.6 เฮเทอโรไซเคิลที่เชื่อมติดวงเบนซีน (Bicyclic Benzo-fused Heterocycles)

การเชื่อมกับวงแอโรแมติกช่วยให้เฮเทอโรไซเคิลมีเสถียรภาพ ซึ่งปกติความไวปฏิกิริยาในแต่ละวงคล้ายกับวงอิสระ แต่บางกรณีตำแหน่งของการเกิดปฏิกิริยาอาจเปลี่ยนได้ เฮเทอโรไซเคิลที่เชื่อมกับวงเบนซีน ได้แก่

12.6.1 Quinoline และ Isoquinoline



quinoline



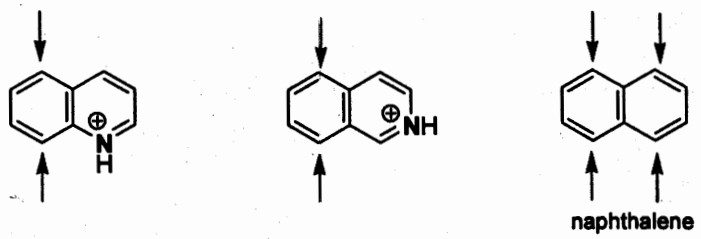
isoquinoline

ควิโนลีน (quinoline) และ*ไอโซควิโนลีน* (isoquinoline) เป็น benzopyridine ทั้งคู่ประกอบด้วยวงเบนซีนเชื่อมติดกับวง*พีริดีน* และเป็นไอโซเมอร์ชนิดโครงสร้างกัน ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นแบ่งเป็น 2 บริเวณ คือ

1. *ปฏิกิริยาที่วงเบนซีน* วงเบนซีนจะไวต่อปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์มากกว่า และปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ไม่เกิดที่วงเบนซีนนี้
2. *ปฏิกิริยาที่วงพีริดีน* อิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวของไนโตรเจนทำปฏิกิริยากับโปรตอนหรือกรดลิวอิสได้ จึงทำให้วง*พีริดีน*ไม่ว่องไว ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์จึงไม่เกิดที่วงนี้ แต่การแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์เกิดได้

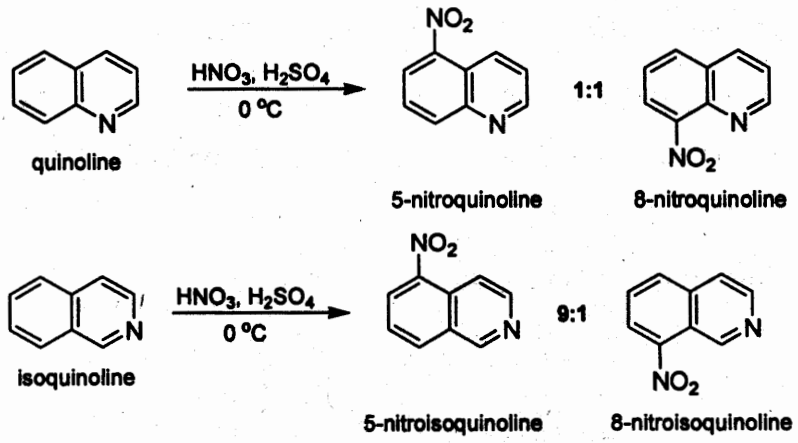
12.6.1.1 *ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์*

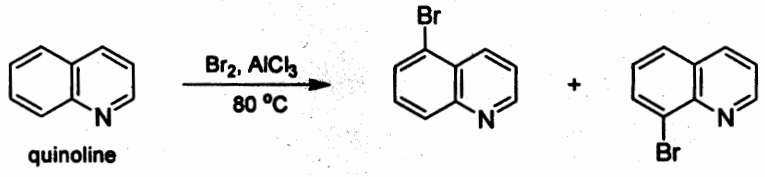
การแทนที่จะเกิดใกล้ตำแหน่งจุดเชื่อม เนื่องจากให้อินเตอร์มีเดียตที่มีการกระจายอิเล็กตรอนได้ดี มีเสถียรภาพสูงโดยไม่ทำลายสภาพแอโรแมติกของวงเฮเทอโรไซคลิกที่ติดกัน



ในสภาวะที่มีกรดแก่ปฏิกิริยาเกิดผ่านเกลือแอมโมเนียม เกิดปฏิกิริยาไวกว่า*พีริดีน* แต่ช้ากว่า*แนฟทาลีน* (naphthalene)

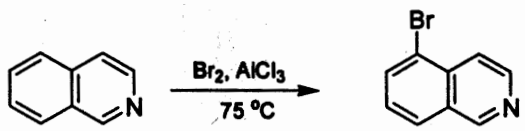
ตัวอย่างปฏิกิริยา





quinoline

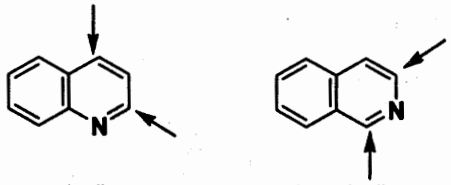
44% 25%



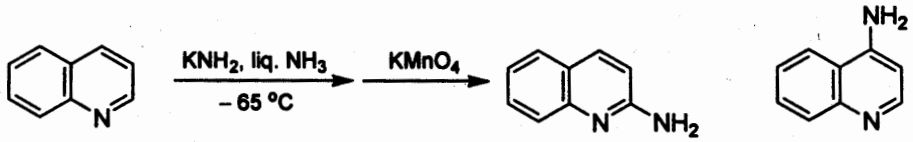
isoquinoline 78%

12.6.1.2 *<u>ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์</u>*

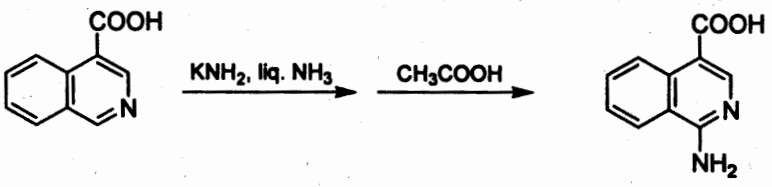
ปฏิกิริยาเกิดที่วงเฮเทอโรไซเคิลในตำแหน่งต่อไปนี้



quinoline isoquinoline



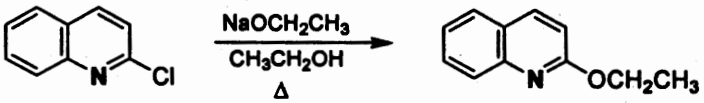
50% (– 65 °C) 60% (–40 °C)

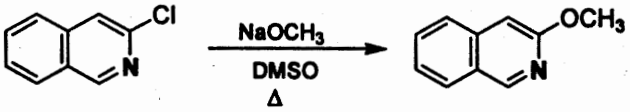


isoquinoline-4-carboxylic acid

1-aminoisoquinoline-4-carboxylic acid 71%

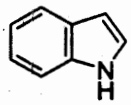
การแทนแฮโลเจนด้วยนิวคลีโอไฟล์





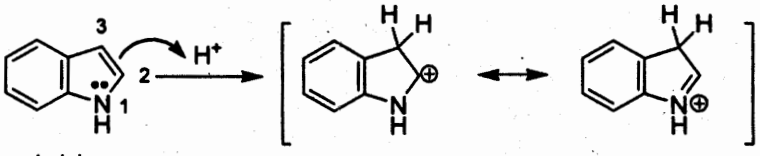
12.6.2 Indole

อินโดล (indole) เป็นแอโรแมติกเฮเทอโรไซเคิล ประกอบด้วยวงเบนซีนเชื่อมติดวง*พีโรล* เป็นวงที่เป็นส่วนประกอบทั่วไปในสารที่มีกลิ่นหอม



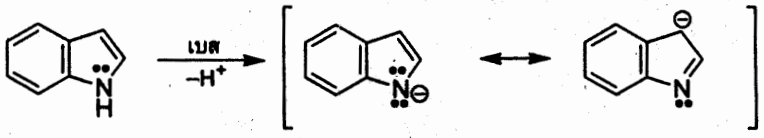
indole

<u>สภาพเบส</u> ค่า pK_a ของคู่กรดของอินโดล = –3.6 แสดงว่า*อินโดล*เป็นเบสที่อ่อนมาก ปฏิกิริยากับโปรตอนไม่ได้เกิดที่ N แต่กลับเกิดเฉพาะที่ C3



indole

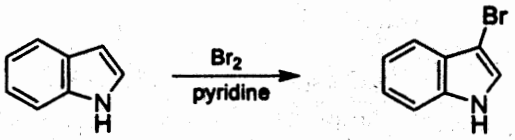
<u>สภาพกรด</u> โปรตอนที่ไนโตรเจนมีสมบัติเป็นกรดอ่อน (pK_a 21) ต้องใช้เบสแก่ เช่น NaH, KH หรือ *n*-BuLi ดึงโปรตอนออกไป ได้แอนไอออน 2 แบบที่มีประจุลบที่ N และที่ C3 ซึ่งเกิดปฏิกิริยาให้สารที่ต่างกัน



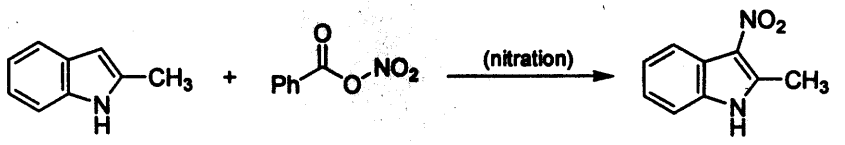
indole

<u>ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์</u>

จากรูป 12.4 จะเห็นว่าอิเล็กโตรไฟล์เข้าที่วง*พีโรล*ตำแหน่ง C2 และตามด้วย C5 ได้ แต่ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ที่วง*อินโดล*จะเกิดที่ C3 โดยไม่เกิดที่ C2 เนื่องจากอินเตอร์มีเดียตที่ได้ทำให้วงเบนซีนเสียสภาพแอโรแมติก



indole 64%

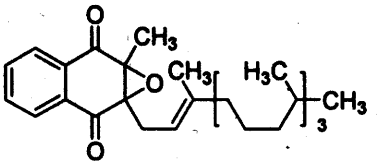


2-methyl-1*H*-indole 35%

12.7 เฮเทอโรไซเคิลในสารอินทรีย์บางชนิด และประโยชน์

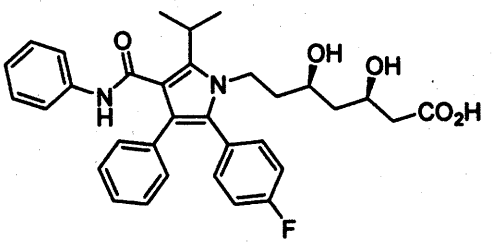
สารอินทรีย์กว่าร้อยละ 50 เป็น*แอโรแมติกเฮเทอโรไซเคิล* โดยเฉพาะโมเลกุลยาส่วนใหญ่เป็น*เฮเทอโรไซเคิล* สารธรรมชาติจำนวนมากส่วนใหญ่มี*ไนโตรเจน*เป็นเฮเทอโรอะตอม เช่น แอลคาลอยด์ นอกจากนี้ยังมีสารธรรมชาติและสารสังเคราะห์อื่นๆ ที่มีประโยชน์ ดังตัวอย่างในหัวเรื่อง*แอลคาลอยด์* จาก*สารประกอบไนโตรเจน* (บทที่ 11) และสารต่อไปนี้

Vitamin K epoxide รูปแบบของวิตามิน เค ที่เกิดเมื่อเป็นปัจจัยร่วมในการกระตุ้นโปรตีนที่ช่วยให้เลือดแข็งตัว โครงสร้างนี้ถูกปลี่ยนกลับมาใช้ใหม่ภายหลัง ในโครงสร้างมีวง *oxirane* หรือ*อีพอกไซด์* (epoxide) เป็นเฮเทอโรไซเคิลขนาด 3 อะตอม ที่มี O เป็นเฮเทอโรอะตอม



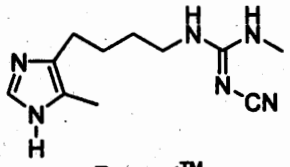
Vitamin K epoxide

Atorvastatin เป็นชื่อสามัญทางยาของ Lipitor™ ซึ่งเป็นยาลดคอเลสเทอรอลในเลือดกลุ่ม statins สารนี้ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase) ในตับ ซึ่งเร่งการสร้างโมเลกุลขนาดเล็กที่ใช้สังเคราะห์คอเลสเทอรอล



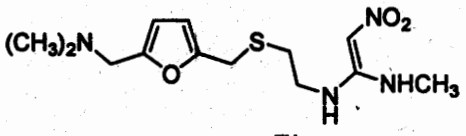
Lipitor™
(atorvastatin)

Cimetidine เป็นชื่อสามัญทางยาของ Tagamet™ เป็นสารสังเคราะห์ที่มีฤทธิ์ต้าน*ฮิสทามีน*ที่ตัวจับฮิสทามีนชนิด H2 ซึ่งยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร ในโครงสร้างมีวง*อิมิเดโซล*เช่นเดียวกับ*ฮิสทามีน*



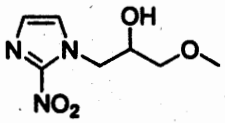
Tagamet™
(cimetidine)

Ranitidine เป็นสารสังเคราะห์ที่มีฤทธิ์ต้าน*ฮิสทามีน*ที่ตัวจับฮิสทามีนชนิด H2 ซึ่งยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารเช่นกัน ในโครงสร้างมีวง*ฟิวแรน*

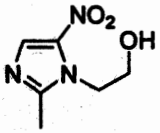


Zantac™
(ranitidine)

Misonidazole และ metronidazole เป็น radiosensitizer ใช้เพื่อให้เซลล์เนื้อร้ายว่องไวต่อการรักษาทางรังสี มีวง*อิมิเดโซล*ในโครงสร้าง

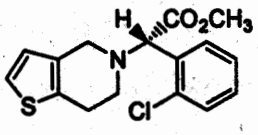


misonidazole



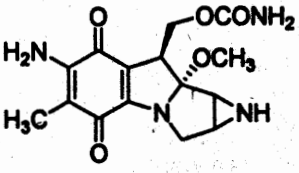
metronidazole

Clopidogrel (Plavix™) เป็นต้านการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (platelet aggregation inhibitor)



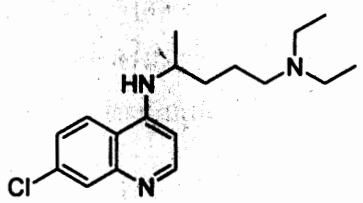
Plavix™
(clopidogrel)

Mitomycin C สารปฏิชีวนะที่มีวง aziridine มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง



mitomycin C

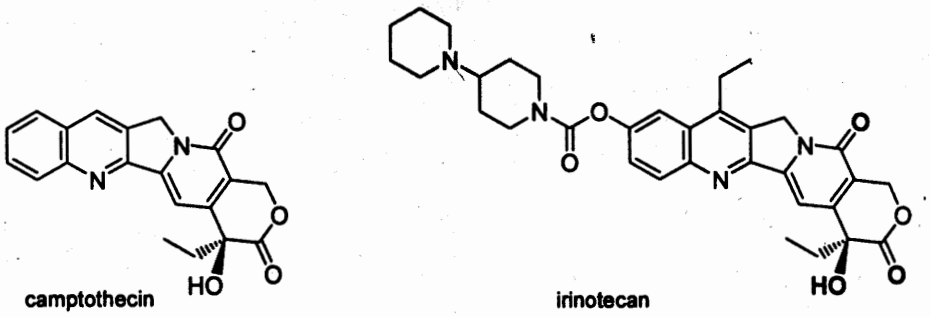
Chloroquine ยาต้านมาเลเรียที่เป็นสารสังเคราะห์ ได้จากการดัดแปลงโครงสร้างของแอลคาลอยด์*ควินีน*



chloroquine

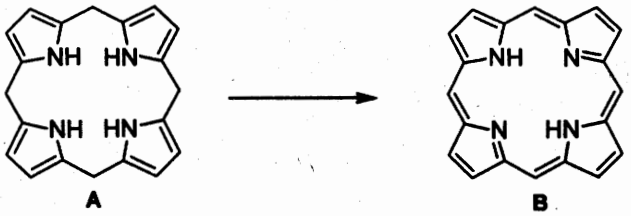
Camptothecin และ Irinotecan

Camptothecin เป็นสารสกัดจากพืชพื้นเมืองในจีน (*Camptotheca acuminata*) จากเปลือกต้น happy tree หรือ xi shu ในภาษาจีน *เป็นควิโนลีนแอลคาลอยด์* มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง ส่วน Irinotecan hydrochloride เป็นสารกึ่งสังเคราะห์หรือสารสังเคราะห์ที่เป็นอนุพันธ์ของ Camptothecin เป็นยารักษามะเร็งเช่นเดียวกัน



camptothecin irinotecan

Porphyrin



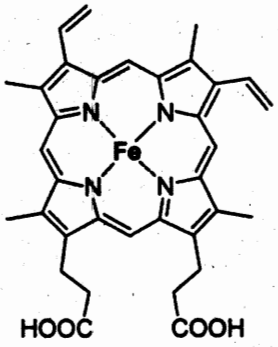
A B

18 π-electron system

รูปที่ 12.8 โครงสร้างของ*พอร์ไฟริน*: (A) มีสภาพแอโรแมติกเฉพาะวง*พีโรล*แต่ละวง และ (B) เป็นวงแอโรแมติกที่มีระบบ*ไพอิเล็กตรอน*ขยายออกเป็นวงขนาดใหญ่

พอร์ไฟริน พบในสารประกอบเฮเทอโรไซคลิกที่สำคัญทางชีวภาพ เป็นวงแอโรแมติกขนาดใหญ่ มีลักษณะทางเคมีเฉพาะซึ่งประกอบด้วยวง*พีโรล* 4 วง แต่ละวงเชื่อมระหว่างกันที่คาร์บอนตำแหน่งแอลฟา ผ่านคาร์บอน 1 อะตอม ให้วงแบนขนาดใหญ่ที่มีสภาพแอโรแมติก

อนุพันธ์ของ*พอร์ไฟริน* ได้แก่ *ฮีม* (haem) ในฮีโมโกลบินซึ่งมีเหล็ก, คลอโรฟิลล์มีแมกนีเซียม และวิตามิน บี12 มีโคบอลท์ ซึ่งไนโตรเจนทั้งสี่อะตอมตรงกลางรวมตัวอย่างแข็งแรงกับไอออนของโลหะแต่ละชนิดให้โมเลกุลเชิงซ้อนที่มีสีเข้มเหล่านี้ เช่น



haem

แบบฝึกหัด บทที่ 12

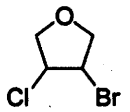
(1) เลือกคำตอบที่ถูกต้อง

1. ตัวทำละลายต่อไปนี้ตัวใดเป็นสารประกอบเฮเทอโรไซคลิก

   (1) DMF (dimethylformamide) (2) acetone

   (3) THF (4) diethyl ether

2. ชื่อที่เรียกตามระบบการแทนที่ (replacement system) ของสารต่อไปนี้คือ



   (1) 1-chloro-2-bromooxacyclopentane (2) 3-chloro-4-bromooxacyclopentane

   (3) 3-bromo-4-chlorooxacyclopentane (4) 1-bromo-2-chlorooxacyclopentane

3. ชื่อที่เรียกตามระบบ Hantzsch-Widman ของสารในข้อ 2 คือ

   (1) 1-chloro-2-bromooxolane (2) 3-bromo-4-chlorooxolane

   (3) 3-bromo-4-chlorooxacyclopentane (4) 3-bromo-4-chlorooxolidine

4. ชื่อที่เรียกตามระบบ Hantzsch-Widman ของสารต่อไปนี้คือ

   (1) 1-chloro-2-bromooxolane (2) 3-bromo-4-chlorooxolane

   (3) 3-bromo-4-chlorooxacyclopentane (4) 3-bromo-4-chlorooxolidine

5. ตัวเลือกใดถูก

   (1) *พีโรล*มีสภาพแอโรแมติกน้อยกว่า*พีวแรน*

   (2) *พีโรล*เป็นเบสแก่

   (3) *พีริดีน*เป็นอะมีนทุติยภูมิ

   (4) *พีริดีน*เป็น isoelectronic กับเบนซีน

6. ใน*พีโรล*และ*พีริดีน* จำนวนอิเล็กตรอนที่ N เข้าไปมีส่วนในระบบไพอิเล็กตรอนของวงเป็น

   (1) *พีโรล* 2; *พีริดีน* 0

   (2) *พีโรล* 2; *พีริดีน* 1

   (3) *พีโรล* 1; *พีริดีน* 2

   (4) *พีโรล* 2; *พีริดีน* 2

7. ความว่องไวของปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ของ *พีโรล, ฟิวแรน* และ*ไทโอฟีน* เป็นดังนี้

(1) *พีโรล* > *ฟิวแรน* > *ไทโอฟีน* (2) *ฟิวแรน* > *พีโรล* > *ไทโอฟีน*

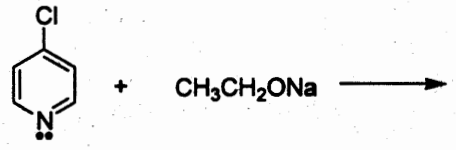
(3) *ไทโอฟีน* > *พีโรล* > *ฟิวแรน* (4) *ฟิวแรน* > *ไทโอฟีน* > *พีโรล*

8. ตำแหน่งการเข้าแทนที่ของปฏิกิริยาในข้อ 7 เกิดที่ใด

(1) ที่ C2 และ C3 (2) ที่ C2

(3) ที่ C3 (4) ที่ N หรือ O หรือ S

9. ปฏิกิริยาของ 4-chloropyridine เป็นปฏิกิริยาชนิดใด



4-chloropyridine

(1) addition (2) nucleophilc substitution

(3) electrophilic substitution (4) addition และ elimination

10. ข้อความในข้อใด<u>ไม่</u>ถูกต้อง

(1) pyrimidine และ pyrazine เป็นไอโซเมอร์

(2) pyrazine เป็น diazine

(3) ไนโตรเจนแต่ละอะตอมใน*อิมิเดโซล* มีอิเล็กตรอนที่เข้าไปมีส่วนในระบบไพอิเล็กตรอนของวงอะตอมละ 1 อิเล็กตรอน

(4) โครงสร้างต่อไปนี้เป็น*ทอโทเมอร์* (tautomer)

11. เมื่อเปรียบเทียบความว่องไวของปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ของ*พีริดีน*และ*เบนซีน*แล้ว ข้อความในข้อใดถูก

(1) *พีริดีน*ไวต่อปฏิกิริยามากกว่า*เบนซีน*

(2) *พีริดีน*ไวต่อปฏิกิริยาน้อยกว่า*เบนซีน*

(3) ทั้ง*พีริดีน*และ*เบนซีน*ไวต่อปฏิกิริยาพอๆกัน

12. เมื่อ*พีริดีน*ทำปฏิกิริยากับ $CH_3CH_2CH_2CH_2I$ (1-iodobutane) จะได้สารใด

(1) *N*-butylpyridinium iodide (2) 2-iodopyridine

(3) 2-butylpyridine (4) pyridinium iodide

13. ที่เกี่ยวกับ*ไทโอฟีน* ข้อใดไม่ถูกต้อง

(1) *ฟิวแรน*ไวต่อปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์มากกว่า*ไทโอฟีน*

(2) อิเล็กตอนจาก S สองอิเล็กตรอนเข้าไปมีส่วนในระบบไพอิเล็กตรอนของวงแหวน

(3) *ไทโอฟีน*มีขั้วมากกว่า*พีโรล*

(4) ไดโพลโมเมนต์ของ*ไทโอฟีน*มีค่าน้อยกว่าของสารอิ่มตัวที่โครงสร้างสอดคล้องกัน

14. *ฮิสทามีน*เป็นอนุพันธ์ของ

(1) pyrrole (2) imidazole

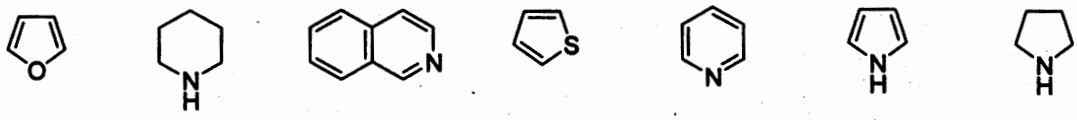
(3) purine (4) pyrazine

15. *เฮเทอโรไซเคิล*ในโครงสร้างของสารที่ใช้อาบลูกดอก จากกบพิษ histionicotoxin ได้แก่__

(1) pyrimidine (2) pyridine

(3) piperidine (4) pyrazolidine

(2) จับคู่เฮเทอโรไซเคิลวงเดี่ยวกับชื่อสามัญต่อไปนี้



A B C D E F G

..... Pyrrole

..... Thiophene

..... Indole

..... Quinoline

..... Isoquinoline

..... Piperidine

..... Pyrrolidine

..... Pyridine