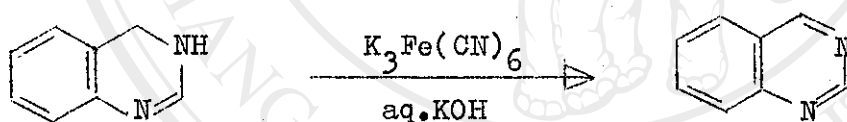
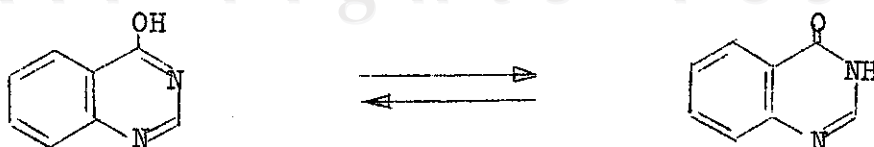


สารประกอบพวก quinazoline ที่พบตามธรรมชาติมีน้อย ส่วนมากได้จากการสังเคราะห์เป็นพวก quinazoline alkaloid, สารที่เป็นยา และสีย้อม สารที่ประกอบด้วย quinazoline nucleus จำแนกออกได้เป็น 3 ประเภท โดยแบ่งตามคุณสมบัติทางเคมี ทางกายภาพ และวิธีการเตรียม (1)

1. Quinazoline ที่ไม่มี substituent group ใน heterocyclic ring ซึ่งอาจจะมีหรือไม่มี substituent group ใน carbocyclic ring ก็ได้ ถ้ามี substituent group ที่ benzene ring จะเรียกสารประกอบประเภทนี้ว่า Bz-substituted quinazoline การเตรียมและการศึกษาคุณสมบัติต่าง ๆ ของสารประกอบกลุ่มนี้ทำกันน้อย คุณสมบัติโดยทั่ว ๆ ไปจะเป็นของแข็งที่มีจุดหลอมเหลวต่ำ ตัวอย่างเช่น quinazoline ซึ่งเตรียมได้จาก 3,4-dihydroquinazoline



2. Quinazoline ที่มี hydroxy group ที่ตำแหน่ง 2 หรือ 4 รวมถึงสารประกอบที่เกิดจาก functional group อื่นเข้าแทนที่ hydroxy group เช่น alkoxy, aryloxy, chloro, amino, mercapto, mercapto ether เป็นต้น hydroxy group ที่ตำแหน่ง 2 หรือ 4 เกิด tautomerism ได้เช่น 4-Hydroxyquinazoline เกิด tautomerism กับ 4-Keto-3, 4-dihydroquinazoline หรือ 4(3H)-quinazolinone

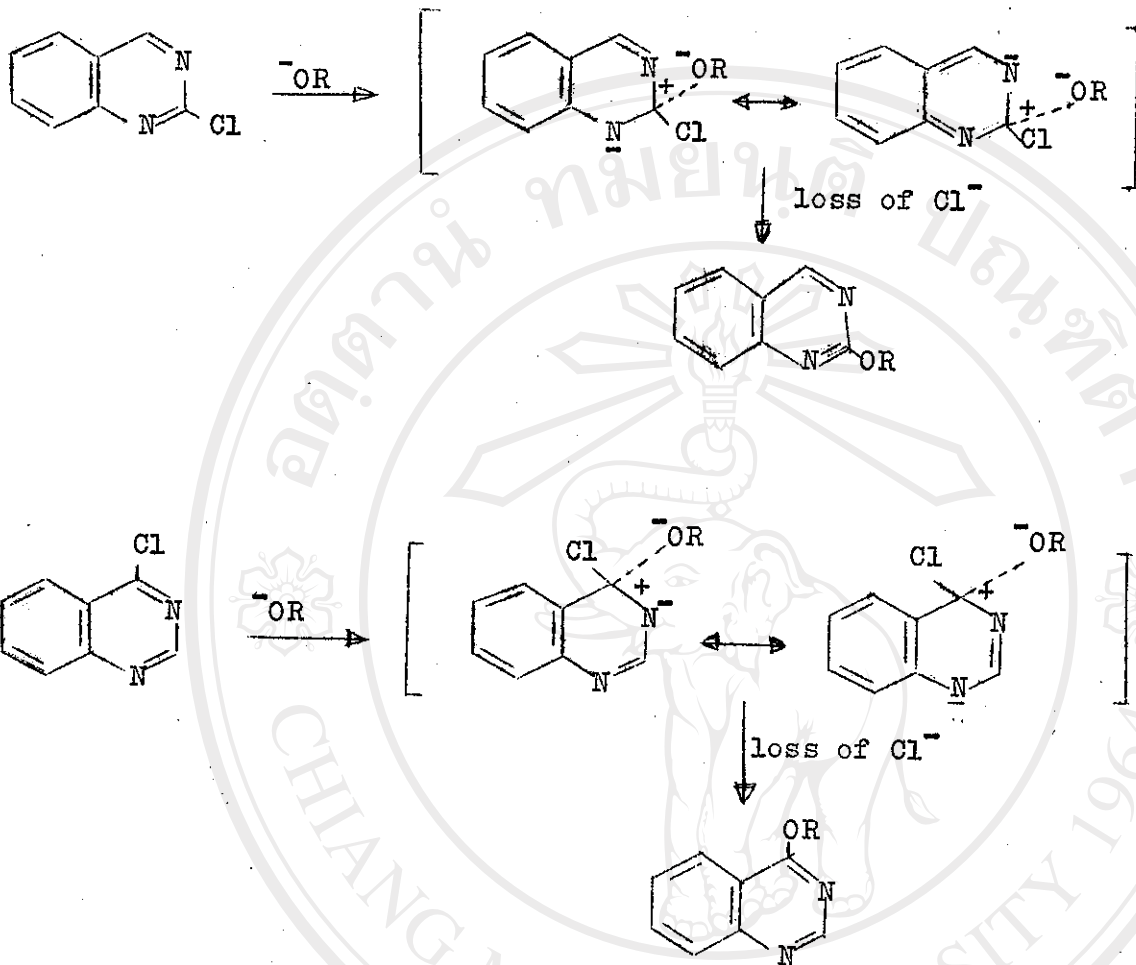


3. Hydrogenated quinazoline เกิดจากปฏิกิริยา hydrogenation ของ quinazoline เช่น 3, 4-dihydroquinazoline

Chloroquinazoline (1)

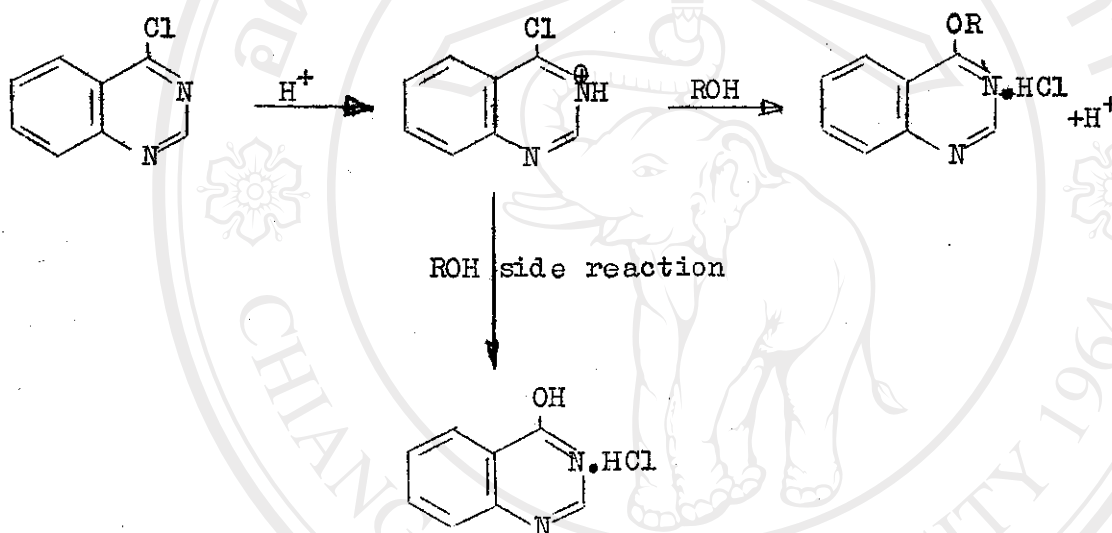
วิธีการเตรียม chloroquinazoline ที่ใช้กันมากคือ ใช้ 2- หรือ 4-quinazolone หรือ benzoyleneurea ทำปฏิกิริยากับ phosphorous pentachloride ใน phosphorous oxychloride solution ซึ่งจะได้ corresponding chloro หรือ dichloroquinazoline แต่ก็มี quinazolone บางตัวเกิดปฏิกิริยา chlorination ได้ยาก จากรายงานของ Marr(2) พบว่า 5-Nitro-4-quinazolone ไม่ทำปฏิกิริยากับ phosphorous pentachloride ภายใต้ condition ต่าง ๆ

พวก heterocyclic nitrogen compound ที่มี halogen atom อยู่ในตำแหน่ง ortho และ para ต่อ ring nitrogen atom จะ reactive ต่อปฏิกิริยาการแทนที่ด้วย anionic reagent โดยเฉพาะ quinazoline จะเกิดปฏิกิริยาได้ดีกว่า heterocyclic system อื่น ๆ เกือบทั้งหมด ทั้งนี้เพราะ halogen atom ที่ตำแหน่ง 2 ของ quinazoline จะอยู่ในตำแหน่ง ortho ต่อ ring nitrogen atom ทั้ง 2 atom และ halogen atom ที่ตำแหน่ง 4 จะอยู่ในตำแหน่ง para ต่อ nitrogen atom ที่ 1 และอยู่ในตำแหน่ง ortho กับ nitrogen atom ที่ 2 ทำให้ intermediate ที่เกิดขึ้นทั้ง 2 form มีประจุลบอยู่ที่ nitrogen atom ดังตัวอย่าง ปฏิกิริยาระหว่าง chloroquinazoline กับ base

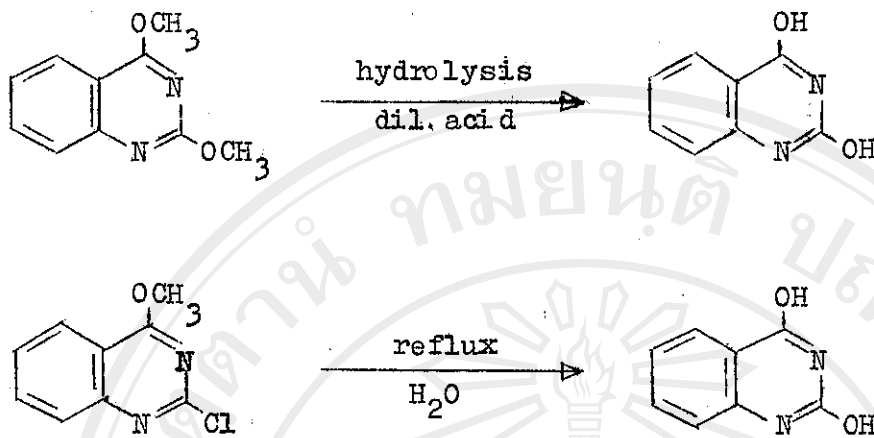


resonance structure ทั้ง 2 form ในปฏิกิริยาการแทนที่ของ 4-chloroquinazoline จะไม่มี resonance ของ benzene ring เข้ามาเกี่ยวข้องด้วย แต่ resonance structure ของ 2-chloroquinazoline จะเกี่ยวข้องกับ resonance structure ของ benzene ring ทำให้เกิดความแตกต่างเกี่ยวกับ energy of activation ซึ่งแสดงให้เห็นว่าที่ตำแหน่ง 4 เกิดปฏิกิริยา nucleophilic substitution ได้ดีกว่าตำแหน่งที่ 2

จากการศึกษาของ Authur, J.T. และ Bert, B.C., (3) พบว่า 4-Chloroquinazoline มีความคงตัวใน aqueous base การ purify สารตัวนี้จะทำได้ผลดีเมื่อใช้ alcohol กับสารละลาย NaOH จำนวนเล็กน้อย 4-Chloroquinazoline ทำปฏิกิริยาอย่างช้า ๆ กับ alcoholic AgNO_3 ซึ่งมี HNO_3 อยู่ด้วย สารตัวนี้ถูก activated โดย hydrogen ion ดังนี้



acid catalysis พิสูจน์ได้จากปฏิกิริยา hydrolysis ของ alkoxyquinazoline เช่น 2, 4-Dihydroxyquinazoline จะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว จากปฏิกิริยา hydrolysis ของ 2, 4-Dimethoxyquinazoline ในกรดเจือจาง และ ได้จากการ reflux 2-Chloro-4-methoxyquinazoline ในน้ำ



ในปฏิกิริยาที่ใช้ sodium alkoxide จะไม่เกิด hydrolysis แต่จะเกิด alkoxy exchange ได้อย่างรวดเร็ว เป็นปฏิกิริยาแบบ direct replacement โดยไม่ต้องมี catalyst

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาวิธีการเตรียมสารประกอบต่าง ๆ จาก vanillin
2. เพื่อศึกษาปฏิกิริยาของ 4-Chloro-6,7-dimethoxyquinazoline

ประวัติ

Marquis, N.R. และ Vigdahl, R.L. (4) เตรียม 4-Chloro-6,7-dimethoxyquinazoline จาก veratric acid โดยการ esterify veratric acid (สารประกอบที่ III) ด้วย methanol ใน saturated chlorine water จะได้ Methyl veratrate (สารประกอบที่ IV) เมื่อนำไปทำ nitration ด้วย fuming nitric acid และ glacial acetic acid จะได้ 6-Nitro methyl veratrate (สารประกอบที่ V) จากนั้น reduce สารประกอบที่ V ด้วยวิธี catalytic reduction

โดยมี PtO_2 เป็น catalyst ใน THF จะได้ 6-Amino methyl veratrate (สารประกอบที่ VI) เมื่อสารประกอบที่ VI ทำปฏิกิริยากับ formamide จะได้ 6, 7-Dimethoxy-4(3H)-quinazolone (สารประกอบที่ VII) ซึ่งสารประกอบที่ VII ทำปฏิกิริยากับ POCl_3 ใน toluene และ N, N-diethylaniline จะได้ 4-Chloro-6,7-dimethoxyquinazoline (สารประกอบที่ VIII) ดังแผนภาพสมการรูปที่ 1

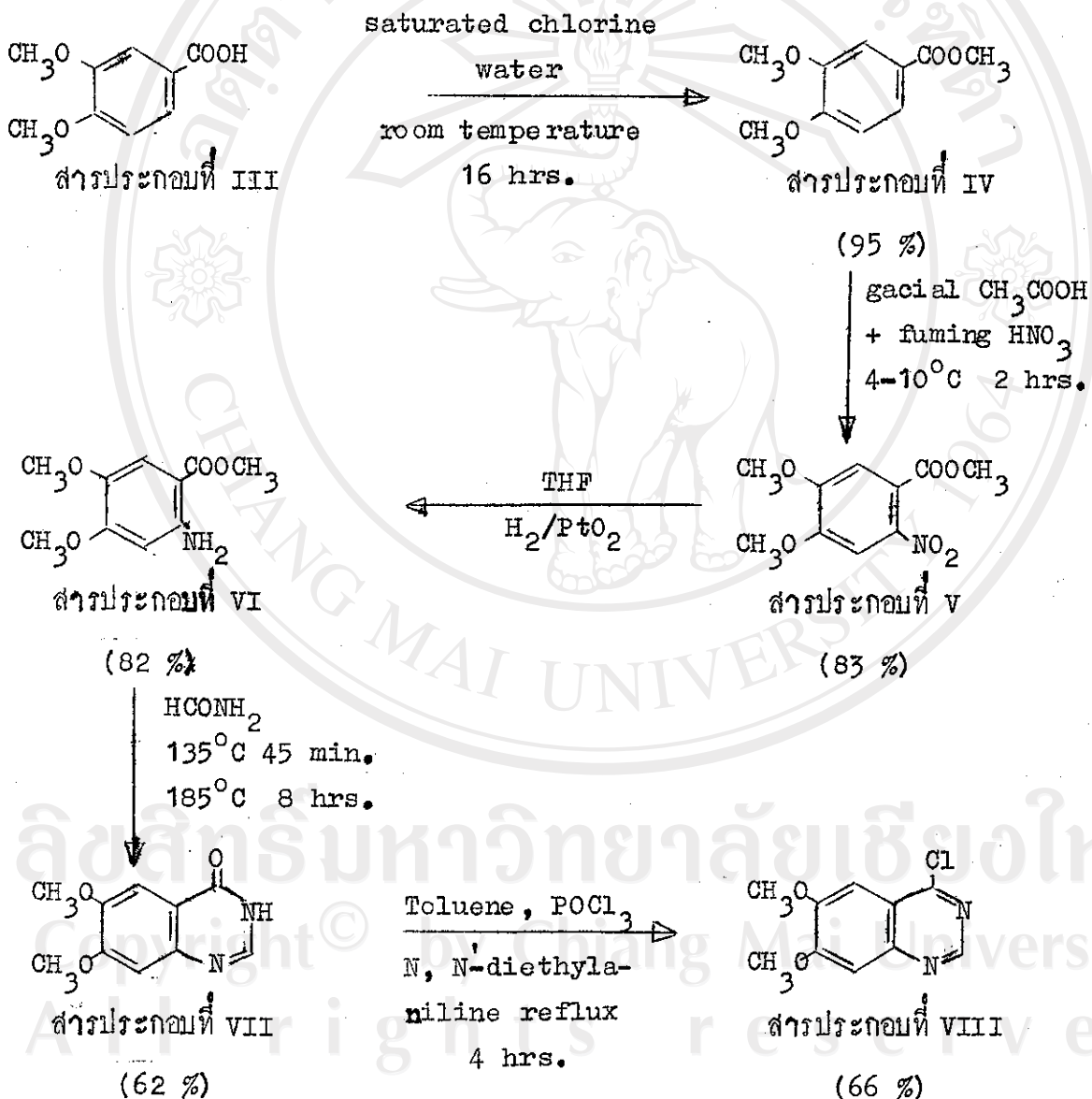
Marquis, N.R. และ Vigdahl, R.L. ใช้สารประกอบที่ VIII เป็นสารเริ่มต้น (starting material) ในการเตรียมสารประกอบต่าง ๆ ดังนี้

1. สารประกอบที่ VIII ทำปฏิกิริยากับ gas NH_3 ใน phenol จะได้ 4-Amino-6,7-dimethoxyquinazoline
2. สารประกอบที่ VIII ทำปฏิกิริยากับ methylamine ใน absolute ethanol และกรดเกลือเข้มข้นจะได้ 6,7-Dimethoxy-4-methylamino quinazoline hydrochloride
3. สารประกอบที่ VIII เกิดปฏิกิริยา catalytic dehalogenation ได้โดยใช้ Pd on C เป็น catalyst จะได้ 6,7-Dimethoxyquinazoline ดังแผนภาพสมการรูปที่ 2

ภาวิณี คณาสวัสดิ์ (5) ใช้ 4-Chloro-6,7-dimethoxy quinazoline (สารประกอบที่ VIII) ทำปฏิกิริยากับ NaCN ใน DMSO ได้ 4-Cyano-6,7-dimethoxyquinazoline (สารประกอบที่ X) ถ้า hydrolyse สารประกอบที่ X ด้วยกรดกำมะถันเข้มข้น จะได้ 6,7-Dimethoxyquinazoline-4-amide (สารประกอบที่ XI) แต่ถ้า hydrolyse ด้วยสารละลาย NaOH และ H_2O_2 จะได้ 6,7-Dimethoxy-4(3H)-quinazolone (สารประกอบที่ VII)

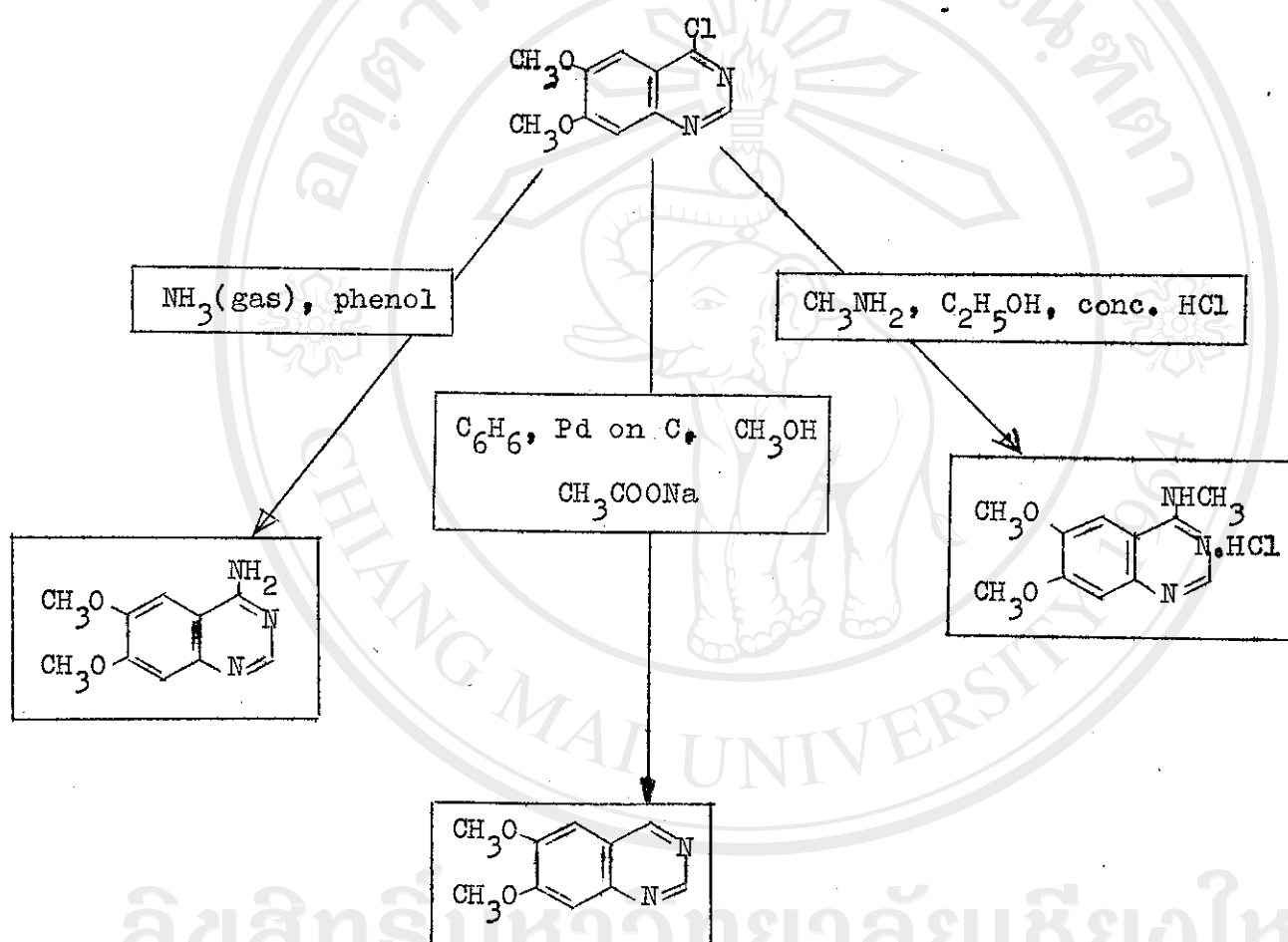
สารประกอบที่ VIII ไม่ทำปฏิกิริยากับ Li และ Mg ใน dry THF และไม่ทำปฏิกิริยากับ NaI ใน butanone ดังแผนภาพสมการรูปที่ 3

แผนภาพสมการรูปที่ 1 การเตรียม 4-Chloro-6,7-dimethoxy-quinazoline (สารประกอบที่ VIII) ตามวิธีของ Marquis, Norman Ronald และ Vigdahl, Roger Leon (4)



หมายเหตุ.- รายละเอียดในการเตรียมสารประกอบที่ VIII อยู่ในภาคผนวกที่ 1

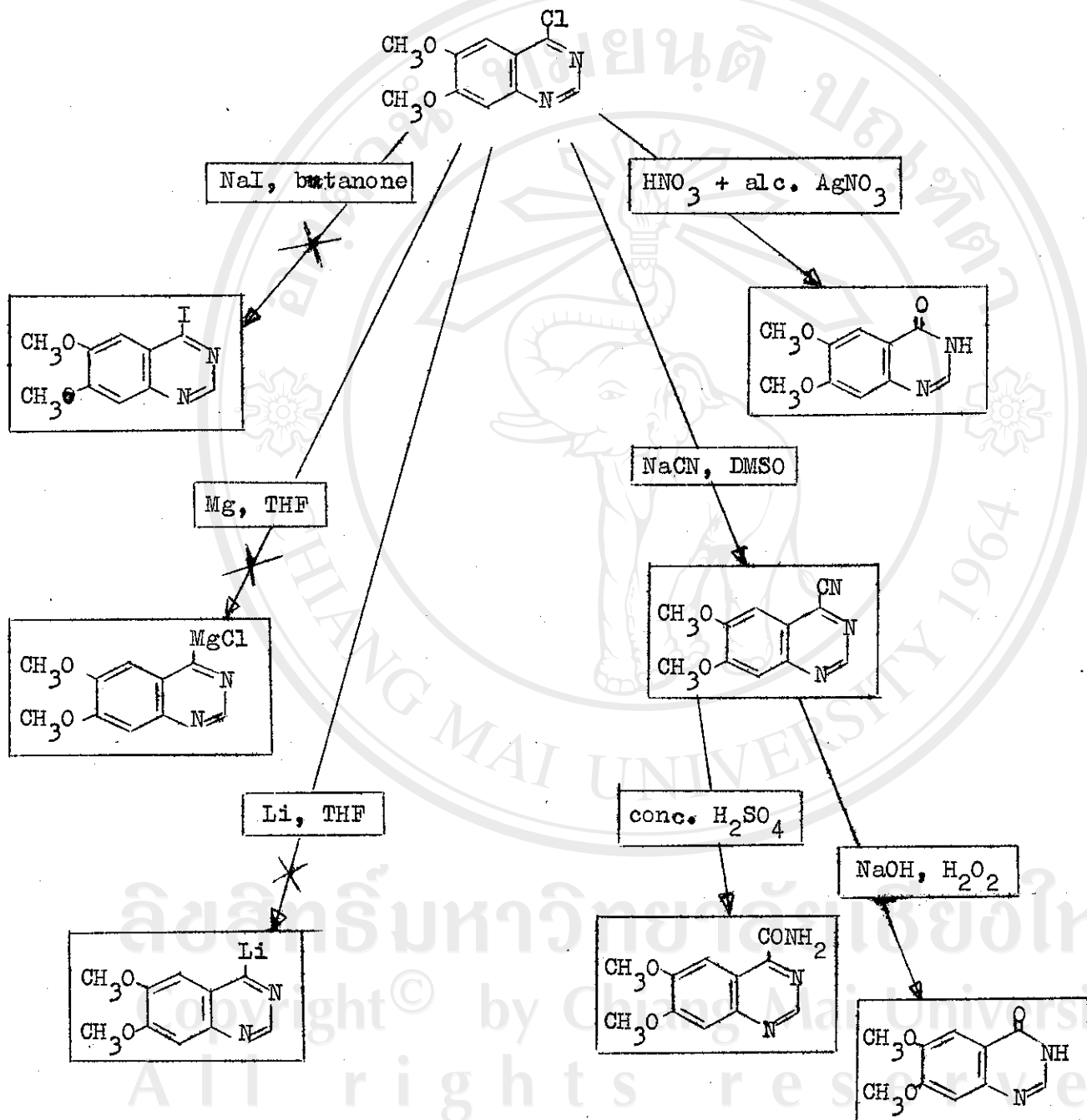
แผนภาพสมการรูปที่ 2 ปฏิกิริยาของ 4-Chloro-6,7-dimethoxy-quinazoline (4)



หมายเหตุ.-

รายละเอียดในการทดลองอยู่ในภาคผนวกที่ 2

แผนภาพสมการรูปที่ 3 ปฏิกิริยาของ 4-Chloro-6,7-dimethoxy-
quinazoline (5)



หมายเหตุ.- รายละเอียดในการทดลองอยู่ในภาคผนวกที่ 3