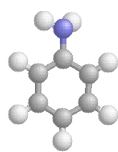
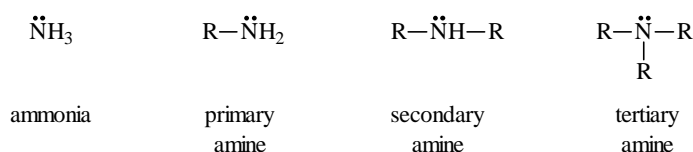


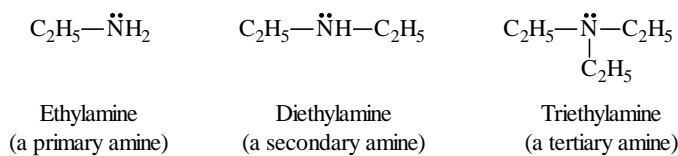
## เอมีน (Amines)



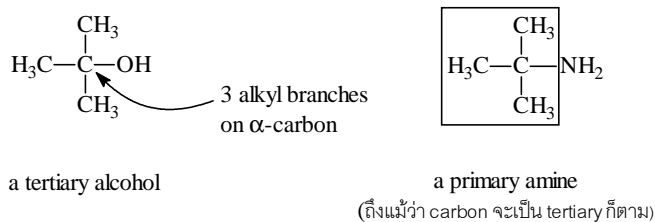
เอมีนเป็นอนุพันธ์อินทรีย์ (organic derivatives) ของแอมโมเนีย ( $\text{NH}_3$ ) โดยมีหมู่ alkyl หรือ aryl เข้ามาแทนที่ hydrogen เอมีนสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ประเภทตามจำนวนหมู่แทนที่ที่มากับอะตอมไนโตรเจน (N) ได้แก่ primary ( $1^\circ$ ) amine (มีหมู่แทนที่ (substituents) 1 หมู่), secondary ( $2^\circ$ ) amine (มีหมู่แทนที่ 2 หมู่) และ tertiary ( $3^\circ$ ) amine (มีหมู่แทนที่ 3 หมู่) ซึ่งสูตรทั่วไปมีดังนี้



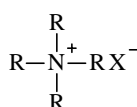
ตัวอย่างเช่น :



ข้อสังเกต การแบ่งประเภทของเอมีนจะต่างไปจากแอลกอฮอล์ สำหรับแอลกอฮอล์นั้นจะแบ่งประเภทตามจำนวนหมู่แทนที่ที่เป็นหมู่ alkyl หรือ aryl ที่มากับอะตอม  $\alpha$ -carbon (carbon ที่ติดอยู่กับหมู่ OH) แต่เอมีน (จะเหมือนกับกรณีของ amide) จะแบ่งประเภทตามจำนวนหมู่แทนที่ที่มากับไนโตรเจน



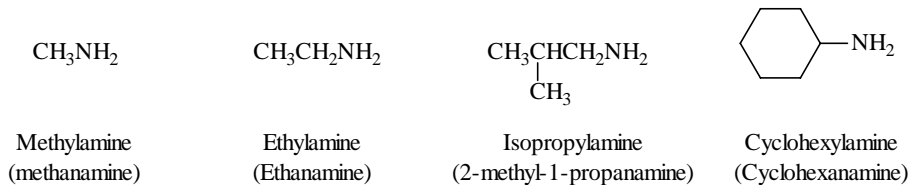
สารประกอบที่มีหมู่แทนที่ 4 หมู่ติดอยู่กับไนโตรเจนและที่ไนโตรเจนจะมีประจุบวก เราเรียกสารประกอบพวกนี้ว่า quaternary ammonium salts



## 1. การเรียกชื่อ (Nomenclature) สารประกอบเอมีน

การเรียกชื่อสามัญ (common nomenclature) จะเรียก primary amine เป็น alkylamine ส่วนการเรียกชื่อแบบเป็นระบบ (systematic nomenclature) ซึ่งจะอยู่ภายในวงเล็บสำหรับตัวอย่างข้างล่างนี้ จะเรียกโดยการเรียกชื่อโซ่หรือวงแหวนหลักที่มีหมู่อะมิโนต่ออยู่เป็น alkane จากนั้นตัด -e แล้วเติม -amine ลงไปแทน เช่น

### 1.1 Primary amine

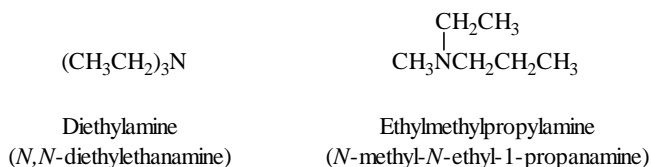


สำหรับ secondary และ tertiary amine นั้นการเรียกชื่อในระบบสามัญยังคงเหมือนเดิม เพียงแต่จะมีการระบุจำนวนหมู่แทนที่เป็นชนิดเดียวกันด้วย *di-* (2 หมู่) หรือ *tri-* (3 หมู่) กรณีที่มีหมู่แทนที่ต่างกันจะเรียกหมู่แทนที่ตามลำดับตัวอักษร และการเรียกชื่อแบบเป็นระบบนี้จะใช้ *N-*ตามด้วยชื่อหมู่แทนที่ที่ต่ออยู่กับไนโตรเจน (*N*-alkyl) เติมหน้าชื่อหลักเดิม เช่น

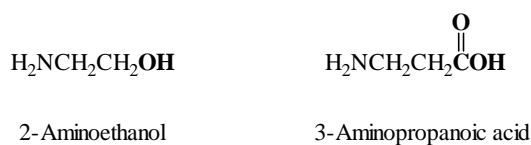
### 1.2 Secondary amine



### 1.3 Tertiary amine

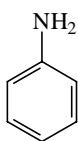


ในระบบ IUPAC หมู่แทนที่  $-\text{NH}_2$  จะเรียกว่าหมู่ amino เราใช้ระบบนี้เรียกสารประกอบเอมีนที่มีหมู่ OH หรือหมู่ COOH ซึ่งมี priority สูงกว่าอยู่ด้วย เช่น

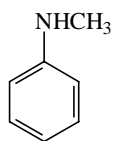


## 1.4 Arylamines

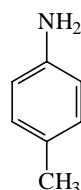
arylamine ที่พบโดยทั่วๆ ไปมีเพียง 3 สาร ซึ่งมีชื่อดังนี้



Aniline  
(benzenamine)



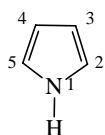
*N*-Methylamine  
(*N*-methylbenzenamine)



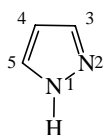
*p*-Toluidine  
(4-methylbenzenamine)

## 1.5 Heterocyclic amines

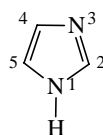
โดยปกติ heterocyclic amines ที่สำคัญๆ จะมีชื่อสามัญอยู่แล้ว สำหรับการเรียกชื่ออย่างเป็นระบบจะใช้คำนำหน้า (prefixes) เป็น aza-, diaza และ triaza- เพื่อระบุจำนวนไนโตรเจนที่ไปแทนที่คาร์บอนในสารประกอบ hydrocarbons ที่มีโครงสร้างคล้ายกัน เช่น



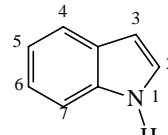
Pyrrole  
(1-azacyclopenta-2,4-diene)



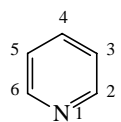
Pyrazole  
(1,2-diazacyclopenta-2,4-diene)



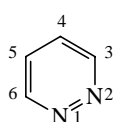
Imidazole  
(1,3-diazacyclopenta-2,4-diene)



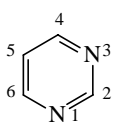
Indole  
(1-azaindene)



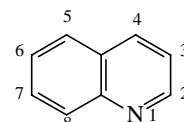
Pyridine  
(azabenzene)



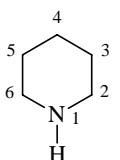
Pyridazine  
(1,2-diazabenzene)



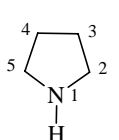
Pyrimidine  
(1,3-diazabenzene)



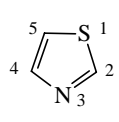
Quinoline  
(1-azanaphthalene)



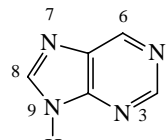
Piperidine  
(azacyclohexane)



Pyrrolidine  
(azacyclopentane)



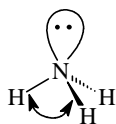
Thiazole  
(1-thia-3-azacyclopenta-2,4-diene)



Purine

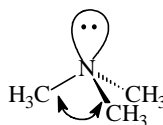
## 2. โครงสร้างของเอมีน (Structure of amines)

อะตอมไนโตรเจนในเอมีนส่วนใหญ่จะคล้ายกับแอมโมเนีย คือ จะมี hybridization เป็นแบบ  $sp^3$  หมู่ alkyl ทั้ง 3 หมู่จะอยู่ที่มุมของรูป tetrahedron ส่วน  $sp^3$  orbital ที่มีคู่อิเล็กตรอนโดดเดี่ยว (unshared electron pair) จะชี้ไปยังมุมที่เหลือ ดังนั้น geometry ของเอมีนจึงเป็น trigonal pyramidal



107

ammonia

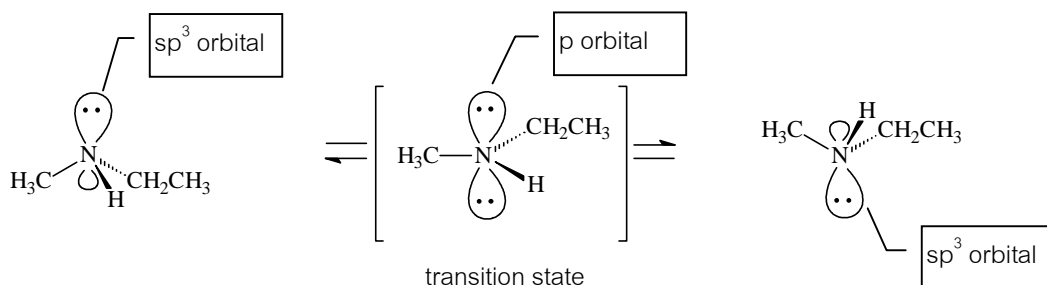


108

trimethylamine

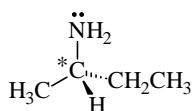
มุมระหว่างพันธะ C-N-C ของเอมีนจะเท่ากับ  $108^\circ$  ซึ่งใกล้เคียงกับมุมของพันธะของ tetrahedron มากคือ  $109.5^\circ$  ทั้งนี้เพราะ  $sp^3$  orbital ที่มีคู่อิเล็กตรอนโดดเดี่ยวจะถูกดึงเข้ามาใกล้กับไนโตรเจนมากทำให้ไปดันพันธะอื่นให้หุบเข้าหากัน

ถ้าหมู่แทนที่ทั้ง 3 หมู่ของเอมีนไม่เหมือนกัน จะทำให้เกิด chirality ขึ้น นั่นคือเอมีนนั้นจะมี enantiomers ในทางทฤษฎีแล้วเราจะแยก (resolve) enantiomers ทั้งสองออกจากกันได้ แต่ในทางปฏิบัติแล้วไม่สามารถทำได้ เนื่องจากเกิด interconvert ของ enantiomers ทั้งสองผ่าน nitrogen inversion โดยคู่อิเล็กตรอนโดดเดี่ยวจะวิ่งจากด้านหนึ่งไปยังอีกด้านหนึ่ง ซึ่งจะผ่าน transition state ที่ไนโตรเจนจะมี hybridization เป็นแบบ  $sp^2$  และจะเข้าไปอยู่ใน p orbital การเกิด inversion นี้ใช้พลังงานเพียง 6 kcal/mole (25 kJ/mole) เท่านั้น

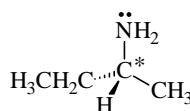


ถึงแม้ว่า enantiomers ของเอมีนหลายตัวจะไม่สามารถแยกออกจากกันได้ แต่ก็มี chiral amines บางประเภทที่สามารถแยกออกจากกันได้ เช่น

- 1.) เอมีนที่ chirality เกิดจากการที่มี chiral carbon ในโมเลกุล เช่น 2-butanamine

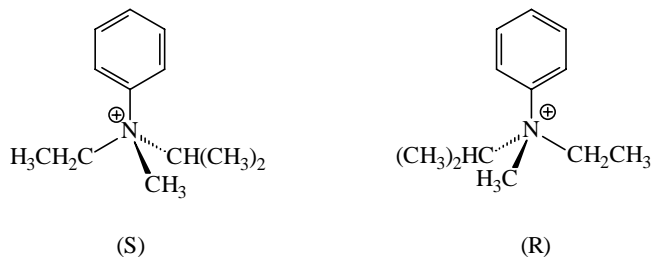


(S)-2-butanamine

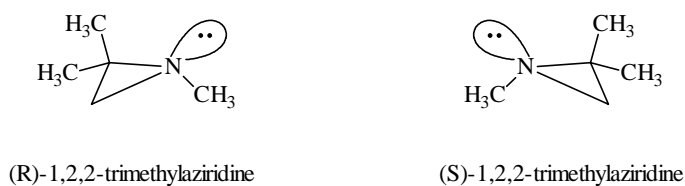


(R)-2-butanamine

- 2.) เกลือ quaternary ammonium ที่มี chiral nitrogen ซึ่งจะเกิด interconversion ไม่ได้ เนื่องจากอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวไม่มีเหลืออยู่ต่อไป เช่น methyl ethyl isopropyl anilinium salt

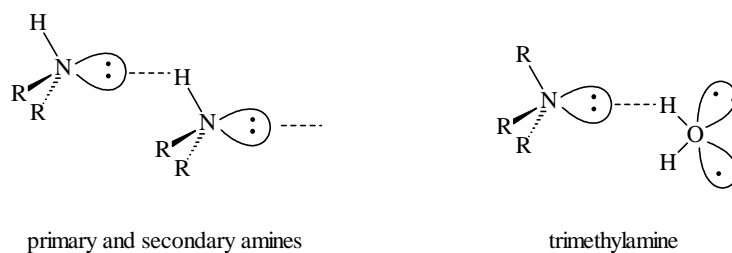


- 3.) เอมีนที่ไม่สามารถเกิด  $sp^2$  hybrid transition state เมื่อเกิด inversion ของไนโตรเจนได้ เช่น ในกรณีที่เป็นเอมีนที่อยู่ในวงแหวนขนาดเล็ก ซึ่งไม่สามารถเกิดพันธะที่มีมุม C-N-C เป็น  $120^\circ$  เหมือนกับใน transition state ได้



### 3. สมบัติทางกายภาพของเอมีน (Physical properties)

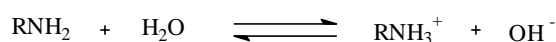
เอมีนเป็นเบสอ่อน ซึ่งมีจุดเดือดสูงกว่า alkane แต่ต่ำกว่า alcohol ที่มีมวลโมเลกุลใกล้เคียงกัน ทั้งนี้เพราะไนโตรเจนมีค่าอิเล็กโตรเนกาติวิตี (electronegativity) ต่ำกว่าออกซิเจน ดังนั้นพันธะ N-H จึงมีขั้วน้อยกว่าพันธะ O-H ทำให้เกิดพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond) ที่แข็งแรงน้อยกว่า โมเลกุลของ primary และ secondary amines สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลได้ (intermolecular hydrogen bond) และยังสามารถเกิดกับน้ำได้อีกด้วย สำหรับ tertiary amine จะไม่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลได้ นอกจากเกิดกับน้ำ ทำให้ tertiary amine มีจุดเดือดที่ต่ำกว่า primary และ secondary amines ที่มีมวลโมเลกุลใกล้เคียงกัน



### 4. ความเป็นเบส (basicity) ของเอมีนและเกลือของเอมีน (amine salts)

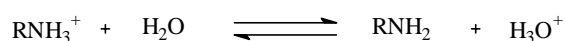
เอมีนเป็นเบสอ่อน แต่เอมีนยังเป็นเบสที่แรงกว่าน้ำแต่อ่อนกว่า hydroxide ion, alkoxide ion และ carbanion อยู่มาก เอมีนจะทำหน้าที่เป็นได้ทั้งเบสและ nucleophile

ความเป็นเบสของเอมีนพิจารณาได้จากค่าคงที่ความเป็นเบส (basicity constant ;  $K_b$ ) ซึ่งเป็นการวัดความสามารถในการรับโปรตอน ค่า  $K_b$  จะมีความสัมพันธ์ดังสมการ



$$K = \frac{[\text{RNH}_3^+][\text{OH}^-]}{[\text{RNH}_2]} \quad \text{and} \quad \text{p}K = -\log K$$

นอกจากนี้เรายังสามารถพิจารณาความเป็นเบสของเอมีนได้ โดยเปรียบเทียบความเป็นกรด (acidity) ของคู่กรด (conjugate acid) ของเอมีน (amminium ion) จากความสัมพันธ์ของค่าคงที่ความเป็นกรด (acidity constant) ดังนี้



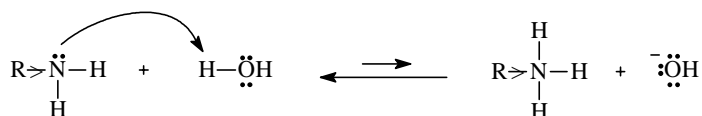
$$K = \frac{[\text{RNH}_2][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{RNH}_3^+]} \quad \text{and} \quad \text{pK} = -\log K$$

ตารางแสดงคุณสมบัติทางกายภาพของเอมีน

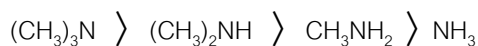
ชื่อ	โครงสร้าง	mp (°C)	bp (°C)	การละลายน้ำ (25°C) (g 100 mL <sup>-1</sup> )	pK <sub>a</sub> (aminium ion)
<b>Primary Amines</b>					
Methylamine	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	-94	-6	ละลายได้ดี	10.64
Ethylamine	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-81	17	ละลายได้ดี	10.75
Propylamine	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-83	49	ละลายได้ดี	10.67
Butylamine	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-51	78	ละลายได้ดี	10.61
Isobutylamine	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-86	68	ละลายได้ดี	10.49
<i>SEC</i> -Butylamine	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )NH <sub>2</sub>	-104	63	ละลายได้ดี	10.56
<i>tert</i> -Butylamine	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CNH <sub>2</sub>	-68	45	ละลายได้ดี	10.45
Cyclohexylamine	Cyclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NH <sub>2</sub>	-18	134	ละลายได้น้อย	10.64
Benzylamine	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	10	185	ละลายได้น้อย	9.30
Aniline	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	-6	184	3.7	4.58
<i>p</i> -Toluidine	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	44	200	ละลายได้น้อย	5.08
<i>p</i> -Anisidine	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	57	244	ละลายได้น้อยมาก	5.30
<i>p</i> -Nitroaniline	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	148	332	ไม่ละลาย	1.00
<b>Secondary Amines</b>					
Dimethylamine	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	-92	7	ละลายได้ดี	10.72
Diethylamine	(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH	-48	56	ละลายได้ดี	10.98
<i>N</i> -Methylaniline	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NHCH <sub>3</sub>	-57	196	ละลายได้น้อย	4.70
Diphenylaniline	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	53	302	ไม่ละลาย	0.80
<b>Tertiary Amines</b>					
Trimethylamine	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> N	-117	2.9	ละลายได้ดี	9.70
Triethylamine	(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N	-115	90	14	10.76
<i>N,N</i> -Dimethylaniline	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3	194	ละลายได้น้อย	5.06

	$\ddot{\text{N}}\text{H}_3$	$\text{CH}_3\ddot{\text{N}}\text{H}_2$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\ddot{\text{N}}\text{H}_2$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\ddot{\text{N}}\text{H}_2$
conj. acid pK <sub>a</sub>	9.26	10.64	10.75	10.67

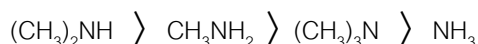
การที่ alkyl amine เป็นเบสมากกว่า ammonia เนื่องจากหมู่ alkyl เป็นหมู่ให้อิเล็กตรอน ซึ่งจะไปช่วย stabilize alkylamminium ion โดยการกระจายประจุบวก (dispersing positive charge) ได้มากกว่าใน amine



เหตุผลนี้ได้รับการสนับสนุนจากการวัดค่าความเป็นเบสของเอมีนต่อไปนี้ในสภาวะแก๊ส ซึ่งจะเห็นได้ว่าความเป็นเบสจะเพิ่มตามจำนวนหมู่ alkyl ที่มาต่ออยู่ ดังต่อไปนี้



แต่ในสารละลายความเป็นเบสของเอมีนจะเป็นดังนี้



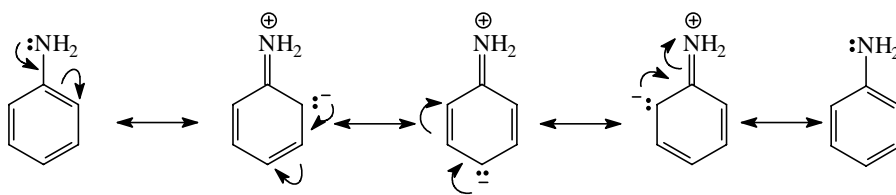
สาเหตุที่เป็นเช่นนี้เพราะ amminium ion ที่เกิดจาก primary และ secondary amines ในสารละลายที่มีตัวทำละลายเป็นน้ำจะถูก stabilize โดยการ solvation ด้วยพันธะไฮโดรเจน ซึ่งจะเกิดขึ้นได้มากกว่าใน tertiary amminium ion ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>NH<sup>+</sup>) เนื่องจากมีไฮโดรเจนเพียงตัวเดียวในขณะที่ primary และ secondary amminium ions มีไฮโดรเจน 2 และ 3 ตัวตามลำดับ ทำให้ tertiary amminium ion ถูก solvate ได้ยากกว่า ซึ่งปัจจัยนี้จะชนะความสามารถในการให้อิเล็กตรอนของหมู่ alkyl ทำให้ tertiary amine เป็นเบสน้อยกว่า primary และ secondary amines แต่ถึงอย่างไรก็ตามยังเป็นเบสมากกว่า ammonia

## 5. ความเป็นเบสของ arylamines

เมื่อเราเปรียบเทียบค่า pK<sub>a</sub> ของ aromatic amines เช่น aniline และ *p*-toluidine จะพบว่า aromatic amine เป็นเบสที่อ่อนกว่า nonaromatic amine ที่มีโครงสร้างคล้ายกัน

	Cyclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>
conj. Acid pKa	10.64	4.58	5.08

อิทธิพลนี้ทำให้ความเป็นเบสของ aromatic amines ลดลง เนื่องจากเกิด resonance เช่นใน aniline



การ delocalize ของอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวของไนโตรเจนเข้าไปในวงแหวน benzene ที่ตำแหน่ง *ortho*- และ *para*- ทำให้อิเล็กตรอนที่จะไปให้กับโปรตอนมีน้อยลง จึงเป็นเบสลดลง และการ delocalize ของอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวของไนโตรเจนนี้จะทำให้ aniline เสถียรขึ้น เมื่อ aniline ได้รับโปรตอนไปจะเกิดเป็น anilinium ion จะไม่สามารถเกิด resonance ได้อีกต่อไป

## 6. การเตรียม amines

ตามที่ได้ศึกษามาพบว่าทั้ง amine และ ammonia เป็นได้ทั้ง Brønsted base และ nucleophile (Lewis base) ปฏิกิริยาของ nucleophile มี 3 ปฏิกิริยาดังนี้คือ

- 1.) ปฏิกิริยา  $S_N2$  กับ R-X, sulfonate ester หรือ epoxide
- 2.) ปฏิกิริยา Addition เข้าที่ aldehydes, ketones, และ  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds (การเตรียมเอมีนโดยผ่านปฏิกิริยา reductive amination)
- 3.) ปฏิกิริยา nucleophilic acyl substitution ที่หมู่ carbonyl ของ carboxylic acid derivatives (การเตรียมเอมีนโดยผ่านปฏิกิริยา reduction ของ amide (รวมถึง oximes , nitriles ด้วย))

### 6.1 การเตรียมเอมีนโดยผ่านปฏิกิริยา $S_N2$

เกลือของ  $1^\circ$  amine สามารถเตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่าง ammonia กับ alkyl halide โดยผ่านปฏิกิริยา nucleophilic substitution และเมื่อนำเอาเกลือที่ได้มาทำปฏิกิริยากับเบสจะได้  $1^\circ$  amine ตามต้องการ

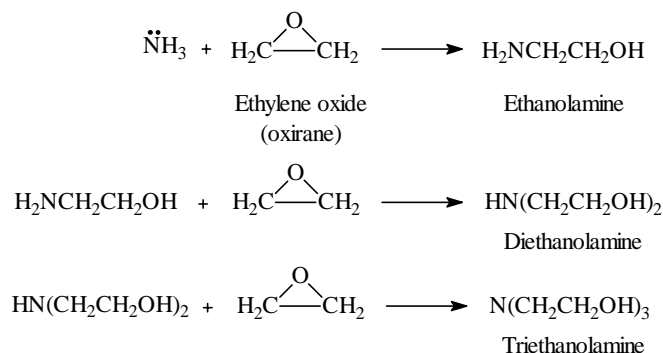


วิธีการนี้จะมีข้อจำกัดคือจะเกิด alkylation หลายครั้ง (multiple alkylation) เช่นเมื่อ ethyl bromide ทำปฏิกิริยากับ ammonia เพื่อให้ได้ ethylamine ปรากฏว่า ethylamine ที่ได้จะเกิดปฏิกิริยาต่อกับ ethyl bromide แข่งกับ ammonia ได้เป็น diethylammonium bromide การเปลี่ยนกลับไปกลับมาจะเกิด multiple alkylation จะทำให้เกิดผลิตภัณฑ์เป็น tertiary amine และ quaternary ammonium salts ถ้าใช้ ethyl bromide มากเกินพอ



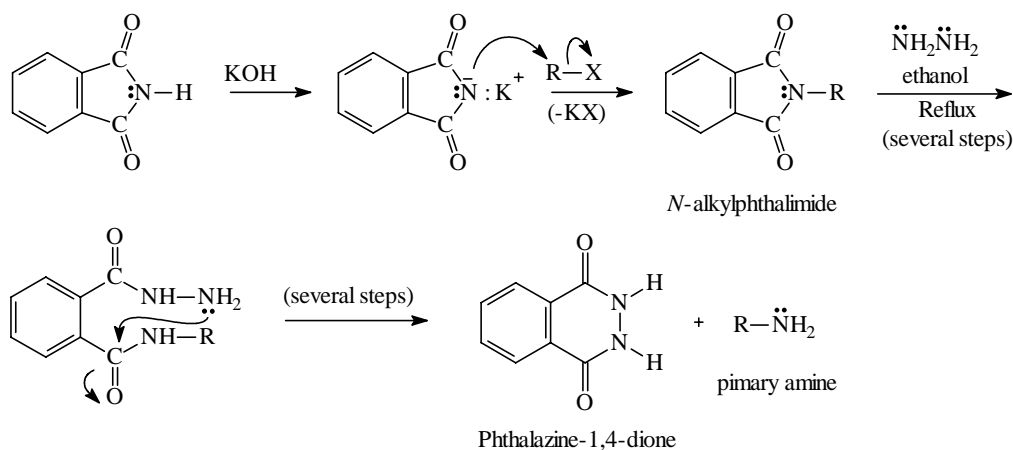


แอมโมเนียจะทำปฏิกิริยากับ ethylene oxide อย่างรวดเร็ว โดยจะเกิดปฏิกิริยาเปิดวงแหวน (ring-opening reaction) ซึ่งวิธีนี้จะใช้เตรียม ethanolamine ได้ในเชิงอุตสาหกรรม และปฏิกิริยาระหว่าง ethanolamine กับ ethylene oxide ที่มากเกินไปจะได้ di- และ triethanolamine ตามลำดับดังนี้



วิธีเฉพาะที่ใช้ในการเตรียม 1° amine คือ วิธี Gabriel synthesis วิธีสังเคราะห์นี้จะเป็นการลดปัญหา multiple alkylation ที่เกิดขึ้นเมื่อนำ alkyl halide มาทำปฏิกิริยากับ ammonia

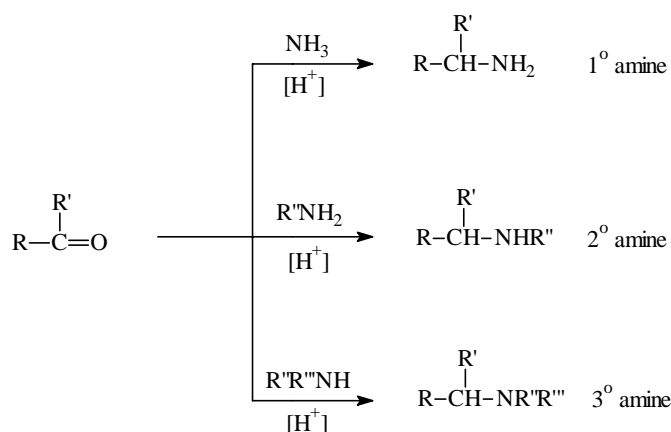
Phthalimide ซึ่งเป็นกรดอ่อน ( $pK_a = 9$ ) เมื่อทำปฏิกิริยากับ KOH จะได้ potassium phthalimide เป็นผลิตภัณฑ์ ในขั้นตอนที่ 1 phthalimide anion จะเป็น strong nucleophile และในขั้นตอนที่ 2 จะเข้าทำปฏิกิริยากับ alkyl halide เกิดเป็น N-alkylphthalimide ซึ่ง N-alkylphthalimide ที่เกิดขึ้นนี้จะถูก hydrolyzed ได้ด้วยสารละลายกรดหรือเบสแต่การเกิด hydrolysis จะเกิดขึ้นได้ยาก วิธีที่สะดวกคือการนำเอา N-alkylphthalimide ในขั้นตอนที่ 2 มาทำปฏิกิริยากับ hydrazine ( $\text{NH}_2\text{NH}_2$ ) ในเอทานอลที่เดือด ในขั้นตอนที่ 3 ได้ผลิตภัณฑ์เป็น primary amine และ phthalazine-1,4-dione ดังสมการ



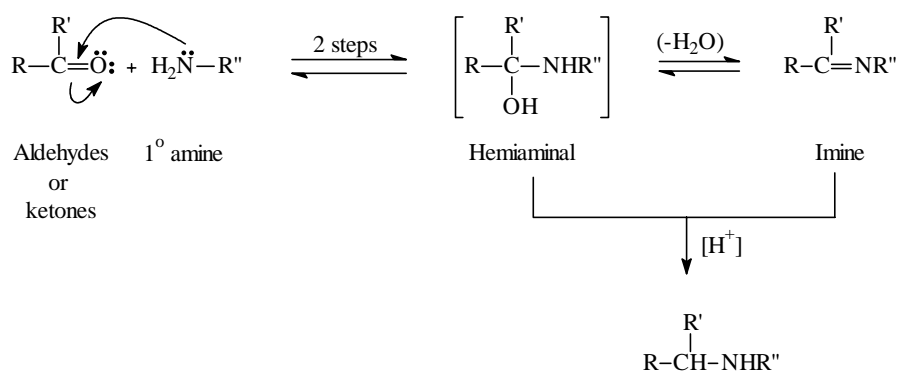
การสังเคราะห์ amines โดยใช้วิธี Gabriel synthesis จะมีข้อจำกัดคือต้องใช้ alkyl halide ที่เป็น 1° หรือ 2° เท่านั้น ถ้าใช้ 3° alkyl halide จะเกิดปฏิกิริยา elimination

## 6.2 การเตรียมเอมีนโดยผ่านปฏิกิริยา Reductive amination

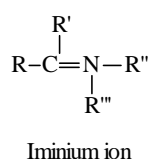
aldehydes และ ketones สามารถเปลี่ยนไปเป็น amines ได้ โดยปฏิกิริยา catalytic หรือ chemical reduction โดยมี  $\text{NH}_3$  หรือ amines อยู่ด้วย 1°, 2° หรือ 3° amines สามารถเตรียมได้ด้วยวิธีดังต่อไปนี้



กระบวนการนี้เรียกว่า reductive amination ของสารประกอบ aldehydes หรือ ketones (หรือ reductive alkylation ของ amines) ซึ่งจะเกิดผ่านกลไกดังต่อไปนี้

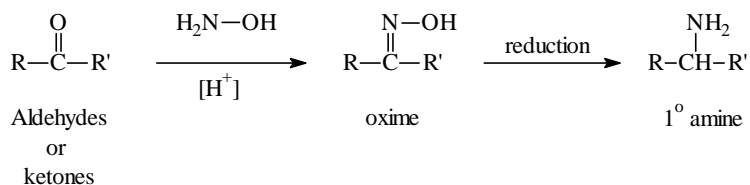


ถ้าใช้ ammonia หรือ 1° amines ผลิตภัณฑ์ที่ได้จะเกิดผ่าน pathway 2 ทางคือ ผ่าน amino alcohol ที่คล้ายกับ hemiacetal ซึ่งเราเรียกว่า hemiaminal หรือผ่าน imine เมื่อเราใช้ 2° amines จะทำให้กลไกไม่สามารถสร้าง imine ได้ ดังนั้นผลิตภัณฑ์ที่ได้จะเกิดผ่าน hemiaminal หรือเกิดผ่าน iminium salt ion ดังรูป

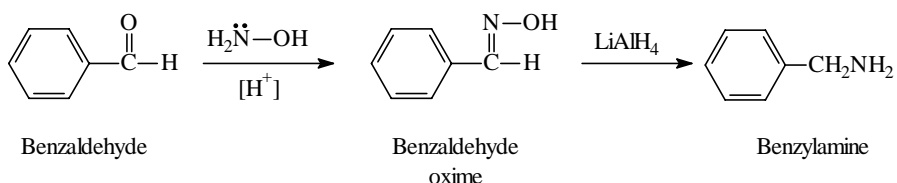


การเตรียม amines ชนิดต่างๆ สามารถทำได้ดังนี้

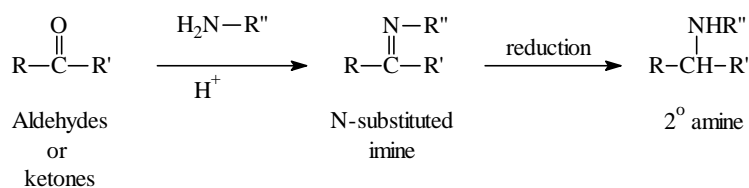
- ก.) 1° amines 1° amines เตรียมได้จากปฏิกิริยาควบแน่น (condensation) ระหว่าง hydroxylamine กับ ketones หรือ aldehydes ตามด้วยปฏิกิริยา reduction ของ oxime วิธีนี้เป็นวิธีที่สะดวก เพราะ oxime ที่เกิดขึ้นเป็นสารประกอบเสถียรและสามารถแยกได้ง่าย เมื่อนำเอา oxime มา reduce ด้วยปฏิกิริยา catalytic reduction เช่นใช้ lithium aluminium hydride ( $\text{LiAlH}_4$ ), lithium หรือ sodium cyanoborohydride ( $\text{LiBH}_3\text{CN}$  หรือ  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ) หรือ  $\text{H}_2$  โดยมีโลหะ Ni เป็นคะตะลิสต์ จะได้ 1° amines ตามต้องการ ดังนี้



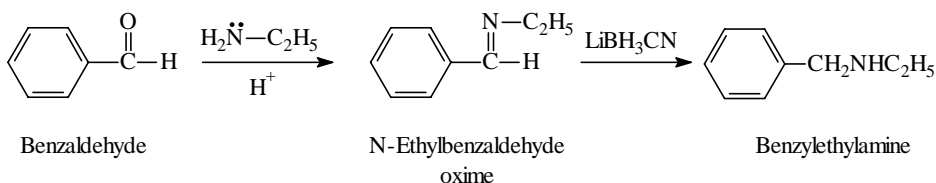
เช่น



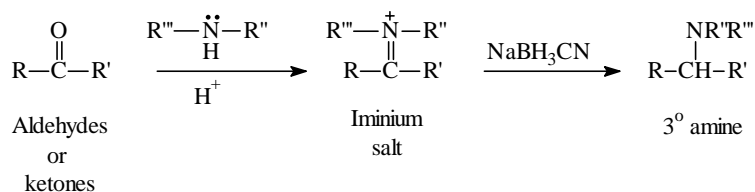
ข.) 2° amines ปฏิกิริยาควบแน่น (condensation) ของ aldehydes หรือ ketones ด้วย 1° amines จะเกิด N-substituted imine (หรือเรียกว่า Schiff base) ก่อน หลังจากนั้นจึงนำมาทำปฏิกิริยา reduction จึงจะได้ 2° amines ดังสมการ



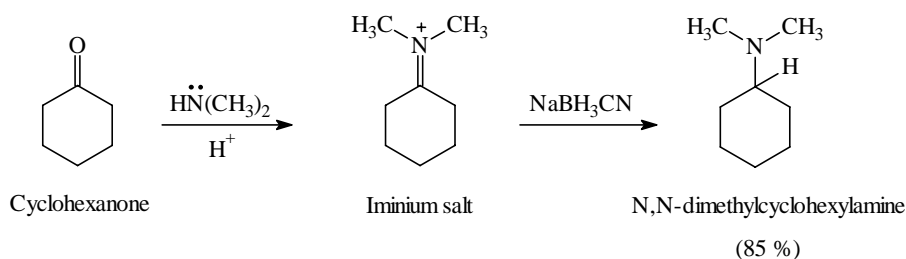
ตัวอย่าง เช่น



ค.) 3° amines ปฏิกิริยา condensation ของ aldehydes หรือ ketones กับ 2° amines จะให้ iminium salt ซึ่งเป็นเกลือที่ไม่เสถียร จะแยกได้ยาก เมื่อนำเอาสารละลายของ reducing agent มา reduce iminium salt จะได้ tertiary amine ที่ต้องการ reducing agent นี้ต้องมีสมบัติที่พิเศษคือ ต้อง reduce ได้เฉพาะ iminium salt และต้องไม่ reduce หมู่ carbonyl ของ aldehydes หรือ ketones ด้วย เช่น  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  เป็น reducing agent ที่เหมาะสมสำหรับปฏิกิริยาชนิดนี้ เนื่องจาก  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  มีความว่องไวในการทำปฏิกิริยาน้อยกว่า  $\text{NaBH}_4$  จึงไม่ reduce หมู่ carbonyl ดังปฏิกิริยา

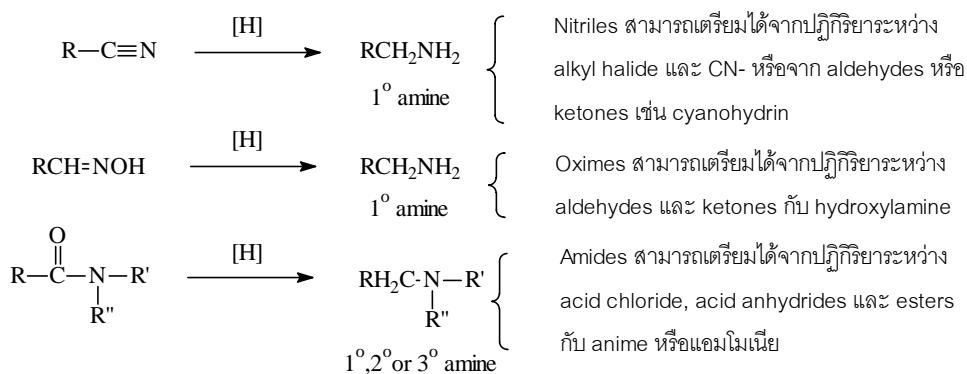


ตัวอย่าง เช่น



### 6.3 การเตรียม amines โดยผ่านปฏิกิริยา reduction ของ amides, oximes และ nitriles

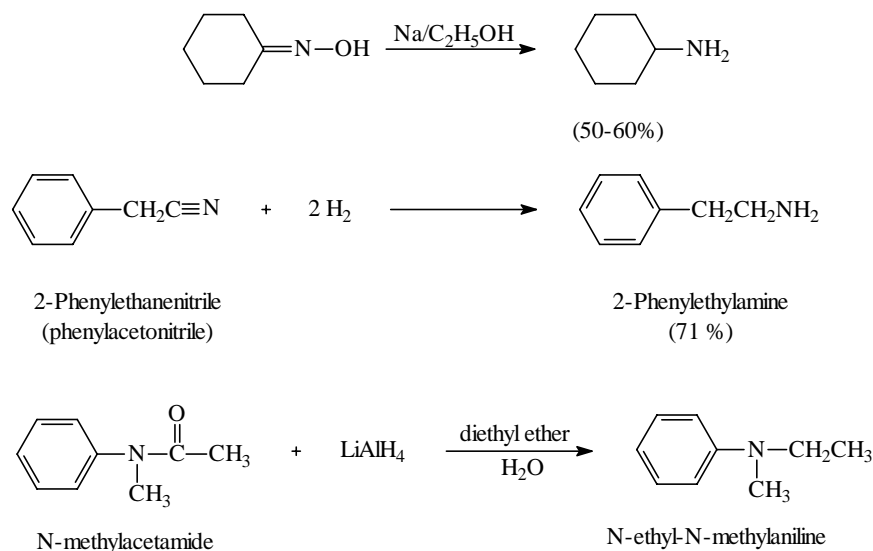
amides, oximes และ nitriles สามารถถูก reduce ให้ amines ได้ และปฏิกิริยา reduction ของ oximes หรือ nitriles จะได้ 1° amines ในขณะที่ปฏิกิริยา reduction ของ amides จะได้ 1°, 2° หรือ 3° amines



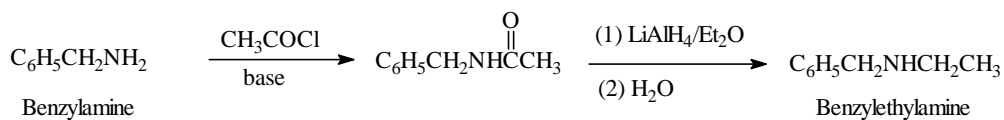
(ในตัวอย่างสุดท้าย ถ้า R' และ R'' = H ผลิตภัณฑ์ที่ได้จะเป็น 1° amines แต่ถ้า R' หรือ R'' = H ผลิตภัณฑ์ที่ได้จะเป็น 2° amines แต่ถ้าทั้ง R' และ R'' = alkyl ผลิตภัณฑ์ที่ได้จะเป็น 3° amines)

ปฏิกิริยา reduction ทั้งหมดที่กล่าวมานี้จะทำได้โดยใช้ H<sub>2</sub> และ catalyst หรือด้วย LiAlH<sub>4</sub> นอกจากนี้ oximes ยังจะถูก reduced ได้ด้วย sodium ใน alcohol ได้ง่าย ซึ่งเป็นวิธีที่ปลอดภัยกว่าใช้ LiAlH<sub>4</sub>

ตัวอย่าง เช่น

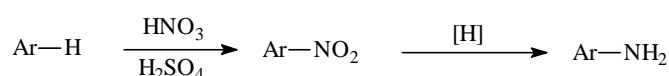


ปฏิกิริยา reduction ของสารประกอบ amides เป็นปฏิกิริยาขั้นสุดท้ายในกระบวนการ monoalkylation ของ amine ที่เป็นประโยชน์มากในด้านการสังเคราะห์ โดยกระบวนการนี้เริ่มด้วยปฏิกิริยา acylation ของเอมีนกับ acyl chloride หรือ acid anhydride หลังจากนั้น amides ที่ได้จะถูก reduced ด้วย  $\text{LiAlH}_4$  เช่น

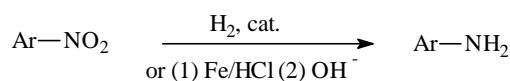


#### 6.4 การเตรียม amines โดยผ่านปฏิกิริยา reduction ของสารประกอบ nitro

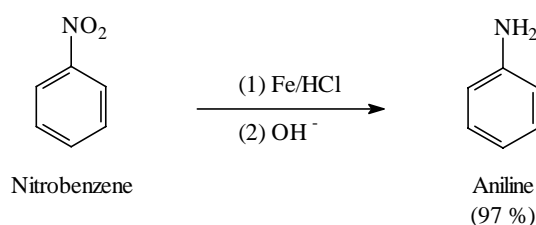
วิธีที่ใช้เตรียม aromatic amine โดยทั่วไปจะเริ่มจากปฏิกิริยา nitration ของ aromatic ring หลังจากนั้นจึงทำปฏิกิริยา reduction หมู่ nitro ให้เป็นหมู่ amino ดังสมการ



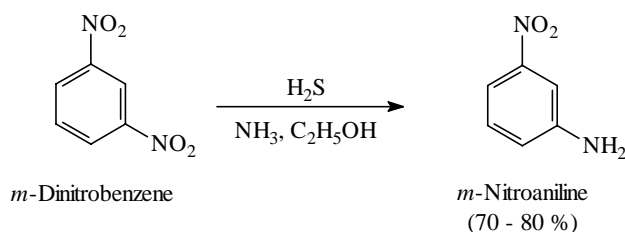
สารประกอบ aromatic หลายชนิดสามารถเกิดปฏิกิริยา nitration ได้และปฏิกิริยา reduction ก็สามารถกระทำได้หลายวิธี วิธีที่ใช้กันมากที่สุดคือการใช้ catalytic hydrogenation หรือนำเอาสารประกอบ nitro มาทำปฏิกิริยากับกรดและเหล็ก (iron) ม โลหะสังกะสี (zinc) หรือดีบุก (Tin) หรือเกลือของโลหะ เช่น  $\text{SnCl}_2$  ก็สามารถใช้ได้ โดยสมการรวมของปฏิกิริยาจะเป็นการ reduction อิเล็กตรอน 6 ตัว



ตัวอย่าง เช่น

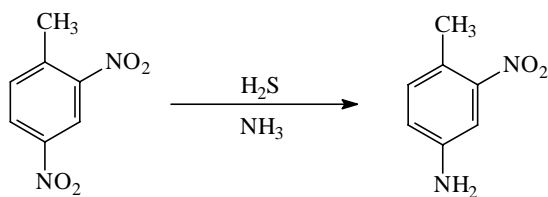


การเลือกทำปฏิกิริยา reduction หมู่ nitro เฉพาะบางหมู่ (selective reduction) สามารถทำได้โดยใช้ hydrogen sulfide ในสารละลายแอมโมเนียในน้ำหรือแอลกอฮอล์ดังตัวอย่างต่อไปนี้

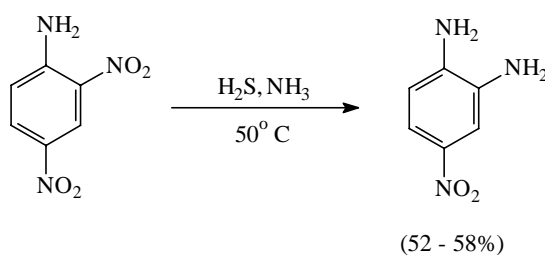


ถ้าใช้วิธีนี้จะต้องมีการคำนวณปริมาณ  $\text{H}_2\text{S}$  ที่ใช้ให้พอดี ถ้าใช้  $\text{H}_2\text{S}$  มากเกินไปจะเกิดการ reduction หมู่ nitro มากกว่า 1 หมู่ได้

เราไม่สามารถทำนายได้ว่าหมู่ nitro หมู่ใดจะถูก reduced ได้ง่ายกว่าหมู่อื่นเสมอไป แต่อย่างไรก็ตามเมื่อนำเอา 2,4-dinitrotoluene มาทำปฏิกิริยากับ  $H_2S$  และแอมโมเนียจะเกิดการ reduce หมู่ nitro ที่ตำแหน่งที่ 4 เช่น

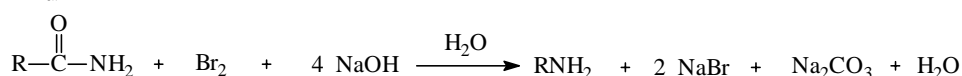


แต่ปฏิกิริยา monoreduction ของ 2,4-dinitroaniline จะเกิดการ reduce หมู่ nitro ที่ตำแหน่งที่ 2



#### 6.5 การเตรียม amines โดยปฏิกิริยา Hofmann และ Curtius rearrangements

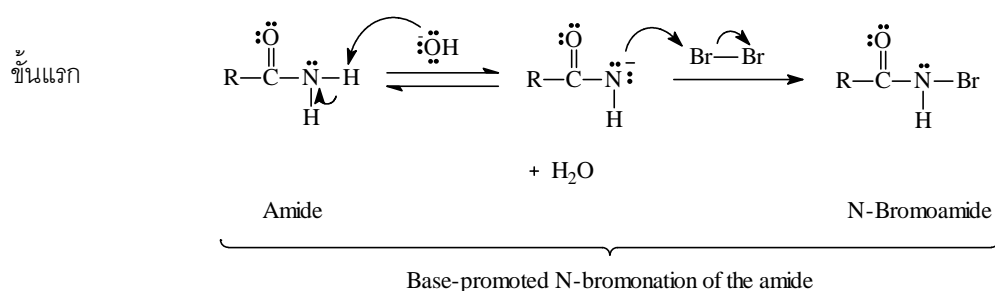
amides ที่ไม่มีหมู่แทนที่ต่ออยู่กับ N จะทำปฏิกิริยากับ  $Br_2$  หรือ  $Cl_2$  ในสารละลาย  $NaOH$  ได้และจะได้ amines โดยผ่านปฏิกิริยาที่เรียกว่า Hofmann rearrangement หรือ Hofmann degradation ดังนี้

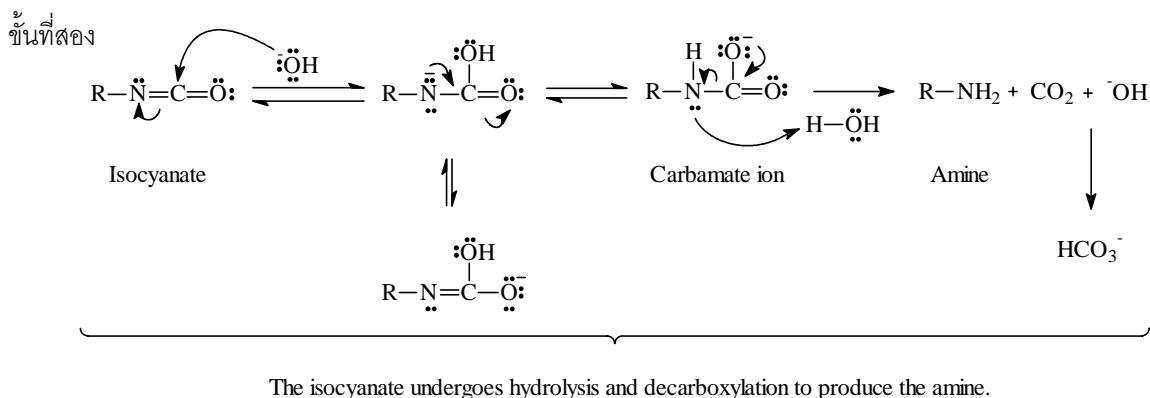
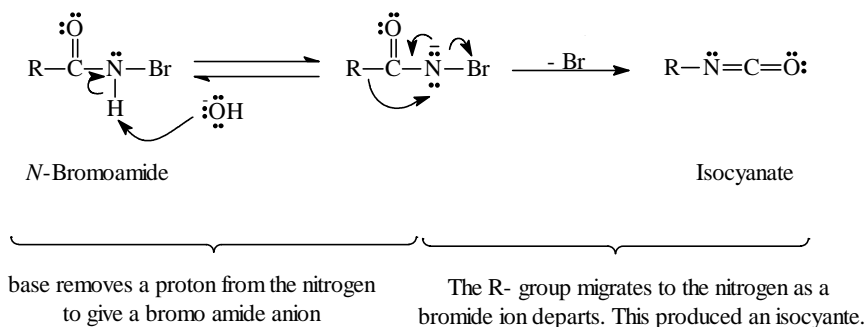


จากสมการแสดงว่าในปฏิกิริยาหมู่ carbonyl จะหลุดออกแล้วเปลี่ยนไปเป็น carbonate ion ( $CO_3^{2-}$ ) ส่วนหมู่ alkyl จะย้ายไปต่อกับ N ของ amines ดังนั้น  $1^\circ$  amines ที่เตรียมได้โดยวิธีนี้จะไม่มี  $2^\circ$  และ  $3^\circ$  amines มาปนด้วยเลย

กลไกของปฏิกิริยานี้มี 2 ขั้นตอนคือ ขั้นแรก amides จะเกิดปฏิกิริยา base-promoted bromination ซึ่งคล้ายกับปฏิกิริยา base-promoted halogenation ของ ketones เพราะหมู่ acyl ของ amide เป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอนจึงทำให้ amino hydrogen เป็นกรดมากกว่าใน amines จากนั้น N-bromoamide จะทำปฏิกิริยากับ  $OH^-$  เกิดเป็น anion หลังจากนั้นจะเกิดการ arrangement ได้เองโดยเริ่มจากหมู่ bromide หลุดออกไป ขั้นตอนที่ 2 isocyanate ที่เกิดขึ้นในสารละลายจะถูก hydrolyzed ด้วยเบสอย่างรวดเร็วเกิดเป็น carbamate ion แล้วเกิดปฏิกิริยา decarboxylation ได้เองให้ผลิตภัณฑ์เป็น amines ที่ต้องการ

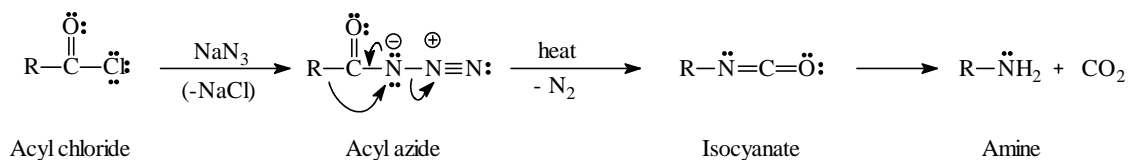
#### กลไกในการเกิดปฏิกิริยา Hofmann rearrangement



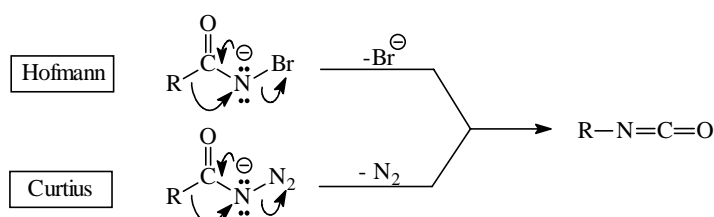


จากการตรวจสอบกลไกของปฏิกิริยาใน 2 ขั้นตอนแรก พบว่า ในตอนแรก amide จะต้อง มี H 2 ตัวติดอยู่กับ N ของ amide เพื่อที่จะทำให้ปฏิกิริยาเกิดได้ ดังนั้นปฏิกิริยา Hofmann rearrangement จะใช้ได้เฉพาะ unsubstituted amide (RCONH<sub>2</sub>) เท่านั้น

ปฏิกิริยา Curtius rearrangement จะเกิดได้กับ acyl azides ปฏิกิริยานี้จะคล้ายกับ Hofmann rearrangement คือว่าหมู่ alkyl (R-) จะเคลื่อนที่จากอะตอม C ของหมู่ acyl ไปที่อะตอม N ในขณะที่หมู่ leaving group (ในที่นี้คือ แก๊ส N<sub>2</sub>) หลุดออก (แก๊ส N<sub>2</sub> เป็น leaving group ที่ดีที่สุดในหมู่ leaving group ด้วยกัน เนื่องจากมีความเสถียรสูง ไม่เป็นเบส อีกทั้งยังเป็นแก๊สสามารถกำจัดออกจากปฏิกิริยาได้เอง) Acyl azide นี้สามารถเตรียมได้ง่ายจากปฏิกิริยาระหว่าง acyl chloride กับ sodium azide หลังจากนั้นจึงนำเอา acyl azide ที่ได้มาทำให้ร้อนจะเกิดการ rearrangement เกิดเป็น isocyanate เมื่อนำไปเติมน้ำจะเกิดการ hydrolysis และ decarboxylation ต่อไปจึงจะได้ amines ตามต้องการ

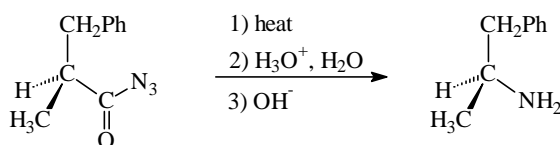


ข้อสังเกต : ขั้นตอนในการ rearrangement ของปฏิกิริยา Hofmann และ Curtius จะมี concept คล้ายกับเพียงแต่มีหมู่ leaving group ต่างกันเท่านั้นเอง





สิ่งที่น่าสนใจและประโยชน์ของปฏิกิริยา Hofmann และ Curtius rearrangement นั้นคือ ปฏิกิริยาที่จะเกิดขึ้น โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลง stereochemical configuration ในขณะที่เกิดการ migration ของหมู่ alkyl นั้นเอง



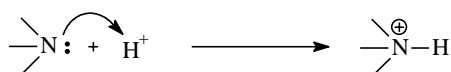
เพราะฉะนั้นอนุพันธ์ของกรด carboxylic acid ที่เป็น optically active เราสามารถนำมาเตรียม amine ที่เป็น optically active compound ที่ทราบ stereochemical configuration ได้

ข้อได้เปรียบของ Curtius rearrangement ที่มีประโยชน์เหนือกว่า Hofmann rearrangement คือปฏิกิริยานี้สามารถทำในสถานะที่ไม่รุนแรง (mild) และเป็นกลางได้ นอกจากนี้ isocyanate ยังแยกออกมาได้ (ถ้าต้องการ) ข้อเสียของวิธีนี้คือ acyl azide บางตัวจะเกิดระเบิดได้เอง ถ้าอยู่ในสถานะที่บริสุทธิ์ ดังนั้นจะต้องระวังให้มาก และจะแตกต่างจาก amides ที่เป็นสารที่เสถียรและสามารถเตรียมได้ง่ายๆ

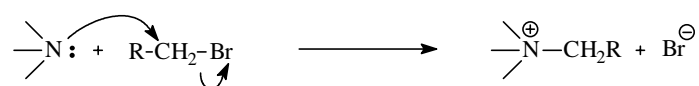
## 7. ปฏิกิริยาของ Amine

จากการศึกษาสาร amine พบว่า amine สามารถเกิดปฏิกิริยาที่สำคัญๆ ได้ โดย amines สามารถทำหน้าที่เป็น base และในบางปฏิกิริยา เช่น alkylation หรือ acylation ก็ทำหน้าที่เป็น nucleophile ได้ นอกจากนี้หมู่ amino บน aromatic ring ยังทำหน้าที่เป็น activating group ที่ดี ซึ่งจัดอยู่ในประเภท *ortho-para* director

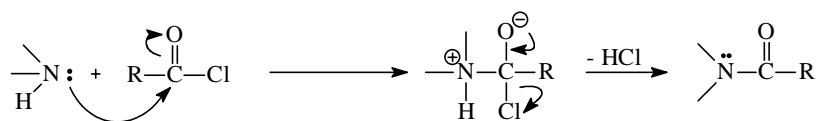
ลักษณะโครงสร้างของ amine สามารถเกิดปฏิกิริยาดังกล่าวและเป็นความรู้พื้นฐานอันจะนำมาซึ่งความเข้าใจในวิชาเคมีของ amine คือความสามารถในการให้ electron pair ของไนโตรเจน



เอมีนทำหน้าที่เป็นเบส

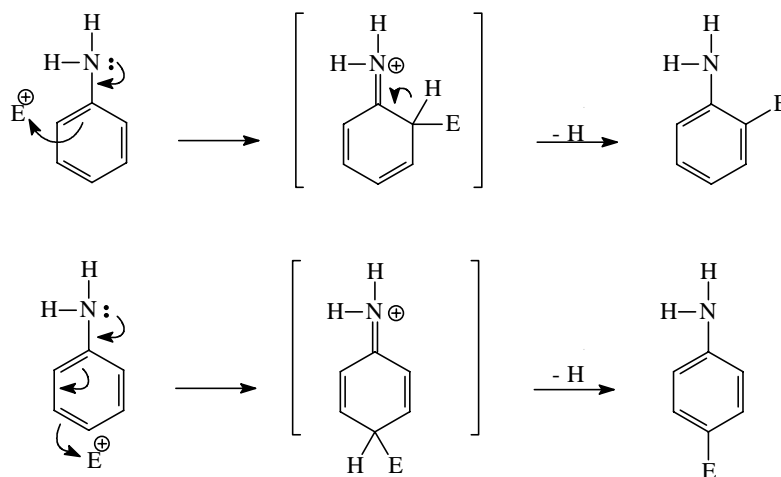


เอมีนทำหน้าที่เป็น nucleophile ในปฏิกิริยา alkylation



เอมีนทำหน้าที่เป็น nucleophile ในปฏิกิริยา acylation

จากตัวอย่างที่ผ่านมาจะเห็นได้ว่า amine จะทำหน้าที่เป็น nucleophile โดยให้ electron pair แก่ electrophilic reagent ตัวอย่างต่อไปนี้จะแสดงให้เห็นว่าการเกิด resonance ของ electron pair ของไนโตรเจนจะทำให้อะตอมคาร์บอนเป็น nucleophile ได้

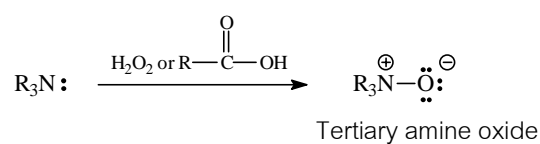


เอมีนทำหน้าที่เป็นหมู่ activating ได้ คือทำหน้าที่เป็นหมู่ชี้นำตำแหน่ง *ortho-para* director ในปฏิกิริยา electrophilic aromatic substitution.

### 7.1 ปฏิกิริยา Oxidation ของ amine

Primary และ secondary aliphatic amine เป็นสารที่จะนำไปทำปฏิกิริยา oxidation ได้ ถึงแม้ว่าโดยส่วนใหญ่แล้วจะไม่ได้ผลิตผลิตภัณฑ์ที่เป็นประโยชน์ก็ตาม นอกจากนี้ยังจะเกิดปฏิกิริยาข้างเคียง (side reaction) ได้มาก ซึ่งจะเกิดผลิตภัณฑ์ผสมหลายชนิด

tertiary amine จะถูก oxidized เป็น tertiary amine oxide ได้อย่างสะอาด โดยสามารถเตรียมได้โดยใช้  $H_2O_2$  หรือ peroxy acid ทำปฏิกิริยากับ tertiary amine ดังสมการ

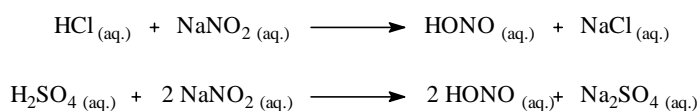


ซึ่ง tertiary amine oxide ที่ได้จะเกิดปฏิกิริยา Cope elimination ต่อไป

มีรีเอเจนต์หลายชนิดที่สามารถออกซิไดซ์ arylamine ได้ รวมถึงออกซิเจนในอากาศด้วย แต่การเกิด oxidation จะไม่ได้เกิดขึ้นที่หมู่ amino เท่านั้น แต่ยังสามารถเกิดได้ที่ ring ได้อีกด้วย (หมู่ amino เป็นหมู่ให้ electron ทำให้ electron density ที่ ring สูงจึงถูก oxidized ได้ง่าย) การ oxidation หมู่อื่นที่ต่ออยู่กับ ring จะทำได้ยากถ้ามีหมู่ amino ร่วมอยู่ด้วย เนื่องจากการ oxidation จะเกิดที่ ring ก่อน

## 7.2 ปฏิกิริยาของ Amine กับ Nitrous acid

Nitrous acid (HONO) เป็นกรดอ่อนที่ไม่เสถียร สามารถเตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่าง sodium nitrite ( $\text{NaNO}_2$ ) กับสารละลายกรดแก่ เช่น  $\text{HCl}$  หรือ  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ที่เจือจางและเย็น โดยปกติจะเตรียมรวมในปฏิกิริยาเพื่อใช้ทันที (in *situ*)

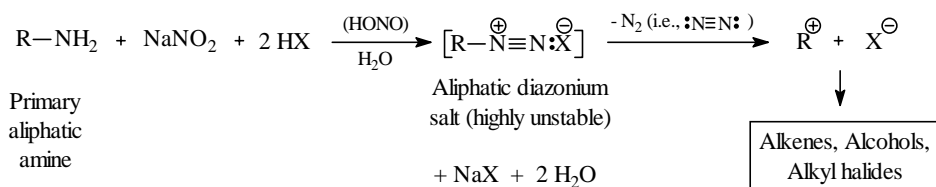


Nitrous acid จะทำปฏิกิริยากับ amine ได้ทุกชนิด แต่ผลิตภัณฑ์ที่ได้ขึ้นอยู่กับว่าจะเตรียมจาก amine ที่เป็น primary, secondary และ tertiary และขึ้นอยู่กับว่าเป็น amine ประเภท aliphatic หรือ aromatic

### 7.2.1 ปฏิกิริยา primary aliphatic amine กับ nitrous acid

primary amine ทำปฏิกิริยากับ nitrous acid ผ่านปฏิกิริยาที่เรียกว่า diazotization ซึ่งจะได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น aliphatic diazonium salts ที่ไม่เสถียรเป็นอย่างมาก ถึงแม้ว่า aliphatic diazonium salts จะอยู่ที่อุณหภูมิต่ำก็จะมีสลายตัวได้เอง โดยการสูญเสีย  $\text{N}_2$  แล้วเกิดเป็น carbocation ซึ่งจะเกิดปฏิกิริยาทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น alkenes, alcohols และ alkyl halides โดยวิธีกำจัด  $\text{H}^+$  แล้วทำปฏิกิริยากับ  $\text{H}_2\text{O}$  และ  $\text{X}^-$  ต่อไปตามลำดับ

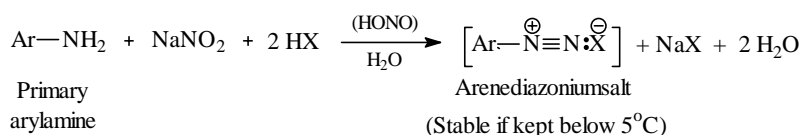
สมการแสดงปฏิกิริยาโดยทั่วไป



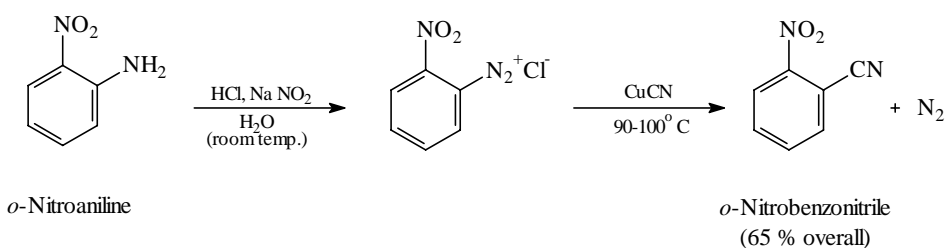
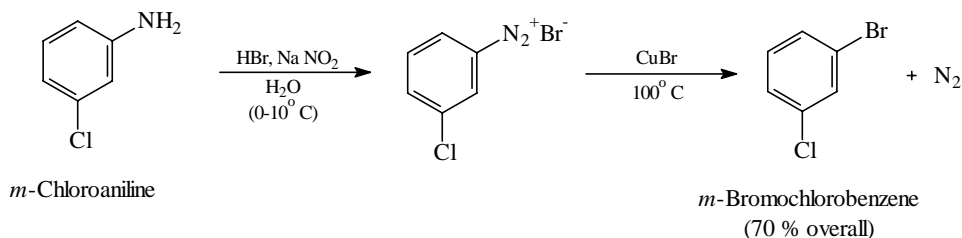
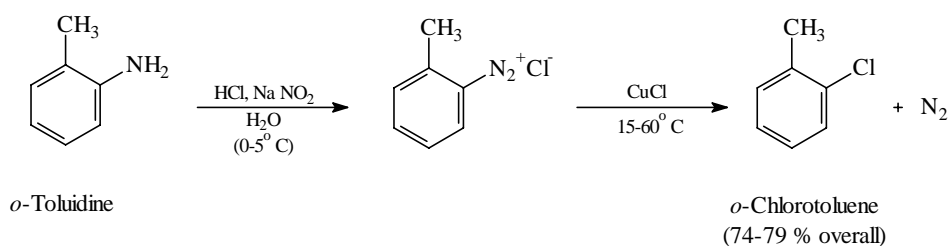
Diazotization ของ primary aliphatic amine เป็นประโยชน์ในการสังเคราะห์น้อยมาก เนื่องจากปฏิกิริยานี้ให้ผลิตภัณฑ์ที่เป็นของผสมมากมาย แต่ปฏิกิริยามีประโยชน์ในเชิงวิเคราะห์เพราะปฏิกิริยานี้ให้แก๊ส  $\text{N}_2$  เพราะสามารถวัดได้ในเชิงปริมาณ

### 7.2.2 ปฏิกิริยาของ primary arylamine กับ nitrous acid

ปฏิกิริยาระหว่าง primary arylamine กับ nitrous acid เป็นปฏิกิริยาที่สำคัญที่สุดในบรรดาปฏิกิริยาระหว่าง amine กับ nitrous acid เมื่อ primary arylamine ทำปฏิกิริยากับ nitrous acid จะให้ arenediazonium salts ถึงแม้ว่า arenediazonium salts ที่เก็บไว้ในสารละลายที่อุณหภูมิต่ำกว่า  $5^\circ \text{C}$  จะไม่เสถียรนัก แต่ก็ยังเสถียรมากกว่า aliphatic diazonium salts มาก จึงไม่เกิดการสลายตัวมากนัก

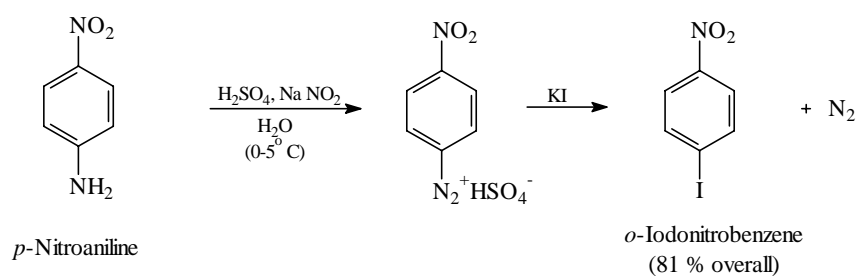






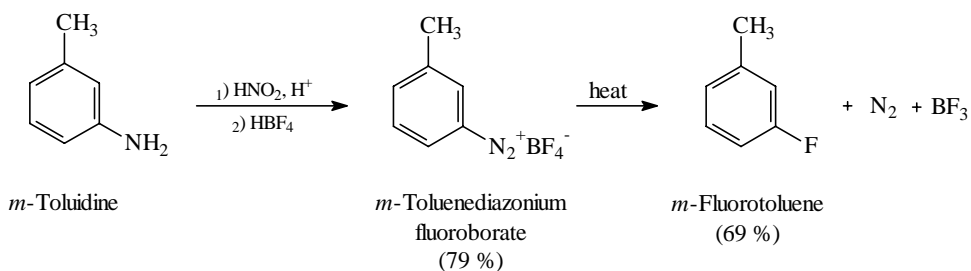
ข) การแทนที่ด้วย iodide ( $\text{I}^-$ ) ion

เมื่อเกลือ arenediazonium ทำปฏิกิริยากับ KI จะได้ผลิตภัณฑ์ที่ได้จาก iodide ion เข้าแทนที่หมู่ diazonium ตัวอย่างเช่น การสังเคราะห์ *p*-iodonitrobenzene



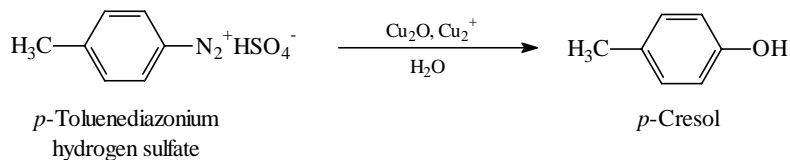
ค) การแทนที่ด้วย fluoride ( $\text{F}^-$ ) ion

fluoride ( $\text{F}^-$ ) สามารถเข้าแทนที่หมู่ diazonium ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง diazonium salt กับ fluoroboric acid ( $\text{HBF}_4$ ) ซึ่งจะได้ diazonium fluoroborate เป็นตะกอนออกมา หลังจากนั้นนำไปทำให้แห้งแล้วนำไปทำให้ร้อนจนเกิดการสลายตัวจะได้ aryl fluoride เกิดขึ้น



ง) การแทนที่ด้วย hydroxide ( $\text{OH}^-$ ) ion

ถ้าเติม cuprous oxide ลงในสารละลายของเกลือ diazonium เจือจางที่มี cupric nitrate ปริมาณมากเกินไป จะเกิดปฏิกิริยาโดยมีหมู่  $-\text{OH}$  เข้าแทนที่หมู่ diazonium ดังนี้

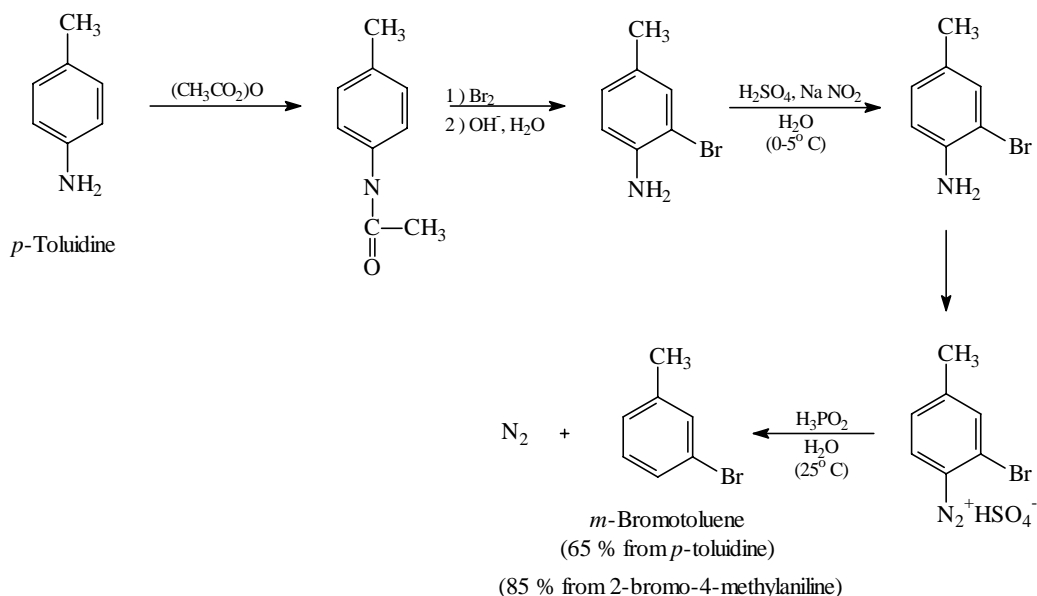


การเตรียม phenol สามารถนำปฏิกิริยา Sandmeyer reaction มาประยุกต์ใช้ซึ่งจะทำได้ง่ายและปลอดภัยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการดั้งเดิมที่จะเตรียมโดยการให้ความร้อนแก่เกลือ diazonium กับกรดเข้มข้น

จ) การแทนที่ด้วย hydride ( $\text{H}^-$ ) ion : ปฏิกิริยา Deamination โดยผ่านปฏิกิริยา diazotization

เกลือ arenediazonium ทำปฏิกิริยากับ hypophosphorous acid ( $\text{H}_3\text{PO}_2$ ) จะให้ผลิตภัณฑ์ที่มีหมู่ hydride ( $\text{H}^-$ ) เข้าแทนที่หมู่ diazonium

ปกติเราจะทำการสังเคราะห์โดยใช้ diazonium salt ที่ได้จากปฏิกิริยา nitration ของ aromatic compound นั่นคือ การแทนที่  $-\text{H}$  ด้วย  $-\text{NO}_2$  หลังจากนั้นเปลี่ยนเป็นหมู่  $-\text{NH}_2$  อาจจะดูแปลกถ้าเราแทนที่หมู่ diazonium ด้วย  $-\text{H}$  แต่อย่าไรก็ตามปฏิกิริยานี้ก็มีประโยชน์ เราสามารถใส่หมู่ amino เข้าไปที่ aromatic ring เพื่อไปมีอิทธิพลเกิดการเรียงตัวในปฏิกิริยาต่อไป หลังจากนั้นหมู่ amino จะถูกกำจัดออกไป (ด้วยปฏิกิริยา deamination) เมื่อทำการ diazotization แล้วนำ diazonium salt มาทำปฏิกิริยากับ  $\text{H}_3\text{PO}_2$  ตัวอย่างของปฏิกิริยา deamination เช่นในการสังเคราะห์ *m*-bromotoluene

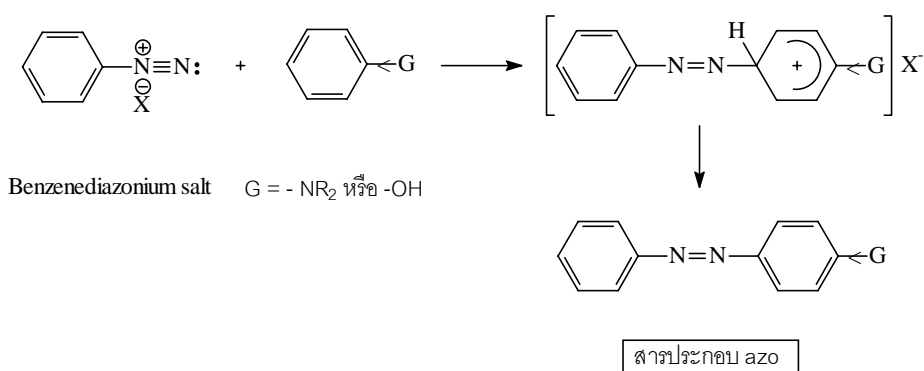


ปกติเราไม่สามารถเตรียม *m*-bromotoluene ได้โดยตรงจากปฏิกิริยา bromination ของ toluene หรือจากปฏิกิริยา Friedel-Crafts alkylation ของ bromobenzene เนื่องจากสารตั้งต้นทั้งสองจะเกิดเป็น *o*- หรือ *p*-bromotoluene (ทั้ง  $-\text{Br}$  และ  $-\text{CH}_3$  เป็น ortho-para director)

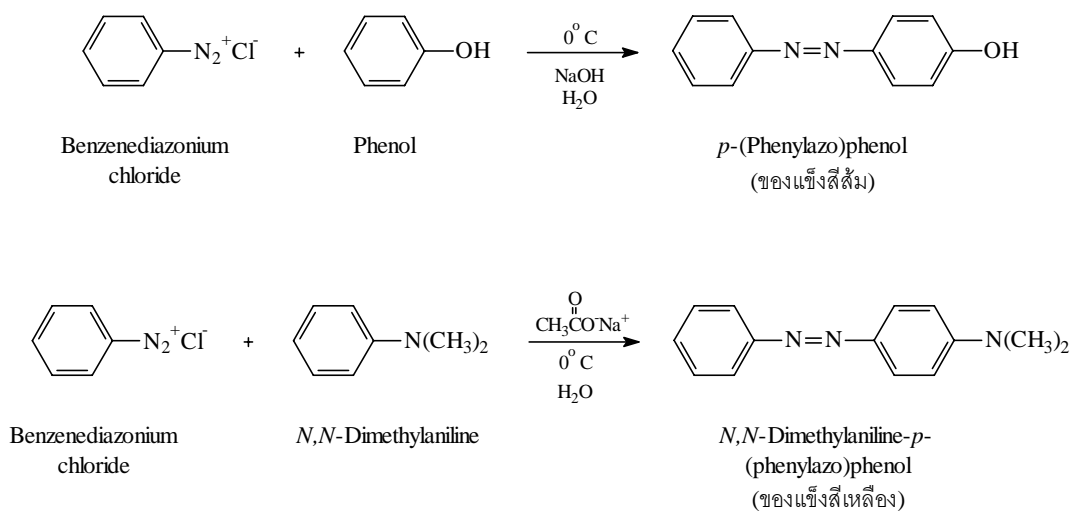
### 7.2.3 ปฏิกิริยา Coupling ของ arenediazonium salts

arenediazonium ion เป็น weak electrophile ซึ่งจะทำปฏิกิริยากับสารประกอบ aromatic ที่มีความว่องไวสูง เช่น phenol และ 3° arylamine ได้แล้วเกิดเป็นสารประกอบ azo และปฏิกิริยา electrophilic aromatic substitution นี้เรียกว่า diazonium coupling reaction

สมการแสดงปฏิกิริยาโดยทั่วไป



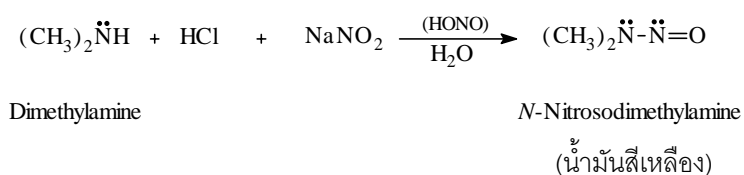
ตัวอย่าง เช่น

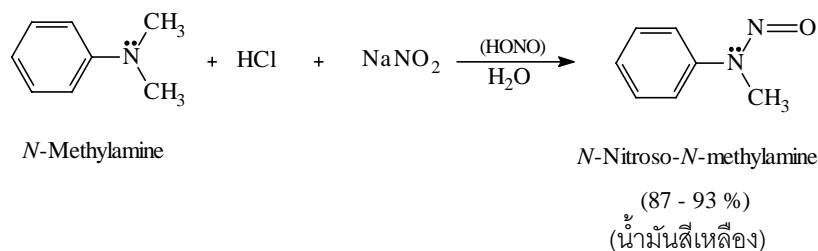


### 7.2.4 ปฏิกิริยาของ secondary amines กับ nitrous acid

ทั้ง aryl และ alkyl secondary amines ทำปฏิกิริยากับกรดไนตรัสเกิดเป็นสารประกอบ *N*-nitrosoamines ที่มีลักษณะเป็นน้ำมันสีเหลือง โดยปกติสามารถแยกออกจากของผสมของปฏิกิริยาได้ง่าย

ตัวอย่าง เช่น

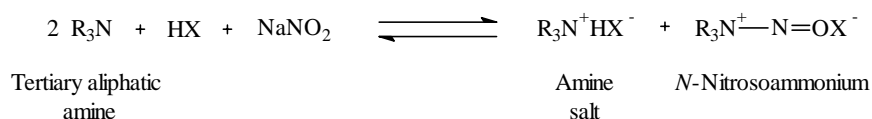




*N*-nitrosoamines เป็นสารก่อมะเร็งที่รุนแรง ซึ่งนักวิทยาศาสตร์กลัวว่าจะปนเปื้อนอยู่ในอาหาร โดยเฉพาะเนื้อสัตว์ที่ใส่ sodium nitrite เช่น แบนคอน, แฮม, ไส้กรอก เป็นต้น ซึ่ง sodium nitrite นี้ใส่ไปเพื่อยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียที่ชื่อ *Clostridium botulinum* และยังเป็นการทำให้น้ำมันสีแดงน่ารับประทานเสมอ

### 7.2.5 ปฏิกิริยาของ tertiary amines กับ nitrous acid

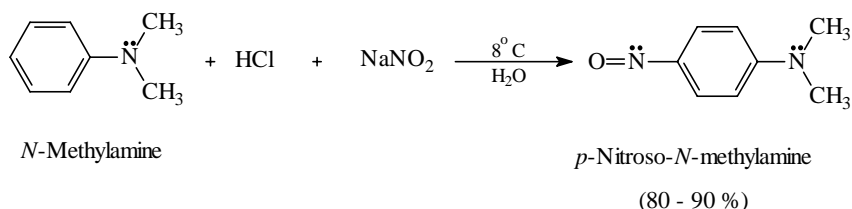
เมื่อนำเอา tertiary amines มาผสมกับกรดไนตริก (ได้จากปฏิกิริยา  $\text{HX} + \text{NaNO}_2$ ) จะเกิดสมดุลระหว่าง tertiary amines, เกลือของ tertiary amines และสารประกอบ *N*-nitrosoammonium ดังสมการ



สารประกอบ *N*-nitrosoammonium จะเสถียรที่อุณหภูมิต่ำ เมื่ออยู่ในสารละลายที่เป็นกรดและที่อุณหภูมิสูงขึ้น สารประกอบ *N*-nitrosoammonium จะสลายตัวให้ aldehydes หรือ ketones อย่างไรก็ตามปฏิกิริยานี้ยังมีความสำคัญในเชิงสังเคราะห์บ้าง

tertiary arylamines ทำปฏิกิริยากับกรดไนตริกจะเกิดเป็นสารประกอบ *C*-nitroso aromatic และปฏิกิริยานitrosation นี้ จะเกิดขึ้นเฉพาะที่ตำแหน่งพารา *para* เท่านั้น แต่ถ้ามตำแหน่ง *para* ไม่ว่างจะเกิดที่ตำแหน่ง *ortho* ปฏิกิริยานี้ถือว่าเป็นตัวอย่างของปฏิกิริยา electrophilic aromatic substitution ชนิดหนึ่ง

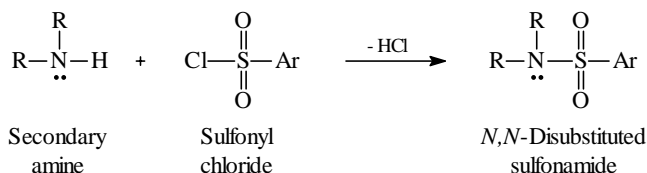
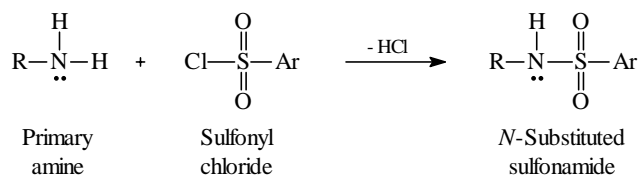
ตัวอย่าง เช่น



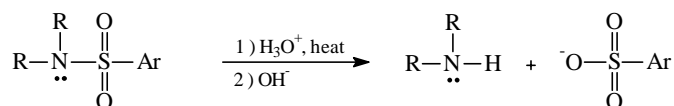
### 7.3 ปฏิกิริยาของ Amine กับ Sulfonyl chloride

Primary และ secondary amines ทำปฏิกิริยากับ sulfonyl chloride จะเกิดสารประกอบ sulfonamides ดังสมการ





เมื่อให้ความร้อนแก่สารประกอบ sulfonamides ในสารละลายที่เป็นกรดจะเกิดการ hydrolysis ได้ amines เป็นผลิตภัณฑ์ ดังสมการ



ปฏิกิริยา hydrolysis นี้จะเกิดขึ้นได้ช้ากว่าปฏิกิริยา hydrolysis ของ carboxamides

### 7.3.1 Hinsberg Test

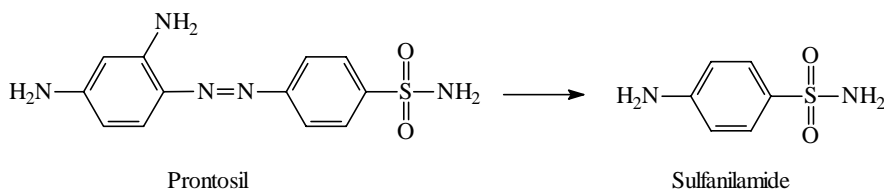
การเกิด sulfonamides เป็นพื้นฐานของการทดสอบเชิงเคมีที่เรียกว่า Hinsberg Test ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้บอกความแตกต่างระหว่าง 1°, 2° และ 3° amines การทดสอบนี้ประกอบด้วย 2 ขั้นตอนด้วยกันคือ ขั้นตอนแรกเป็นการเขย่าของผสมระหว่าง amine ปริมาณเล็กน้อยและ benzenesulfonyl chloride ที่มี KOH ในปริมาณที่มากเกินไป ขั้นตอนที่สองคือหลังจากปล่อยให้ปฏิกิริยาเกิดขึ้นสักครู่จึงนำเอาของผสมมาทำให้เป็นกรด ซึ่ง amines แต่ละชนิดจะให้ผลที่ต่างกัน จะสังเกตเห็นได้ด้วยตาเปล่า

กล่าวคือ 1° amine ทำปฏิกิริยากับ benzenesulfonyl chloride เกิดเป็น *N*-substituted benzenesulfonamide ในสารละลายที่มี KOH ที่มากเกินไปจะเกิดปฏิกิริยากรด-เบส ได้เกลือของโพแทสเซียมที่ละลายน้ำได้ (ปฏิกิริยานี้เกิดขึ้นได้เนื่องจากมีไฮโดรเจน 1 ตัวที่เกาะอยู่กับไนโตรเจน ไฮโดรเจนนี้มีความเป็นกรดเนื่องจากถูกดึงอิเล็กตรอนโดยหมู่ -SO<sub>2</sub>-) ขั้นตอนนี้สารละลายที่อยู่ในหลอดทดลองจะใส หลังจากทำให้สารละลายเป็นกรดจะได้ *N*-substituted sulfonamides ที่ไม่ละลายและตกตะกอนออกมา ดังปฏิกิริยา



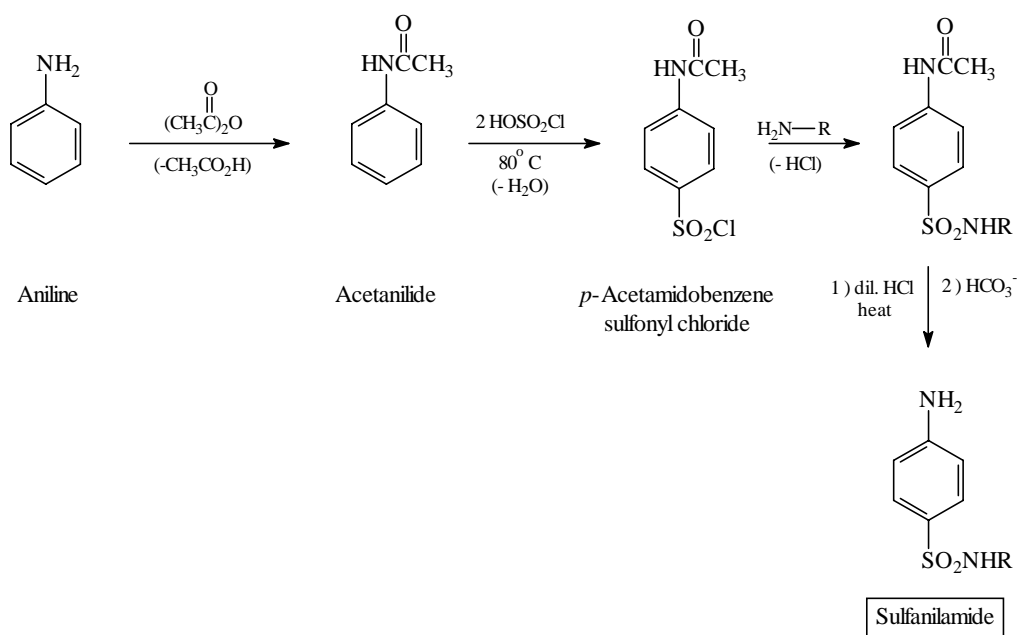
(ข.) ยาซัลฟา (Sulfa drugs) : ในปี 1935 มีเหตุการณ์ที่น่าทึ่งเกิดขึ้น คือ ลูกสาวของหมอ Gerhard Domegh ซึ่งทำงานในโรงงานผลิตสีย้อมได้รับเชื้อ *Streptococci* จากการที่ถูกเข็มแทง ลูกสาวของเขาใกล้จะเสียชีวิต เขาจึงตัดสินใจให้กินสีย้อมที่มีชื่อว่า Prontosil ซึ่งผลิตในบริษัทของเขาเองและได้ทดลองกับหนูแล้วพบว่าสามารถระงับการเติบโตของเชื้อ *Streptococci* ได้ ในระยะเวลาอันสั้นลูกสาวของเขาก็มีอาการดีขึ้นและหมอ Domegh ก็ได้เป็นผู้ริเริ่มวิชาเคมีบำบัด (chemotherapy) สมัยใหม่ขึ้นอีกยุคหนึ่ง

ในปี 1936 Ernest Fourneau จากสถาบัน Pasteur ในปารีสพบว่า Prontosil จะแตกตัวในร่างกายให้เป็นสารประกอบ sulfanilamide ซึ่งเป็นตัวที่ออกฤทธิ์ฆ่า *Streptococci* ที่แท้จริง ดังสมการ



### การสังเคราะห์ยาซัลฟา

สำหรับการสังเคราะห์ยาซัลฟาก็สามารถเริ่มจาก aniline ตามลำดับของปฏิกิริยาดังต่อไปนี้



## 7.4 ปฏิกิริยา Elimination ที่เกี่ยวข้องกับสารประกอบ ammonium

### 7.4.1 ปฏิกิริยาการกำจัดของ Hofmann (Hofmann elimination)

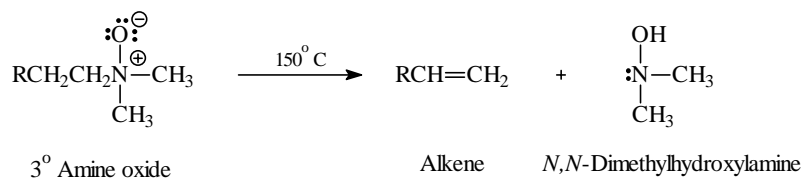
โดยทั่วไปปฏิกิริยาการกำจัดออก (elimination) จะเป็นปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับสารที่ไม่มีประจุ แต่ถ้าเป็นปฏิกิริยา elimination เกิดกับสารที่มีประจุบวกแล้วจะเกิดปฏิกิริยา elimination แบบ E<sub>2</sub>-type ซึ่งเกิดขึ้นเมื่อให้ความร้อนกับ quaternary ammonium hydroxide จะได้ alkene, น้ำ และ 3° amine เป็นผลิตภัณฑ์ ดังสมการ



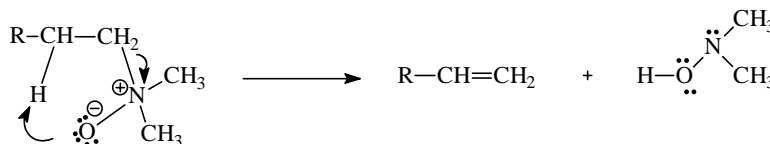
สำหรับสารประกอบที่มีประจุนั้น เมื่อเกิดปฏิกิริยา elimination โดยเบสจะเข้าไปรับโปรตอนตัวที่เป็นกรดสูงสุด ซึ่งก็คือ 1° hydrogen atom เนื่องจากคาร์บอนที่ไฮโดรเจนนี้ต่ออยู่มีหมู่ที่ให้อิเล็กตรอนเพียงหมู่เดียว

#### 7.4.2 ปฏิกิริยากำจัดของ Cope (Cope elimination)

3° Amine oxide ที่ได้จากปฏิกิริยา oxidation (หัวข้อ 7.1) จะเกิดปฏิกิริยากำจัดเอานหมู่ dialkylhydroxylamine ออกเมื่อได้รับความร้อน ปฏิกิริยานี้เรียกว่า ปฏิกิริยาของ Cope



ปฏิกิริยากำจัดของ Cope นี้เป็นปฏิกิริยาชนิด *Sym* elimination ซึ่งจะเกิดผ่าน cyclic transition state ดังรูป



ปฏิกิริยากำจัดของ Cope นี้มีประโยชน์มากในการสังเคราะห์ เช่น ในการสังเคราะห์ methylene cyclohexane ดังสมการแสดงปฏิกิริยาข้างล่างนี้

