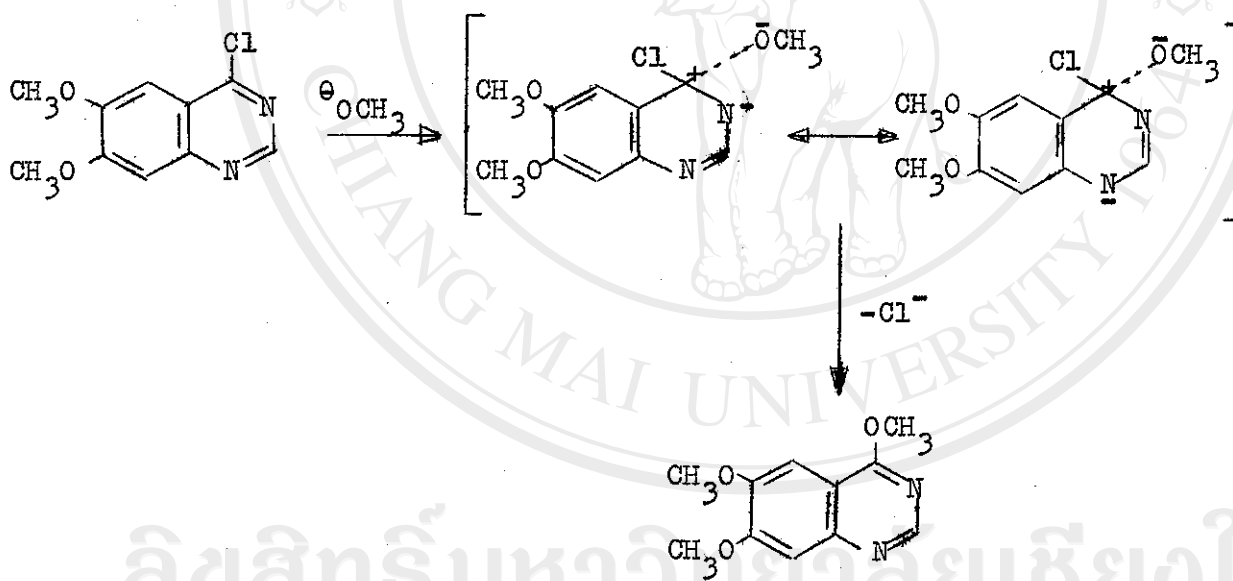


บทที่ 2
วิจารณ์และสรุป

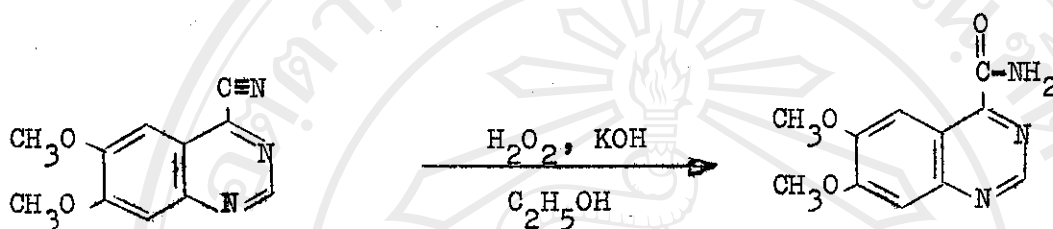
ในการวิจัยครั้งนี้ต้องเตรียม 4-Chloro-6,7-dimethoxyquinazoline (สารประกอบที่ VIII) ขึ้นมาเพื่อใช้เป็นสารเริ่มต้น (starting material) ในการศึกษาปฏิกิริยาต่าง ๆ วิธีการเตรียมจะเริ่มต้นจาก vanillin (สารประกอบที่ I) ดังแผนภาพสมการรูปที่ 4 และมีรายละเอียดของวิธีการเตรียมอยู่ในภาคผนวกที่ 4

สารประกอบที่ VIII ทำปฏิกิริยากับ sodium methoxide ใน anhydrous methanol จะเกิดปฏิกิริยา nucleophilic substitution ได้ 4,6,7-trimethoxyquinazoline (สารประกอบที่ IX) mechanism ความเป็นดังนี้



สารประกอบที่ VIII ทำปฏิกิริยากับ NaCN ใน DMSO เกิดปฏิกิริยา nucleophilic substitution ได้ 4-Cyano-6,7-dimethoxyquinazoline

(สารประกอบที่ X) เมื่อ hydrolyse สารประกอบที่ X ด้วย H_2O_2 และสารละลาย KOH ใน ethanol จะได้ 6,7-Dimethoxyquinazoline-4-amide (สารประกอบที่ XI) 30 % yield



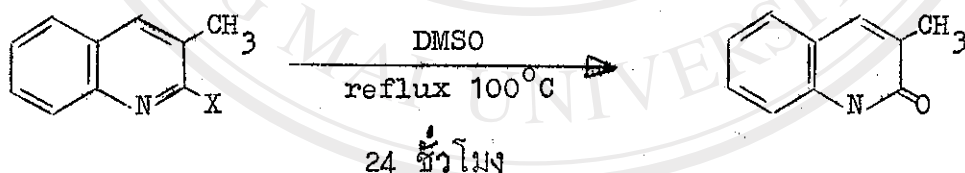
ภาวิณี คณาวัสถ์ (5) hydrolyse สารประกอบที่ X ด้วยกรด กำมะถันเข้มข้น จะได้ สารประกอบที่ XI 27 % yield ซึ่ง hydrolysis ด้วย H_2O_2 และสารละลาย KOH ใน ethanol ให้ yield สูงกว่าเล็กน้อย

สารประกอบที่ VIII ทำปฏิกิริยากับ NaBr และ KBr ใน dry DMSO ที่อุณหภูมิ $135-140^{\circ}C$ ได้ 6,7-Dimethoxy-4(3H)-quinazolinone (สารประกอบที่ VII) ถ้าทำปฏิกิริยากับ NaI, KI, CH_3COOAg ใน dry DMSO ที่อุณหภูมิ $135-140^{\circ}C$ จะได้สารประกอบที่ VII และสารประกอบที่ VIII ซึ่งเกิดปฏิกิริยาไม่หมด

สารประกอบที่ VIII ควรจะเกิดปฏิกิริยา nucleophilic substitution (halogen exchange) ได้ ถ้าพิจารณาตาม effect ของ leaving group และ attacking group ในกลุ่ม halogen แล้ว fluorine เป็น leaving group ที่ดีที่สุด (6) ส่วน halogen อื่น ๆ มี reactivity ใกล้เคียงกัน ซึ่งเรียงตาม order of reactivity ได้ดังนี้ $Cl > Br > I$ แต่ order นี้ก็ไม่แน่นอนเสมอไปขึ้นอยู่กับ mechanism ของปฏิกิริยาว่าจะเป็น SN_1 หรือ SN_2

พิจารณา order ของ attacking group สำหรับพวก halogen จะเป็นดังนี้ $I^- > Br^- > Cl^-$ แต่ order นี้จะเปลี่ยนแปลงไปได้ขึ้นอยู่กับ substrate และ condition

ในการทดลองนี้สารประกอบที่ VIII ไม่เกิดปฏิกิริยา nucleophilic substitution กับ NaBr, KBr, NaI, KI และ CH_3COOAg แต่เกิดปฏิกิริยาให้สารประกอบที่ VII ทั้งนี้เนื่องมาจาก effect ของ solvent เพราะ DMSO มี polarity สูงมาก พิจารณาจากการทดลองของ Robert, E.L. และ Michael, J.K. (7) ถ้า heat 2-Iodo-3-methylquinoline (สารประกอบที่ XII c) กับ DMSO จะไม่เกิดปฏิกิริยา ถ้าเค็มกรดลงไปเล็กน้อย แล้ว reflux ที่อุณหภูมิ $100^\circ C$ 24 ชั่วโมง จะเกิดปฏิกิริยาให้ 3-Methyl-2-quinolone (สารประกอบที่ XIII) ส่วน 2-Chloro- (สารประกอบที่ XII a) และ 2-Bromo-3-methylquinoline (สารประกอบที่ XII b) จะไม่เกิดปฏิกิริยากับ DMSO ต้องเติม NaI ลงไปเพื่อเปลี่ยนสารประกอบที่ XII a และ XII b ให้เป็น XII c แล้วจึงเกิดปฏิกิริยาให้สารประกอบที่ XIII ตามสมควร



สารประกอบที่ XII

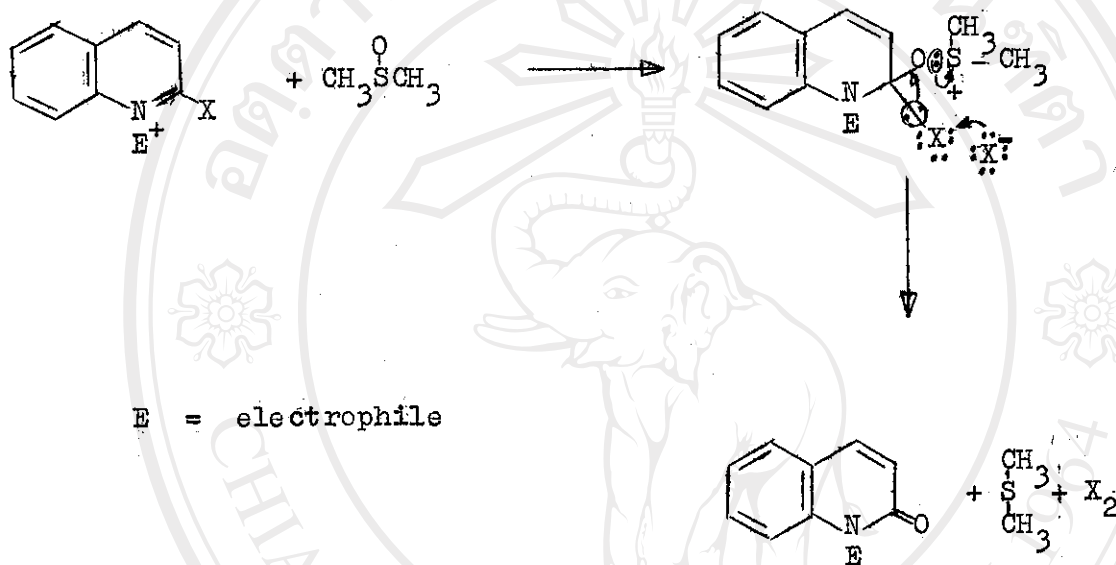
สารประกอบที่ XIII

a x = Cl

b x = Br

c x = I

mechanism ของปฏิกิริยาเป็นแบบ nucleophilic addition
ของ DMSO แล้วตามด้วย oxidation-reduction mechanism ดังนี้



Harris, N.D.(8) ใช้ 4-Chloroquinoline (type A)
reflux กับ DMSO ที่อุณหภูมิ 100°C 2 ชั่วโมง จะได้ 4-Hydroxyquinoline
(type B) ดังสมการ

R_1 = alkoxy, alkyl

R_2 = alkoxy

R_3 = H, COOR

mechanism ในการเกิดปฏิกิริยาของสารประกอบที่ VIII ไปเป็นสารประกอบที่ VII ควรเป็นแบบเดียวกับสารประกอบที่ XII คือเกิด nucleophilic addition ก่อนแล้วตามด้วย oxidation-reduction ส่วน electrophile ที่เข้า attack nitrogen atom คือ hydrogen ion ซึ่งอาจจะเกิดจากน้ำเพราะ condition ของปฏิกิริยาไม่แห้งพอ จากผลการทดลองจะเห็นได้ว่า NaBr และ KBr ทำให้สารประกอบที่ VIII เปลี่ยนเป็นสารประกอบที่ VII ได้ดีกว่า NaI, KI และ CH_3COOAg

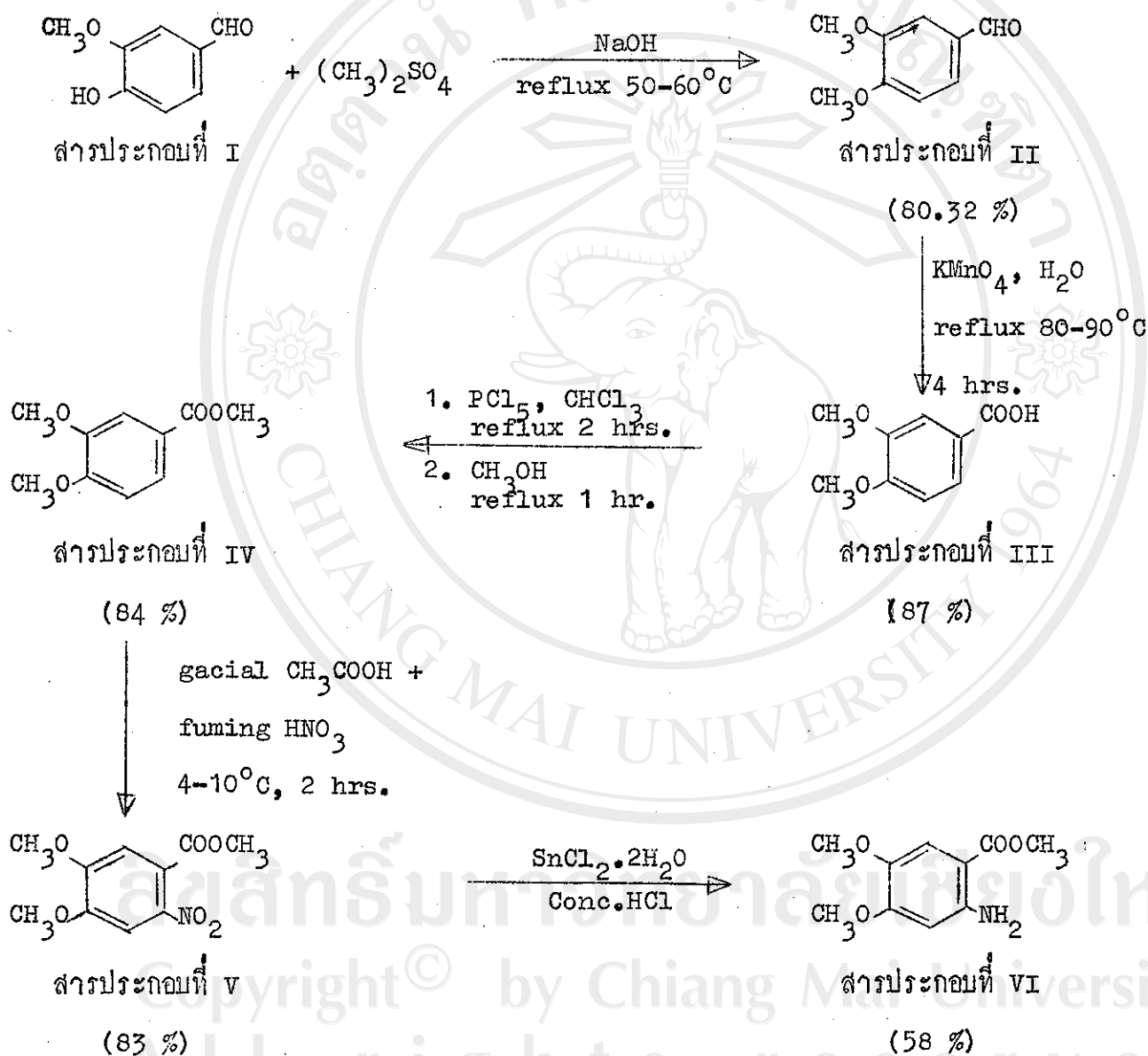
สรุป

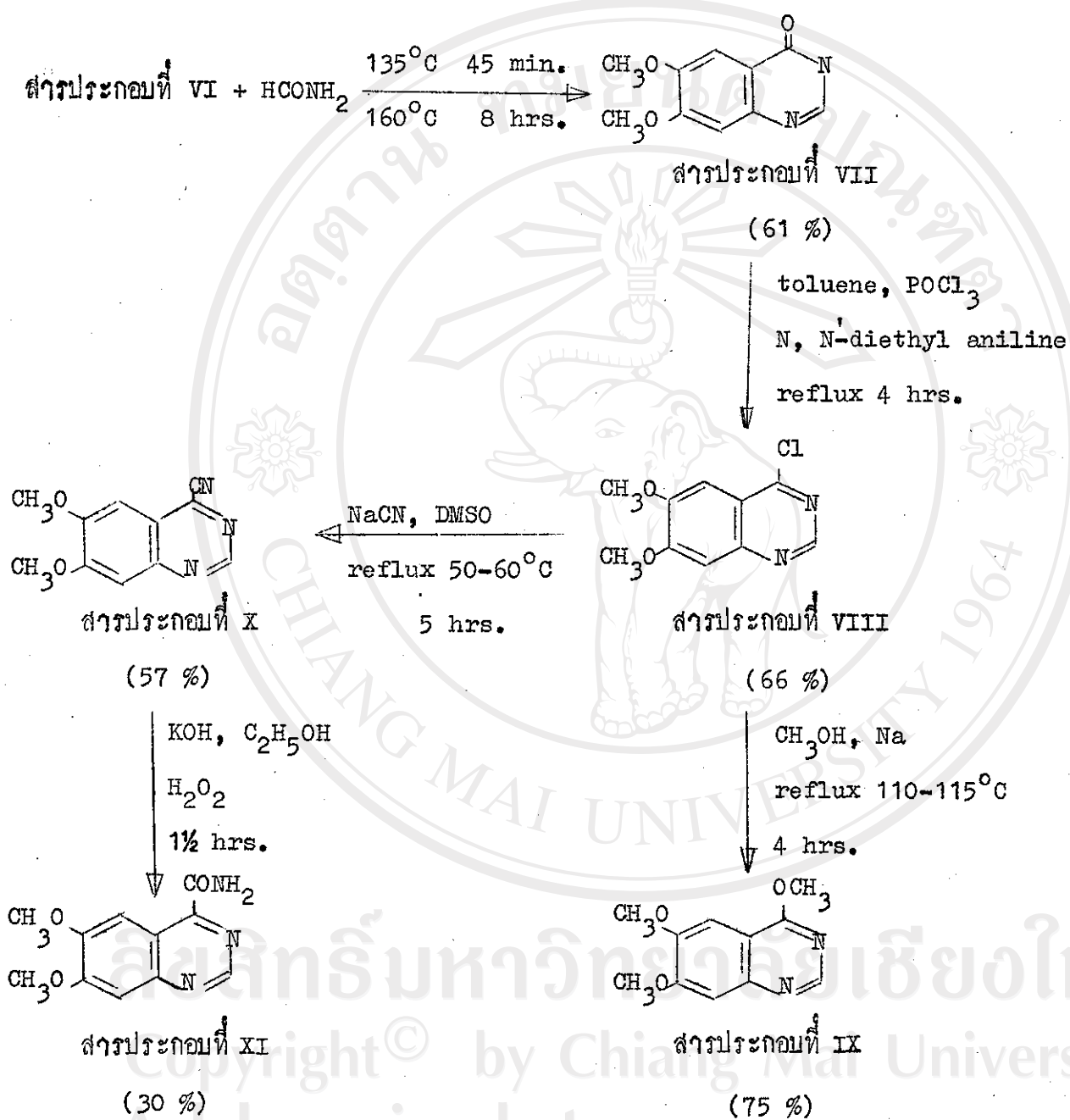
จากหลักฐานทาง spectroscopy (IR, NMR, UV), การวิเคราะห์ และการศึกษาคุณสมบัติของสารที่เตรียมได้ ทำให้สรุปได้ว่าสารที่เตรียมได้คือ 4,6,7-Trimethoxyquinazoline และ 6,7-Dimethoxyquinazoline-4-amide

การศึกษาปฏิกิริยาการแทนที่ 4-Chloro-6,7-dimethoxyquinazoline ไม่ได้ผลตามที่ต้องการ เพราะ Br^- , I^- และ CH_3COO^- ไม่สามารถแทนที่ Cl^- เพื่อให้เกิด product ที่คงตัวได้ ในการทดลองจึงเกิด 6,7-Dimethoxy-4(3H)-quinazoline ทั้งนี้อาจจะเนื่องมาจาก

1. effect ของ solvent เพราะ DMSO มี polarity สูง ทำให้เกิดปฏิกิริยา nucleophilic addition ขึ้นมาได้
2. condition ของปฏิกิริยาไม่แห้งพอ มีความชื้นทำให้เกิด hydrogen ion ทำหน้าที่เป็น electrophile

แผนภาพสมการรูปที่ 4 การเตรียมสารประกอบต่าง ๆ ในการวิจัยนี้





แผนภาพสมการรูปที่ 5 ปฏิกิริยาของ 4-Chloro-6,7-dimethoxyquinazoline

