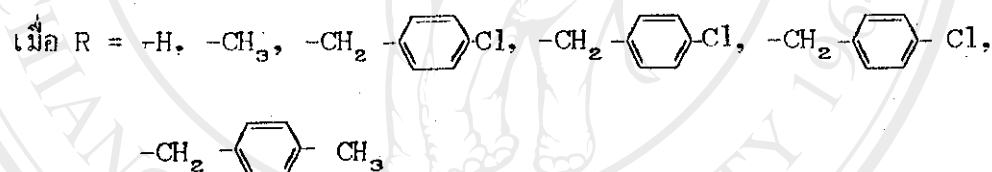
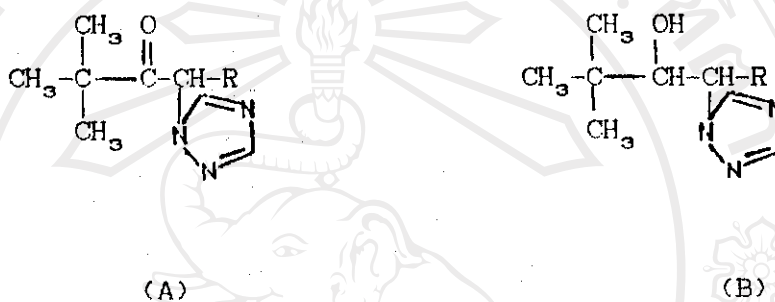


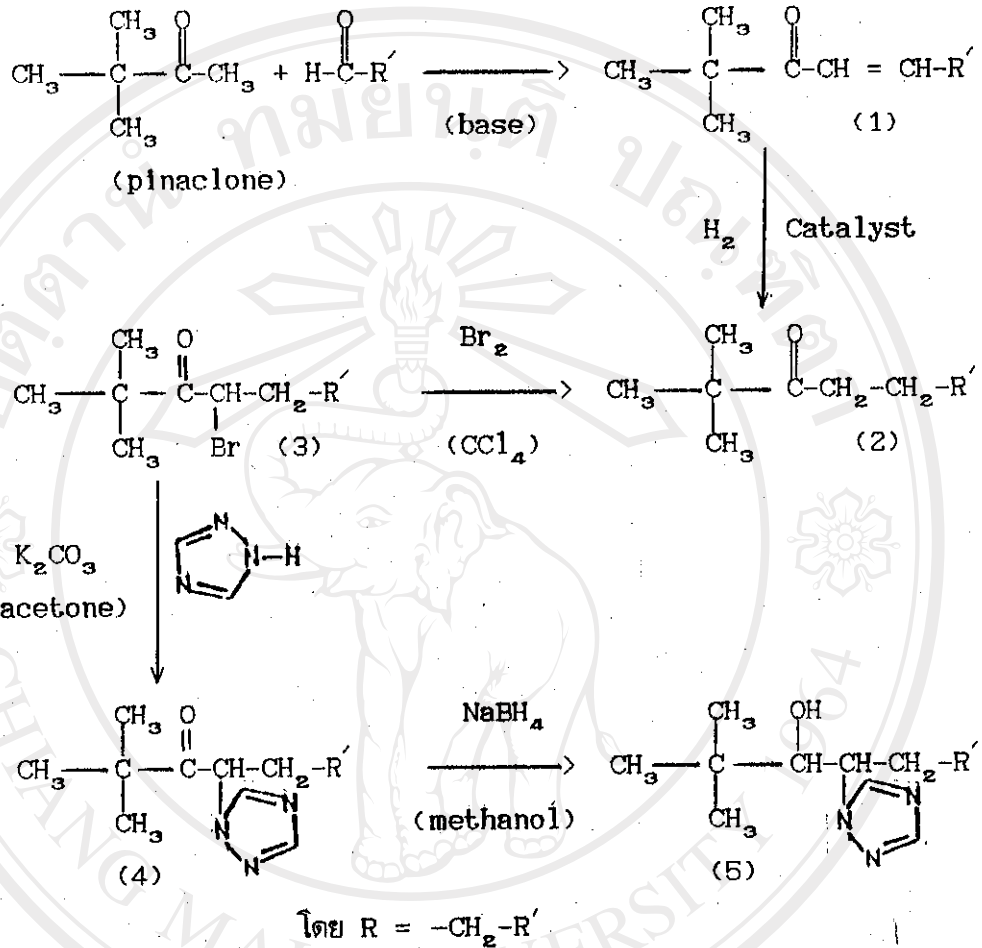
บทที่ 2
การเตรียมสารอนุพันธ์ 1,2,4-triazole

2.1 หลักการที่ใช้ศึกษาการเตรียมสารอนุพันธ์ 1,2,4-triazole ที่มีสูตรทั่วไปเป็น (A, B)



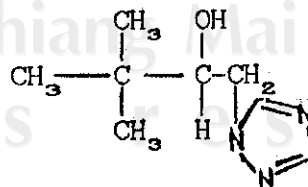
วิธีเตรียมสารกลุ่ม (A) และ (B) (ดูแผนภาพที่ 2.1)

นำ ketone มาทำปฏิกิริยากับ aldehyde มีเบสเป็นคะตะลิสต์ โดยปฏิกิริยา aldol condensation จะได้ unsaturated ketone (1) นำมา reduce ด้วย hydrogen ที่มีโลหะเป็นคะตะลิสต์จะได้ saturated ketone (2) นำ saturated ketone มาทำปฏิกิริยาแทนที่โดย Br₂ ใน Carbontetrachloride จะได้ product (3) นำ (3) มาทำปฏิกิริยากับ 1,2,4-triazole โดยมี K₂CO₃ และใช้ acetone เป็น solvent จะได้ product (4) นำ (4) มา reduce ด้วย NaBH₄ ใน methanol จะได้ product (5)



ภาพที่ 2.1 แสดงแผนภูมิการสังเคราะห์อนุพันธ์ 1,2,4-ไตรอะโซล

สาร (6) เตรียมโดยเริ่มจากสาร Pinacolone นำมา Brominate

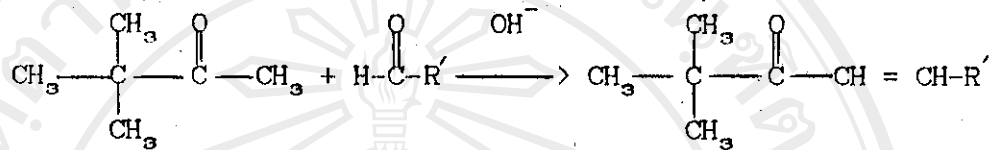


(6)

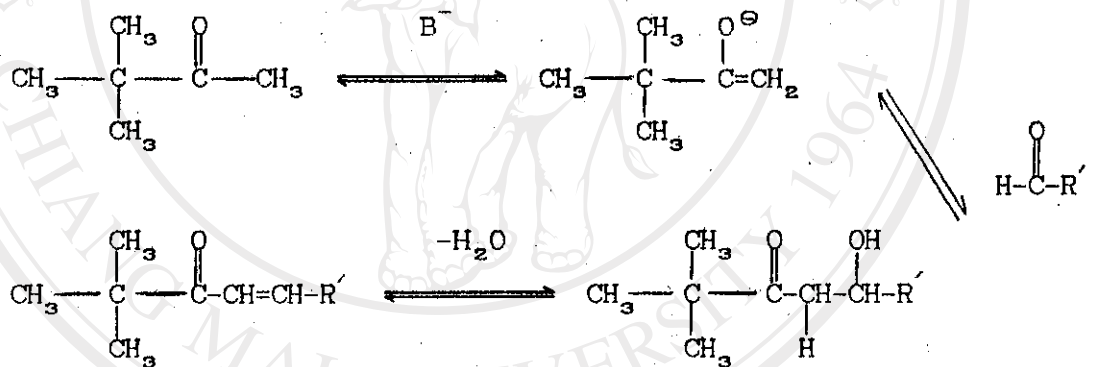
ตามด้วยการแทนที่ด้วย 1,2,4-ไตรอะโซล และรีดักชัน ดังที่ได้กล่าวมาแล้วในแผนภูมิที่

2.2.1 การเตรียม Unstaturated ketone (1)

ใช้ปฏิกิริยา aldol condensation โดยมี base เป็นคะตะลิสต์^(8,9,10)



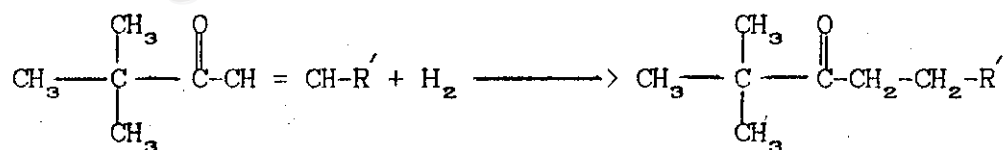
กลไกของปฏิกิริยาผ่านอันอเลตไอออน ซึ่งจะทำปฏิกิริยาเพิ่มเข้าโดยนิวคลีโอไฟล์ หลังจากนั้นจะเกิดการคายน้ำออกหนึ่งโมเลกุลแล้วได้ product (1) ดังต่อไปนี้



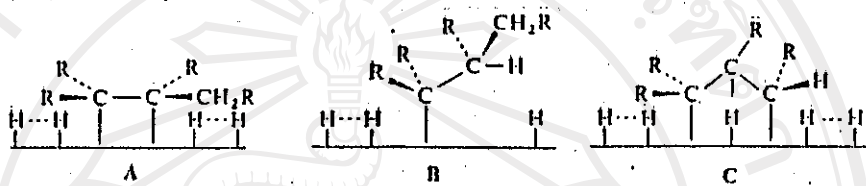
เพื่อเข้ามาหา IR-spectrum จะพบว่า ν_{max} ของ (C=O) จะอยู่ในช่วง 1675 ± 10 ซึ่งต่ำกว่า saturated ketone

2.2.2 การเตรียม Saturated ketone (2)

ใช้ปฏิกิริยา hydrogenation โดยมี Raney Ni และ Pd on charcoal เป็นคะตะลิสต์^(9, 10, 12)



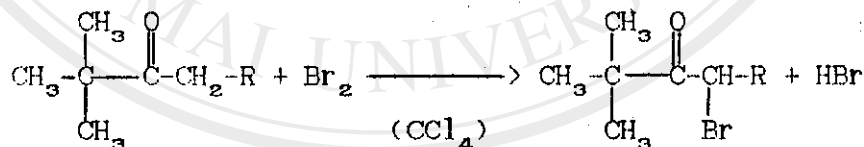
การ reduce ด้วยไฮโดรเจนที่ความดันบรรยากาศ โดยมี Raney Ni หรือ Pd on charcoal เป็นคะตะลิสต์จะช่วยให้คะตะลิสต์ดูดซับไฮโดรเจนบนผิวหน้า ซึ่งจะ เป็นสื่อให้โมเลกุลของสารอินทรีย์เกิดสัมผัสและเกิดปฏิกิริยาดังภาพ



ปฏิกิริยาจะเกิดได้ดีเมื่อใช้ ethyl acetate เป็น solvent เนื่องจากมี ความเป็นตัวสูงและจากปฏิกิริยาเมื่อใช้ Raney Ni เป็นคะตะลิสต์จะทำให้เกิดปฏิกิริยาได้ รวดเร็วกว่าการใช้ Pd on charcoal ผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นมี % yield สูงมาก

2.2.3 การเตรียม α -halo ketone(3)

ปฏิกิริยา Bromination ของ saturated ketone(2) กับ bromine ⁽¹²⁾



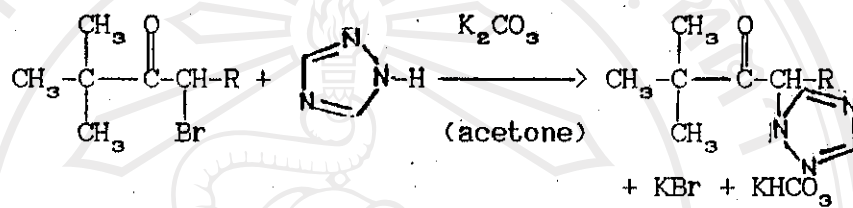
ปฏิกิริยาเกิดควันสีขาวของก๊าซ hydrogen bromide ซึ่งเป็นคะตะลิสต์ ต่อ ๆ ไปในปฏิกิริยา กลไกของปฏิกิริยาคาดว่าจะเกิดผ่าน enol โดยปฏิกิริยาอินอลไล- เซชัน อินอลที่เกิดขึ้นจะทำปฏิกิริยาต่อกับ nucleophile ได้ oxonium ion ภายหลัง การสูญเสีย proton จะได้ผลิตภัณฑ์เป็น α -Bromoketone ดังสมการ

จากปฏิกิริยาพบว่าไฮโดรเจนโบรไมด์ที่เกิดขึ้นจะค่อย ๆ เกิดจากปฏิกิริยา ผสมโดยสีของโปรมันจะค่อย ๆ จางหายไป เมื่อปฏิกิริยาดำเนินถึงจุดหนึ่งแล้วจะเกิดได้ อย่างรวดเร็ว

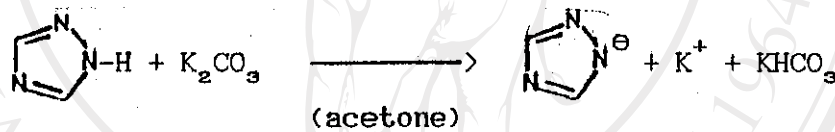
ในการทดสอบด้วย IR-spectrum ของ α -halo ketone พบว่า ν_{max} ของ (C=O) จะอยู่ในช่วง 1735 + 10 ซึ่งสูงกว่าของ Unstaturated และ statu- rated ketone

2.2.5 การเตรียม α -(1,2,4-triazol-1-yl)ketone⁽⁴⁾

เตรียมโดยใช้ต่าง potassium carbonate เป็นคะตะลิสต์ ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเป็นไปตั้งสมการ



ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น โดยมี K_2CO_3 ไปดึงโปรตอนจาก 1H-1,2,4-triazol
ปฏิกิริยาเป็นดังนี้

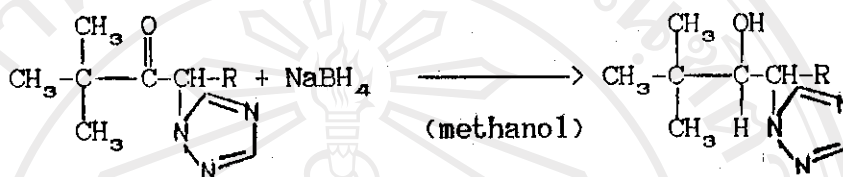


หลังจากนั้น 1,2,4-triazol-1-yl anion ซึ่งเป็น nucleophile จะ
เข้าทำปฏิกิริยาที่คาร์บอนติดกับโบรมีน

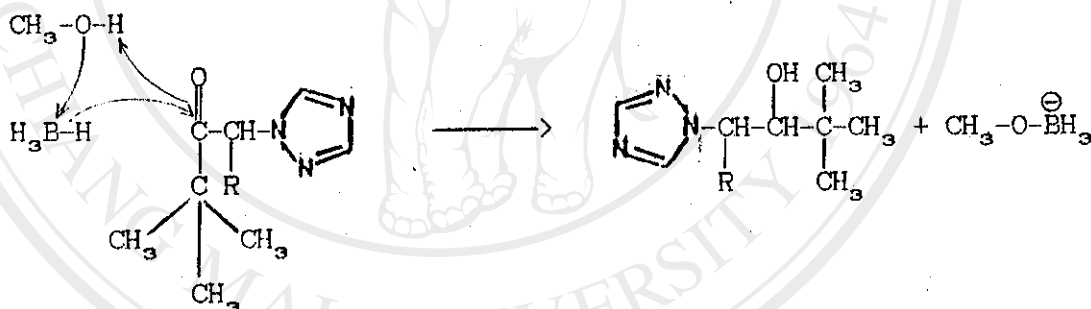


ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจะเกิดได้ดีที่อุณหภูมิ refluxing acetone คือ ประมาณ
75°C

2.2.6 การเตรียม 2-(1,2,4-triazol-1-yl)alcohol-1-ol โดยใช้ sodium borohydride (NaBH₄) เป็น reducing agent^(11,12)



ในการ reduce โดย NaBH₄ เกิดขึ้นโดยการ transfer ของ hydride ion ไปยัง carbonyl carbon atom พร้อมกับนั้น carbonyl oxygen ก็รับ proton จากตัวทำละลายกลไกของปฏิกิริยา เป็นดังนี้



เมื่อสิ้นสุดปฏิกิริยาจะได้



ปฏิกิริยาการ reduce เมื่อเกิดสมบูรณ์จะได้สารละลายในสภาพใส