

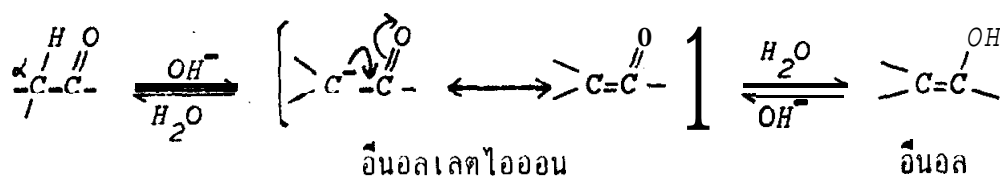
บทที่ 6 การควบแน่นแบบอัลดอลของสารประกอบคาร์บอนิล จากพรีมิม Diels-Alder reaction

6.1 บทนำ

เนื่องจากอัลดีไฮด์และคีโตนมีหมู่ฟังก์ชันนัลเหมือนกัน ปฏิกริยาเคมีต่าง ๆ จึงคล้ายคลึงกัน ยกเว้นปฏิกริยาออกซิเดชัน อัลดีไฮด์ถูกออกซิไดส์ได้ง่าย ในขณะที่คีโตนถูกออกซิไดส์ยากมาก ต้องใช้ตัวออกซิไดส์ที่แรงมาก ๆ ปฏิกริยาของอัลดีไฮด์และคีโตนอาจแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ ๆ คือ

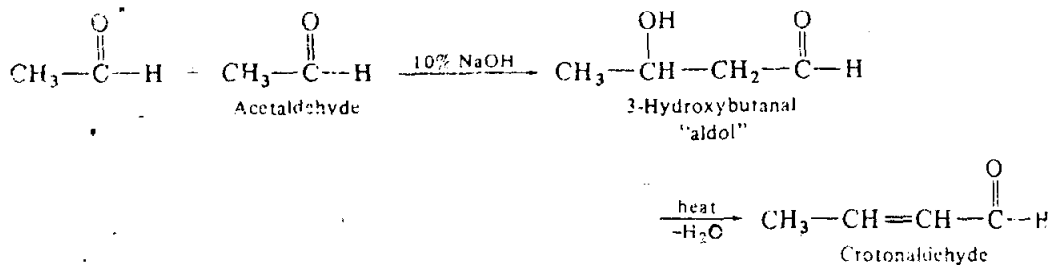
1. ปฏิกริยาเพิ่มเข้าชนิดนิวคลีโอฟิลิก (nucleophilic addition reaction) ที่หมู่คาร์บอนิล (carbonyl group)

2. ปฏิกริยาแทนที่ (substitution reaction) ของไฮโดรเจนที่คาร์บอนตำแหน่ง α ของหมู่คาร์บอนิลที่เรียกว่า α -ไฮโดรเจน เพราะ α -ไฮโดรเจนมีสมบัติเป็นกรด เนื่องจากผลของการดึงอิเล็กตรอนของหมู่คาร์บอนิล และความเสถียรของอินอลเลตไอออน (enolate ion) ที่เกิดขึ้นเมื่อโปรตอนถูกดึงไปจากคาร์บอนตำแหน่ง α ของหมู่คาร์บอนิล



ปฏิกริยาของอัลดีไฮด์และคีโตนที่รวมเอาปฏิกริยาทั้ง 2 ประเภทที่กล่าวนี้เข้าด้วยกันคือ การควบแน่นแบบอัลดอล (aldol condensation) เป็นปฏิกริยาเคมีที่มีประโยชน์มากเพราะทำให้เกิดพันธะ C-C ขึ้นใหม่ นอกจากนี้ยังพบว่าเป็นปฏิกริยาที่ใช้ในการเตรียมสารประกอบอินทรีย์มากมายในธรรมชาติ

ตัวอย่างที่ง่ายที่สุดของการควบแน่นแบบอัลดอล คือ ปฏิกิริยาของอะเซทาลดีไฮด์ (acetaldehyde) 2 โมลในเบสเจือจาง



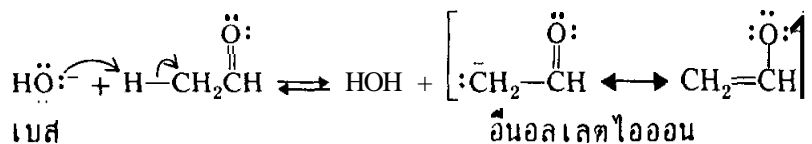
จะเห็นว่าผลผลิตที่เกิดขึ้นในขั้นแรกของปฏิกิริยานี้ประกอบด้วยหมู่ฟังก์ชันนัลของอัลดีไฮด์และแอลกอฮอล์ จึงมักเรียกผลผลิตนี้ว่า "อัลดอล (aldol)" เป็นชื่อที่ได้จากการรวมอักษร 3 ตัวแรกของคำว่า "aldehyde" กับอักษร 2 ตัวหลังของคำว่า "alcohol" ดังนั้นโดยทั่ว ๆ ไปอัลดอลหมายถึงสารประกอบใด ๆ ที่มีหมู่ฟังก์ชันนัลของอัลดีไฮด์และแอลกอฮอล์ประกอบอยู่ในโมเลกุลเดียวกัน

บ่อยครั้งอัลดอลที่ได้ถูกขจัดน้ำออกได้ง่าย ให้ผลผลิตที่มีระบบคอนจูเกต (conjugated system) ทำให้มีความเสถียรเพิ่มขึ้น ตัวอย่างเช่น ถ้าให้ความร้อนแก่ 3-hydroxybutanal จะได้ crotonaldehyde ดังแสดงในปฏิกิริยาข้างบนนี้ เนื่องจากการขจัดน้ำออกในปฏิกิริยาการเกิดอัลดอลจึงมักเรียกปฏิกิริยาประเภทนี้ว่า การควบแน่นแบบอัลดอล

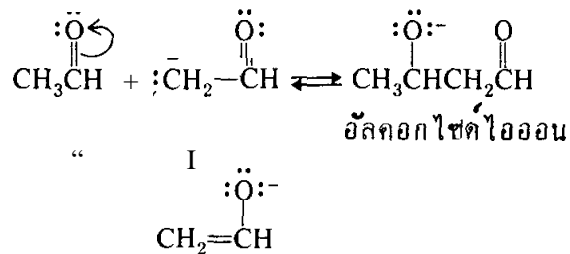
โดยทั่วไปการควบแน่นแบบอัลดอลจะมีตัวเร่งปฏิกิริยาเป็น กรด เบส หรือเอนไซม์ ในทางปฏิบัตินิยมใช้เบสเป็นตัวเร่งปฏิกิริยามากที่สุด สำหรับการควบแน่นแบบอัลดอลที่เกิดขึ้นในธรรมชาติจะมีเอนไซม์ทำหน้าที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

กลไกของการควบแน่นที่มีเบสเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (base-catalyzed condensation) ของอะเซทาลดีไฮด์ มีขั้นตอนดังนี้

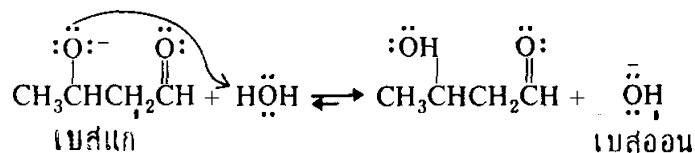
ขั้นที่ 1 เบสจะดึง α -ไฮโดรเจน ให้อินอลเลตไอออน



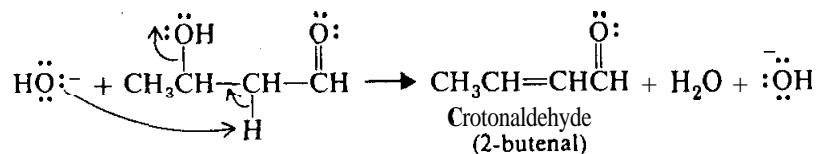
ขั้นที่ 2 อีนอลเลตไอออนทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าทำปฏิกิริยาที่คาร์บอนของหมู่คาร์บอนิลของอะเซทาลดีไฮด์อีกโมเลกุลหนึ่ง ได้อัลคอกไซด์ไอออน (alkoxide ion)



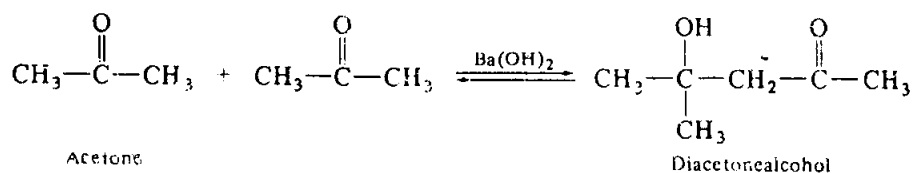
ขั้นที่ 3 อัลคอกไซด์ไอออนจะดึงโปรตอนจากน้ำเกิดเป็นอัลดอล



ขั้นที่ 4 เมื่อให้ความร้อนเบสจะดึง α -ไฮโดรเจนออกพร้อมเกิดการหลุดออกของหมู่ -OH เกิดเป็นพันธะคู่ขึ้น

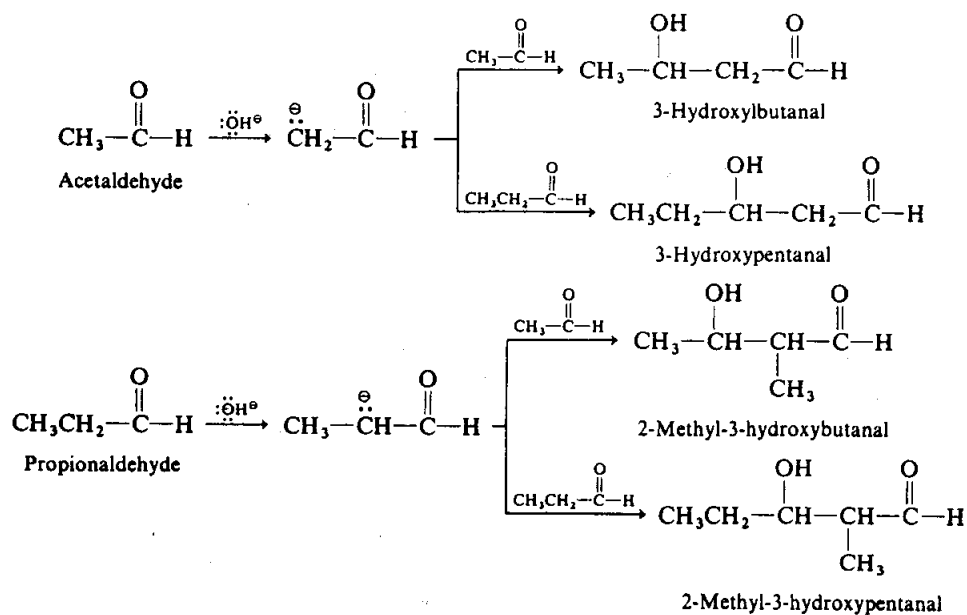


เนื่องจากขั้นตอนการเพิ่มนิวคลีโอไฟล์เข้าที่หมู่คาร์บอนิลเป็นปฏิกิริยาผันกลับ บ่อยครั้งที่สมดุลในขั้นตอนนี้จะมีทิศทางไปทางสารตั้งต้นมากกว่าสารที่เป็นผลิตภัณฑ์ของปฏิกิริยา ตัวอย่างเช่นการควบแน่นแบบอัลดอลของอะซีโตน 2 โมเลกุลเป็น diacetone alcohol สมดุลของปฏิกิริยานี้จะมีทิศทางไปทางผลผลิตเพียง 2-3% เท่านั้น อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติ ถ้าทำการแยกผลผลิตที่เกิดขึ้นออกจากสารตั้งต้น และตัวเร่งปฏิกิริยาอย่างต่อเนื่อง จะทำให้ผลได้ของ diacetone alcohol มากกว่า 70%

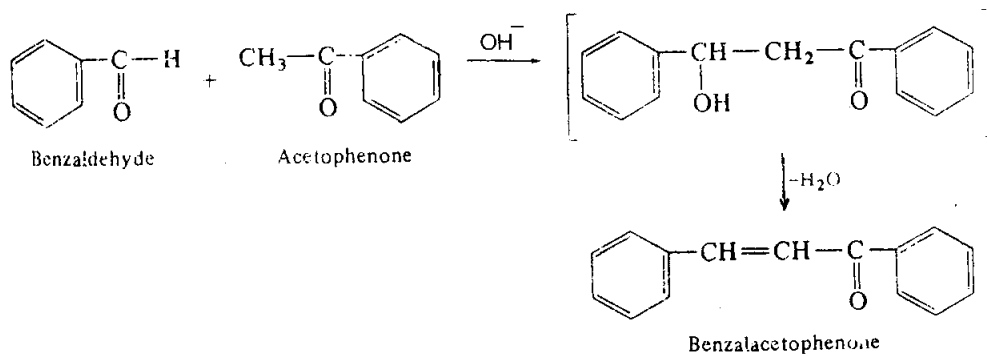


การควบแน่นแบบอัลดอลของอัลดีไฮด์หรือคีโตนชนิดเดียวกันดังตัวอย่างข้างต้นนี้ เรียกว่า self-condensation สำหรับการควบแน่นของอัลดีไฮด์หรือคีโตนที่แตกต่างกัน 2 ชนิด เรียกว่า mixed หรือ crossed aldol condensation ปฏิกิริยาควบแน่นเหล่านี้จะเกิดขึ้นเมื่ออัลดีไฮด์หรือคีโตนที่เข้าทำปฏิกิริยามี α -ไฮโดรเจนอย่างน้อย 1 ตัว

ตัวอย่าง crossed aldol condensation ของอะเซทาลดีไฮด์กับ propionaldehyde ได้ผลผลิตอย่างน้อย 4 ตัวดังสมการ



นอกจากนี้อาจจะได้ผลผลิตที่เกิดจากอัลดอลที่เกิดขึ้นถูกขจัดน้ำออกอีกด้วย ส่วนการควบแน่นระหว่างเบนซาลดีไฮด์ (benzaldehyde) กับอะซีโตน (acetophenone) ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นมีดังนี้

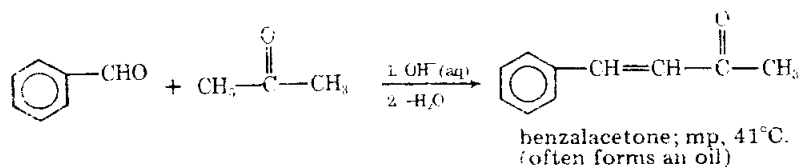


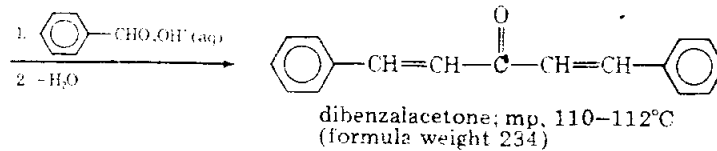
จะเห็นได้ว่าผลผลิตสุดท้ายของปฏิกิริยานี้คือ benzalacetophenone ที่เสถียรมากเพราะมีระบบคอนจูเกตต่อเนื่องกับวงอะโรเมติก เนื่องจากการขจัดน้ำออกเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วในปฏิกิริยานี้ ทำให้ไม่สามารถแยกอัลดอลที่เกิดขึ้นได้ นอกจาก benzalacetophenone ยังมีผลผลิตที่เกิดจาก self-condensation ของอะซีโตฟีโนน จะเห็นได้ว่าจำนวนผลผลิตที่ได้ในปฏิกิริยานี้น้อยชนิด เพราะเบนซาลดีไฮด์ที่ใช้ไม่มี α -ไฮโดรเจน ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าจำนวนผลผลิตที่เกิดจาก crossed aldol condensation ขึ้นอยู่กับสารตั้งต้นที่ใช้ ภาวะของปฏิกิริยา และความเสถียรของผลผลิต

ในทางปฏิบัติปฏิกิริยา crossed aldol condensation ที่มีประโยชน์ในการสังเคราะห์สารได้แก่ ปฏิกิริยาที่ให้ผลผลิตน้อยชนิดที่สุด

6.2 การเตรียม dibenzalacetone จากเบนซาลดีไฮด์และอะซีโตน

crossed aldol condensation ระหว่างเบนซาลดีไฮด์กับอะซีโตนในเบส จะได้ผลผลิตที่ต่างกัน 2 ชนิดขึ้นความเข้มข้นของสารตั้งต้นที่ใช้ ถ้าใช้อะซีโตนมากเกินไป ปฏิกิริยาจะสิ้นสุดที่ benzalacetone แต่ถ้าใช้เบนซาลดีไฮด์มากเกินไป จะได้ dibenzalacetone เป็นผลผลิตสุดท้าย ดังนี้





แม้ว่าปฏิกิริยานี้เป็น crossed aldol condensation แต่ผลผลิตที่เกิดขึ้นมีเพียง 1 ชนิดคือ benzalacetone หรือ dibenzalacetone เท่านั้น เพราะเบนซาลดีไฮด์ไม่มี α -ไฮโดรเจน จึงไม่เกิด self-condensation นอกจากนี้อะซีโตนซึ่งสามารถเกิด self-condensation ได้ diacetone alcohol จะมีสมมูลของปฏิกิริยาก่อนไปทางสารตั้งต้นมากกว่าผลผลิต สิ่งที่น่าสังเกตคือ อัลดอลที่เป็นผลผลิตในขั้นแรกของปฏิกิริยานี้จะไม่สามารถแยกออกได้เพราะโมเลกุลของน้ำถูกขจัดออกจากอัลดอลอย่างรวดเร็วให้สารที่เสถียรกว่า

ในการทดลองนี้ dibenzalacetone เตรียมได้จาก crossed aldol condensation ของอะซีโตน 1 โมลกับเบนซาลดีไฮด์ 2 โมลในสารละลายของโซเดียมไฮดรอกไซด์

6.2.1 วิธีทดลอง

ใส่เบนซาลดีไฮด์ 6 มล. อะซีโตน 2 มล. และ 95% เอทานอล 50 มล. ลงในกรวยแยกขนาด 250 มล. เขย่าให้ผสมกันดี แล้วเติมสารละลาย 10% โซเดียมไฮดรอกไซด์ 60 มล. ลงไป เขย่ากรวยแยกเป็นครั้งคราวประมาณ 15-20 นาทีเป็นอย่างน้อย ในการเขย่าแต่ละครั้งต้องระวังความดันในกรวยแยกด้วย สังเกตปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นได้ดังนี้ ชั้นแรกสารละลายจะใสและละลายเป็นเนื้อเดียวกัน ในเวลาต่อมาสารละลายจะมีลักษณะขุ่นขาวคล้ายนม และมีของแข็งสีเหลืองปรากฏให้เห็น กรองของแข็งที่ได้โดยใช้เครื่องกรองดูด ล้างด้วยน้ำ ปล่อยให้เครื่องกรองดูด ๆ น้ำออกจากผลผลิตให้มากที่สุด ปิดเครื่องกรองดูด แล้วใช้ปลายช้อนตักสารก้นให้ผลึกในกรวยบุชเนอร์ แยกออกเป็นก้อนเล็ก ๆ เติสารละลายที่เย็นของกรดแอสติกกล้วน 1 มล. ใน 95% เอทานอล 25 มล. ลงบนผลึก ทิ้งไว้ในลักษณะเช่นนี้ประมาณ 30-60 วินาที เปิดเครื่องกรองดูดอีกครั้งเพื่อดูดเอาสารละลายกรดผ่านลงสู่ขวดกรองดูด การล้างผลผลิตที่ได้ด้วยสารละลายกรดเพื่อขจัดโซเดียมไฮดรอกไซด์ที่อาจเหลือจากปฏิกิริยาและสารเจือปนที่อาจทำให้สารที่ได้มีลักษณะเป็นน้ำมันเมื่อทำการตกผลึกใหม่

ทำการตกผลึกสารที่ได้ในเอทิลเอซีเตต หรือใน 95% เอทานอล (ดูเทคนิคการตกผลึกใหม่)

จากบทที่ 2 หัวข้อที่ 2.4) ในการตกผลึกควรปล่อยให้สารละลายที่ร้อนเย็นตัวลงอย่างช้า ๆ จนถึงอุณหภูมิห้อง แล้วจึงนำไปแช่ในน้ำป่นน้ำแข็งต่อไป กรองผลึกที่บริสุทธิ์โดยใช้เครื่องกรองดูดล้างผลึกด้วยตัวทำละลายซึ่งใช้ตกผลึกที่เย็น ทำให้แห้ง ชั่งน้ำหนัก หาจุดหลอมเหลวและคำนวณผลได้เป็นร้อยละ

6.3 วิธีทดสอบสารที่เตรียมได้

ให้ทดสอบสารที่เตรียมได้กับสารละลาย 5% Br₂ ใน CCl₄ และสารละลาย 2% KMnO₄ ในน้ำตามวิธีทดสอบในบทที่ 4 หัวข้อที่ 4.5 รวมทั้งทดสอบกับสารละลาย 2,4-dinitrophenylhydrazine

6.3.1 ปฏิกริยากับสารละลาย 2,4-dinitrophenylhydrazine

ละลายสารที่เตรียมได้ปริมาณเท่าหัวไม้ขีดไฟ (0.1 กรัม) ใน 95% เอทานอล 2 มล. เติมสารละลายนี้ลงในหลอดทดลองที่มีสารละลาย 2,4-dinitrophenylhydrazine อยู่ 3 มล. เขย่าแรง ๆ ถ้าไม่มีตะกอนเกิดขึ้นทันที ให้ตั้งทิ้งไว้ 10-15 นาที และใช้แท่งแก้วชูดที่ผนังด้านในของหลอดทดลอง สังเกตและบันทึกผล

6.4 คำถามท้ายบท

1. เขียนกลไกของการควบแน่นแบบอัลดอลของสารประกอบคาร์บอนิลต่อไปนี้ ในภาวะที่เป็นเบส

- ก. 3-pentanone
- ข. tert-butyl methyl ketone (pinacolone)
- ค. phenylacetaldehyde
- ง. α -phenylpropionaldehyde
- จ. cyclohexanone

2. เขียนสมการแสดงผลผลิตหลักจาก crossed aldol condensation ของสารประกอบคาร์บอนิลคู่ต่อไปนี้ในภาวะที่เป็นเบส

- ก. propionaldehyde กับ formaldehyde

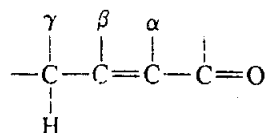
ข. propionaldehyde กับ benzaldehyde

ค. propionaldehyde กับ acetophenone

ง. acetophenone กับ acetaldehyde

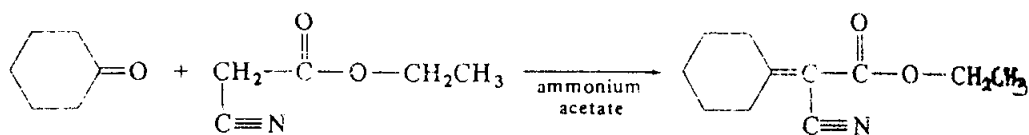
3. ทำไม α -ไฮโดรเจนในอัลดีไฮด์และคีโตนจึงมีสมบัติเป็นกรดมากกว่าไฮโดรเจนที่ตำแหน่งอื่น ๆ

4. γ -ไฮโดรเจนในสารประกอบข้างล่างนี้มีสมบัติเป็นกรด เพราะเหตุใด



5. เหตุใดการควบแน่นแบบอัลดอลของคีโตนที่ไม่สมมาตร (unsymmetrical ketone) เช่น 2-butanone จึงมีประโยชน์น้อยมากในการสังเคราะห์สาร

6. Cope reaction เป็นปฏิกิริยาที่มีกลไกคล้ายคลึงกับการควบแน่นแบบอัลดอล เขียนกลไกของ Cope reaction ต่อไปนี้



ผลการทดลองบทที่ 6
การเตรียม Dibenzalacetone

วันที่ทำการทดลอง.....

1. สารเคมีที่ใช้และผลผลิต

สาร	น้ำหนัก- โมเลกุล	น้ำหนัก (กรัม) หรือ ปริมาตร (มล.)	ความหนาแน่น	จำนวนโมล

2. วิธีทดลอง

ขั้นตอนการทดลอง	การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	

3. สมบัติทางกายภาพของผลผลิต

ผลผลิตที่ได้มีลักษณะดังนี้:

สถานะ..... สี.....

จุดหลอมเหลว..... °ซ น้ำหนัก..... กรัม

4. วิธีทดสอบสารที่เตรียมได้

รีเอเจนต์ที่ใช้	ผลการทดลอง
1. 5% Br ₂ ใน CCl ₄ 2. 2% KMnO ₄ ในน้ำ 3. สารละลาย 2,4-dinitro-phenylhydrazine	

สรุปผลการทดสอบสารที่เตรียมได้.....

.....

.....